

Box 6 : 野生株ポリオウイルスに対するバイオセーフティの追加必要条件 (BSL-2/polio)

WHO Laboratory biosafety manual 第3版³⁶⁾に概説されたBSL-2バイオセーフティ基準に追加して、BSL-2/polio施設は以下の基準を含む。

作業手順

- 実験室への立ち入りは制限される。
- 実験室へ立ち入るすべての人員は、ポリオに対する予防接種を受ける。
- 野生株ポリオウイルス感染性材料あるいは感染の可能性のある材料を開放系で取扱う場合は必ず、認定済のクラスIあるいはIIの生物学的安全キャビネットを用いて行う。

保管

- 野生株ポリオウイルス感染材料あるいは感染の可能性のある材料は、立ち入りが制限された安全な区域に保管する。
- フリーザーおよび冷蔵庫は、特定の人員のみに鍵の使用を制限した上で施錠し、野生株ポリオウイルス材料を含むことを明示する。
- フリーザーの保管記録は、材料の状態、容量あるいは数量フリーザー内の場所を含む最新かつ完全なものとする。
- 保管記録は、検体の地理的由来と収集した日時を含む、すべての材料に関する最新の記録とする。

感染材料の移動

- 感染材料のフリーザーからの出し入れは必ず、漏出および破損のおそれのない2次容器中で行う。
- 標準作業手順(SOP)を作成し、漏出、ウイルス保管容器の破損、ウイルスが放出される可能性のある事故への対応について定期的な訓練を行う。

BSL-2/polioの必要条件について、box6に要約しAnnex 3に詳述した。

世界的根絶認定作業の準備

各国は、国内保有記録にある実験室と定期的に連絡を取る体制を作り、野生株ポリオウイルス伝播の終息に向けた進展状況、最新の保有記録の必要性、バイオセーフティに関する勧告の変更について定期的な通知を行う。今後、これらのルートは、適切なバイオセーフティ基準を適用する日時を各実験室へ通知するために使われる。WHOからの通告以降、世界的根絶認定の基準を適用するまでの期間は、1年間しかない。そのため前もって十分に準備しておく必要がある。野生株ポリオウイルス感染性材料あるいはそれを含む可能性のある材料を残すことを決めた国々は、指定された実験室が施設およびスタッフの訓練に関して適切なバイオセーフティ基準に適合することについての確認作業を早急に開始する必要がある。

世界的根絶認定段階

本段階は、世界のすべての地域で野生株ポリオウイルスが分離されず1年が経過した時点で開始する。各国は、

1. 野生株ポリオウイルス伝播の終息を医科学実験室に通知する。
2. 国内保有記録に記載された実験室に連絡し、以下の選択肢のうち一つを選ぶよう指導する。
 - ポリオウイルスを不活化するか、適切な方法により廃棄する。
 - 野生株ポリオウイルス感染性材料あるいは感染の可能性のある材料を、必要なバイオセーフティ基準を満たすことができる実験室に移動する。
 - BSL-2/polioあるいはBSL-3/polio実験室として運用するのに相応しいバイオセーフティ対策を実施する。
3. 世界的ポリオ根絶認定のためのすべての封じ込め基準の完了についての証明を行う。

この段階における目標は、全体的な予防接種が継続し、世界のどの地域においても、もはや野生株ポリオウイルス伝播がない時点において、保管されたウイルス保存株や臨床材料に由来する野生株ポリオウイルス伝播のリスクを低下させることである。

Box 7：世界ポリオ根絶認定段階における野生株ポリオウイルス材料のためのバイオセーフティ基準		
材料の分類	実験室における作業	バイオセーフティ・レベル
野生株ポリオウイルス 感染性材料 (box 2)	保管を含む, 全作業	BSL-3/polio
野生株ポリオウイルスを含む 可能性のある材料 (box 3)	ポリオウイルス感受性細胞あるいは 動物を用いた作業	BSL-3/polio
	他の作業	認定済のクラス 1 あるいは II の 安全キャビネット内での BSL-2/polio

1. ポリオウイルス伝播が終息した時点での実験室への通知

世界のどの地域においても野生株ポリオウイルス伝播が確認されず1年が経過した時点で、WHOは野生株ポリオウイルス伝播が終息したと考えられるということ、全世界に通知する。各国は、野生株ポリオウイルス伝播が終息したことを、一般の実験室コミュニティーに通知し、国内保有記録にリストアップされている部門/施設および実験室に、通知の日から1年以内、すなわち、最後の野生株ポリオウイルス検出の2年目の日までに、世界的根絶認定のためのバイオセーフティ基準を施行するよう求める。その次の年度には、各国は、効果的な封じ込めの用意ができたことを示す証拠書類を世界根絶認定委員会に提出する。(box 4)

2. バイオセーフティに関するオプションの適用

野生株ポリオウイルスの実験室封じ込めの基本原理は、ほとんどの実験室が、野生株ポリオウイルス感染性材料あるいはその可能性のある材料を長期間保管しておく必要性が無いことにある。この様な材料の廃棄が強く薦められる。

各実験室は、もはや自然界に存在しないウイルスを保管することによって個人あるいは施設に重要な責務が生ずることについて、真剣に検討するべきである。

必要とされる封じ込め基準を施行しない実験室は、すべての野生株ポリオウイルス材料を不活化、あるいは、オートクレーブ・焼却により滅菌するか (Annex 2)、適切な封じ込め基準に適合した実験室に感染性材料を移動しなければならない。

定義にしたがえば、ポリオウイルスが再流行するかVDPVが検出されない限り、世界的ポリオ根絶認定の段階で集められた臨床検体は、野生株ポリオウイルス感染性を有するものではない。実験室感染のおそれは、もっぱら野生株ポリオウイルス伝播が終息する以前に集められた保存材料に由来する。ごくわずかの実験室が、研究目的で野生株ポリオウイルス材料を保管していると予想される。

広範囲の研究施設における他の研究室が、疾患の研究のために野生株ポリオウイルスを含む可能性のある材料を、貴重な採取検体としての保管を望むことが予想される。このような材料を保管する実験室は、研究活動が行われるのに適したバイオセーフティ基準を施行する必要がある。(box 7) 野生株ポリオウイルス感染性材料 (box 2) は必ず、BSL-3/polio 基準に基づいて取扱われなければならない。野生株ポリオウイルスを含む可能性のある材料 (box 3) を用いたポリオウイルス感受性細胞や動物への接種 (ポリオウイルス増殖を伴う生物学的実験) はすべて BSL-3/polio 条件のもとで行う必要がある。

野生株ポリオウイルスを含む可能性のある材料を扱う他のすべて作業は、BSL-2/polio 実験室において、認定済のクラス 1 あるいはクラス 2 の安全キャビネットの中で、安全に行うことが可能である (box 6)。シールしたキャップあるいは遠心用安全キャップを用い、検体を安全キャビネット内で開けるのであれば、野生株ポリオウイルスを含む可能性のある材料を開放系の実験室で遠心分離することが可能である。

バイオセーフティレベル 3/polio (高度封じ込め実験室) は、近隣の地域、社会および環境における社会集団の防御に、より重点が置かれており、BSL-2 に関わるすべての基準を含んでいる。BSL-3/polio 固有の基準として、作業者の保護衣、実験室のデザイン、実験室機器の使用法、実験室要員の医学的検診が規定されている。実験室は、建物内において人通りが多い区域と区分されるべきであり、登録された要員にのみ立ち入りは制限されるべきである。WHO *Laboratory Biosafety Manual* (3rd edition, 2003)³⁶⁾ で示したように、バイオセーフティ設備に関しては、実験室を出入りする材料、空気、水に関して配慮する必要がある。

BSL-2 と BSL-3 のおもな特徴の比較について box 8 に示し、BSL-3/polio に関する詳細な記載は、Annex 4 に示した。

世界的根絶認定の時点で、野生株ポリオウイルス感染材

Box 8 : バイオセーフティレベル 2/polio (Annex 3) と 3/polio (Annex 4) のおもな特徴		
	BSL-2/polio	BSL-3/polio
適切な微生物学的手技	✓	✓
作業従事者		
・ 予防接種	✓	✓
・ 健康診断		✓
・ 保護実験着	✓	✓
施設		
・ 実験室の分離		✓
・ 立ち入り制限	✓	✓
・ 液体に対する表面防水	✓	✓
・ 除染のためのシーリング		✓
・ 陰圧空調		✓
・ HEPA 排気フィルター		✓
・ 認定された生物学的安全キャビネットクラス I あるいはクラス II	✓	✓
・ 区域内のオーククレープ	✓	
・ 室内のオートクレープ		✓
野生株ポリオウイルスの保管 (box 9)	✓	✓
国内保有記録への登録	✓	✓

料あるいは野生株ポリオウイルスを含む可能性のある材料を保有しているすべての実験室は、適切なバイオセーフティ基準 (box7) に適合し、以下の項目 (box9) を実行しなければならない。

- 作業手順：実験室への立ち入りは制限される。サポート要員（清掃、保守管理要員）を含む実験室に立ち入るスタッフ全員は、国内の予防接種方針に従い IPV か OPV による予防接種を受ける。野生株ポリオウイルス保存株の正確な記録を保管する。開放系での野生株ポリオウイルス感染性材料あるいはそれを含む可能性のある材料の取扱いは、必ず認定済のクラス 1 あるいはクラス 2 の安全キャビネットで行う。
- 保管：野生株ポリオウイルス感染性材料は、伝播の潜在的リスクがないことが示された安全な条件のもとに保管する。感染材料が保管場所から取り出された時点で、リスクが生じる。そのため、感染材料は、出来れば封じ込め区域の内側で、立ち入りが制限された BSL-3/polio 施設内の施錠されたフリーザーの中に保管する。野生株ポリオウイルスを含む可能性のある材料は、それと分かるようにはっきりと表示し、立ち入りが制限された区域の施錠されたフリーザーに保管する。その上、保管記録を作成する。これらのフリーザーは、BSL-2/polio 施設内の実験室に設置することが望ましい。
- 材料の移動：BSL-2/polio に関して述べたとおり、感染性材料をフリーザーから安全キャビネットへ移動する場合には、漏出や破損を防ぐため、漏出および破損

のおそれのない 2 次容器を用いる必要がある。この操作は、野生株ポリオウイルスを含む可能性のある材料が実験室以外に設置されているフリーザーに保管されている場合、とくに重要である。実験手順書に、感染材料の移動時に起こりうる漏出、破損や事故に対応するための明確な手順について記載する。

3. 世界ポリオ根絶認定のための封じ込めに関する証拠書類のとりまとめ

各地域の根絶認定委員会は、世界根絶認定委員会へ、以下の事項を含む十分な証拠書類を提出しなければならない。

各地域の野生株ポリオウイルス感染性材料あるいはそれを含む可能性のある材料を保管しているすべての実験室は：

- 適切なバイオセーフティ (BSL-2/polio あるいは BSL-3/polio) 基準を施行する。あるいは、
- WHO が認定した保管場所へ、材料を移動する。あるいは、
- 感染材料を不活化するか、適切な方法で廃棄する¹⁾。

封じ込めの証拠書類は、以下の項目を含む必要がある。

- 野生株ポリオウイルス感染材料あるいはそれを含む可能性のある材料を保管している全実験室をリストアップした最新の国内保有記録；
- 実験室調査および保有記録作成に関する精度評価；
- 野生株ポリオウイルス感染材料あるいはそれを含む可能性のある材料を保管している実験室が、必要な

Box9：世界ポリオ根絶認定のためのバイオセーフティの追加基準		
WHO Laboratory Biosafety Manual ³⁶⁾ で概説した BSL-2 あるいは BSL-3 のバイオセーフティ基準に適合することに加えて (box 7), 下記の感染材料を保有する実験室は, 世界ポリオ根絶認定の基準に適合するため, 以下の項目を適用しなければならない。		
	野生株ポリオウイルス感染性材料	野生株ポリオウイルスを含む可能性のある材料
保管場所	安全な区域, 出来れば BSL-3/polio 実験室内	施設内の安全な区域
証拠書類	すべての感染性材料について作成された最新の証拠書類で, 以下を含む。 ● 地理的な由来と採取/分離の日付 ● 採取検体の由来および性状 ● 細胞継代の履歴 ● 分離株のゲノム配列 ● 研究産物である場合, ウイルスの全体的な構造, 由来および性状	すべての材料に関して作成された, 完全かつ最新の証拠書類で, 以下を含む。 ● 地理的な由来および採取/分離の日付 ● 採取検体の由来および性状
作業手順	実験室への立ち入りは制限される 実験室に立ち入る全作業従事者はポリオに対する予防接種を受ける。 開放系での操作はすべて, 認証済のクラス I あるいは II の生物学的安全キャビネットを用いて行う。	
安全性	施錠可能なフリーザーに保管し特定の人員のみに鍵の使用を制限する	
材料	独自の識別番号および責任者の名前を付けて, 漏出のおそれのないスクリーキャップの容器で保管する	
フリーザーの保管記録	完全かつ最新の保管リストで, 以下を含む ● 材料の名称 ● 容量あるいは数量 ● フリーザー内の位置	
感染材料の移動	漏出および破損のおそれのない 2 次容器 漏出への対応に関する特定の作業手順	

バイオセーフティ基準に適合していることに関する証明。

世界ポリオ根絶認定委員会は, 根絶認定のアプローチとして, 封じ込めの評価および証明のための詳細について今後情報提供していく。

ポリオ根絶認定以降

ポリオ根絶認定以降

本稿は, ポリオ根絶の世界的認定に必要とされる野生株ポリオウイルス封じ込め基準を示すものである。この基準は, 現行のポリオ予防接種方針が継続するかぎり有効であ

ると考えられる。世界ポリオ根絶認定後に, もし全世界が OPV 定期接種停止を決めるのであれば, IPV の導入の如何にかかわらず, 野生株および OPV ウイルスに対する封じ込めの基準は, 本稿で述べた以上に厳格となると考えられる。あらたなバイオセーフティ基準は, OPV 接種停止戦略, および, 世界的に次第に増加するポリオ感受性集団への不用意なポリオウイルス伝播のリスクとその重要性に対応するものとなると想定される。世界ポリオ根絶認定以降のバイオセーフティ基準を規定するための, すべてのポリオウイルスを対象とする Global Action Plan 第 3 版は, OPV 接種停止のための戦略策定と平行する形で, 準備, 刊行される予定である。

文 献

- 1) World Health Organization. Report of the Third Meeting of the Global Commission for the Certification of Eradication of Polio, 9 July 1998. Geneva : World Health Organization ; 1999 (WHO/EPI/GEN/981.17).
- 2) World Health Organization. Guidelines for the safe production and quality control of IPV manufactured from wild polioviruses. Geneva : World Health Organization ; (in press) for latest publication information visit [http : //www.who.int/biologicals/](http://www.who.int/biologicals/)
- 3) Melnick J. Enteroviruses : polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In : Fields BN, Knipe DM, et al. *Virology*. 3rd edition. Philadelphia : Lippincott-Rosen ; 1996. p. 655-712.
- 4) Benenson AS, editor. *Control of communicable diseases manual*. 16th edition. Washington DC : American Public Health Association ; 1995. p. 370.
- 5) Dowdle WR, Birmingham ME. The biologic principles of poliovirus eradication. *Journal of Infectious Diseases* 1997 ; 175(Suppl 1) : S286-92.
- 6) Ghendon Y, Robertson SE. Interrupting the transmission of wild polioviruses with vaccines : immunological considerations. *Bulletin of the World Health Organization* 1994 ; 72: 973-83.
- 7) Sutter RW, Cockhi SL, Melnick JL. In : Politkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia : W.B. Saunders ; 1999. P. 365-408.
- 8) Bijkerk H. Surveillance and Control of Poliomyelitis in The Netherlands. *Reviews of Infectious Diseases* 1984 ; Vol 6, Suppl 2: S451-S457.
- 9) Lapinleimu K. Elimination of Poliomyelitis in Finland. *Reviews of Infectious Diseases* 1984 ; Vol 6, Suppl 2: S457-S460.
- 10) CDC. Progress Toward Global Eradication of Poliomyelitis 2002 2003 ; 52(16) ; 344-369.
- 11) Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, Biellik RJ, Brink EW, Kew OM, Pallansch MA, Orenstein WA, Hinman AR. Epidemiology of poliomyelitis in the United States : One decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clinical Infectious Diseases* 1992 ; 14: 568-579.
- 12) Kew O, Sutter R, Nottay B, et al. Prolonged replication of a type 1 vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient. *Journal of Clinical Microbiology* 1998 ; 36: 2893-9.
- 13) Kew OMV, Morris-Glasgow M, Landaverde C, Burns J, Shaw Z, Garib J, et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002 ; 296,5566: 356-9.
- 14) World Health Organization. Progress towards the global eradication of poliomyelitis, 2001. *Weekly Epidemiological Record* 2002 ; 13: 98-107.
- 15) World Health Organization. Expanded Programme on Immunization - poliomyelitis eradication : the WHO Global Laboratory Network. *Weekly Epidemiological Record* 1997 ; 245.
- 16) Eichner M, Dietz K. Eradication of poliomyelitis : when can one be sure that poliovirus transmission has been terminated? *American Journal of Epidemiology*. 1995 ; 143: 816-22.
- 17) Her Majesty's Stationery Office. Report on an investigation into the cause of the 1978 Birmingham small-pox occurrence. London : Her Majesty's Stationery Office ; 1980.
- 18) Sulkin SE, Pike RM. Survey of laboratory-acquired infections. *American Journal of Public Health and The Nation's Health* 1951 ; 41: 769-81.
- 19) Pike RM, Sulkin SE, Schulze ML. Continuing importance of laboratory-acquired infections. *American Journal of Public Health* 1965 ; 55: 190-9.
- 20) Pike RM. Laboratory associated infections : summary and analysis of 3921 cases. *Health Laboratory Science* 1976 ; 13: 105-14.
- 21) Pike RM. Laboratory-associated infections : incidence, fatalities, causes and preventions. *Annual Review of Microbiology* 1979 ; 33: 5.
- 22) Sabin AB, Ward RL. Poliomyelitis in a laboratory worker exposed to the virus. *Science* 1941 ; 94: 113-4.
- 23) Beller K. Laboratoriumsinfektion mit dem Lansing-Virus. *Zentralblatt fuer Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene Abt. 1 Orig.* 1949 ; 153: 269-75.
- 24) Wenner HA, Paul JR. Fatal infection with poliomyelitis virus in a laboratory technician. *American Journal of Medical Science* 1947 ; 213: 9-18.
- 25) Gear JHS, Rodger LM. Poliomyelitis in northern Rhodesia with special reference to an outbreak occurring on the Roan Antelope Copper Mine, Luanshya in 1946. *South African Medical Journal* 1946 ; 20: 670-3.
- 26) Miller BM, et al. *Laboratory safety : principles and practices*. Washington DC : American Society for Microbiology ; 1986. p. 322.
- 27) Sewell DL. Laboratory-associated infections and biosafety. *Clinical Microbiology Review* 1995 ; 389-405.
- 28) Mulders MN, Reimerink JHJ, Koopmans MPG, van Loon AM, van der Avoort HGAM. Genetic analysis of wild type poliovirus importation into the Netherlands (1979-1995). *Journal of Infectious Diseases* 1997 ; 176: 617-24.
- 29) Dowdle WR, Gary HE, Sanders R, van Loon AM. Can post-eradication laboratory containment of wild polioviruses be achieved? *Bulletin of the World Health Organization* 2002 ; 80: 311-6.
- 30) World Health Organization. Maintenance and distribution of transgenic mice susceptible to human viruses : memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1993 ; 71: 497.
- 31) Tambini G, Andrus JK, Marques E, Boshell J, Pallansch M, de Quadros CA, et al. Direct detection of wild poliovirus circulation by stool surveys of healthy children and analysis of community wastewater. *Journal of Infectious Diseases* 1997 ; 168: 1510-4.

- 32) Desphande JM, Kamat JR, Rao VK, Nadkarni SS, Kher AS, Salgaokar SD, et al. Prevalence of antibodies to polioviruses and enteroviruses excreted by healthy children in Bombay. *Indian Journal of Medical Research* 1995 ; 158: 707-12.
- 33) Pallansch M, Staples M. Wild poliovirus found in stored potential infectious materials. *World Health Organization Polio Laboratory Network Quarterly Update* 2002 ; 8: 1-2.
- 34) Davies M, Bruce C, Bewley K, Outlaw M, Mioulet V, Lloyd G, Clegg C. Poliovirus type 1 in working stocks of typed human rhinoviruses. *Lancet* 2003 ; 361: 1187-8.
- 35) Savolainen C, Hovi T. Caveat : poliovirus may be hiding under other labels. *Lancet* 2003 ; 361 : 1145-6.
- 36) World Health Organization. Laboratory biosafety manual. 3rd edition. Geneva : World Health Organization ; 2003. ([http : //www.who.int/csr/labepidemiology/en/](http://www.who.int/csr/labepidemiology/en/)).
- 37) World Health Organization. Guidelines for the safe transport of infectious substances and diagnostic specimen. Geneva : World Health Organization ; 1997.
- 38) Wood DJ, Sutter RW, Dowdle WR. Stopping poliovirus vaccination after eradication : issues and challenges. *Bulletin of the World Health Organization* 2000 ; 78(3): 347-63
- 39) Technical Consultative Group on Global Eradication of Poliomyelitis. "Endgame" issues for the global polio eradication initiative. *Clinical Infectious Diseases* 2002 ; 34: 72-7.

Annex 1

その国/地域で最後に報告された地域固有のポリオウイルス症例の年次

国/地域	最後のポリオ症例の年次	国/地域	最後のポリオ症例の年次	国/地域	最後のポリオ症例の年次	国/地域	最後のポリオ症例の年次
アフガニスタン	Endemic	ジブチ	1999 ²	リビア	1991 ¹	セントヘレナ	NR
アルバニア	1978	ドミニカ	<1980	リトアニア	1972 ¹	セントキッツ・ネビス	1969 ¹
アルジェリア	1996	ドミニカ共和国	1985 ²	ルクセンブルグ	1963 ¹	セントルシア	1970 ¹
アメリカ領サモア	1950年代 ¹	エクアドル	1990	マカオ特別行政区	1975 ¹	セントビンセント・グレナディン	1977 ¹
アンドラ	1959 ¹	エジプト	Endemic	マケドニア共和国	1987 ¹	サモア	1950年代
アンゴラ	2002	エルサルバドル	1987 ¹	マダガスカル	1997	サンマリノ	1982
アンギラ	1962	赤道ギニア	1992 ¹	マラウイ	1991 ¹	サンメ・プリンシペ	1983
アンチグア・バーブーダ	1965 ¹	エリトリア	<1992	マレーシア	1985 ¹	サウジアラビア	1995
アルゼンチン	1984 ¹	エストニア	1961	モルジブ諸島	1980 ¹	セネガル	1998
アルメニア	1995	エチオピア	2001	マリ	1999	セルビア・モンテネグロ	1996
オーストラリア	1972 ²	ミクロネシア連邦	1970年代 ¹	マルタ	1964 ¹	セシエル諸島	1980年代 ¹
オーストリア	1980 ¹	フィジー	1962 ²	マリアナ諸島	1960年代 ¹	シエラレオネ	1999
アゼルバイジャン	1995	フィンランド	1985	マーシャル諸島	1976 ¹	シンガポール	1973
バハマ	1967 ¹	フランス	1989	マルティニック	NR	スロバキア	1960
バーレーン	1993 ¹	フランス領ギニア	1983 ¹	モーリタニア	1999	スロベニア	1978 ¹
バングラデシュ	2000	フランス領ポリネシア	1982 ²	モーリシャス諸島	1980 ¹	ソロモン諸島	<1972
バハマ	1967 ¹	ガボン	1996 ²	メキシコ	1990	ソマリア	2002
ベラルーシ	1999 ¹	ガンビア	1997 ²	モナコ	1964	南アフリカ	1989
ベルギー	1979 ¹	グルジア	1991 ¹	モンゴル	1993 ²	スペイン	1988
ベリーズ	1981 ¹	ドイツ	1990	モントセラト	1976	スリランカ	1993
ベナン	2000	ガーナ	2000	モロッコ	1989 ¹	スーダン	2001
バミューダ	NR	ギリシア	1982	モザンビーク	1993 ¹	スリナム	1982 ¹
ブータン	1986 ²	グレナダ	1970 ¹	ミャンマー	2000	スワジランド	1989 ¹
ボリビア	1989	グアドループ	NR	ナミビア	1995	スウェーデン	1977
ボスニア・ヘルツェゴビナ	1993	グアム	1964 ¹	ナウル	1910 ¹	スイス	1982
ボツワナ	1989 ¹	グアテマラ	1990 ¹	ネパール	2000	シリアアラブ共和国	1998
ブラジル	1989	ギニア	1999	オランダ	1993	タジキスタン	1997 ²
イギリス領バージン諸島	NR	ギニア・ビサオ	1999	オランダ領アンティル諸島	1981	タイ	1997
ブルネイ	1978 ²	ガイアナ	1962	ニュージーランド	1962 ¹	東チモール	1995
ブルガリア	1982	ハイチ	1989 ¹	ニューカレドニア	1982	トゴ	1999
ブルキナ・ファソ	2000	ホンジュラス	1989 ¹	ニカラグア	1981 ¹	トケラウ	1950年代 ¹
ブルンジ	1999 ²	香港特別行政府	1983	ニジェール	Endemic	トンガ	1982 ¹
カンボジア	1997	ハンガリー	1969	ナイジェリア	Endemic	トリニダード・トバゴ	1972
カメルーン	1999	アイスランド	1960 ¹	ニウエ	1950年代 ¹	チュニジア	1994
カナダ	1979	インド	Endemic	ノルウェー	1969	トルコ	1998
カーボヴェルデ	1988 ¹	インドネシア	1995	オマーン	1993 ¹	トルクメニスタン	1996
ケイマン諸島	1958 ¹	イラン(イスラム共和国)	1997	パキスタン	Endemic	タークス・カイコス諸島	1977
中央アフリカ共和国	2000	イラク	2000	パラオ	1940年代 ¹	ツバル	1936 ¹
チャド	2000	アイルランド	1965 ¹	パレスチナ自治区	1988	ウガンダ	1996
チリ	1975	イスラエル	1988	パナマ	1972 ¹	ウクライナ	1996 ²
中国	1994	イタリア	1982	ババアニューギニア	1996 ¹	アラブ首長国連邦	1992 ¹
コロンビア	1991	ジャマイカ	1982	パラグアイ	1985 ¹	イギリス連合王国	1982
コモロ連合	1983 ¹	日本	1980	ペルー	1991	タンザニア連合共和国	1996
コンゴ	2000	ヨルダン	1988 ¹	フィリピン	1993	アメリカ合衆国	1979
クック諸島	1959	カザフスタン	1995 ¹	ポーランド	1984	ウルグアイ	1978 ¹
コスタリカ	1972	ケニア	1988 ¹	ポルトガル	1986	イギリス領バージン諸島	NR
コートジボワール	2000	キリバス	NR	プエルトリコ	1974	ウズベキスタン	1995
クロアチア	1990	クウェート	1985 ¹	カタール	1990 ¹	バヌアツ	1989 ²
キューバ	1962 ¹	キルギスタン	1993	大韓民国	1983 ²	ベネズエラ	1989
キプロス	1995	ラトビア	1962 ¹	モルドバ共和国	1991 ²	ベトナム	1997
チェコ共和国	1960	ラオス人民民主主義共和国	1996	レユニオン	1979 ¹	ウォリス・フトゥーナ諸島	1972 ²
朝鮮民主主義人民共和国	1996	レバノン	1994 ¹	ルーマニア	1992	イエメン	1999 ²
コンゴ民主共和国	2000	レソト	1987 ¹	ロシア連邦	1996 ²	ザンビア	1995
デンマーク	1976	リベリア	1999	ルワンダ	1999 ²	ジンバブエ	1991 ²

注：ウイルス学的に確認された最後の地域固有症例の年次を用いた。輸入野生株ポリオウイルスあるいはワクチン由来ポリオウイルスによる症例は、この表には含まれていない。"Endemic"は、2003年時点で、野生株ポリオウイルスが伝播している国を示している。

¹ 症例の詳細は不明

² 臨床的確定症例

NR 未報告

Annex 2

野生株ポリオウイルス感染性材料およびそれを含む感染の可能性のある材料の処分方法

滅菌（オートクレーブの使用）

加圧条件下での水蒸気の利用は、実験室材料の滅菌のため、もっとも有効な方法である。

- すべての培養産物および汚染された材料は、通常、処分に先立ち、オートクレーブ耐性の表示のあるプラスチック袋等、漏出のおそれのない容器に入れてオートクレーブする必要がある。（注:理論的には加温中に滅菌釜の中の水蒸気は外部に出てゆく。そのためきちんと密閉した状態で滅菌すべきである）
- 蒸気が入り込めるパッケージとする必要がある。
- オートクレーブ後、処理済み材料は、処分場所への移動のため移動用の容器に入れる。
- オートクレーブは、滅菌のすべての条件が満たされていることを確認できるような性能保証をする必要がある。

焼却

焼却は、可能であれば、オートクレーブ処理後の実験動物の死体を含む汚染された廃棄物の最終的な処理方法の選択肢のひとつである。感染性材料の焼却は、もし焼却炉が以下の条件を満たしていれば、オートクレーブの代替となる。

- 実験室の管理下にある。
- 温度管理のための効果的方法および二次燃焼室を有している。

最終的な処分

実験室および医療廃棄物の処理は、各国の様々な規定に準じて行う。一般的には、焼却炉からの灰燼は一般の家庭ゴミと同様の方法で処理され、地域の担当部署により廃棄される。オートクレーブ処理済み廃棄物は、外部の焼却所あるいは認可された埋め立て処理所で処分される。

Annex 3

BSL-2/polio バイオセーフティの必要条件

BSL-2/polio は、WHO Laboratory biosafety manual に記載されている標準的な BSL-2 の条件に、野生株ポリオウイルス特有の追加基準を含むものである。

野生株ポリオウイルス特有の条件

実験室への立ち入りが制限される。

実験室に立ち入る要員は、かならずポリオに対する予防接種を受ける。

野生株ポリオウイルス感染性材料および感染の可能性の

ある材料を取扱うすべての操作は、認定済の class I か II の生物学的安全キャビネットを用いて行う。

野生株ポリオウイルス感染性材料および感染の可能性のある材料は、立ち入りが制限された安全な区域に保管する。

フリーザーおよび冷蔵庫は、特定の人員のみに鍵の使用を制限した上で施錠し、野生株ポリオウイルス材料を含むことを、明確に表示する。

フリーザー保管記録は、材料の状態、容量、数量およびフリーザー内の位置を含む、最新かつ完全なものとする。

保管記録は、すべての材料に関する最新のものとし、地理的な由来および検体採取日を含むものとする。

すべての材料は、フリーザーからの出し入れの際、漏出および破損のおそれのない 2 次容器に入れて移動する。

漏出、ウイルス保管容器の破損、ウイルスが放出するような事故に対応した標準作業手順書（SOP）を作製し、定期的な訓練を行う。

Annex 4

BSL-3/polio バイオセーフティの必要条件

BSL-3/polio は、WHO Laboratory biosafety manual に記載されている標準的な BSL-3 の条件に、野生株ポリオウイルス特有の追加基準を含むものである。

野生株ポリオウイルス特有の条件

実験室への立ち入りが制限される。

実験室に立ち入る要員は、かならずポリオに対する予防接種を受ける。

野生株ポリオウイルス感染性材料および感染の可能性のある材料を取扱うすべての操作は、認定済の class I か II の生物学的安全キャビネットを用いて行う。

すべての野生株ポリオウイルス感染性材料は安全な区域、出来れば BSL-3/polio 実験室内に保管する。

すべての野生株ポリオウイルス感染材料に関する、以下の項目を含む最新の保管記録を作成する。

- 地域的な由来および検体採取/分離の日付
- 検体の採取源の性状
- 培養履歴
- 分離株のゲノム塩基配列
- 研究産物の場合、全体の構造、由来およびウイルスの性状

実験室は、以下の項目を含む野生株ポリオウイルス感染材料の完全かつ最新の保管記録を作成する。

- 感染材料の性状
- 容量および数量
- フリーザー内での位置

野生株ポリオウイルス感染性材料はすべて、特定の人員のみに鍵の使用を制限した上で、施錠したフリーザーに保

管する。

野生株ポリオウイルス感染性材料は、必ず、固有の識別番号および管理者の名前が表示された、漏出のおそれのな

いスクリーキャップ容器に保管する。

実験室は、漏出に対応した作業手順書を作成する。

定期接種対象疾患

ポリオワクチン

SHIMIZU HIROYUKI/TAKEDA NAOKAZU/ MIYAMURA TATSUO

清水博之/武田直和/宮村達男

◎国立感染症研究所ウイルス第2部

はじめに

世界保健機関(World Health Organization: WHO)を中心として進められている世界ポリオ根絶計画は、さまざまな意味で正念場にさしかかっている。経口生ポリオウイルスワクチン(oral poliovirus vaccine: OPV)接種の徹底により、野生株ポリオウイルス流行地域は着実に減少しているが、2004~2005年にかけて、いったんポリオ根絶が達成されたアフリカおよびアジアの多くの国々において、野生株ポリオウイルスの再流行が報告されている。一方、先進国を中心とし世界のほとんどの地域を占めるポリオフリーの地域では、OPVによるワクチン由来麻痺(vaccine-derived paralytic poliomyelitis: VAPP)発生のリスクを無視できないため、不活化ポリオワクチン(inactivated poliovirus vaccine: IPV)を使用する国も多い。

ポリオ根絶最終段階における諸課題を克服するため、現在「新しいポリオワクチン」の導入が進められている(表1)。ひとつは、単一の血清型を抗原として含む monovalent OPV(mOPV)であり、もうひとつは、弱毒化ポリオウイルス(Sabin株)不活化抗原を用いた Sabin-IPV(sIPV)である。いずれも、既存のワクチン製造方法を見直すことにより再びクローズアップされた、いわばリニューアルワクチンである。

■世界ポリオ根絶の現状

1988年、WHOにより世界ポリオ根絶計画が提唱されて以来、ポリオ患者数は激減している。2003年におけるポリオ流行国は、ナイジェリア、インドなど6カ国にまで減少し、アジア地域では2005年内の野生株ポリオ根絶達成が期待されている。現時点における最大のポリオ流行地域は、西部アフリカであり、ナイジェリアの2004年のポリオ確定症例は783例を数えた。2004年後半から2005年にかけて、西部アフリカに由来する1型野生株ポリオウイルスは、さらなる広がりを見せ、多くのナイジェリア周辺国、スーダン、エチオピア、サウジアラビアなどにおいてウイルス伝播およびポリオ患者が確認された後¹⁾、2005年6月現在、イエメンおよびインドネシアで大規模なポリオ流行を引き起こしている(<http://www.polioeradication.org/>)。現在のポリオ流行は、ポリオ根絶達成後しばらく経過した地域において、ワクチン接種率が低下していることを示唆しており、ポリオ再流行の地域的広がりが予想以上に大きいことから、ポリオ根絶に携わる関係者に大きな衝撃を与えている。

■ポリオワクチンの現状と問題点

WHOは最近、野生株ポリオ根絶達成後、できるだけ速やかに世界的OPV接種停止を行うべき

表1 現行および現在開発中のポリオワクチン

ワクチンの種類	抗原	主要なワクチンメーカー	主なメリット	主なデメリット
trivalent OPV (tOPV)	各血清型弱毒化 Sabin 株を混合したもの	BioFarma (インドネシア) など、欧米以外の国際的 ワクチンメーカーおよびローカルなワクチンメーカー。	<ul style="list-style-type: none"> 長年の使用経験により有効性および安全性が保証されている。 ローカルワクチンメーカーも含めて、多くの製造施設が生産しており、安価で安定供給が可能である。 現段階では、低いレベルのバイオセーフティ基準で製造可能である。 	<ul style="list-style-type: none"> VAPP 発生のリスクを有する。 VDPV によるポリオ流行の原因となる可能性がある。 インド、エジプトなど一部の熱帯地域では、tOPV 類回接種後も野生株伝播が持続している。 ポリオ根絶後は、より高いレベルのバイオセーフティ基準が必要とされる。
monovalent OPV (mOPV)	各血清型弱毒化 Sabin 株の単一血清型	現時点で製造ライセンスを有するのは Sanofi Pasteur 社、Panacea 社がインドにおける製品のライセンスを取得している。	<ul style="list-style-type: none"> 初回接種で高い効果が期待できる。 アウトブレイク対応のための国際的備蓄ワクチンとして適している。 tOPV 製造施設であれば、技術的には生産可能である。 	<ul style="list-style-type: none"> 多くの tOPV メーカーは、mOPV の製造承認を受けていない。 多くの国で、今後、mOPV のライセンスを得る必要がある。 大規模かつ長期間使用した場合の安全性および有効性に関するデータが不足している。 OPV 接種停止以降の需要が不明確であり、メーカー独自の対応が難しい。
conventional IPV (cIPV)	各血清型強毒株のホルマリン不活化抗原を混合したもの	欧米の世界的大規模ワクチンメーカー。	<ul style="list-style-type: none"> 長年の使用経験により有効性および安全性が保証されている。 多くの種類の抗原を含む多価ワクチンが実用化されている。 現在 cIPV を生産している大規模ワクチンメーカーは、高いレベルのバイオセーフティ基準に 	<ul style="list-style-type: none"> ポリオ根絶後は、高いレベルのバイオセーフティ基準に対応した施設で製造する必要がある。 OPV 接種停止後は、より厳格なバイオセーフティ基準に対応した施設で製造する必要がある。 ほかのポリオウイルスワクチンと比較して高価である。
Sabin-IPV (sIPV)	各血清型弱毒化 Sabin 株のホルマリン不活化抗原を混合したもの	日本ポリオ研究所が開発中。	<ul style="list-style-type: none"> 現段階では、cIPV より低いレベルのバイオセーフティ基準で製造可能である。 現行の tOPV メーカーが IPV を導入する際、技術移転が容易である。 sIPV 製造用 Sabin 株を備蓄用 mOPV として利用可能である。 	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験を含めた有効性および品質管理に関するデータが不足している。 sIPV 製造承認を受けたメーカーはない。 新規ワクチンとして、国ごとのライセンスを取得する必要がある。

であるとの方針を明確にし、OPV 使用国に対して具体的な提案を行っている^{2, 3)}。OPV 接種を今後も継続した場合の主要な問題点は、①OPV 接種者やその接触者にまれに起きる VAPP の発生⁴⁾、②ワクチン由来ポリオウイルス(vaccine-derived poliovirus: VDPV)によるポリオ流行のリスク⁵⁾、③ポリオウイルス長期排泄者に由来するポリオ流行のリスク⁶⁾、があげられる。低所得国において、高い OPV 接種率と質の高いサーベイランス活動を維持することが、金銭的および人的コストの面から困難であることも、OPV 接種停止が不可避とされる要因である^{3, 7)}。IPV 導入により OPV 接種停止のリスクを低下させることが可能であるが、高価で注射による接種が必要な IPV を導入し高いワクチン接種率を維持できる国は限られているため、OPV 接種停止に対して慎重な意見も少なくない⁸⁾。

■monovalent OPV

3 種類の血清型のポリオウイルスを抗原として含む現行の trivalent OPV (tOPV) が有効性、安全性および価格の面から、きわめて優れたワクチンであるということは、世界のほとんどの地域において、tOPV 接種の徹底によりポリオ根絶が達成されたという歴史的成果からも明らかである。にもかかわらず、この時期あえて mOPV 導入が必要とされるのは、ポリオ根絶前後におけるワクチンの必要性に関する以下の要因による。

今後危惧される VDPV や実験室保管野生株ポリオウイルスによるポリオ流行制御のため、WHO は、各血清型の mOPV を国際的備蓄ワクチンとして保管することを提唱している^{7, 9)}。mOPV は、tOPV と比較すると初回接種後の有効性に優れていると考えられるため、万一、ポリオ流行が起きた場合は、流行株に対応する血清型の mOPV を迅速に導入することによりウイルス伝播をより効果的に封じ込めることが期待できる。

さらに、1 型 mOPV 導入により、インド北部やエジプトなどに残された 1 型野生株ポリオウ

ルス伝播を抑止することが期待されている^{3, 10)}。かねてから、インドなど、衛生状態の悪い熱帯諸国においては、頻回のワクチン接種キャンペーンにより記録上は多くの tOPV 接種歴を有する子供が、しばしばポリオに罹患することが知られている。衛生・栄養状態、ほかのエンテロウイルス感染、ワクチンのコールドチェーンなどさまざまな要因が、tOPV の有効性を低下させる可能性が指摘されているが、原因の特定は困難である¹¹⁾。mOPV と tOPV の大規模集団レベルの有効性や安全性を客観的に比較、評価するのは困難であるが、1 型 mOPV 初回接種後の抗体保有率は、熱帯地方においても 80% 以上に達するとの報告がなされている^{9, 10)}。日本でも、tOPV 導入以前、試験的に 1 型、3 型および 2 型の順に mOPV を接種した場合の有効性についての報告があるが、1 型 mOPV 接種 16 週後の抗体保有率は 95% 以上であり、優れた免疫原性を示している¹²⁾。1999 年のインド北部の症例を最後に 2 型野生株はすでに地球上から一掃され、3 型野生株伝播もわずかであることから、1 型 mOPV 導入により、残された 1 型野生株の伝播をより効率的に遮断することが期待されている。

■Sabin-IPV

現在用いられているすべての IPV は、強毒野生株ポリオウイルスを原料として製造されている (conventional IPV: cIPV)。IPV 製造施設で取扱う多量かつ高濃度の野生株ポリオウイルスは、適切なウイルス封じ込め対策 (BSL-3 以上) が徹底されない場合、OPV 接種停止後、ポリオ流行の原因となる最大の危険性を有する^{13, 14)}。ワクチン製造施設由来のポリオ流行のリスクを減らすため、弱毒化 Sabin 株を原料とした IPV (sIPV) の実用化が検討されている。日本ポリオ研究所により開発が進められている sIPV 抗原は、cIPV 抗原と比較すると多少抗原性が異なるが、抗原含有量の調整により cIPV と同等の中和抗体産生能を有するとされている^{15, 16)}。現在、cIPV を供給

しているのは世界的大規模ワクチンメーカーのみであり、今後、中低所得国で必要とされる安価で大量の IPV の安定供給を可能とするためには、IPV 製造施設のバイオセーフティ基準のハードルが低い sIPV 製造技術を早急に確立する必要がある。

■新たなポリオワクチン導入に際しての問題点

現行の tOPV および cIPV は、これまで世界中で長期間使用されてきた経験から、有効性・安全性において確固たる実績を有する。そのため、mOPV や sIPV など「新たなポリオワクチン」を世界市場に投入するためには、きわめて高いレベルの安全性の証明や、製造施設およびワクチン使用国におけるライセンスの取得、また価格や将来的な安定供給の担保などが必要である。このような条件をクリアするには、ワクチンメーカーや国ごとの対応では不十分で、さまざまなレベルでの国際協力が不可欠となる。WHO の強力な支援の下、ワクチンメーカー、ライセンスにかかわる各国当局および資金提供を引き受ける国際援助組織との間の連携により、1 型 mOPV が、2005 年 4 月から順次、インド、エジプトおよびイエメンで実用化された。今後、安全性を中心とした市場化後調査を継続するとともに、最大のポリオ流行地である西部アフリカへの 1 型 mOPV 導入の可能性とタイミングについて慎重に検討する必要がある。

本稿で述べた「新しいポリオワクチン」である mOPV と sIPV は、ポリオ根絶および世界的 OPV 接種停止前後において、重要な役割を果たすことが期待されている。mOPV および sIPV の開発、導入を可能とするのは、決して派手な最新技術ではないが、長年のワクチン製造技術や疫学調査に関する情報を基盤としており、国際協力の枠組みの中で実用化が模索されている。日本で開発されている sIPV は、国内のライセンス取得段階で足踏みしているが、その優れた製造技術を、

中低所得国におけるポリオ流行のリスクを減らすためのツールとして、世界レベルで活用することが強く望まれている¹⁷⁾。

- 1) Heymann DL, Aylward RB : Eradicating polio. *N Engl J Med* 351 : 1275-1277, 2004.
- 2) World Health Organization : Cessation of routine oral polio vaccine(OPV) use after global polio eradication - Framework for National Policy Makers in OPV-Using Countries, 1-10, 2005.
- 3) Heymann DL, Sutter RW, Aylward RB : A global call for new polio vaccines. *Nature* 434 : 699-700, 2005.
- 4) John TJ : A developing country perspective on vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *Bull WHO* 82 : 53-57, 2004.
- 5) Kew O, Wright PF, Agol VI *et al.* : Circulating vaccine-derived polioviruses : current state of knowledge. *Bull WHO* 82 : 16-23, 2004.
- 6) Halsey NA, Pinto J, Espinosa-Rosales F : Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in the United States, Mexico, Brazil, and the United Kingdom. *Bull WHO* 82 : 3-7, 2004.
- 7) World Health Organization : Global Polio Eradication Initiative Strategic Plan 2004-2008, 1-40, 2003.
- 8) Agol VI, Chumakov K, Ehrenfeld E *et al.* : Don't drop current vaccine until we have new ones. *Nature* 435 : 881, 2005.
- 9) Caceres VM, Sutter RW : Sabin monovalent oral polio vaccines : review of past experiences and their potential use after polio eradication. *Clin Infect Dis* 33 : 531-541, 2001.
- 10) Roberts L : Polio eradication effort adds new weapon to its armory. *Science* 307 : 190, 2005.
- 11) Paul Y : Evaluation of OPV efficacy is required for polio eradication in India. *Vaccine* 23 : 3097-3098, 2005.
- 12) 高津忠夫, 平山宗宏, 沢田啓司 : 弱毒化ポリオウイルスワクチン投与成績. *小児科診療* 25 : 142-147, 1962.
- 13) World Health Organization : WHO global action plan for laboratory containment of wild polioviruses(second edition), 1-37, 2004.
- 14) Dowdle WR, Wolff C, Sanders R *et al.* : Will containment of wild poliovirus in laboratories and inactivated poliovirus vaccine production sites be effective for global certification? *Bull WHO* 82 : 59-62, 2004.
- 15) Doi Y, Abe S, Yamamoto S *et al.* : Progress with inactivated poliovirus vaccines derived from the Sabin stains. *Dev Biol* 105 : 163-169, 2001.
- 16) 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 : 326-343, 2002.
- 17) 清水博之, 武田直和, 宮村達男 : 不活化ポリオワクチン. *総合臨床* 53 : 1860-1865, 2004.