

今週の話題：

＜マラリアワクチン：WHOの見解文書-2016年1月＞

\* 序説：

加盟国に健康政策の問題についての案内を提供するという権限に従い、ワクチンや国際公衆衛生に影響をもつ疾患に対するワクチンの組み合わせについて、WHOは定期的に更新される一連の見解文書を発行している。これらの文書は、一般的に大規模な予防接種におけるワクチン使用に関するものである；疾患やワクチンの重要な背景となる情報を要約し、世界的なワクチン使用へのWHOの最新の見解を結びとじている。

文書は外部の専門家やWHOの職員によって査読され、WHOの予防接種に関する専門家で構成された戦略諮問グループ（SAGE）（<http://www.who.int/immunization/sage/en>）が推奨している。また、この文書はWHOのマラリア政策諮問委員会（MPAC）（<http://www.who.int/malaria/mpac/en/>）によっても査読、推奨されている。エビデンスの組織的な評価が行われている。有用なエビデンスの系統的な質を評価するためにGRADE方法論を用いた。エビデンスに基づく勧告の表には、SAGE/MPACの意思決定過程を反映している。ワクチンの見解文書の展開に伴った過程の説明は、

[http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf)で入手できる。

見解文書は、主に国の公衆衛生役員や予防接種計画の管理者が利用するために企画されている。また、国のマラリア制圧計画に情報を提供するためのものでもある。ワクチンの見解文書は、国際財政機関、ワクチン諮問グループ、ワクチン製造会社、医療機関、科学メディア、さらには一般大衆にも興味深いものとなるであろう。

これはWHOのマラリアワクチンに関する初の見解文書である。正の調整評価を受けた唯一のマラリアワクチン候補に関する有用なエビデンスに焦点を当てており、2015年7月に欧州医薬品庁（EMA）が出版した文書である。*Plasmodium falciparum* マラリアワクチンの将来的使用の勧告が、2015年10月にMPACによって議論されている；SAGE会議で示されたエビデンスは

<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html> で入手できる。

\* 背景：

疫学

最新のWHOデータによると、2015年に推定438,000人がマラリアで死亡した。この死亡の90%以上がサブサハラ・アフリカで起こっており、その他ではほぼ全てが東南アジアと南アメリカで起こっている。ほとんどの死亡例で*Plasmodium falciparum*（熱帯熱マラリア原虫）が原因となっている。死亡例の大部分は5歳以下のアフリカの子どもたちである。子どもの頃からマラリア感染が多く見られる地域に生活し、このような地域に住み続けている成人は、一般的にマラリアによる死の危険が低い。全世界で、2015年の臨床マラリアの新しい症例の数は約2億1,400万件であると推定されている。

*P. vivax*（三日熱マラリア原虫）はサブサハラ・アフリカを除いた流行地で最も広く蔓延している*Plasmodium*種である。ワクチン開発の試みとして、*P. falciparum*といくつかの*P. vivax*から病気を防ぐことに焦点が当てられた。

ある流行地では、マラリア原虫感染は一年を通して起こり、時に激しい季節的な増加を伴う。または、感染が各年の短い期間に限定され、主に降雨のパターンに左右されることがある。伝播の強さは、一般的に密集度と吸血の相関や蚊ベクターの生存率によって様々であって、蚊の生存率はベクターコントロールと同様に気温や湿度にも影響される。生態学的な要因や気候的な要因が多彩であることが原因で、ベクターの繁殖場所の数や蚊の生存に影響を与え、1つの国の中でもマラリア感染がかなり不均一に起こっている可能性がある。1つの国の中で、感染が非常に高いレベルで生じ、マラリアが子どもの死亡数の最たる原因である地域や、多様な感染がみられ、まばらな流行の発生が全ての年代に影響する地域、マラリア感染が少ないもしくは全くみられない地域があると思われる。

マラリアは*Anopheles*属の蚊（ハマダラカ）に刺されることで感染する節足動物媒介性の疾患である；ほんの少数の感染でも他の経路を経て伝播する（輸血や先天性の感染など）。約40種類の異なる*Anopheles*が世界的に重要であり、違った地域では違った種が蔓延している。主なベクター種の大部分が夕暮れから夜明けの間に吸血する。*Anopheles*属の蚊は水中で繁殖し、繁殖地の好みは種ごとに様々である。ある種は水たまりや足あと、用水路などの浅くて一時的に新鮮な水が集まる所を好む。一方で別の種は、産卵のために水田や水が新鮮で汽水性である沼地や潟湖、家庭用水のタンクなどを好む。ベクターがより長く生きられる（寄生虫が蚊の中で完全に成長できる時間がある）場所や、蚊が他の哺乳類よりも人間に吸血しやすい場所で伝播が強い。*P. falciparum*が蔓延していることに加えて、寿命が長いことや人間の血を好むことが、なぜ主にサブサハラ・アフリカでマラリアによる罹患や死亡が集中しているのかを説明できる大きな要因である。劣悪な住居事情で蚊に刺される機会が増え、臨床ケアへのアクセスが限られていて回復率が悪くなるのが、高い伝播力につながる重要な要因である。

マラリア寄生虫伝播の強さの測定は昆虫学的伝播率（EIR）によって算出され、これは一定の期間に

ある人が *Plasmodium* に感染した蚊に刺される平均数である。マラリアの流行地が違えば、年間の EIR の範囲は 1,000 以上であったり 1 以下であったりするかもしれない。強い伝播が起こる地域（年間 EIR が 20~30 以上）では、年間を通して大部分の子ども血液中に寄生虫が検出されるだろう。マラリア制圧法の規模が大きくなった結果として、このように非常に伝播率が高いアフリカ地域の数や範囲は実質過去 10 年以上にわたって減ってきている。

#### 病原体

いくつかの種の *Plasmodium* 寄生性原虫は自然条件下でヒトに感染することができる—*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* (卵形マラリア原虫), *P. malariae* (四日熱マラリア原虫), *P. knowlesi* (サルマラリア原虫)。自然宿主がオナガザルやブタオザルである *P. knowlesi* を除き、ヒトはこれらの寄生虫種の唯一の病原体保有生物として知られている。メスのハマダラカによって寄生虫のスポロゾイトが注入され、ヒトへのマラリア感染が成立する。寄生虫が血流に放出されて赤血球へ侵入した後、続いて肝細胞内での寄生虫増殖を伴った発育が 5~8 日間にわたって起こる。これらの細部内での増殖と、その後起こる細胞破壊はマラリアの臨床徴候を引き起こす。

#### 病態

*P. falciparum* の感染から最初の症状が現れるまでの時間でいうと、一般的な潜伏期間は免疫のない人であれば 8~14 日である。ある程度の免疫がある人では潜伏期間はより長くなる可能性がある。マラリア発症の頻度とマラリア病の特徴は、感染した人の年齢や遺伝的な要因、過去のマラリア感染から得た免疫応答などにより様々であり、感染の強さや季節性格差もいろいろである。感染のレベルと露出や感受性の程度によって、マラリアに晒された人が各年に 1 回、もしくは複数回の発症を経験するようである；同一の個人における *P. falciparum* の繰り返しの発症は一般的に再感染が原因であるが、一部のケースでは、不十分な抗マラリア治療による最初の感染の不完全な治癒が繰り返し発症の原因となっている。中程度の伝播や強い伝播が起こる地域では、子どもたちはマラリアに起因する熱性疾患を 1 年に 4~6 回経験する。*P. falciparum* 感染の罹患は、臨床的に他の類似疾患と鑑別することが難しい軽症の熱性疾患から、昏睡や呼吸困難、重度の貧血、または循環不全状態を伴った重篤な症状にまで及ぶ。特に幼い子どもや免疫を持っていない大人においては、24 時間のうちに軽症な状態から重篤な病態に変化することがある。

熱帯熱マラリアによる深刻な罹患率と死亡率は、感染した赤血球と関連する重大な臓器不全の隔絶に起因する。この隔絶は毛細血管障害に伴う脳症状や、赤血球破壊の亢進のために起こる重症貧血を合併した代謝性アシドーシス、低血糖、循環不全、また、年長の子供や大人に腎不全や肺水腫を引き起こす。

重症マラリアの発生とそれに関連する死亡率は、重症マラリアに特異的な症状や伝播の特徴、ヘルスサービスの利用、寄生虫と宿主の多様性に依りて異なっている。子供における重症マラリアの一般的な症状は、重症貧血、脳マラリア、または代謝性アシドーシスであり、これらが単独もしくは合併して起こる可能性がある。脳マラリアは、特に重症の呼吸器疾患を合併した時（代謝性アシドーシスを反映している時）に高い死亡率を伴う症候群である；年長の子供に頻発する。重症マラリア貧血は、特に年中通して感染が非常に多く見られる地域に住む小児に起こる。

妊婦のマラリアは流産や低体重児出産、死産、母体貧血の主たる原因である。妊娠後期で免疫を持っていない妊婦における重症熱帯熱マラリアは高い死亡率を示す（~50%）。

#### 診断、治療と予防

世界的に見ると、マラリアでの死亡数は 2000 年から 60% まで減少した。長期作用型殺虫剤含浸蚊帳 (LLINs)、いくつかの環境での屋内残留殺虫剤噴射 (IRS) の使用、品質保証済み迅速診断キットを用いた迅速診断 (RDTs)、高効能のアーテシミンを基剤とした併用治療 (ACTs) など、アフリカの多くの国々でかなりのマラリア制圧活動が行われてきた。これらの介入は費用対効果が高い。多くの状況において、これらは 2000 年からのマラリア発生率とマラリアによる死亡の少なくとも 50% の減少と関連し、マラリア流行が非常に多い地理的地域においてははかなり減少した。経済の発展を含む様々な要因が関わっているが、この減少の大部分は LLINs、IRS、RDTs、ACTs の大規模な展開からきたものである。しかし、多くの人や集団は未だこれらの介入が利用できていない。そして、WHO は現在の制圧法の差し迫った拡大を求めている。

ランダム化コントロール試験は、LLINs がマラリアの罹患率と死亡率の両方を減らすということを示した。合併症のないマラリア症例に対して、コ克蘭・レビューは殺虫剤含浸蚊帳 (ITNs; LLINs は当時使用していなかった) の 50% の効果を推定した。さらに、高い伝播が見られる地域の 5 歳以下の子どもの総死亡率に対して (蚊帳なしの場合と比較して)、ITNs の 17% の効果を推定した。IRS はマラリア伝播を減らすことや、いくらかの場合においては伝播を防ぐ効果が高い。2014 年に WHO アフリカ地区で 5,000 万人が IRS によって守られた。これは感染リスクのある人口のほぼ 7% にあたる。しかし、マラリアベクターのピレスロイドを含む殺虫剤への耐性が急速に広がり、LLIN や IRS プログラムの効果を損なわせる可能性がある。この耐性は主にピレスロイド系の殺虫剤によるものである。

ACTs は抗マラリア治療の推奨第一選択薬である。大メコン河流域で多剤耐性が出現したが、熱帯マラリアを有用な多くの ACTs に非耐性にするためには抗マラリア薬剤耐性のモニタリングが重要である。

妊婦と新生児のマラリア感染を予防するために、WHO は妊婦におけるマラリアの間の予防治療 (IPTs) を推奨しており、最初の 3 か月検診後の妊産婦検診 (ANC) 訪問 (最大月 1 回) で提供されるピリメタミン合剤の服用を伴う；この方針は多くのアフリカの国々で取り入れられた。WHO に推奨されたとおり、2014 年に報告国の間で全ての妊婦のうち 17% が 3 回の IPT 投与を受けた。

季節性マラリアの化学的予防法 (SMC) が定義された。マラリアシーズンの間、子どもに対する抗マラリア薬 (現在はアモジアキンを加えたスルファドキシナーピリメタミン) の全治療期間の間の投薬として、季節性マラリアの化学的予防法が定義された。マラリア疾患を予防するために、感染リスクが大きい期間を通して治療的な抗マラリア薬の血中濃度を維持するという目的で、SMC は伝播シーズンの間の月に 1 回、3・4 か月連続で施される。5 歳以下の子どもにおいて、SMC が合併症のないマラリアと重症マラリアの両方を 75% まで減少させることが明らかになった。WHO は 2012 年からサブサハラ・アフリカ中の季節性マラリアの伝播が多い地域に SMC を推奨している。そこでは毎年、3~59 か月の子ども推定 2,500 万人がこの介入の恩恵を受けることができた。2015 年には 9 カ国で SMC が実施された。

#### 自然獲得免疫

マラリアへの自然免疫は繰り返しマラリア感染に曝されることで段階的に獲得され、より重症な病態になれば急速に獲得される。そのため、最初に重症マラリアとそれによる死からの保護、次にマラリアでの病気からの保護、そしてさらに遅い段階では、顕微鏡で検出できる寄生虫血症からの保護というように、年齢が増加するにつれてできる進行性の保護がある。伝播率が非常に高い地域では、部分免疫を持つ小児期後期や青年期に急性熱性マラリアの発生があり、マラリアでの死亡は約 2 歳まで下がり始めている。

自然獲得免疫の根底にあるメカニズムは完全には明らかになっていない。小児期に獲得された免疫は妊娠で部分的に失われるが、これは最初の妊娠時や時に 2 回目の妊娠時に低体重児出産と母体貧血の頻度が高くなることを説明している。

マラリア流行地外に移住したり定期的なマラリア感染に複数年曝されなかったりすると、自然獲得免疫は実質的に弱くなると考えられている。有用な予防的介入の使用は自然獲得免疫の経時変化に影響する；効果的な予防法は自然獲得免疫の発達を遅らせようである。体液性エフェクターと細胞性エフェクターの両方への重要な役割が動物モデルで実証された。そして、自然のマラリア感染や下記に示されたワクチンを含む多くのマラリアワクチン候補の接種のあとに、人間に体液性免疫応答と細胞性免疫応答の両方が誘導される。

#### ワクチン

30 種類以上の *P. falciparum* マラリアワクチン候補が前臨床段階、もしくは臨床段階の評価にある。組み換えタンパク抗原を用いるアプローチと寄生虫の生活史の異なる段階を標的としたアプローチが開発されているが、RTS, S/AS01 ワクチンのみがフェーズ 3 の評価を完了し、正の調節評価を受けた。前赤血球段階と血中段階のマラリア寄生虫を標的とする組み換えワクチンの質、安全性、効果を保証するために、WHO は一組の原則を設けた。

RTS, S/AS01 ワクチンのフェーズ 3 試験は最初のワクチン接種時に、6~12 週と 5~17 か月という 2 つのカテゴリーの年齢の子どもを登録した。サブサハラ・アフリカ中で 11 の試験地をとった。研究対象は、4 回の RTS, S/AS01 投与を受ける群 (R3R)、1 回のコントロールワクチン投与後に 3 回の RTS, S/AS01 投与を受ける群 (R3C)、4 回のコントロールワクチンを受ける群 (C3C) に、1 : 1 : 1 にランダム化された。最初の 3 回は月一回の間隔で投与され、4 回目の投与は 3 回目の投与から 18 か月後に行われた。5~17 か月でワクチン接種されたグループは平均で約 4 年間追跡調査され、6~12 週でワクチン接種されたグループは約 3 年間追跡調査された。6~12 週のカテゴリーにおいて最初の 3 回のワクチン接種に用いられたコントロールワクチンは MenC 結合ワクチンであり、5~17 か月のカテゴリーにおいては狂犬病ワクチンであった。どちらのカテゴリーに対しても、4 回目に投与するコントロールワクチンとして MenC 結合ワクチンが用いられた。ワクチンの特徴と、この試験や RTS, S/AS01 が拡大予防接種計画 (EPI) に基づくワクチンと一緒に評価されたフェーズ 2 試験からの知見はあとの項に示されている。試験集団は介入グループとコントロールグループの両方において LLINs の適用率が高く、このようなネットの使用割合が約 80% であり、診断や治療機関へのアクセスにも優れていた。

#### ワクチンの特徴、内容、服用、投与、保管

RTS, S/AS01 は RTS, S 組み換え抗原に基づく前赤血球段階のハイブリッド組み換えタンパクワクチンである。RTS, S/AS01 はハイブリッドポリペプチドである RTS から構成されており、RTS は体液性 (R 領域) と細胞性 (T 領域) 免疫応答を誘導すると知られている *P. falciparum* のスポロゾイト周辺タンパク領域が共有結合的に B 型肝炎表面抗原 (S) と結合する部位である。この組み換え融合タンパク (RTS) は遊離 B 型肝炎表面抗原とともに *Saccharomyces cerevisiae* で発現し、RTS, S ウイルス様粒子を形成する。製

剤はAS01<sub>E</sub>アジュバントシステムと 25 $\mu$ gのRTS, Sから構成される。この最新のアジュバントシステムには、免疫調節性分子である 3-O-デスアシル-4-1 リン酸化脂質A (MPL) と *Quillaja saponaria* 樹木の樹皮由来であるサポニン (QS21) がリポソームとともに含まれている。RTS, S抗原は製剤され、凍結乾燥されて、投与前に液状のAS01 アジュバントシステムによって溶解される。したがって、薬の形態は粉末状 (RTS, S) や注入のために溶解させる懸濁液状 (AS01) に相当する。RTS, S抗原に加えて、粉末は以下の添加物を含んでいる: スクロース、ポリソルベート 80、リン酸水素二ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム無水物。MPLとQS-21 免疫増強成分に加えて、懸濁液には追加の添加物が含まれている: ジオレイルホスファチジルコリン (DOPC)、コレステロール、塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム。AS01 アジュバントシステム懸濁液の 2 回用量分のガラスバイアルで溶解させるので、近年このワクチンはRTS, S粉末の 2 回用量分のガラスバイアルとして製造されている。溶解させたあとの総量は 1mL であり、そのうち 0.5mLが筋肉内投与される 1 回のワクチン量である。RTS, S製剤やAS01<sub>E</sub>アジュバントシステムのどちらにも防腐剤は含まれていない。そのため、ワクチン接種期間の終わりが開封後 6 時間以内、どちらか早いほうでバイアルを廃棄すべきである。6~12 週の子どもにおいては大腿の前外側部に筋肉内注射することによって溶かした 0.5mLのワクチンを投与し、5~17 か月の子どもにおいては三角筋に投与した。ワクチンは 2~8°C で保存するのがよい。

#### 免疫原性

マラリア感染への自然暴露が RTS, S への応答を高めるという証拠はない。最近の研究では、ワクチンを接種した子どものマラリア発症は抗 CS 抗体ワクチン接種後の濃度と逆相関すると示されており、抗 CS IgG 応答は RTS, S/AS01 への保護の代わりとして提唱されている。しかし今までのところ、RTS, S/AS01 により誘導される保護の一般に認められた関連はない。

フェーズ 3 試験において RTS, S/AS01 はどちらの年齢カテゴリーの子ども (6~12 週と 5~17 か月) においても免疫原性をもっていた。フェーズ 3 試験での抗 CS 抗体の幾何平均力価 (GMTs) は、3 回目投与後の 1 か月間で最も高かった; 4 回目投与後の GMTs はこのピークレベルよりも低かった。ワクチン接種後に測定を行ったどの時点でも、6~12 週よりも 5~17 か月のカテゴリーのほうで GMT 値が高かった。

6~12 週の乳児は、可変的なレベルの既存の母体獲得性抗 CS IgG を持つが、乳児はマラリア感染に先行した暴露を通して CS 抗原への既存の自然獲得免疫を持たないか、ほとんど持たない。このカテゴリーの年齢において、ベースラインで抗 CS IgG が血清陽性である乳児 (優性に母体抗体であると思われる) は、母親から獲得した CS 抗体による干渉を立証する証拠と矛盾することなくワクチン接種後の抗 CS IgG 抗体が低いと示された。

6~12 週のワクチン接種された乳児において、3 回目の投与後 1 か月に達した抗 CS 抗体力価と臨床マラリアの発生の間にある関連のいくつかの証拠をフェーズ 3 試験が示した。ワクチン接種された 5~17 か月の乳児ではそのような証拠はなかったが、このグループではワクチン接種された 6~12 週の乳児より RTS, S/AS01 の最初のワクチン接種でおおよそ 3 倍高い IgG 抗体価を誘導した。免疫マーカーと疾患に対する保護の関連をさらに特徴づけるために追加調査が進められている。

\* 有効性:

#### マラリアの臨床診断

第三相臨床試験では、生後 5~17 か月において、初めの 3 回接種後 12 か月以上マラリアのすべての発症に対するワクチンの有効性が R3C と R3R すべてを通して 51.3%であった。3 回接種後 18 か月以上においては、有効性は 45.7%であった。試験期間全体 (中央値 48 か月フォローアップ) に対しては、R3C の 3 回接種計画を受けた対象者において有効性は 26.2%であった。R3R の 4 回接種計画を受けた対象者においては、ワクチン全体の有効性は 39.0%であった。32 か月までのワクチン有効性は 3 回接種グループ (男児 37%、女児 32%) と 4 回接種グループ (男児 43%、女児 35%) において女児より男児の方がわずかに高かった。

ワクチン有効性は、生後 6~12 週で初めてワクチン接種する群では生後 5~17 か月で始めてワクチン接種する群に比べて全ての段階において低かった。生後 6~12 週の乳児においては、初めの 3 回接種後のマラリア発症に対するワクチン有効性は R3C と R3R グループで全ての試験を通じて 32.9%であった。3 回接種後 18 か月以上では、有効性は 26.6%、中央値 38 か月フォローアップの試験全体に対しては R3C の 3 回接種計画を受けた対象者の中で 18.2%であった。初めの 3 回接種の 18 か月後の 4 回目の追加接種は有効性を 26.7%に増加させた。32 か月までのワクチン有効性は 3 回接種グループ (男児 10%、女児 30%) と 4 回接種グループ (男児 19%、女児 32%) において女児より男児の方が低かった。

最新の情報は、RTS, S 抗原に含まれる塩基配列と合わないマラリア原虫の遺伝子型に対するワクチンの有効性が示されている。ポイントは生後 5~17 か月においては遺伝子型と合わないものは合うものと比べてマラリアへのワクチン有効性は低いと推定されることである。マラリアの最初の感染のみ分析に含まれるように、公衆衛生に対する結果の解釈は難しい。

#### 重症なマラリア

生後5～17か月においては、初めの12か月の重症なマラリアの発症に対するワクチン有効性は44.5%であった。3回接種後の18か月以上においては、有効性は37.7%、R3Cグループの3回接種計画を受けた者は試験期間後全ての有効性の-2.2%であった。この結果は、3回接種だけでは重症マラリアの発症に効果がなく、初めの18か月における見かけ上保護的な効果は18か月から試験終了までの期間のケースの相対的な増加によって釣り合わされていることを示している。

重症なマラリアに対するワクチンの効果は生後6～12週の乳児が生後5～17か月に比べて常に低かった。前者では3回目のワクチン接種後の初めの12か月におけるワクチン有効性は38.5%であった。3回接種後の18か月の間は有効性は17.4%、R3Cの3回接種計画グループでは試験終了まで全体を通して有効性は16.0%であった。R3Rグループの4回接種計画を受けた者は試験終了までのワクチン有効性は20.5%であった。

#### その他の成果

生後5～17か月において、R3CとR3Rグループの3回目のワクチン接種後の18か月間はマラリアによる入院が41.7%減少した。R3Cの3回接種計画を受けた対象者では、すべての試験期間を通して入院に関連するマラリアに対する有効性は12.1%であった。R3Rの4回接種計画を受けた対象者では、すべての観察期間を通して入院に関連するマラリアに対するワクチン有効性は37.2%であった。生後5～17か月においてはR3CとR3Rの初めの18か月では入院に起因するすべての原因に対するワクチン有効性は19.1%、R3Rの4回目接種を受けた対象者では14.9%であった。マラリアが入院の原因として除外されたときには、ワクチン有効性はもはや重大ではなかったと予測される。

#### \* 保護の継続：

生後5～17か月において、自然獲得免疫に影響を与える1回目の接種後の多様な合間の開始時に、多様にランダム化された集団が、異なるマラリア感染の歴史を持つという発見から、ワクチンの有効性が分析されたときに、3回接種のマラリアに対する有効性のみが、3回接種の実施日から連続する6か月間下降した。初めの6か月間の有効性は67.6%、その後6か月間で38.9%まで次第に落ち、3回目の接種後30か月から試験の終わりまで、27.9%、13.9%、最終的には0.1%になった。

3回目の接種のあと18か月後のR3Rグループでは、RTS, S/AS01の4回目の接種後の6か月間は対照群(C3C)と比べてマラリア感染に対するワクチン有効性は42.9%であった。初めの3回接種後の6か月間では有効性は大体68%と予測されていたのとの比較は、4回接種後の有効性は初めの一連のワクチンに戻らないということを示している。4回目の接種後6～12か月の有効性は30.5%、4回目接種後12か月から試験終了までの有効性は14.6%のように、4回目接種後の有効性も同様に低下した。時間が経てば有効性が弱くなっていくという同じようなパターンは生後6～12週の乳児でも見られ、最後の接種後はどの段階においてもワクチン有効性は次第に低くなっている。

最後の接種後で分析してみると、生後5～17か月における重症なマラリアに対するワクチン有効性は3回目の接種後6か月で高く70.1%、しかし3回接種後の18～30か月で-47.9%、30か月から試験終了までで、-74.2%になった。3回接種のあと18か月後に4回目の接種を受けた対象者では、重症なマラリアに対する有効性は18～30か月で-6.0%、30か月から試験終了までで-22.7%であった。しかしながら、3回接種を受けたグループに有効性がなかったのに対照すると、4回接種を受けたグループにおいては、すべての観察期間を通して、総合して重症なマラリアに対する明白は有効性があった。注目すべきは、ワクチン部門にかかわらず、すべてのランダム化されたグループにおいて重症なマラリアがほとんど観察されなかったように、試験の最後までに、重症なマラリアの発生が減少した。

#### \* ワクチンの安全性：

生後5～17か月では、RTS, S/AS01を打った群(R3CとR3R)と、対照群(C3C)において3回のワクチン接種後30日以内に有害事象の起こった報告の割合は、それぞれ86.1%と86.8%で類似していた。考えられる症状の中で、痛み、ものうさ、いらいら、食欲不足、37.5度以上の発熱は対照ワクチンに比べ、RTS, S/AS01ワクチンの7日以内によく報告されていた。発熱は最もよく報告されており、対照群が13.4%なのに比べ、RTS, S/AS01ワクチンを接種したR3C、R3Rグループの3回接種で31.1%起こっていた。39度以上の発熱は対照群で1.1%に比べ、RTS, S/AS01ワクチンを受けた群では2.5%であった。RTS, S/AS01ワクチン接種グループの発熱は1回目の接種後よりも2回目、3回目の接種後により頻繁に起こっていた。発熱はRTS, S/AS01ワクチンを受けた子供の中で、4回目の対照ワクチンを受けたR3C群が11.0%、4回目の対照ワクチンを受けたC3C群が7.1%に比べて、4回目のRTS, S/AS01ワクチンを受けた子供の36.3%に起こっていた。

生後6～12週の乳児では、DTPwHepB/Hibワクチンと経口ポリオワクチンを併用接種し、RTS, S/AS01ワクチンと対照ワクチンの3回接種から30日以内に、望まない有害事象が起きた子供の割合はRTS, S/AS01ワクチン群で79.4%、対照群で81.3%と類似していた。痛みや赤み、腫れのような局所の症状の割合もRTS, S/AS01ワクチン群と対照群でよく似ていた。ものうさやいらいら、発熱のような全身反応の比率は対照群よりRTS, S/AS01ワクチン群の対象者によく起こっていた。繰り返す発熱は

RTS, S/AS01 ワクチン群でよく報告されており、対照群が 21.1%に比べて、RTS, S/AS01 ワクチン群は 30.6%であった。この年齢区分において一般的な考えられる反応源性の比率は後の RTS, S/AS01 接種によって増加しなかった。

生後 5~17 か月においては、最初の接種から試験終了まで (ICH 国際医薬用語集で使われる言い方で) 重篤な有害事象 (以下 SAEs) は RTS, S/AS01 ワクチン群が対照群に比べてわずかに少なかった。(R3R 群で 24.2%、R3C 群で 25.3%、C3C 群で 28.4%であった。) さらにこれはマラリア SAEs が除かれても同じであった。(R3R で 22.6%、R3C で 23.7%、C3C で 26.4%であった。) 生後 6~12 週乳児では SAEs の頻度は RTS, S/AS01 ワクチン群でも対照群でも類似していた。

RTS, S/AS01 ワクチンに対して、ワクチン接種後 7 日以内の熱性けいれんの危険性を加えると、2 つの安全な徴候 (髄膜炎、脳性マラリア) はその原因が知られていないために第三相試験で起こった。

生後 5~17 か月では、初めの 3 回接種後の 7 日以内の熱性けいれんの発生は、RTS, S/AS01 ワクチン群 (R3R と R3C) で 1000 回の接種に対し 1.0、対照群では 1000 回の接種に対し 0.5 であり、リスク比は 1.8 であった。けいれんを起こしたことのあるすべての子どもで、発熱が報告されている。

RTS, S/AS01 ワクチンの 4 回目接種後の熱性けいれんの発生は R3R グループで 1000 回接種に対し、2.5 であった。18 か月時に対照ワクチンのような髄膜炎ワクチンを受けた、4 回目の接種 (R3C) を除いた RTS, S/AS01 ワクチン群での発生は 1000 回接種に対し 1.2、18 か月時に対照ワクチンとして髄膜炎ワクチン (と初めの 3 回接種に狂犬病ワクチン) を受けた対照群 (C3C) での発生は 0.4 であった。

生後 6~12 週乳児では、初めの 3 回接種後 7 日以内の熱性けいれんの発生は RTS, S/AS01 ワクチン群 (R3R と R3C) で 1000 回接種に対し 0.16、対照群 (C3C) では 0.3 であった。RTS, S/AS01 ワクチンの 4 回目接種後の発生は 1000 回接種に対し 2.2 で、生後 5~17 か月区分と類似しており、R3C と C3C グループの髄膜炎ワクチン接種後の発生割合でも同じように低かった。

1 回目の接種から 20 か月後、髄膜炎は SAE として RTS, S/AS01 ワクチン群 (R3R と R3C) の 5~17 か月児で 5949 対象者中 16 人、対照群 (C3C) で 2974 対象者中 1 人報告されており、相対危険度は 8.0 であった。髄膜炎事例の中で 6 人 (R3R と R3C グループで 5 人、C3C グループで 1 人) が死亡した。4 回目の接種から試験終了までの期間、4 回目の RTS, S/AS01 を受けた群 (R3R) で 2 例、4 回目の RTS, S/AS01 ワクチンを受けていない群 (R3C) で 3 例、4 回目の接種に髄膜炎ワクチンを受けた対照群で 0 例加わった。これらの結果は偶然によるものかもしれない。髄膜炎には髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、結核菌を含む多様な病因があり、主なケースの病原菌はないと確認されている。ワクチン接種後の反応時間の症例レビューでは、どの接種に関しても一時的でないと明らかにされている。ランダム化された 3 つのグループにおけるワクチン群と対照群の髄膜炎発生の不均等は 6~12 週乳児では起こっていなかった。

生後 5~17 か月では、RTS, S/AS01 ワクチン群で対照群と比べて脳性マラリアのケースは増加していた。0~20 か月の結果から、2 対 1 のランダム化において、対照群 (C3C) の 6 ケースに比べて RTS, S/AS01 ワクチン群 (R3C と R3R) では 22 ケースの脳性マラリアが起こっていた。21 か月から試験の終了までの結果からは、1 対 1 対 1 のランダム化において、4 回接種の RTS, S/AS01 ワクチン群 (R3R) で 12 ケース、3 回接種の RTS, S/AS01 ワクチン群 (R3C) で 9 ケース、対照群 (C3C) で 4 ケースであった。脳性マラリアケースの中で、13 ケース (RTS, S/AS01 ワクチン群で 11、対照群で 2) が死亡した。過剰な脳性マラリアは、6~12 週乳児で RTS, S/AS01 ワクチンを受けた子供の中では見られなかった。これらの結果は偶然によるものかもしれない。

2 つの年齢区分において、ワクチンを受けていない女児に比べて、ワクチンを受けた女児はあらゆる原因による死亡が多かった。しかし、ワクチンを受けていない男児に比べると、ワクチンを受けた男児にはそのような傾向は見られなかった。年齢区分を通して、RTS, S/AS01 ワクチンの 3 回接種と 4 回接種の結果を合わせてみると、すべての原因による死亡率は男性においては対照群より RTS, S/AS01 ワクチン群の方がわずかに低かった。しかし、女性では 2 倍高かった。大部分は対照群の女性の死亡率の低さに起因する。これらの結果は偶然によるものかもしれない。

\* 併用実施:

RTS, S/AS01 ワクチンは乳児が定期計画後に無作為に RTS, S/AS01 とともに EPI ワクチンを受けた、つまり定期計画で RTS, S/AS01 の 2 回接種が DTwP/HepB/Hib+OPV とともに実施された、または 3 回目の接種が DTwP/HepB/Hib+OPV (0, 1, 2 スケジュール) とともに 1 か月後またはおおよそ生後 9 か月児ではしかと黄熱病ワクチン (0, 1, 7 スケジュール) とともに実施された 511 人の生後 6~10 週の乳児のいるガボン、ガーナ、タンザニアで無作為抽出された非盲検の第二相試験で EPI ワクチンとともに評価されてきた。

重篤な有害事象は 0, 1, 2 RTS, S/AS01 実施計画対象者の 33.5%、0, 1, 7 RTS, S/AS01 実施計画対象者の 27.6%、対照群の 28.7%で起こっていた。SAEs でワクチン接種に関連していると判断された者はいなかった。

初めのマラリア感染に対するワクチン有効性は1回目の接種の19か月後に評価された。3回接種後の初めの1年におけるEPIワクチンとの2つのRTS, S/AS01併用スケジュールでのRTS, S/AS01ワクチンの有効性に違いはなく、それぞれ58.7%であった。

非劣性の判断基準はすべてのEPIワクチンがRTS, S/AS01（B型肝炎、ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ、はしか、黄熱病）とともに与えられるときに比べて、RTS, S/AS01と併用されるときに現れてきた。

\* RTS, S/AS01 ワクチンの予測される効果：

RTS, S/AS01 ワクチン接種の効果は、第三相試験で予防されたケースと推定されたものや通常のEPIワクチン接種の際に実施されたRTS, S/AS01 ワクチンの効果を予測した数学モデルを使うことによって評価されてきた。試験の中でRTS, S/AS01によって予防されたと推測されるケースの数は、ワクチン接種を受けた1,000人の対象者に対して表現すると、対照群とRTS, S/AS01 ワクチン群のケース数の違いの合計であった。3回接種（R3C）を受けた、または4回接種を受けた（R3R）生後5～17か月の対象者では、研究終了までにマラリア感染を予防したと予測されるケースの数は1,000ワクチンに対し、それぞれ1363、1774であった。6～12か月児のR3CとR3Rグループでは、研究終了までにマラリア感染を予防したと予測されるケースの数は1,000ワクチンに対し、それぞれ558と983であった。1,000ワクチンに対して予防されたケースの最大の数は最も病気の負担の大きい場所にあったということである。RTS, S/AS01 ワクチンの4回目の接種の効果もこれらの場所で最も大きかった。

RTS, S/AS01の潜在的効果の4つの数学的モデルの比較は実行された。モデルはワクチン接種がマラリアコントロール介入と治療のすでにあるレベルに加えられたと仮定された。3回接種の90%、4回目接種の72%の想定された範囲で、すべてのモデルは10%から65%の熱帯熱マラリア原虫の寄生率（以下PfPR）を背景にRTS, S/AS01の重要な追加された公衆衛生への効果を予測していた。これらが高いマラリアの流行を和らげる中で、中心的な予言は4回接種計画における100,000ワクチンに対して予防された死が200から700に及び、5歳以上のワクチン接種をした子どものマラリアによる死亡の予防は10%から28%に及んだ。公衆衛生に対する効果や費用対効果は感染レベルの高いところでより大きくなる傾向があった。

モデルのうち2つはワクチン接種の二次的な効果も含めてデザインされた。これらのモデルは感染の一因となる全ての年齢における感染した個人の役割が与えられたある年齢のグループでワクチンの定期実施が限られたとき、少数の人々のみがRTS, S/AS01によって予防されると予測した。

すべてのモデルにおいて、RTS, S/AS01 ワクチンが、高い予防対策が実施された場所で、病気によってより影響を受けてきた年上の子どもたちのマラリア感染の年齢の変化を導くことを予測していた。しかし、総合的な利益は明確であると予測された。よく流行している場所では、この変化は中ぐらいまたはあまり感染していないところよりも早く起こると予測されている。年齢の変化は深刻でないマラリアのケースよりも深刻な病気により早く起こると予測されている。この予測された年齢の変化はマラリア予防介入でよくあることで、実際さらに言及された年齢変化はSMCのために予言された。

これらのモデルは生後5～17か月児の3回接種を受けた子どもの中で、終了時にまったく減少がなかったように、第三相試験で観察される深刻な病気の年齢変化の重要性は繰り返すことは出来なかった。つまり、モデルから深刻な病気の影響や死亡率について推測されることは、注意深く考えられる必要がある。

\* 費用対効果：

国の財政に最も影響を与えていた1980年から1995年のマラリアの経済的コストは740億ドルと推定され、数%程度国内総生産を減少させていたと推測される。RTS, S/AS01の費用対効果はより多く概説された比較モデルで評価された。4回接種スケジュールのRTS, S/AS01 ワクチン接種の定期実施の費用に関する4つのモデルが予測した中央値は、PfPR10%下で感染を減らすことができるので、PfPR10～65%で、1接種5ドルとすると予防された障害調整生命年に対して87ドルである。これらの予測は発展途上国で広く普及している他のワクチンに対して、予防された障害調整生命年に対するコストは矛盾していない。

1つのモデルがRTS, S/AS01と他のマラリア予防介入の費用対効果を比較した。予防的介入を考えると、1接種5ドルのRTS, S/AS01は、5歳以上の子どもの感染を減らすために長期残効型蚊帳（以下LLINs）または季節的なマラリア予防内服（以下SMC）の適切な方どちらか（LLINsを60～80%）を使用したときより費用対効果は低いようであった。より高い費用対効果が得られるのは殺虫処理済みの蚊帳（ITNs）で予防された障害調整生命年に対して、27ドルであった。60～80%LLINsの使用では、より広い範囲で行われることに比例して費用も、ますます大きくなり、範囲の減少は支出の増加による使用の増加へと返ってくる。つまり、もしRTS, S/AS01がLLINsやSMCが広い範囲での実施が達成された後であれば、モデルは中～高い感染のある場所でのRTS, Sの公衆衛生への大きな効果や高い費用対効果を示している。

\* WHOの立場：

WHOは特にサブサハラ・アフリカでマラリアの疾病率や死亡率の主な原因である熱帯熱マラリア原虫

(*P. falciparum*) の重要性と近年の疾患による負担を大きく減少させるためのマラリア管理対策の不可欠な役割を認識している。それにもかかわらず、これらの重大な拡大を除いて、マラリア感染、疾病率、死亡率は多くの地域で高いままである。予防をさらに充実させることが必要であり、新しい方法が必要とされている。

この書類で検討されている RTS, S/AS01 ワクチンは大規模な第三相試験で評価され、明確に規定された評価を受けてきた。しかしながら、不確実なことは定期使用での RTS, S/AS01 ワクチン流布の適否を評価するために解決される必要がある。重大な問題は、第三相試験の生後 5~17 か月で実証された予防が、特に新しい予防接種として必要とされる 4 回接種計画の必要性の見方において、定期ヘルスシステムの内容に当てはめられる限度があるということである。それゆえに WHO は広く国中での導入を検討する前に、認識のずれを解決するための試験の実施で RTS, S/AS01 の評価をさらに行っていくことを推進している。

第三相試験から得られた効果的なデータを踏まえると、若い年齢（生後 6~12 週）では RTS, S ワクチンの効果は低いため、WHO はこの年齢では RTS, S ワクチンの使用を勧めないことにした。

試験的实施の中で処理されるべきその他の疑問は性差による死亡率を含むすべての死亡原因に RTS, S/AS01 ワクチンが影響を与える範囲を含む。これらは試験での全体の低い死亡率のために第三相試験では適切に評価されなかった。第三相試験で髄膜炎や脳性マラリアの超過症例が見分けられるかどうかは、必然的に RTS, S/AS01 ワクチンに関連している。

WHO は中~高い感染が見られるサブサハラ・アフリカで、3~5 つの疫学的に異なる地域で、RTS, S/AS01 ワクチンの 4 回接種計画の試験的实施を行うことを勧めている。これらの試験的实施は段階的に計画されたデザインや、他のすでに証明されているマラリア管理対策、特に LLINs、簡易診断テスト (RDTs) やアルテミシニン併用療法 (ACT)、他の使用が可能な場所では SMC の進行中の広い範囲で、試験的实施が行われるべきである。試験的实施の場所の選択に関する追加考慮点は、Hib ワクチン、結合型肺炎球菌ワクチン、適切な場所では結合型髄膜炎菌ワクチンを含む可能性がある。

試験的实施は以下を可能にするために、十分な期間を通して、厳しい評価をもって、多くの対象者を巻き込んで行われるべきである。

あらゆる国でターゲットである年齢グループに対して、ヘルスサービス提供の一部として推奨される 4 回接種のマラリアワクチンを実施できる可能性の評価、つまり子どもの死亡率へのワクチンの影響の評価はワクチンが付随するマラリア介入として加えられたときのワクチンの影響を測る基準を含んでおり、年齢によって、つまり年齢や標準化されたケースの定義によって含まれる髄膜炎や脳性マラリアを強調させるようなワクチンによる良くない出来事の見張るものである。そして免疫感作の役割における系統的に寄せ集められた出来事、つまり一般に推奨されているマラリア管理対策への固執や、国境におけるヘルスシステムの役割や地域社会への参加は他のマラリア管理対策におけるワクチン実施の不都合な影響による出来事を含んでいる。

試験的实施スケジュールにおいては、マラリアワクチンは 4 週間に初めの 3 回接種が最短期間で行われ、それに続いて 3 回目の接種後 15-18 か月の間に 4 回目の接種が行われるべきである。1 回目の接種はできるだけ 5 か月に近い年齢で行われ、3 回目の接種は 9 か月までに終えるべきである。RTS, S/AS01 は国家予防接種プログラムの他のワクチンと一緒に併用実施することができる。

試験的实施より先に、一般の人々や保健従事者への適切な訓練やコミュニケーションツールが開発され、特にワクチンによる予防は不完全であり、今後他のマラリア管理対策を使い続け、発熱の場合は即座に保健医療を受ける必要があること、同様に子どもがワクチンを 4 回すべて受けることを保証することの重要性を強調して広めなければならない。

研究推奨シリーズはマラリアの予防接種に関する WHO 方略諮問委員会によって作成された。これらは RTS, S ワクチンの有効性を改良するために代わりとなる実施計画や他の方略の探索を含んでいる。

(立花慎吾、天見陽香、森山英樹、亀岡正典)