

から3にまとめるが、集団接種では最大で3000万人分程度のワクチンが必要となるが、これは当初感受性を3000万人と想定しているので、基本的にその時点における感受性者全員と言うことになる。また追跡接種では、かなり悲観的な設定をとったとして、 R_0 が3、初発患者数1000人で、かつ気付くのが遅れて、60日後に対応を開始し、また接触者の補足効率も非効率的で、1/100として、必要ワクチン量は300万人分となる。すなわち追跡接種の方が必要なワクチン量は少量となる。

しかしながら、考えておかねばならないことは、このような破滅的な(少なくとも一般国民がそう考えるような)感染症の発生の際には、一般国民は疑心暗鬼になり、いわゆる「zero fear」を要求することである。天然痘アウトブレイクの場合には、ワクチンが効果があるということが判明している以上、接種対象として全員、すなわち、「自分も、家族も」という考え方が支配的になり、ほぼ国民全員がワクチンを要望するという事態が想定されなければならない。これに対する対策としては、十分なCrisis communicationにより、一般国民を啓発することがもっとも重要であるが、一方、全員に接種するに十分なワクチン量があるということを示すということも一つの方法として考えられる。実際、米国、ドイツなどの先進工業国では、国民全員分のワクチンを備蓄すると公表している国も存在する。

D 考察

数理モデルによる検討では、集団接種では3000万人分すなわち感受性者全員のためのワクチンが必要となり、また追跡接種であっても悪条件下であれば、2500万人分(想定感受性者の5/6)のワクチンが必要となる。この検討で、1980年以前の予防接種経験者(9000万

人)を分析からは除外した理由は、この人口集団においては接種後、かなりの年月が経過しているが、一定の感染防御力が残存していると考えられ、罹患したとしてもその死亡率は極めて低いというデータが示されていることである。

集団接種か追跡接種か、いずれが天然痘の流行抑制にとって有効であるかの検討の結果、接触者捕捉効率が高い場合には、少なくとも考慮したパラメーターの範囲内では追跡接種の方が、集団接種よりも流行の抑制に効果的である一方、接触者捕捉効率が低い場合には、 R_0 、初発患者数、介入開始日に依存して、集団接種が追跡接種よりも流行の抑制に効果的な場合もある、とする結果を得た。つまり流行発見当初から集団接種が有効となる設定は、かなりの悪条件下であり、これはバイオテロの範疇を越えて、バイオ戦争に近い状況かもしれない。通常の設定におけるバイオテロであれば、当初は追跡接種により対応されることになり、状況に応じて集団接種に移行するという形が妥当な対応であろうと考えられる。

一方、一般国民は、最良の対策は集団接種により全員にワクチンを接種することであると直感的に信ずる傾向が指摘されている。もちろん、こういった感情がある以上は、追跡接種により接触者のみにワクチンを接種するということは受け入れられないかもしれず、これがパニックを誘発する危険性はある。これに対しては、患者は確実に隔離されること、十分な感度で接触者を補足して、これらをもっともハイリスクとしてワクチン接種を行い、かつ行動制限を行うことの必要性及び重要性を十分理解してもらい、また信じてもらう必要がある。これはアウトブレイク時のCrisis communicationの一環として、あるいは発生前にRisk communicationとして、

天然痘における Search and Containment 戦略を十分説明しておくことが極めて重要である。米国、ドイツなどでは、これらに加えて、全国民分のワクチンを備蓄することを公表しており、これが、使用するしないにかかわらず、パニックの抑止力として働くことが期待されている。

もちろん、全国民分のワクチンを備蓄すれば、これに勝るものはないが、これは費用対効果の面からも検討することが必要であり、また国としての政治的な考え方にも関わってくる。以前の接種者について一定の感染防御能が残存しており、これにより、天然痘に感染しても死亡率は極めて低いとの報告が見られているが、これには更なる検討が必要なことも明らかである。数理モデルによる検討では、早期に患者を発見すれば、追跡接種によって流行を制圧することが可能であり、ワクチンは最小の量で足りることが判明している。また、天然痘であっても、ワクチン接種無しで、隔離と接触者の行動制限のみによっても制圧が可能との報告も見られる⁵⁾。天然痘の流行制圧については、過去の経験から Search and Containment strategy が有効に働くことが知られており、天然痘によるバイオテロに対する事前対策は、ワクチンの備蓄量によってのみ論じられるべきではなく、それらを早期に探知するサーベイランスと接触者追跡を確実に行うこと、また隔離や行動制限 (Isolation and Quarantine) などの社会距離に対する対策などを含めた包括的な対策として論じられるべきであろうと考える。

故に、今後ワクチン接種経験者における罹患率、死亡率などを再確認するとともに、サーベイランスによる患者の早期探知を包含した数理モデルにより、必要なワクチン数を評価して、実際の備蓄の科学的根拠を求めていくべきと考えられた。

E 結論

数理モデルは、実際のアウトブレイクが発生する前に、その帰結や対策を評価することができる。特に、バイオテロや SARS ではその重要性はなおさらである。今後は、人口の地域的な偏在、人口の移動をも考慮し、それらにサーベイランスや隔離の効率などの対策の効果を包含したより精密なモデルにより検討を続けることが必要であろう。

現時点では、早期に発見すれば追跡接種によりその制圧が可能であり、この場合にはワクチンの必要量はバイオテロとして想定される範囲では、最大数百万となる。また現時点ではワクチン接種経験者は死亡率は低いと考えられており、これらの想定範囲内では、現時点での感受性者、すなわち全人口の約 43% のワクチンがあれば、公衆衛生対応者や医療従事者に必要なワクチン、あるいはパニック抑止のためのワクチン量を含めた、効果的な対応が可能であると考えられた。しかしながら、天然痘を積んだミサイルが首都を直撃するなどのテロの範疇を超えた Biological warfare の状況や、天然痘の患者が出ても、その後何千人も二次感染者がでるまで探知できないというような公衆衛生機能の破綻状態、あるいはワクチン接種経験者においてもかなり死亡率が高くなることが確実である状況では、さらなるワクチンが必要になることはあきらかであり、更なる検討が必要なのは言うまでもない。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- | | |
|--------------------------|-----------|
| 特記事項なし | 1. 特許取得 |
| 2. 学会発表 | 特記事項なし |
| 特記事項なし | 2. 実用新案登録 |
| | 特記事項なし |
| H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。) | 3.その他 |
| | 特記事項なし |

参考文献

- 1) Marianne L.L. van Genugten, Marie-Louise A.Heijnen, and Johannes C.Jager Pandemic Influenza and Healthcare Demand in the Neitherlands:Scenario Analysis
- 2) Marc Lipsitch, Ted Cohen, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome, *Science*, 300(5627), 1884-5, 2003
- 3) M.Brisson, W.J.Edmunds, Economic Evaluation of Vaccination Programs:The Impact of Herd-Immunity Health Economics, *Medical Decision Making* 2003 p76-
- 4) Lieu TA, Cochi SL, Black SB, et al. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994;271:375-381
- 5) Metzler, M.I., Damon, I., LeDuc, J.W., and Miller, J.D. (2001), "Modeling potential response to smallpox as a bioterrorist weapon," *Emerging of Infectious Disease* 7, pp.959-969.
- 6) Gani, R. and S. Leach (2001), "Transmission potential of smallpox in contemporary population," *Nature* 414, pp.748-751.
- 7) Kaplan, E.H., D.L.Craft, L.M.Wein (2002), "Emergency response to a smallpox attack: The case for mass vaccination," *PNAS* 99, 10935.
- 8) Halloran, M.E., I.M. Longini Jr. A. Nizam and Y. Yang (2002), "Containing bioterrorist smallpox," *Science* 298, 1428-1432.
- 9) Margaret L. Brandeau, Gregory S. Zaric, Anke Richter, Resource allocation for control of infectious disease in multiple independent populations: beyond cost-effectiveness analysis, *Journal of Health Economics* 22:2003, pp.575-598.
- 10) Yasushi Ohkusa, Kiyosu Taniguchi, Ichiro Okubo. Prediction of Outbreak in Smallpox and Evaluation of Control Measure Policy in Japan by using Mathematical Model (accepted)

表1: 集団接種による罹患者数予測

R ₀	初発感染者数	介入開始日	3ヶ月後	半年後	1年後	ワクチン接種人数
1	1	30	3.17	3.17	3.17	2.83x10 ⁷
1	1	45	4.04	4.05	4.05	2.83x10 ⁷
1	1	60	4.80	4.91	4.91	2.83x10 ⁷
3	1	30	23.9	23.9	23.9	2.93x10 ⁷
3	1	45	66.9	69.1	69.1	2.94x10 ⁷
3	1	60	156	197	197	2.95x10 ⁷
5	1	30	98.7	100	100	2.95x10 ⁷
5	1	45	441	481	481	2.96x10 ⁷
5	1	60	1.47x10 ³	2.31x10 ³	2.31x10 ³	2.96x10 ⁷
10	1	30	1.04x10 ³	1.10x10 ³	1.10x10 ³	2.97x10 ⁷
10	1	45	8.68x10 ³	1.12x10 ⁴	1.12x10 ⁴	2.97x10 ⁷
10	1	60	4.54x10 ⁴	1.12x10 ⁵	1.12x10 ⁵	2.96x10 ⁷
1	1000	30	3.17x10 ³	3.17x10 ³	3.17x10 ³	2.94x10 ⁷
1	1000	45	4.04x10 ³	4.05x10 ³	4.05x10 ³	2.94x10 ⁷
1	1000	60	4.80x10 ³	4.91x10 ³	4.91x10 ³	2.94x10 ⁷
3	1000	30	2.38x10 ⁴	2.39x10 ⁴	2.39x10 ⁴	2.96x10 ⁷
3	1000	45	6.67x10 ⁴	6.89x10 ⁴	6.89x10 ⁴	2.96x10 ⁷
3	1000	60	1.55x10 ⁵	1.95x10 ⁵	1.95x10 ⁵	2.94x10 ⁷
5	1000	30	9.81x10 ⁴	9.93x10 ⁴	9.93x10 ⁴	2.96x10 ⁷
5	1000	45	4.30x10 ⁵	4.66x10 ⁵	4.66x10 ⁵	2.92x10 ⁷
5	1000	60	1.39x10 ⁶	2.01x10 ⁶	2.01x10 ⁶	2.77x10 ⁷
10	1000	30	9.57x10 ⁵	1.00x10 ⁶	1.00x10 ⁶	2.88x10 ⁷
10	1000	45	5.58x10 ⁶	5.96x10 ⁶	5.96x10 ⁶	2.38x10 ⁷
10	1000	60	1.54x10 ⁷	1.60x10 ⁷	1.60x10 ⁷	1.38x10 ⁷

表2: 追跡接種による罹患者数予測(接触者捕捉効率1)

R_0	初発感染者数	介入開始日	3ヶ月後	半年後	1年後	ワクチン接種人数
1	1	30	1.84	1.84	1.84	46.2
1	1	45	2.72	2.72	2.72	48.5
1	1	60	3.60	3.60	3.60	49.5
3	1	30	3.82	3.82	3.82	140
3	1	45	11.7	11.7	11.7	395
3	1	60	34.1	34.1	34.1	1.12×10^3
5	1	30	6.21	6.21	6.21	244
5	1	45	30.6	30.6	30.6	1.15×10^3
5	1	60	147	147	147	5.52×10^3
10	1	30	14.0	14.0	14.0	549
10	1	45	143	143	143	5.47×10^3
10	1	60	1.45×10^3	1.45×10^3	1.45×10^3	5.53×10^4
1	1000	30	1.84×10^3	1.84×10^3	1.84×10^3	4.62×10^4
1	1000	45	2.72×10^3	2.72×10^3	2.72×10^3	4.85×10^4
1	1000	60	3.60×10^3	3.60×10^3	3.60×10^3	4.95×10^4
3	1000	30	3.82×10^3	3.82×10^3	3.82×10^3	1.40×10^5
3	1000	45	1.17×10^4	1.17×10^4	1.17×10^4	3.95×10^5
3	1000	60	3.41×10^4	3.41×10^4	3.41×10^4	1.12×10^6
5	1000	30	6.21×10^3	6.21×10^3	6.21×10^3	2.44×10^5
5	1000	45	3.06×10^4	3.06×10^4	3.06×10^4	1.15×10^6
5	1000	60	1.47×10^5	1.47×10^5	1.47×10^5	5.50×10^6
10	1000	30	1.40×10^4	1.40×10^4	1.40×10^4	5.49×10^5
10	1000	45	1.42×10^5	1.42×10^5	1.42×10^5	5.46×10^6
10	1000	60	3.19×10^6	3.19×10^6	3.19×10^6	2.44×10^7

表3: 追跡接種による罹患者数予測(接触者捕捉効率 1/100)

R_0	初発感染者数	介入開始日	3ヶ月後	半年後	1年後	ワクチン接種人数
1	1	30	1.84	1.84	1.84	46.2
1	1	45	2.72	2.72	2.72	48.5
1	1	60	3.60	3.60	3.60	49.5
3	1	30	3.82	3.82	3.82	140
3	1	45	11.7	11.7	11.7	395
3	1	60	34.1	34.1	34.1	1.12×10^3
5	1	30	6.21	6.21	6.21	244
5	1	45	30.6	30.6	30.6	1.15×10^3
5	1	60	147	147	147	5.52×10^3
10	1	30	14.0	14.0	14.0	549
10	1	45	143	143	143	5.47×10^3
10	1	60	1.45×10^3	1.45×10^3	1.45×10^3	5.53×10^4
1	1000	30	1.84×10^3	1.84×10^3	1.84×10^3	4.62×10^1
1	1000	45	2.72×10^3	2.72×10^3	2.72×10^3	4.85×10^1
1	1000	60	3.60×10^3	3.60×10^3	3.60×10^3	4.95×10^4
3	1000	30	4.34×10^3	4.34×10^3	4.34×10^3	1.64×10^5
3	1000	45	1.62×10^4	1.62×10^4	1.62×10^4	7.93×10^5
3	1000	60	6.26×10^4	6.30×10^4	6.30×10^4	3.31×10^6
5	1000	30	8.97×10^3	8.97×10^3	8.97×10^3	4.26×10^5
5	1000	45	1.04×10^5	1.05×10^5	1.05×10^5	5.58×10^6
5	1000	60	8.27×10^5	1.37×10^7	2.12×10^7	1.81×10^7
10	1000	30	1.31×10^5	2.63×10^5	2.65×10^5	1.37×10^7
10	1000	45	9.82×10^6	2.91×10^7	2.91×10^7	3.32×10^6
10	1000	60	1.98×10^7	2.92×10^7	2.92×10^7	6.91×10^5

ワクチン備蓄量について

研究会は、流行予測とその規模推定、接種プログラム、パニック対策、日本国民の未接種者数など、総合的な観点から考慮し、当分5,600万人分の備蓄を必要（これは現在の未接種者、将来の未接種者増加、サーベイランスによる緊急対策に十分な量と考えられる）とすると結論した。

この詳細について別添を参照されたい。

天然痘ワクチンの科学的備蓄規模と使用に関する研究

- 日時 : 平成16年6月18日(金)～19日(土)
- 出席者: 蟻田 功 (国際保健医療交流センター理事長)
橋爪 壮 (細菌製剤協会理事長)
谷口清洲 (国立感染症研究所感染症情報センター感染症対策計画室長)
奥村順子 (東京大学大学院医学系研究科国際保健計画学教室助手)
中野貴司 (国病機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室長)
斉藤智也 (慶応大学医学部熱帯医学・寄生虫学教室助手)

1. 本会合の目的

・ 国家間関係からクロスナショナル・インテグレーションへと移行する中で、バイオテロは貧しい国・組織が豊かな国に対抗する手段のひとつとしてその発生は歴史的必然。いつ、どういう形でバイオテロが起こるかは不明だが、恐らく起こるそして対策を準備しないのは重大な誤りというのが今日現在 (Nov. '04) 国際社会の考えである。こうした中で、ワクチンの備蓄は最も基本となる取り組みであり、どの程度の分量を保有すべきかについての科学的コンセンサスを形成することが本会合の目的である。

2. 備蓄政策を検討する上で考慮すべき事項

・ 我が国では、1976年(昭和52年)以降の出生者はワクチン未接種(現時点で人口の約30%)、1976年以前の出生者についても未接種又は初回接種のみの者があることから、人口の50%程度は感受性があると考えてよい。

・ 接種後経過年数と感染率の関係を見ると、1,728名の被接種者のうち初回接種のみの者については20年程度の経過から34名(約2%)感染者が出ているが、再接種をした者からはほとんど感染者は出ていない。

・ 予想しうるミニマムの被害(100人程度の発生及び30%死亡)をゼロにすることは困難だが、国または広範な地域の経済を麻痺させるという最悪の被害(マキシマム・ディザスター)を万難を排して防ぐことが重要。旧ソ連での生物兵器開発においては単に相手国に脅威を与えるだけでなく、一国の経済に打撃を与え、壊滅させることをねらいとしていた。20年～30年後の免疫のない世代のみになる時代にこれをやられたら計り知れない打撃を被る可能性がある。

・ 被害規模想定の数値モデルとしては、2001年厚生労働科学研究(九州大学徳永章二)、国立感染症研の推計等各種データがあるが、このうち、国立感染症研究所のものについては、公衆

衛生的対応・治療の要素も含めた動態モデルとして、初発患者数、探知までの日数を変数とし、状況によりリング・ワクチネーションからマス・ワクチネーションに切り替え、最悪ケースで人口30%程度の感受者層を想定した3,000万ドーズのワクチンが必要としている。

ただし、これら数理モデルはあくまでも計算上の仮定であり、様々な変数により左右されるという点に留意することが必要とされた。

- ・ 現実的には100人程度の初発患者数を出すには相当な組織的攻撃力が必要。また、公衆衛生、医療関係者の意識が高ければ、疑い患者の報告→検査・診断→ワクチン接種を迅速に行うことができ、被害を抑えられる。

- ・ さらに、上記のような自然科学的アプローチだけでなく、現実にテロが起こった場合の心理的側面とパニックへの対応を考慮に入れた社会的アプローチも必要である。米国の炭疽菌事件の際には、全米がパニック状態になり、こうした経験を経て欧米主要国は全国民分への対応を念頭に置いた備蓄政策を行っている。

- ・ パニックに関しては、SARSの台湾人医師事件の経験を踏まえると、日本人はパニックに対して比較的脆弱ではないかとする意見があった。天然痘対処計画やパンデミック計画の周知等事前に国民にきちんと説明することが必要であり、また、このために国・自治体においてテロ対策専門の情報提供担当官を設けておくことが重要とされた。この際、企業・経済活動の混乱への影響にも配慮して情報提供すべきとされた。

さらに、医療従事者、公衆衛生関係者への情報提供と訓練（診断方法や副反応等ワクチンに関する知識についてマニュアルを配布する等）等、従事者側のインフラ強化が重要。

こうした情報提供の徹底で抑制できない場合を想定した、ワクチンの備蓄量への考慮も必要になる。例えばワクチンの副反応等教育も徹底した上で、なお接種を希望する者にはワクチンを接種すべき（接触者調査も完全ではなく、どこかで漏れもあることから）。

- ・ WHO天然痘根絶の経験から天然痘の流行速度はそれほど早くはないと考えられる。（参考文献参照）

- ・ LC16m8の増産期間は最低4か月要する。（準備期間、量等、化血研と早急に協議する。）

- ・ LC16m8のみを念頭に置いた備蓄政策でよいかとの議論があり、LC16m8で見切り発車するが、使用に当たっては副反応の状況を緻密にフォローアップしていくことが必要ということになった。

- ・ VIGの保有を考慮すべきではないか（カナダでは100本程度保有）との点については、LC16m8の毒性が極めて低いことから早急に取得する必要性は低いものの、平素から情報収集しておくことは大切。さらに、技術保存のためにワクチン製造基盤を継続して維持することは、安全保障上の抑止力となるため必要とされた。

また、弱毒ワクチンであるMVA-BNを購入するか、日本で製造できるようにすべきではないかとする議論があり、免疫能の低下者(immunosuppressive)への対策については今後の研究課題であるとされた。米の製造許可は2006年頃と推定され早急に決定する必要はない。

いずれにせよ、副反応の少ない、安全なワクチンは何かについて内外の専門家の知恵を結集し、

今から研究を進めておくことが重要とされた。

- ・ WHOは国際的ワクチン備蓄（WHO及び国レベル）を計画中であるが、基本的には根絶計画に使用したcalf lymph凍結乾燥ワクチンの備蓄が現実的である。緊急の流行排除対策にあり、効果がわかっており、しかも流行国が使った経験のあるワクチンをと考えている。Tissue cultureワクチンまた弱毒ワクチンの使用は、WHOは使用国の判断に任せる。ただし、国際的な取り決めとして、WHAの承認にならう。日本への侵入を水際で防ぐためにも海外への供与は必要、東南アジア等関連の深い国々で発生をみた場合は日本も対応が必要であろう（ただし、中国は基礎的な製造能力を有するため、技術指導のみでワクチンの供与まではすべきではない）、いずれにせよグローバルな緊急時においてはWHOの積極的な介入が必要との議論があった。

- ・ 備蓄ワクチンの有効期限については、3年置きくらいに品質をチェックする必要があるが、リスター株（calf lymph（牛皮乳剤）による製造）については20－30年程度は有効とのデータがあるとの論議があった。一方、日本のLC16m8（tissue culture（組織培養）による製造）の場合は有効期限の研究を行う。

- ・ ワクチンの使用に当たってのウェステージに関して、1バイアルで最大200人接種できるが、僻地での使用など1バイアルで数人しか接種できないケースもあることから、やはり1バイアル50人分として備蓄政策を考えていくべきではないかとされた。

これに関連して、接種方法はリング・ワクチネーションの考え方でよいのか、実際に隔離ができない場合は集団接種しかないのではないかとの議論があった。これについて、施設隔離と地域隔離の2つの方法があり、後者の場合、当該地域でマス・ワクチネーションを実施することになるとされた。

なお、相当大規模なテロがない限り、マス・ワクチネーションは必要ないが、患者隔離がきちんとできるかがポイントであり、大きなイベント（例：オリンピック）時のテロなど、接触者調査が混乱するのでマス・ワクチネーションが必要になる場合があるとされた。

- ・ 接種不適切者に関しては備蓄量の判断に際して考慮しなくてよい。患者・感染者に接触した場合には接種不適切者に対しても接種することになるが、副反応等についてリアルタイムのフォローアップが必要とされた。

3. 選択オプションの同定

- オプション① 全人口分（約1億2,700万人）
- オプション② なし
- オプション③ 未接種世代人口分（約3,800万人）
- オプション④ 未接種世代人口分+ α （初動対処要員など）

4. 各選択オプションの比較検討

(1) オプション①について

- ・ 長所は、パニック抑制も含めてどんな戦略にも対応できるという安全性、国際協力も十分可能な点。短所は高コスト（200億円程度か？）である一方で、国の滅亡に関わるケースは想定しにくいこと。現実的な生産能力の限界（年間3,000万ドーズ）にも考慮が必要。
- ・ 仮に全国民分必要ではないかと指摘された場合、3000万ドーズであっても4倍接種ができるという点も念頭に、全国民に対応できるという説明をしていくべき、との意見もあった。
これに対して、全国民分というのは心理作戦、抑止力の確保だ。現実的オペレーションとして全国民分接種は困難。また、国を壊滅される事態はかなり相当量のウイルスのエアロゾルを輸送・散布する必要があり、現実的ではない。オプション①は費用対効果が悪いとされた。
- ・ なお、WHOは1バイアルを4倍接種できるとはしていない。根絶計画の経験から、事実はそのようである。現実的には1日で最大量使用することができず、備蓄政策の前提とすると不都合が生じるため。

(2) オプション②について

- ・ 長所は、テロが起こらないとすれば余計なものを買わなくてよいとする点。短所は、テロが起きた時対処できない、国民の非難、ワクチンの生産能力の維持ができない点。これは論外として選択肢からははずす。

(3) オプション③について

- ・ 長所は、初動対処要員へのカバーに加え、リング・ワクチネーションの範囲なら十分にカバーできる点。短所は、テロの規模によっては対処できない点。しかし1ドーズが事実4人に使える。
- ・ テロが起こった時、死亡率の高い未接種世代をどうするかが基本の考え方ではないか。
備蓄の目的が、国民の死亡のインパクトを下げるという点にあるなら、まずは致死率30%の未接種層を中心に考えるべき。
一方、アウトブレイクの封じ込めが目的だとするならばこれほどの量は要らない。
- ・ プライオリティはまず未接種者ということ。既接種者は死亡率が低いので、その間ワクチンの増産ができる（最低約4か月）。
2001～2002年の韓国での麻疹流行の際、ワクチンをインドから緊急輸入し、感染率が最も高かった5～15歳の層の全ての人に接種したという経験あり。
- ・ オプション③で十分ではないか。不確定要素は、中国やベトナムで発生したとき。韓国あた

りて起こった時はワクチン供与は仕方ない。天然痘は国内だけの問題ではなく、日本に入って流行してから抑えるより、海外で小さいうちに抑えた方がよい。

(4) オプション④について

- ・ オプション③より優れている。
- ・ 27才以下は3,800万人、さらにそれ以外の人口の20%は未接種。したがって、50%くらいは感受性が高い。さらに、都市化の進展（人口集密度の増大）、経済発展、交通量の増大など危険が増大。
- ・ 理屈は、アウトブレイクの封じ込めのために必要な量と、国民へのダメージを防ぐという2点がポイントとなるのではないか。
具体的には、
 - ・ 3,800万人+x（初回接種をやっていない人とするか？）
 - ・ 初動対処要員+27才以下の未接種人口+27才を超える年齢層で未接種の者+希望者（どう見積もるか？）+search and containment（サーベイランスと封じ込め）分
 - ・ 希望者については、どのような希望者に接種すべきかというルールを持つことにより、「未接種者」に含めることができる。
- ・ 在日外国人（不法滞在者を含む）対策、学校内感染防止対策に配慮を要する。

5. オプション④【未接種者人口+ α （初動対処要員など）】に関するより踏み込んだ議論

(1) 未接種者への使用方法

- ・ 接種の開始は、天然痘対処指針に、レベルⅡであらかじめ指定された初動対処要員、レベルⅢで患者と接触のあった者等一般国民と整理されているが、レベルⅢにおいても未接種者全員に接種をするという判断は難しい。初発患者100人でもsearch and containment（サーベイランスと封じ込め）により対応することができ、マス・ワクチネーションまではいかないのではないか。全員接種しなければならないケースは、脅威を与えることを目的とする生物テロというより、人の殺傷・根絶を目的とした生物戦争であり、東京上空からウイルスを一斉に散布するといったケースだろう。
- ・ 現実には未接種者だけ特別に引っ張り出して接種することはできない。備蓄政策の優先順位の高い集団として考えていくということだ。
- ・ 中国で封じ込め対策に失敗し、エンデミックとなったら、我が国のレベルⅡ、Ⅲの認定についても事態に即したより迅速な判断が必要。事態のきめ細かな段階別対応が検討されるべき。

- ・ 実際の使用に際しては、インテリジェンスなどの情報活用も重要。

(2) + α の範囲

- ・ 初動対処要員として考えられるのは、天然痘対処指針にもあるとおり、感染症のまん延を防止する観点からの業務に従事することになる、保健所、地方衛生研究所、天然痘患者の診療に係る医療従事者、警察、消防等（地方自治体の要員としてあらかじめ指定されている者は約7万人）、国の職員（検疫、入国管理関係等）のおおむね10万人程度が想定される。

これらはレベルⅡ（天然痘テロ発生の蓋然性上昇時）の認定がされれば、ワクチンを接種することになる。

- ・ パニック対策としての必要量をどのように考えるかについては、希望者といってもどの範囲の者に接種するのかという点が問題になる。ワクチン接種後きちんと接種部位を保護しておかないと免疫力のない子どもに感染する可能性等を考えると、全ての希望者に接種すべきものではなく、ワクチン未接種者を対象に接種するというルールを持つことにより、「希望者は未接種者人口」に包含されると考えてよい。

このため、備蓄の何%はパニック対策用だと整理するのではなく、1バイアル当たりの接種可能人数を増やすこともできるという点を考慮し、未接種人口分への対応量の中で保険としてカバーされていると理解すべきだろう。

- ・ 禁忌者（不相当者）については、患者と接触のあったケースでは不相当者であろうとワクチンを接種する。レベルⅡ段階での初動対処要員への接種ではこれらの者は要員から除外する。臨床現場における経験上、LC16m8については約1割が接種不相当者と考えられる。

これらの者への対策としては、弱毒のMVA-BNを確保すべきとの議論はあるが、現時点では研究を進めていくという立場とした。保健所や国立病院を活用し、各ブロック1カ所程度で不相当者比率の実態調査をやってみたらどうか。

- ・ 在留外国人（不法滞在者も含む）については、150万人+ α （記録にない不法滞在者分）であるが、これも保険でカバーできる範囲として特別にカウントはしない。

(3) (1) と (2) を踏まえた使用戦略と備蓄量

- ・ 具体的な使用戦略としては、3段階が考えられる。1番目はレベルⅡの初動対処要員（約10万人）、2番目にはレベルⅢになってからのサーベイランスと封じ込めによる接種（小さいケースで約10万人）、3番目には大きなケース又はサーベイランスと封じ込めでは限界があるケースについて、未接種者のみを対象として集団接種を行うという使用戦略となる。

- ・ 未接種者人口の推計としては、以下の方法が考えられる。

① 1976年以降の出生者（約3,800万人）に加え、1975年以前の出生

者の約4割（約3,500万人）が感受性がある者と推計する。

【合計 約7,300万人】

②大雑把に見積もると全人口の5割程度は感受性がある者と推計する。

【合計 約6,100万人】

③1976年以降の出生者（約3,800万人）に加え、1975年以前の出生者の約2割が未接種者（約1,760万人）と推計する。

【合計 約5,600万人】

・ 未接種者人口の大きさに比べ、初動対処要員、サーベイランスと封じ込めに関する部分が小さいため、これらは未接種人口対応量に保険として包含できると考えてよい。このため、ワクチンの最大需要数はほぼ未接種者の数と見なすことができる。従って、③の5,600万人分とする。

（4）1バイアル何人分と考えるか

・ ウェステージを最大限抑えることができれば、最大接種可能人数は1バイアル200人であるが、search and containment（サーベイランスと封じ込め）方式では一度にそれほどは使わないので、200人を単位として考えると相当な無駄が出ることになる。

こうした事実を考慮し、相当の議論を経て、WHO、米国とも1バイアル50人分をベースに備蓄政策を考えている。

上記のことから、備蓄政策上、1バイアル50人分を前提に議論すべきである。

（5）有効期限切れと買い替えの問題

・ 備蓄政策の目標量到達までは、有効期限切れ後の買い替えは考慮しなくてもよい。一定量到達後に、例えば、①3年ごとに力価検定をしつつ、買い替えの要否を判断する（WHO方式）、②薬事法に則り、例えば5年程度（現行よりも有効期限の延長を行うことが前提？）で買い替える等、何らかの方策で対応すべき。

（6）希釈についてどう考えるか

・ ワクチンの希釈について、かつて米国で様々な論文が出たが、力価の測定だけでは決定的ではない（善感するかどうかが重要？）

・ 現実的にはグリセリンの入った希釈液を作るのは容易でなく、実験室では理論的にできても、ワクチン接種の現場では希釈液を精製することは困難。現実問題としてフィージビリティがない。

- ・ 上記の理由から、備蓄政策上、希釈は考慮すべきではない。WHO、米国を含め、どこの国も希釈を考慮していない。

(7) 針

- ・ 使い捨て方式をどう考えるかという点について、もったいないとする意見がある一方、緊急時には消毒・滅菌の手間がかけられず、緊急時のオペレーションとしては非効率的との意見があった。

このため、サーベイランスと封じ込め方式では使い捨て方式にし、集団接種方式では再利用を考慮すべきではないかとされた。

(8) その他

- ・ 生物テロに対処するため、我が国でもP4施設の整備（稼働）が重要であるとの意見があった。（了）

参考文献：

- ・ Henderson RH, Yekpe M. Smallpox transmission in southern Dahomey. A study of a village outbreak. *American Journal of epidemiology*, 90:423-428. 1969
- ・ Fenner F, Henderson DA, Arita I, et. al. Smallpox and Eradication. World Health Organization; 1988.



WHO/BS/04.1990
ENGLISH ONLY

EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION
Geneva, 15 to 19 November 2004

**STABILITY STUDIES ON THE CANDIDATE REPLACEMENTS FOR THE
NEW INTERNATIONAL STANDARD FOR SMALLPOX VACCINE**

Peter D. Christian, Teresa Scoggins and Phillip D. Minor, National Institute for Biological Standards and Control, Blanche Lane, South Mimms, EN6 3QG, United Kingdom.

SUMMARY:

Stability studies have been carried out on the two candidate replacements for the current International Reference Preparation (IRP) for smallpox vaccine. Stability at the recommended storage temperature (-20°C) was good for both candidates and the current IRP – showing no loss in activity over the course of 591 days. At higher temperatures, 37°C and 60°C , both candidates showed equivalent losses of activity over a given time period – although both appeared to be less stable than the current IRP. At 4°C there were small but consistent losses in activity after treatment for periods up to 280 days. However, in the case of one of the candidates there was some substantial loss after 342 days. For technical reasons it has not yet proven possible to treat both of the candidates for the same amount of time. It is proposed to extend these stability studies to confirm the above findings and to establish if both candidates show equivalent losses over the same time period(s). It is therefore recommended that the current IRP be retained until a candidate replacement is chosen.

/...

© World Health Organization 2004

All rights reserved. Publications of the World Health Organization can be obtained from Marketing and Dissemination, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel: +41 22 791 2476; fax: +41 22 791 4857; email: bookorders@who.int). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications – whether for sale or for noncommercial distribution – should be addressed to Publications, at the above address (fax: +41 22 791 4806; email: permissions@who.int).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters. The World Health Organization does not warrant that the information contained in this publication is complete and correct and shall not be liable for any damages incurred as a result of its use.

INTRODUCTION

Smallpox as an endemic infection was officially declared eradicated by the WHO in 1980. Since that time the usage and production of smallpox vaccine, of which vaccinia virus is the active component, has dramatically declined. However, the fact that reference stocks of smallpox virus itself were kept after its official eradication and the possibility that it may emerge as a bio-terrorist weapon has led to many Governments retaining vaccine stocks for emergency use. In the light of recent world events, many Governments have reassessed their reserves of smallpox vaccine and in many cases are promoting renewed production and licensing of the vaccine. While the re-establishment of vaccine production is technically feasible and actually underway in some countries, the availability of suitable reference materials for standardization and control of smallpox vaccines are now in short supply.

The first International Reference Preparation for smallpox vaccine was established in 1963 from the Lister strain of vaccinia virus produced on the flanks of sheep⁽¹⁾. At the time this standard was established the requirement for potency for the vaccine was estimated from pock-formation by titration on the chorio-allantoic membrane (CAM) of embryonated chicken eggs. The 1965 WHO requirements for smallpox vaccine⁽²⁾ stated that “the number of pock forming units in one ml of the undiluted vaccine shall be calculated. This number shall exceed 1×10^8 ”.

At the time that the International Reference Preparation was produced cell culture systems were much less reliable than they are today. Indeed, while the “average strength” of the International Reference Preparation is stated as “Pock count on chorio-allantoic membrane about $10^{8.4}$ per ml” the “LD₅₀ in tissue culture” was given as “ $10^{5.8}$ per ml”. However, recent studies conducted at NIBSC using cell plaque assays against vaccine materials also tested in CAM assays have indicated much greater sensitivity for the cell culture methods than indicated above and that, if properly validated, could be acceptable assays for potency.

The aims of the collaborative study completed in 2003 were therefore twofold. One, to assess the relative sensitivity of different cell culture assay techniques and CAM assays for determining the potency of smallpox vaccines. Two, to assess the suitability of two candidate smallpox vaccines for the establishment of a new International Standard. The original study involved thirteen laboratories from 10 countries and comprised samples of seven vaccines both from existing stockpiles and from newly produced stocks. The samples represented a range of strains, produced by a variety of methods and included the existing International Reference Preparation (IRP). Laboratories were invited to carry out assays by the methods that would normally be employed in that laboratory for smallpox vaccines. In total seven laboratories elected to perform CAM assays, six plaque assays and six TCID₅₀ assays. Two laboratories performed both CAM and plaque assay, 3 laboratories CAM and TCID₅₀ assays and one laboratory performed plaque and TCID₅₀ assays. The results from the study were:

- Overall, there were no substantial differences noted in the sensitivity of the assay methods – although some samples performed better in the CAM assays than in the cell culture assays and *vice versa*.
- The mean potency for the current IRP in the CAM assays was 8.16 (lower than the value of 8.4 log₁₀ infectious units/ml previously assigned).
- The overall mean potency for the existing IRP in the plaque and TCID₅₀ assays was 7.83 log₁₀ pfu/ml and 7.74 log₁₀ TCID₅₀/ml respectively.
- The overall mean potencies for Candidate #1 was 8.45, 8.48 and 8.68 log₁₀ infectious units/ml in CAM, plaque and TCID₅₀ assays respectively

- The overall mean potencies for Candidate Candidate #2 they were 7.27, 7.74 and 7.85 log₁₀ infectious units/ml in CAM, plaque and TCID₅₀ assays respectively.

At the time of completion of the original study the stability studies on the candidate replacements had not been completed. Therefore the recommendation at the time of submission of the report to ECBS was:

“On the basis of potency alone, both candidate replacements for the current IRP would prove suitable. However, with demand for the current IRP being slower than anticipated when the study was established in early 2002, we are proposing that we await further data before proposing a replacement IS. The reasons for this are several-fold:

- 1) The current IRP still has acceptable potency.
- 2) Current stocks of the IRP stand at 375 vials – more than sufficient for the next 12 months (requests for this IRP in the last 12 months have been dispatched to less than 10 organizations)
- 3) One of the candidate replacements has been recently produced on the flanks of calves. Adoption and modifications to TSE guidelines in several territories may mean that this material is difficult for some organizations to import and/or use.
- 4) Stability studies on the two candidates have still to be completed.

The proposal is therefore to delay the decision on the replacement IS until the ECBS meeting of 2004 while additional data and opinion is garnered on the suitability of the two candidate replacements for the current IRP.”

The current study was designed to ascertain two aspects of the stability of the Candidate replacements for the IS:

- 1) Is the stability of the profile of the two candidates essentially the same and is this profile any different from that of the current IS ? The accelerated stability studies were set-up to answer this question.
- 2) As the degradation of vaccinia virus is unlikely to be a first-order reaction i.e. Arrhenius kinetics do not apply, real-time stability studies at -20^oC were initiated to generate data on the long-term stability of the two candidates (WHO, 1990).

STABILITY STUDIES

Materials and Methods

Three vaccines were used in the stability studies:

- Strain Lister. Country of origin, UK produced on the flanks of sheep in 1963 – the current International Reference preparation (Vaccine #1)
- Strain Lister. Country of origin, Netherlands. Produced on the flanks of calves in 2002 (Original Study: Vaccine # 2). Candidate #1.
- Strain New York City Board of Health (NYCBH). Country of origin, USA - produced in MRC-5 cells in 2002 (Vaccine #3). Candidate #2.

Baseline samples were stored at -20^oC. Day 0 was taken as the day that assays were completed in the original study. All samples were assayed using a plaque assay on Vero cells. All assays were carried out at NIBSC.

Samples were treated at three temperatures and exposed for times of up to 11 months. A summary of the temperatures and exposure times are shown in Table 1. Problems with the availability of Candidate #1 during the early part of the study has resulted in the asynchrony of exposure at 4°C.

At each temperature/exposure time combination the treated samples (three vials) and baseline samples (three vials) were assayed alongside each other. The only exception to this was the 60°C/3 days treatment in which only two vials of each were assayed

Table 1.

Summary of temperatures and exposure times used in the current study. The shaded boxes show the temperatures and times assessed to date.

Temp.	3 days	1 month	2 months	3 months	6 months	11 ⁽¹⁾ months	24 ⁽¹⁾ months
+4°C							+ ⁽²⁾
+37°C							
+60°C							

- (1) Exposure times for the three samples are asynchronous at these times.
 (2) Samples have been stored for future analysis at these times.

Results

Baseline Samples

Baseline samples stored at -20°C were assayed at 232, 326, 444 and 591 days after the start of the study. The results of these assays are shown in Figure 1 A. Titres were also converted to relative potency against the current IS – taking the assigned value for this in plaque assays to be 7.83 log infectious units/ml. These data are shown in Figure 1B.

Treatment at 60°C and 37°C

A single accelerated stability test at 60°C for 3 days was carried out. The data for this temperature/exposure combination is shown in Table 2.

Table 2

Mean titres of samples exposed at 60°C for 3 days. The mean activity loss is also shown i.e. titre of untreated – treated.

Sample	Untreated log ₁₀ pfu/ml (SD)	Treated 60°C, 3 days log ₁₀ pfu/ml (SD)	Mean Activity Loss log ₁₀ pfu/ml
IRP	8.09 (0.05)	7.82 (0.07)	0.27
Candidate #1	8.78 (0.06)	8.02 (0.04)	0.76
Candidate #2	8.15 (0.04)	7.60 (0.06)	0.55

The results from the exposures at 37°C are shown in Table 3. The result from the current IS treated at 37°C for 96 days is interesting. Of the three vials that were assayed, two of them