

ポリオの現状と不活化ポリオワクチン 導入後の課題

平成25年度 感染症危機管理研修会

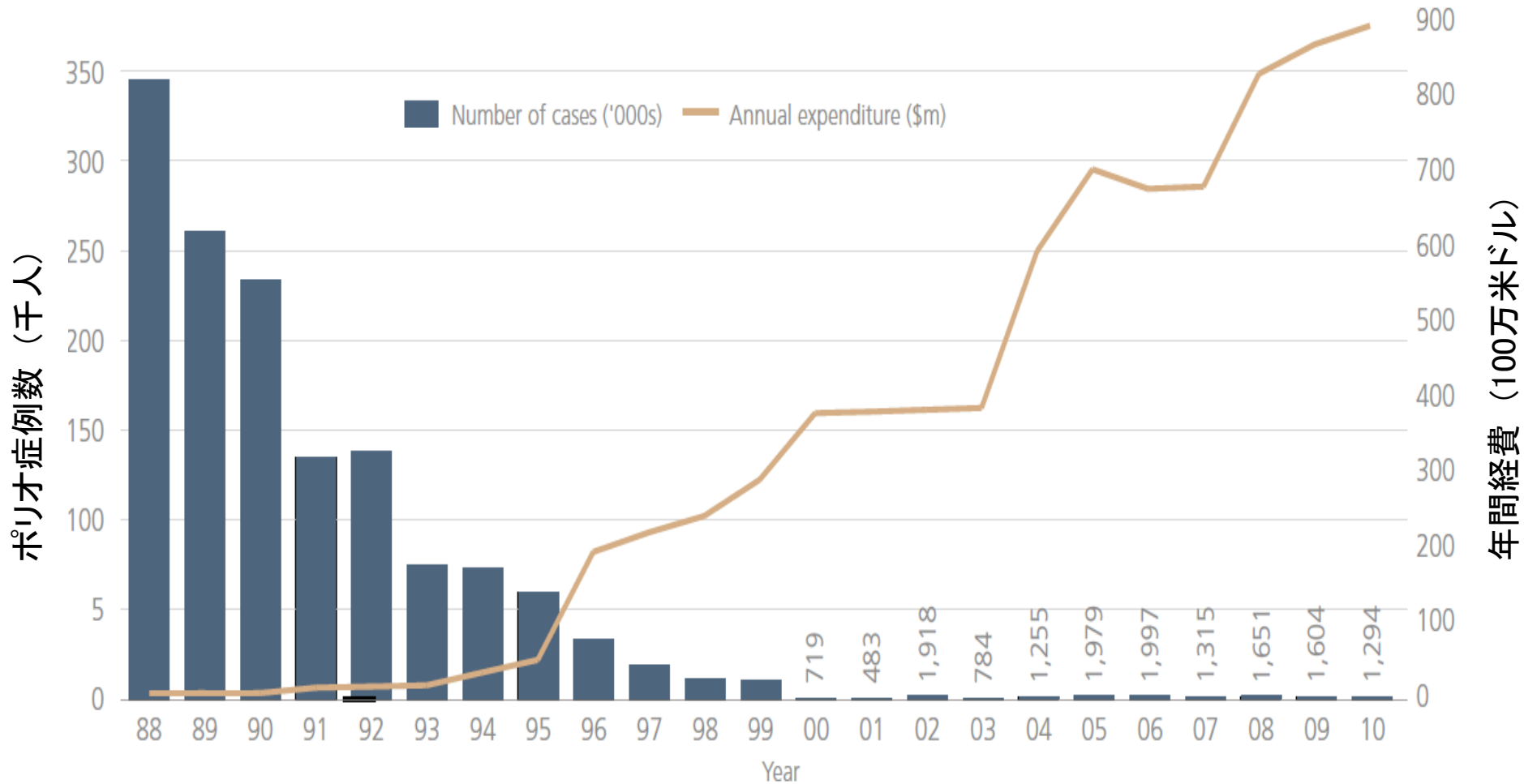
2013年 10月17日

国立感染症研究所 戸山庁舎

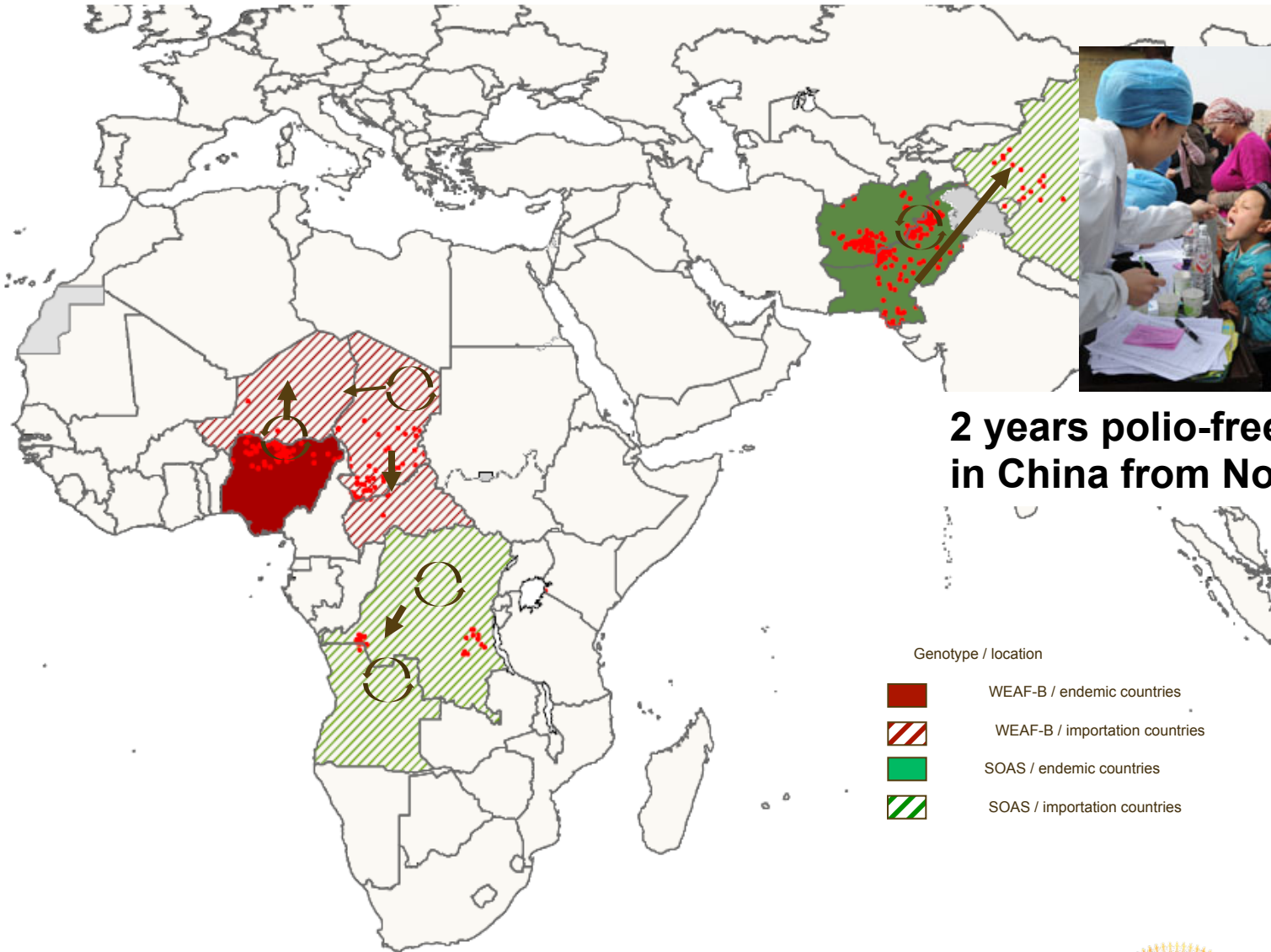
国立感染症研究所
ウイルス第二部
清水博之



ポリオ確定症例数 1988-2010







Transmission links among **WPV1** cases detected June 11- Dec 12



**2 years polio-free
in China from Nov 2011**

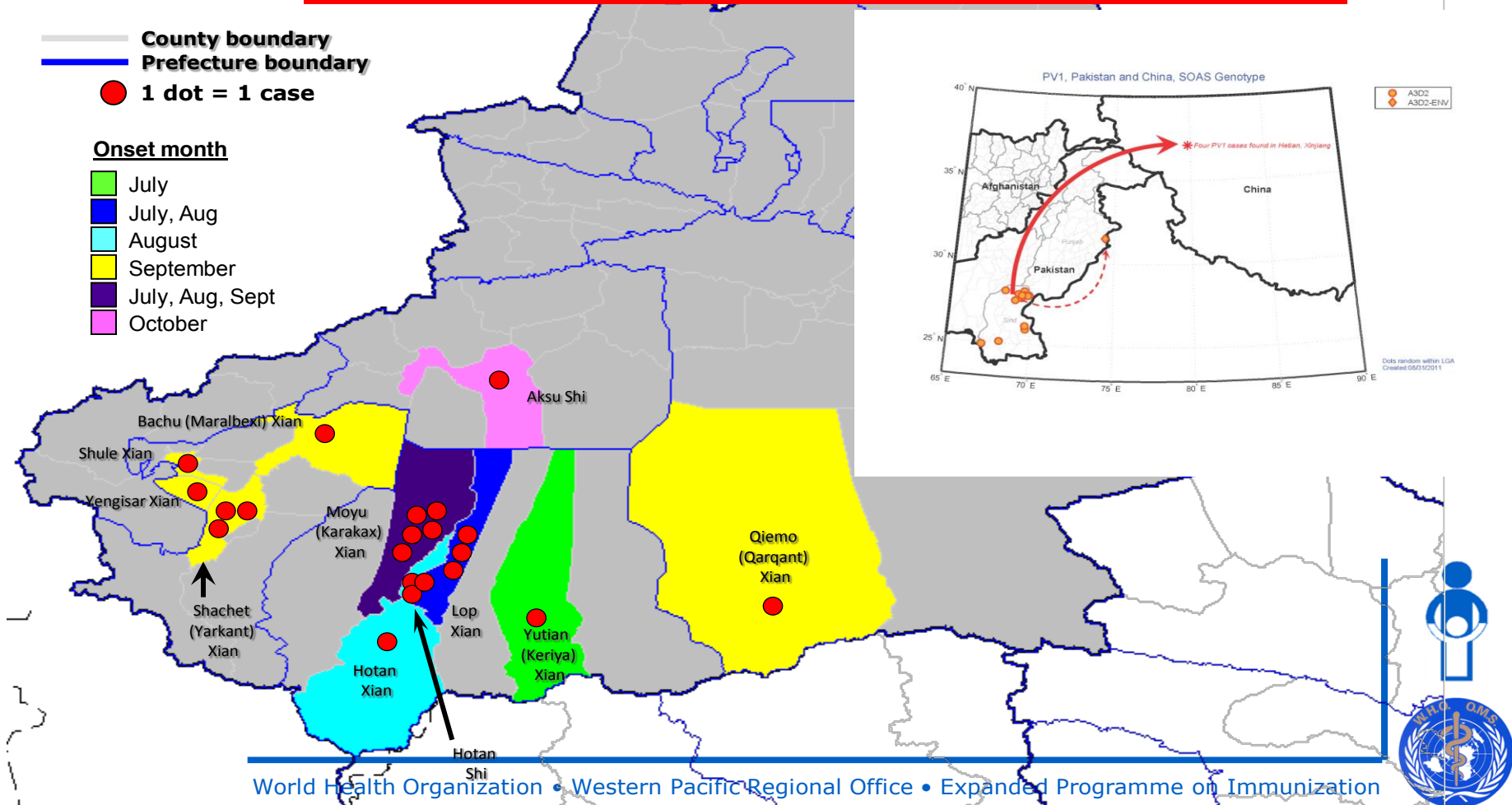
Genotype / location

-  WEAF-B / endemic countries
-  WEAF-B / importation countries
-  SOAS / endemic countries
-  SOAS / importation countries



Wild poliovirus (N =21) and month of paralysis onset Xinjiang Uygur Autonomous Region, China, 2011

Xinjiang borders 8 countries: Russia Mongolia
Kazakhstan Kyrgyzstan Tajikistan Afghanistan
Pakistan India



ポリオ確定症例, 2013

**Murder of polio workers in Pakistan
December 2012 ~**

**Pakistan 39 cases
Afghanistan 6 cases**

Nigeria 49 cases

**Somalia 170 cases
Kenya 14 cases
Ethiopia 4 cases
South Sudan 3 cases**

**Murder of polio workers in Nigeria
February 2013**

Saturday, May 11, 2013
Wild poliovirus in Somalia
Risk of international spread

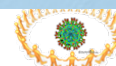
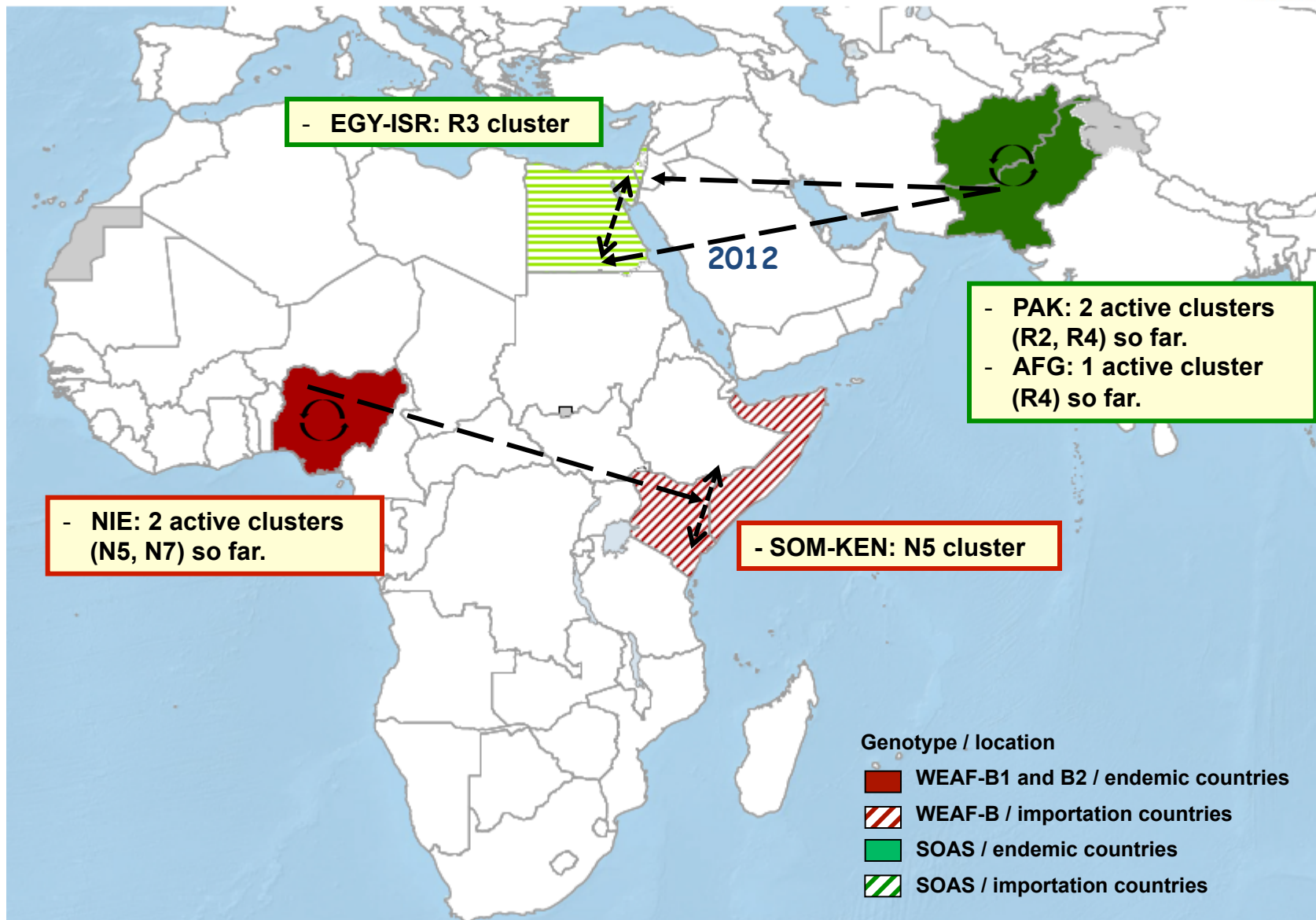


An investigation has been launched into a preliminary report of the detection of a wild poliovirus type 1 (WPV1) in the Banadir region of Somalia. This is the first WPV1 to be reported from Somalia since 25 March 2007. The virus was isolated from specimens collected on 21 April 2013 from a 32-month-old girl, who became ill due to acute flaccid paralysis on 18 April 2013, and from specimens collected from 3 of her close contacts.

An investigation team is on site; genetic sequencing of the virus is on-going to determine its origin. The preliminary results of these investigations will be reported as soon as possible.

Given that substantial areas of central and southern Somalia have not conducted vaccination activities since 2009, the confirmation of WPV1 circulation would constitute a serious

1型野生株ポリオウイルスの伝播経路 2012 - 2013



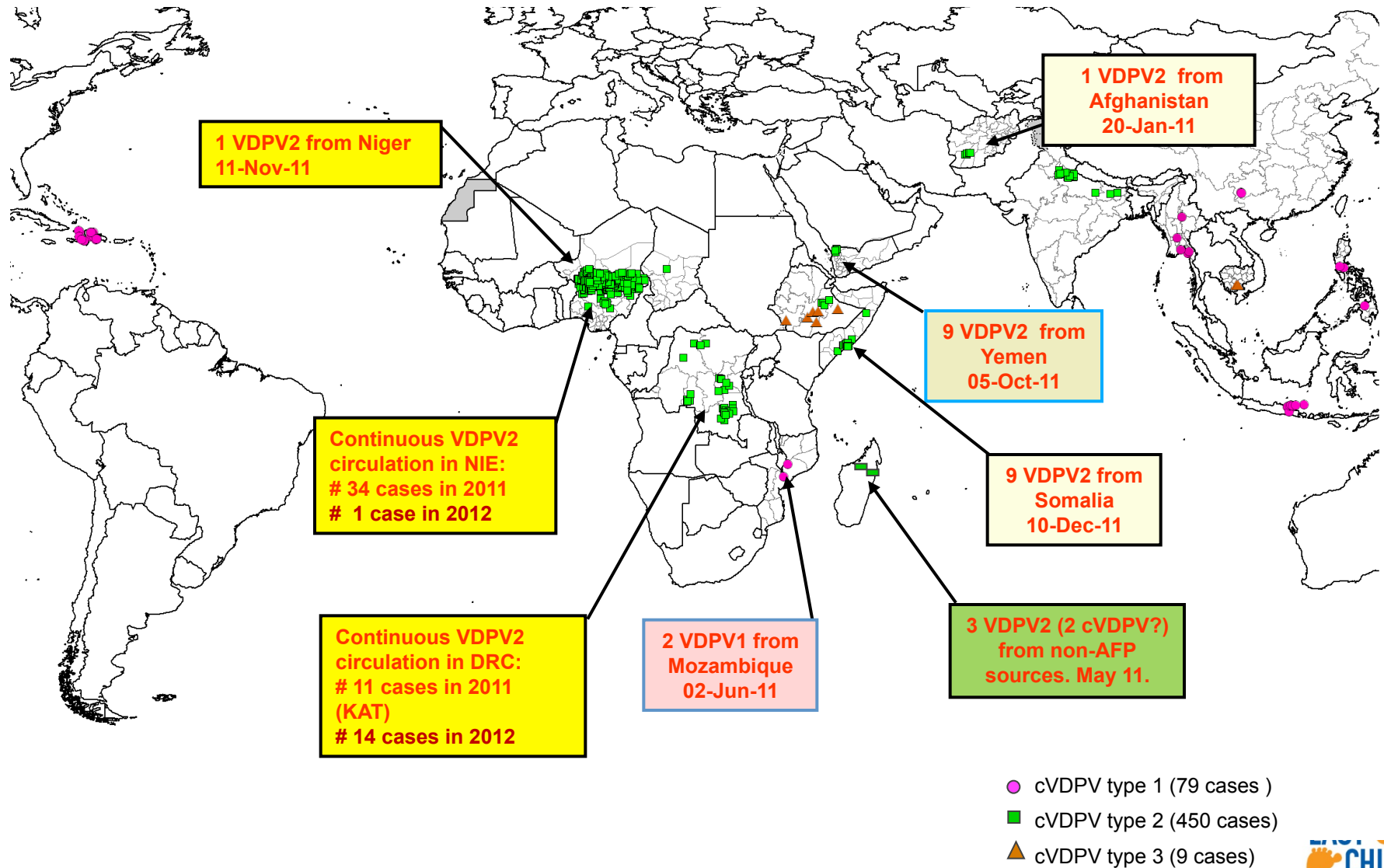
イスラエルにおける環境水からの1型野生株ポリオウイルスの検出 (as of 4 Sept 2013)

- ✓ Routine immunization with IPV in Israel from 2006
- ✓ High routine immunization coverage, >90%
- ✓ wPV1 detected, 91 samples from 27 sampling sites
- ✓ wPV1 genetically related to wPV1 in Pakistan
- ✓ from 3 Feb to 25 Aug 2013 ?
- ✓ No polio case due to wPV1
- ✓ wPV1 isolated from stool samples of healthy individuals
- ✓ Supplemental Immunization of children with bivalent OPV from Aug 2013

IPV接種率が高い地域における野生株ポリオウイルスの不顕性伝播事例

ワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行, 2000 to 2012

2011-2012 main events



**Data at HQ as of 19 Jun 2012

*Circulating Vaccine-derived poliovirus (cVDPV) is associated with 2 or more cases of AFP. VDPV type 2 cases with greater than 5nt difference from sabin in VP1 and VDPV type 1 and 3 cases with greater than 9nt difference from sabin in VP1 are reported here. Figures exclude VDPV from non-AFP source. Figures may include different chains of transmission. Nigeria cVDPV count includes 1 case in 2011 with WPV 1 and cVDPV 2 mixture.

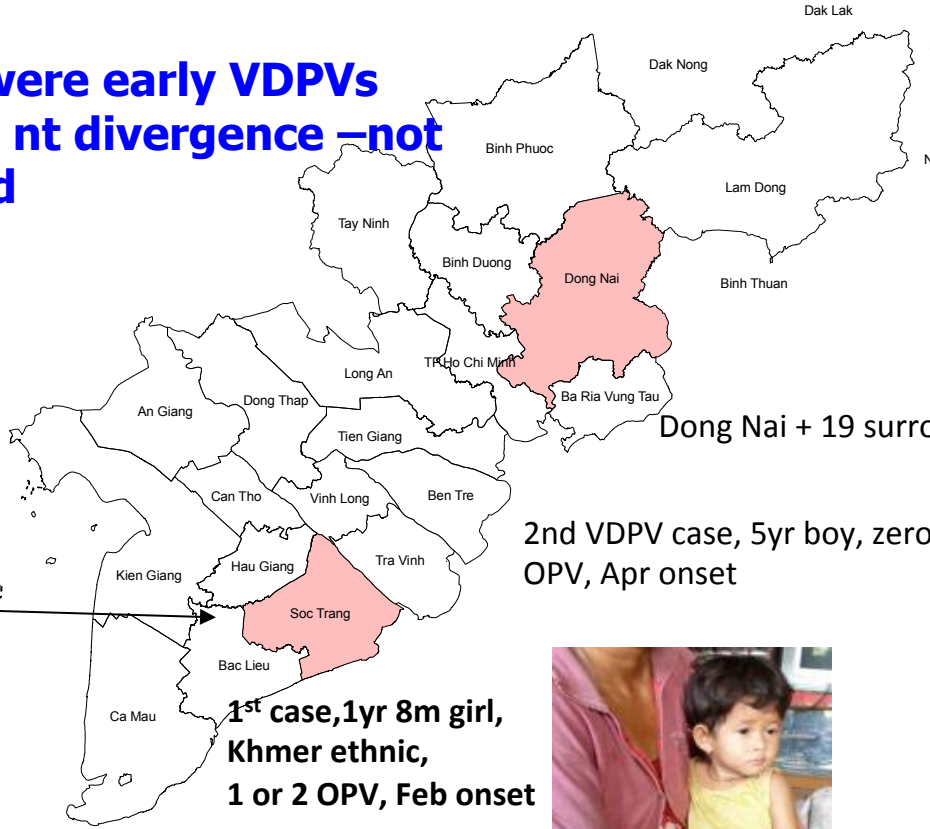
ワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行, 2000-2013

Country	cVDPV type 1*														Most recent transmission chain		
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	First case	Most recent case	Duration in weeks
Mozambique												2			10-Feb-11	02-Jun-11	16
Myanmar							1	4							30-Apr-07	06-Dec-07	31
Indonesia						46									09-Jul-05	26-Oct-05	15
China					2										13-Jun-04	11-Nov-04	21
Philippines		3													15-Mar-01	26-Jul-01	19
DOR/Haiti	12	9													12-Jul-00	12-Jul-01	52
Total type 1	12	12	0	0	2	46	1	4	0	0	0	2	0	0			
Country	cVDPV type 2*														Most recent transmission chain		
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	First case	Most recent case	Duration in weeks
Pakistan												16	29		30-Aug-12	21-Aug-13	50
Cameroon													4		09-May-13	12-Aug-13	13
Niger							2			2	1	1		1	11-Jul-13	11-Jul-13	<1
Nigeria						3	22	71	66	154	27	34	8	1	02-Jul-05	06-Jun-13	413
Chad											1		12	4	15-Aug-12	12-May-13	38
Afghanistan											5	1	9	3	10-Jun-10	13-Mar-13	143
Somalia								1	6	1	9	1	1		18-Aug-09	09-Jan-13	177
Kenya													3		18-Apr-12	29-Aug-12	19
DR Congo								13	5	18	11	17			04-Nov-11	04-Apr-12	21
China													2		10-Jan-12	06-Feb-12	3
Yemen												9			09-Apr-11	05-Oct-11	25
India										15	2				19-Oct-09	18-Jan-10	13
Ethiopia								3	1						04-Oct-08	16-Feb-09	19
Madagascar		1	4			3									26-Jun-05	13-Jul-05	2
Total type 2	0	1	4	0	0	6	24	71	83	183	55	65	68	43			
Country	cVDPV type 3*														Most recent transmission chain		
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	First case	Most recent case	Duration in weeks
Yemen													2		27-Apr-12	24-Aug-12	17
Ethiopia										1	6				27-Apr-09	17-May-10	55
Cambodia						1	1								26-Nov-05	15-Jan-06	7
Total type 3	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	6	0	2	0			

*Circulating Vaccine-derived poliovirus (cVDPV) is associated with 2 or more cases of AFP. Niger 2006, Niger 2009, Niger 2010, Chad 2010 cVDPVs are linked to the Nigeria outbreak. Kenya 2012 cVDPVs are linked to the Somalia outbreak. VDPV type 2 cases with greater than or equal to 6nt difference from sabin in VP1; VDPV types 1 and 3 cases with greater than or equal to 10nt difference from sabin in VP1 are reported here. Figures exclude VDPV from non-AFP sources. Nigeria figures include the following cases with WPV1/cVDPV2 mixture: 2005 - 2, 2006 - 1, 2007 - 1, 2008 - 3, 2009 - 1, 2011 - 1; WPV3/cVDPV2 mixture 2007 - 2. *Figures include multiple emergences and transmission chains. **cVDPVs due to importation.

ベトナムにおける2型VDPVの検出 2012

Both were early VDPVs
with 6 nt divergence –not
related



Soc Trang + 12 surrounding districts



cVDPV伝播によるポリオ流行のリスク要因

- Low levels of immunity against poliovirus
 - Similar to factors facilitating wild virus circulation
 - Difficulties in maintaining high levels of immunity against polio will result in increasing ‘immunity gaps’
- With continued use of OPV, this will increase the risk of cVDPV emergence
- Decreasing AFP surveillance sensitivity
 - Difficult to detect cVDPVs

Type 2 elimination and IPV introduction policy

What is new this year ?



***Polio Eradication
and Endgame
Strategic Plan
2013-2018
and Legacy
Planning***

Last WPV case

Last OPV2

Global certification



2015

2016

2017

2018

Virus detection & interruption

Wild virus interruption

World Health Assembly Resolution

Outbreak response (esp. cVDPVs)

RI strengthening & OPV 2 withdrawal

RI strengthening & OPV2 pre-requisites

Introduce IPV

OPV2 withdrawal

Minimize the risk of VDPV2

Containment & certification

Finalize long-term containment plans

Complete containment & certification globally

Legacy Planning

Consultation

Mainstream polio functions, infrastructure & learnings



二種類のポリオワクチン（OPVとIPV）

			ポリオワクチンの種類	
			経口弱毒生ポリオワクチン (Oral Polio Vaccine; OPV)	不活化ポリオワクチン (Inactivated Polio Vaccine; IPV)
おもな成分			ポリオウイルス弱毒株 (Sabin I, II, III 株)	ホルマリン不活化ポリオウイルス抗原 (野生株、Sabin株)
ワクチン接種	接種経路		経口	皮下注射、筋肉注射
	接種コスト		安価	比較的高価
	集団接種		集団接種が比較的容易 (途上国等)	定期接種
ワクチンの価格			安価	比較的高価 (混合ワクチンの種類による)
有効性	接種者		腸管免疫・血中中和抗体 (発症予防)	血中中和抗体 (発症予防)
	接種地域		接触者に伝播しうる	接種者のみ
	伝播抑制		地域のウイルス伝播抑制効果	ウイルス伝播抑制効果あり
安全性 副反応	接種者 接触者	重篤	ワクチン関連麻痺 (VAPP)	なし
		軽度	下痢、発熱等	発赤、硬結等 (混合ワクチンの種類による)
	地域		VDPV伝播のリスク	伝播しない
	免疫不全者等		持続感染・地域伝播のリスク	持続感染しない
使用地域			ポリオ流行国・ハイリスク国	ポリオ流行リスクの比較的低い地域
混合ワクチン			ポリオウイルスのみ	他の不活化抗原との混合ワクチンが実用化
製造	製造施設		比較的小規模なメーカーを含む	大規模ワクチンメーカーが多い
	病原体管理		比較的簡便な施設で製造可能	強毒株使用のため厳格な管理が必要

国内外で実用化されているポリオワクチン

ワクチンの種類	ワクチン名*	備考	
海外	tOPV	3種類の血清型の弱毒株を含む (trivalent OPV)	
	mOPV1	Sabin 1株のみを含む単価ワクチン (monovalent OPV) インド、ナイジェリア、中国等で追加接種ワクチンとして使用	
	mOPV3	Sabin 3株のみを含む単価ワクチン(monovalent OPV) インド、ナイジェリア等のポリオ流行地で追加接種ワクチンとして使用	
	bOPV	1型と3型を含む二価ワクチン(bivalent OPV) インド等、mOPVでもポリオ流行が制御できなかった地域に導入	
単味 IPV	IPV		
4種混合	DTaPIPV		
5種混合	DTaPHepIPV	欧米先進国を中心に多くの国で予防接種に導入されている	
	DTaPHibIPV		
6種混合	DTaPHibHepIPV		
	DTwPHibHepIPV		
国内	OPV	tOPV	2012年8月まで定期接種ワクチンとして使用
	単味 IPV	IPV	cIPV 単味ワクチン、2012年9月から定期接種に導入
	4種混合	(DTaPsIPV)	DTaP と sIPV との混合ワクチン、2012年11月から定期接種に導入
	5種混合	(DTaPcIPV)	DTaP と cIPV との混合ワクチン、現在臨床開発中

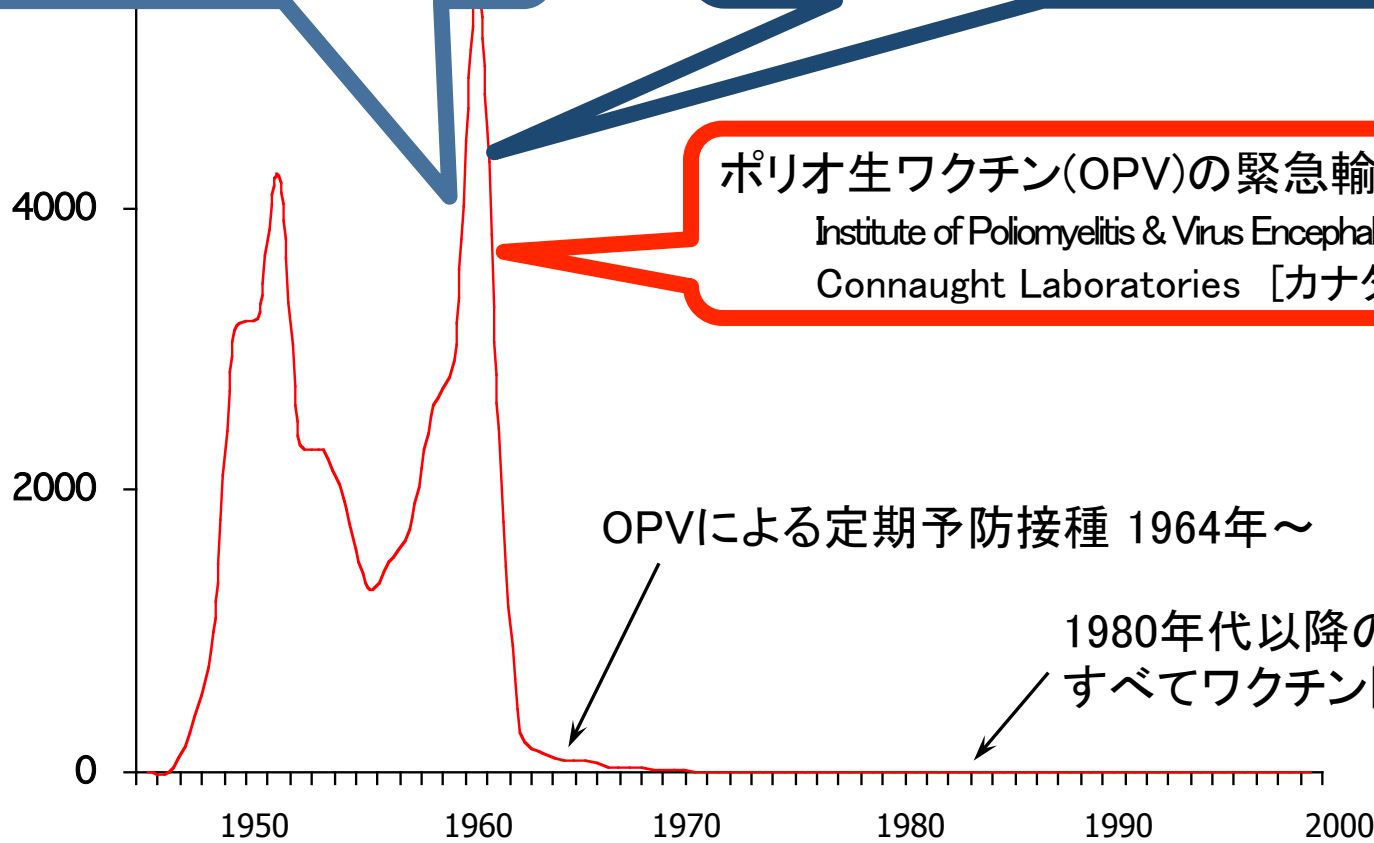
ワクチン名*: ワクチン名の表記は、WHO 資料等に準じた。

日本のポリオ患者数の推移 (1947年～)

不活化ポリオワクチン
(ソークIPV) 試験製造 (1958年～)

北海道等でポリオ大流行 (1960年～)
多くのIPV検定不合格
外国産IPV(米国等)供給不足(1961年)

ポリオ生ワクチン(OPV)の緊急輸入 (1961年7月)
Institute of Poliomyelitis & Virus Encephalitis [ソ連、1000万ドーズ]
Connaught Laboratories [カナダ、300万ドーズ]



OPVによる定期予防接種 1964年～

1980年代以降のポリオ症例は
すべてワクチン関連麻痺症例

わが国における不活化ポリオワクチンの開発経緯

【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

化血研DPT-sIPV 薬事承認 (2012年 7月27日)

武田薬品工業株式会社

阪大微研DPT-sIPV 薬事承認 (2012年 7月27日)

- ・厚生労働省から早期開発に向けた要請が実施
- ・平成22年4月 国内4社に対し、厚生労働省から、一層の開発の促進の努力をお願いします

平成23年12月、平成24年1月 うち2社が薬事承認申請
他社についても、順次、薬事承認申請が決定

【単独(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

サノフィパスツール 単独cIPV
薬事承認 (2012年 4月27日)

【単独(単抗原)ワクチンの開発】

サノフィパスツール株式会社による
平成23年5月27日 開発を決定

できる限り迅速に薬事審査を実施

早ければ平成24年度中にも4種混合ワクチン(DPT-IPV)の導入

4種混合ワクチン(DPT-IPV)の導入から近い時期を目指した単抗原IPVの導入

OPV: 経口生ポリオワクチン(Oral Poliomyelitis Vaccine)

IPV: 不活化ポリオワクチン(Inactivated Poliomyelitis Vaccine)

日本で導入済み・開発中のIPV含有ワクチン

ワクチン

種類	成分	1 ドーズあたりの IPV 抗原量 (D 抗原価; DU)	開発メーカー	開発・導入状況
4 種混合ワクチン (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) 「テトラビック皮下注シリンジ」	DPT-sIPV	1 型 1.5 DU 2 型 50 DU 3 型 50 DU	(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) 薬事承認 (2012 年 7 月 27 日) 定期接種への導入 (2012 年 11 月 1 日)
4 種混合ワクチン (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) 「クアトロバック皮下注シリンジ」	DPT-sIPV	1 型 1.5 DU 2 型 50 DU 3 型 50 DU	(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) 薬事承認 (2012 年 7 月 27 日) 定期接種への導入 (2012 年 11 月 1 日)
4 種混合ワクチン	DPT-cIPV		(株) 北里第一三共ワクチン	第三相臨床試験
4 種混合ワクチン	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	1 型 40 DU 2 型 8 DU 3 型 32 DU	(株) サノフィパスツール	2013年2月20日 製造販売承認申請 薬事承認申請 (2012 年 2 月 23 日申請) 薬事承認 (2012 年 4 月 27 日) 定期接種への導入 (2012 年 9 月 1 日)

不活化ポリオウイルスワクチン 導入後の課題

平成24年4～6月、生ポリオワクチン接種率（15都市サンプル調査）

市名	対象者数	被接種者数	接種率
旭川市	2,580	1,811	70.2%
仙台市	14,562	9,054	62.2%
水戸市	2,446	1,197	48.9%
沼田市	390	299	76.7%
千葉市	5,204	3,590	69.0%
川崎市	14,306	6,645	46.4%
富山市	3,336	2,548	76.4%
名古屋市	19,725	15,146	76.8%
大津市	3,061	1,545	50.5%
大阪市	23,406	12,850	54.9%
和歌山市	2,976	1,870	62.8%
下関市	1,972	882	44.7%
高松市	3,959	2,696	68.1%
久留米市	2,984	2,336	78.3%
鹿児島市 ^(※)	5,652	3,802	67.3%
合計	106,559	66,271	62.2%

【調査方法】

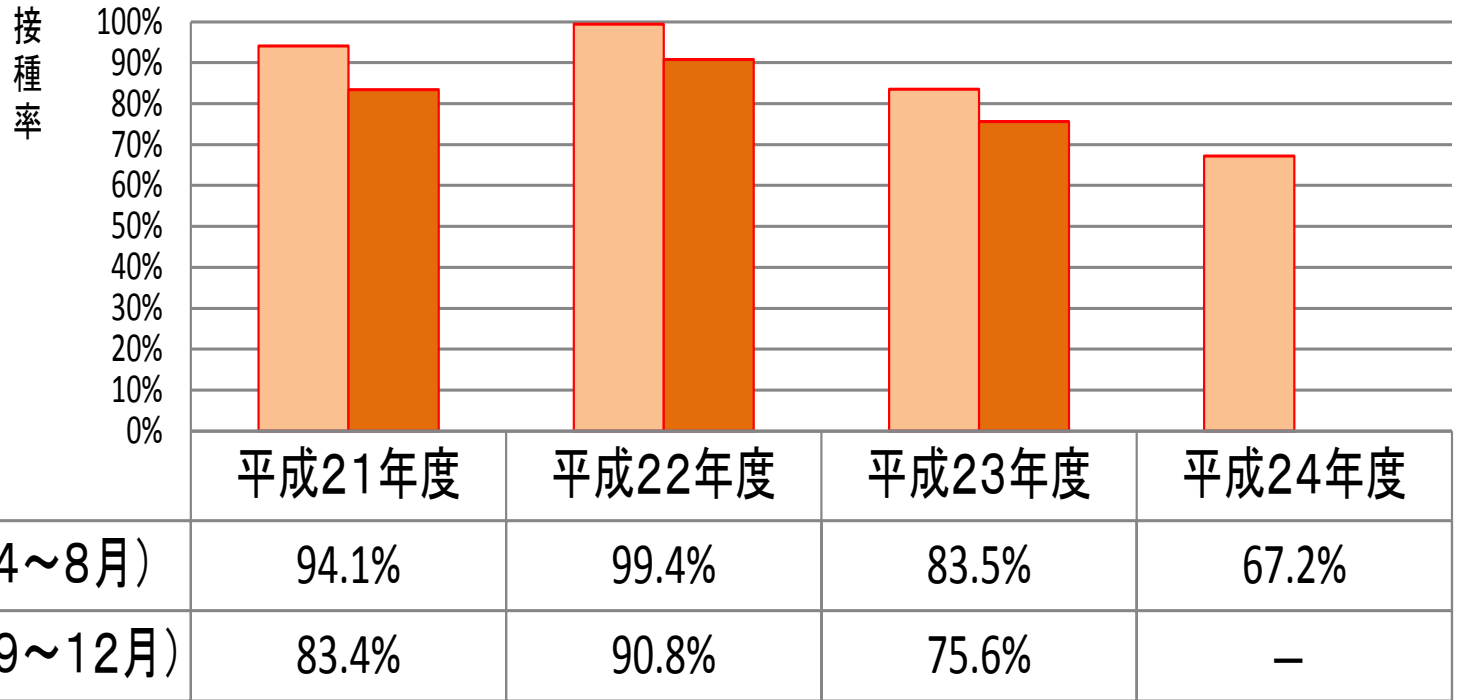
地域偏在及び小児人口の偏在がないよう、全国各地域の大小規模の都市に調査を依頼し、6月末時点の接種率集計が可能であり、ご協力頂けた15都市のデータを集計。

なお、全国調査結果は本年秋に発表予定。

(※)鹿児島市では、本年7月2日に最終集団接種(保健所1ヶ所)を実施しており、対象者数に変更はないが、被接種者数が増加している可能性あり。

ポリオ生ワクチン予防接種の接種率の推移

(接種率の全国平均：平成21～24年度)



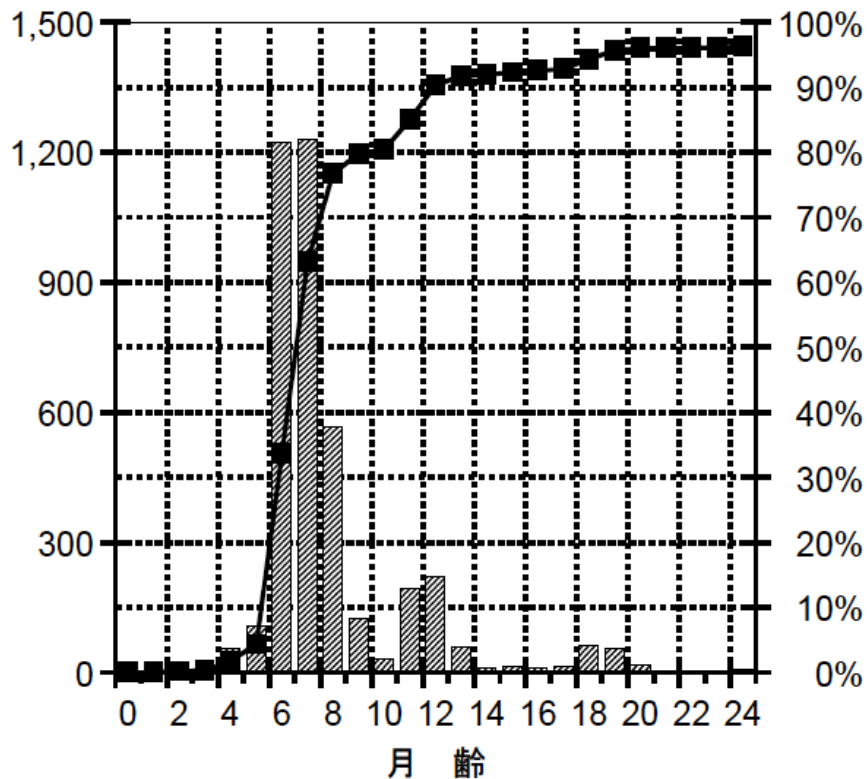
※ 平成21～23年度は、平成23年度に春・秋シーズンのみに接種を行った市町村について、集計対象期間(春:4～8月、秋:9～12月)の接種者数を集計した。(有効回答市区町村数:1, 282)

※ 平成24年度は、全ての市町村について、接種者数を集計した。(有効回答市区町村数:1, 732)

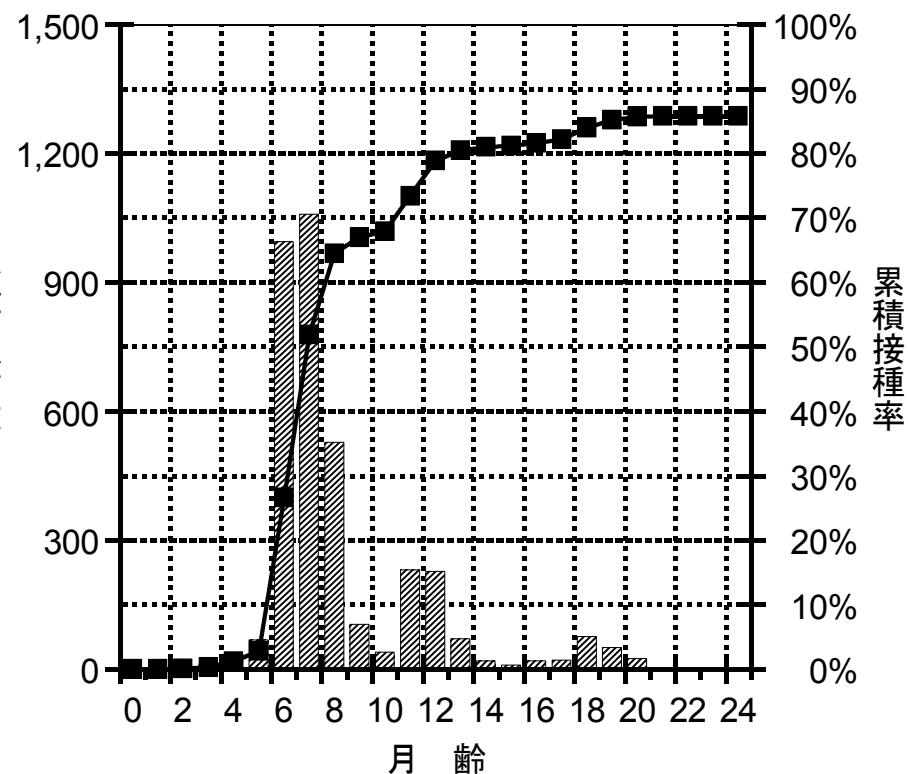
IPV移行期におけるOPV接種率の低下

－ OPV累積接種率調査からの推定 －

OPV1回目の被接種者数及び累積接種率



2011年10月～ 調査



2012年10月～ 調査

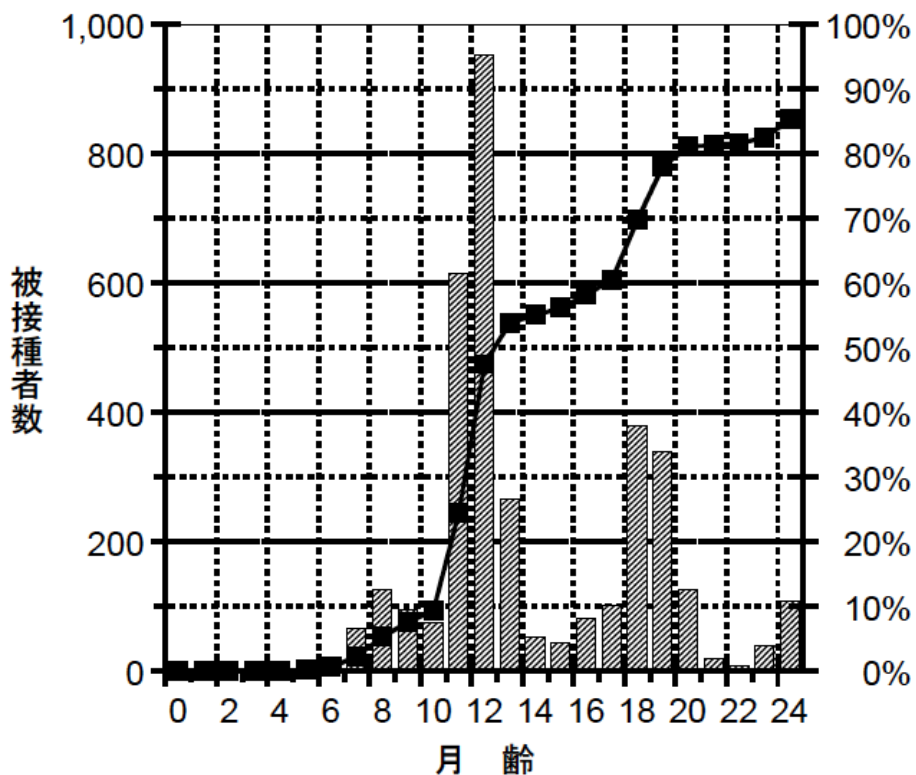
調査開始時点で満2才に達した小児5000名を対象としたアンケートによる接種者数調査

高山直秀ら、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」 研究報告書より

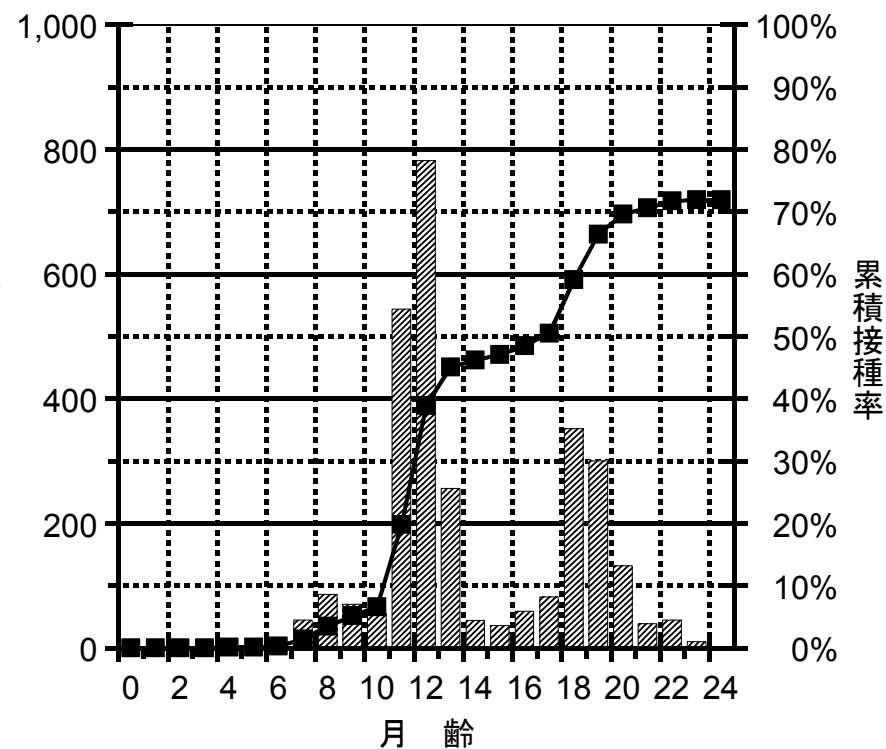
IPV移行期におけるOPV接種率の低下

－ OPV累積接種率調査からの推定 －

OPV2回目の被接種者数及び累積接種率



2011年10月～ 調査

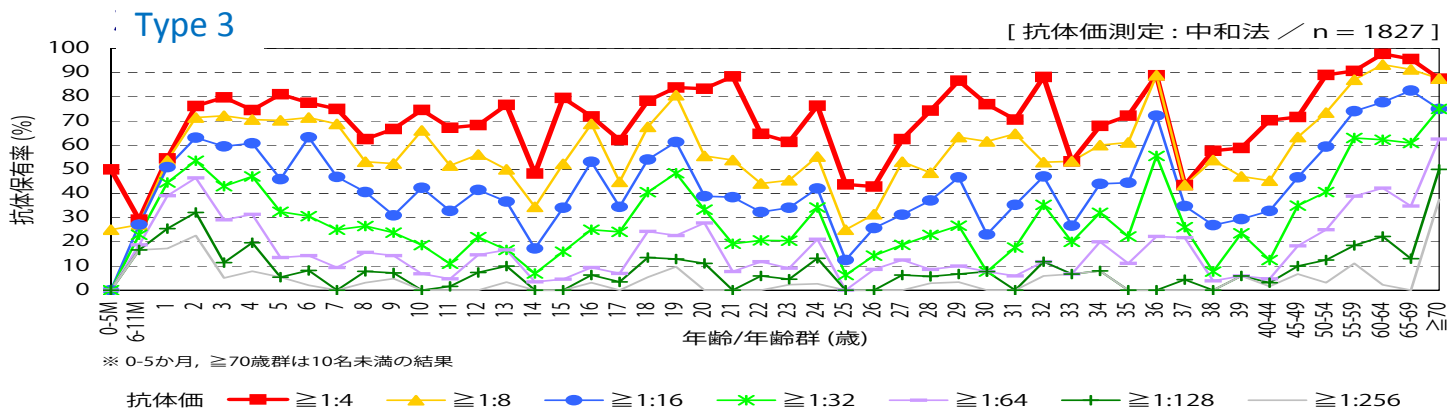
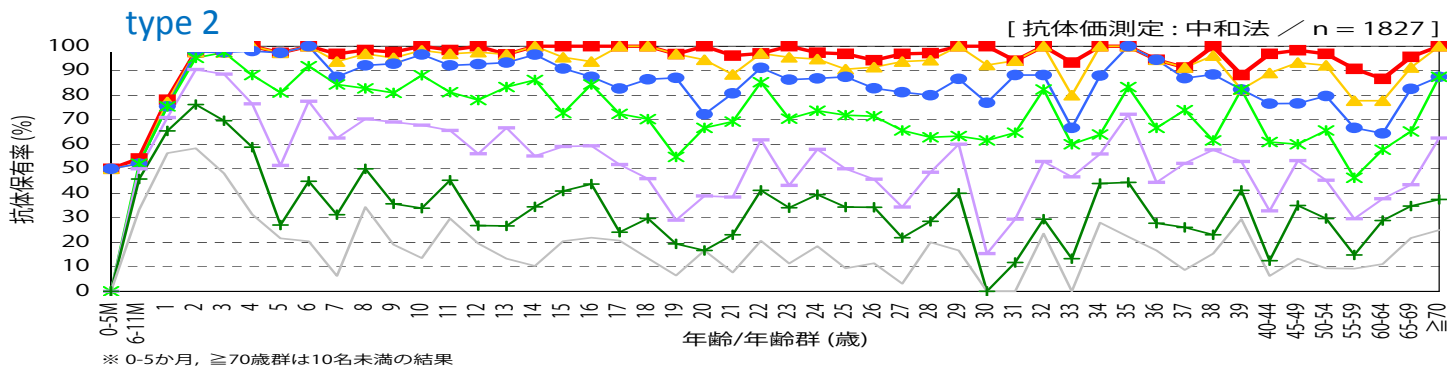
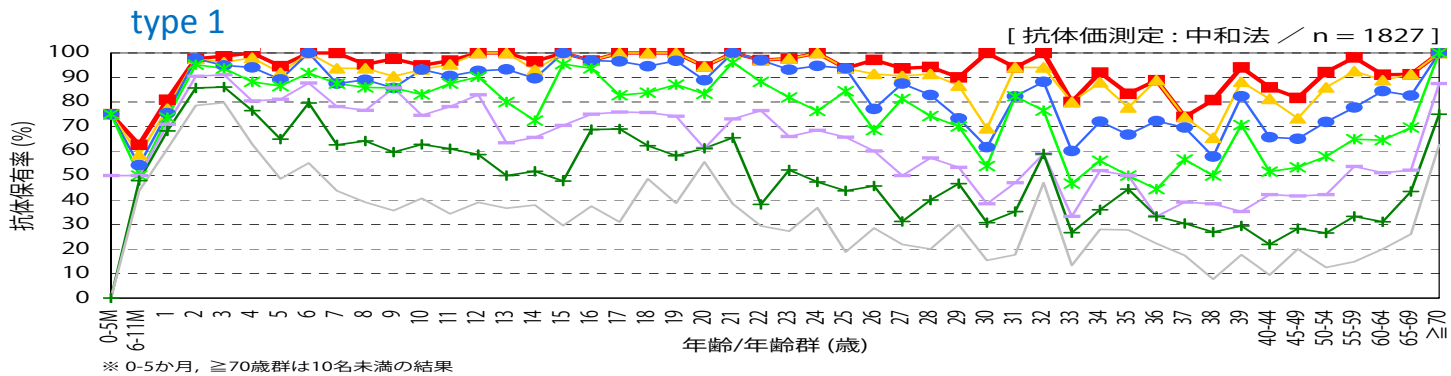


2012年10月～ 調査

調査開始時点で満2才に達した小児5000名を対象としたアンケートによる接種者数調査

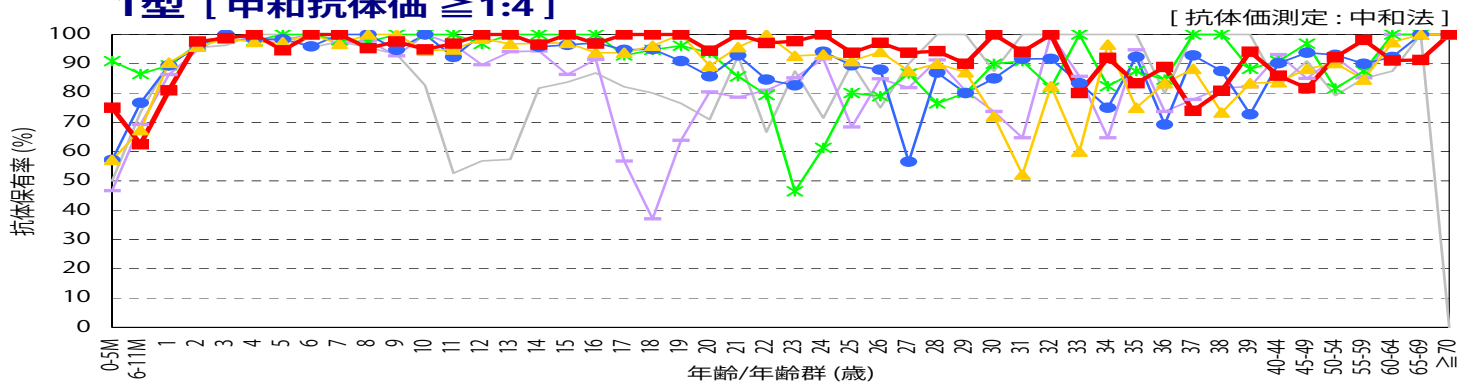
高山直秀ら、厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
「エンテロウイルス感染症制御のための診断・予防治療に関する国際連携研究」 研究報告書より

感染症流行予測調査 ポリオ感受性調査 2012

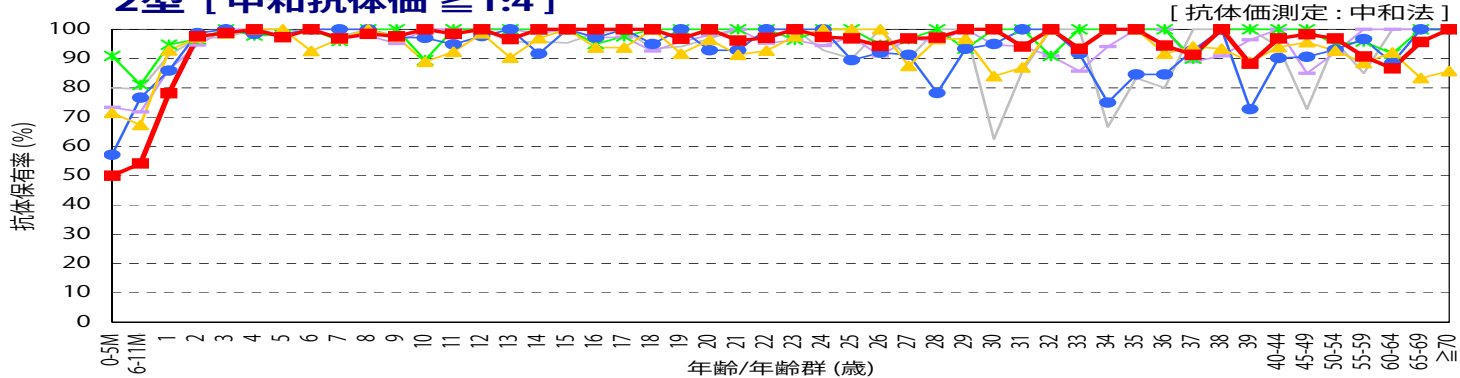


感染症流行予測調査 ポリオ感受性調査 2012

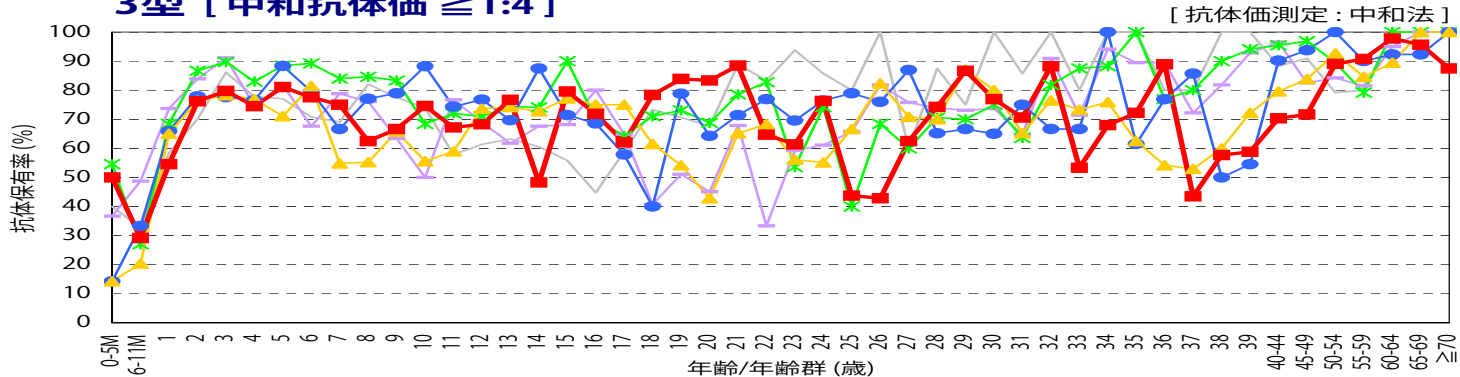
1型 [中和抗体価 $\geq 1:4$]



2型 [中和抗体価 $\geq 1:4$]



3型 [中和抗体価 $\geq 1:4$]



調査年度 [対象者数] 1988 [n=1469] 1994 [n=1710] 1999 [n=1314] 2003 [n=1445] 2007 [n=1607] 2012 [n=1827]

ポリオワクチン未接種児の増加によるポリオ流行のリスク

- ポリオ病原体サーベイランスの徹底 -

- ポリオは不顕性感染の割合が高いため、流行の初期段階でポリオウイルス伝播を把握することが流行制御対策の要となる
- ポリオ疑い症例由来検体に対する実験室診断の徹底
- ポリオ確定症例は二類感染症としての届け出の義務（ポリオウイルス分離・同定により特定）
- 検査結果を待ってからの報告では、発症後数週間が経過し、ポリオウイルス伝播が拡大する懸念
- ポリオ疑い症例については、確定診断前でも厚生労働省に照会
- 発症後速やかに糞便(等)の検体を採取し病原体検査を実施
- ポリオ疑い症例以外のポリオウイルス(ワクチン株も含む)検出事例も必要に応じて感染研・厚労省に照会

ポリオウイルス病原体サーベイランス

- ポリオ疑い症例由来ポリオウイルス

- ポリオ確定症例 (2類感染症として届出の義務, VAPPを含む)

- 感染症発生動向調査等、ポリオ以外のサーベイランスに由来するポリオウイルス (下痢症、呼吸器感染症等)

- 感染症流行予測調査事業

- 感受性調査 (血清疫学調査)
- 感染源調査 (健常児糞便検体からのウイルス分離・同定)
- 環境水サーベイランス (2013年～)

- Polio Outbreak Response Plan

- Preparedness plan for detection of and response to wild poliovirus importation and circulating vaccine-derived poliovirus in Japan
(日本ポリオ根絶会議2012年度報告書, Nov 2012)

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、ワクチン由来ポリオウイルス(VDPV)(※)及びワクチン株ポリオウイルス(※※)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。ただしワクチン株ポリオウイルス(※※)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)

(※)VDPVは、親株であるOPV株からのVP1全領域における変異率により定義され、1型及び3型は1%以上の変異率(VP1領域における親株からの変異数が10塩基以上)を有するポリオウイルス、2型についてはVP1領域における変異数が6塩基以上のポリオウイルスをVDPVとする。

(※※)野生株ポリオウイルス・VDPV以外のポリオウイルスをワクチン株ポリオウイルスとする。

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。

ポリオウイルス病原体サーベイランス

(ポリオ(VAPP含む)の確定診断、polio outbreak response)

■ 発症後できる限り速やかな検体採取

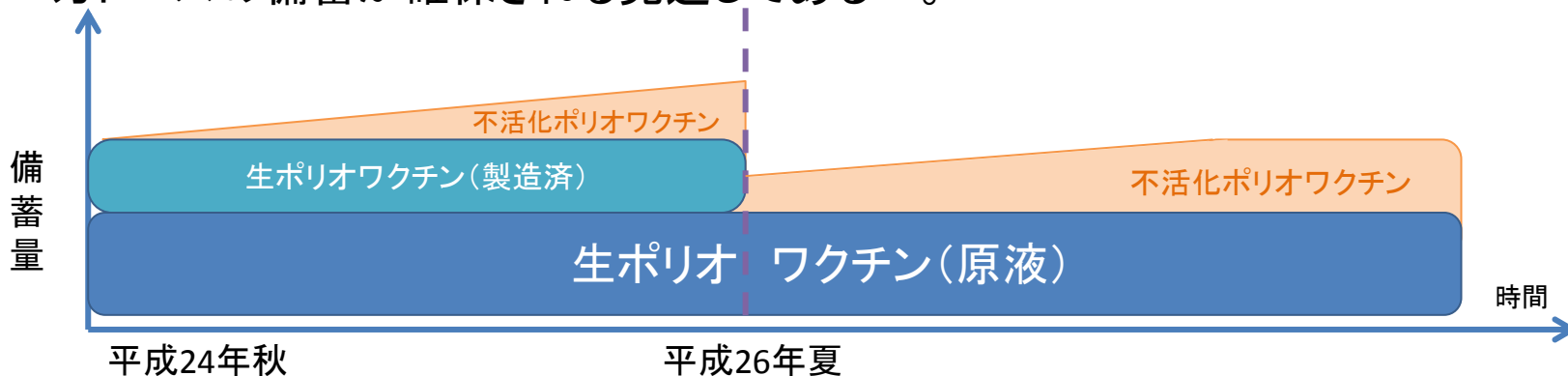
- ✓ 糞便検体が最適 (WHO標準法では24-48時間の間隔をあけて2回採取)
- ✓ 凍結状態で保管・輸送
- ✓ 糞便が採取されていない場合には他の検体(咽頭拭い液、髄液、血液等)から検出できる場合もある
- ✓ 血清学的診断は困難

→ ウイルス分離同定検査は地方衛生研究所で実施 (必要に応じて感染研で確認検査を実施)

日本のポリオワクチン備蓄状況及び今後の見通し

備蓄状況

- 日本ポリオ研究所は現在、平成25年度分の生ポリオワクチン約300万ドーズの製造に着手しており、平成24年秋に製造完了予定である。有効期間は国家検定合格後2年間であるため、平成26年夏までは、現行の生ポリオワクチンの使用が可能となる。
- その他、単価バルク^{※1}として、約1400万ドーズの生ポリオワクチンが冷凍保存されており、約1週間で混合・分注が可能である。その後、自家試験、国家検定等を経て供給される。
- 平成26年秋以降4種混合の不活化ポリオワクチンの流通備蓄により、約100万ドーズの備蓄が確保される見通しである^{※2}。



※1：単価バルク：1型、2型、3型の各型ポリオウイルス原液。通常冷凍保存されている。

※2：単独の不活化ポリオワクチンの流通備蓄量については、現時点では未定である。