

サル痘の対応について

基本情報

- | | |
|-------------|--|
| 病原体 | <ul style="list-style-type: none">• ポックスウイルス科オルソポックスウイルス属サル痘ウイルス• コンゴ盆地型（クレード1）と西アフリカ型（クレード2及び3）に分類される。• 本年5月以降、国際的に拡大しているウイルスはクレード3に属する。 |
| 疫学 | <ul style="list-style-type: none">• 1958年にポリオワクチン製造のために世界各国から霊長類が集められた施設においてカニクイザルの天然痘様疾患として初めて報告。1970年にヒト感染事例が現在のコンゴ民主共和国で初めて報告。• 平時より西アフリカにおいて地域的な流行が見られる。• アフリカ大陸以外ではヒトのサル痘は確認されていなかったが、2003年に米国で愛玩用に輸入された齧歯類を介して、合計71名の患者が発生。• その後、米国等計15カ国で患者が確認されていたが、先進国での発生は輸入事例のみで、アフリカ大陸以外でヒトの間での大規模な感染事例は確認されていなかった。• 本年5月以降、欧米を中心に国際的に市中感染が拡大している。 |
| 感染経路 | <ul style="list-style-type: none">• リスなどの齧歯類が自然宿主として考えられている。• 感染した人や動物の皮膚の病変・体液・血液との接触（性的接触を含む。）、患者との接近した対面での飛沫への長時間の曝露(prolonged face-to-face contact)、患者が使用した寝具等との接触等により感染。 |
| 臨床経過 | <ul style="list-style-type: none">• 潜伏期間は通常7-14日（5-21日）。症状の出現から、発疹が無くなるまでは感染させる可能性あり。• 発疹、発熱、頭痛、悪寒、咽頭痛、リンパ節腫脹等を呈し、重症例では天然痘と区別できない。• 従来 of 常在地域であるアフリカでの致命率はクレードによって数~10%と報告。• 8月1日時点で、従来 of 常在地域以外で、スペイン、ブラジルより3名の死亡例の報告あり。 |

予防・診断・治療

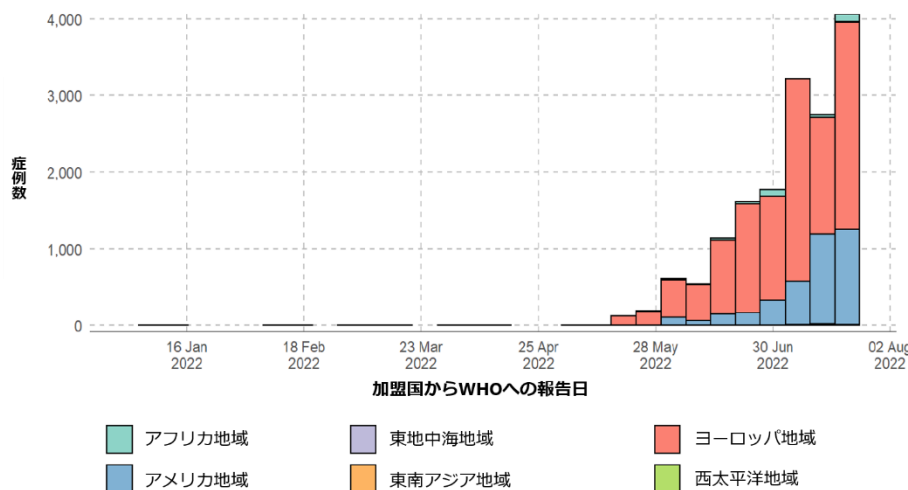
- | | |
|-----------|---|
| 予防 | <ul style="list-style-type: none">• 天然痘ワクチンが、サル痘の予防に有効とされる（WHO、CDCのガイダンス等）。 |
| 診断 | <ul style="list-style-type: none">• 病変部位等からのPCR法による病原体の遺伝子の検出、ウイルス分離。 |
| 治療 | <ul style="list-style-type: none">• 対症療法が基本。国内において承認されている特異的な治療薬はないが、欧州においてTecovirimatが承認されており、国内で臨床試験が実施されている。 |

サル痘の国際的な感染の拡大について

最近の海外の状況

- 2022年5月以降、欧米を中心とした国際的なサル痘の感染の拡大が続いている。
 - ・ 75の国・地域から、約16016例の確定例がWHOに報告されている（2022年1月1日～7月22日）。
 - ・ WHOによると、現在報告されているサル痘の症例の大部分は男性であり、これらの症例のほとんどは、ゲイ、バイセクシュアル、およびその他の男性と性交渉する男性(MSM (Men who have Sex with other Men))と自身で認識している男性の間で発生している。
- WHOは、6月23日に国際保健規則緊急委員会 (International Health Regulations Emergency Committee : IHR-EC)を開催。6月25日、WHO事務局長は、国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (Public Health Emergency of International Concern: PHEIC) には該当しないことを発表。
- WHOは、7月21日に、2回目の国際保健規則緊急委員会を開催。7月23日23時（日本時間）、WHO事務局長は、緊急委員会の見解等を踏まえ、「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」に該当する旨を宣言。

地域別サル痘発生の推移（2022年1月1日～7月22日）



地域別サル痘発生状況（2022年1月1日～7月22日）

WHO地域	確定例	死者数
アフリカ地域	301	5
アメリカ地域	3772	0
東地中海地域	21	0
ヨーロッパ地域	11865	0
東南アジア地域	3	0
西太平洋地域	54	0
計	16016	5

国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態の宣言の概要

暫定勧告の内容

※ サル痘の発生状況等に応じて、勧告内容が異なる。

- **グループ2**（最近のヒトの集団におけるサル痘の輸入例、および／または、サル痘ウイルスのヒト-ヒト感染例を有する国（重要集団および曝露リスクの高いコミュニティの感染例を含む）に関する勧告の概要

①連携した対応策の実施

- ゲイ、バイセクシャル、MSMを含む、曝露リスクの高いコミュニティに優先的に焦点を当てつつ、ヒトからヒトへのサル痘ウイルスの伝播を止めることを目的とした対応策の実施

②コミュニティの参画と保護

- サル痘に関する臨床症状、予防措置の実施と適切な使用、情報に基づくリスク軽減措置の促進。親密な性的な出会いを助長する可能性があるイベントの主催者と連携した感染予防の促進（イベントの延期を含む。）。イベント会場や施設の定期的な清掃を含む感染予防のための情報提供。

③サーベイランスと公衆衛生対策

- 既存の疾病サーベイランスの一環としてのサル痘の検査体制を強化。PCR等によるサル痘ウイルスの診断のための検査施設能力の強化。感染期間中の患者の隔離の実施。隔離中の健康面、心理面、物資面等の支援。サル痘の疑い例、可能性例、確定例について、接触者追跡調査の実施（接触者の特定、健康観察による21日間のフォローアップの実施を含む。）。

- 曝露後・曝露前予防のための第二世代又は第三世代の天然痘又はサル痘ワクチンの対象を絞った利用の検討（対象には、接触者、曝露のリスクが高い保健医療従事者、実験室職員、曝露のリスクが高いコミュニティ、複数の性的パートナーを持つ人のようなリスクの高い行動をとる人々を含む。）。

④臨床管理及び感染予防・管理

- サル痘感染疑い例のスクリーニング、トリアージ、隔離、検査、臨床評価のための推奨臨床ケアパスウェイと手順を確立。PPEの使用を含む感染予防及び管理対策に関する手順を確立。医療提供者への訓練。

⑤危機対応医薬品等(Medical Countermeasures)の研究

- サル痘に対するワクチン、治療薬、抗ウイルス剤について、標準化されたデザイン手法や臨床データ・転帰データの収集ツールを用い、共同臨床効果試験の枠組みの中での、有効性と安全性に関するエビデンス収集。

⑥国際渡航

● サル痘の患者、疑い例、その他の健康監視の対象となっている個人について、海外を含むあらゆる渡航の自粛。保健当局、輸送当局、輸送機関の連携による、旅行中または帰国後にサル痘感染の兆候や症状を発症した個人に関連する国際的な接触追跡、入国地での旅行者への情報提供。

国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態の宣言の概要

暫定勧告の内容

※ サル痘の発生状況等に応じて、勧告内容が異なる。

- **グループ1**（ヒトの集団にサル痘の発生事例がない、または21日以上サル痘の症例が検出されていない国）に関する勧告の概要
 - ①サル痘への対応の準備（保健医療及び多部門の調整機構を活性化又は確立）。
 - ②サル痘患者への汚名や差別を避けるための介入を計画・実施（自発的な報告とケアを求める行動の促進、質の高い臨床ケアへのタイムリーなアクセスの促進、コミュニティの感染者と接触者の人権の保護を含む。）
 - ③既存の国内サーベイランスの一環として、サル痘の検査体制の確立・強化。サル痘の疑い例、可能性例、確定例の定義の採用。
 - ④プライマリケア、泌尿器科・性感染症科クリニック、緊急医療・救急部門、歯科診療所、皮膚科、小児科、HIVサービス、感染症、産科・婦人科、その他の急性期医療施設を含む医療従事者の意識向上と研修による検出能力の強化。
 - ⑤影響を受けているコミュニティ（例：ゲイ、バイセクシャル、MSM、複数の性的パートナーを持つ個人）、およびその他のリスクのある集団（例：性産業従事者、トランスジェンダー）へのサル痘の予防、サル痘の症状と兆候についての認識の向上。
 - ⑥コミュニティ、セクシャルヘルス及び市民社会のネットワークと連携した、サル痘およびその潜在的な感染に関する情報の提供。
 - ⑦リスクコミュニケーションとコミュニティ支援の取組
- **グループ3**（サル痘の人獣共通感染症が発生していることが知られているか、過去に報告されている国、サル痘ウイルスの存在が動物種で記録されている国等）に関する勧告の概要
 - ①動物からヒト、ヒトから動物への感染リスクを監視・管理するための国・地方レベルでの公衆衛生、獣医、野生生物当局間の連携
- **グループ4**（危機対応医薬品等の製造能力を有する国）に関する勧告の概要
 - ※我が国が製造する第3世代の天然痘ワクチン（LC16ワクチン）について、WHOはサル痘予防で使用するワクチンとして推奨している。
 - ①天然痘及びサル痘の危機対応医薬品等（診断薬、ワクチン又は治療薬）の製造能力を有する国は、その製造及び利用可能性を向上させるべきである。
 - ②政府及び製造業者は、WHOと協力して、診断薬、ワクチン、治療薬及びその他の必要な物資について、公衆衛生の必要性に基づき、連帯して、妥当な費用で、最も必要とされる国に提供され、サル痘の拡散が阻止されるための努力を支援すること。

サル痘への具体的な対策

国内対応

サル痘対策として、以下を実施。

- **国内対策**：サーベイランス、検査・疫学調査、臨床対応体制等について、順次、事務連絡を発出（最新7/19）
 - ・サル痘の疑い例の症例定義を定め、医師が疑い例を診察した場合には、保健所に相談するよう依頼（6/1）
 - ・疑い例の症例定義を改正し、渡航歴がなくても症状から医師が疑う場合は、疑い例として保健所に相談するよう依頼（7/6）
 - ・国立国際医療研究センター（NCGM）において臨床対応の指針を作成し公開（7/8）
 - ・国立感染症研究所にてリスク分析（「複数国で報告されているサル痘について（第2報）」）を実施（7/12）
- **水際対策**：検疫所で出入国者に対して、海外のサル痘の発生状況に関する情報提供及び注意喚起を実施（最新7/13）
- **検査**：国立感染症研究所での検査が可能。さらに、地方衛生研究所での検査を可能とするため、病原体検査マニュアルを作成し（6/17）、検査試薬を配布（6/22）。各都道府県の少なくとも1カ所の地方衛生研究所で検査が可能（7/22現在）。
- **ワクチン**：
 - **薬事承認**：LC16ワクチンについて、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、サル痘予防の適応追加につき審議し、承認を可とするとの結論（7/29）
 - **臨床研究**：
 - **曝露後予防**：国立国際医療研究センター（NCGM）において、患者の接触者に対し、LC16ワクチンを投与する臨床研究体制を構築（NCGM以外は巡回健診で対応）（6/15）
 - **曝露前予防**：NCGMの医療従事者を対象として、LC16ワクチンを接種する臨床研究を実施（6/30）。他の曝露リスクの高い者のうち希望者に対する曝露前接種について検討中。
- **治療薬**：
 - **臨床研究**：NCGMにおいて、患者に対して、サル痘治療薬（Tecovirimat）を投与する臨床研究体制を構築（6/28）。人口の多い大都市圏でNCGMや自治体との連携が円滑に行える医療機関について、研究参加施設としての追加を調整中。大阪府、愛知県、沖縄県の医療機関において臨床研究体制を確立（7/21）
- **情報提供**：リーフレットや、厚生労働省、国立感染症研究所等のホームページを通じて、海外の発生状況、ウイルスの感染力や病原性、感染予防策等に関して情報発信。

国内における対応

2022年5月以降、コミュニティ向けの対応として以下を実施。

● 情報提供：

- 厚生労働省、国立感染症研究所、MSMコミュニティでオンラインミーティング（複数回実施）
 - サル痘の基礎的な情報や最新の海外の感染状況等について、コミュニティ内での周知を依頼
 - コミュニティの方からの質問等への対応
- 啓発資材の作成
 - 厚生労働省が作成したリーフレット（厚労省HP掲載中）について、コミュニティ内で周知を依頼
 - 今後の更新予定のリーフレットに対する意見の聞き取り

(とう) サル痘とは？

2022年5月以降、これまで主にアフリカ大陸で発生が報告されていた「サル痘」の患者について、欧米を中心に感染が相次ぎ報告されています。

サル痘はどのような病気ですか？

- サル痘はウイルスによって感染する病気です
- 一般的には発熱や発疹（ほっしん）、リンパ節のはれ等の症状がみられますが、多くの場合、数週間自然になおります

どのような症状に注意すればよいですか？

- 体の部位に関係なく、発疹や水ぶくれなどがどうか注意してください（特に顔、口、手足、肛門、性器、臀部（尻）での発生に注意してください）
- その他、発熱、頭痛などの症状が見られる場合があります
- 水ぼうそうなどの他の発疹を生じる病気との区別が難しいことがあります

サル痘はどのように感染するのですか？

- 主に感染した人や動物の皮膚の病変・体液・血液に触れた場合（性的接触を含む）、患者と近くで対面し、長時間の飛まつにさらされた場合、患者が使用した寝具等に触れた場合等により感染します

サル痘を疑う症状があった場合はどうすればよいですか？

- サル痘を疑う症状が見られた場合、最寄りの医療機関に相談してください
- 医療機関を受診する際には、マスクの着用や発疹部位をガーゼなどでおおう等の対策をした上で受診してください

その他の情報について

- 厚生労働省HP：<https://www.mhlw.go.jp/focus/01046/bunya/monkey/monkey0001.html>
- 厚生労働省検疫所HP：<https://www.ithq.go.jp/monkey/>
- 国立感染症研究所HP：<https://www.nid.go.jp/ncid/ka/kansenshoubyou/001-monkeypox-0104.html>
- 外務省HP：<https://www.mof.go.jp/afar/>

What is Monkeypox ?

Several countries mainly in European and North American regions where monkeypox is non-endemic have reported cases since May 2022.

What is Monkeypox ?

- Monkeypox is a disease caused by the virus.
- Basic symptoms are fever, rash and swollen lymph nodes. Symptoms usually last for several weeks and heal without specific treatments.
- The symptoms appear similar to other rash causing diseases such as chicken pox.

What are the symptoms ?

- Observe rashes or blisters, regardless of your body part, especially the face, mouth, hands, feet, anus, genitals and buttocks.
- Fever and headache can also be a sign of infection.

How does monkeypox spread ?

- Monkeypox mainly spread through: a) contact with infected skin lesions, body fluids or blood (including sexual contact), b) close contact with patients and prolonged exposure to droplets, c) contact with bedding used by patients.

If I have symptoms ?

- Consult the nearby clinic.
- When you visit the clinic, cover your rash with gauze or clothing, and wear a mask.

Resources

- Questions and Answers (WHO) : <https://www.who.int/news/questions-and-answers/monkeypox>
- Fact sheet (WHO) : <https://www.who.int/news/factsheets/fs1041>
- MHLW HP : <https://www.mhlw.go.jp/focus/01046/bunya/monkey/monkey0001.html>

国内におけるサル痘患者の発生について

1例目

- **令和4年7月25日公表（東京都同時公表）**
- **患者に関する情報（公表日時点）**
 - **年代**：30代、**性別**：男性
 - **症状**：発熱、発疹、頭痛、倦怠感、**医療機関受診日**：7月25日
 - **居住自治体**：東京都、**海外渡航歴**：あり（欧州）
 - **その他**：渡航先にて、その後サル痘と診断された者との接触歴有
患者の状態は安定している。現在、都内医療機関において入院中

2例目

- **令和4年7月28日公表（東京都同時公表）**
- **患者に関する情報（公表日時点）**
 - **年代**：30代、**性別**：男性
 - **症状**：頭痛、筋肉痛、倦怠感、口内粘膜疹、**医療機関受診日**：7月27日
 - **居住地**：国外（北中米）、**海外渡航歴**：あり（北中米）
 - **その他**：患者の状態は安定している。現在、都内医療機関において入院中

今後の課題

① 届出基準・届出票の見直し

- 諸外国から報告されているサル痘にかかる臨床像を踏まえ、届出基準・届出票の見直しを行ってはどうか。

② LC16ワクチンの曝露前接種

- 接触リスクの高い者のうち、希望する者への曝露前接種について、以下を踏まえ更に検討する。
 - ① わが国におけるサル痘の発生状況も含めたサル痘のリスクアセスメント
 - ② LC16ワクチンにサル痘予防の効能追加を行う承認の時期と内容
 - ③ 諸外国における取り組み状況接種対象者の把握等の事前準備については、引き続き行っていく。

※接触リスクの高い者については以下を想定

- ①患者の入院を担当することが想定される特定の医療従事者
- ②地方衛生研究所等のサル痘の検査に関わることが想定される検査担当者
- ③患者搬送や疫学調査等で患者に接することが見こまれる保健所職員等を想定

(令和4年6月29日第62回感染症部会資料1より抜粋)

サル痘の患者等の届出基準・届出票の改訂について

背景

- 今般のサル痘の国際的流行においては、過去の流行で報告のなかった性的接触に伴うと考えられる特徴的な症状（肛門直腸病変、口腔内・陰部の粘膜疹や潰瘍等）が指摘されており、肛門陰部病変、鼻・咽頭スワブ、尿などの検体で陽性となる事例の報告もある。
- 現状、4類感染症としてのサル痘の届出においては、検査材料は、水疱、膿疱、血液、リンパ節に限られ、届出票の症状は、「発熱、頭痛、背部痛、発疹、局所リンパ節腫脹、その他、なし」となっている。



改訂の方向性

以下の方向性で改訂を行いたい。

- 届出基準の「（2）臨床的特徴」について、現在流行しているサル痘の臨床症状に合わせて更新する。
- 届出基準の「検査材料」について、文献において検出報告のある検査材料（例：粘膜拭い液（直腸、咽頭、鼻咽頭等）、尿等）を追加する。
- 届出票の「11 症状」について、現在流行しているサル痘の臨床症状に合わせて、今後改訂する。

※ あわせてサル痘に関する事務連絡及び病原体検出マニュアル等の改訂を行う。

16カ国43施設528例のサル痘確定例の臨床症状の分析

臨床症状の頻度	頻度
皮疹 or 皮膚病変	500 (95%)
発熱	330 (62%)
リンパ節腫脹	295 (56%)
咽頭炎	113 (21%)
頭痛	145 (27%)
無気力 or 倦怠感	216 (41%)
筋痛	165 (31%)
気分の低下	54 (10%)
直腸炎・肛門直腸痛	75 (14%)

PCR陽性となった部位	頻度
皮膚 or 肛門陰部病変	512 (97%)
鼻 or 咽頭スワブ	138 (26%)
血液	35 (7%)
尿	14 (3%)
精液	29 (5%)

皮膚の病変部位	頻度
肛門陰部	383 (73%)
顔面	134 (25%)
体幹 or 四肢	292 (55%)
手掌 or 足背	51 (10%)

参考資料

サル痘の発生状況について

国	確定例	国	確定例	国	確定例	国	確定例
スペイン	3738	アイルランド	69	シンガポール	10	バルバドス	1
米国	3480	メキシコ	60	クロアチア	7	バミューダ	1
英国	2437	ノルウェー	50	アイスランド	6	ボスニアヘルツェゴビナ	1
ドイツ	2410	チリ	45	セルビア	5	コスタリカ	1
フランス	1562	オーストラリア	44	エストニア	4	ジョージア	1
オランダ	818	ポーランド	40	ベニン	3	日本	1
ブラジル	813	ハンガリー	33	ブルガリア	3	レバノン	1
カナダ	681	スロベニア	27	カメルーン	3	マルチニーク	1
ポルトガル	588	ギリシャ	20	ドミニカ共和国	3	モロッコ	1
イタリア	426	ルーマニア	20	ラトビア	3	パナマ	1
ベルギー	311	アルゼンチン	18	サウジアラビア	3	カタール	1
スイス	238	ガーナ	18	スロバキア	3	ロシア	1
ペルー	208	マルタ	17	南アフリカ	3	韓国	1
イスラエル	121	アラブ首長国連邦	16	中央アフリカ共和国	2	トルコ	1
コンゴ民主共和国	107	チェコ	14	エクアドル	2	ベネズエラ	1
オーストラリア	99	ルクセンブルク	14	インド	2		
ナイジェリア	86	フィンランド	13	ジャマイカ	2		
スウェーデン	77	プエルトリコ	13	ニュージーランド	2		
デンマーク	71	コロンビア	10	台湾	2		
						合計	18895

注：Global.Healthによる2022年5月6日以降の各国報告数値のとりまとめ（7月27日時点）。WHO公表数値とは異なる。

出典：Our World in Data <https://ourworldindata.org/monkeypox>

治療薬

- 関東周辺以外で患者が発生した場合に備え、**関東周辺以外でも投与可能となる研究体制の検討が必要**

- **人口の多い大都市圏でNCGMや自治体との連携が円滑に行える医療機関を研究参加施設として追加している。**
- 投薬対象者については、治療薬の安全性・有効性を確認する観点から、**当面は、軽症例も含めて臨床研究の枠組みで投与。**

※ 米国CDCのサル痘に対するテコビリマットのコンパッショネート・ユースのプロトコルでは、重症者及びハイリスク者が対象
(米国では、テコビリマットは、天然痘に対して適応あり)

曝露前予防

- WHOや主要諸外国では、サル痘への接触リスクの高い者（医療従事者、検査関係者等）に対する事前の天然痘ワクチン接種が推奨されている。
- 我が国で生産されている天然痘ワクチンは、WHOのサル痘に対するワクチン接種のガイダンス（暫定）において推奨対象となっている。
- 一方で、**現時点では**国内でサル痘の予防に関する適応はないことから、サル痘予防目的で使用した場合は適応外使用となり、医薬品副作用被害救済制度の対象とならないことに留意が必要。
 - ✓ NCGMの医療従事者等に対して、臨床研究として曝露前のワクチン接種**を実施**
 - ✓ 今後、必要に応じてその他の**接触リスクの高い者（医療従事者等）への曝露前のワクチン接種を検討**

- サル痘に対する適応承認の**見込み**
- 諸外国のデータ等に基づく追加適応承認やサル痘の発生状況も踏まえ、必要に応じて**接触リスクの高い者のうち希望する者への曝露前接種については今後検討。あらかじめ接種対象者の把握等の事前準備に着手する。**

※ 接触リスクの高い者については、①患者の入院を担当することが想定される**特定の医療従事者**、②地方衛生研究所等のサル痘の検査に関わることが想定される**検査担当者**、③患者搬送や疫学調査等で患者に接することが見込まれる**保健所職員**等を想定

サル痘に対するワクチンについて（WHO暫定ガイダンスより）

WHO暫定ガイダンスにおいて、曝露後又は曝露前接種のオプションとして推奨されているワクチンについて

ワクチン（製造者）	天然痘に対する承認	サル痘に対する承認	考慮点	形態	接種方法
MVA-BN （Bavarian Nordic） 第3世代	EU（2013） カナダ（2013） 米国（2019）	米国（2019） カナダ（2019） EU（2022）	・限定的な供給 ・成人に対して使用可能 ・4週間間隔で2 ドーズ	・液体凍結又は凍結 乾燥 ・1ドーズバイアル	注射（皮下接種）
LC16ワクチン （KMバイオロジクス） 第3世代	日本（1975） 米国（2014※） ※EIND（緊急調査新薬）	日本（承認の見込み）	・乳幼児を含む 全ての年齢層に 対して使用可能	・凍結乾燥 ・マルチドーズバイ アル	二又針による接種
ACAM2000 （Emergent BioSolutions） 第2世代	米国	米国 ※EIND（緊急調査新 薬）	・18-64歳の成人 に対して使用可 能	・液体凍結、凍結乾 燥 ・バイアル又はアン プル	二又針による接種

出典：WHO. Vaccines and immunization for monkeypox table 3（一部改変）

WHO暫定ガイダンスにおけるLC16ワクチンの安全性に関する記載

- 2015年、WHOワクチン安全性諮問委員会（GACVS）は、天然痘ワクチンの安全性評価を実施。GACVSは、ACAM2000、MVA-BNとともに、LC16ワクチンについて安全性に関する新たな懸念はないことを確認。
- LC16ワクチンは、明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けているもの、妊娠していることが明らかなものは接種不相当である。医療従事者は、LC16投与後のアナフィラキシー反応に対処できるよう準備しておく必要がある。
- LC16ワクチン投与後に見られる、軽度な副反応には、リンパ節腫脹、発熱、倦怠感、発疹、接種部位の紅斑、筋肉痛、接種部位の腫脹が含まれる。初回接種者の副反応は、再接種者よりも有意に高い。
- 重篤な有害事象は報告されていない。

サル痘に対する天然痘ワクチンの曝露前接種の対象

	職業曝露						目標を絞った曝露前接種	
	患者と直接 接触するリ スクが高い 医療従事者	患者の汚染 物に接触す る可能性の ある清掃者 等の作業者	診断検査を 行う検査従 事者	検体を扱う 研究従事者	保健当局が 指定する対 策チーム	性交渉が行 われる場の 従業員等	対象	
WHO	○	○	○	○	○	-	○	グループ2国に限定した推奨： 曝露リスクの高いコミュニティや、複数の 性的パートナーを持つ人のようなリス クの高い行動をとる人々
米国	○	-	○	○	-	-	○	曝露前ではなく、曝露した可能性の高い 者への拡張版曝露後接種(PEP++)と整理
英国	○*	○	○	○	-	-	○	男性と性交渉をする男性(MSM)のうち、 特定のリスク基準を満たす者
韓国	○	-	○	○	○	-	×	—
ECDC	○	-	○	-	○	○	○	男性と性交渉をする男性(MSM)のうち、 特定のリスク基準を満たす者

○は対象

※ 性感染症クリニックのスタッフを含む。

LC16ワクチンのサル痘に関する有効性と安全性（概要）

医薬品の概要

一般名	乾燥細胞培養痘そうワクチン (販売名：乾燥細胞培養痘そうワクチンLC16「KMB」)	開発企業	KMバイオロジクス	種別	生ワクチン
効能・効果	痘そう及びサル痘の予防（サル痘が追加される見込み）	投与方法	二又針を用いた多刺法による皮膚への接種		

背景

- 過去の疫学調査等から、WHOやCDCは、一般的に痘そうワクチンはサル痘に対して85%の発症予防効果があるとの見解を示している。
- 2022.6.14 WHOは、サル痘に対するワクチン接種について暫定的ガイダンスを公表。その中で第3世代痘そうワクチンであるLC16ワクチンまたはMVA-BN（外国製）の接種を推奨している。なお、MVA-BNは非臨床試験成績（サルを用いた発症防御試験成績）をもって米国・カナダ・EUでサル痘予防の効能を取得している。

有効性及び安全性

（有効性）

臨床データ

- 米国で種痘歴のない健康成人125名（男性81例、女性44例）を対象に実施された第I/II相試験において、本剤の1回接種により、LC16m8株、他のワクチニアウイルスの各株（NYCBH株、Lister株）とともに、サル痘ウイルスに対する中和抗体の誘導が確認されている。
- 本邦で健康成人3,221例に接種された臨床研究及び健康成人268例（男性261例、女性7例）に接種された市販後調査において、米国第I/II相試験と同様の善感反応（接種部位に跡がはっきりと付くこと。免疫が獲得されたことを示す）が確認されている。

非臨床データ（サルを用いた発症防御試験）

- 本剤は、第一世代痘そうワクチン（Dryvax）と同等か少し低い中和抗体及び細胞性免疫の誘導が確認され、サル痘ウイルスを静脈内投与した際Dryvaxと同様の発症防御効果を示した。また、サル痘ウイルスの経鼻投与及び皮下投与に対して、第一世代痘そうワクチン（Lister）と同様の発症防御効果を示した。

（安全性）

- これまでに本剤が接種された各種臨床研究、市販後調査結果等において、特段問題となる副反応は認められていない。
（本邦）小児約5万例での種痘研究班報告（1973～1974年）、健康成人3,221例での臨床研究（2002～2005年）、健康成人268例への使用成績調査（2005～2010年）
（海外）健康成人125例での海外第I/II相試験（2004～2005年）
- 主な副反応：腋窩リンパ節腫脹、接種部位圧痛、熱感、接種部位紅斑など

LC16ワクチンのサル痘に対する有効性（免疫原性及びチャレンジ試験）

- LC16ワクチンのサル痘への有効性（免疫原性）の評価は、米国において実施された臨床試験で実施されている。
- 米国と日本人で実施された臨床試験において善感反応率に顕著な違いは認められないこと、さらに、ワクチニアウイルスに対する中和抗体応答の誘導は両試験で確認されていることから、LC16ワクチンの免疫原性に人種間差は認められず、日本人に対しても同様にサル痘ウイルスに対する交差防御免疫を誘導することが期待できる。

①海外第 I / II 相試験：Kennedy JS, et al. Safety and immunogenicity of LC16m8, an attenuated smallpox vaccine in vaccinia-naive adults (*J Infect Dis.* 2011; 204: 1395-402)

- 米国で実施された種痘歴のない18～34歳の健康成人を対象に、LC16ワクチンの安全性及びワクチン接種30日後のMPXVを含む各オルソポックスウイルス属のウイルスに対する中和抗体価をDryvaxと比較するランダム化二重盲検比較試験（2004～2005年）。
- LC16ワクチンを接種した125例全例（男性81例、女性44例）が、接種後6～12日の間に接種部位に善感反応を示した。接種例から無作為に抽出した26例における接種後30日目のMPXVに対する中和抗体のGMT [95%CI] は112 [82-307] で、**ワクチニアウイルスの各株（NYCBH株、Lister株、LC16m8株）のみならずMPXVに対する中和抗体**を誘導した。

②国内研究班：園田憲悟. 我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究 分担研究報告書 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価、特性解析、品質試験法改善、生産性に関する研究.（令和2年4月）. p. 27-32. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/27971>

- 米国Phase 1/2試験で経時的に取得された臨床検体のうち、ワクチニアウイルスNYCBH株に対して同程度の中和抗体価を示した集団を用いて、探索的に評価した。その結果、**LC16ワクチン接種群は、米国で承認・備蓄されている第一世代の痘そうワクチンであるDryvax接種群と同程度のMPXVに対する中和抗体価**を示したことから、**LC16ワクチンの抗原性はDryvaxと同様にMPXVに対する交差反応性を有することが示唆された。**

③カニクイザルによるチャレンジ試験 (*J Infect Dis* 2011; 203: 1043-53, *J Virol* 2006; 80: 5179-88, *Jpn J Infect Dis* 2017; 70: 408-15)

- カニクイザルのLC16ワクチン群（14例）、Dryvax群（4例）、対照群（6例）に接種60日後にMPXVザール79株を静脈内投与。**対照群では全身に皮膚病変が認められ、ウイルス投与後12日までに全匹が死亡または安楽死**された。LC16ワクチン群の皮膚病変はDryvax群より多かったが、対照群より少なかった。**LC16ワクチン群とDryvax群ではウイルス投与後12日後までに痂皮が形成され、死亡例はなし。**
- カニクイザルのLC16ワクチン群（2例又は3例）、Lister株ワクチン接種群（2例又は3例）、対照群（2例又は1例）に接種5週後にMPXVリベリア株又はZr-599株を経鼻投与又は皮下投与。**MPXV経鼻投与後、対照群ではウイルス血症と丘疹性皮疹及び鼻漏を認める一方、LC16ワクチン群及びLister株ワクチン群ではウイルス血症もサル痘関連病変も認めず。MPXV皮下投与後、対照群は重度のサル痘関連病変で安楽死された。LC16ワクチン群ではMPXV投与部位のみに所見（紅斑、丘疹性皮疹）を認め、Lister株ワクチン接種群では病変を認めなかった。**
- カニクイザルのLC16ワクチン群（3例）、Lister株ワクチン群（2例）、対照群（4例）に接種6ヶ月及び12ヶ月後にMPXV Zr-599株を皮下投与。MPXV投与後、対照群では多数の丘疹性皮疹及びウイルス投与部位の潰瘍性病変を認めた。**LC16ワクチン群ではウイルス投与部位のみの潰瘍性病変認め、Lister株ワクチン接種群では全く皮膚病変を認めなかった。**

LC16ワクチンの安全性（1）

- これまでの小児、成人に対するLC16m8ワクチンの接種による重篤な有害事象の報告はなく、小児を含めた安全性は許容可能。
- ただし、因果関係の否定できない重症の皮膚症状の報告があり、潜在的リスクとして今後の情報収集が必要。

④国内臨床研究：Saito T, et al. Clinical and Immunological Response to Attenuated Tissue-Cultured Smallpox Vaccine LC16m8. (JAMA. 2009;301(10):1025-33.)

- 18～55歳の皮膚病変のない健康な自衛隊員を対象に、LC16ワクチンの安全性を評価する臨床研究を単施設で実施（2002～2005年）。3,468人が登録され、3,221例（92.8%）がワクチン接種を受け、うち47.5%が初種痘者、98.4%が男性。
- 善感反応が認められた者の割合 [95%CI] は、初種痘者で94.4 [93.2, 95.9] %（1,443/1,529例）、再接種者で86.6 [85.0, 88.2] %（1,465/1,692例）であった。
- 接種後10～14日間の経過観察期間において、**重篤な有害事象（※）は報告なし。**
- 接種後30日間に4例の被験者に有害事象が発現し、2例は重症が疑われた。**1例は26歳男性の初種痘者で、接種後3日目に発疹が出現し、発疹は四肢から体幹に広がり、接種後20日目入院。アレルギー性皮膚炎と診断され、ワクチン接種との因果関係は否定されなかった。もう1例は29歳男性の初種痘者で、接種後10日目に体幹に発疹が出現し、多形紅斑と診断された。
（※）自家接種／接触接種、種痘性湿疹、進行性ワクチニア、全身性ワクチニア、脳炎、症候性心筋炎等
- 接種中に心電図異常や心疾患の症状は報告なし。無症候性心筋炎を評価のために347例で血清トロポニンTを測定。全参加者でワクチン接種の前後で血清トロポニンT値は検出限界未満であった。
- 軽度の有害事象の発現状況について、1,066例（初種痘者491例及び再接種者575例）を対象に診療録から後方視調査を実施。その結果、148件の有害事象が確認され、最も多い事象は、96件（65%）の腋窩リンパ節腫脹であった。

	初種痘者 (N=491) n (%)	再接種者 (N=575) n (%)		初種痘者 (N=491) n (%)	再接種者 (N=575) n (%)
腋窩リンパ節腫脹	76 (15.5)	20 (3.5)	頸部リンパ節腫脹	2 (0.4)	1 (0.2)
微熱 (> 37.5℃)	13 (2.6)	8 (1.4)	下痢	1 (0.1)	1 (0.2)
皮膚搔痒感/蕁麻疹	4 (0.8)	3 (0.5)	急性感音性難聴	1 (0.2)	0 (0.0)
インフルエンザ様症状	5 (1.0)	1 (0.2)	めまい感	0 (0.0)	1 (0.2)
頭痛	5 (1.0)	0 (0.0)	眼窩部 腫脹	0 (0.0)	1 (0.2)
筋肉痛 (上腕、胸部、頸部)	3 (0.6)	1 (0.2)	関節炎	0 (0.0)	1 (0.2)

⑤種痘研究班（種痘による健康被害の実状の把握と副反応の少ないワクチンの選択ないし開発のための全国的研究ネットワーク）（臨床とウイルス. 1975; 3: 269-79、小児科臨床. 1976; 29: 1409-12）

- 1973～1974年にかけて、種痘研究班（種痘による健康被害の実状の把握と副反応の少ないワクチンの選択ないし開発のための全国的研究ネットワーク）により、**小児約5万例に接種され、問題となる副反応は認められなかった。**
- このうち、特に詳細な臨床的観察が実施された10,578例のうち1974年に接種された9,538例について、善感反応が認められた者の割合は95.1%（9,075/9,538例）であり、そのうち14日間以上の観察が可能であった8,544例中、接種4～14日後に37.5℃以上の発熱を認めた者は7.8%（663/8,544例）、有熱期間は、発熱者の85%が2日以内。
- また、**中枢神経合併症について脳波検査を行った調査では、大きな懸念は認められなかった。**

⑥海外第Ⅰ/Ⅱ相試験：Kennedy JS, et al. Safety and immunogenicity of LC16m8, an attenuated smallpox vaccine in vaccinia-naive adults (*J Infect Dis.* 2011; 204: 1395-402)

- 接種群125例のうち、少なくとも1つの局所反応原性事象を認めた人の割合は、82%（102/125例）で、各局所反応原性事象の発現割合は、熱感36%（45/125例）、ワクチン接種部位圧痛42%（52/125例）、腕の動きの制限12%（15/125例）、腋窩リンパ節腫脹37%（46/125例）、腋窩リンパ節圧痛48%（60/125例）、発疹2%（3/125例）及び衛星病巣2%（3/125例）であった。発熱等を含む全身性反応原性は、本剤群の74%で所見が認められた。
- **種痘後脳炎・脳症、皮膚合併症、心筋炎・心膜炎等を含め、ワクチン接種との因果関係がある重篤な有害事象なし。**

⑦国内第Ⅳ相試験：Freeze-dried live attenuated smallpox vaccine prepared in cell culture LC16-KAKETSUKEN (*Vaccine.* 2015; 33: 6120-7)

- 本邦の19～52歳の自衛隊員268例（男性261例、女性7例）を対象とした、安全性を評価する単施設の使用成績調査（2005～2010年）。
- 善感反応が認められた者の割合は、初種痘者：94.4%（185/196例）、再接種者：81.7%（58/71例）。
- 接種者268例中有害事象の発現割合は、初種痘者で27.0%（53/196例）、再接種者で5.6%（4/71例）及び種痘歴不明者で100%（1/1例）。
- 観察された有害事象：腋窩リンパ節腫脹52例（19.4%）、発熱4例（1.5%）、倦怠感2例（0.7%）、発疹1例（0.4%）、接種部位紅斑14例（5.2%）、接種部位腫脹1例（0.4%）、自家接種1例（0.4%）。**重篤例なし。**
- 皮膚合併症は初種痘者2例（1例は種痘性湿疹ではないアレルギー性皮膚炎（転帰：回復）、もう1例はワクチン接種とは無関係の発疹）
- 本調査期間中に心血管疾患、脳炎、衛星病変、進行性ワクチニア等の重篤な有害事象、死亡は認めなかった。