

今週の話題：

## &lt;ロタウイルスワクチンと腸重積症&gt;

## \* 背景：

2009年、WHOは全ての国、特に5歳未満の小児の下痢による死亡率が10%以上の国に対し、ロタウイルスワクチンを小児期の定期予防接種計画に導入することを推奨した。現在認可されているのは2つの経口弱毒化生ロタウイルスワクチンRV1 (Rotarix、GlaxoSmithKline Biologicals：1価ヒトワクチン)とRV5 (RotaTeq、Merck and Co.：5価ウシ-ヒト混合ワクチン)である。ワクチン予防接種世界同盟(GAVI)から財政的支援を受けるアフリカやアジアのいくつかの低所得国は予防接種計画にロタウイルスワクチンを導入することに興味を示している。そこで、技術的な専門家や公衆衛生担当官らが現在のロタウイルスと腸重積症の関連についての新たなデータを審査し、これらの地域で幅広い導入を提案するために集まった。この報告は2011年3月にPATH(健康適性技術のプログラム)によって開催された会議で話し合われた鍵となる問題を要約している。

以前認可されたロタウイルスワクチンは予防接種直後に腸重積症のリスクが増加し、1999年に米国での使用は中止された。一方、6~7万人の小児に対する2つの臨床試験において、RV1やRV5では腸重積症のリスクが増加しないことが確認されたが、市販後調査では、初回接種後すぐに、腸重積症のリスク(ワクチン接種された小児10万人のうち1~2例)がわずかに増加した。しかし、このリスクは以前認可されたワクチンで観察されたリスクの5~10倍低いものであり、ロタウイルス感染由来の重篤な下痢や死亡を防ぐ予防接種の利益のほうが腸重積症のリスクをはるかに上回っている。WHOは定期的使用におけるワクチンの利益やリスクを調査した結果、ロタウイルスワクチンが世界的に使用されるべきであることを推奨している。しかし、新たな地域へワクチンが導入される際には、腸重積症のリスクを監視し続けるべきであり、特に有害事象を十分に検出できない国々における調査を強化する必要がある。

## \* アフリカやアジアにおけるワクチン導入の準備：

アフリカやアジアの国における腸重積症の罹患率やそのリスクファクターの情報には限界があり、ロタウイルスワクチン予防接種に関連して腸重積症のリスクが増加するかどうかの大規模な調査が行われたことはない。WHOや関連機関は多くの低・中所得国がワクチンの安全性を監視し有効性を評価する能力開発を支援しようとしている。計画に必要な不可欠な要素はワクチン接種後有害事象(AEFI)に対する効率的・自発的報告システムや重篤なAEFIを審査するための国家的な専門諮問委員会を構築することである。下記のことを必要としている。

- ・ワクチンの導入前後において、症例が正確に診断されるよう多くの国で適用されている腸重積症の臨床定義を用いる。
- ・早期にワクチン導入する国の病院間のネットワークを通じて積極的な監視を行うことにより、診断基準による変動が腸重積症のリスク分析に与える影響を最小限に抑える。
- ・腸重積症を確実に予測するためには、ワクチン導入より1年以上前に監視を開始すべきである。
- ・早期にワクチン導入した国から積極的監視により集めた症例について自己対照症例集積を用いて解析する。

## \* ロタウイルスワクチンと接種年齢：

ロタウイルスワクチンの使用に関して、WHOはRV1あるいはRV5の初回接種は生後6-15週に、最終接種は生後23週までにすべきであることを専門家で構成された戦略諮問グループ(SAGE)からのアドバイスに基づき推奨している。2009年6月、ワクチン安全性に関する世界諮問委員会(GACVS)の調査では、腸重積症の相対リスクの増加は初回もしくは最終接種の年齢と関連があるという統計学的に有意な差がある証拠を示すデータは得られず、その際RV1やRV5が腸重積のリスクとは関連がないことがわかった。しかし、RV1やRV5の臨床試験では、ほとんどが推奨期間外でのワクチン接種を受けておらず、推奨年齢制限外のワクチン接種と腸重積症のリスクを調査できなかったものと示唆された。

## \* リスク伝達のための鍵となるメッセージの開発：

腸重積症のリスク、ロタウイルスのワクチン接種に関連した腸重積症のリスクや予防接種恩恵はワクチン導入を検討している国にとって重要な情報である。ロタウイルスの予防接種に関係のある腸重積症の起こり得るリスクについての情報は国家的な政策立案者やヘルスケア提供者に明確に伝達される必要がある。ある国でのリスクの予測は他の国のワクチン使用経験に基づくことが必要とされる。

## \* 要約：

現在のロタウイルスワクチンは初回接種後、短期間で腸重積症のリスクが上昇するといわれているが、このリスクは、以前のロタウイルスワクチンよりもかなり低い。このリスクより、重篤なウイルス性の下痢を減少させるという有益性が大きいため、高・中所得国の調整機関や予防接種委員会はロタウイルスワクチンの使用を推奨し続けている。ワクチンがまだ導入されておらず、腸重積症についてほとんど知られていないアフリカやアジアを含む多くの国々では、ロタウイルスワクチンの導入と平行して、ワクチンと腸重積症との関連をもっと十分に理解するための更なる研究が必要である。

＜ワクチン安全性に関する世界諮問委員会会議 2011年6月＞

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会（GACVS）は、2011年6月にスイスのジュネーブで第24回会議を開催し、次のことを検討した。（i）A群髄膜炎菌結合ワクチンの安全性分析結果の新しいデータ、（ii）ワクチン接種後有害事象（AEFI）の原因を調査するための新しいアプローチ、（iii）重要なワクチンの安全性の分析結果を説明した情報文書の準備、（iv）低・中所得国でのワクチンの安全性問題を監視し、対応する能力を高める世界的戦略の開発。

\* A群髄膜炎菌結合ワクチンの安全性の分析結果：

GACVSは2010年12月に、ブルキナファソ、マリ共和国、ニジェール共和国の3カ国でA群髄膜炎菌結合ワクチンMenAfriVacを導入した際、ワクチン安全性におけるデータを更新した。7つの第1・II相の臨床試験と2010年9月に行われたワクチンの試験的な導入から得られたデータからはワクチンの安全性への懸念は示されなかった。

3カ国で予防接種を受けた1840万人から44件の重篤な事象を含む計1807件のAEFI（10万人中9.8件の割合）が報告されており、発熱（39.2%）と局所反応（28.4%）が最も多かった。44の重篤なAEFIのうち、急性発疹性膿疱症、気管支痙攣、嘔吐の3つや、試験段階の4つの重篤な事象（気管支痙攣、髄膜炎様症候群、嘔吐、じんましん）がワクチン接種に関連したものと分類された。

ブルキナファソやマリ共和国では、予防接種を受けた計2022人の妊婦からもAEFIsや妊娠予後のデータを集めている。

GACVSは、MenAfriVacの導入時に得られたデータではワクチンの安全性への懸念に対する裏付けにならないと結論づけた。しかし、気管支痙攣やじんましんの報告は予防接種に対する過敏性反応を示唆している可能性があり、より徹底的に審査することを推奨した。GACVSはその安全性の分析結果について、ワクチンが幅広く利用可能になるように、AEFI監視を持続させることが実用的であることを認識した。

\* 予防接種後の有害事象の原因：

2010年12月にGACVSは重篤なAEFIの原因を調査するためのWHOのガイドラインを審査する専門家を招集した。ガイドラインは個々の重篤なAEFI症例がワクチン接種と関連あるかどうかを判断するために用いられているが、審査はまだ進行中である。

AEFIの新しい調査方法は特定のワクチンを用いた際の経験に基づくが、特定のワクチンに関連がない重篤なAEFIを判断するには事象の頻度や分布、症状を同定し、ワクチン接種に関連ある事象かどうかを調査する疫学研究を含む、他のアプローチが必要である。GACVSはまた、予防接種後の安全情報の報告を向上させるためにAEFI監視システムが国や地域レベルで強化されなければならないとした。

\* ワクチンに対する反応発生率についての情報：

WHOは特定のワクチンの接種後の反応発生率について情報文書をまとめており、ワクチンに対して起こり得る反応を分析して調査し、審査する間の資料として用いることができる。

様々な専門家がこの文書を更新し、審査するためにWHOと協力しており、この過程の一部としてGACVSはHibワクチンとBCGワクチン接種後の反応発生率のデータを審査した。

GACVSはその文書がそれぞれのワクチンのデータから体系立てられた再検討よりもむしろ文献や専門家の再検討由来のデータから作成されることを承認した。

この審査は2012年の上半期までに達成されると予想される。

\* ワクチンの安全性を高めるための世界的戦略の開発：

低・中所得国においてワクチンの安全性を監視し、その問題に対応する効率的なシステムの必要性が広く認識されてきた。この要求に対応するため、WHOは戦略的な“世界的ワクチン安全計画”を練っており、GACVSによって討議されている。その計画とは以下のとおりである：（i）ワクチンの安全性を効率的に監視し、その信号に対応する最低限の能力をもつよう全ての低・中所得国を支援する。（ii）新しいワクチンを導入する国においてワクチンの安全性の積極的監視のレベルを高める。（iii）全てのワクチンが適切な安全性の監視を受け、その情報が国際的に共有されるように国際的な協力の発展や、戦略的計画を奨励する。GACVSは強化されるべき計画のいくつかの要素を特定した。

- ・ワクチン設計者が利益やリスクの評価の一部としてワクチンの安全性を判断する。
- ・ワクチン安全性に対する監視システムは潜在的な安全性問題を検出し、素早く対応できるように設計されるべきである。
- ・国レベルで潜在的な安全性の信号に対応するための適切な疫学調査能力を作り出すことが必要である。
- ・計画には製薬会社との交流に関する行動規範を設けるべきである。
- ・ワクチンに対する国家予算には、安全性を審査し調査するための財源を含むことを確認する。
- ・最終的に、計画は国家間でデータを共有しつつ、データの保護規制の実施を促すべきである。

2011年後半にはこの原案を公開する様に計画されている。

（奥山樹、大澤佳代、堀裕一）