

ポリオワクチン作業チーム報告書

予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会

ポリオワクチン作業チーム

「ファクトシート追加編」

1. 対象疾患の影響

急性灰白髄炎（ポリオ）は、ポリオウイルスの中枢神経への感染により引き起こされる急性ウイルス感染症で、典型的な麻痺型ポリオ症例では、運動神経細胞の不可逆的障害により弛緩性麻痺を呈する。ポリオウイルスは、経口感染後、腸管等で増殖し、一般的には感染性を有する糞便材料を介した経口感染により、ヒトからヒトへ伝播する。

現在、地域固有の野生株ポリオウイルス伝播がいまだに継続しているポリオ常在国は4ヶ国となっているが、近い将来にポリオフリーを達成できるか予断を許さない。日本では1960年代に、ポリオ流行はほぼ終息し、1981年以降、国内では野生株によるポリオ症例は報告されていない。近年確認されている国内のポリオ患者は、二次感染症例も含め、すべて現行の経口生ポリオワクチン（oral poliovirus vaccine; OPV）の副反応によるワクチン関連麻痺（vaccine-associated paralytic poliomyelitis; VAPP）症例である。ポリオに対する治療薬は存在しないため、ポリオワクチンによる予防接種がポリオ発症予防および流行制御の基本戦略となっている。

2. ワクチンの種類・特性（ワクチンの効果・安全性等）

2種類のポリオワクチン、OPV および不活化ポリオワクチン（inactivated poliovirus vaccine; IPV）は、1950-1960年代に導入されて以来、世界中で長年の使用実績を有する。3種類の血清型の弱毒化ポリオワクチン株を含むOPVは、多くのユニークな特性（安い価格、集団接種が容易であること、ウイルス伝播の制御効果、等）を持つ、安全性、有効性、および利便性に優れたワクチンである。我が国では現在、予防接種法による一類疾病としてOPVによる定期予防接種が実施され、接種率は一貫して高く維持されている。そのため、我が国では、1981年以降、野生株ポリオフリーを維持しており、ポリオウイルス分離により確認されたポリオ症例は、二次感染を含むVAPP症例のみである。経口生ポリオワクチン添付文書によると、OPV被接種者から麻痺患者が出た割合は約486万接種当たり1例とされているが、約200万接種あたり1例という報告もある。OPV内服歴や臨床経過からVAPPが疑われる症例から分離されるポリオウイルスは、親株であるOPV株との間で大きな遺伝子変異は認められない場合が多い（カプシドVP1領域で0-1.0%）。一方、ポリオウイルス分離株のカプシドVP1全領域の塩基配列が、親株と比較し1.0-15%異なっていればワクチン由来ポリオウイルス（vaccine-derived poliovirus: VDPV）とされ、ワクチン由来株の長期的伝播、あるいは、持続感染によるワクチン株の長期的排泄の可能性があるため、VDPVによるポリオ流行コントロールのための対応が必要となる。

IPVは、3種類の血清型のポリオウイルスをホルマリン処理した不活化ウイル

ス抗原を含有する。IPV 製剤の種類は、その国・地域の予防接種政策により異なるが、多くの国で、IPV と百日せきジフテリア破傷風(DPT)抗原(DPT-IPV)を含む様々な混合ワクチン製剤を導入している。IPV 含有ワクチンの有効性と安全性は、混合ワクチン製剤の種類、ワクチン接種スケジュール等により異なる。一般的には、DPT-IPV 含有ワクチンの場合、接種部位における局所反応等、比較的軽度な副反応は認められるが、重篤な副反応の頻度は低い。中和抗体誘導能等を指標にした有効性評価によると、複数回(3~4回)の IPV 含有ワクチン接種により、十分な中和抗体誘導効果があると報告されている。我が国では現在、従来の IPV とは異なる、弱毒化ポリオウイルス株を不活化した抗原を含有する DPT-IPV(Sabin-IPV)を含む複数の IPV 含有ワクチンの開発が進められている。国内で開発中の DPT-IPV については、現在、臨床試験中であり、海外で実用化されている IPV 含有ワクチンとの有効性および安全性の比較は、現時点では困難である。

3. 予防接種の実施

病原性復帰変異株による VAPP のリスクは、きわめて小さいが、OPV 接種を継続している限り、一定の頻度で VAPP 発症のリスクが存在する。ワクチン接種の現場では被接種者の健康状態の把握などに細心の注意を払ってはいるが、VAPP 発生を予防することは不可能であり、実施関係者にとっては常に重圧となっている。何よりも、麻痺患者には極めて深刻で、終生回復することのない身体的ハンデイキャップを負わせることになる。近年、欧米各国を始め、多くの国々が、この問題の重要性に鑑み、IPV 含有ワクチンに移行しており、2008 年の報告によると、欧米諸国を中心に、30 ヶ国が IPV のみ、9 ヶ国が IPV と OPV の併用によるポリオ予防接種を実施している。30 年近くにわたり野生株によるポリオ症例が報告されていない我が国において、重篤な VAPP が発生することは、きわめて重大な問題である。一刻も早くスムーズな IPV への移行を達成できるよう、IPV 含有ワクチンの定期予防接種導入に向けた関係機関、組織の最善の努力が必要とされる。

「評価・分析編」

1. 対象疾患の影響について

(1) 疫学状況

現在、国内では野生株ポリオウイルス伝播は認められず、30年近くにわたり野生株ポリオウイルスによるポリオ症例は発生していない。しかし、依然として外国では、野生株ポリオウイルスおよびVDPVによるポリオ流行が継続している。そのため、輸入症例あるいはVDPV伝播に伴う国内でのポリオ流行発生のリスクが常に存在している事を念頭に入れ、ポリオワクチン接種率の維持に留意する必要がある。

(2) 対象疾病の治療法

ポリオに対する治療薬は存在しないため、ポリオワクチンによる予防接種がポリオ発症予防および流行制御の基本戦略となっている。

2. 予防接種の効果・目的・安全性等について

3種類の血清型の弱毒化ポリオワクチンを含むOPVは、安全性、有効性、利便性に優れたワクチンである。

現在国内で開発中のIPV含有ワクチンの有効性と安全性について現時点では評価できない。海外で実用化されているIPV含有ワクチンの場合、複数回の接種により十分な有効性を示し、接種部位における局所反応等、比較的軽度な副反応は認められるが、重篤な副反応の発生頻度は低い。

IPVを定期接種に導入する目的は、個人および集団に対する免疫を付与することにより、国内のポリオフリー状態を維持しつつ、VAPPを含めた、ワクチン接種者自身のポリオ発症のリスクを出来る限り除去することにある。ポリオフリーの維持には、野生株ウイルスの輸入に伴う国内流行の阻止とVDPVによるポリオ発生防止が含まれる。野生株ウイルスおよびVDPVによるポリオ流行のリスクは、予防接種率が低下した場合に上昇する。

3. 予防接種の実施について

開発中のIPV含有ワクチンの効果が不明なため、ポリオフリーを維持するための接種率を示すのは困難である。しかし、接種率の低い人口集団があると野生株ウイルスやVDPVによるポリオ流行のリスクが高まるため、全ての地域・年齢群において十分な接種率を確保する必要がある。また、OPVの特徴である接触者及びコミュニティに伝播することによる集団免疫の付与がIPVでは認めら

れないことを考慮すると、現在の集団免疫効果を維持するためには、IPV 含有ワクチンの接種率を現在の OPV と同程度以上に保つ事が望ましい。その際、IPV 含有ワクチンの短期的及び長期的効果を流行予測調査事業（血清疫学調査）等により評価することが重要である。

IPV の接種スケジュールに関しては、DPT-IPV の生産量、異なる DPT-IPV 製剤導入のタイミング、OPV 接種継続の必要性、DPT やポリオワクチン接種状況に応じたきめ細かい対応を行うのか、等の要素を考慮する必要がある。既に IPV が導入されている諸外国では、大きく分けると、IPV 含有ワクチンの接種後に OPV を追加接種する接種方法と、IPV 含有ワクチンのみを接種する接種方法の、二つのスケジュールが用いられている。海外における IPV 導入国の事例から、IPV 接種後に OPV を追加接種する場合には、IPV を最低 2 回接種した後であれば OPV による VAPP のリスクを低下させることができると考えられるため、現行の DPT1 期接種のうち 2 回以上を DPT-IPV で置換し、その後 OPV 接種となると考えられる。DPT-IPV のみの場合は現行の DPT を置き換えることになり、DPT と同様の接種スケジュールがひとつの目安となると考えられる。現在、我が国で臨床開発が行われている DPT-IPV については、進行中の臨床試験における DPT-IPV の接種スケジュールおよび用法用量を十分踏まえた検討が必要となる。

DPT-IPV 導入時期には、接種対象者が現行 DPT を接種されている場合、DPT-IPV 接種の場合、未接種である場合などで、個別に接種スケジュールが異なることが想定され、接種スケジュールの複雑化による接種率の低下が懸念される。また、IPV 含有ワクチン導入前には、現行 DPT や OPV の接種控えも懸念される。導入に際しては、被接種者の不利益や現場の混乱の発生を防止し、接種率の低下が起こらないよう十分に配慮することが必要である。IPV 導入後に OPV を供給する期間を設けず、IPV 含有ワクチンのみによる予防接種に切り替える場合には、単味 IPV 使用が可能であることが望ましいが、現時点で、国内で、単味 IPV の開発は行われておらず、外国産ワクチンの国内での承認を目指した治験も行われていないため、DPT-IPV 導入時期に使用することは現実的には困難であり、これらを踏まえた検討が必要である。

また、複数の DPT-IPV が導入された場合、接種に用いるワクチン製剤の互換性に関して混乱を避けるための接種現場に対する事前調整および適切な情報交換が求められる。

DPT-IPV 導入後、定期外接種としてポリオワクチンを使用する場合、例えばポリオ発生国への海外渡航時や国内アウトブレイク発生の際に、OPV の必要性が考えられる。海外ではアウトブレイク対応のためワクチン備蓄が必要とされており、国内でもワクチンの備えが必要である。DPT-IPV は、DPT 成分が成人用に最適化されていないため、この目的で使用するのは不適當である。OPV は、検定済製剤を速やかに調達する必要があるため、製剤化した OPV の使用期限を延長するか、国内生産ラインを維持するかしなければ、国内でのワクチン確保は不可

能である。アウトブレイク時において緊急的にワクチンを供給、使用できるよう、様々な具体的方策について、DPT-IPV 導入以前に検討する必要がある。

VAPP の被害を速やかに取り除くためには、一刻も早い IPV 導入が求められるが、それまではポリオサーベイランスを徹底することで VAPP 発生状況の把握に努めるとともに、OPV 接種率のモニタリングを継続する必要がある。

IPV 導入後は、現行の公的システムや市販後調査等を通して接種率、副反応発生状況を注意深く監視するとともに、流行予測調査事業等による有効性のモニタリングが必要である。

OPV 接種に対する接種不相当者には、妊娠していることが明らかな者、免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者、重度の下痢症患者が含まれているが、IPV 接種においてはその限りになく、通常の不活化ワクチンと同様となる。

Sabin 株に由来する IPV の供給体制に関しては、将来的な世界的ポリオ根絶達成に伴う、弱毒株を含めたポリオウイルス培養施設のバイオセーフティーレベルの厳格化 (BSL2 あるいは BSL3 相当) の可能性に留意する必要がある。

4. 総合的な評価

(1) 結論

日本では、ポリオは予防接種法上の一類疾病として位置づけられており、OPV の接種率を高く維持することでポリオフリーを保っている。ポリオワクチンは、国内をポリオの脅威から守るためには極めて重要であり、今後も定期の予防接種として勧奨し、高い接種率を維持する必要がある。その一方、VAPP のリスクを除去するため IPV の導入は不可避であり、できるだけ速やかに IPV 含有ワクチンを導入することが必須である。

(2) 検討すべき課題

OPV から IPV へ切り替えを行う際の具体的な運用を検討する必要がある。

DPT ワクチンと IPV の混合ワクチンである DPT-IPV の導入に際し、一時的な混乱による接種率の低下が懸念されるため、接種スケジュールの検討等、十分な準備により接種率を高く保つ必要がある。その際、複数の DPT-IPV の互換性について検討し、具体的な対策を示すことが必要である。

近年、小児期の予防接種に使用されるワクチンの種類や接種回数が増加しており、接種スケジュールは過密かつ複雑化してきている。外国では多くの混合ワクチンが導入され、予防接種スケジュールの簡略化に寄与している。日本に

においても、被接種者の負担を軽減し接種率を向上させるために、積極的に混合ワクチンを導入することが必要である。その観点から、速やかな安全性と有効性の評価により、混合ワクチン導入を推進する体制を構築することが強く求められる。

Sabin 株を用いた IPV の製造において、より厳格なバイオセーフティレベルが求められるようになった場合の対応を検討する必要がある。また、アウトブレイク対応のための OPV の備蓄量等について検討する必要がある。

ポリオ作業チーム

国立感染症研究所	ウイルス第二部室長	清水	博之
国立感染症研究所	感染症情報センター主任研究官	中島	一敏
川崎医科大学	小児科学教授	中野	貴司
博慈会記念総合病院（日本小児感染症学会）		田島	剛
札幌医科大学医学部	公衆衛生学講座講師	大西	浩文