

今週の話題：

<WHO のマラリア掃滅の証明手順>

マラリア掃滅は、計画に基づいた努力の結果、限られた地域でマラリア原虫による罹患率が0にまで縮小したと定義されている。マラリア掃滅の証明は、特定の国でのマラリア掃滅達成という公の承認である。ある区域でのハマダラカによる伝播が3年間連続して完全に防止できるという信頼性のある結果を提供することにより、WHO によってマラリア掃滅が承認される。現在の WHO のマラリア掃滅の証明手順を以下に要約する。

マラリアの流行国にとって、マラリアの掃滅は住民にだけでなくその地域の観光事業や投資などにも利益をもたらす。掃滅が証明されることにより、その国でマラリアの伝播が阻止されたことと、マラリアの再発を防止するのに十分なシステムがつくられたことが国際社会に周知される。再伝播に繋がるマラリアのいない地域へのマラリア原虫の侵入の疫学的リスクとともに、海外渡航者への臨床的リスクについても査定するために、信頼できるマラリアの世界的分布の情報が必要である。それゆえ、加盟各国からの要請に従い、WHO の査定チームによる視察と立証の後、WHO はマラリア掃滅が達成された国/地域を記した公的な記録を作成する。

合計 33 の国と地域が、過去 55 年以上マラリアを排除したと確認できた地として WHO の公式記録に登録されている。特別な掃滅方法なしにマラリアが全く存在しない、または消滅した国については補足的なリストに登録されており、リストの最新版は World Malaria Report 2012 から得られる。マラリアのリスク状態の変化は WHO の刊行物である International Travel and Health で報告される。

掃滅証明のためには、その根拠となる信頼できる以下に示すような証拠資料を提示しなければならない。(i) マラリアの伝播はその国においてある時点で終結していること、(ii) サーベイランスと、あらゆるマラリアの症例、局地的な伝播にも速やかに検出及び対応できる応答システムを確立し、維持することができること、である。

掃滅が証明された国々は引き続き WHO に対し、マラリア感染の無い状態を維持しているという証明のために、マラリアの症例や分類に関する全ての情報を含む報告を年に一度行う。

マラリア掃滅の証明は WHO 全世界マラリア計画によって管理され、野外での評価と専門家による複数回の査察検証を要する。

マラリア掃滅証明を要請している国は、伝播の消滅した証拠と、マラリア症例が検出された際に対応しうる能力を示す国独自の報告書を提出する。報告書には、その国の地域のマラリア伝播が消滅したという歴史と、その国がどのように対処したかを示す内容を含んでいることが証明の必要条件である(以下に示す)。国内で得られる掃滅のデータベースはこの報告の基盤を形成し、以下の重要な要素を含んでいる。(i) 過去3年間にその国で検出された全てのマラリア感染の個別の症例調査に基づくマラリア症例登録、(ii) 過去10年の年間のマラリアのサーベイランス報告、(iii) 最新のその国特有の症例以前の5年間の活発なマラリア感染地点についての十分な情報、(iv) 診断のための質的保証がされた活動の報告、(v) 昆虫学的な監視と選択された媒介生物制御策の利用に関連する情報の中央管理レポジトリ

要請国の報告書の検証をするために、WHO は独自の専門家からなるチーム(審査チーム)を手配し、その審査チームは必要であればその国を訪れ、追加の情報を集め、証明のための必要条件が十分に満たされているかを確認する。再伝播を防ぐために、以下のことが必要である。

- ・ 全ての地域を完全に網羅する良いサーベイランスの方法
- ・ マラリア診断のための質が保証された衛生試験所
- ・ 全てのマラリア感染(症例)の疫学調査における公的、私的な保健管理による通知や完全かつ即時の報告
- ・ ヘルスワーカーに対するマラリアについての継続的教育により支えられる全てのマラリア症例の検出、処置と追跡調査のための油断のない保健管理
- ・ 海外渡航者の意識を高め、マラリア予防のための実践的なアドバイスを提供するサービス
- ・ 感受性の高い地域での昆虫学的サーベイランス
- ・ 流行の早期の検出と早急な対応のためのシステム
- ・ 移動様式もしくは隣接したマラリア感染地域に関連するあらゆる地域における、マラリア制御と掃滅に対する国内での情報共有と調整機構
- ・ マラリア再伝播を予防するために必要な活動を行うための持続性のある政治的及び経済的な支援行動に対する国際総合計画

審査チームは掃滅のデータベースの質と完全性についても評価する。そして、国の証明書から得られた情報に対する掃滅のデータベース内の情報について、個々の症例や地点の分類に注意しながら照合する。

実地調査の間、審査チームは以下に対して特に注意を払う。

- ・ 特に以前伝播の中心であった地点や新たに感受性の高まった地域でのマラリアの診断と、治療

が受入れ可能な保健管理が適応される住民数。

- ・ マラリアの危険地域において、必ずしもサーベイランスシステムに症例を報告するとは限らない。私立の薬局、開業医、製薬業者、隣国や公営病院のサービスでさえ、サーベイランスに含まれていないかもしれない。
- ・ 保健施設の記録や抗マラリア薬の投与数とサーベイランス報告書の照合。
- ・ 流行時期における最小の人口単位当たりのマラリアの危険のある人々に対するサーベイランスカバー率および月単位の診断テスト数。
- ・ 基づいた行政単位に属さず、その公共サービスを受けられない移民、臨時の労働者などに適応されるべき特別な方策の存在と実践または導入の必要性。
- ・ 検査室診断の基本的な操作手順と顕微鏡検査の品質保証；指定された中央検査室；品質保証報告書。
- ・ マラリアに対する具体的な診断と処置の適時性。

審査チームは国家計画によって行われるシステムと活動がその国のマラリアの潜在性を観察するのに十分なものであるかどうか、以下の能力から査定する。(i)その地域の再伝播の可能性を確認すること、(ii)感受性が強くなりそうな地域を確認すること、(iii)寄生虫輸入のリスクを変化させ、その結果予防に繋げること、(iv)その状況を調整するための十分な措置をとること

審査チームは調査結果や勧告についての包括的な報告書を作成し、主に以下の質問に対応する。

1. その国で蚊媒介性のマラリア感染症がなくなったということが十分に証明されるなら、それはどのような根拠に基づいているのか？
2. その国の保健制度が現在のままでマラリア感染の再伝播を予防することができるくらい十分に信用されていると明言できるのか？もし明言できるのなら、それはどのような根拠に基づいているのか？

この報告は外部及び WHO の専門家のグループにより査定される。グループのメンバーには、審査チームによってマラリアの制御や掃滅の面で特殊な技術的問題が生じていると明らかになった場合、その方面の専門家も含まれる。集められた報告書と情報は WHO のマラリア専門部会に査定され、WHO の専門部会は WHO の長官に、マラリアの掃滅が達成された国としてその国を WHO の公的な記録に登録するよう推薦状を提出する。証明までの過程の概要については Box1 に示す。

Box 1 : マラリア掃滅の証明までの過程

1. 過去 3 年間連続してその地域でマラリアの症例が見られなかったと報告された後で、その国は WHO の地域責任者に掃滅の証明に関する公的な請願書を提出する。
2. WHO 事務局と国は協同で証明の過程のための行動や予定の計画を準備する。
これは、最初の WHO の査定任務の段階に当たる。
3. 国は掃滅証明のための証拠書類を完成させ、国の証明に関する報告書を WHO に提出する。
4. 独立した審査チームはその国を訪問し、国の証明に関する報告書を検証する；
報告書には、結果と推薦を含む包括的な報告が記載されている。
5. 外部及び WHO の専門家から成るグループが独自に証明に関する報告書を査定する。
6. WHO のマラリア専門部会は全ての根拠を査定し、WHO 長官に推薦できるか説明する。
7. WHO 長官がマラリアの無い状態を認める最終的な決断をし、公文書で国に伝達する。
8. WHO は疫学週報でマラリア掃滅の証明を公表する。
9. その国はマラリア感染の再発の予防のために努力を継続し、マラリアの無い状態の維持管理を毎年 WHO に報告する。

<ワクチン安全性に関する世界諮問委員会 2014 年 6 月 11~12 日>

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会 (GACVS) は臨床的、科学的な専門の諮問機関であり、独立した機関として WHO が設立し、ワクチン安全性の問題の国際的な重要性について科学的に厳格な勧告を行っている。GACVS の第 30 回の会議が 2014 年 6 月 11~12 日にスイスのジュネーブで開催され、その委員会で 4 つの具体的な問題：2 つの新たなワクチンの安全性についての概要-弱毒化されたロタウイルスの生ワクチンと E 型肝炎組換え体ワクチン；ガーナの妊婦における髄膜炎菌 A 群結合ワクチンの安全性の研究；抗マラリアワクチンの将来的な安全性のモニタリングに関わる問題、が検討された。

* 新しい弱毒化ロタウイルス生ワクチンの安全性の概要：

ロタウイルス性胃腸炎の幼い子どもにおける罹患率と死亡率は依然として高い。近年、2 種類のロタウイルスワクチンが国の予防接種事業に広く取り入れられている。新たなロタウイルスワクチンである Rotavac が 2014 年 1 月にインドで認められた。現在のワクチンは -20°C で保管するが、この製品は使用

期限の前6ヵ月間は+2~+8°Cで貯蔵してもよい。現在はワクチン投与の前に経口の制酸剤を投与する。

ロタウイルスワクチンを接種した4,532人の幼児と2,267人のプラセボ群のモニタリングによる無作為化、二重盲検、プラセボ対象の第3相臨床試験が行われた。この研究は子どもの定期予防接種期間に行われ、2歳まで追跡された。Rotavac群とプラセボ群の間に有害事象、死亡や腸重積症に関する不均衡は生じなかった。

その中で11の慢性腸重積症例があったが、ワクチン接種時に近い時期に発症した症例はなかった。Rotavacの摂取から最も早く発症した症例では、3度目の投与から112日後であった。大部分のロタウイルスワクチンを起因とする発症例は予防接種から1週間以内に起こる場合が多く、時間的な関連が全くない場合はRotavacと腸重積症の間の因果関係が強く否定される。慢性の腸重積症の発生率は、ワクチン接種群では94/100,000幼児・年(95%信頼区間[CI]:41-185)であり、プラセボ群では71/100,000幼児・年(95%CI:15-206)であると確認された。この発生率は、腸重積のためのサーベイランスシステムを実行している国でワクチン非接種下での測定結果に似ている。

ワクチンの更なる使用に役立つ安全なデータとして、少なくとも45,000人のワクチンを接種された幼児の市販後臨床研究が計画されている。類似したワクチンの実験に基づいているが、他のまれな有害事象の特定と同様に、腸重積症のリスクを検証するために追加の情報を継続して収集していくことが重要である。

*組換えE型肝炎ワクチンの安全面:

組換えE型肝炎ワクチン(Hecolin)は、HEV239ともいい、中国の厦門にあるXiamen Innovax Biotechが製造している。2011年に中国国家食品薬品监督管理局で承認され、2012年10月から入手可能になった。

ワクチンの承認前の安全性と免疫原性の結果を示す。Hecolinの最適な投与量と方法を評価するための第1、2相臨床試験において、非HEVや身体の状態に差のない16~65歳の>112,000人の健常者に対し、無作為化、二重盲検、対象群の第3相臨床試験により、ワクチンの効果と安全性が評価された。この研究は2007年8月と2009年6月に中国の江蘇省で行われ、その地域はHEV4型が顕著で1型と共に流行している。研究の参加者はHecolin接種者($n=56,302$)と、認可済B型肝炎ワクチン接種者($n=56,302$)を1:1で無作為抽出し、3回筋肉内注射で投与した(0、1、6ヵ月)。参加者は19ヵ月間追跡調査された。

そのデータから、ワクチンには免疫原性があり、有効であることがわかった。局所的、全身的な有害事象を評価するために、1,316人のHecolin群と1,329人の対照群(参加者は同じ町に住んでいる)に対し、各投与後30分間観察及び、往診によって6、24、48、72時間後、7、14、28日後の評価を行った。往診を行っていない参加者には各接種後1ヵ月以内に近隣の医院へ有害事象について報告するよう依頼した。更に研究者は、研究の追跡期間である19ヵ月間の参加者の入院と死亡の状況を明らかにするために研究エリア全て(11郡区)の地域医療保険システムから得たデータを使用した。これらの重大な有害事象に関する病院からの情報を確認した後、研究者はそれらを国際医薬用語集(MedDRA)により、カテゴリー化した。第1、2、3相臨床試験の安全性データから、ワクチンは良好な耐容性が示された。短時間(72時間)では第3相臨床試験において、Hecolin群が対照群に比べてより頻回に局所的な有害事象がみられた。全身的な有害事象がみられた割合とみられない割合は両群間で同様の割合であった。Hecolin群と対照群間の重大な有害事象の数や死亡数の出現に差はみられなかった。

第3相臨床試験では、妊娠中に不注意でワクチンを投与された女性がHecolin群に37人、プラセボ群に31人いた。有害事象の割合は妊娠していない女性と似た割合であったことから、妊婦に対し良好な耐容性を示すことが明らかとなった。Hecolin群の妊婦のうち19人とプラセボ群の妊婦のうち14人は人工妊娠中絶術を受けた。Hecolin群と対照群でそれぞれ18人、17人が出生した。2群間の新生児の体重、身長、そして妊娠期間は類似していたが、サンプルサイズが小さかったため、妊婦と新生児の安全性を決定づけるには至らなかった。

中国のCDCは、販売前の製品の安全性の情報収集や安全性がまだ確認されていないデータを集めるためのオンライン通知システムを設立した。第3相のコホート試験の幅広い追跡調査を小規模な第4相臨床試験として高齢者(>65歳)を対象に行っている。更に、Hecolinは約7300人の健康な女性へのヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンにおける第3相臨床試験の対照群に対して使用されている。

健常者を対象とした第1、2、3相臨床試験から明らかとなったHecolinの安全性についてのデータは、Hecolinの安全性を再保証するものであったが、GACVSは小児(<16歳)や高齢者(>65歳)、基礎疾患のある患者、免疫不全者、肝臓病患者を対象としたものに安全性のデータが無いことに特に言及しており、これらの亜集団における安全性を検証するよう勧告している。委員会はHecolinが他のワクチンと同時に接種された場合の安全性や免疫原性についてまだ研究されていないことについても言及している。更に、GACVSは、第4相市販後調査が更なるHecolinの安全性の概要を、特に重大でまれな有害事象に関して一度検証するよう推奨している。

* 妊娠期の髄膜炎菌 A 群結合ワクチン:

委員会には、ガーナで行われた妊娠期における髄膜炎菌 A 群結合ワクチン(MenAfriVac, Serum Institute of India 社製)の安全性に関する非盲検試験の審査結果が提示された。そのワクチンは、凍結乾燥した A 群結合ワクチンであり、1 回投与量 0.5ml あたり PsA を 10 μ g、TT 結合型を 10~33 μ g、アジュバンドとしてリン酸アルミニウムを 0.3mg、アルミニウムイオンとチメロサルを 0.01%含んでいる。

2011 年 6 月までに 5 千万回分以上が投与された。一般的にワクチンの開発及び認可期間の臨床試験は妊婦を対象としていなかったが、不注意でワクチン接種をしてしまった妊婦への影響については明らかになっていない。

GACVS は、MenAfriVac がアフリカ髄膜炎流行地帯の妊婦や授乳中の女性に対して推奨されるべきであるほか、産前や産科に通う女性のフォローアップ計画の推奨、ワクチンの未接種妊婦を対象とした場合はその転帰を観察することなど、WHO の技術的指導の補助を行った。

ガーナのナブロンゴ・ヘルス・リサーチ・センターは、住民における縦断的な人口統計や健康のデータやその予後を継続的に収集している INDEPTH network の一部である。そのサーベイランスエリア内(2 つの地区-カッセーナ~ナンカーナー東部とカッセーナ~ナンカーナー西部)では、>156,000 人の住民がサーベイランス対象の一部であり、研究チームは人口統計や健康状態調査のため年に 3~4 回その地を訪れている。ガーナでは、2012 年 10 月 9~19 日の間に 1~29 歳の妊婦を含む人々を対象に集団予防接種運動が行われた。この期間中、妊娠期間は禁忌とみなされなかったものの、一部の妊婦はワクチンを受けないという選択をした。INDEPTH network を通じてその地区から参加者を得ることで、妊婦に対するワクチン接種の有無による比較が行われ、髄膜炎菌 A 群結合ワクチンの安全性が評価された。更に、年齢や季節を調整した別の比較対象グループが構成され、予防接種以前の期間における状況と比較が行われた。調査項目には、母、胎児、新生児全体の死亡率や全体の流産、死産、周産期死亡、早産児、低出生体重児、胎児発育遅延、帝王切開の割合が含まれていた。

合計 1730 人の妊婦が期間中ワクチン接種をし、919 人の妊婦はワクチン接種をしない選択をした。合計 3551 人の妊婦はワクチン接種歴の無い比較対象グループであった。その関連性を比較したところ、髄膜炎菌 A 群結合ワクチンを接種群と対照群(同時接種もしくは接種歴なし)の間に有意差は認められなかった。平均出生体重はいずれの群も 2900g 前後であり、妊娠期間は 37 週以上であった。流産と死産の割合はワクチン接種群で 1.8%、両方の対照群では 2.2%であり、早産は同時接種の対照群で 3.1%、ワクチン接種群では 3.6%、対照群では 5.6%であった。

委員会はこの研究の質とその再保証の結果について言及した。この研究の方法では、集団予防接種の状況におけるワクチンの安全性を調べるには潜在的な課題があるとしており、特に妊婦の場合は同じくらい複雑であった。過去の妊婦に対する研究の試みは貧弱なものであった。いくつかの詳細は、自然流産の原因や授乳中の接種への影響や他の要因として人口統計学的な因子の修正がされていない点などから、この研究における説明はさらに難しくなった。

集団予防接種の時期は調整され、さらに 1 億人が翌 2 年以降に予防接種を受けられることとなり、妊婦における髄膜炎菌 A 群結合ワクチンの評価が追加され、授乳期におけるワクチンの安全性の評価の機会と成る可能性がある。

MenAfriVac が最初の集団予防接種運動や早期臨床試験に使用され始めてから 4 年近く、妊婦への使用に関する重要性は特定されていない。他の不活化ワクチンと同様、病気のリスクが増加した状態では妊婦も授乳中の女性もワクチン接種は禁忌である。

* マラリアワクチン導入の準備:

最新の WHO のマラリアによる死亡数は、2012 年の年間推定 627,000 人である。これは、2000 年以来 WHO の予防、診断や処置の基準の推奨に伴い、世界におけるマラリアによる死亡率の割合が推定 42%縮小していることを意味するが、ワクチンを含む予防基準を追加する必要性が残っている。

GACVS は、認可後のマラリアワクチンの安全性の評価に対する提言の開発が計画、訓練、改良、サーベイランスシステムの早期実施の場を提供するための準備段階として重要であると考えている。さらに、効果的で影響力のある安全な指針の開発と、この指針に基づく調整を確実にすることが重要であること、指針が実施国の公共部門で使用されるにあたり、独自の研究結果や製造者によるデータを検証して指針内容を補足することについて言及した。

GACVS は提言の主要な要素について議論し、主な構成要素としてワクチン投与後有害事象(AEFIs)の報告に対し進行中の定期的なシステムの強化を含むべきであると提言した。これらの要素は稀な突然の出来事-特に熱から起こる痙攣と髄膜炎-に対するシグナルの発見と評価も可能にする。GACVS はアフリカでの髄膜炎菌 A 群結合ワクチンの導入の経験から得られた教訓は重要であると言及し、さらに、質の高い研究と、その研究が実行できる場を設定することの必要性が重要であると言及した。また、稀であるが重大な出来事と考えられる出来事やワクチン被接種者のフォローアップのために実施できる方法

の重要性に焦点を当て、更なる議論が行われた。この指針の文書は 2015 年半ばに入手できる予定である。

* GACVS の 15 年: 課題と機会:

15 周年を迎え、委員会は成果について振り返り、発展的な公衆衛生環境の点から見た新たな課題を示した。最初の GACVS の会議が 1999 年 9 月 14~15 日に行われて以来、委員会は年 2 回定期的に、必要であれば電話会議でも招集された。委員会の定例報告は各会議の後 WHO の疫学週報に掲載されたが、緊急の報告は別途オンラインに掲載され、概要は GACVS のウェブサイトから得られる。その設立から、委員会はワクチンの安全性の問題に関する 100 を超える報告書を作成した。GACVS の第一の役割は、科学的根拠に基づくワクチン接種の一部として利益やリスクを決定する政策立案者を支援するためのワクチン使用に関する評価である。GACVS のリスク評価は通常、専門家で構成された専門諮問グループ (SAGE)、生物製剤基準専門委員会 (ECBS) を含む WHO の諮問機関により行われる。

委員会の定例報告に加え、GACVS は緊急のワクチンの安全性の問題に対応して声明の発表も行う。最近では、GACVS は世界ワクチン市販後調査も行っている。委員会は、特に世界ワクチン安全性計画の開発への助言や、現在ワクチンの安全性の監視を行うための特有のツールの開発への助言を行っている。

計 39 人の専門家が現在まで GACVS に貢献しており、現在委員会は 15 人のメンバーで構成されている。26 名はヨーロッパ、北アメリカ、オーストラリア出身であるが、今までのメンバーは WHO の全ての領域の代表となっており、ワクチンの安全性に関する多様な現場での専門的技術を提供している。その中には疫学、統計学、臨床医学、薬理学、毒物学、感染症、公衆衛生、免疫学、ワクチン学、病理学、倫理学、健康製品規制を含む。更に GACVS のメンバーは年 2 回の会議に参加し、定例会議の中から選択されたトピックに関する記述の作成を通して委員会の活動に貢献している。

予防接種事業、管理機関、ワクチン接種を行う臨床医、ワクチン情報の専門家、市販後調査協力センターそして WHO の諮問機関委員会からの観点を含んだ GACVS の活動の妥当性についての見解が発表された。その議論では、GACVS が行った有益な指導として、2002 年の鼻腔内予防接種後の顔面神経麻痺 (ベル麻痺)、2004 年の伝染性海綿状脳症、2005 年の髄膜炎菌結合ワクチンとギランバレー症候群のような例を挙げた。他のワクチンは、新たな根拠が集積され、新たな見解に対応するよう時間をかけて調査や再訪問がされた。2002 年に最初に議論されたワクチンの防腐剤チメロサールの例が関心を集めた。

この議論は、発展的な取り組みの必要性を様々な領域で強調していた。特に、i) ワクチンの市販後調査の技術面の進化、ii) GACVS の運営に関連した過程の問題、iii) GACVS の見解の伝達、という点が考慮すべき事柄であった。技術面の課題としては、主に予防接種に利用できる新たなワクチン製品の増加によって、十分な安全監視システムなしにこれらワクチンを受けている人々が増大していることとされている。ワクチンの開発や製造方法は新たな技術や過程に基づいて発展している。

GACVS の過程において、委員会の独立性とそれぞれの専門家のレベルが高いことが、助言の信頼性と効果を維持する主な特徴である。委員は科学的根拠の再調査や発展的方法論に関してできるだけ高い基準を維持することの必要性についても強調している。

GACVS の伝達情報は、現在は WHO の疫学週報とウェブサイトを通して WHO の技術的専門識者に直接伝えられている。これらの識者は予防接種の管理者や保健省、監督当局、保健省内の専門家組織と予防接種諮問グループの政策担当者である。より多くの読者へそれらを広めるための構想と、反予防接種グループを阻止するための援助は、2003 年にワクチン・セーフティ・ネットの開設を通して始められた。GACVS は、ワクチンの安全性に関する忠実な情報が提供されるようにするために、良い情報提供のための基準として、信憑性、内容、アクセスのしやすさ、デザインに関する 4 カテゴリーを開発した。WHO はウェブサイトのこれらの基準を査定し、資料のリストを多様な言語で提供している。しかし、ワクチンの安全性の情報はより効果的な実践の開発・促進のために更に発展されるべきであり、WHO が公衆衛生的なリスクが重要視されている他の科学領域との調査を提案した。

GACVS の業務はよく確立されているが、現在の脆弱さのままでは危険である、と委員会は結論付けた。WHO が適切でタイムリーな活動を維持できるよう、より包括的な評価とワクチンの安全性の問題に対する独自の助言を確実にするための詳細な報告が提供されるだろう。

(伊藤咲季、大澤佳代、駒井浩一郎)