

ワクチンとVPD、麻疹eliminationに向けて

# 不活化ポリオワクチン

平成23年度 感染症危機管理研修会

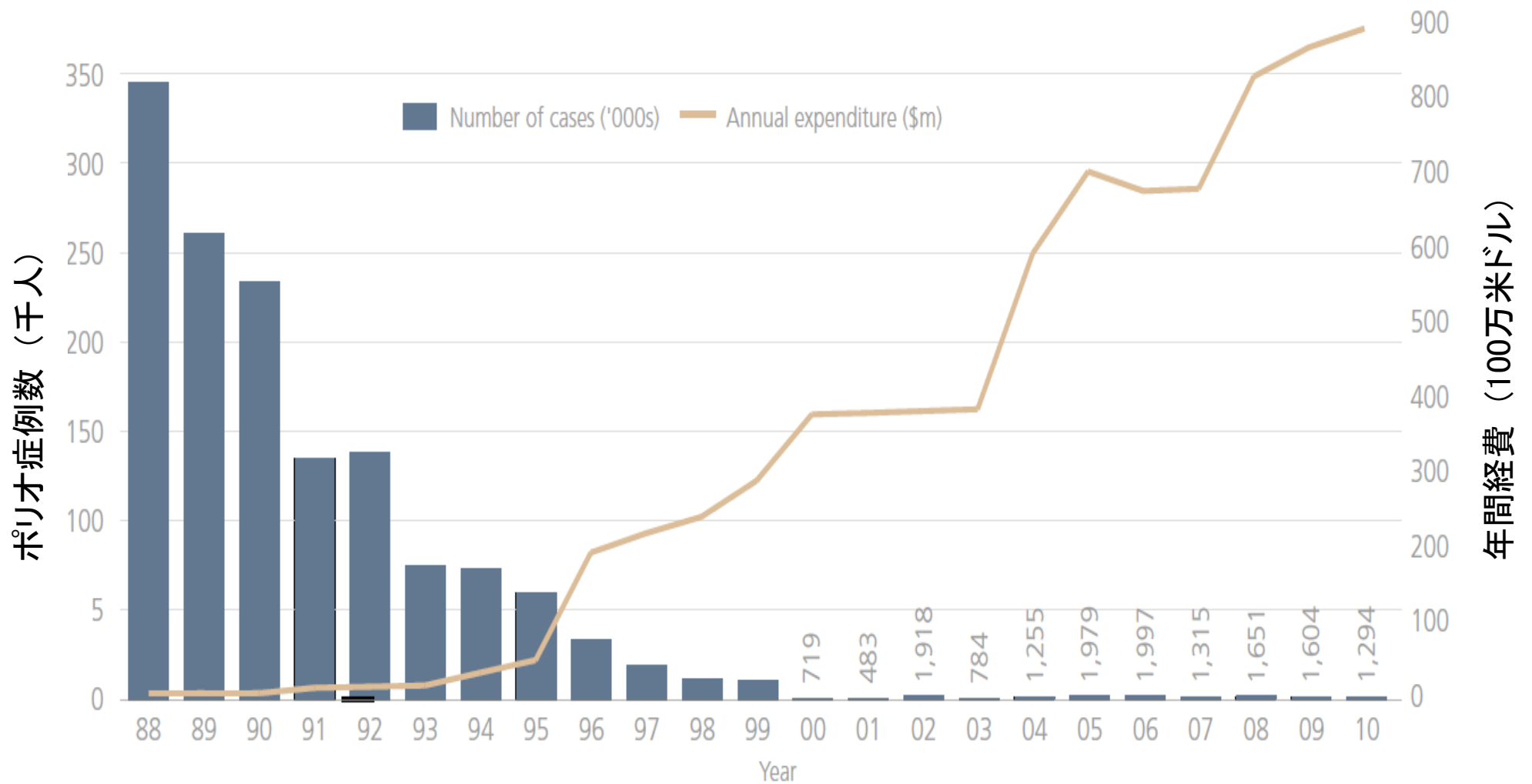
2011年 10月13日

国立感染症研究所

ウイルス第二部

清水博之

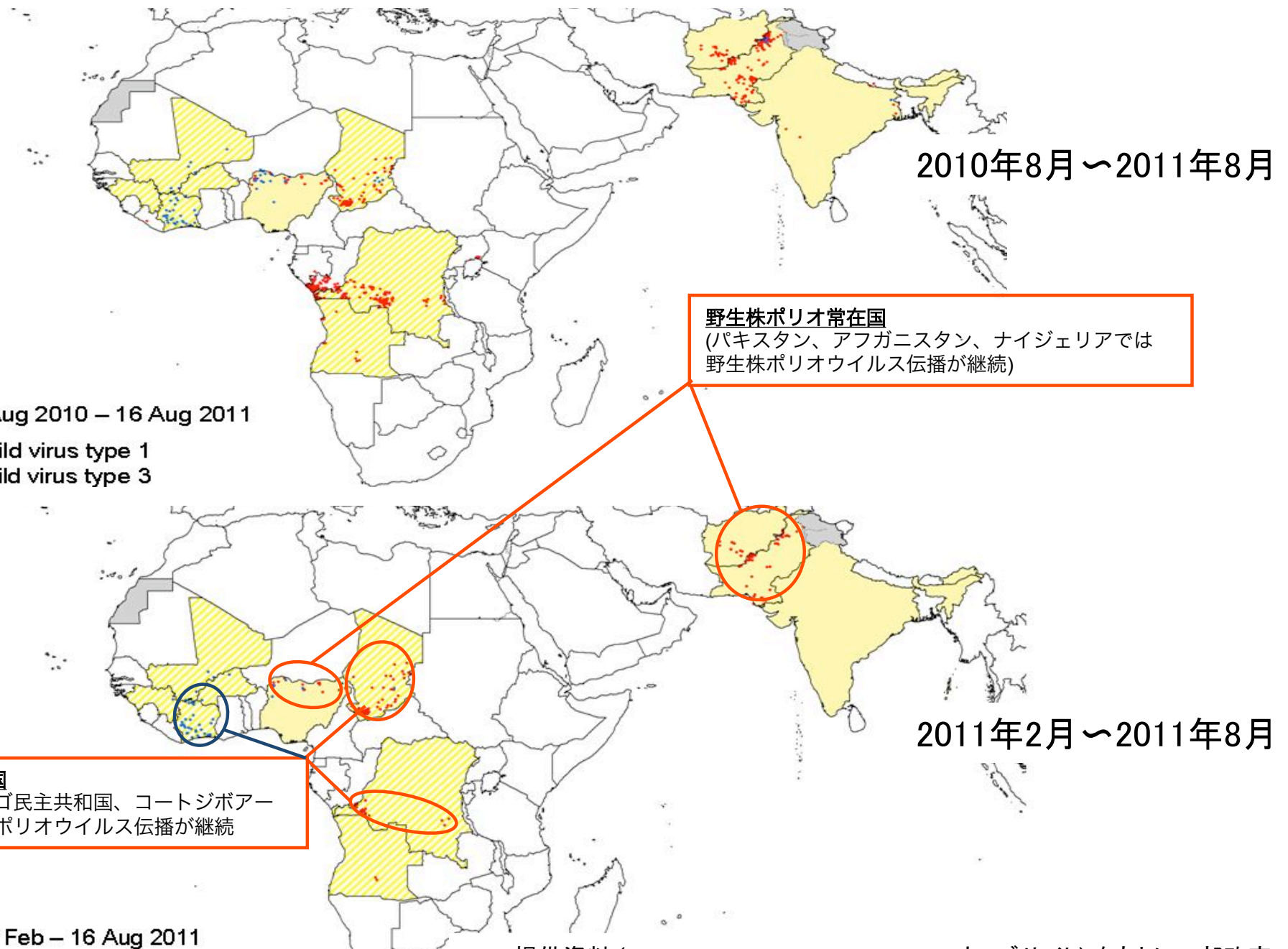
# ポリオ確定症例数 1988-2010



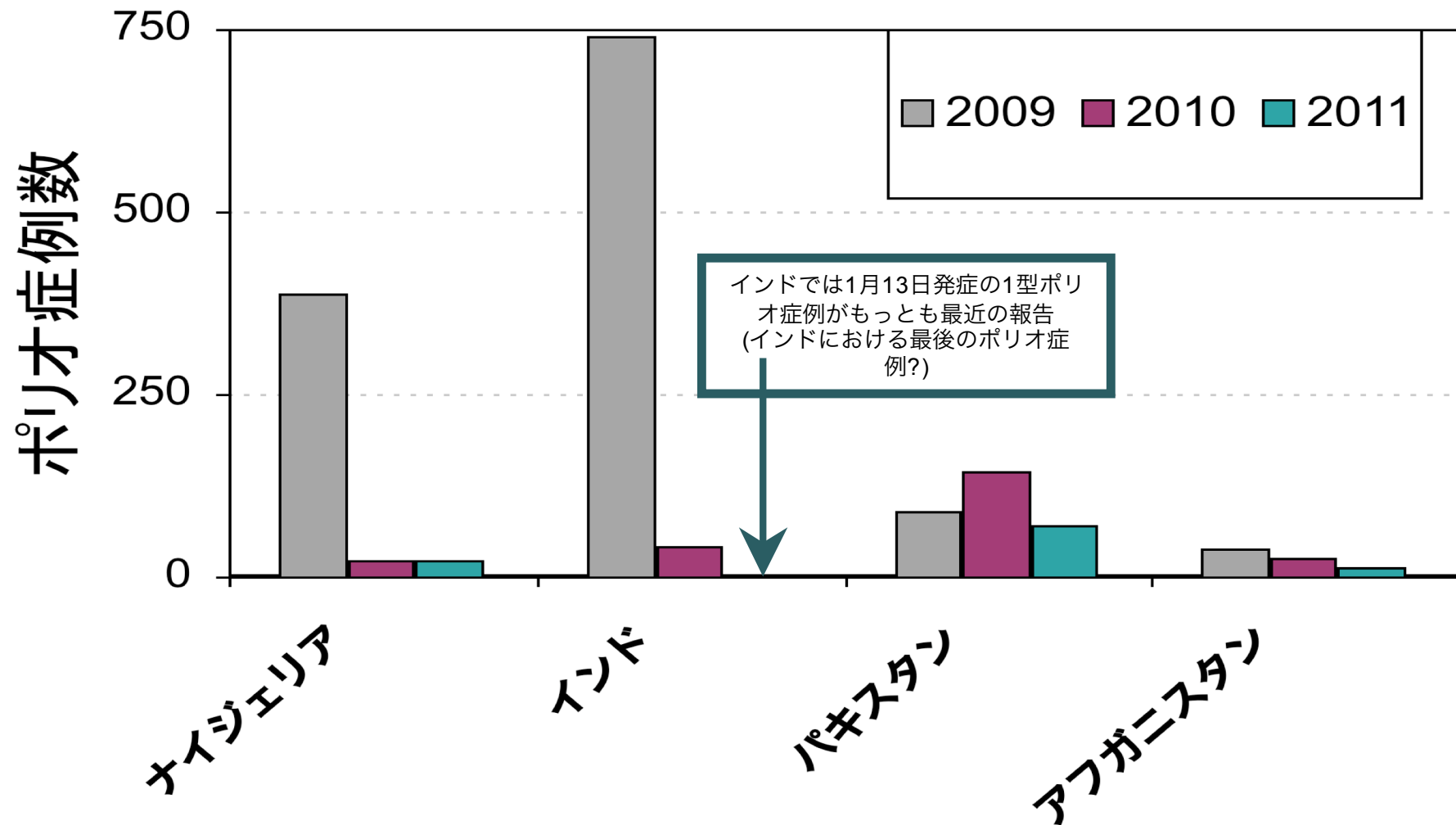
# 世界ポリオ根絶計画の基本戦略

- ポリオワクチン接種の徹底 (OPV, IPV)
- 急性弛緩性麻痺 (AFP) サーベイランス
- 実験室診断によるポリオウイルスの分離同定

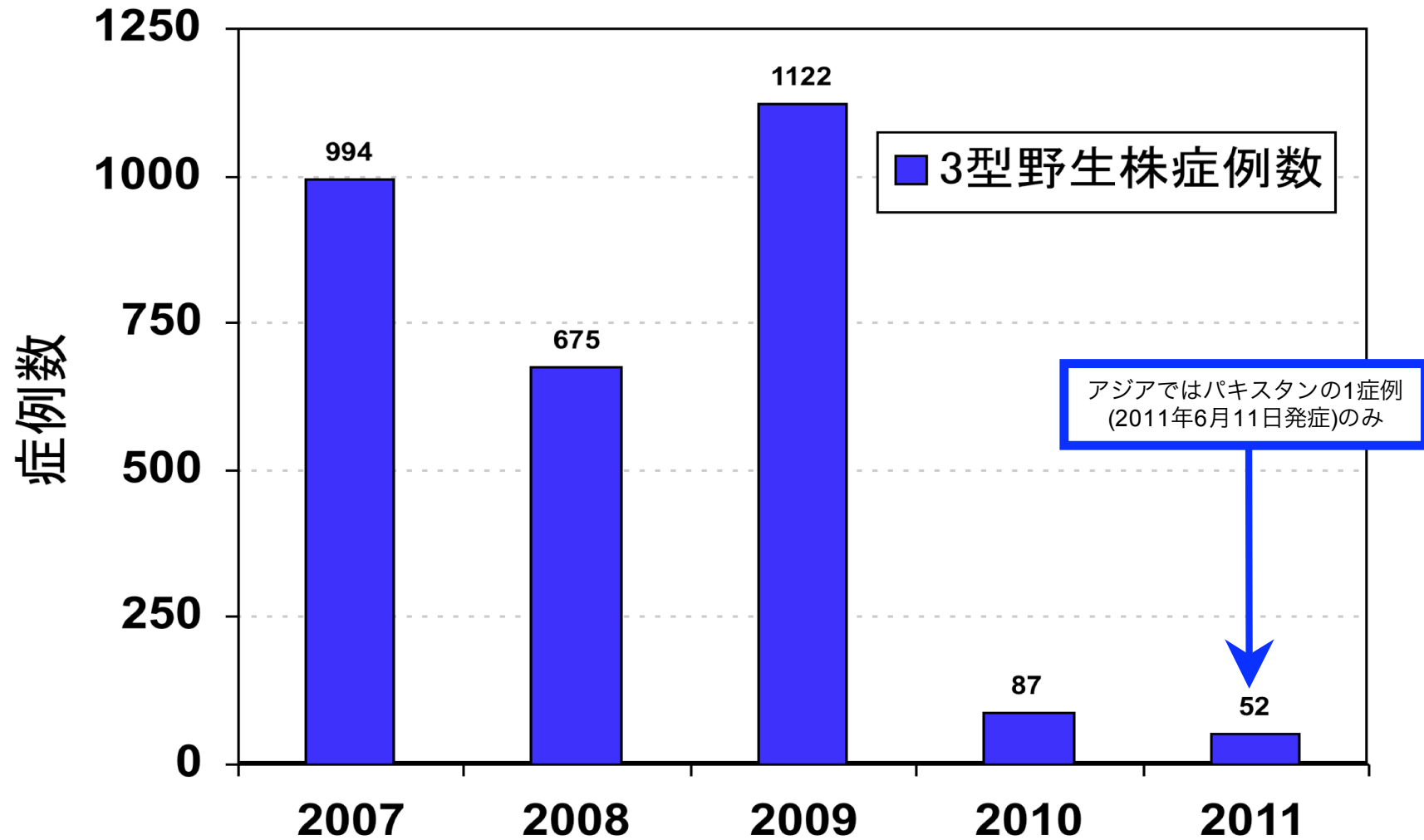
# ポリオ症例の分布 2010～2011



# 野生株ポリオ常在国における症例数の推移 2009 ～2011年

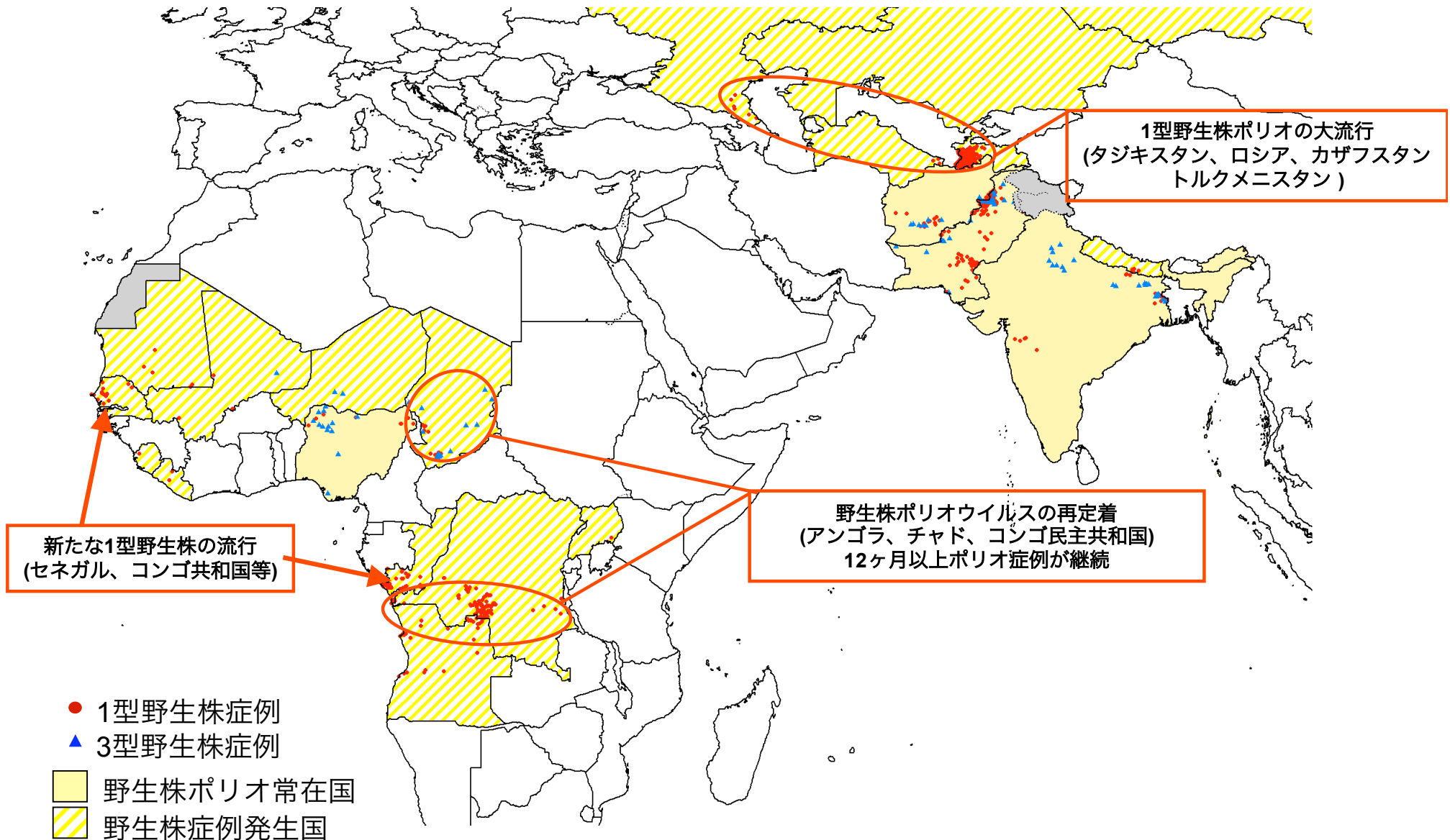


# 3型野生株によるポリオ症例数の推移

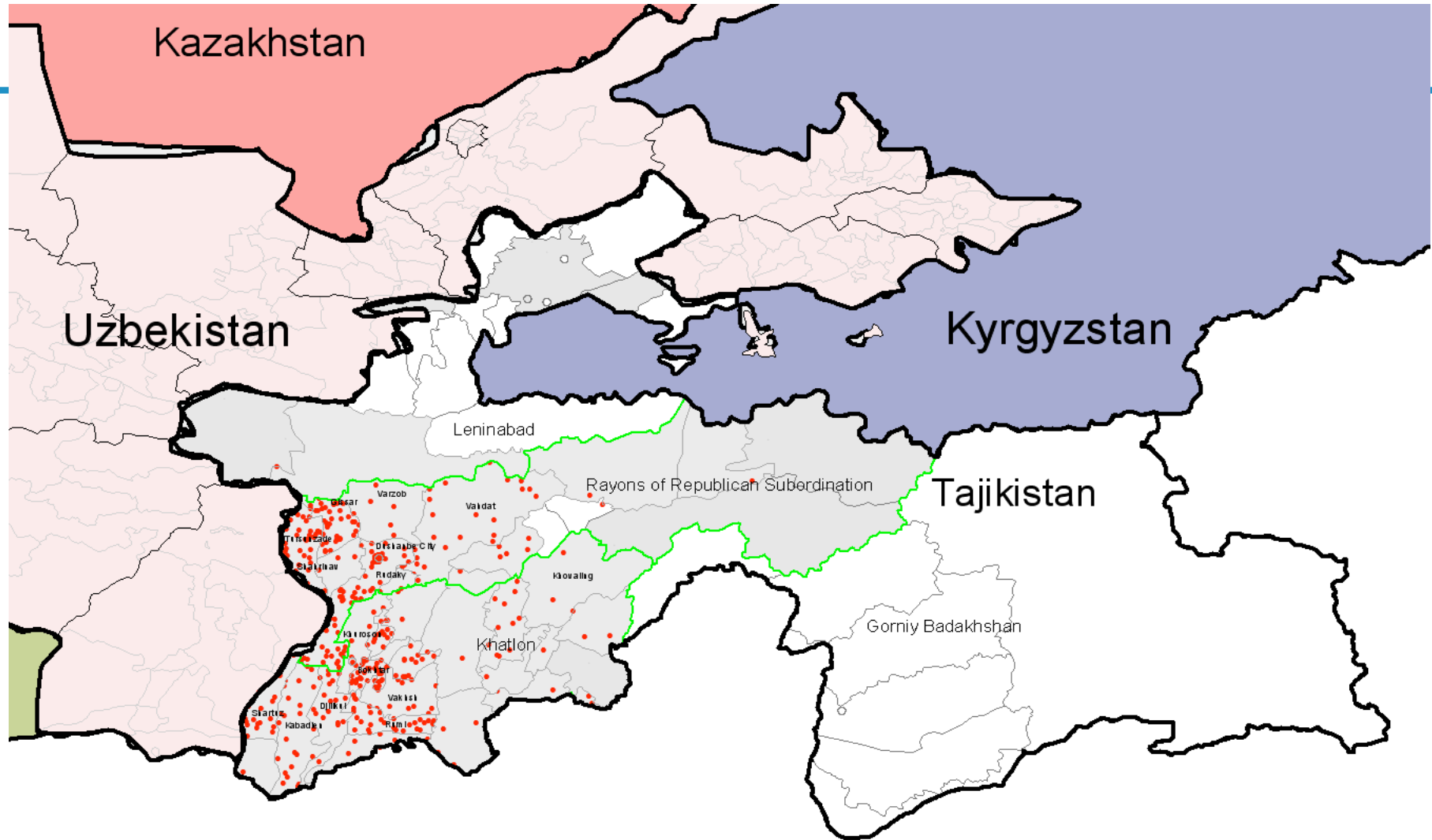


# 野生株ポリオ症例の分布, 2010年

## 流行国からの輸入によるポリオ再流行



# タジキスタンにおける1型野生株ポリオウイルスの大流行、2010年



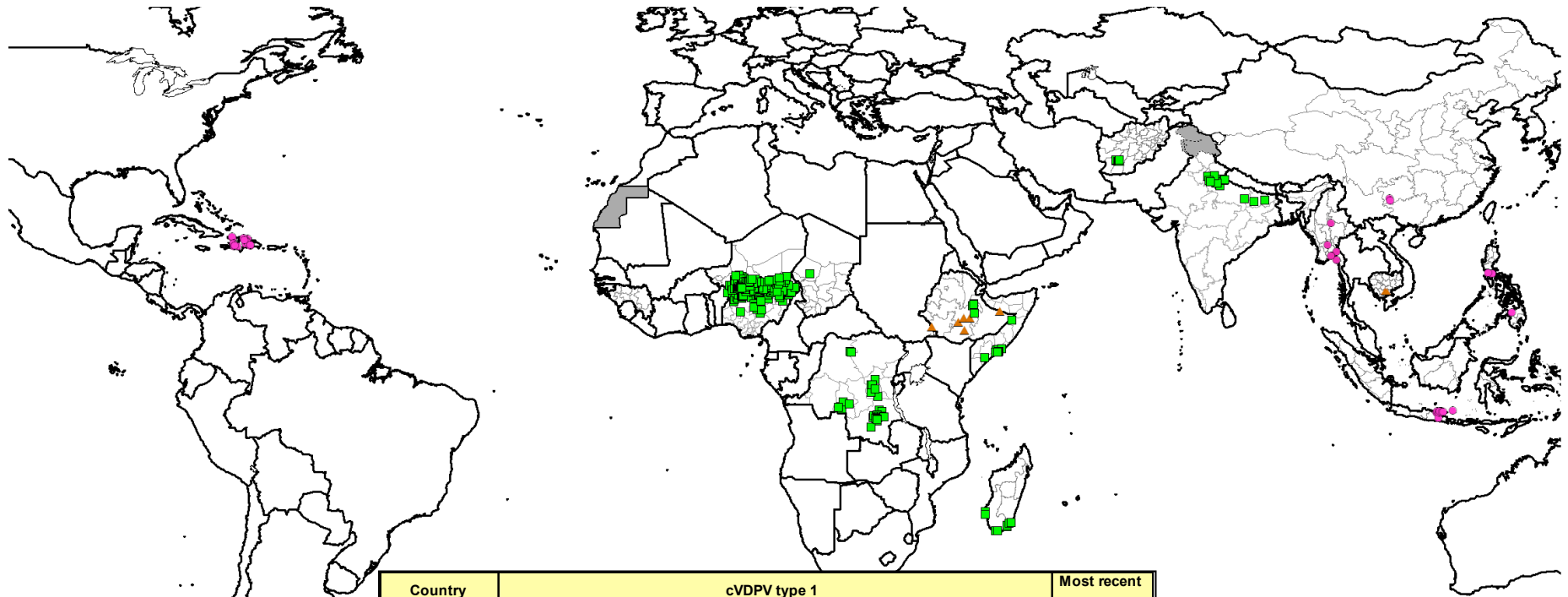
- 2010年 タジキスタンにおける確定ポリオ症例（インド由来1型野生株）の分布 計458症例
- 6回の追加接種活動（mOPV1 + tOPV）等により流行は終息
- ロシア（14例）、カザフスタン（3例）、トルクメニスタン（1例）への野生株伝播を確認



タジキスタンに由来する1型野生株ポリオウイルス  
の他国への伝播 (ロシア、トルクメニスタン)



# ワクチン由来ポリオウイルス(cVDPV)によるポリオ流行, 2000～2011年



Country	cVDPV type 1											Most recent case	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010		2011
Myanmar							1	4					06-Dec-07
Indonesia						46							26-Oct-05
China				2									11-Nov-04
Philippines		3											26-Jul-01
DOR/Haiti	12	9											12-Jul-01

Country	cVDPV type 2											Most recent case	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010		2011
Nigeria						1	21	68	63	153	27	5	07-Mar-11
Somalia									1	4	1	3	02-Mar-11
Afghanistan											5	1	20-Jan-11
Chad											1		10-Nov-10
DR Congo									14	4	15		13-Oct-10
Niger							2			2	1		01-Jun-10
India										15	1		18-Jan-10
Ethiopia									3	1			16-Feb-09
Madagascar		1	4			3							13-Jul-05

Country	cVDPV type 3											Most recent case	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010		2011
Ethiopia											1	6	04-Nov-10
Cambodia						1	1						15-Jan-06

- cVDPV type 1
- cVDPV type 2
- ▲ cVDPV type 3

WHO提供資料 (The Ad Hoc small working group discussion会議資料、2011年4月) をもとに一部改変

# WHO西太平洋地域のポリオ根絶

## ◆ 地域固有の最後の野生株ポリオウイルス

- 1997年3月、カンボジア（1型）

## ◆ 野生株ポリオウイルス輸入事例

- 1999年10月、中国青海省(インドからの輸入株、1型)

## ◆ 西太平洋地域のポリオフリー達成

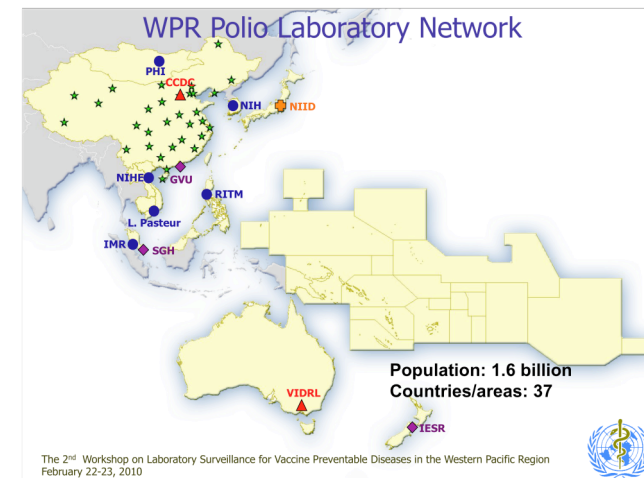
- 2000年10月

## ◆ cVDPVによるポリオ流行

- 2001年、フィリピン（1型）
- 2004年、中国貴州省（1型）
- 2005-2006年、カンボジア（3型）

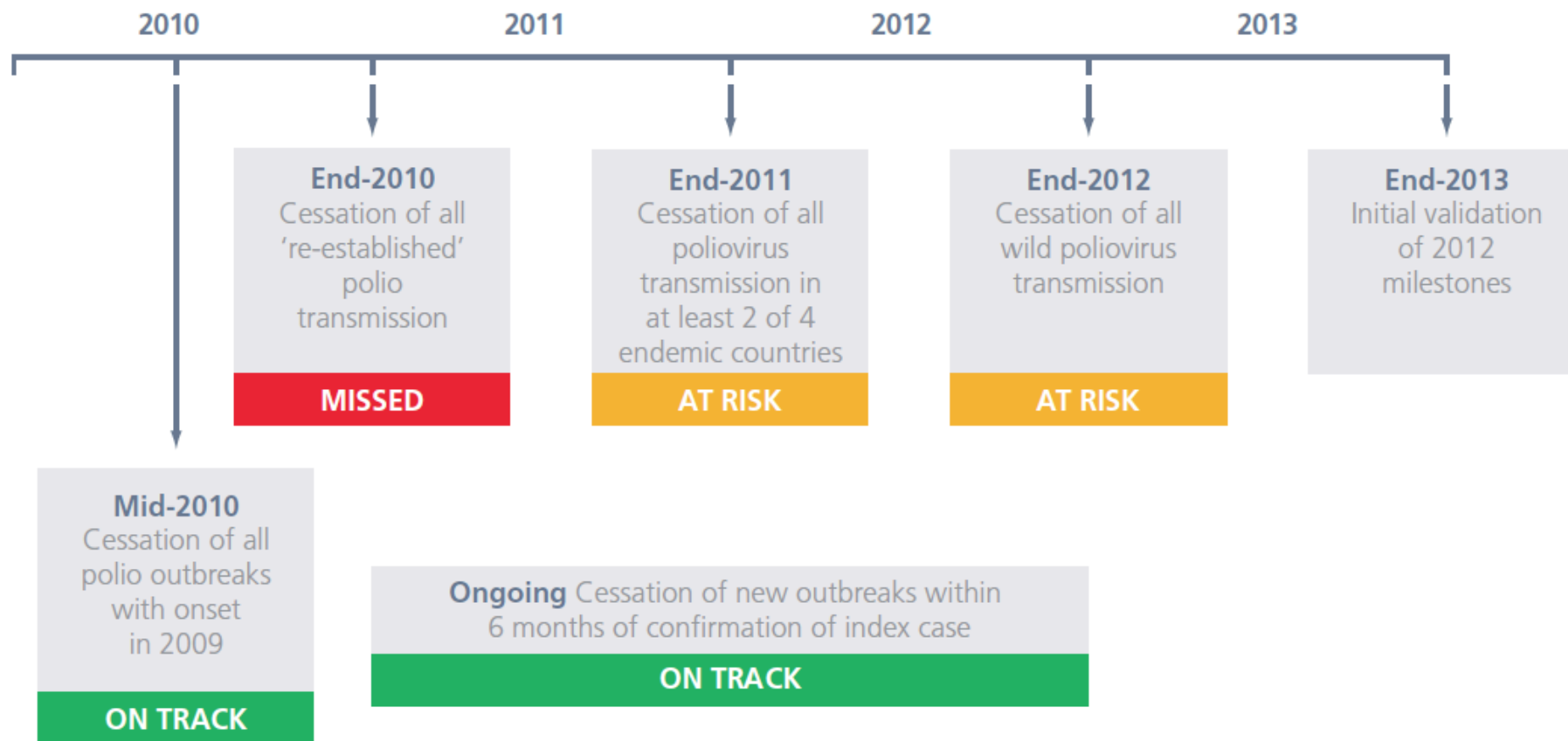
## ◆ 野生株によるポリオ症例

- 2006年、シンガポール（ナイジェリアからの輸入例、1型）
- 2007年、オーストラリア（パキスタンからの輸入例、1型）



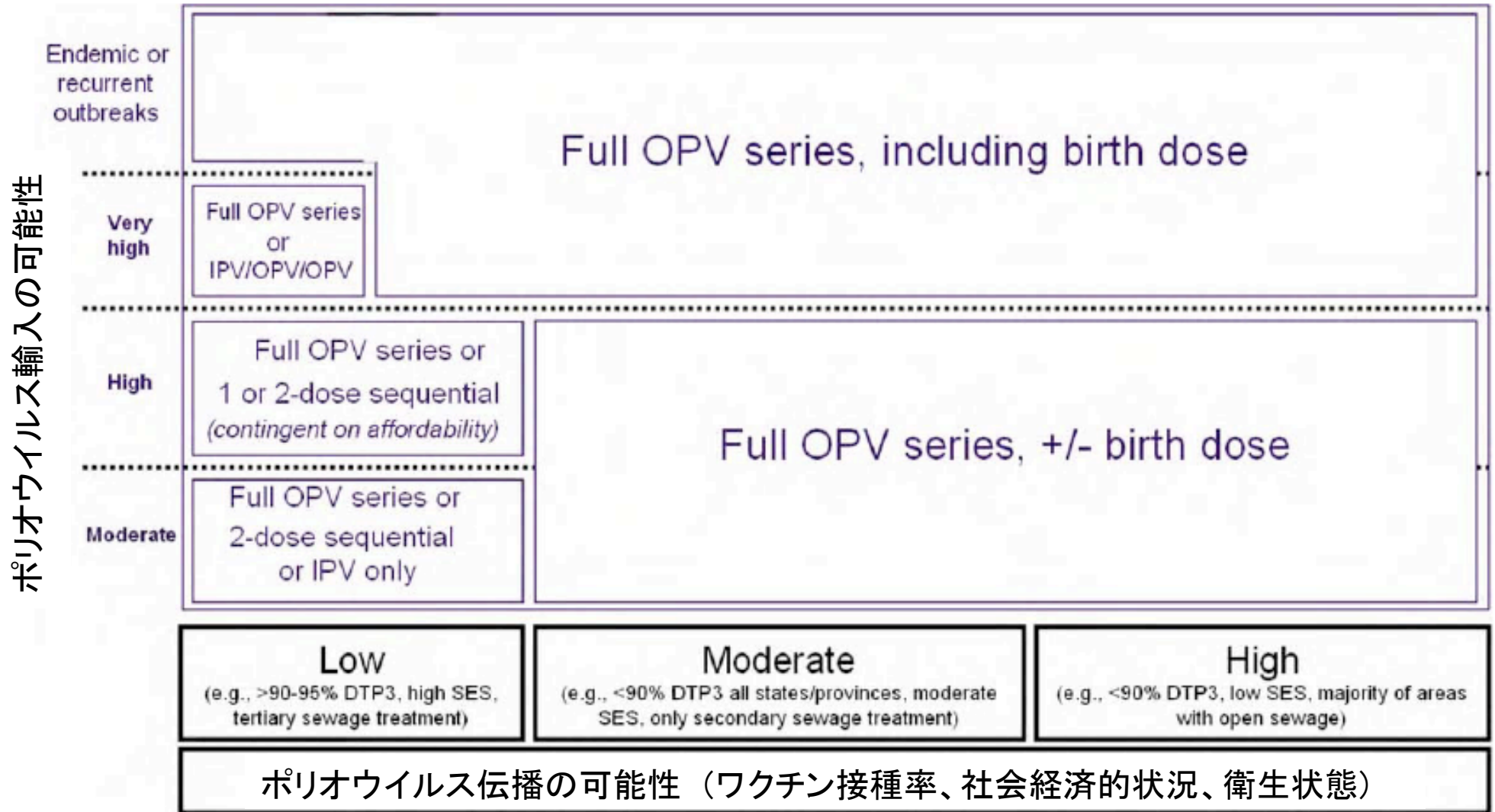
# 世界ポリオ根絶計画

## WHO Strategic Plan 2010-2012 (Global)



世界ポリオ根絶計画に関する WHO Strategic Plan 2010-2012に示された根絶達成のための各指標の達成状況。世界ポリオ根絶独立評価委員会による達成状況評価のサマリー(2011年7月)。

# 世界ポリオ根絶達成前におけるポリオワクチンとポリオ予防接種 WHO position paper - Recommendations, 2010

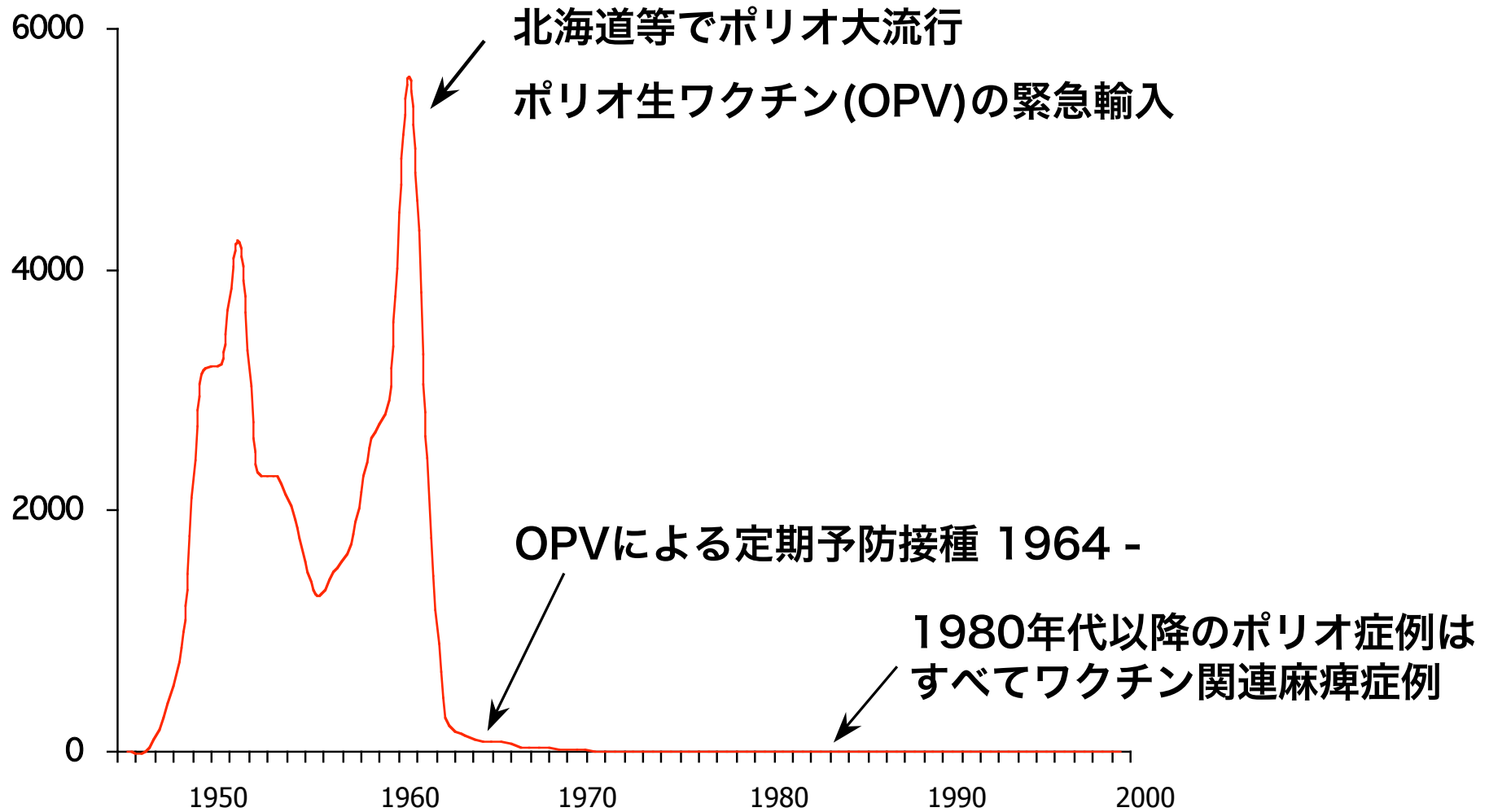


# 世界ポリオ根絶計画の現状とポリオ流行のリスク

- 世界ポリオ根絶計画の一定の進捗は認められるが、野生株およびVDPV伝播によるポリオ流行のリスクが依然存在する。
- ポリオワクチン（OPVあるいはIPV）接種率低下によるハイリスクグループが出現しないよう、適切な予防接種政策とサーベイランス・モニタリングが重要。
- 世界的ポリオ根絶後に必要とされるポリオワクチンについて検討が必要(国内外)。

# 日本のポリオ患者数の推移

## 1947年 - 現在

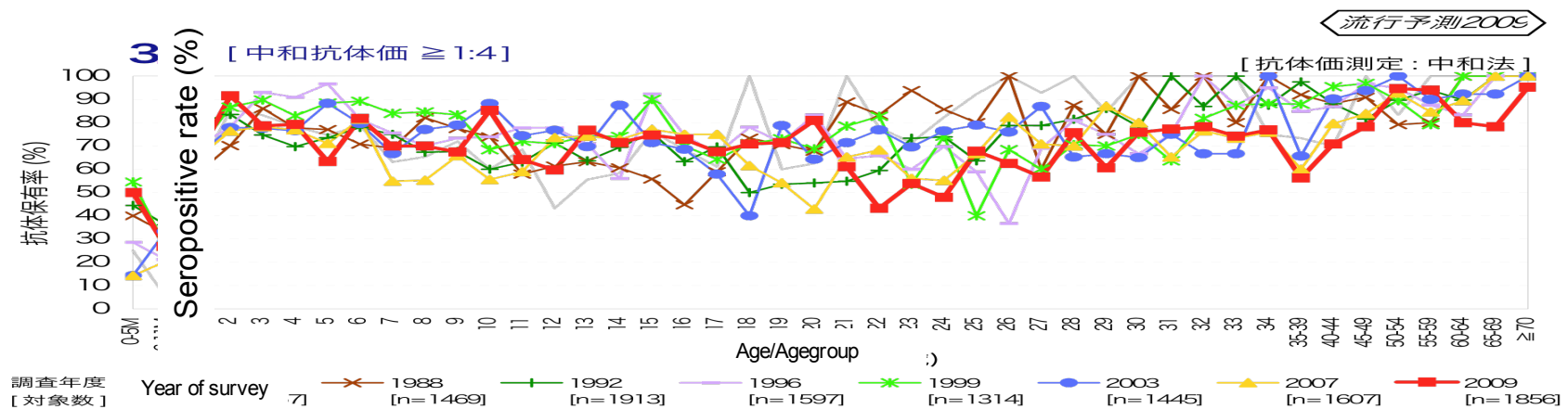
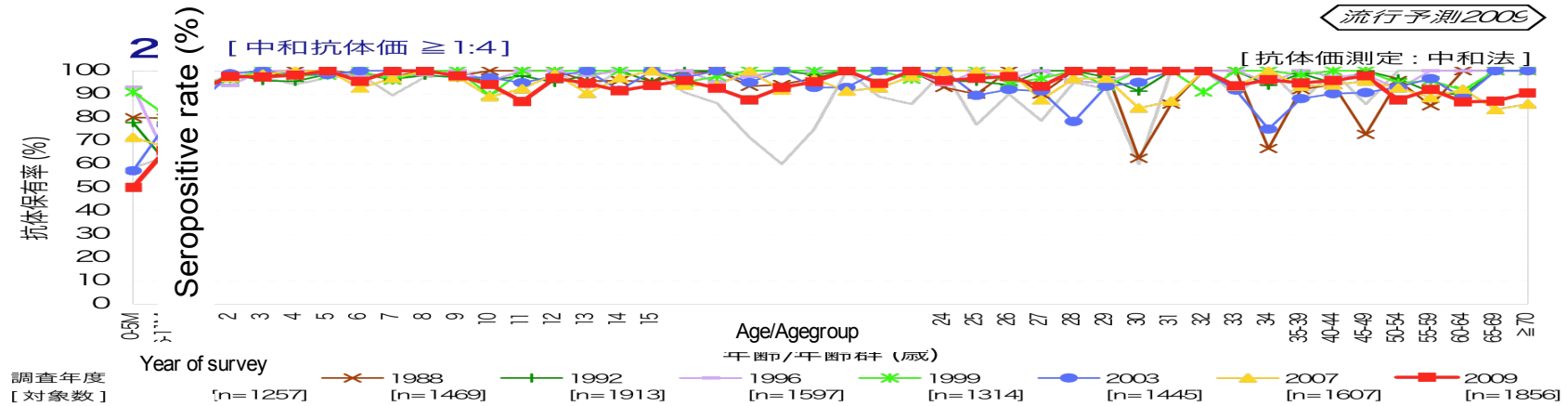
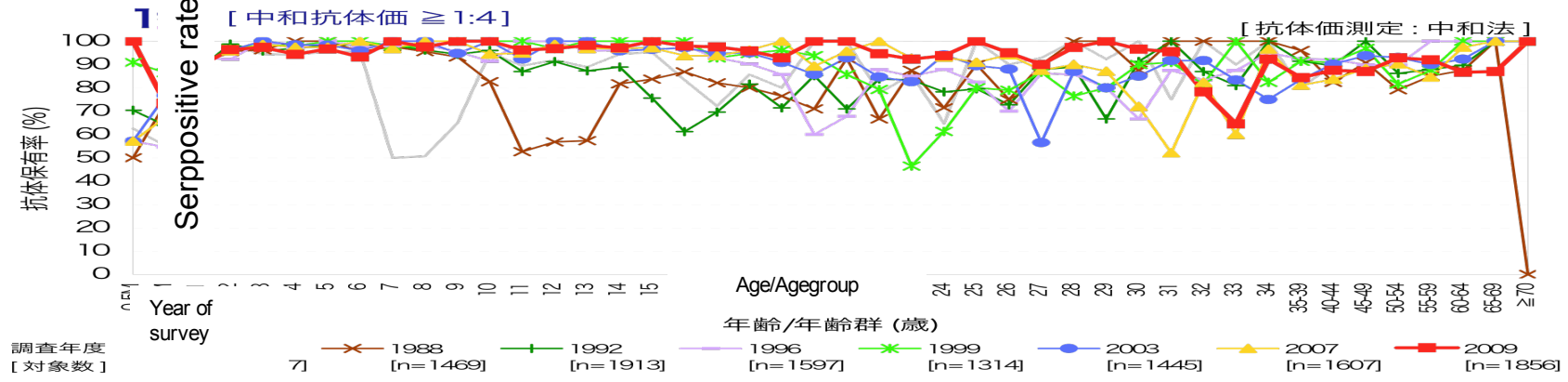


# Maintenance of Polio-free status in Japan

- VAPP surveillance
- Infectious agent surveillance
- National Epidemiological Surveillance of Vaccine-preventable Diseases
  - Virus isolation and identification from stool samples of healthy children
  - Sero-prevalence
- OPV coverage survey
- Introduction of IPV
  - DPT-IPV development ongoing



# ポリオ抗体保有率, 2009



# 二類感染症(急性灰白髄炎)

## (1) 定義

ポリオウイルス1～3型(ワクチン株を含む)の感染による急性弛緩性麻痺を主症状とする急性運動中枢神経感染症である。また、ポリオウイルス1～3型には、地域集団において継続的に伝播している野生株ポリオウイルス、親株であるOPV株からのVP1全領域の変異率が1-15%のワクチン由来ポリオウイルス(VDPV)及びOPV株からのVP1全領域の変異率が1%未満のワクチン株ウイルスがある。

## (2) 臨床的特徴

潜伏期は3～12日で、発熱(3日間程度)、全身倦怠感、頭痛、吐き気、項部・背部硬直などの髄膜刺激症状を呈するが、(以下略)

## (3) 届出基準

### ア 患者(確定例)

医師は、(2)の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から急性灰白髄炎が疑われ、かつ次の表の左欄に掲げる検査方法により、急性灰白髄炎患者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。(以下略)

### イ 無症状病原体保有者

医師は、診察した者が(2)の臨床的特徴を呈していないが、次の表の左欄に掲げる検査方法により、急性灰白髄炎の無症状病原体保有者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。ただしワクチン株による無症状病原体保有者は届出の対象ではない。(以下略)

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	便、直腸ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、髄液 ①ポリオウイルス1～3型の検出は便検体が基本であり、発症後できるだけ速やかに、24時間以上の間隔をあけて、少なくとも2回以上採取し、いずれかひとつの便検体からポリオウイルス1～3型が検出された場合は、直ちに届出を行うこと。 ②直腸ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、髄液からポリオウイルス1～3型が検出された場合も、検査陽性として、直ちに届出を行うこと。

# 日本のポリオサーベイランスと実験室診断

目的 ⇒

- 二類感染症としてのポリオのウイルス学的確定診断
- 世界的ポリオサーベイランス(野生株ポリオウイルスおよびVDPVを検出するため)の一環としてのサーベイランスと実験室診断

## 感染研ウイルス第二部 (WHO Global Specialized Polio Lab)

### 地方衛生研究所等

#### ポリオウイルス分離同定

- VAPP疑い症例由来検体
- ポリオ以外の疾患由来検体

#### 感染症流行予測調査

- 感染源調査(健常児糞便)
- 感受性調査(健常人血清)

#### それ以外の調査研究

- 環境サーベイランス等

行政検査  
(ポリオウイルス分離株)

感染症流行予測調査  
(標準試薬・ウイルス・細胞)

感染症流行予測調査  
(試験結果)

環境サーベイランス等  
調査研究

#### ポリオウイルス型内鑑別試験

- PCR-RFLP
- ITD-ELISA
- 塩基配列解析

#### 感染症流行予測調査

- 標準試薬の調整・分与
- 標準ウイルス株・細胞の調整・分与
- 調査結果の取りまとめ

#### 研修等を介した技術指導・情報交換

#### それ以外の調査研究

- 環境サーベイランス等に由来するポリオウイルス分離株の解析

世界ポリオ根絶の情報提供  
野生株ポリオ保有調査  
研修等による技術指導・情報交換

#### 世界ポリオ根絶計画に関わる情報提供

- ポリオ根絶に関わる情報収集・提供
- 野生株ポリオ封じ込めについての調査

# ワクチン関連麻痺疑い症例

(suspected vaccine-associated paralytic poliomyelitis; VAPP)

神戸市の9カ月男児がポリオ発症 ワクチン未接種 - MSN産経ニュース

10/02/18

[ニューストップ](#) > [生活](#) > [からだ](#) > [記事詳細](#)

[PR] [俺の髪、毎日たくさん抜けてゆく・・・原因調査・発毛アドバイス](#)

ニュース: **生活**

[教育](#)

[福祉](#)

[からだ](#)

[環境](#)

[トレンド・話題](#)

[暮らし・余暇](#)

[写真](#)

[SNS](#)

[メール](#)

[メッセ](#)

[印刷](#)

## 神戸市の9カ月男児がポリオ発症 ワクチン未接種

2010.2.18 18:36

[神戸市](#)は18日、市内に住む9カ月の男児がポリオ([小児まひ](#))を発症したと発表した。市によると、ポリオの感染が確認されたのは平成20年の[北海道](#)の0歳男児以来。

市は昨年11月にワクチンの集団予防接種を実施したが、この男児は体調不良のため受けていなかったという。

市によると、感染経路は不明だが、男児から検出されたウイルスはワクチン株と同一だった。ほかの乳児に実施した予防接種のワクチンのウイルスが、何らかのルートで男児に感染した可能性がある。

男児は左足にまひが残っている。

# ポリオの定期予防接種による健康被害認定状況(麻痺事例)

各年度末実績

年度	予防接種法に基づく認定人数	2次感染対策事業に基づく認定人数	年度	予防接種法に基づく認定人数	2次感染対策事業に基づく認定人数
平成13年度	2		平成18年度	0	0
平成14年度	1		平成19年度	2	0
平成15年度	2		平成20年度	4	0
平成16年度	1	2	平成21年度	1	0
平成17年度	0	3	平成22年度	2	1
			計	15	6

※予防接種法に基づく予防接種健康被害救済制度において、各年度に厚生労働大臣が認定した人数。

※ポリオ生ワクチン2次感染対策事業(平成16年度から事業開始)において、各年度に厚生労働大臣が認定した人数。

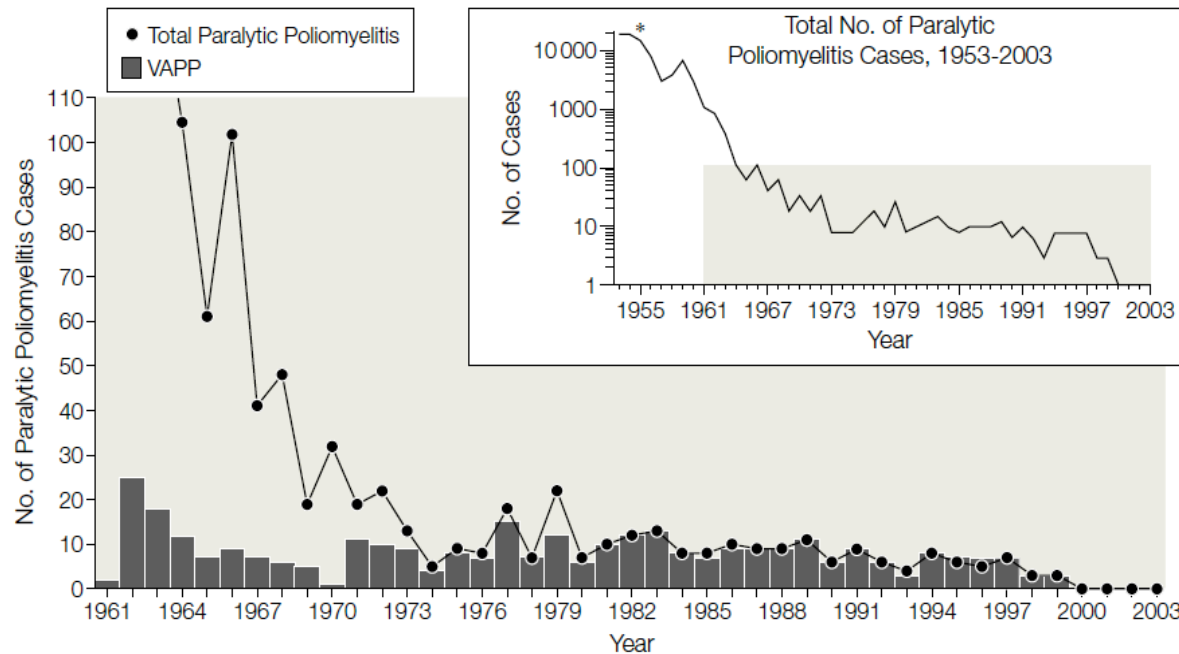
なお、当事業の対象者は、平成21年度までは、「同居の家族又は濃厚に接触したと認められる親族」であったが、平成22年度から「同居の家族又は濃厚に接触したと認められる親族その他の者」と改正されている。

# ポリオワクチンに関連する社会的リスク

ワクチン	リスク	リスクの現状	将来的なリスク
OPV	VAPP	250-500件/年	<ul style="list-style-type: none"> <li>世界的なVAPPのリスクは新生児コホート100万人に対し2-4件/年</li> </ul>
OPV	cVDPVの流行	1件/年程度 (平均10症例/1流行)	<ul style="list-style-type: none"> <li>集団免疫レベル、不十分な公衆衛生環境および高い人口密度においてリスクが高まる</li> </ul>
OPV	cVDPVの長期間の流行	エジプト(1988-1993) ナイジェリア(2005-)	<ul style="list-style-type: none"> <li>cVDPV発生に適切に対応出来ない場合、広範囲へcVDPVが伝播する可能性がある</li> <li>cVDPVのリスクは、OPVからIPVへの切り替え、OPV接種停止のタイミングに関連する</li> </ul>
OPV	持続感染者に由来するポリオ流行	ポリオ流行への関与の報告は無い	<ul style="list-style-type: none"> <li>これまで40例以上のiVDPV症例が報告されている</li> <li>野性株ポリオ長期排泄者の報告も数例あり</li> </ul>
IPV	不完全な封じ込めによるポリオ流行	封じ込めエリアからのウイルス流出が数例報告されている	<ul style="list-style-type: none"> <li>すべての現行IPV製造施設は、厳格なバイオセーフティー基準に対応した施設で製造されている</li> <li>IPV製造施設を有する国はワクチン接種を継続することが期待できる</li> </ul>

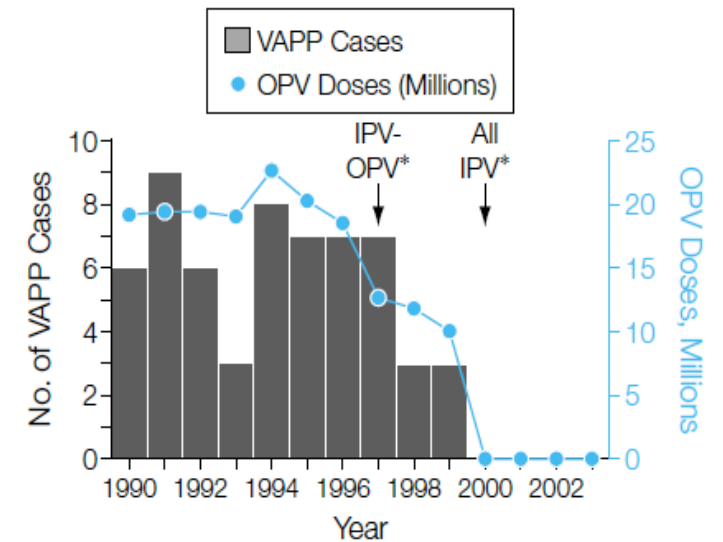
# 米国におけるポリオ症例数と VAPP症例数の推移

**Figure 1.** Reported Cases of Paralytic Poliomyelitis, United States, 1953-2003



Shaded region in the inset is represented in the larger graph, which shows both total number of cases of paralytic poliomyelitis and number of cases of vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) from 1961 (first reported VAPP case) through 2003. Asterisk in the inset graph indicates data for 1955 do not include VAPP cases associated with inactivated poliovirus vaccine.

**Figure 2.** Number of VAPP Cases and OPV Doses Distributed, United States, 1990-2003



Asterisk indicates revised polio immunization schedule; IPV, inactivated poliovirus vaccine; OPV, oral poliovirus vaccine; and VAPP, vaccine-associated paralytic poliomyelitis.

# ポリオ根絶最終段階におけるポリオワクチン

- 我が国では50年近くにわたって、tOPV二回接種によりポリオ流行をコントロールしてきた。OPV接種率は、おおむね高く維持されている（90%以上）。
- 欧米の多くの国々で、OPVからIPVへの変更が進められている。WHO西太平洋地域では、ニュージーランド、オーストラリア、韓国、香港、マレーシア、(台湾)が、すでにIPVを導入。
- VAPPの継続的リスクおよびVDPVの潜在的リスクにより、現行OPVによる予防接種の継続は社会的リスクを伴う。
- 野生株根絶後、IPV導入なしにOPV接種停止を行うことは大きなリスクを伴う。
- 将来的なポリオコントロールのためにはIPV導入以外の選択枝は現実的でない。

ポリオワクチンに関するファクトシート（平成22年7月7日版）

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bybl.pdf>

定期予防接種への早急なIPV導入が強く望まれる

IPV導入にむけた具体的対応が必要



# 不活化ポリオワクチンの早期開発・導入に向けた取り組み

## 【単抗原ワクチンの開発】(財)ポリオ研究所による

平成10年

第1相臨床試験の実施

平成13年

製造承認申請

平成17年

GCP(医薬品の臨床試験の実施の基準)上の  
問題等により承認申請の取り下げ

## 【DPT-IPV4種混合ワクチンの開発】

平成14年

国内4社によるジフテリア・百日せき・破傷風・  
不活化ポリオの4種混合ワクチン(DPT-IPV)の開  
発の検討開始

・厚生労働省から早期開発に向けた要請・助言を継続的に実施

平成22年4月 国内4社に対し、厚生労働大臣政務官から、  
一層の開発の促進の努力をお願いする文書を発出

平成23年末頃より

国内各社より、順次、薬事承認申請がされる予定

できる限り迅速に薬事審査を実施

# 単抗原ポリオワクチンの開発について(案)

## 1 DPT-IPVへの移行期における単抗原ポリオワクチン開発の必要性

- 2010年の2歳児5000人を対象としたデータ(参考3)によると、DPTの初回接種の最頻時期は生後4か月、OPVのそれは生後6か月となっており、DPTの接種が約2ヶ月間先行している。このため、DPT-IPVの導入時期にもよるが、導入時点において、DPTの接種開始後で、かつOPV未接種の者の数が約20万人になると推計される。

※ 乳児期に百日咳に罹患すると重症化する危険性が高く、DPTは生後3ヶ月以降、できるだけ早期の接種が推奨されており、DPT-IPVの開発を待つためにDPTワクチンの接種を延期するべきではない。

- このようなDPTの接種開始後の者に、ポリオワクチンの接種を行う場合、以下の方法が考えられる。

選択肢	課題
①改めてDPT-IPVワクチンを接種する	DPTの接種回数が過剰になる
②OPVを接種する	まれではあるが、麻痺のリスクがある
③単抗原IPVを接種する	国内で開発(治験等)が行われておらず、現時点では国内で供給される予定がない

- 可能であれば、③単抗原IPVの接種が、接種を受ける者にとって、最も望ましいのではないか。

## 2 対応の方針(案)

- DPT-IPVの導入時に、DPTの接種を開始した者にもIPVを接種できるようにするなど、DPT-IPVの円滑な導入のため、単抗原IPVの導入も併せて進めていく必要があるのではないか。
- このために、DPT-IPVの導入から近い時期を目指して、単抗原IPVが国内で使用できるよう、開発を進めるべきではないか。

# 我が国への不活化ポリオワクチン導入にあたっての諸課題

- 定期接種時のワクチン接種スケジュール
  - IPV/OPV or IPV
- IPV導入期のワクチンとスケジュール
  - 現行DPT接種者への対応
- 互換性
  - sIPVとcIPV
- 備蓄ポリオワクチン
- モニタリングとサーベイランス (VAPP症例を含む)
- ポリオウイルス実験室封じ込めとバイオセキュリティ
- 混合ワクチンの導入
  - 5種混合、6種混合ワクチンの導入

## 不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会の設置について(案)

### 目的

- 早ければ平成24年度中にもジフテリア・百日せき・破傷風・不活化ポリオの4種混合ワクチン(DPT-IPV)が国内で導入される。また、これと近い時期を目指して、単抗原不活化ポリオワクチン(単抗原IPV)の開発も進められている。
- 今後、DPT-IPVおよび単抗原IPVの開発状況や承認後の供給体制等を見越しつつ、生ポリオワクチン(OPV)から不活化ポリオワクチンへの迅速かつ円滑な移行や導入時における公衆衛生上の課題に対応するため、専門家や接種現場の関係者等を交えて検討を行い、具体的な対応策等を示す。

### 主な検討内容

- 不活化ポリオワクチンへの迅速かつ円滑な移行に向けた対応
  - ・不活化ポリオワクチンの接種体制の構築、国民への周知
  - ・移行期におけるOPV、DPT-IPV、単抗原IPVの接種の対象 等
- 不活化ポリオワクチンの導入時における公衆衛生上の課題
  - ・様々なワクチンの接種対象者が混在することへの対応 等

### メンバー

- ・ポリオ、予防接種に関する専門家
- ・医療機関の方
- ・市町村行政担当者
- ・患者の立場の方
- ・メディア関係者