

今週の話題：

＜ロタウイルスワクチンの臨床試験データの評価と研究の将来展望＞

WHOとWHOワクチン研究イニシアティブ (Initiative for Vaccine Research, IVR) は、PATH (the Program for Appropriate Technology in Health's) のロタウイルスワクチンプログラムと米国疾病管理センター (CDC) の協力で、2007年11月、米国のCDCで会議を開催した。

2005年11月、WHOの専門家で構成された戦略諮問グループ (SAGE) は、初めて2つのロタウイルス弱毒経口ワクチンの臨床試験データをまとめた。ヨーロッパで認可されたRotarixと米国で認可されたRotaTeqである。試験では、ロタウイルスによる重篤な病状に対して優れた予防効果が証明された (85-98%)。ワクチン安全性に関する世界諮問委員会 (GACVS) は、これらのワクチンについて安全性の監視を継続することの必要性を強調した。2007年8月、米国のデータでは、ワクチンと腸重積の関連は指摘されていない。さらに、ラテンアメリカでのデータも1-2年以内には入手できそうである。

WHOがロタウイルスワクチンを国家的予防接種計画に導入することを強く勧めているのは、ワクチン効果が公衆衛生に大きく影響し、適切なインフラと財政的機構が利用可能な国や地域である。SAGEもアフリカやアジアでのデータの必要性を強く主張し、2つのワクチンの臨床試験はこれら地域の貧困層で進められている。しかし、ワクチンの推奨が文字通りに行われたため混乱を招き、これらの地域の数カ国では、なぜGAVI同盟からの援助を獲得する資格がないのかをあいまいにしまった。こうしてWHOは、2007年11月にロタウイルスの専門家と予防接種のオピニオンリーダーの会議を開催し、ロタウイルスワクチンの臨床試験データを評価、外挿する指針と調査の方向性を与えるように依頼した。

アフリカとアジアにおけるワクチン効力データの必要性に応えるため、無作為化二重盲検第3相臨床試験がアフリカ5カ国、アジア2カ国で継続中である。両ワクチンの多施設での有効性試験は、アフリカで継続中である。Rotarixはマラウイと南アフリカで、RotaTeqはガーナとケニアとマリで評価試験されている。アジアにおいて、RotaTeqの有効性の多施設試験はバングラデシュとベトナムで行われている。すべての試験結果は、2008-2009年に行われるSAGEや政策決定者による評価のために出揃うであろう。アフリカやアジアにおける臨床試験は、WHOの死亡階級による5歳未満の小児死亡数の最多国を含んでいる。これらの結果は、世界の最も貧しい地域でいかにワクチンが機能するかという枠組みを提供するであろう。

分析の結果、中程度の効力をもつロタウイルスワクチンの費用効率が良いことが示唆されている。さらに重要なことに、ロタウイルス感染による死亡の大部分がアフリカやアジアで起こっているため、先進国に比べてより有効性の低いワクチンを発展途上国で使用したとしても、公衆衛生的に有益である。発展途上国においてロタウイルスの経口生ワクチンの効果を下げるいくつかの要因がある。この要因は、(i) 先進国と途上国の間で生じるロタウイルス疾患の疫学上の本質的な相違 (途上国では若い子供に感染する)、(ii) ワクチンの効果を干渉するような途上国の子供の身体状態 (他の腸管感染症と拮抗、高いレベルの移行抗体)、(iii) 宿主の免疫応答を弱める因子 (栄養状態など) である。これらの要因がロタウイルスワクチンの使用計画の中で実践的に対処されていないことは認知されているが、継続中の臨床試験において得られる有効性が最適ではないことを踏まえて、いかにワクチン効果を高めるかを評価する上で、これらの要因の影響を理解しておくことは重要である。

会議では、ワクチンが無効であったとする効力の推定基準値は不適切であるという統一見解であった。また、SAGEとWHOの推奨は幅広く行われるべきであることが強調された。アフリカやアジアでの有効性試験は、5歳未満の小児の死亡数が最も高い国での結果に基づいている。SAGEは、これらの試験データを評価し、ワクチンを推奨することを提案している。国を分類するのに、地理的な分類よりこれらの階級を使う方がより適切であるに違いない。WHOの死亡階級に加えて、ロタウイルス疾患の疫学データの収集と比較が、アフリカやアジアで得られたワクチン有効性のデータを外挿する追加基準となることも同意された。しかし、すべてのデータが、SAGEが推奨する前に必要なわけではなく、認可後の有効性に関する研究が公衆衛生への有益性の追加の重要な情報源となるであろう。

また、現在認可されたロタウイルスワクチンの評価方法の検討に加えて、会議では開発中の候補ワクチンの適切な調査事項についても協議された。ロタウイルス候補ワクチンは、ヒトとウシの遺伝子交雑 (英国の株) ロタウイルスワクチンや新生児候補ワクチンである116EやRV3、また不活化ワクチンやサブユニットワクチンのようにこれから着手する“生ではない”候補ワクチンを含んでいる。新生児ワクチンは、早期の効果をもたらす、腸重積に関連したリスクを減少させるであろう。

新しいロタウイルスワクチンは、深刻な病状に対する臨床的效果をテストするべきであろう。最終的に、開発中のロタウイルスワクチンは、厳格に規定された評価過程を受けべきである。

＜肺炎球菌結合型ワクチン導入における世界の進歩、2002-2008年＞

肺炎球菌疾患は、世界的に小児の罹患と死亡の原因となり、毎年5歳未満の小児70-100万人の死亡原因となっている。血清型7型の肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) は、2000年に初めて認可された。米国

の研究では、PCV7の普遍的な導入により5歳未満の小児の侵襲的肺炎球菌疾患が77%減少し、2歳未満の肺炎による入院が39%減少したことを証明した。2つの血清型を追加した類似ワクチンは、アフリカでの臨床試験データで肺炎や侵襲性疾患に対してより高い効果を示し、1つの試験では小児の全ての原因による死亡の16%も減少した。肺炎球菌結合型ワクチン（PCVs）の安全性と有効性を考えると、WHOとUNICEFは、国家予防接種プログラムの小児予防接種にこれらのワクチンを含めることが重要であり、その導入には、PCV7から始めるべきであると考えた。5歳未満の小児肺炎症例の97%以上が低所得国で発生しているため、PCVsの導入は有益であろう。2008年8月の時点で、26カ国が国家予防接種プログラムの一部としてすべての子供にPCV7を提供またはその使用を広めたが、どの国も低所得または低・中所得国ではなかった。このレポートは、PCVsを導入した国の特徴について説明し、全世界への導入に向けての機会や課題を議論することにより、PCVs導入によってもたらされる世界的進歩を要約したものである。

WHOの予防接種・ワクチン・生物学的製剤部門のデータにより、PCV7の導入国が確認された。2003年、1人あたりの国民総所得が最も低い72カ国は、GAVI同盟から2015年までワクチン導入の支援適格国とされている。我々は、世界銀行の所得分類、WHOによる5歳未満の幼児死亡数、PCV7が導入された国の特徴を記述したUNAIDSによるHIV感染症の流行のデータを活用した。2000年、米国でPCV7が初めて導入された。2008年8月の時点で、PCV7は90カ国以上で認可され、26カ国の小児予防接種計画に導入、または使用が普及している（地図1）。予防接種計画やPCV7の普及がある国は、オーストラリア、ニュージーランド、韓国、ヨーロッパ各国（15）、アメリカ大陸（4）、中東諸国（4）である。国家予防接種計画への導入は最初ゆっくりだったが、最近急増した。予防接種計画にPCV7を追加している26カ国のうち18カ国は2006年からPCV7を追加した。2000年以來、2億ドーズ以上のPCV7が世界中で配布された。

肺炎球菌性肺炎などの急性呼吸器感染症が、小児死亡の主な原因であるなら、WHOは5歳未満の小児の全死亡数が50/1000出生以上、または年間5万人以上の小児死亡数がある国では、幼児のPCV定期接種を優先させるべきであると考えている。さらに、HIV感染者は非感染者に比べて300倍も肺炎球菌疾患に感染しやすいので、WHOはHIV感染の流行している国へのPCVの導入を優先させることを勧めている。しかし、予防接種計画でPCVを使用している26カ国のうち24（92%）カ国が、小児死亡数が少なくHIV感染の流行も少ない高所得国であった（表1）。GAVI適格国72カ国のうち、59カ国（82%）で小児死亡数が多く、35カ国（49%）が1%以上の成人HIV感染者の存在する地域であり、66カ国（92%）が、肺炎が原因の小児死亡が10%以上の国である。2008年8月の時点で、これらの国にはPCVが導入されていなかった。

2007-2008年、GAVIはPCV導入のための基金に11カ国からの申し込みを受け、このうち8カ国が承認された。順調に進めば、ハイリスクであるGAVI適格国へのPCV導入が劇的に増加するであろう。

地図1：7価の肺炎球菌結合型ワクチン使用国と導入した年、全世界、2000年-2008年8月

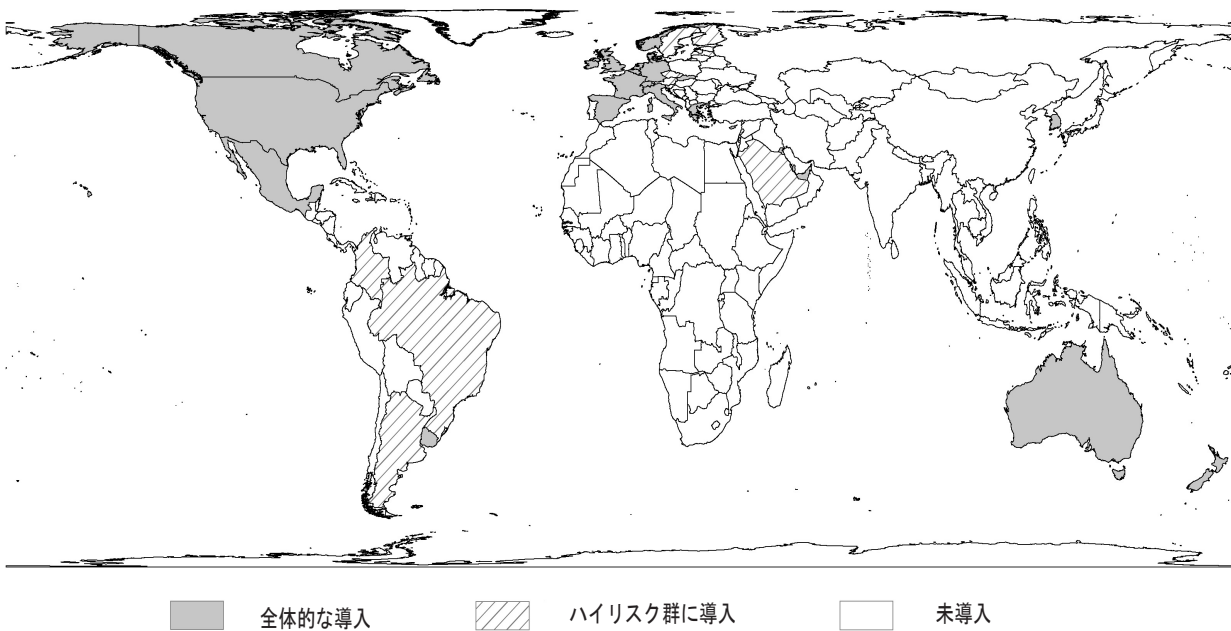


表1：肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）の使用と肺炎球菌疾患の発生率の高さに関する特徴、世界銀行所得分類別、全世界、2008年（WER参照）

* 編集ノート：

世界中でPCV使用を増加（特に最貧国で）させると、侵襲性肺炎球菌疾患と肺炎を予防し、命が救わ

れ、保健福祉は改善されるであろう。導入は、2015年までに5歳未満の小児の死亡率を2/3まで減らすことに努力するミレニアム開発目標 4 (Millennium Development Goal 4) に到達することに大きく貢献できるであろう。小児疾患に及ぼすPCVの影響やワクチンの費用対効果は、特に低所得国において高い。

WHOは、PCVの使用を世界中に推奨している。しかし、このレポートはワクチンの世界的な導入が進められる一方、189のWHO加盟国のうち主に高所得国で比較的肺炎による小児死亡数も少ない26カ国(14%)だけが、普遍的な肺炎球菌結合型ワクチンを導入していることを示している。

PCV7の高価格が、ワクチンを導入する国の数を制限してきた。GAVI同盟のような資金提供者からのワクチンの融資や援助といった新しい戦略が低所得国を助けている。2003年、GAVI同盟は疾病負担とワクチンの有効性を証明し、ワクチンの持続可能で手ごろな供給を確実にするために、肺炎球菌結合型ワクチン開発と導入を加速するプラン (PneumoADIP) を作成した。2006年、GAVI同盟の会議は、適格国にPCVの導入を援助することの要求を承認した。

この援助に加えて、GAVI適格国への導入やプログラムの維持のためには、供給協定を通じてワクチンを確実に入手することが必要である。事前買取制度 (the Advance Market Commitment (AMC)) は、PCVsの次世代への補足的な基金機構である。AMCを通してGAVI適格国は7-10年間のワクチン財源の見込みであるUS\$約15億を入手している。この期間、これらの低所得国はPCVのわずかな一部負担金を支払うことになる。AMC基金を使い果たした後10年までは、低価格と供給経路を保障されている。

導入の計画を立てるとき、国家予防接種計画のリーダーは費用計画だけでなく、ワクチン管理と安全な流通を評価し、改善することを奨励されている。低所得国で使用されるワクチンは、一般に冷蔵保存の量と医療廃棄物の量を減らすために複数ドーズのバイアルで供給される。PCV7は、自動的に使用不可とならない1回分を予め充填したガラスシリンジでのみ利用できる。これは廃棄物の増加と注射器と針の再使用に関連した安全性への懸念を導いている。

サーベイランスは、ワクチン接種が疾病負荷や伝播様式に及ぼす影響を記録する上で重要である。しかし、サーベイランスの欠如がPCV導入の障壁になるべきではない。国のすべての健康政策が高品質の監視を行うよう努力すべきだが、この情報は、ワクチンが最初に導入された国や例えばHIV感染率の高い集団を有する地域に最も役立つであろう。

中所得でありGAVI非適格の国 (しかも援助提供者がいない) への導入を援助するための戦略を確立する必要がある。低所得国で新しいワクチンを導入する最大10年間の経済援助の有用性は、この期間の財政困難を軽減する。PCVの新しい製法は、2年以内に数カ国で利用可能になる予定である。PCVの世界的な使用が、2030年までに小児死亡を540-770万人減らせるであろうと試算されている。世界的な導入への難題を克服することが、公衆衛生上緊急の優先事項である。

(神谷真子、石川雄一、小西英二)