

今週の話題：

<ワクチンの安全性に関する世界諮問委員会（GACVS）の報告の付録 2015年6月10-11>

*CYD-TDV デング熱ワクチンの安全性：

CYD-TDVはテトラ価で減毒し、得体の知れないデング熱ワクチンは、黄熱病17Dの背骨においてSanofi Pasteur によって開発された。Phase III臨床試験で決められたスケジュールは、ワクチン（0、6と12カ月に）3回の服用を含むことだ。アジアとラテンアメリカにおいてPhase II 3試験から2件の結果（CYD14; 2-14歳の10,275人の子供たち）、（CYD15; 9-16年の20,869人の子供たち）が、2014年に発表された。ウイルス学的に、慢性デング熱に対するワクチンの有効性は、それぞれ、56.5%と60.8%であると推測された。血清タイプによってワクチンの有効性は、第1回接種と同じ時期の血清地位や、両研究における重症度、アジアにおけるPhase III の年齢によって変化した。重要でない有害事象、求められる組織反応、接種反応や有害事象の被験者の割合は、プラセボレシピエントと比較してCYDワクチン被験者において僅かに高かったが、統計学的に有意ではなかった。

Sanofi Pasteur は、治験で観察された長期フォローアップの最初の年からのデータを含むワクチンの安全性と効能を示すように求められていた。（LTFU、1年ポストをはじめて服用3件）。CYD14（アジアの研究）におけるLTFU長期フォローアップの最初の1年に、LTFU開始3回接種後の年、重度のデング熱で入院した2-5歳の最も若い集団と9歳以上のリスクが見られなかった集団との不均衡が示されたことで、この年齢の範囲で現在利用可能な観察期間でこのような不均衡は示されなかったため、ライセンス要求のために9歳以上をカットオフ値と定め、このような対照群と比較してCYD予防接種を受けるグループにおいて有意に高かった。最も若い年齢層（2-5歳）の入院した重度のデング熱ケースのアンバランスと9歳以上のグループの同一のリスクが見られなかったこのシグナルがあれば、この年齢の範囲の観察期間で不均衡が示されなかったため、同社は、事後の分析に基づいて、ライセンス取得のために9歳以上をカットオフ値と決めた。CYD14、CYD15において9歳以上の入院したデング熱の相対危険度はLTFUの最初の年ではそれぞれ0.57（95%のCI：0.18、1.86）、0.53（0.25、1.16）だった。

デング熱で入院したケースはLTFUの最初の年に比較的少ない数であったが、GACVS は2-5歳の住民で相対危険度の増加を認めた。示されたデータに基づいた改訂年齢にも関わらず、GACVS は入院に関係したリスクの増大に結びつく可能性のある要因を理解すること及び年齢に加えてもしくは、年齢に代わって特に重度デング熱の重要性を強調した。他の仮説では、ワクチンの時点での血清状態の理解は、血清学的にナイーブで先の感染学の免疫を促進する可能性のあるリスクを考慮している参加者におけるワクチンの低効果が批判的に与えられる。これがよりよく理解されて特徴づけられるまで、GACVS はこの年齢層で完全に危険を評価することができない。GACVS はまた、危険を提案された徴候（9-60歳）以下のすべての年齢層を含んだリスクを考慮した。3回服用後2年を調査したその他全年齢層において（デング熱ウイルスへの先の露出を識別することなく）デング熱のリスクがワクチンの投与者で低かったことを、現在のデータは示す。さらなるデータは、この効果が時間とともに持続するかどうか判断するために重要である。GACVS はまた、ワクチン投与の際に血清学的にナイーブである高齢者において、入院を余儀なくされるデング熱の危険性によりモニタリングする重要性を強調した。これは、特に増大しているワクチンの観察時間としての臨床データのさらなる実験を要求する。

委員会は、より若いアジアの子供たちの間で観察されるケースにより多数に関連するメカニズムをさらに理解する重要性を強調した。これは、会社によって提案された両方の地域とそれぞれの年齢層にとって管理された試験のフォローアップを継続的に続行する環境を対象とされるだろう。これに加えて、会社の危機管理計画で提案されるように、他の年齢適切なワクチン（妊婦と免疫性に妥協した個人用の危険グループの間のワクチンの安全だけでなく）で、委員会も共同管理に関するさらなる情報の必要性を認めた。

（同社が広い年齢の範囲で製品を使用するつもりで）さらなる安全性のデータが高齢者（特に45歳以上）に生成されなければならない点に、GACVS も注目した。

<ナイジェリアの灰白髄炎根絶への前進、2014年1月-2015年7月>

1988年世界ポリオ根絶計画発信以来、WHOの6のうち4つの地域でポリオフリーと保証された。アフガニスタンとパキスタンと共に、ナイジェリアは、野生型のポリオウイルス（WPV）の伝染が止められなかった3カ国のうちの1つである。2003-2013の間、北ナイジェリアは、ポリオフリーだった26カ国の再度WPVの貯留池となっていた。ナイジェリア政府はWPV感染を絶滅する努力を強化するために国家ポリオ根絶非常事態プランを開始した。このレポートは前のレポートを更新して、ポリオ根絶活動を記載する。そして、2014年1月から2015年7月の間にナイジェリアにおけるポリオ根絶活動とその経過を記述している。

2014年の同時期の6症例と比較して、WPVによる灰白髄炎の症例は、2015年に現在までナイジェリアで報告されなかった。最新の報告されたWPVタイプ1（WPV1）ケースの麻痺の発症は、2014年7月24

日だった。2014年の同期間のcVDPV2, 20症例と比較して、2015年に報告されたワクチン由来のポリオウイルス・タイプ2 (cVDPV2) の循環ケースは1つだけだった。218の標本による検査室の最終結果は、ナイジェリアがポリオ特有の国というWHOのリストからまもなく除外されることとなるかもしれない。プログラムに残されている大きな課題は、以下を含む。活発なWPV伝染をなくすために政治的な支持とプログラム資金提供を継続すること、若干到達するのが難しい地域で人口免疫の高水準を維持すること、そして、北東州の安全が約束された地域の子供たちにアクセスすること。

*** ワクチン活動 :**

ナイジェリアの定期予防接種プログラムは、出生時、生後6、10、14週間目に三価経口ポリオワクチン (tOPV) 予防接種を含む。2014年に、WHOと国連児童基金 (ユニセフ) は、12ヵ月以下の子供たちのtOPV (tOPV3) の3回服用の、国際並及率66%であると見積もった。2015年2月に、プログラムは、ポリオ・リスクの大きい州を優先させる段階において不活性ポリオワクチン (IPV) を導入し始めた。この導入は、tOPVからbOPV (含むOPVタイプ1と3) へシフトしたスイッチ以前にOPVを使用している全ての国においてポリオウイルスタイプ2に対する免疫供給するグローバルな計画の一部である。

2014年1月から2015年6月まで、14の補足的な免疫活動 (SIAs) が、実行された。cVDPV2出現のリスクが高い地方政府地域 (LGAs (地区に等しい)) がタイプ2を含むtOPVを使う間、地域別SIAsのほとんどは二価OPV (bOPV (タイプ1と3つのワクチンのウイルスを含む)) を使った。この期間中、4つの全国規模のSIAsのうち、1つはtOPV、1つはbOPV、2つは、ポリオ・リスクのプロフィールが異なる州においてbOPVまたはtOPVの組合せを使った。2014年6月から2015年5月まで、tOPVとIPVを提供しているSIAsは、リスクの高い州に選択され、LGAsで行われた。この期間中、IPVの服用は合計440万回投与された。

報告期間中SIAsの質を高めコミュニティを更に参加させるために継続使用の説明を含め多くのストラテジーが実行された。<ダッシュボード> ツール、<直接観察されたポリオワクチン接種>、<健康キャンプ>、ボランティア・コミュニティモビライナー、宗教上やトラディショナルなリーダーに子供たちのワクチン接種に同意しない親たちを減らすことのアシストを続けているポリオ生存者等による社会的な促進が進行している。SIAsが、Borno、Yobeと北Adamawaの州で増加している間、反乱のある地域がアクセスを妨げてはいるが更なる革新的戦略は実行され続ける。(地図1) これらは継続的な基盤の上でコミュニティの各戸にOPVを配達する女性から成る<永続的な健康チーム>を含む通過点ワクチン接種：国内で住むところがなくなった人のためのキャンプでのワクチン接種：正常にアクセスできない地域に<短期間隔>時間限定通行を利用し、SIAsは、栄養失調治療センターに出席している子供たちへ予防接種した。

地図1：2014-2015年1月Borno, Yobe地域, 北ナイジェリアにおける接近困難なエリア (WER参照)

調査を受ける地域のOPV範囲が90%の閾値以上であるかどうかを推定するために多く品質保証サンプリング (LQAS) 調査を使って、SIA品質は評価される。2014年1月から2015年6月の間、11のハイリスク州で、LQASを行っているLGAsの数は207から226に増えた。同期間、LGAsの割合が90%の閾に達しているか、超えているかで47%から75%に増加し、また、LGAsの割合が80%-89%の閾で34%から22%に減少した、そしてLGAsの割合が80%未満の閾で18%から3%に減少した。

*** ポリオウイルスサーベイランス :**

急性弛緩性麻痺状態のサーベイランス：ポリオサーベイランスは、急性弛緩性 (AFP) ケースの探知と検査室のウイルス分離によるポリオの確認に拠る。AFP調査の質は、2つの基本的な指標で測定される。1つは15歳以下の100,000人の人口のうち、非ポリオAFPのケースが少なくとも2例に達しなければならないというAFP (NPAP) 率とAFP例の80%以上から採取した十分な便検体の収集である。2014年のナイジェリアのNPAP率は100,000人につき14.8%で、AFPケースの97%は十分な便の検体が収集された。2015年は、年間NPAP率は、AFPケースの99%から収集された検便の100,000人のうち13%だった。11のリスクの高い国全土は、2014年に両方の指標標準を上回って、2015年には続行を予定する。両方の標準を満たしたこれらの州の中でLGAs報告の割合は、2014年で98%から2015年で93%と減少した。BornoとYobe州 (新しい報道サイトを加えて、コミュニティ情報提供者の数を増やし、国家レベルサーベイランスを強化する努力が行われた。毎週モニターすることを含む) 中の不安定な治療地域で監視を強化させられた。これらの努力の結果、15歳以下の100,000の人口につき2015年のNPAP率は、Bornoでは、17.0%とYobeでは27.7%だった。(地図2)

地図2：2014-2015年1月Borno, Yobe地域, 北ナイジェリアにおける非ポリオ急性弛緩性麻痺の症例報告 (WER参照)

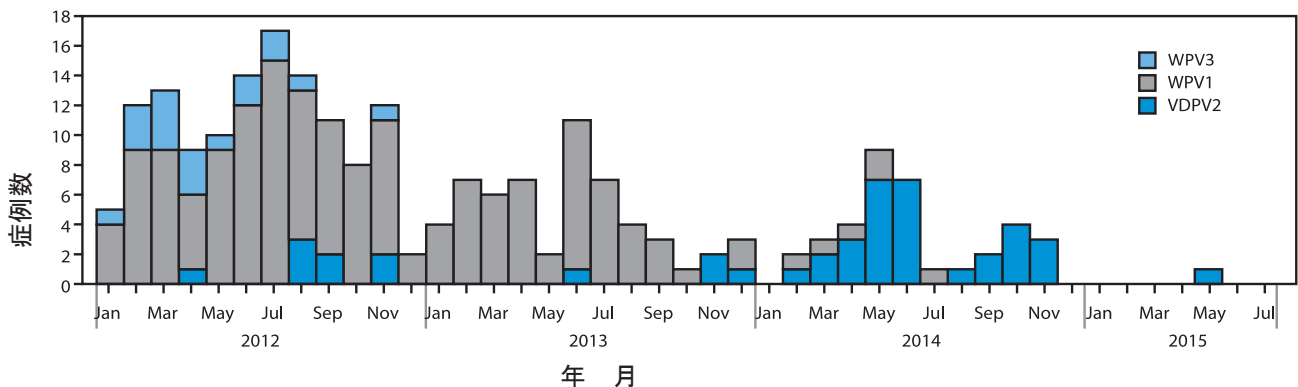
環境サーベイランス：AFP調査は2-4週毎の家庭排水からポリオウイルステストのサンプル収集を伴った環境調査によって補われている。2015年7月までには、環境調査は、ナイジェリアの38の場所で行われた：Borno (4)、Kaduna (3)、Kano (5)、Lagos (5)、Sokoto (4)、連邦区Territory (2)、Kebbi (3)、Ktsina (3)、Jigawa (3)、Yobe (3) とAdamawa (3)。2014年に、WPV1はKadunaで5

月に収集された1つの汚水サンプルで発見された、そして、cVDPV2は54の汚水サンプルで発見された：Kano（7月）から14;Borno（6月）から13;Sokoto（8月）から12;Kaduna（10月）から11;Ktsina（10月）から2;各々JigawaとYobe（11月）から1。IPVの導入と国のSIAsのtOPVの使用後、Bornoは2014年中頃の後には、さらなる陽性の環境サンプルはみられなかった。2015年1月から7月の間、3月4日にKadunaで集められた1つの汚水サンプルで、cVDPV2が確認された。

* 灰白髄炎の発生：

WPVとcVDPV発生率：2015年のデータでは、WPV1による灰白髄炎の症例は、全国的に報告されなかった。6症例のWPVが、2014年に報告された。2013年には53例、2012年には122例だった。最後に報告されたWPV1例の麻痺の発症は2014年7月24日だった。WPVタイプでない3症例は、2012年11月（図1）から報告された。2014年のWPV1ケースは、Kano（5つのケース）とYobe州（1つのケース）に地理的に限られていた。cVDPV2は、2013年の4例と比較して2014年は30例が報告された。2014年の同時期の21例と比較して、疑似ポリオAFP6例が2015年には報告された。全体として2014年に、ポリオ互換35例が報告された。

図1 野生型ポリオウイルスtype1 (WPV1)、野生型ポリオウイルスtype3 (WPV3)、ワクチン由来のポリオウイルスtype2 (VDPV2)の症例数、月毎、ナイジェリア、2012, 1-2015, 7



ゲノム・配列解析：2012年以降、ナイジェリアのWPV1遺伝的多様性は、減少した。WPV1の8つの遺伝子の一群は、2012年（4つは2013年までに発見された）に発見された。これらのうち、2つの活発な集団は、2014年に発見された。orphan「孤児」ウイルス分離株の発見は、調査データでは示されなかったであろうAFP調査の質とギャップを示すかもしれない。Orphan WPV1分離株の数は2012年に103分離株配列のうち10、2013年に53のうち10、2014年に6のうち2であった。Orphan cVDPV2分離株の比率は2014年には7.8%で2013年の6.8%と類似していた。2014年と2015年にKaduna州（出現グループKDS-1）を循環していたウイルスに、2015年に報告される唯一のcVDPV2ケースは、遺伝的にリンクしている。過去10年間循環していた出現グループ（ナイジェリア2005-2008年）とはリンクしていない。これは、KDS-1ウイルス発現と関連した最初のAFPケースである。他の全てのKDS-1ウイルス分離株は、環境サンプルで検出された。2015年に、1つの陽性環境サンプル（配列が分離株である7つのうち）は、2015年3月にKaduna州のサンプル・サイトから収集された。分離株には1.5%以上（孤児ウイルス）のヌクレオチド違いがあって、ナイジェリア2005-2008年に発生集団に遺伝的にリンクされた。

* 考察：

ポリオ緊急作戦センターを設立して、2012年に世界的なポリオパートナーによってサポートされた国家非常事態ポリオ根絶アクションプランを実行してから、ナイジェリアはWPV1によって灰白髄炎ケースの発生が徐々に減少していた。SIA品質を改善するために実行された戦略と到達困難な子供たちへのアクセスが増えていったことの成功は、徐々に改善されたLQAS調査データに反映されている。2012-2014年の間にWPV1の遺伝的多様性が減少し、サーベイランス実行指標が国家レベルで合致したが、ウイルス学的データは2014年でさえAFPサーベイランス品質の持続的なギャップを示した。にもかかわらず、218の未定の研究所の標本のために最終的なウイルス学的結果取得における遅延を考慮して、WPVがAFPケースまたは環境サンプルで確認されないならば、ナイジェリアは近い将来、WHOのポリオ風土病の国のリストから取り除かれる。

WHO アフリカ地域にとってポリオがないと証明されるためには、高品質のサーベイランス検証によ

て確かめられるこの地域の全ての国は少なくとも 36 ヶ月間 WPV1 ケース発生率ゼロを維持しなければならない。継続的なサーベイランスの強化が求められるが、それにはアクティブケースの発見と、伝染を見逃したかもしれないポリオ準拠性のケースの厳密なモニタリングが含まれる。

ナイジェリアは、ルーチンワクチン接種範囲が低いことと、SIAs において bOPV の使用が一般的であるため、cVDPV2 伝染が持続する危険がある。ルーチンワクチン予防接種を強める努力は、既存のポリオ・ハイリスク LGAs で進行中だ。これは、生産能力の拡充と、保健医療施設レベルで免疫サービス提供を増やすことを意味する。cVDPV2 伝染を遮ることは SIAs (IPV 使用によるポリオウイルス・タイプ 2 の免疫強化) で tOPV のさらなる使用を必要とする。(新しく確認されたどの VDPV に対する感染反応の強化によって) 次の 6 つの計画的な SIAs のうちの 5 つは、tOPV を使う。

国家ポリオ・プログラムも、ワクチン接種活動ができない多くの子供たちが取り残されたままである北東部ナイジェリアの地域の政情不安定によって起こる困難を管理し続ける必要がある。月毎のセキュリティリスク評価に追加して以前に記された戦略は、これらの地域で持続的なワクチン接種可能範囲を成し遂げるために重要である。伝染後の期間に継続して強化されたサポートを確実にするために、プログラムは、国際的パートナーと協力して、根絶のプライオリティーを提唱するために継続する必要がある。

最後に、プログラム遺産計画は始まった。このプロセスは Polio asserts post-certification の終局の過渡期のためと、予防接種のルーチン化及び他の国家公衆衛生プライオリティー活動を強化するポリオ根絶インフラの更なる使用のためのプランとして、今日のプログラムの評価を含むだろう。ナイジェリアでポリオ根絶遺産創生するために、そして、ポリオのないアフリカ人地域を維持するために、継続的パートナーと政府の支持は不可欠だ。

(梶田歩、種村留美、堀裕一)