

今週の話題：

<メッカ巡礼（ハッジ）のためのサウジアラビア旅行者の健康状態>

* 編集ノート：

この刊行は、サウジアラビアへの入国者に入国時の必要条件を知らせるためのものである。ただし、明記された全ての対策がWHOによって承認されていることを意味するというわけではない。

サウジアラビアの保健省は、2012年のメッカ巡礼とウムラ（小巡礼）シーズンの間、入国ビザ発行に際し以下の要求と勧告を出した。

I. 黄熱

(A) 国際保健規則 2005年に従って、黄熱のリスクがある国または地域から到着する全ての旅行者は、国境への到着の前の少なくとも10日前までに予防注射を受け、10年以上経過していない人であることを示す、有効な黄熱ワクチン接種証明書を提示しなければならない。

証明書がない場合、その個人はワクチン接種日、または感染の可能性のある曝露を受けた最後の日（いずれか早いほう）から6日間、厳密なサーベイランスの下に置かれる。

以下の国/地域は、黄熱伝播の危険にさらされている。

アフリカ、アメリカ地域（国名についてはWERを参照）

(B) 黄熱の影響を受けた国から入国する航空機、船、その他の輸送手段は、それがWHOにより推薦された方法に従って駆虫を実施したことを示す証明書を提出するように要請されている。国際保健規則 2005年に従って、全ての入港する船は、所管官庁に有効な船の衛生証明書を提出するように要請されている。

黄熱伝播に対するリスクのある地域から到着している船は、検閲を受けることを要請されるかも知れない。

II. 髄膜炎菌性髄膜炎（流行性脳脊髄膜炎）

(A) 全入国者に向けて

全訪問者は、サウジアラビアへの到着の少なくとも10日前から過去3年以内に発行された、髄膜炎に対する四価のワクチン（ACYW135）でのワクチン接種の証明書を提示することを要求される。訪問客の起點国での責任当局は、「成人と2歳以上の小児が、四価の多糖ワクチン（ACYW135）の1回量を与えられている」ことを確実にしなければならない。

(B) アフリカの髄膜炎ベルト諸国からの入国者に向けて

上記の要求に加えて、保菌者割合を下げるために、入国の港で化学予防が実施される。

成人はシプロフロキサシン錠剤（500mg）を投与され、小児はリファンピシンを投与され、妊婦はセフトリアキソン注射を受ける。

(C) 国内の巡礼者とハッジの労働者

四価のワクチン（ACYW135）の予防接種は、以下の人に必要である。

- 過去3年間に予防注射を受けていないメディナとメッカの全ての市民と居住者；
- ハッジを行う全ての市民と居住者
- 過去3年に予防注射を受けなかった全てのハッジの労働者
- 入国地点で働く、またはサウジアラビアの巡礼者と直接接する全ての人。

III. 灰白髄炎（ポリオ）

(A) ポリオ流行諸国と再伝播諸国から到着する全ての旅行者は、経口ポリオウイルスワクチン（OPV）の1用量を投与されなければならない。サウジアラビアへの入国ビザの申請には、出発の少なくとも6週前の時点でのOPVワクチン接種の証明が必要である。これらの旅行者は、また、サウジアラビアへの到着と同時に国境地点でOPVの1用量を投与される。ポリオウイルスの再輸入のリスクが高い最近の流行諸国、すなわちインドからの旅行者にも同じ要件が当てはまる。

(B) 過去12か月（2012年2月中頃現在）、灰白髄炎の輸入症例またはワクチン由来の循環ポリオウイルス（下のリストを参照）が存在する諸国からサウジアラビアへ旅行している15歳未満の全ての訪問客は、OPVまたは不活化ポリオウイルスワクチン（IPV）で灰白髄炎に対する予防注射を受けなければならない。OPVまたはIPVワクチン接種の証明が、入国ビザに対する出願の6週間前に必要である。以前に免疫したか否かにかかわらず、サウジアラビアに到着している15歳未満の全ての訪問客も、国境地点でOPVの1用量を投与される。

野生型ポリオウイルス輸入またはワクチン由来の循環ポリオウイルスに関連したポリオ症例は、中国、中央アフリカ共和国、コートジボアール、ケニヤ、マリ、ニジェール、ソマリア、そして、イエメンで、過去12か月の間に登録された。

IV. 季節性インフルエンザ

サウジアラビアの保健省は、国際巡礼者が、サウジアラビア王国到着の前に季節性インフルエンザに対して予防注射を受けておくことを推奨している。特に、リスクが高まった重症の合併症を有する人（例

サウジアラビアの保健省は、国際巡礼者が、サウジアラビア王国到着の前に季節性インフルエンザに対して予防注射を受けておくことを推奨している。特に、重篤な合併症のリスクが高い人（例えば 65 歳超の高齢者、慢性呼吸器疾患または心臓疾患、肝不全あるいは腎不全、神経筋疾患あるいは糖尿病を含む代謝疾患、または HIV 感染または免疫抑制療法のようなさまざまな理由による免疫不全状態のような、以前から存在する病的状態を有する人）。妊婦に対するワクチン接種も考慮される可能性がある。

サウジアラビアでは、季節性インフルエンザワクチンは、国内の巡礼者、特に以前から存在する健康上の問題をもつ人々と、ハッジの地で働いている全ての保健スタッフに推奨される。

V. 健康教育

起点国の保健当局は、感染症の症候、伝播方法、合併症と予防の手段に関して巡礼者に情報を提供することが要求される。

VI. 食物

ハッジとウムラ実行者は、サウジアラビアに生の食物を持ち込むことは許されない。

適切に缶詰にされたか密封された、あるいは見て簡単にチェックできる容器に保管された食物のみ、旅行の期間中、1 人の人に対して十分な少量だけ許可される。

VII. 国際的な集団発生への対応

全ての旅行者において、ワクチンで予防できる疾患に対する最新の予防接種が、強く推奨される。最近再流行した麻疹、風疹については、今年度のハッジとウムラ中の広範囲にわたる集団発生を避けるために、その両方のワクチンに対して、特別な注意喚起が必要である。海外旅行の準備は、旅行者に免疫状態を確認する機会を提供する。不完全な免疫しかない旅行者は、国の予防接種スケジュールで推奨されている定期接種（通常、ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ、麻疹、流行性耳下腺炎を含む）を受けることができる。それに加えて特定の旅行に必要なもの（例えばハッジのための髄膜炎菌の予防接種）もある。

「国際旅行と健康 2012 年」で、WHO は、旅行者が 2 回以上のワクチン接種により麻疹に対する免疫を、1 回のワクチン接種により風疹に対する免疫を確実にすることを推奨している。

国際保健上の懸念となる公衆衛生上の緊急事態が起きた場合、または、国際保健規則 2005 年版の下で通知の対象となるいかなる疾患の集団発生の場合でも、サウジアラビアの保健当局は、WHO と協議の後、巡礼の間、あるいは巡礼者が自国に帰国する際、感染の広がりを避けるのに必要な（上記の対策に含まれない）追加の予防措置をとる。

問い合わせは、サウジアラビアの予防医学担当の保健省副大臣補佐（e メール：zmemish@yahoo.com）まで。

<ワクチン安全性に関する世界諮問委員会（2012 年 6 月）>

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会（GACVS）は、潜在的に世界的重要性をもつワクチン安全性の問題について、独立した、科学的に厳密な助言を提供するために、WHO によって設置された。2012 年 6 月 6～7 日にスイスのジュネーブで、第 26 回会議を開いた。

以下の特定トピックについてレビューした。

- チメロサールの安全性
- アルミニウムアジュバントの安全性
- 妊娠中のインフルエンザワクチンの安全性プロフィール
- また、ワクチンの市販後医薬品安全性監視について、以下 3 つの一般的な問題をレビューした。
- 妊娠中と授乳中の予防接種の安全性
- ワクチン接種後有害事象（AEFI）の重篤症例に対する因果関係評価
- AEFI のモニタリングのための核となる変数

* ワクチンのチメロサル :

1999 年に、チメロサル含有ワクチンで免疫後の水銀に対する曝露に関しての懸念がアメリカ合衆国（USA）で広がった。これは、USA の乳児の初回予防接種スケジュールでの水銀の累積量が、メチル水銀に対して環境保護局が設定した推奨閾値を上回ったという算出に基づいた。チメロサルを含まないワクチンのみを用いるという USA の政策決定は、チメロサルはエチル水銀しか含まないが、エチル水銀とメチル水銀が同じ薬物動態をもつと仮定して設定された、予防原則に基づくものである。

2002～2008 年の間に、GACVS はチメロサルに関して、いくつかの薬物動態学的、疫学的研究をレビューした。未熟児および低出生時体重乳児を含むヒトの乳児の薬物動態学的データから、「エチル水銀の半減期が 3～7 日であること、また、エチル水銀は大便中に効率よく排出され、レベルがワクチン接種 30 日以内にベースラインに戻ったため、血中に長期間は蓄積しない」ことが確立された。

2012 年 6 月の会議でも GACVS はチメロサールの安全性に関して最新の情報をレビューした。包括的レビューの結果、ワクチン接種後の水銀血中濃度またはチメロサル投与の健康影響を扱っている論文が

28 あった。チメロサルと神経発達上の障害との関連を示唆する3つの地域相関研究が、方法論的欠陥を孕んでいることが明らかになった。加えて、大部分のワクチンからチメロサルを除去したにもかかわらず、USA で診断される自閉症の症例数が持続的に増加したことは、因果関係（曝露基準と除去基準を満たす）に強く相反するものであった。他の、より頑健なデザインの疫学研究でも、神経発達上の障害との如何なる関連も確認できなかった。

最近発表された論文でも、早期産や低体重出生児を含むすべての集団において、エチル水銀の血中半減期は3~7日であることが確認された。米国食品医薬品局（FDA）によるヒトのチメロサルの累積毒性に対する量的リスクアセスメント・モデルもレビューした。この方法論は、エチル水銀の薬物動態モデルに基づいており、投与量、血中及び脳での濃度、毒性の関連を実験動物やヒトで評価するためのフレームワークを提供する。このフレームワークを用いて、GACVS は、『実験動物でもヒトでも、毒性研究は、ワクチンのチメロサルの累積によって、血中や脳でのエチル水銀濃度が毒性発現レベルに達しないことを示唆するので、ワクチンのチメロサルと神経毒性が関連することは生物学的にもっともらしくない』と結論した。

現在の証拠に基づいて、GACVS は、ワクチンのチメロサルの安全性についてのこれ以上の研究は正当化されないし、これまで得られている証拠は、不活化ワクチンに対する保存剤としてチメロサルの使用の安全性を強く支持すると考えている。GACVS は、その逆を示唆する追加証拠を考えるには、科学研究に要求されるのと同じくらい高い水準の疫学的で因果的な推論を使った研究に基づくべきと信じる。チメロサルは世界中で何百万人もの人が命を救うワクチンにアクセスできるようにするし、今日までのところ、より安全で同じくらい有効な代替物は、多くのワクチンについて、他には見つかっていないのだ。

* アルミニウムアジュバント :

GACVS は、ワクチン中のアルミニウムは自閉症スペクトラム障害と関連していると主張する2つの論文と、アルミニウム含有ワクチンの米国 FDA 薬物動態学的モデルによる量的リスクアセスメントから生じた証拠をレビューした。GACVS は、これらの2つの研究にひどく欠陥があると考えている。核となる議論は、これらの研究が、いくつかの国でのワクチンのアルミニウム含量と自閉症スペクトラム障害の割合の地域相関比較に基づくということである。一般に地域相関研究は因果関係の確証に使えない。なぜなら、地域相関研究は個人における曝露と結果を結びつけないからである。したがって、地域相関研究の価値は、第一に仮説形成にある。しかし、これら2つの研究には、仮説形成についての潜在的な価値を制限する、付加的な問題点いくつもある。その中には、アルミニウムと神経学的な疾患の既知の関連についての正しくない仮定、国によっては自閉症スペクトラム障害の有病割合の正確さが不確実なこと、ワクチン接種スケジュールの正確さとその結果として計算されるアルミニウム投与量の正確さが国によって異なることが含まれる。

GACVS は、ワクチン中のアルミニウムについて米国 FDA リスクアセスメント・モデルをレビューした。FDA の計算は、腸管吸収とワクチンの注射部位からの取り込みを調整することによる、最近出版されたアルミニウムのリスク評価を考慮している。このFDAの分析は、アルミニウムを含むワクチンの注射にともなうアルミニウムの身体負荷は、低体重出生児についてさえ、経口で摂取するアルミニウムに基づく米国の安全性基準値を決して超えることがないことを示した。GACVS は、この包括的なリスク評価が、ワクチン中のアルミニウムの安全性の臨床試験と疫学的な証拠をこれまで以上に支持すると結論している。ワクチン中のアルミニウムの薬物動態学研究は、いまま進んでおり、このモデルを妥当性検証し改善する手段として奨励されるべきである。

* 妊娠中や授乳中のワクチンの安全性 :

予防可能な疾病による母体や胎児の罹患や死亡を減らす可能性があるワクチンが、いくつか利用できる。妊婦や子供の罹患や死亡のリスクを高める予防可能な疾病に対する最適な防御は、妊娠中のワクチン接種の結果として理論的には胎児に影響するかもしれない、奇形、流産、死産その他の有害作用のリスクと差し引きして考慮されるべきである。妊娠中にワクチン接種によって誘発される母親の抗体は、能動的に胎児へ移されて、出生後、幼児に受動的な防御を授ける。GACVS は、妊娠中と授乳中の女性に対するいくつかの重要なワクチンの安全性プロフィールをレビューするための分科会を最近設立した。この委員会は、後述するインフルエンザワクチンについて利用可能なデータをレビューすることに加えて、2008年6月に実施されたレビューを補足するために、妊娠女性に対して不注意で投与されてしまった風疹ワクチンを含むワクチンについて蓄積された安全性データもレビューした。GACVS は、妊娠中のワクチンの使用に対して、胎児の有害な転帰は確認されず、データは非常に安心させられるものであったと結論づけた。感染リスクのある母親と幼い乳児を守ることは、世界中の多くの集団に影響している感染症による罹患や死亡の減少を達成するのに決定的に重要である。

* 妊娠中のインフルエンザワクチンの使用 :

インフルエンザという病気のリスクが妊娠女性の間で徐々に認知されるようになり、母体へのワクチン

接種の乳児への利益をサポートする証拠が増えてきたので、委員会は、臨床試験、観察研究、自発的な報告から、インフルエンザワクチンの利用できる安全性データをレビューした。このデータにより、妊娠中に行われるアジュバントのない三価の不活化季節性インフルエンザワクチンの安全性が確認された。

USA の例では、妊娠の結果が、1997 年から 2002 年間の Vaccine Safety Datalink で、45,866 人の対照者と比較して 3,719 人の予防注射を受けた妊婦において評価された。1990 年から 2009 年の間に、USA では推定 1,180 万人の妊娠女性がワクチン接種を受けた。それに加え、自発的な報告をレビューしたところ、母体死亡は見当たらず、妊娠への有害事象や胎児がどうなったかについて想定外のパターンも見られなかった。バックグラウンド割合と比べて、妊娠が悪い結果になるリスクの増加もなかった。2009 年のインフルエンザ A (H1N1) pdm09 パンデミックの間の大規模な評価では、妊婦に使われる時、アジュバント添加および非添加インフルエンザワクチンの安全性が支持された。全体として、安全性プロフィールは妊娠していない成人の季節性インフルエンザワクチンと同程度で、催奇形性または妊娠結果に関して他のいかなる否定的な影響があるという証拠もなかった。妊娠女性におけるインフルエンザワクチンの数少ない研究からの予備的なデータにより、妊娠女性へのワクチン接種が、この脆弱な集団への予防効果をもたらすだけでなく、低体重出生児の減少と、幼児におけるインフルエンザ関連肺炎の有意な減少を含む肯定的な影響も確認された。

* ワクチン接種後有害事象 (AEFI) の因果関係評価 :

AEFI、とくに重篤とも考えられるか、公衆衛生上の重要性をもつか、ワクチン接種計画が崩壊するようなものについて、原因が何によるのかということは、ワクチンの安全性を確認するために決定的に重要である。2005 年に、WHO は重篤な AEFI (集団を含む) に対する、系統的で標準化された因果関係アセスメント過程についての「覚え書き (aide-memoire)」を発表し、国の予防接種計画や規制当局や薬品警戒あるいはサーベイランス部局のスタッフが個々の因果関係評価に用いるための方法を提供した。7 年後、現場でのその使用には、以下を含むいくつかの限界があることがわかった。それらは、因果関係評価を実行するのに必要な要素のより詳細なガイダンスの必要性、ワクチンに対する有害事象の関連の尤度を分類するために用いられる用語上の混乱、因果関係を確立するためのパラメータの不完全な使用である。

2010 年 12 月、GACVS が因果関係評価システムをレビューすると決定したのにもなあって、専門調査委員会が設立され、「覚え書き」をレビューし、異なる資源と能力をもつ国々によって用いられる際に、単純で、客観的で、順応性がある証拠に基づく方法を開発した。薬品と生物の因果関係を決定するために用いることができる最も革新的な方法を徹底的にレビューした後に、因果関係の追加の構成要素を取り入れるアルゴリズム (訳注: 問題解決のための段階的手法) 的な枠組みが設計された。この指針は、USA が利用できる臨床予防接種安全性評価 (CISA) ネットワークが新しく開発したアルゴリズムと、国際医科学機構評議会 (CIOMS) によって提案された AEFI の新しい定義の後、調和がとれたものとなった。

新しく WHO が提唱した方法では、各国の委員会が、AEFI の症例レビューを行い、完全性と情報の質のためにサーベイランスシステムによって報告される重症例をスクリーニングして因果関係を評価することができる。これにより、評価の客観性が確実にされた。不完全と考えられる症例は、付加的な症例検討とレビューへと方向付けられる。因果関係評価の要素を含むチェックリストが含まれ、委員会または評価者が症例レビューに必要な証拠を集めるガイドとなる。(証拠集めが) 完了したら、アルゴリズムに従って、その AEFI が予防接種と関連することと整合性があるか不整合かを決定することができる。証拠が足りなければ因果関係は決定できない。この新しい文書のやり方で調査された AEFI 症例のレポジトリ (訳注: 貯蔵庫) は、決定的に重要と考えられ、将来の兆候を発見したり付加的な疫学研究が必要かどうか決定するために推奨される。

GACVS は、この新たに開発された方法の境界条件を認識している。主として、新しく従来知られていなかった AEFI が潜在的にワクチン接種と関連しているときに、それを関連づける能力の限界と、個々の症例について利用できる情報が不十分であることによる制限である。しかし、この新しい AEFI の因果関係評価システムは、関係者が意思決定プロセスの性質を理解し、その有効性を改良するために指針の将来の評価への道を開くことができる、標準化されて透明性のある方法を提供するであろう。GACVS は、この新しい WHO の AEFI 因果関係評価アプローチが、最終版が出たらできるだけすぐに公開されるべきであり、各国でワクチン接種スタッフがこのアルゴリズムを現場テストできるようにするための補足資料と簡単なソフトウェアが開発されるべきと推奨してきた。最も重要であると考えられる次のステップは、アルゴリズムをプログラムコード化し、それを使用することで各国 (のスタッフ) を訓練するための小冊子の開発である。GACVS は、分科会がその成果物をさらに発展させることを奨励し、分科会の作業プロセスを支持している。

* AEFI モニタリングのための中心的な変数 :

AEFI に調和したデータを集めることによって、よりよい比較ができ、ワクチン安全性サーベイランス

システムからの知見とプールした分析もできる。各国と独立系専門家のネットワークが協力して、中心変数の予備的リストが提唱されていた。続いて、このリストは国際的な薬品モニタリングのためのWHOプログラム（ウブサラモニタリングセンター）からの報告フォームと比較され、どの変数が現在の報告フォームで把握できるのかが検証された。この作業を通して、以下のことが明らかになった。

1) ワクチンの安全性モニタリングには、適切なAEFIサーベイランスのために必要な変数の型により特化したツールが必要である。

2) 疑わしい薬の反応を報告するために開発された現在のウェブベースのインターフェイス（VigiFlow）は、AEFIの報告に適合していなければならない。

これらの問題に取り組むために、2011年12月にGACVSは、より単純でワクチンに特化したユーザ・インターフェイスを開発してAEFIデータを入力することを提案した。GACVSの分科会の一つは、2012年6月の会議で進行中の活動の現状を発表した。

・ 基本および高度なAEFI情報の収集：

兆候発見のために、データ収集ツールはできる限り単純なままにしておくべきと認識されている。しかし、兆候が検出された場合や、あるいは重篤なAEFIの症例については、ワクチンとの関連について引き出される推論をしたり、さらなる調査や行動の必要性を評価するために、追加データが本質的に重要である。小委員会は、GACVSに、いかなるAEFIに対してでも収集しなければならない22個の中心変数（基本的情報）と、より詳細な症例のチェックのための追加の33個の変数（高度な情報）を提示した。収集された基本情報には優先順位をつける必要がある。国が違えば、AEFIデータ収集、照合、伝達、分析、フィードバックシステムも異なるからである。

提案されたアプローチでは、決定的に重要と認定された10個を含む基本的で最小限の22の変数を提唱している。この単純な構成では、適当なAEFIサーベイランスシステムがまだない国がシステムを開発するのを奨励することが期待される。報告ツールは、疑わしいワクチンのすべてに関連する詳細を含むワクチン辞書同様、徴候、症候または診断を記録するために使われる用語を標準化するためWHO-ART辞書を含むことが提案される。高度な情報としては、例えば、予防接種キャンペーンにおいてか定期予防接種プログラムにおいてか、母乳哺育なのか哺乳瓶哺育なのか、既に受けた予防接種の状況といった事象報告の性質と頻度が提案されている。

・ Vacciflow：

「VacciFlow」は、予防接種プログラムの失策を含むワクチン関連のAEFIデータの入力を容易にするために、薬品に特有のVigiFlow 4.2を対応させたものとして開発される予定である。理想的には、「VacciFlow」は国の規制当局とワクチン接種プログラムスタッフの両方が使うことになる。GACVSは、この新しいインターフェイスを最小限の能力のコンピュータや携帯電話技術で動作可能にする可能性を奨励している。「VacciFlow」で作られる3つの可変な水準があることによって、国レベルのユーザや国より下位のレベルのユーザが、それぞれのレベルでの行動に利用可能なデータを分析し利用することが可能になる。報告の状態について、報告者への自動フィードバックが内蔵される。現存するAEFI報告システムを、この核となる変数集合で提案されているデータに合わせて適応させる（修正するには、多くの国で教育および普及努力が必要となる。やがて公開される「VacciFlow」は、きわめて単純でユーザフレンドリーなものとなり、局地的に集められた情報に対して個別に仕立てた調整ができるようになる。

（谷垣佑樹、傳秋光、中澤港）