

今週の話題：

<黄熱ワクチンの少量投与での使用について WHO 声明書 (2017 年 6 月時点) >

2013 年 6 月に WHO が報告した、黄熱ワクチンとそのワクチン接種の声明書に対しての追加文書

* 序論：

健康政策問題について加盟国への手引きを提供するための命令に従って、WHO はワクチンと、国際的な公衆衛生上の脅威となる問題のある疾患に対するワクチンとその組み合わせについて、一連の最新の声明書を定期的に公表している。それらの声明書は一般的に大規模な予防接種事業におけるワクチンの使用に関連している。それらは疾患とワクチンについての必要不可欠な背景にある情報を要約しており、世界中のワクチン使用における現時点での WHO の方針を総括している。

ワクチン声明書に関して、この追加文書は、外部の専門家と WHO の職員が検証しており、また WHO の専門家で構成された戦略諮問グループ (SAGE) によって検証され、承認された。(http://www.who.int/immunization/sage/en) GRADE の方法が利用可能な科学的根拠の質を系統的に評価するのに用いられた。SAGE の意思決定の過程は勧告の根拠となる一覧に反映されている。ワクチンについての方針報告書の制定に伴う過程についての記述は

http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf から入手可能である。

その声明書は国の公衆衛生当局者と、予防接種事業の管理者に主に使われる予定であったが、国際資金提供機関やワクチンに関して助言を与えるグループ、ワクチン製造業、医学界、科学に関するメディア、そして大衆にとっても興味のあるものであるかもしれない。

黄熱 (YF) ワクチン使用における WHO の現在の方針は、ワクチンと黄熱に対するワクチン接種に関して 2013 年の WHO 声明書で提示され、その推奨は変化していない。2013 年の声明書に対するこの追加文書は、世界のワクチン貯蔵量を超えて、黄熱ワクチンが供給不足となるという状況で、黄熱ワクチン接種 (fYF) の少量使用と特に関係がある。YF ワクチンの少量使用の推奨は 2016 年 10 月に SAGE によって議論された。会議で示された科学的根拠は <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en/> からアクセスできる。

* 背景：

2016 年に、中央アフリカにおける大規模な黄熱の流行でワクチンの需要が急増し、世界のワクチン備蓄を使い尽くし、危険性が高い地域における人々を予防接種危機にさらした。危険性がある人々に入手できる用量でワクチンを接種し、大都市での流行や国際的な拡がりを防ぐために、少量投与での黄熱ワクチン接種が考慮され、最終的にはこの例外的な状況で用いられた。その方法のための理論上の根拠は WHO が推奨した力価の下限が、投与 1 回につき 1000 国際単位 (IU) 以上でなければいけない一方で、黄熱ワクチンの標準投与量での出荷時の効力はしばしば何倍も高い。投与量の節約をする方略として、WHO の力価についての最少必要量を満たす少量投与ワクチン (fYF) は、安全性、免疫原性、有効性に関して標準 YF ワクチン投与量と等しいものであることが期待される。

fYF ワクチンの安全性と免疫原性について評価している研究はほとんどない。YF ワクチンを 6 つの力価で皮下投与して検討した研究がもっとも関連性が高い。つまり 749 人の成人男性に 27,476IU の出荷時での十分な効能のある量と、10,447、3,013、587、158、31IU の希釈した投与量について調べた研究である。ワクチン接種後 30 日で抗体陽性率は 587IU 以上の濃度を投与した場合 97-99%と高い値となった。最も低い 31IU の濃度以外ではすべてのワクチンの力価で、もともと抗体が陽性となっていた人の中では 97%以上がワクチン接種後 10 か月でも抗体を検出できた。この研究はひとつの YF ワクチン製品について検証したもので、低い力価の YF ワクチンは、体液性免疫反応については 587IU まで下げても、さらに他の測定された免疫学的、ウイルス学的パラメータに関しては、ワクチン力価を 3,013IU にまで下げても、標準投与量と同等であった。そのワクチンによる重篤な有害事象 (SAEs) の報告はなかった。しかし珍しい SAEs を検出するにはサンプル数が不十分であった。ワクチン接種後 0~10 日からみられた痛みや充血、浮腫、頭痛、吐き気、疲労、関節痛、発疹、掻痒などの局所あるいは全身の有害事象を調べたが、痛みを除いて分析された様々な力価で違いはなかった。痛みについては最高力価の投与量グループでより多くみられた。

fYF ワクチン接種が最初に実際的に用いられたのは 2016 年半ばにコンゴ民主共和国 (DRC) における黄熱の大流行の間においてであった。全世界の黄熱ワクチン供給が限定されたため、キンシャサの都市全体の対象となる人々が集団予防接種運動でワクチンを接種されうらということを確認するのに、fYF 戦略が適用された。2 歳以上の人々が fYF を受け (一群の出荷時データに基づく 10 本の標準投与量のバイアル瓶から 5 分の 1 の投与量。これは WHO の最小閾値よりも有意に多くの IU を含むことが期待された。)、ほぼ 790 万人に 0.1mL のシリンジで皮下注射 (SC) を行った。バイアルの蓋への穿刺数は 5 倍にまで増えているにも関わらず、漏出、蓋の劣化、破片は見られなかった。3.2%の廃棄率 (0.3~8.8%の範囲) は投与された量とバイアル使用量に基づいて見積もられた。少量投与は一般的に人々によってよく理解

され、少量投与に対する人々の著しい反対はみられなかった。キンシャサに設置されている有害事象監視システムは fYF ワクチンに関連した急性の有害事象を確認しなかった。

予防接種運動中に行われた、fYF 投与後 28 日後の免疫反応の観察研究は、妊婦を除いた 2 歳以上の 716 人に行われた。ワクチン接種時に黄熱に対する中和抗体を検出しなかった参加者は 28 日目で 98% が抗体陽性となった。抗体陽性率は年齢による差は見られなかった。この結果は、容認できる免疫反応がこの期間で fYF によって作られ、十分な YF 投与量に対する反応において、発表された報告書における結果と同じであった。研究参加者は免疫の持続時間の評価のために fYF ワクチン接種後 12 か月目に再検査されるだろう。

妊婦や 2 歳未満の子供において fYF ワクチンの安全性や免疫原性についても利用可能な経験的根拠はない。ほとんどの研究が幼齢や妊娠は全量投与ワクチンと関連して抗体陽性率に影響を及ぼさないと示唆している。しかしながらいくつかの研究では、2016 年 8 月にキンシャサの予防接種運動で全量投与ワクチンを受けたこれら幼齢と妊婦の 2 群での免疫反応の減少が示唆されている。

* WHO の方針：

最近の流行によって、YF の大流行を防ぐための WHO の EYE 戦略と一致して、定期的に行われる黄熱ワクチン接種事業と大規模な予防接種運動の決定的な重要性が強調されている。

黄熱ワクチンの少量投与は、世界のワクチン備蓄容量を超えて全量投与 YF ワクチンが不足してしまった場合には、大流行が起きたときの緊急対応の一つとして使われる可能性がある。これは長期間の計画として適用することを意図するものでもないし、また定着した定期的な予防接種活動にとってかわることを意図するものでもない。

fYF ワクチン接種はワクチンの承認適応外使用となる。皮下あるいは筋肉注射で投与される少量投与において、免疫原性と安全性についてのデータが利用できる YF ワクチン製品が優先されるべきである。YF ワクチンの供給状況が直ちに必要になればすぐに、fYF ワクチンの使用が標準の YF ワクチン全量投与にとってかわるべきである。

入手できる臨床データに基づくと、最小量投与は 1 回の投与につき 3000IU の力価を優先的に含むが、これは 1000IU 以上で、また最低量は 0.1mL 以上でなければならないが、それは実際に 0.1mL 以下で投与するのが難しいからである。ワクチンは製造者の仕様書に沿って再構成されるべきであり、決して薄めるべきでない。入手可能なワクチン製品とその出荷仕様書を考慮して、わずかな投与量として用いられるのにもっとも適切な量を定めるのは（例えば、標準投与量の 2 分の 1 あるいは 5 分の 1 など）国によってなされるべきである。fYF ワクチンは投与する量によって適切な自動的に再利用できないシリンジ（0.25 ml や 0.1 ml）を用いて皮下あるいは筋肉注射で投与されるべきである。黄熱ワクチンの再構成は高い熱不安定性があり、WHO の開封後バイアルの使用方針に従って、常に 2-8°C で保存し、6 時間後には捨てなければならない。標準の 0.5ml 投与量の 10 回分よりも多く含む複数回投与バイアルは何度もバイアルの蓋を穿刺することで汚染の危険性が上昇するのを避けるため、少量投与として使われるべきではない。政治的、医療的、一般のコミュニティによって fYF ワクチンを確実に受け入れられるように適切なコミュニケーションの計画が整えられるべきである。

特定のサブグループに関連したデータが入手可能になるまで、2 歳未満の子供と妊婦、HIV 感染者には優先的に標準投与量を接種されるべきである。臨床試験データやキンシャサでの fYF の経験は fYF ワクチンの接種後のワクチン再接種の必要性を示唆していないが、免疫原性、免疫の持続時間、ワクチンの失敗を監視することがこの仮説を立証するのに必要である。長期間の予防効果がきちんと証明できるまで、fYF ワクチンは国際保健規則（IHR）の下では、黄熱ワクチンの必要条件に合わない。そしていまのところ海外旅行のためのワクチン接種の証明は標準の全投与量のワクチンの再接種が必要である。

皮下に行う fYF ワクチンは選択された人々や地域において WHO が前もって限定したあるワクチンについて研究されてきているが、YF ワクチン不足時の少量投与使用を柔軟に促進するには、取り組む必要がある重要な研究のずれがある。短期間で実用的なアプローチを取ると、WHO が前もって認定した 4 つすべての黄熱ワクチンの非劣性の免疫原性の研究が必要であり、そして民族性、年齢、フラビウイルス暴露の既往を考慮した特別な集団における非劣性の免疫原性の研究も必要である。IHR の要求に含まれている海外旅行の潜在的な重要性を考えると、特に重要な点は、ワクチンの再接種を含み、少量投与ワクチンの長期予防効果を確かめることである。黄熱ワクチンに関連した神経性疾患と内臓疾患と同様に fYF ワクチンに関連する潜在的なプログラムのエラーの評価を含む、安全性と有効性の評価は fYF ワクチンが用いられる時に環境を整えて行われるべきである。これは野生型黄熱ウイルスによって引き起こされた疾患なのか、ワクチン株によって引き起こされた疾患なのか区別するための適切な症例検討を必要とする。安全性と有効性の監視のために、少量ワクチン接種は個人のワクチン接種記録と、氏名の登録もなされるべきである。最近では研究がこれらのいくつかの課題に取り組み始めている。

YF に対するワクチンとワクチン接種について、YF ワクチンに関する他のすべての予防措置と勧告が、2013 年に発行された WHO 声明書に詳しく述べられたように、残されたままになっている。

<世界的なポリオの撲滅：2017年における世界的な2型ポリオウイルスの封じ込めに向けての進歩>

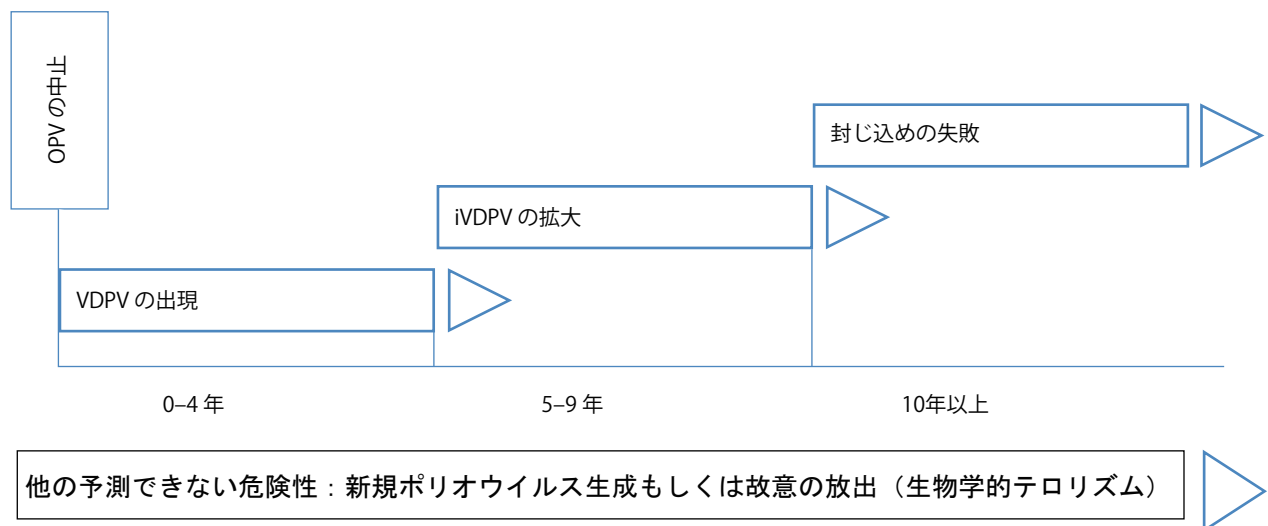
* 序論：

世界ポリオ根絶計画（GPEI）は撲滅という標的に向けて進歩し続けている。3つの血清型があるが、世界では1型の野生ポリオウイルス（WPV1）のみまだ蔓延していて、症例と流行国の数は最低の記録である。2015年の2型WPV（WPV2）の根絶が証明されたため、2016年4-5月にSabinの1,2,3型ポリオウイルスを含んでいる3価経口ポリオウイルスワクチン（tOPV）から1,3型Sabinポリオウイルスにのみ含まれている2価の経口ポリオウイルスワクチン（OPV）に世界中で同時に交換した。パキスタン、ナイジェリア（そしてチャド湖近隣の沿岸諸国である、チャド、カメルーン、ニジェール）、モザンビーク、コンゴ民主共和国、シリアアラブ共和国を除いたすべての国で2型ポリオウイルス（PV2）は今“病原体根絶”状態である。これら8か国において1価の2型OPV（mOPV2）はtOPV中止後、大規模流行をコントロールするために認可された。ポリオウイルスの封じ込めは、どの国にも影響を及ぼす研究が発展する領域であるが、ウイルスを地域社会で再燃する危険性を最小限にするために、PV2のすべての症例が安全に確実に封じ込められることを目的としている。この報告は以前の報告以降のポリオウイルスの封じ込めと進歩の現在の状況について要約し、また克服するための挑戦について概要を述べている。30か国における86の全施設はPV2試料を持続的に貯蔵し、あるいは取り扱うため、ポリオウイルス必須施設（PEFs）となるために、関連した国家機関（ふつうは保健省）によって指名されていて、それぞれの国はこれらの施設がすべての生物学的リスク管理の必要条件を満たしていることを確認する責任がある。

* 背景：

GPEIの、2013-2018年にかけてのポリオの根絶最終段階戦略計画（Endgame plan）は4つの目標に取り組む。一つ目はポリオウイルスの検出と遮断、二つ目は予防接種システムの強化とOPV中止、三つ目は封じ込めとその証明、そして四つ目は遺産計画（現在は移行計画とされる）。二つ目の目的の下、2型Sabinポリオウイルスを始めとして、最終段階計画では準備基準とワクチンウイルスの段階的な中止を始めるためのきっかけとなるポイントの概略を述べている。2015年のWPV2根絶の証明はその封じ込め作業の実施を促した。

図1 2型Sabinの中止後、経過時間ごとの2型ポリオウイルスによって引き起こされるマヒ性疾患の目立った危険性の目立った危険性



iVDPV=免疫不全関連のワクチン誘導性ポリオウイルス；OPV=口腔ポリオウイルスワクチン；
VDPV=ワクチン誘導性ポリオウイルス

常在WPV2は1999年に最後に発見され、2015年9月にポリオ根絶証明世界委員会によって根絶が証明された。3型WPV（WPV3）は2012年の11月にナイジェリアで最後に発見された。WPV1は3か国（アフガニスタン、ナイジェリア、パキスタン）の一部で流行している唯一の血清型である。WHOの4地域（アメリカ、西太平洋、ヨーロッパ、東南アジア）は各地域ポリオ根絶認定委員会によってポリオが流行していないと証明された。世界的に、報告されたWPV1症例は2015年の74例から2016年には37例にまで減少した。そして2017年4月の終わりにはWPV1症例は5例報告されている。

2型Sabinタイプの中止後のPV2に関連する重要なリスクはワクチン由来ポリオウイルス（cVDPV2）

が循環する PV2 の出現である (図 1)。2 型 Sabin の中止から、GPEI はコンゴ民主共和国、ナイジェリア、パキスタン、シリアアラブ共和国において cVDPV2 の出現あるいは伝染が続いていることに対応している。mOPV2 の大規模使用を必要とする管理のため取り組みがこれらの国やチャド湖周辺の近隣国において行われている。さらなる PV2 の危険性は VDPV の免疫不全のキャリア (iVDPV)、施設による封じ込めの不履行、PV2 の故意の放出と新規 PV2 生成を含んでいる (図 1)。PV2 関連の麻痺性急性灰白髄炎の危険性を最小限に抑えるために、不活化したポリオウイルスワクチン (IPV) の接種が近い将来必要になるだろう。

研究機関やワクチン精製施設において PV2 の既知のソース、もともとはポリオを扱わない研究施設での PV2 の未知のソースがあるが、PV2 がまだ循環している時期や地域での他の公衆衛生あるいは研究目的のために収集された試料の膨大な検体収集物を含んでいる。不活性化ポリオワクチンについて常に必要なことは、世界のワクチン精製能力の維持管理と拡大であり、そのことは PV1 と 3 と同様に PV2 も含んでいる。不活化された野生型あるいは弱毒化した Sabin ワクチン株によって IPV が作られるようになってから、品質管理研究部門を含めて、ワクチン製造施設は生きたウイルスの主要な潜在源である。診断および研究に関する施設は、迅速な診断力と新しいワクチン開発と診断方法の発展に関しての重要な研究を確実にすることが求められ続けるであろう。加えて、ポリオを扱わない研究施設は WPV2 が流行した時期に地域集団から収集した標本を蓄えて取り扱えるか、もしくは予防接種プログラムにおける 2 型 Sabin ワクチンを使えるのかが問われる。

野生のポリオウイルスでの型特異的な根絶と OPV ワクチン使用の一連の中止後の危険性に関連したポリオウイルスの能力を最小限にするための世界行動計画 (GAP III) は 2015 年に世界保健総会によって承認されており、それが封じ込め作業を促進するための準備を整えている。添付資料も含めて GAP III は追加の案内書類の作成のための基盤を提供していて、地域集団の危険性と、その危険性を管理するためのシステムと監督の適切なバランスを達成することに関連した新しい情報が明らかとなれば、その GAP III は改正される。

GAP III は封じ込め活動を 3 つの主な段階に分けている。第 1 段階で取り組むのは WPV2 と cVDPV2、2 型 Sabin ウイルスやポリオと非ポリオ実験施設における潜在的な感染試料のリスクである。この段階は危険性を排除する、もしくは管理するために PV2 を“根絶する、移す、もしくは抑える”ことに焦点を当てている。第 2 段階は PEFs において封じ込めを促進することに焦点を当てており、それはワクチン生成や診断、研究のような国もしくは世界の必要不可欠な機能を供給するために国によって指定されている。第 3 段階はすべての PV の封じ込めに焦点を当てているが、WPV1 と WPV3 の根絶のあとでしか始まらないだろう。

封じ込めのための世界的な監視グループは GCC である。GCC は 1995 年に封じ込めの実施を達成できたことが世界的な封じ込めの証明にとって必須条件であると決定していた。第 1 段階における封じ込め活動は各国の認証委員会によって監視され、それは RCC に報告し、そして RCC が次は GCC に報告する (図 2)。第 2 段階における封じ込め活動は封じ込めワーキンググループ (CWG) と協議して、封じ込めの国内当局 (NACs) によって管理され、それは GCC に直接報告する。GAP III に関係する技術的、科学的な問題は封じ込め諮問グループ (CAG) によって対処される。過去においては一般的な封じ込め問題は、予防接種に関しての専門家で構成された戦略諮問グループ (SAGE) に示された。SAGE はワクチンや予防接種について WHO への主要な諮問グループである。

図 2：封じ込めのための世界的監視と顧問の構成 (WER 参照)

生物製剤基準専門委員会 (ECBS) は、国際連合の機関によって品質基準と達成に必要なものに合うようにするためにワクチン生成とコントロールの基準を定めている。テクニカルレポートシリーズ 926 は 2004 年に採用され、当時存在していた封じ込め世界活動計画に基づいている。そして、封じ込めの時期における IPV の生産と制御に取り組んでおり、2018 年 10 月に ECBS によって報告と承認を行うため改訂されているところである。改訂版テクニカルレポートシリーズ 926 と GAP III は密接に提携されるだろう。GCC、CAG、ECBS と SAGE はすべて WHO の最高責任者に直接に報告し、次に世界保健総会に報告する。

* 進行 (第 1 段階)：

封じ込め作業は、PV2 試料を保持し、保存し続けようと計画している研究所とワクチン製造施設の全国的な一覧表がもとなる。PV2 の感染試料の目録は 194 の WHO 加盟国と 21 の地域において揃っており、RCCs によって評価された。しかしながら、いくつかの事例ではさらなる精査が必要かもしれない。たとえば mOPV2 が大流行対応のために実施されている国において、最後のワクチン接種キャンペーンのあとに目録を改訂する必要があるだろう。ポリオ研究所世界ネットワーク (GPLN) における 146 すべての研究所は第 1 段階活動を実施している (2016 年 7 月 31 日時点で)。これらの研究所で PV2 が検出されたらすぐに、PV2 の分離株をさらなる処理と塩基配列決定のために PEF へ送るよう要求される。すべてのウイルス原株試料と PV2 のすべての変異株は保存され、安全に保管され、その時に塩基配列からの最終的な結果が入手可能となる。

* 2 型野生型ポリオウイルス :

WPV2 に対する第 1 段階の目録は完成している。WPV2 を保持している施設は確認されていて、“根絶する、移す、もしくは抑える” 手引きを実行しており、いくつかの施設は PEF として指定されている。表 1 に WHO 地域事務局による進捗状況をまとめる。

表 1 : 施設のタイプや 2 型ポリオウイルスの系統別の、異なる WHO 地域における 2 型ポリオウイルスを保持するための施設計画 (WER 参照)

* cVDPVs と 2 型 Sabin :

ナイジェリア (そしてチャド湖近隣の国)、コンゴ民主共和国、パキスタン、シリアアラブ共和国において、cVDPV2 の蔓延により mOPV2 の使用を拡大する必要がある。mOPV2 はまた、VDPV2 の予防接種率が低い地域において検出された後にモザンビークでも使われるようになった。これらの検出と mOPV2 の使用の確保は cVDPV2 と 2 型 Sabin の封じ込めに向けての進歩を遅らせている。

* 潜在的な感染材料 :

WHO は潜在的な感染材料に対する手引書の作成を監視している。これらは非ポリオ研究所にとって封じ込めのための概略紹介と、研究所が試料の危険レベルを決定するために用いる危険評価の指針、CAG へどのように問題を提起するかを概説する書類を含むことになるだろう。WHO は 2017 年の年末までに CAG によって承認された手引書を所有することを計画している。

* 進行 (第 2 段階) :

PEF の指定と NACs の設立。2017 年 6 月中旬までに、86 のすべての PEFs は政府当局によって 30 か国で指定されており (表 1)、146 の GPLN 研究所のうち 21 (14.4%) を含んでいる。PEFs のある 30 か国のうち 18 か国は NACs の設立を WHO に報告している。GCC と CWG と協議して、NACs は証明書の 3 つのレベルを用いる申請方法を監視するだろう。3 つのレベルとは封じ込めに参加している証明と、封じ込めの暫定的証明、そして封じ込め完了の証明のことである。施設監査とこれらの証明の最終的な権限があるのは NAC である。

認定された PEFs のある国を支援するべく、WHO は、すべての WHO 地域から 300 人の参加者が参加したトレーニング活動を 2 シリーズ行った。一つ目は 2015 年 2 月からの GAP III 実施ワークショップ、二つ目は 2017 年の封じ込め監査役のワークショップである。

* 考察 :

封じ込め活動が影響を及ぼす範囲と複雑さは重要で、将来何十年も 194 のすべての WHO 加盟国と 21 の地域に影響を及ぼすだろう。WPV2 の封じ込めは達成に近い。cVDPV2 と 2 型 Sabin の封じ込めは cVDPV2 の大流行のコントロールまで至らず、進行中である。並行して潜在的な感染試料を持っている施設に関係ある未解決な諸問題が提起されるだろう。GPEI は近い将来 WPV1 の根絶達成を予測している。WPV1 と WPV3 の根絶が世界的に証明されたのちは、すべての Sabin ワクチンが中止され、新たな Sabin ウイルスの播種は発生しないだろうと想像される。その時点で、世界は封じ込めの最終段階に入るだろう。

地域社会への PV2 の再燃は固有種で蔓延したポリオウイルスの伝染を再びもたらしうるために、この再燃の危険性を 0 にできるだけ近づけられることは非常に重要である。加盟国はこの脅威に気付いており、PV2 を保持している施設の数減らすように試みている。WPV2 が 2017 年 4 月にオランダの生産施設から漏出したことによって、一人の技師に感染し、次にその人がウイルスを下水設備に排泄したが (環境調査によって記録された)、そのことは理論的危険性としてではなく、予期され、対策を講じておくべきものとして封じ込め違反の危険性があることを浮き彫りにしている。それはまた、NACs による適切な施設の段階での生物学的なリスクの管理と、事件が起きたときの対応計画、政府の監視の必要性も強調している。

: 著者提携 :

ポリオ根絶部門、世界保健機関、ジュネーブ、スイス ; グローバル予防接種課、世界保健センター、疾病管理と予防センター、アトランタ、アメリカ (対応著者 : Roland Sutter, sutterr@who.int)

(河村真緒、林敦子、秋末敏宏)