

1. ポリオウイルスワクチン

清水 博之

国立感染症研究所 ウイルス第二部

ポリオワクチン関連麻痺 (VAPP) およびワクチン由来ポリオウイルス伝播によるポリオ流行のリスクを避けるため、ポリオ流行のリスクが低い多くの国々では、不活化ポリオウイルスワクチン (IPV) が定期予防接種に導入されている。我が国では、現在、単独 IPV と二種類の百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ (セービン株由来 IPV; sIPV) 混合ワクチンの製造承認申請が提出されており、2012 年秋の導入が予定されている。一方、VAPP リスクへの強い懸念や近い将来の IPV 導入により、経口生ポリオウイルスワクチン (OPV) 接種率低下が顕在化している。OPV から IPV への移行期における、集団免疫レベルの低下について注意深く監視するとともに、ポリオ疑い例のサーベイランス強化とポリオウイルス実験室診断の徹底が求められている。sIPV の開発は、より価格の安い IPV を途上国に導入するための、もっとも現実的なオプションのひとつである。そのため、sIPV 導入後は、世界で初めて認可された sIPV 製剤として、有効性、安全性、および、互換性に関する臨床研究が必要とされる。

はじめに

本稿では、いま日本で進められている不活化ポリオウイルスワクチン (inactivated poliovirus vaccine; IPV) 導入の現状と国内外のポリオワクチンの今後の課題について概説する。我が国では、1960 年代前半に、経口生ポリオウイルスワクチン (oral poliovirus vaccine; OPV) の緊急導入により、地域固有の野生株ポリオウイルス伝播が終息して以来、高い OPV 接種率を背景に、50 年余にわたり、野生株ポリオウイルスによるポリオ流行がない状態、いわゆるポリオフリーを維持してきた。1980 年代から、弱毒化 Sabin 株をホルマリン不活化したポリオウイルス抗原を含む IPV (sIPV) の開発が試みられてきたが、sIPV の国内開発は必ずしも順調に進まず、また、海外で広く実用化されている IPV 単独ワクチンあるいは IPV 含有混合ワクチ

ンの国内開発は行われてこなかった。その結果、我が国への IPV 含有ワクチンの導入は、欧米先進国より大幅に遅れ、アジアの多くの国々でも、すでに IPV 含有ワクチンが導入されている。我が国では現在、IPV 単独ワクチン、および、複数の百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン (DPT-IPV) 製剤 (4 種混合ワクチン) の開発が平行して進められており、そのうち、三社の IPV 含有ワクチン (IPV 単独ワクチンおよび二社の 4 種混合ワクチン) について、薬事承認申請が提出されている (表)。2012 年秋の導入が予定されている IPV 含有ワクチンについては、導入時期や移行期の接種方法等について、いままさに検討が進められている最中であり、いまだ不確定な部分も多い¹⁾。そのため、本稿は、あくまで原稿執筆時点 (2012 年 4 月末) の公開情報に基づくことを、ご理解いただきたい。

世界ポリオ根絶計画の現状 (2011 年以降の状況)

国内外のポリオウイルスワクチン戦略に密接に関連する、世界ポリオ根絶計画の進捗や問題点は、すでに本誌総説や報告書等にまとめたので²⁻⁴⁾、本稿では、その後、2011 年以降の世界的なポリオ根絶状況について簡単に言及する。2011 年の野生株ポリオウイルスによるポリオ確定症例数は、世界全体で 650 症例と報告されており、タジキスタンやコンゴにおける大規模なポリオ再流行が発生した 2010 年 (1352 症例) と比較して半減した⁵⁾。長年、1

連絡先

〒 208-0011
東京都武蔵村山市学園 4-7-1
国立感染症研究所 ウイルス第 2 部 第 2 室
TEL: 042-561-0771
FAX: 042-561-4729
E-mail: hshimizu@nih.go.jp

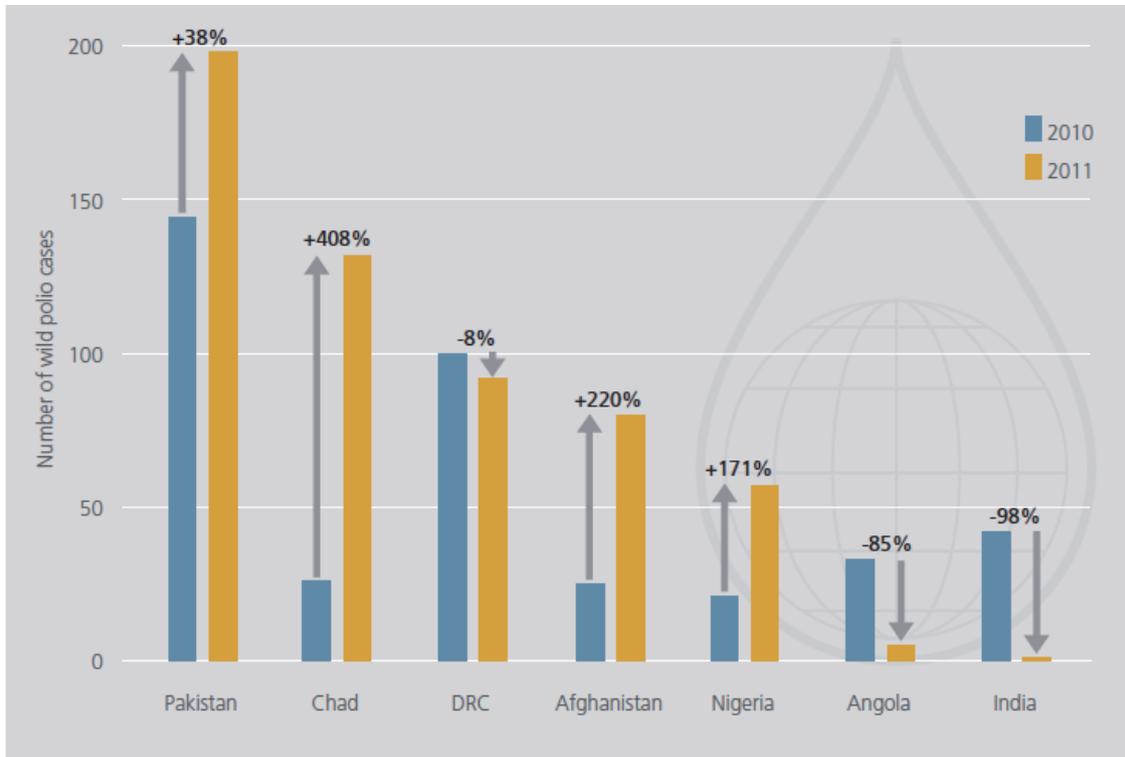


図1 ポリオ流行国（常在国および再流行国）におけるポリオ症例数の推移（2010-2011）

Report of the Independent Monitoring Board of the Global Polio Eradication Initiative (February 2012)

(http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Aboutus/Governance/IMB/5IMBMeeting/IMBReport_January2012.pdf) より引用

型および3型野生株ポリオウイルス伝播が継続し、世界最大のポリオ流行地域として問題視されていたインドでは、2011年1月13日の西ベンガル州における1型野生株症例を最後として、すでに1年以上にわたり、野生株によるポリオ症例は報告されていない⁶⁾。2011年は、環境サーベイランス等、ポリオ患者以外からも野生株ポリオウイルスは検出されておらず、インドにおける地域固有の野生株ポリオウイルス伝播は終息したものと考えられている。bivalent OPV（1型および3型弱毒株を含む）導入の寄与もあるが、インドにおけるポリオ根絶活動進展の大きな要因は、中央政府および地方政府のコミットメントからワクチン接種キャンペーンやサーベイランスの現場にいたるまで、ポリオ根絶に対する当事者意識が徹底したことが大きいと考えられている⁷⁾。多くの困難を克服したインドでの経験を、今後、他のポリオ流行国に活かすことが出来るかが、今後の世界ポリオ根絶の進展にとって、きわめて重要である。一方、残された野生株ポリオウイルス常在国3カ国では、近年、明らかな症例数の減少は認められていない（図1）。パキスタンでは、2011年のポリオ症例のほとんどは1型野生株によるが、3型野生株ポリオウイルスも断続的に検出されている。2011年には、パキスタンに由来す

る1型野生株ポリオウイルスが、中国新疆ウイグル自治区に伝播し、広範なポリオ流行を引き起こし大きな問題となった。パキスタンに隣接するアフガニスタンでも、2011年に、ポリオ症例数の大幅な増加と流行地域の拡大傾向が認められた。アフリカ唯一の野生株ポリオウイルス常在国であるナイジェリアでは、いまだ、1型および3型野生株ポリオウイルスの伝播が継続している。ナイジェリア北部のBorno州およびKano州では、2型ワクチン由来ポリオウイルス（vaccine-derived poliovirus; VDPV）伝播によるポリオ症例が継続的に発生しており⁸⁾、野生株ポリオウイルスを含め、3種類の血清型のポリオウイルスによるポリオ流行が、いまだ終息していない⁷⁾。ナイジェリア以外のアフリカ諸国、チャド、コンゴ民主共和国等では、2011年においても、野生株ポリオウイルス伝播が継続しており（図1）、貧弱な公衆衛生基盤や不十分なサーベイランス体制が、アフリカ諸国におけるポリオコントロールに向けた問題点とされている⁷⁾。

ポリオフリー地域における大規模なポリオ再流行のリスクは、2010年のタジキスタン（インドからの1型野生株）⁹⁾、および、2011年中国新疆ウイグル自治区（パキスタンからの1型野生株）におけるポリオ流行により¹⁰⁾、あらた

表 日本で開発中のポリオワクチン

ワクチン		開発メーカー	開発状況	安全性・有効性等
種類	成分			
4種混合 (沈降精製百日せきジフ テリア破傷風不活化ポ リオ(セービン株由来) 混合ワクチン)	DPT-sIPV	(財)阪大微生物病研究会	薬事承認申請中 (2011年12月27日申請)	
4種混合 (沈降精製百日せきジフ テリア破傷風不活化ポ リオ(セービン株由来) 混合ワクチン)	DPT-sIPV	(財)化学及血清療法研究所	薬事承認申請中 (2012年1月27日申請)	(これまでの第I相試験及び第II相試験成績において、DTaP-sIPVは海外のIPVと同等の抗体産生能を有していること、安全性にも問題がないことが確認されていることから、計画通りに開発が進むことを期待している)**
4種混合	DPT-cIPV	(株)北里第一三共ワクチン	第三相臨床試験*	
4種混合	DPT-sIPV	武田薬品工業(株)	第二相臨床試験*	
IPV単独 (イモバックスポリオ 皮下注)	cIPV	(株)サノフィパスツール	薬事承認申請 (2012年2月23日申請) 薬事・食品衛生審議会医薬品 第二部会で承認を了承 (2012年4月19日)	海外で実用化されているcIPV単独ワクチン(IMOVAX® Polio)については安全性・有効性に関する広範なデータが入手可能。イモバックスポリオ皮下注については添付文書(案)参照***.

* 医薬品情報データベース、臨床試験情報 (http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp, 2012年4月24日確認)

** 石川ら、BIO Clinica 26 (13), 73-77, 2011

*** <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002935e-att/2r9852000002939i.pdf>

めて明らかとなった。WHO 西太平洋地域では、1997年のカンボジアの1型野生株症例を最後に、地域固有の野生株ポリオウイルス伝播は検出されず、輸入症例やVDPV伝播による小規模なポリオ流行は認められたものの、10年以上、ポリオフリーを維持してきた。しかし、2011年の7月～10月にかけて、中国新疆ウイグル自治区で、パキスタンに由来する1型野生株ポリオウイルスによる広範なポリオ流行が発生し、計21名の急性弛緩性麻痺患者が報告された。新疆ウイグル自治区のポリオ流行では、小児や乳児だけでなく、15歳以上の年齢層にも多数のポリオ患者が発生した。新疆におけるポリオ流行を受けた強化サーベイランスにより、北京に滞在していた不顕性感染者3名から野生株ポリオウイルス流行株が検出された。不顕性感染が一般的であるポリオウイルスは、顕性感染をともなうことなく広範にウイルスが伝播する可能性があるため、我が国と人的交流の頻度が高い北京における野生株ポリオウイルス検出は、これまで以上に留意が必要な事例と考えられる。trivalent OPVおよび1型 monovalent OPVを用いた、迅速かつ積極的な接種キャンペーンの結果、中国では、2011年11月以降の半年間、野生株ポリオウイルスは検出されておらず、ポリオ流行国リストから外れたが、ポリオ流行期に向けて今後も強化サーベイランスが継続される¹¹⁾。

日本における不活化ポリオウイルスワクチン開発

日本では、米国でのソークIPV導入の数年後、国産IPV開発のための検討を開始し、1961年には国内メーカー

で製造された強毒株由来IPV (conventional IPV; cIPV, いわゆるソークワクチン) が導入された。しかし、当時のIPV供給量では、ポリオ流行期の集団接種に対応できなかったため、1961年7月、ソ連およびカナダからの緊急輸入したOPVによる一斉投与を実施し、ポリオコントロールに成功した¹²⁾。1964年に国産OPVによる定期接種が開始され、その後ほどなく、地域固有の野生株ポリオウイルス伝播は終息したものと考えられている。OPV導入後、我が国のOPV接種率は一貫して高く維持され、現在にいたっているが、OPV固有の副反応であるワクチン関連麻痺(vaccine-associated paralytic poliomyelitis; VAPP)のリスクを解消するため、1980年代から国産IPVの開発が進められた¹²⁻¹⁵⁾。国産IPVは、(財)日本ポリオ研究所(ポリオ研)における基礎的研究の段階から、弱毒化Sabin株をホルマリン不活化した不活化ポリオウイルス抗原を含むsIPVとして開発が進められてきた¹³⁾。すでに世界的に広く使用されていたcIPVではなく、あらたなsIPVの開発を進めた理由として、「弱毒株を用いて有効な不活化ワクチンをつくることができれば、製造者及びその周囲にとって危険性が減少することになる」¹³⁾「日本ポリオ研究所ではOPVを製造している関係で、Sabin株以外の強毒株を大量に扱うことができない」¹²⁾ことが挙げられている。ポリオ研のsIPVは、当初、単独IPVとして開発が進められ、2001年に製造承認申請が提出されたが、2005年にGCP(医薬品の臨床試験の実施基準)上の問題から承認申請が取り下げられ、その後、単独sIPV開発は行われていない¹⁶⁾。

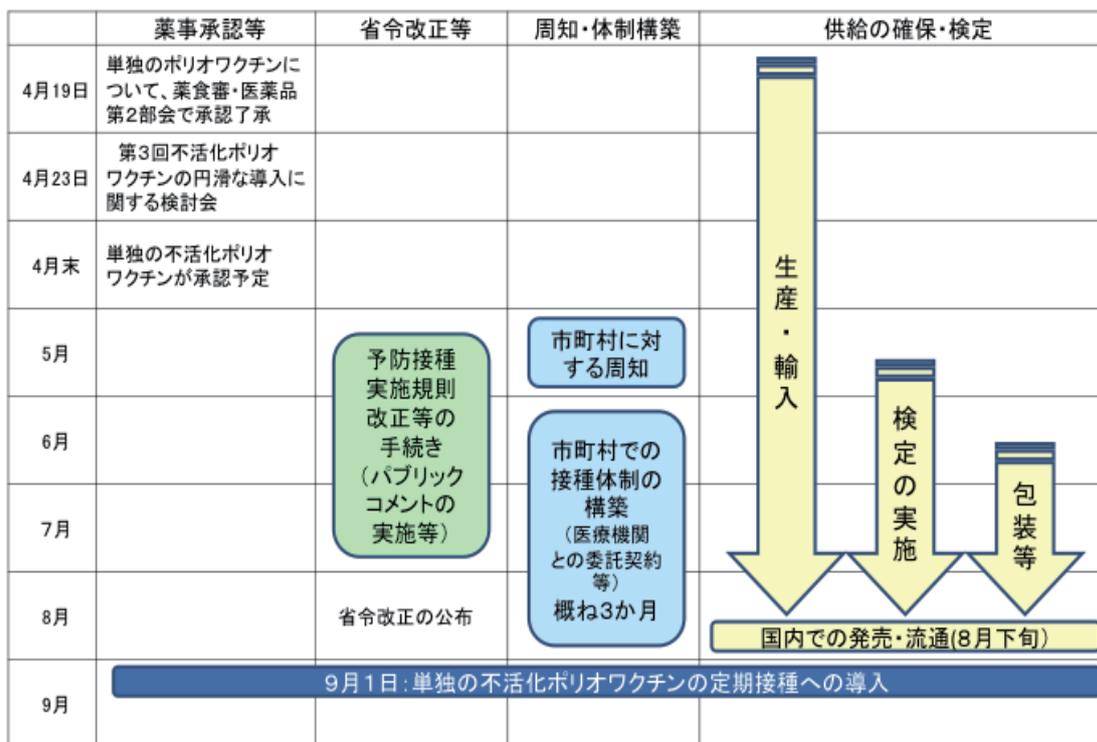


図2 単独の不活化ポリオワクチン導入に向けた大まかなスケジュール

第三回 不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会, 資料2(厚生労働省健康局結核感染症課)より引用¹⁾
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002935e-att/2r9852000002937t.pdf>

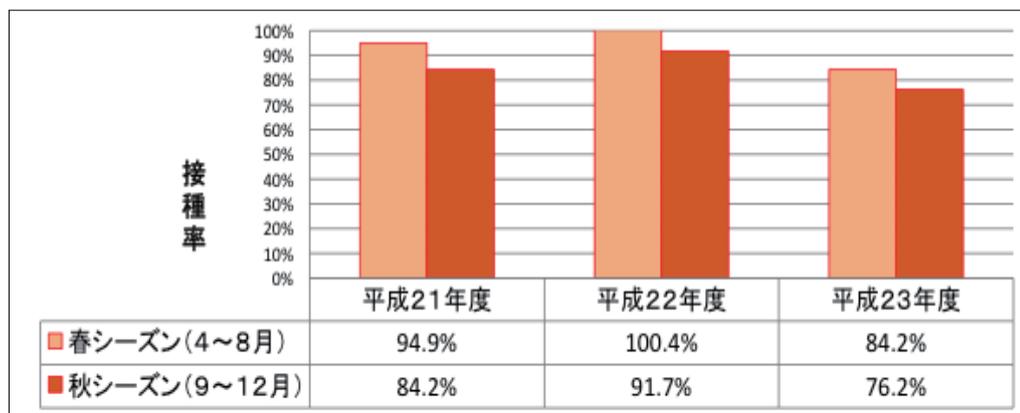
2002年から、国内メーカー4社による、IPVとDPTとの4種混合ワクチン開発が始まり、2011年末から2012年にかけて、(財)化学及血清療法研究所(化血研)と(財)阪大微生物病研究会(阪大微研)の4種混合ワクチンの薬事承認申請が提出され、現在、薬事審査が行われている(表)¹⁾。化血研と阪大微研の4種混合ワクチンは、いずれも、ポリオ研が開発したsIPV抗原を含むDPT-sIPVである。承認審査が進められているsIPV含有ワクチンが近い将来に導入されれば、従来のcIPVとは異なる不活化ポリオウイルス抗原を含む、世界で初めて国が認可したsIPV含有ワクチンとなる¹⁷⁻¹⁹⁾。DPT-sIPVは、現在開発中・申請中のワクチンなので、ヒトにおける安全性および有効性について比較評価できる臨床研究データは公開されていない。

OPVからIPVへの移行期における、DPT既接種者への4種混合ワクチン接種は、DPT過剰免疫の可能性から不相当と考えられている。DPT既接種者へのポリオワクチンとして、2011年、(株)サノフィパスツール(サノフィ)によるcIPV単独ワクチンの国内開発が開始され、2012年2月に薬事承認申請が提出された(図2)¹⁾。サノフィのIPV単独ワクチンは、すでに海外で広範に使用されているIMOVAX® Polio同等品である。cIPV単独ワクチン(イモ

ボックスポリオ皮下注)は、2012年4月19日の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において承認について了承され、近々、薬事承認される見通しとなった。ワクチンは、薬事法の規定により、国立感染症研究所で国家検定を受けべき医薬品に指定されており、国家検定合格後出荷可能となるため、十分な供給量を確保した上で、2012年9月1日からの導入が予定されている(図2)。cIPV単独ワクチン導入後、ポリオワクチン未接種者はcIPV単独ワクチン4回接種(初回3回+追加1回)、OPV1回既接種者は、都合3回のIPV接種を受ける必要がある。4種混合ワクチン導入後は、DPT既接種者以外は、ポリオワクチン接種歴に応じて4種混合ワクチン接種が行われる。IPV導入後のスケジュールや複数のIPV含有ワクチンの互換性については、現在、「不活化ポリオウイルスワクチンの円滑な導入に関する検討会」等において検討が進められているので、詳細は検討会資料を参考にされたい¹⁾。

海外におけるsIPV開発の現状

1980年代、我が国でsIPV開発が進められた背景は、開発メーカーやその時点での国内事情によるが、WHOによるポリオ根絶計画が進捗し、野生株ポリオウイルス伝播の



※平成23年度に春・秋シーズンだけに接種を行った市町村について、集計対象期間(春:4~8月、秋:9~12月)の接種者数を集計した。
(有効回答市町村数:1,282)

なお、通年で接種を実施する等の市町村については、平成23年度の接種が12月までに完了していないことから、本集計の対象としていない。

※対象者数は、各年度の10月1日時点の各市町村の人口を基準として、 $<(0歳\ 9/12 + 1歳\ 6/12) \times 12/15>$ として算定。

※本集計対象市町村の対象者数、接種者数は、以下のとおり

(単位:万人)

	春シーズン(4~8月)		秋シーズン(9~12月)	
	対象者数	接種者数	対象者数	接種者数
平成21年度	83.3	79.1	83.3	70.2
平成22年度	82.4	82.7	82.4	75.6
平成23年度	81.9	69.0	81.9	62.4

図3 生ポリオワクチン予防接種の接種率の推移

生ポリオワクチン予防接種の接種率の推移(春・秋シーズンだけに接種を行う市町村における接種率の全国平均:平成21~23年度)。第三回不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会、資料1(厚生労働省健康局結核感染症課)より引用¹⁾
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002935e-att/2r9852000002936v.pdf>)

停止が視野に入ると、国際的にもsIPV開発の必要性がクローズアップされるようになった。現在、OPVによる予防接種が行われている、ポリオ流行国・ハイリスク国を含む多くの途上国へのIPV導入のためには、より安価で安定供給可能な、いわゆるaffordable IPVの開発が必要と考えられている²⁰⁾。様々なアプローチによるaffordable IPV開発が模索されているが、sIPVは、もっとも現実的かつ有力なオプションのひとつである。中国、インド、インドネシアといった、多くのワクチン接種人口を有する国々では、自国産IPV開発のニーズは高いものの、ポリオウイルス強毒株を大量培養する必要があるcIPV製造施設を、今後あらたに導入するのは現実的ではない。実際、ワクチン接種済みの作業員への不顕性感染により、取扱い施設外にポリオウイルスが持ち込まれるリスクが指摘されており²¹⁾、施設外への野生株ポリオウイルス伝播が疑われる事例が、複数例報告されている²²⁻²⁴⁾。現行cIPVは、国際的大規模ワクチンメーカーで製造されており問題はないが、将来的なcIPV製造には、BSL-3レベル以上とされる、きわめて高いバイオセーフティ基準への対応が必要と考えられている。野生株ポリオウイルス根絶後には、世界的

OPV接種停止が想定されており、その際はsIPV製造施設のバイオセーフティ基準についても再検討が必要となる。

sIPVは、世界的に見ても、いまだに実用化していないが、中国ではChinese Academy of Medical Sciencesによる臨床開発が進行中であり²⁵⁾、オランダNational Institute for Public Health and the Environmentは、WHOを中心とした国際協力体制を基盤にして、途上国へのsIPV開発・導入を視野に入れた技術協力およびsIPV品質管理の国際的標準化を進めている²⁶⁻²⁹⁾。中国で開発中のsIPVについては、最近、tOPVあるいはcIPV接種群を対照とした第二相試験の結果が報告された²⁵⁾。生後、2, 3, 4ヶ月の三回接種により、sIPVは高い中和抗体誘導効果を示し、対照群同様、重篤な副反応は認められなかった。用量設定試験の結果、対照群と同程度の効果的な抗体誘導を示すD抗原量(D antigen unit; DU)として、1型15DU、2型32DU、3型45DUが、適当とされた。IPV抗原量定量の標準法として、中和抗体誘導能に相関するD抗原量の測定が、国内外で用いられているが、sIPVのD抗原量測定法は、国際的に標準化されておらず、使用する抗体や測定方法は施設により異なる。また、cIPV抗原量の測定に用

- Japan has played a critical, leading in supporting the successful drive to eradicate polio from the Western Pacific Region and the world
- Japan has provided key technical support to other countries in the Region, including, China, Viet Nam, Cambodia
- Kyoto was the venue for the landmark October 2000 meeting of the Regional Certification Commission (RCC) that affirmed that the Western Pacific Region was polio-free
- Japan eradicated its indigenous wild polioviruses by the early 1970s
- Oral poliovirus vaccine (OPV) was the vaccine used to eradicate polio in all countries of the Western Pacific Region
- The reports from Japan to the RCC have been of consistently high quality
- Until recently, OPV coverage and population immunity to polio have remained high
- The RCC views with serious concern the recent development of emerging gaps in OPV coverage in some communities in Japan
- This has occurred during the period before licensure of a new inactivated poliovirus vaccine (IPV) developed in Japan
- The immunity gaps in some populations in Japan may continue to widen until IPV becomes available
- These emerging gaps, for the first time in 40 years, place growing numbers of unimmunized Japanese children at risk from polio
- Wild poliovirus circulation continues in parts of Asia (Pakistan and Afghanistan)
- In 2011, wild poliovirus from southern Pakistan caused an outbreak of 18 cases in Xinjiang, Western China
- Wild poliovirus from the outbreak infected students from Xinjiang living in Beijing
- In 2010, wild poliovirus from India spread to Tajikistan, where it sparked a large outbreak (458 reported cases) with further spread to Turkmenistan, Kazakhstan, and the Russian Federation
- In 2005--2006, wild poliovirus from Nigeria (which is still endemic) caused an outbreak in Indonesia (305 cases)
- Polio outbreaks have occurred several times among isolated pockets of unimmunized persons in Europe and the United States
- Outbreaks of other vaccine-preventable diseases have also repeatedly occurred in developed countries, such as the United States, among populations who have failed to get their children immunized
- Risks from these diseases are far greater than any perceived risks from the vaccine
- In the case of polio, the risk of paralysis from a wild poliovirus infection is 5000-fold higher than the risk from OPV-associated polio

図4 WHO 西太平洋地域ポリオ根絶認定委員会からの提言

The 17th Regional Commission for the Certification of Poliomyelitis Eradication in the Western Pacific (2011年11月16-18日)における、地域ポリオ根絶認定委員会から日本ポリオ根絶会議 (National Committee for the Certification of Poliomyelitis Eradication of Japan) への提言案 (2011年12月8日)。WHO 西太平洋地域ポリオ根絶認定委員会メンバーの許可を得て引用。

いられているD抗原量測定法とも測定方法が異なるため、現行cIPV製剤中のD抗原量(1型40DU, 2型8DU, 3型32DU)とsIPVのD抗原量を、そのまま比較することは出来ない。国際的なsIPV開発のためには、D抗原量測定法の国際的な標準化、あるいは、不活化抗原蛋白量測定等、他の測定法の導入が必要とされている^{28, 29)}。D抗原量による定量的な比較は出来ないが、sIPVの免疫原性は、1型ではcIPVより優れており、2型ではcIPVよりも低いとされてきた従来の結果を反映し、1型ではcIPVと比較して少ない抗原量、2型ではcIPVより多い抗原量を設定することにより、sIPVにおいても、cIPV同様、十分な中和抗体誘導効果が得られることが、中国あるいは日本におけるsIPVの臨床研究により示唆されている^{18-19, 25)}。

日本におけるIPV移行期の問題点

これまでわが国では、高いOPV接種率を背景に、長年、ポリオフリーを維持してきたが、VAPP発症リスクへの懸念や近い将来のIPV導入に関する報道等により、2011年よりOPV接種率の低下が顕在化している。厚生労働省の

調査によると、平成23年度の春シーズンの全国におけるOPV接種率は83.5%、秋シーズンは75.6%と、いずれも前年比で15%程度低下している¹⁾(図3)。OPV未接種者の一部は、医師の個人輸入によるIPVを接種しており、厚生労働科学研究班の研究によると、医師の個人輸入による海外産IPVの接種件数は、2011年10月時点で、全国で月間16,000件以上と報告されている³⁰⁾。個人輸入によるIPV接種者の増加傾向はあるものの、いずれのワクチンも接種していないポリオワクチン未接種児の蓄積によるポリオ流行発生の可能性が危惧されている。

2010年のタジキスタンでのポリオ大流行(2008年のタジキスタンでのOPV3回接種率は87%)⁹⁾、2011年の中国新疆ウイグル自治区での広範なポリオ流行(21例、うち2例死亡)で証明されたように¹¹⁾、ワクチンの接種率の低下により、長期間ポリオフリーが維持されている地域であっても、ポリオ流行が発生するリスクが存在する。ポリオ流行制御に必要とされる集団免疫レベル(herd immunity threshold)は80-86%とされているが³¹⁾、先進国における過去のポリオ流行事例によると、国や地域全体のポリオ

ワクチン接種率が高く維持されていても、ポリオワクチン接種率の低い特定のハイリスクグループが存在することが、ポリオ流行発生のリスク要因となりうることを示されている³²⁻³⁵⁾。2012年秋のIPV導入により、2012年春シーズンにおける定期接種によるOPV、および、個人輸入によるIPV接種率の大幅な低下が懸念される。流行地等からの野生株ポリオウイルス伝播、および、OPVに由来するVDPV発生・伝播のリスクを、定量的に評価することは困難であるが、ポリオ流行リスクの指標のひとつとして、ポリオワクチン接種率のモニタリングおよびモニタリング結果の迅速な公表が必要とされる。また、夏季はポリオの流行シーズンであり、ポリオ疑い例（急性弛緩性麻痺）サーベイランスの強化と病原体サーベイランスの徹底が重要となる。日本におけるポリオワクチン接種率の低下については、2011年11月のWHO西太平洋地域ポリオ根絶認定委員会の場でも、強い危惧が表明されている（図4）。

おわりに

今秋のIPV導入にむけて、複数のIPV含有ワクチン導入のタイミングの検討や供給量の確保、また、接種スケジュールの調整が、現在、急ピッチで進められている。ワクチンは、薬事法により、国立感染症研究所で国家検定を受けるべき医薬品に指定されており、薬事審査承認後、国家検定に合格し定期接種に導入されるまでには一定の期間を要する。一刻も早いIPV導入によりVAPPリスクの解消を図るとともに³⁶⁾、昨年来のポリオワクチン接種控えによる未接種者のキャッチアップが進むことが期待されている。その一方、複数のIPV含有ワクチンの互換性、IPV4回接種後の持続免疫の評価による追加接種の必要性、備蓄ポリオワクチンの必要性と種類³⁷⁾、5種・6種混合ワクチンの導入を含め、今後、検討が必要な課題は少なくない。なにより、世界で初めて国としての定期接種に導入される、あらたな不活化ポリオワクチンであるsIPVの有効性と安全性に関する科学的知見を集積し公表することは、日本のみならず、海外におけるaffordable IPV開発にとって重要な意味を持つ。

我が国で、IPVの必要性が指摘され研究開発が開始されたのは1980年代であり、IPVが導入されるまで、すでに25年以上を要している。その結果、OECD加盟国の中で、唯一OPV接種を続ける例外的な国として、名指しで報告されている（This includes all OECD countries that use IPV-only schedules, except for Japan (currently using only OPV but on the verge of introducing IPV)³⁸⁾。開発導入が、あまりに長期化し、そのうえ、移行期における接種率低下という混乱を招いたIPV導入を反面教師として得られる経験は、けっして少なくない。本稿では触れなかったが、国際的には、bivalent OPV³⁸⁻³⁹⁾、あらたな接種デバイスを用いたfractionated IPV等⁴⁰⁻⁴²⁾、あたらしいポリオワク

チン導入の必要性が議論とされており、臨床研究データを基にした具体的な導入が模索されている。国内外の予防接種のニーズ・シーズを把握し、必要なワクチンをスムーズかつ迅速に導入するためには、承認や検定の迅速化等、既存のシステムの手直しだけでなく、ワクチン開発・導入のための、あらたな枠組みの構築が必須である。

謝辞

本稿をまとめるにあたり、貴重なご意見をいただいた、国立感染症研究所前所長宮村達男先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) 厚生労働省：第3回不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会資料，(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002935e.html>), 2012.
- 2) 清水博之：世界ポリオ根絶の失われた10年とポリオ根絶計画のこれから．ウイルス60: 49-58, 2010.
- 3) 国立感染症研究所：ポリオワクチンに関するファクトシート．(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bybl.pdf>), 2010.
- 4) 厚生科学審議会感染症分科会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：ポリオワクチン作業チーム報告書．(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014wdd-att/2r98520000016rr8.pdf>), 2011.
- 5) The Global Polio Eradication Initiative: Wild Poliovirus 2007-2012 (http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Data&Monitoring/Wild_poliovirus_list_2007_2012_17Apr.pdf), Data in WHO HQ as of 17 Apr, 2012.
- 6) The Global Polio Eradication Initiative: Polio in India: Fact Sheet. (http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/InfectedCountries/India/Polio_In_India_Factsheet.pdf), 2012.
- 7) Independent Monitoring Board of the Global Polio Eradication Initiative: Report of the independent Monitoring Board of the Global Polio Eradication Initiative, February 2012. (http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Aboutus/Governance/IMB/5IMBMeeting/IMBReport_January2012.pdf), 2012.
- 8) Wassilak S, Pate MA, Wannemuehler K, Jenks J, Burns C, Chenoweth P, Abanida EA, Adu F, Baba M, Gasasira A, Iber J, Mkanda P, Williams AJ, Shaw J, Pallansch M, Kew O: Outbreak of type 2 vaccine-derived poliovirus in Nigeria: emergence and widespread circulation in an underimmunized population. J Infect Dis 203: 898-909, 2011.
- 9) Outbreak of poliomyelitis in Tajikistan in 2010: risk for importation and impact on polio surveillance in Europe? Euro Surveill 15: 152010, 2010.
- 10) Outbreak news. Confirmed international spread of wild poliovirus from Pakistan. Wkly Epidemiol Rec 86: 437-438, 2011.
- 11) WHO in the Western Pacific. Wild poliovirus in China, 16 April 2012 update (<http://www.wpro.who.int/enti>

- ty/immunization/news/wild_poliovirus_China/en/index.html), 2012
- 12) 橋爪壮: 国産 IPV の特徴とポリオ根絶への役割. 臨床とウイルス 30: 336-343, 2002.
 - 13) 安部忍, 八巻厚司, 土居穰: 弱毒ポリオウイルス Sabin 株による不活化ワクチン調整の試み. ウイルス 36: 125-137, 1986.
 - 14) Doi Y, Abe S, Yamamoto H, Horie H, Ohyama H, Satoh K, Tano Y, Ota Y, Miyazawa M, Wakabayashi K, Hashizume S: Progress with inactivated poliovirus vaccines derived from the Sabin strains. *Dev Biol (Basel)* 105: 163-169, 2001.
 - 15) Simizu B, Abe S, Yamamoto H, Tano Y, Ota Y, Miyazawa M, Horie H, Satoh K, Wakabayashi K: Development of inactivated poliovirus vaccine derived from Sabin strains. *Biologicals* 34: 151-154, 2006.
 - 16) 厚生労働省: 不活化ポリオワクチンへの円滑な移行に向けた取り組みについて, 第1回 不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会 資料, (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001nkzz-att/2r9852000001nl5a.pdf>), 2011.
 - 17) 清水博之: Sabin 株由来不活化ポリオワクチン開発の必要性と問題点. *Bio Clinica* 26: 19-23, 2011.
 - 18) 石川豊数, 奥野良信: 混合ワクチン. *BIO Clinica* 26, 73-77, 2011.
 - 19) 山崎修道, 安部忍: 日本における不活化ポリオワクチン (sIPV) 開発の経緯と現状. *BIO Clinica* 26, 45-51, 2011.
 - 20) The Global Polio Eradication Initiative: Developing affordable inactivated polio vaccine. (<http://www.polioeradication.org/Research/AffordableIPV.aspx>), 2012.
 - 21) Dowdle WR, Wolff C: Post-eradication poliovirus facility-associated community risks. *Biologicals* 34: 127-132, 2006.
 - 22) Mulders MN, Reimerink JH, Koopmans MP, van Loon AM, van der Avoort HG: Genetic analysis of wild-type poliovirus importation into The Netherlands (1979-1995). *J Infect Dis* 176: 617-624, 1997.
 - 23) Deshpande JM, Nadkarni SS, Siddiqui ZA: Detection of MEF-1 laboratory reference strain of poliovirus type 2 in children with poliomyelitis in India in 2002 & 2003. *Indian J Med Res* 118: 217-223, 2003.
 - 24) WHO: WHO global action plan for laboratory containment of wild polioviruses, Second edition. (<http://www.polioeradication.org/content/publications/who-vb-03-729.pdf>), 2004.
 - 25) Liao G, Li R, Li C, Sun M, Li Y, Chu J, Jiang S, Li Q: Safety and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine made from Sabin strains: a phase II, randomized, positive-controlled trial. *J Infect Dis* 205: 237-243, 2012.
 - 26) Verdijk P, Rots NY, Bakker WA: Clinical development of a novel inactivated poliomyelitis vaccine based on attenuated Sabin poliovirus strains. *Expert Rev Vaccines* 10: 635-644, 2011.
 - 27) Bakker WA, Thomassen YE, Van't Oever AG, Westdijk J, van Oijen MG, Sundermann LC, Van't Veld P, Sleeman E, van Nimwegen FW, Hamidi A, Kersten GF, van den Heuvel N, Hendriks JT, van der Pol LA: Inactivated polio vaccine development for technology transfer using attenuated Sabin poliovirus strains to shift from Salk-IPV to Sabin-IPV. *Vaccine* 29: 7188-7196, 2011.
 - 28) Westdijk J, Brugmans D, Martin J, van't Oever A, Bakker WA, Levels L, Kersten G: Characterization and standardization of Sabin based inactivated polio vaccine: proposal for a new antigen unit for inactivated polio vaccines. *Vaccine* 29: 3390-3397, 2011.
 - 29) ten Have R, Thomassen YE, Hamzink MR, Bakker WA, Nijst OE, Kersten G, Zomer G: Development of a fast ELISA for quantifying polio D-antigen in in-process samples. *Biologicals* 40: 84-87, 2012.
 - 30) 清水博之, 高山直秀: 不活化ポリオワクチン接種者数に関する調査: 2011 年度の調査結果. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業, エンテロウイルス感染症制御のための診断・予防治療に関する国際連携研究, 平成 23 年度総括・分担研究報告書 138-147, 2011.
 - 31) Fine PE: Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 15: 265-302, 1993.
 - 32) Oostvogel PM, van Wijngaarden JK, van der Avoort HG, Mulders MN, Conyn-van Spaendonck MA, Rümke HC, van Steenis G, van Loon AM: Poliomyelitis outbreak in an unvaccinated community in The Netherlands, 1992-93. *Lancet* 344: 665-670, 1994.
 - 33) Kim-Farley RJ, Bart KJ, Schonberger LB, Orenstein WA, Nkowane BM, Hinman AR, Kew OM, Hatch MH, Kaplan JE: Poliomyelitis in the USA: virtual elimination of disease caused by wild virus. *Lancet* 2: 1315-1317, 1984.
 - 34) CDC: Isolation of wild poliovirus type 3 among members of a religious community objecting to vaccination--Alberta, Canada, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 42: 337-339, 1993.
 - 35) Nathanson N, Kew OM: From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *Am J Epidemiol* 172: 1213-1229, 2010.
 - 36) Nakano T: Japanese vaccinations and practices, with particular attention to polio and pertussis. *Travel Med Infect Dis* 9: 169-175, 2011.
 - 37) Tebbens RJ, et al.: Optimal vaccine stockpile design for an eradicated disease: application to polio. *Vaccine* 28: 4312-4327, 2010.
 - 38) SAGE Polio Working Group: Proposed policy for a global switch from 'tOPV to bOPV' for routine immunization. Annotated background paper to brief SAGE, April 10, 2012 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/2_Polio_WG_background_paper_26_Mar2012.pdf)
 - 39) Sutter RW, John TJ, Jain H, Agarkhedkar S, Ramanan PV, Verma H, Deshpande J, Singh AP, Sreevatsava M, Malankar P, Burton A, Chatterjee A, Jafari H, Aylward RB: Immunogenicity of bivalent types 1 and 3 oral poliovirus vaccine: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 376: 1682-1688, 2010.
 - 40) Resik S, Tejada A, Lago PM, Diaz M, Carmenates A, Sarmiento L, Alemani N, Galindo B, Burton A, Friede

- M, Landaverde M, Sutter RW: Randomized controlled clinical trial of fractional doses of inactivated poliovirus vaccine administered intradermally by needle-free device in Cuba. *J Infect Dis* 201: 1344-1352, 2010.
- 41) Mohammed AJ, AlAwaidy S, Bawikar S, Kurup PJ, Elamir E, Shaban MM, Sharif SM, van der Avoort HG, Pallansch MA, Malankar P, Burton A, Sreevatsava M, Sutter RW: Fractional doses of inactivated poliovirus vaccine in Oman. *N Engl J Med* 362: 2351-2359. 2010.
- 42) Cadorna-Carlos J, Vidor E, Bonnet MC: Randomized controlled study of fractional doses of inactivated poliovirus vaccine administered intradermally with a needle in the Philippines. *Int J Infect Dis* 16: e110-116, 2012.

Poliovirus Vaccine

Hiroyuki SHIMIZU

Department of Virology II
National Institute of Infectious Diseases

To avoid the risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) and polio outbreaks due to circulating vaccine-derived polioviruses, an inactivated poliovirus vaccine (IPV) was introduced for routine immunization in a number of countries with a low risk of polio outbreaks. Currently, production and marketing of a standalone conventional IPV and two diphtheria-pertussis-tetanus-IPV (Sabin-derived IPV; sIPV) products have been submitted, and it is expected that the IPV products will be introduced in Japan in the autumn of 2012. At the same time, a decline in the OPV immunization rate became apparent in Japan due to serious public concerns about a remaining risk of VAPP and introduction of IPV in the near future. Therefore, the recent development of polio immunity gaps should be carefully monitored, and surveillance of suspected polio cases and laboratory diagnosis of polioviruses have to be intensified for the transition period from OPV to IPV in Japan. The development of sIPV is one of the most realistic options to introduce affordable IPV to developing countries. In this regard, further clinical studies on its efficacy, safety, and interchangeability of sIPV will be needed after the introduction of the sIPV products, which will be licensed in Japan for the first time in the world.

