

不活化ポリオワクチンのII期接種に向けた 研究開発について(案)

平成25年7月19日
健康局結核感染症課
第3回研究開発及び生産・流通部会

※ 本資料は技術的検討であり、国民に対して広く接種機会を提供する仕組みとして実施するためには、前提として、ワクチンの供給・実施体制の確保、必要となる財源の捻出方法等の検討を行った上で、関係者の理解を得るとともに、副反応も含めた予防接種施策に対する国民の理解等が必要。

不活化ポリオワクチンの接種スケジュール

- 対象年齢は、生後3か月以上90か月未満の児である。
- 接種間隔及び標準的な接種年齢は下記の通りである。

接種間隔 <省令で規定> :

- ・ 1期初回接種は、20日から56日までの間隔をおいて3回 (注)
- ・ 1期追加接種は、初回接種終了後6か月以上の間隔をおいて1回

標準的な接種年齢 <通知> :

- ・ 1期初回接種は、生後3か月～12か月に達するまでの期間
- ・ 1期追加接種は、初回接種終了後12か月～18か月に達するまでの期間



(注) ただし、単独の不活化ポリオワクチンについては当分の間（3年程度）に限って、初回接種として20日以上の間隔をおけば接種可能であり、接種間隔の上限はない。

不活化ポリオワクチンの接種スケジュールについて

平成24年8月の第4回不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会において、

不活化ポリオワクチンを導入している国の多くで2歳以降に追加の接種を行っていることから、今後、

- 抗体保有率の経年変化の観察
- 不活化ポリオワクチンの5回目接種の必要性及び必要な場合においてはその接種時期についての検討

が必要であることが議論された。

【不活化ポリオワクチン導入の経過】

2012年(平成24年) 8月2日	第4回不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会の開催
9月1日	単独の不活化ポリオワクチンの導入
10月23日	単独の不活化ポリオワクチンの追加接種が開始
11月1日	ジフテリア・百日せき・破傷風・不活化ポリオワクチン(DPT-IPV)の4種混合ワクチンの導入

ポリオに対する抗体保有率の経年変化について

➤ 感染症流行予測調査事業

- 集団免疫の現況把握及び病原体の検索等の調査を目的に昭和37年より実施。
- ポリオに関して、血清中のポリオウイルス型別中和抗体価の測定を、各年齢対象ごとに毎年実施している。
- これらのデータをもとに、抗体保有率の出生コホート分析が可能であり、経年変化の概要を把握することが可能である。

➤ 厚生労働科学研究補助金：新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

「ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立及び対策の向上に関する研究(研究代表者 大石和徳)」

- 目標症例数：約100名(DPT-IPV承認時の治験参加者)
- DPT-IPV接種後の3歳時から7歳時までのポリオウイルスに対する中和抗体価の推移を計測。

「不活化ポリオワクチンの有効性・安全性の検証及び国内外で進められている新規腸管ウイルスワクチン開発に関する研究(研究代表者 清水博之)」

- 感染症流行予測調査事業によって得られた情報をワクチン接種歴別に詳細に分析することにより、ポリオ中和抗体価の推移を検証する。

不活化ポリオワクチンII期接種について

事実関係の整理

- 不活化ポリオワクチン(IPV)を導入している国の多くで、2歳以降の追加接種を実施している。
 - IPVを導入している32か国のうち、2歳以降の接種を実施していない国は2か国のみ(スペイン、スロベニア)。

- 現在までのところIPVの最終接種が2歳までに行われた場合に、終生免疫(またはそれに近い免疫の維持)が獲得されることを示したエビデンスはない。
 - 2歳以降の接種を実施していないスペイン、スロベニアでは、抗体保有に関するデータを収集していない。

- 一方、4歳以降にII期接種を実施している場合には、長年に渡って免疫を維持できることを示唆する報告がある(p.8参照)。

- 海外では、未だポリオの流行が継続している国があり、そのような国から野生株または伝播型ワクチン由来ウイルスが輸入される危険性は依然としてある。
 - e.g. (p.9参照)
 - 平成22年;タジキスタンにおけるインドからの輸入例
 - 平成23年;中国新疆ウイグル自治区におけるパキスタンからの輸入例

他国の不活化ポリオワクチン接種スケジュール

接種スケジュール		国名
2回 + 1回 + 1回	月齢2、4、6-18か月、4-6歳 月齢3、5、11-12か月、5-6歳 月齢3、5、12か月、14歳 月齢2、4、6-18か月、4-6歳	米国 スウェーデン、スロバキア、イタリア、ノルウェー、 デンマーク、フィンランド アイスランド ギリシャ
3回 + 1回 + 0回	月齢2、4、6、18か月 月齢3、4-5、6、12-18か月	スペイン スロベニア
3回 + 0回 + 1回	月齢2、4、6か月、4歳 月齢2、3、4か月、4-6歳	オーストラリア、アイルランド、ポルトガル、韓国 英国
3回 + 1回 + 1回	月齢2、4、6、18か月、4-6歳 月齢2、3、4、11-18か月、5-7歳 月齢2、3、4、11-14か月、9歳 月齢3、4、5、18か月、10歳 月齢3、4、5、12か月、4歳 月齢3、4.5、6、18-24か月、6-7歳	スイス、オーストリア、カナダ、クロアチア、 イスラエル、ルーマニア ハンガリー、ベルギー、フランス、ルクセンブルク ドイツ チェコ共和国 オランダ エストニア、ラトビア、リトアニア

【参照】: Stanley Plotkinほか: Vaccines 6th edition

不活化ポリオワクチンI期接種後(初回3回+追加1回) の免疫維持について

○ 以下の研究が行われた国では、ワクチン導入時からII期接種が実施されているため、I期接種のみで終生免疫(またはそれに近い免疫の維持)が獲得されることを示した研究は見当たらない。

文献	スケジュール (月齢)	年齢 (抗体測定時)	参加人数	抗体保有率 (1型)	抗体保有率 (2型)	抗体保有率 (3型)
Langue et al	2,3,4 + 14-16	5-6歳	162	94%	96%	99%
Mallet et al	2,3,4 or 2,4,6 + 14-16	5-6歳	234	94%	96%	96%
Carlsson et al	2,4,6 + 13	5.5歳	116	97%	100%	100%
Danjou, Silier, and Dupuy	2,3,4 + 16-18	4-7歳	131	95%	95%	97%
Danjou, Silier, and Dupuy	2,3,4 + 16-18	4-7歳	130	95%	97%	99%
Gadjos et al	2,3,4 + 16-18	5.8-7歳	383	92%	96%	96%
Gadjos et al	2,3,4 + 16-18	5.8-7歳	375	88%	93%	92%
Sanofi Pasteur, Study A3R22	2,3,4 or 2,4,6 + 15-17	5-6歳	166	93%	98%	94%
Guerra et al	2,4,6 + 15	4-5歳	76-77	95%	99%	97%
Sanofi Pasteur, Study TD517	2,4,6 + 15	4-5歳	114 106	98% 92%	100% 99%	94% 95%
Zinke et al	2,3,4 or 3,4,5 + 12-23	4-6歳 7-9歳	174-185 144-148	>95% 91%	>95% 91%	97.2% 97.2%

不活化ポリオワクチンII期接種後の長期免疫維持について

Bottiger M. Polio immunity to killed vaccine: an 18-year follow-up. Vaccine. 1990 Oct;8(5):443-5

Table 1 Geometric mean titres against polio in 18-year-old school-children in 1985-86 (expressed as \log_{10}) and standard deviations

Category	Titres against polio (\log_{10}) (\pm s.d.)		
	Type 1	Type 2	Type 3
Fourth dose at 6 years			
All children (n=220)	2.17 \pm 0.59	2.47 \pm 0.53	1.81 \pm 0.54
34 tested throughout the years	2.21 \pm 0.40	2.13 \pm 0.45	1.72 \pm 0.55
Fourth dose at 10 years:			
30 tested throughout the years	2.86 \pm 0.41	2.65 \pm 0.37	2.40 \pm 0.50

【概要】

- IPV接種後18歳までの持続免疫を測定(n=250)。
- I期接種(初回2回+初回追加1回)後、II期接種を6歳時(n=220)及び10歳時(n=30)に実施。

【結果】

- 18歳時点で全員が抗体を保持していた。
- 接種数年後からは、抗体価の減少率が低下した。
- どちらも有効な値を記録したものの、10歳時に接種した群の方が、6歳時に接種した群より高い抗体価を示した。

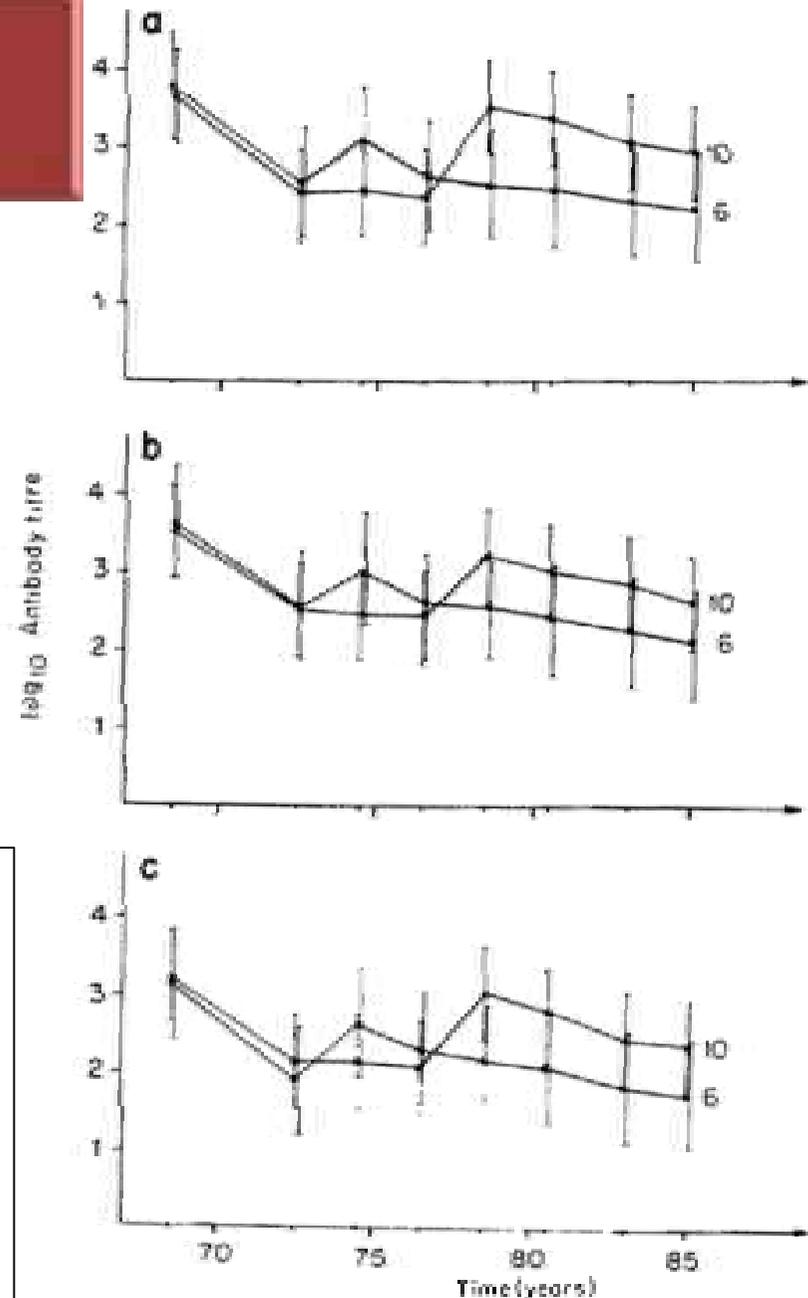
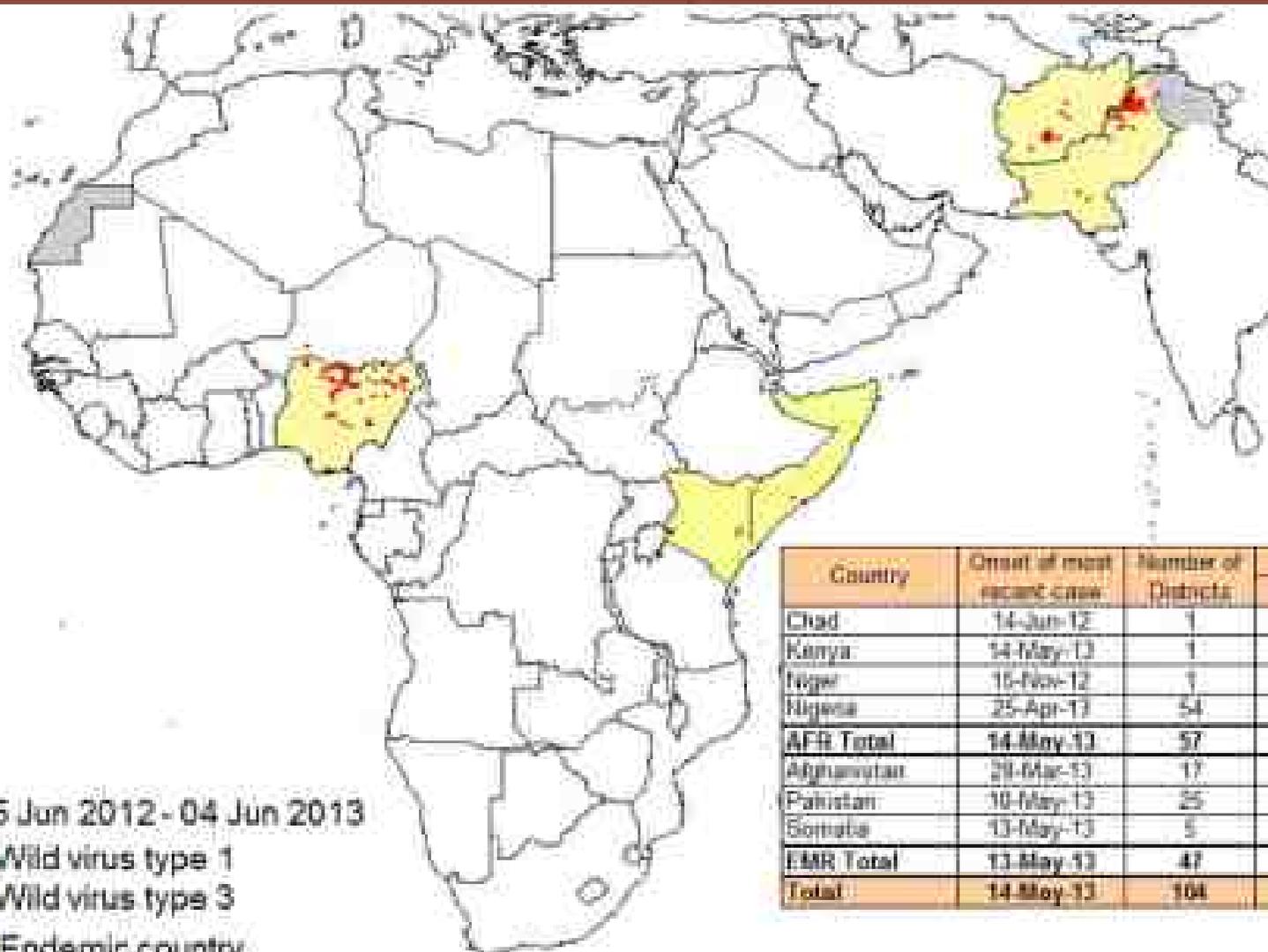


Figure 2 Geometric mean titres and standard variations at different points of time after vaccination. Children receiving their fourth dose at the ages of 6 (n=220) and 10 (n=30) are shown separately. Poliovirus type 1. (a); type 2. (b); type 3. (c)

過去1年間*における野生株ウイルス¹によるポリオの発生状況



*05 Jun 2012 - 04 Jun 2013

● Wild virus type 1

● Wild virus type 3

■ Endemic country

■ Country with WPV case in previous 6 months

■ Country with WPV case 6-12 months ago

Country	Onset of most recent case	Number of Districts	Virus Type		TOTAL WPV
			W1	W3	
Chad	14-Jun-12	1	1		1
Kenya	14-May-13	1	2		2
Niger	16-Nov-12	1	1		1
Nigeria	25-Apr-13	54	89	7	96
AFR Total	14-May-13	57	93	7	100
Afghanistan	29-Mar-13	17	29		29
Pakistan	10-May-13	25	48		48
Somalia	13-May-13	5	7		7
EMR Total	13-May-13	47	81		81
Total	14-May-13	104	174	7	181

¹Excludes vaccine derived polioviruses and viruses detected from environmental surveillance.

¹ WPV1 in Gilgit Baltistan, date of onset 06 August 2012, does not appear on the map.

Data in WHO HQ as of 04 June 2013

不活化ポリオワクチンⅡ期の接種時期について

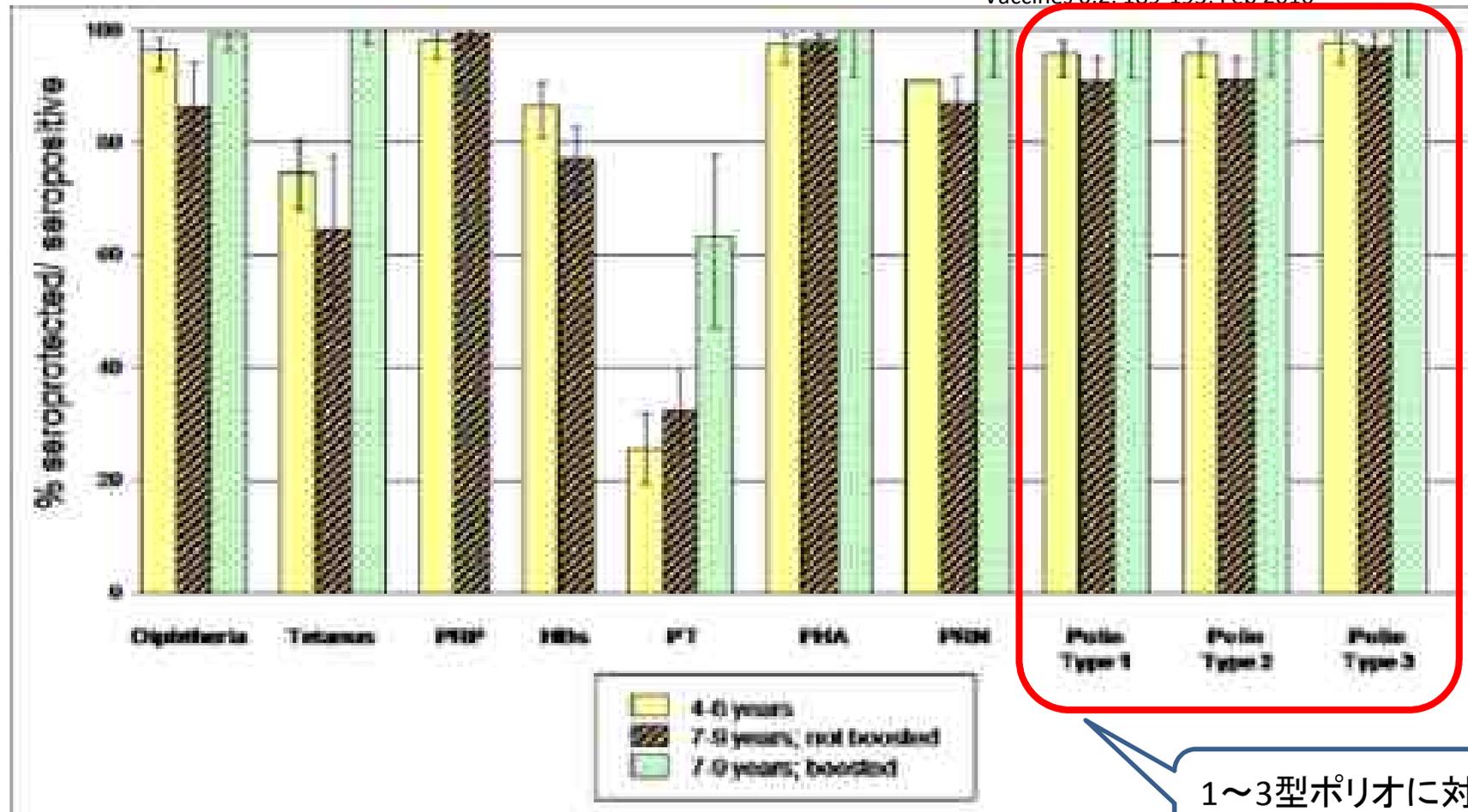
事実関係の整理

- 諸外国の多くでは、4～7歳時に追加の接種を実施している。
 - 米CDCが発行しているEpidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseasesでは、不活化ポリオワクチンの最終接種は4歳以降に実施されるべきであると記載している。
- 不活化ポリオワクチンの初回接種後、9歳頃まで免疫を維持できるとする報告がある(ドイツとチェコは9～10歳時にⅡ期接種(5回目)を実施しており、ポリオの発生はみられていない)。(p.11参照)

しかしながら、その後、さらに長期に渡って免疫を維持できる若しくは維持できないことを示した論文は報告されていない。
- Ⅱ期接種を6歳時に行った場合と、10歳時に行った場合の18歳時の抗体価を比較すると、どちらも有効な値を記録したものの、10歳時に接種した群の方が高い抗体価を示したとの報告がされている(p.8参照)。
- 海外の不活化ポリオワクチンに関するデータは、全て強毒株ポリオウイルス不活化抗原(conventional IPV)含有ワクチンのデータであり、日本で新たに開発された不活化ポリオウイルス抗原(Sabin IPV)に関する検証は行われていない。
- 一般に幼少期の方が高い接種率が期待できる。(p.13参照)

初回接種後の抗体保有率(4~9歳)

Michael Zinke, Johann Disselhoff, et.al. Immunological persistence in 4-6 and 7-9 year olds previously vaccinated in infancy with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib. Human Vaccines 6:2, 189-193; Feb 2010



1~3型ポリオに対する抗体保有率

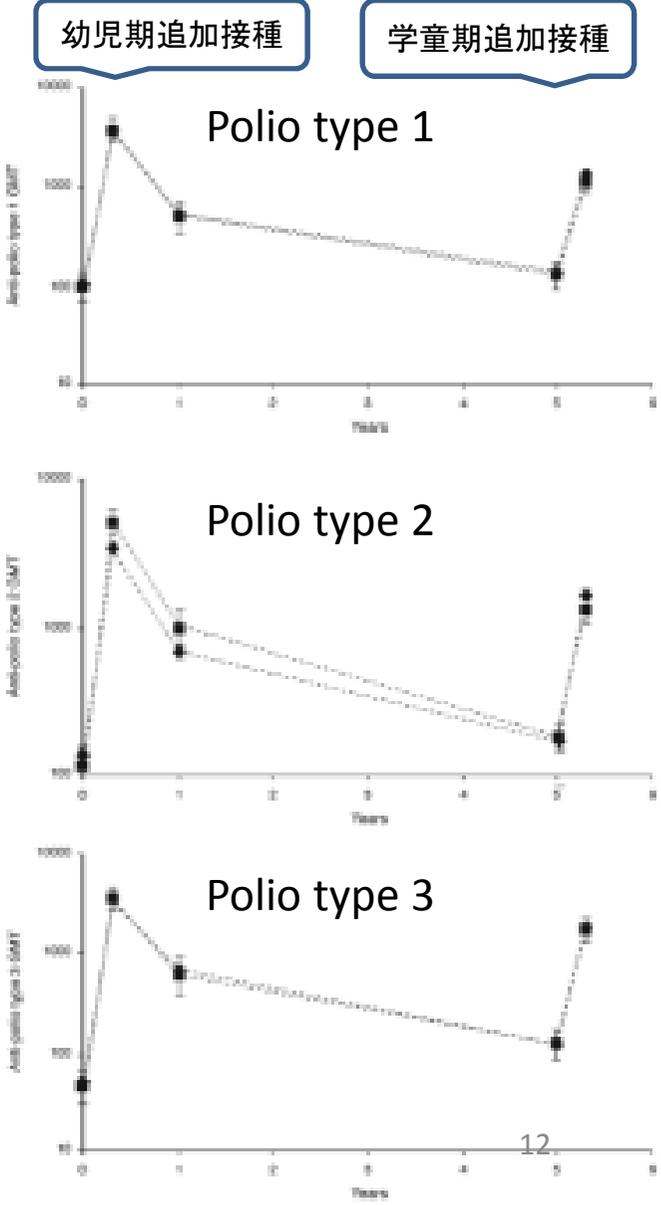
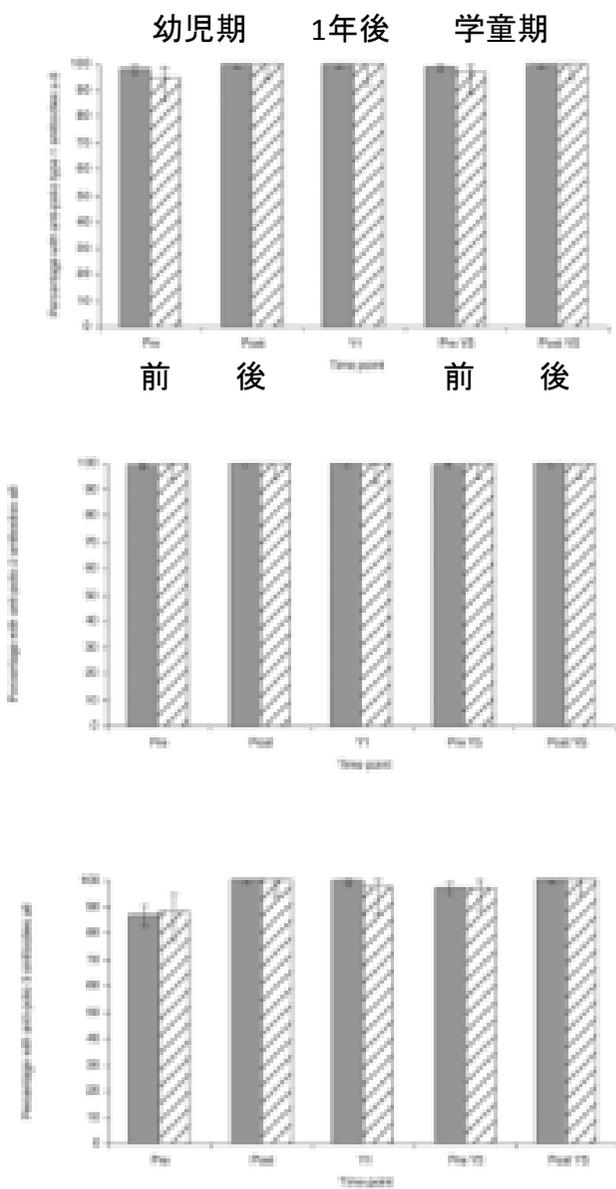
- ドイツにおける4~9歳児を対象とした抗体保有率を調査。
 - ー初回(生後6か月までに3回)及び追加(12~23か月に1回)接種後4~6歳時点で調査(n=203人)
 - ー初回(生後6か月までに3回)及び追加(12~24か月に1回)接種後7~9歳時点で調査(n=156人)
 - ー初回(生後6か月までに3回)及び追加(12~23か月に1回)、II期(5~6歳児に1回)接種後7~9歳時点で調査(n=44人)
- 結果から、2歳までのI期初回及び追加(計4回)接種により、9歳時までは免疫を維持することができると推測される。

学童期の抗体保有率(平均11.4歳)

Markus Knuf et al. Repeated administration of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and poliomyelitis vaccine (dTpa-IPV; Boostrix IPV). Human Vaccines 6:7, 554-561; July 2010

ドイツにおける9~13歳児を対象とした抗体保有率を調査。(n=415)

- 乳児期にOPV3回もしくはIPV3回接種(ポリオ計3回)
- 幼児時追加接種を4~8歳時にdTpa-IPVもしくはdTpa+IPVを1回接種(ポリオ4回目)
- 学童期追加接種を9~13歳時(平均11.4歳)にdTpa-IPV1回接種(ポリオ5回目)



【左図】8倍以上のポリオ抗体保有率
 左(グレイ): dTpa-IPV群
 右(斜線): dTpa+IPV群

【右図】Anti-polio GMT
 ◆: dTpa-IPV群
 ■: dTpa+IPV群

年齢別接種率

対象者	対象疾病・ワクチン	接種率
0～90カ月		
生後6月に至るまでの間にある者	結核	94.6%
生後12月から生後24月に至るまでの間にある者	麻しん・風しんⅠ期	95.7%
生後3月から生後90月に至るまでの間にある者	DPTⅠ期 ポリオ(OPV)	105.1% 98.7～99.3%
5歳以上7歳未満の者であって、小学校就学の始期に達する日の1年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にある者	麻しん・風しんⅡ期	92.2%
9歳以上		
11歳以上13歳未満の者	DT	77.5%
13歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある者	麻しん・風しんⅢ期	87.3%
18歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある者	麻しん・風しんⅣ期	78.9%

【平成22年度 予防接種率】

不活化ポリオワクチンⅡ期接種に向けた研究開発についての論点

以上を踏まえ、以下の論点について、ご審議いただきたい。

- Ⅱ期接種について(接種時期を含む)
- ワクチン開発について