

今週の話題：

< Dengue 熱ワクチンに関する WHO 見解文書；2016 年 7 月現在 >

* 序論：

健康政策の問題を抱える国々のために、WHO は国際的な健康被害を与える疾患に対するワクチンの情報を、定期的に見解文書として発行している。これらの文書は疾患やワクチンに関する重要な情報がまとめられており、世界的に用いられているワクチンに関する、現時点での見解文書として結論付けているため、大規模な予防接種の実施において特に参考にされている。

見解文書は、外部の専門家および WHO のスタッフによって検討され、さらに予防接種の専門家で構成された戦略諮問グループ (SAGE) によって、審査および承認されている。エビデンスの評価は、GRADE 法という方法を用いている。決定までの過程は以下の URL を参考にされたい。(本文参照)

WHO が出している見解文書は、主に国家の公衆衛生の政策や予防接種プログラムへの適用を意図している。今回の見解文書は Dengue 熱に関する情報を提供することを一つの目的としている。また、ワクチンに関する見解文書は国際的な機関やワクチンの諮問機関、製造企業などに注目されるかもしれない。今回の Dengue 熱ワクチンに関する見解文書は WHO における最初の見解文書であり、規制当局によって登録されているワクチンのエビデンスのみを採用している。

* 背景：

・疫学的観点

Dengue 熱発症の WHO への報告数は、1996-2005 の 10 年間で 40 万人から 130 万人に増加しており、2010 年には 220 万人、2015 年には 320 万人に到達している。WHO や医療機関に集められた Dengue 熱に関する基礎調査を解析すると、全世界での Dengue 熱の年間発生率は 5,000 万~1 億人と推測されている。地域別にみると、アジアが最も報告数が多く、次に中南米、アフリカと続いている。2013 年において、320 万人が重症 Dengue 熱を発症、9000 人が死亡と推定した。

Dengue ウイルスは主にヒト-蚊-ヒトのサイクルの中で維持されている。主な媒介動物はヤブカ属 *ネッタイシマカ* であり、この蚊の生息地域は人間の居住地域とほぼ同じである。ヤブカ属 *ヒトスジシマカ* も同様に Dengue ウイルスを媒介している。ヒト以外にもサル-蚊-サルのサイクルが東南アジアや西アフリカで報告されているが、ヒト以外の霊長類からヒトに感染することは稀である。都市化に伴う媒介動物の拡大や媒介動物の拡大を予防する施策が不十分であったことが Dengue 熱感染の拡大に一部寄与している。しかし、Dengue 熱感染は都市部だけでなく、地方でも感染の増加が報告されている。さらに、人口増加やグローバル化、気候の変化といった要因が Dengue 熱の拡散を促進している。

人口構造や人口動態といった要素が年齢別の Dengue 熱発症に影響を与えていると考えられている。国ごとの Dengue 熱の統計的データでは、地方や地域のばらつきが十分に示されていない。標高などの地理的要因や、人口密度などの人口動態要因が影響を与えていると仮定するならば、隣り合った地域でも、Dengue 熱の発症件数に大きな違いがあるかもしれない。

・病原体

Dengue ウイルスはフラビウイルス科フラビウイルス属である。タイプは 4 タイプ (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4) であり、4 タイプ全てが世界的に分布していることが報告されている。特に、最流行地域においてはこの 4 タイプのウイルスがすべて存在していることが近年の研究で報告されている。

フラビウイルスは脂質エンベロープをもつ、一本鎖プラスの RNA ウイルスである。4 タイプのウイルスはアミノ酸が 60-75% しか一致しておらず、はっきりと異なったウイルスであるといえる。

ヒトに接触すると、Dengue ウイルスは樹状細胞内で複製する。血管に侵入した後、骨髄細胞系列であるマクロファージや単球、樹状細胞に感染する。肝細胞や内皮細胞に感染するという報告もある。このような血行性伝播は末梢器官への伝播のメカニズムと似ており、中枢神経系への感染も報告されている。

・疾患

Dengue ウイルスの感染のほとんどが不顕性感染である。潜伏期間は通常 4-7 日間とされているが、3-14 日間ともされている。多くの共通する徴候として、頭痛・後眼窩痛・筋痛・関節痛を伴う突然の発熱、顔面発赤、食欲不振、腹痛、吐き気があげられる。また、体幹や上肢、大腿部、足底、手掌面に斑点状、黄斑性の発疹がみられる。また、実験室で観察されたものではあるが、白血球減少症や血小板減少症も付随する症状として挙げられる。異なるタイプのウイルスに感染すると、同じような症状であってももう一度症状が出ると考えられる。現在、Dengue ウイルスによる慢性感染などは報告されていない。

臨床的な観点から、WHO は Dengue 熱を以下のように分類している

(i) 重症 Dengue 熱につながる "Warning sign" の有無

(ii) 重症 Dengue 熱

"Warning sign" とは、腹痛や吐き気、粘膜出血、倦怠感、不穏、2cm 以上の肝臓の肥大、急激な血小板の減少に伴うヘマトクリットの増大である。重症 Dengue 熱は、ショック症状に伴う血漿漏出や液体貯留に伴う呼吸困難、出血や臓器不全の重症化がサインとなる。(詳細は WHO の Dengue 熱ガイドラインを

参照。)

・診断、治療、予防

デング熱の診断は通常、血清データから診断する (MAC-ELISA, IgG ELISA, PRNT) か、もしくは分子法 (RT-PCR, NS1) を用いる。血清データでの診断は、感染しているウイルスの血清型決定を行うのではなく (PRNT は除く)、ほかのフラビウイルスとの交差反応の感度や標本サンプルとの感受性などを評価する。RT-PCR や NS1 は迅速かつ感度が高い (発症から 1-3 日で検査すると、感度は 80~90% である) 検査であり、感染のウイルス学的な証拠として考えられている。

現在、デング熱に対する有効な抗ウイルス薬は存在していない。臨床現場ではまず、血管内ボリュームの正確な把握をもとに、補液などによる対症療法が行われる。対症療法により、入院患者における致死率は以前 20% ほどだったものが、近年は 1% を下回っている。

デング熱の感染を予防またはコントロールする唯一の方法は、媒介動物の管理を行うことがあげられており、WHO もそれを推奨している。様々な先行研究において、介入による昆虫学的な観点の指標の減少は報告されているが、デング熱発生に対する、介入の効果を示すにはまだまだ報告数が不足している。先行研究における介入では、以下のように蚊が卵を産み付ける場所をなくすることが共通の目的として挙げられている。

- 大便などの固形廃棄物を適切に処理すること
- 蚊の産卵場所になりうる人工物の撤去
- 排水を貯める容器を定期的に空にし、清掃すること
- 排水を貯める容器への殺虫剤の使用や捕食動物の飼育
- 網戸の設置
- 長袖の衣服を着ること
- 殺虫剤や防虫剤の所持

・自然獲得免疫

デングウイルスを持った蚊に刺されることにより惹起される免疫反応は、はっきりとわかっておらず、宿主と 4 タイプのウイルスの相互反応により悪化することは解明されている。デングウイルス感染により高力価の中和抗体が誘導され、これは防御免疫反応の重要な要素であると考えられている。あるひとつのタイプのウイルスに対する免疫機構は長期間持続するが、異なるタイプに対する免疫機構の持続期間は平均で 2 年と報告されている。一度目の感染の際に誘導される型交叉性の応答は弱まっていくため、2 つめのタイプの感染のほうが重症化することが報告されている。2 つのタイプに感染した後は、すべてのタイプに対する型交叉性の防御免疫が誘発されるため、重症化することは稀である。2 つめのタイプの感染において、抗体依存性の増強や高サイトカイン血症、T 細胞の交差反応など様々な機序が示されているが、症状が重症化するメカニズムははっきりとわかっていない。

・ワクチン

いくつかの国において、デング熱のワクチン (CYD-TDV もしくは Dengvaxia) が登録されている。これらは 4 価の弱毒生ワクチンである。ほかのいくつかのワクチン候補は臨床試験の最中であり、2 つの 4 価の弱毒生ワクチンが第 3 相試験を行っている。WHO はデングウイルスの弱毒生ワクチンの有効性、安全性を保証することを推し進めている。

CYD-TDV は、CYD14 および CYD15 として知られているように、第 3 相試験の RCT により有効性が評価された。CYD14 はアジアの 5 か国 (インドネシア、マレーシア、フィリピン、タイ、ベトナム) 10,275 名 (2-14 歳) を対象に、CYD15 は中南米の 5 か国 (ブラジル、コロンビア、ホンジュラス、メキシコ、プエルトリコ) 20,869 名 (9-16 歳) を対象に、最初の予防接種において RCT が実施された。対象者はワクチン接種群: プラセボ群が 2:1 の割合になるようにランダムに割り付けられた。主要有効性エンドポイントとして、最後の予防接種から 13 か月間 (最初の接種から 25 か月)、病院ベースでは 4 年間の追跡を行った。

免疫反応の詳細な分析は 2 つのコホートで行われた。研究登録時に 1 つ、もしくは複数のタイプのウイルス血清において、PRNT₅₀ が 10 よりも多い対象者は血清反応陽性者とした。このことは、研究以前に 4 つのウイルスのうち、少なくとも 1 つのウイルスにさらされていたという証拠として解釈された。

・ワクチンの特徴、構造、調剤、投与、保管

CYD-TDV は予防薬であり、4 価の弱毒生ワクチンである。予防接種は 0.5mL を 6 か月ごとに計 3 回行うことが推奨されている。デング熱の流行地域に住んでいる 9-45 歳、または 9-60 歳に向けて、予防を目的とした CYD-TDV の使用が初めて承認された。2-5 歳の子どもを対象とした第 3 相試験において、安全性の懸念が示されたため、対象年齢は 9 歳以上としている。CYD-TDV に含まれている作用物質は、存在している 4 つのウイルスの遺伝子組み換えを行った、4 価の弱毒生ワクチンである。弱毒黄熱ウイルス 17 株の prM/E 領域をそれぞれのタイプのウイルスの配列に遺伝子を組み替えている。それぞれのタイプのワクチンの投与量は 10^{4.5} から 10⁶ CCID₅₀ の範囲内とした。

CYD-TDV は単回接種用、または複数回接種用（5回）の二剤型が供給されている。ワクチンは凍結乾燥されているため、単回接種の場合は0.4%、複数回接種の場合は0.9%の塩化ナトリウムが含まれる滅菌溶液により解凍する。解凍後、0.5mL/回を皮下注射する。希釈剤は、単回接種の場合はあらかじめ注射器に、複数回接種の場合は小瓶に入れて準備しておく。デングワクチンは免疫原性増強剤や防腐剤を含んでいない。CYD-TDVの保存可能期間は、2°C~8°Cの温度下であれば36か月である。滅菌溶液による解凍後、ワクチンの保存は光の当たらない、温度2°C~8°Cの環境が必要である。WHOの複数回接種の規約によれば、解凍したままで残っているワクチンは、6時間以内に廃棄するべきだと記されている。

ワクチンを製造している企業は、予防接種の際に、以下の項目を禁忌事項として挙げている。

- (1) デングワクチンやそれに類似したワクチン接種後に重篤なアレルギー反応が出たことがある場合
- (2) 先天的あるいは後天的免疫不全がある場合
- (3) HIVに感染しているあるいは感染している疑いがある場合
- (4) 妊婦あるいは母乳を与えている場合

また上記以外にも、発熱や急性疾患がある場合は予防接種を延期する。

・免疫原性

ウイルスによって誘発される中和抗体とデングウイルスの関係は示されているが、CYD-TDVによる予防に関しては、一般的に言われていることではない。

CYD-TDVは4タイプのウイルス全てに対して中和抗体を産生することが報告されている。血清反応陽性者の予防接種後のウイルス抗体価は血清反応陰性者と比較して、高かった。T細胞は黄熱ウイルスの非構造抗原に反応することと同様に、デングウイルスの構造抗原に反応することが報告されている。

第2相試験で集められたデータから、2回接種を受けた血清反応陽性者のほとんどが、4タイプのウイルスに対する抗原反応を示したことが分かった。逆に、血清反応陰性者においては陽性者と比較して、4タイプのウイルスに対する抗原反応が小さかった。さらに、3回目の接種を受けた対象者は2回接種を受けた者よりも、4タイプのウイルスに対する抗原反応が増加していた。反応陰性者は3回目の接種後も4タイプのウイルスに対する抗原反応は見られなかった。しかしながら、セロコンバージョンのみがウイルスへの感染を防ぐ徴候ではない。今現在、予防に関するさらなる研究が進められている。

各国規制当局は、年齢が16歳以上の対象者にワクチンを用いた研究を行うことについて賛同している。すでに流行地域に住む294名（18-45歳）を対象に安全性および免疫応答に関する研究が行われた。現在、有効性試験で対象とされていた年齢層以外の年齢を対象者として含んだ場合において、ワクチンの予防効果の報告はされていない。しかし、第2相試験において、ベースライン時での血清反応陽性者は年齢とともにその数が増加し、また予防接種後の中和抗体量が高値を示すことが報告されている。もし、ワクチンの有効性が現在報告されているよりも低い年齢である9-16歳を対象に報告されれば、流行地域に住む成人を対象とした場合、より有効性が高くなると考えられる。

・有効性

ウイルス学的に確認されたデング熱に対するワクチンの有効性が、CYD14とCYD15のサーベイランス活動期（登録後25か月）に評価された。プロトコール毎にウイルス学的に確認された症候性デング熱のいずれの血清型に対するワクチンの有効性も、CYD14で56.5%（95% CI 43.8%-66.4%）、CYD15で60.8%（95% CI 52.0%-68.0%）であった（3回接種後1か月から12か月まで）。いずれの臨床試験においても、ワクチンの有効性は血清型1（50.2%、95% CI 35.6%-61.5%）と血清型2（39.6%、95% CI 18.7%-55.2%）で血清型3（74.9%、95% CI 65.1%-82.0%）および血清型4（76.6%、95% 信頼区間 65.0%-84.4%）より低かった。変化しやすい疫学的条件やワクチンの接種年齢（CYD14では2-14歳、CYD15では9-16歳）にも関わらず、ワクチン有効性の推定値は2件の第3相試験でも類似していた。

ウイルス学的に確認された全ての血清型のデング熱に対するワクチンの有効性の推定は、上述のとおりプロトコール毎の分析や最初の投与から開始されている治療企図解析（ITT）において類似の値を示した。1回接種後25か月（ITT）において、ウイルス学的に確認されたいずれの血清型のデング熱にも対応できるように組み合わせられたCYD14とCYD15のために全体でプールされた推定値は、60.3%（95% CI 55.7%-64.5%）であった。ワクチンの効果は、最も低い年齢群である2-5歳（CYD14のみ）で33.7%（95% CI 11.7%-50.0%）と低く、最も高い年齢群で最も高かった〔CYD14では12-14歳の74.4%（95% CI 59.2%-84.3%）、CYD15では12-16歳の67.6%（95% CI 59.3%-74.3%）〕。ワクチンの有効性は、ベースラインで血清陽性の方が陰性者より高く、プールされたワクチンの有効性はそれぞれに78.2%（95% CI 65.4-86.3）と38.1%（95% CI -3.4-62.9）であった。臨床試験では、年齢と血清反応陽性との間には高い相関を認めた。

上記で報告されたワクチン有効性の推定値に関するサマリーは、第3相試験の全ての年齢の子供を含んでおり、現在適応されている年齢層に含まれない9歳未満を含んでいる。CYD14とCYD15にて9歳以上を限定した事後のプール解析が実施された。9歳以上の参加者に限定し、1回接種後25か月目においてプールされた有効性の推定値は、完全な試験を実施した集団の結果と類似している。9歳以上の集団

では、ウイルス学的に確認されたいずれかの血清型の Dengue 熱に対するワクチンの有効性は、65.6% (95% CI 60.7%-69.9%) であった。また、一部ベースラインとして有効性を評価した血清の状態は、血清陽性者で 81.9% (95% CI 67.2%-90.0%) 血清陰性者で 52.5% (95% CI 5.9%-76.1%) であった。

ワクチンの有効性は国によって異なり、メキシコの 31.3% (95% CI 1.3%-51.9%) からマレーシアの 79.0% (95% CI 52.3%-91.5%) までと幅がある。この有効性の変動は少なくとも一部にはベースライン時の血清陽性もしくは循環する血清型を反映しており、これらはいずれもワクチンのパフォーマンスに影響する。

第 3 相試験において 3 回接種を完了した割合がとても高かったため (90%以上)、各接種の 6 か月後以外は接種後の有効性を評価できなかった。適応年齢 (9-16 歳) でのプール解析において、ワクチンの有効性は 1 回目の接種と 2 回目との間で 70.8% (95% CI 58.1%-79.6%)、2 回目と 3 回目との間で 66.6% (95% CI 54.4%-79.9%) であった。3 回目とその 6 か月後では 62.4% (95% CI 51.4%-70.9%) であった。2 回目と 3 回目の接種に由来する追加防御が認められているものの、1 回目と 2 回目の接種後 6 か月先の防御効果は知られていない。2 回目と 3 回目の接種が有効性の持続に影響を与えているかもしれない、またベースラインにおいて血清陽性が陰性かでそれぞれ異なる効果を示すかもしれない。これらの研究のギャップは取り残されたままである。

結果的に入院に至ったもしくは入院せずに重症化したウイルス学的に確認された Dengue 熱に対するワクチンの有効性は、1 回接種後 25 か月の時点で、ウイルス学的に確認されたいかなる重症度の Dengue 熱と比べても高かった。入院が必要な Dengue 熱に対するプールされたワクチンの有効性は、全年齢の参加者で 72.7% (95% CI 62.3%-80.3%)、9 歳以上の参加者で 80.8% (95% CI 70.1%-87.7%) であった。ウイルス学的に確認された重症 Dengue 熱に対する同様にプールされた有効性推定値は、全年齢の参加者で 79.1% (95% CI 60.0%-89.0%)、9 歳以上で 93.2% (95% CI 77.3%-98.0%) であった。

1 回接種後の追跡 3 年目に、ある年齢群 (2-5 歳) で入院が必要な Dengue 熱のリスクの増加が確認された。これについては、ワクチンの安全性以降で議論する。

・ 防御期間

ウイルス学的に確認された様々な重症度の Dengue 熱に対するワクチンの有効性が、1 回接種後 1 年目と 2 年目に測定されている。現在、積極的なサーベイランスが再開されたので、1 回接種後 5-6 年のワクチン有効性を評価することができる。

異なる相の試験でかつ異なるサーベイランスシステムにも関わらず、Dengue 熱により入院した患者に関するデータ収集が試験を通して行われた。第 3 相試験の期間中での防御を評価するために、これらのデータが用いられた。適応年齢層 (9-16 歳) を含み Dengue 熱により入院した患者にとって、入院が必要な Dengue 熱に対する年間推定相対危険度は一般的には 1 以下に留まり、このことは、持続した防御保護機能を示唆している。全ての年齢群において、ワクチン接種者は非ワクチン接種者に比べ重症 Dengue 熱の相対危険度は、試験当初の 2 年間はそれ以降に比べて値が低かった。これらのデータは、すべての年齢群において防御機能が漸減する可能性を反映しているかもしれない。

・ ワクチンの安全性

CYD-TDV による局所かつ全身的な有害反応は、他の弱毒生ワクチンの記録内容に匹敵する。最終的な処方とワクチン接種スケジュールを用いた多様な臨床試験による安全なデータが、流行地および非流行地の 9-60 歳の年齢集団で蓄積されている。予測される全身性の反応が CYD-YDV 接種群で 66.5%、プラセボ群では 59% に起こった。予測される全身性の反応のうち最も一般的なのは、頭痛 (>50%)、倦怠感 (>40%)、筋肉痛 (>40%) であった。発熱は 18 歳-60 歳の CYD-TDV 接種者の 5%、9 歳-17 歳の接種者の 16% に見られた。

予測される全身反応のほぼ 10% がグレード 3 であり、それらのほとんどが頭痛と発熱に関連していた。予測される注射部位の反応が CYD-TDV 接種群で 49.6%、プラセボ群で 38.5% に起こった。予測される注射部位の反応の中で最も共通していたのは痛みで、18 歳-60 歳の CYD-TDV 接種者では 45.2%、9-17 歳の接種者で 49.2% であった。全ての予測される注射部位の反応のうち、1% 未満がグレード 3 であった。第 3 相試験では、深刻な有害反応の数は CYD 群とプラセボ群で類似していた (それぞれ CYD14 で 5% と 6%、CYD15 で 4.1% と 4.4%) YF17D バックボーンによる急性多臓器不全または神経系障害のリスクが仮定されているが、現在までに事例は見つかっていない。

院内サーベイランスの期間中に、最も若い群 (CYD14 のみに含まれる 2-5 歳の年齢層) からシグナルが現れた。1 回接種後の 1 年目と 2 年目では、2-5 歳の群でワクチン接種者とプラセボ群間での入院が必要な Dengue 熱の相対危険度は 0.6 であった (いずれの年も統計学的な有意差はなかった)。1 回接種後の 3 年目では、CYD-TDV 群では 15 の入院事例がみられたが、プラセボ群 (2:1 でランダム化) では、1 事例であり、相対危険度は 7.5 (95% CI 1.2-313.8) であった。4 年と 5 年後では、相対危険度はそれぞれ 1.4 (95% CI 0.6-4.0) と 1.5 (95% CI 0.3-15.2) に減少した。現在までの全試験期間中の累積相対危険度は 1.3 (95% CI 0.8-2.1) より大きかったが、統計学的に有意な差は見られなかった。反対に、

より年齢が高い群（6-8、9-11、12-16歳）では、試験期間中に一貫して入院リスクの増加がみられなかった。同様のパターンは重症デング熱でも見られ、試験に参加した2-5歳に対する院内サーベイランスのフェーズで、より大きな点推定を伴った。

2-5歳の子供における知見は偶然による可能性は低い。この結果に対していくつかの仮説が示されている。より若い年齢層の多くを占める血清陰性の子供達では、ワクチンはデングウイルスに初めて暴露された際にあたかも2回目に感染したように血清陰性の接種者を刺激するといった無症候性の自然感染として機能している可能性がある。また、より若年の子供（<5歳）は観察されたリスクの増加に寄与するかもしれない。適応基準として6-8歳の子供を予防措置として除外し、適応年齢を9歳として開始することが決定された。ワクチン接種は年齢に関わらず効果がない、もしくは理論的には初回接種時に血清陰性者においては入院や重症デング熱になる将来的なリスクを増加させる可能性があるかもしれない。もしそうなら、高い伝播地域では、人口レベルでのデング熱が減少しても血清陰性者へのリスクは増加するかもしれない。試験デザインによってデータは限られるが、免疫原性のサブセットから集められ、継続中の第3相と第2b相試験で5年以上にわたって追跡されたデータによると、9歳以上の血清陰性者でリスクが高まるといったエビデンスは示されなかった。一方で、9歳未満の血清陰性者ではリスクが高まることが示唆されている。

・同時接種

以前に、適応年齢範囲外の子供を対象として同時接種に関する研究が実施されている。CYD-TDVがYFワクチン、DTa-IPV/Hib、MMRと同時に接種されたが、安全上の問題（データはワクチンの同時接種と単独接種で比較可能）や、免疫原性プロフィールがCYD-TDV単独と同時接種の両方で良好であるといった結果は明らかにされなかった。成人でYFワクチンの同時接種した研究（スケジュールは現在の0/6/12か月スケジュールとは異なる）では、血清型4への反応が弱いことを明らかにしている。流行地において、ヒトパピローマウイルス（HPV）、破傷風トキソイド、低量ジフテリアワクチンとの同時接種の安全性と免疫原性を評価する臨床試験が計画されている。

・CYD-YDV ワクチン接種プログラムの推定効果

定期的な予防接種プログラムに組み込まれた際のCYD-TDVの潜在的効果を予測する幾つかの数学的モデルの比較が実施されている。モデルの仮説は次のとおりである。1) ワクチンは無症状の自然感染を模倣し、全ての血清型に対し一次的な交差防御を提供する。2) ワクチン接種前にデング熱に暴露されたかに応じて、その後長年にわたって症候性で重篤なデング熱を経験する可能性を緩和する。また、モデルはデング熱対策と治療がなされている地域でワクチン接種が実施されることを想定している。9歳を対象とした3回接種が80%カバーされていると想定して、モデルの全てが中等度から高度伝播地域（抗体保有率が9歳で50%以上）において、CYD-TDVの普及が全体的なデング熱の減少につながる事を明らかにした。ワクチンの効果は高度伝播地域（抗体保有率が9歳で70%）で最も高かった。そこでは、モデルが予測する症候性および入院が必要なデング熱の減少は30年間で10%-30%の範囲であった。

全てのモデルが、かなり低い程度の伝播地域（9歳の抗体保有率が10%）においては、9歳でのワクチン接種はデング熱による入院割合を増加させる可能性が高いと予測した。一部のモデルについては、9歳の抗体保有率が30%でも同様の影響があると予測した。この予測はモデルで用いられた重要な仮説、すなわちワクチン接種は無症候性の自然感染として機能し、血清陰性者がデングウイルスに初めて暴露された際に、あたかも2回目に感染したような状態になるという仮説による。人口集団の多くがデングウイルス感染を2回経験していないような低い伝播地域では、ワクチン接種はデング熱の発生率増加を引き起こす可能性がある。この結論に基づく仮説は、今日までに集められた臨床試験データでは立証または論破されていないが、このモデルは現在活用できる試験データに見合うものである。

・対費用効果

CYD-TDVの対費用効果が、上記で概説したモデル比較の中で評価されている。ワクチンの調達と運搬費用は不明である。そのため、この分析はCYD-TDVのワクチン接種を完全に受けた人当たりの費用として示された。回避できた1DARYは、デング熱を予防する代替介入戦略や少なくともデング熱が流行している一部の国で使われている代替ワクチンに対する費用をベンチマークとした上で、規範ケースをUS\$2000で見積もられた。このベンチマークに対して、9歳の抗体保有率が50-90%の範囲にある地域では、一人当たりの完全なワクチン接種の総費用がUS\$15から40未満であった場合にのみ公衆衛生費負担者の視点から、一人当たりの完全なワクチン接種の総費用がUS100\$からUS150未満だった場合は社会的な視点から費用効果があると予測した。しかし、モデル比較の結果は地域の指標に基づいているため、現地の政策決定を知らせるためにその国特有の分析の代わりに用いるべきではないことに留意すべきである。

* WHO の立場：

各国は、疫学データで高い疾病負担を示している地理的環境（国家や地方）においてのみCYD-TDVデングワクチンの導入を検討すべきである。ワクチン接種の対象集団を決める際には、公衆衛生への影響

と対費用効果を最大限にするために、抗体保有率によって測定されるいずれかの血清型のデングウイルスによる事前感染率が、ワクチン接種の対象となる年齢集団において約 70%以上とすべきである。抗体保有率が 50%~70%のワクチン接種は容認できるが、予防接種プログラムの効果は低いかもしいない。ワクチン接種の対象となる年齢集団における抗体保有率が 50%以下のときは、ワクチンは推奨されない。ワクチン導入のための抗体保有率の基準は、血清陽性者と比較したときに血清陰性者に対する CYD-TDV の機能が異なることに基づいている。50%以上の抗体保有率は、第 3 相臨床試験が実施された設定を反映している。第 3 相試験の 9-16 歳の参加者では全体の抗体保有率は約 80%であった。ワクチン接種を検討している年齢集団の抗体保有率が低い場合には、CYD-TDV の使用は有効性が低いことやワクチン接種された血清陰性者において重症デング熱の長期リスクの可能性があることから推奨されていない。年齢層別の血清調査は現時点でワクチン接種に適した集団を選別する最善の方法であるが、ワクチンに関する政策決定の推進に地方の年齢層別のサーベイランスデータが使われる可能性がある。できれば、抗体保有率、サーベイランスのデータ、プログラムの要因を組み合わせる対象となる集団を決めるべきである。

デングワクチンの導入は、包括的なデング熱制御戦略の一部として実施されなければならない。それには良好に機能し持続的な媒介動物の抑制、エビデンスに基づいた全てのデング熱患者のための医療的ケアのベストプラクティス、強力なデング熱のサーベイランスが含まれる。ワクチンの導入には、ターゲットとなるコミュニケーション方略を伴わなければならない。導入に関する政策決定には国レベルの慎重なアセスメントが求められ、現地の優先順位の考慮、国および地方のデング熱の疫学、国独自の投資に対して予測される影響や対費用効果、支払い能力と予算への影響を含むものである。導入の際には、国ごとに予防接種後の有害事象を監視および管理するために、少なくとも最小限の容量を備えた機能的医薬品安全性監視システムをもつことが推奨されている。また、ワクチン接種を検討している国々は、入院が必要な重症デング熱を経時的かつ一貫して検出し報告できるデングサーベイランスシステムを持つべきである。

CYD-TDV が導入された場合には、0/6/12 か月のスケジュールで 3 回接種する必要がある。しかし、簡易化したスケジュールが同等もしくはそれ以上の防御機能を引き出しうるかどうかを判断するためには、さらなるエビデンスが必要である。もしワクチンの投与が何かしらの理由で遅延した場合は、投与間隔を 6 か月としつつ、ワクチンコースを仕切り直しすべきである（再開しない）。予防接種スケジュールが 12 か月間であることから、より良いワクチンのモニタリングを可能にするためには、各国が適所にワクチン接種を追跡するためのシステムを持つべきである。

CYD-TDV は、2-5 歳の年齢集団において入院が必要な重症デング熱のリスク増加と関連がみられることから、現在の表示に従って 9 歳以下の子どもに CYD-TDV を接種することは推奨されていない。定期的なワクチン接種の対象となる年齢は国ごとに決めるべきであり、それは対象となる年齢集団におけるワクチン接種の効果とプログラムの実現可能性が最大限になることを基盤に考えるべきである。一部の国では成人におけるデング熱の発生率が高く、そのような国では定期的なプログラムの中で、45 歳までの集団に対するワクチン接種を検討してもよいかもしれない。

上記で概説した基準に沿った設定で 9 歳児に定期的な CYD-TDV ワクチン接種プログラムを導入することは、今後 30 年以上にわたって症候性で入院が必要なデング熱を 10-30%減少させるという結果が期待されている。9-17 歳の子どもに対する一回限りの追加接種キャンペーンは、9 歳児を定期接種プログラムと同じだけしか症候性および入院が必要なデング熱を予防しないことが多くのモデルで予測されているものの、もし追加的な効果を望み、費用面で問題がなければ、より高い年齢層を対象とした追加接種のキャンペーンを検討してもよいかもしれない。

生ワクチンと非生ワクチンの同時接種による免疫学上の妨害のリスクはとても少ないと考えられている。そのため、これらと他の非弱毒化生ワクチンとの同時接種は差支えないとされている。学校単位で実施される予防接種プログラムの関連費用を減らすためには、同時接種が望ましいかもしれない。

デング熱の集団発生への介入としての CYD-TDV はまだ研究されていない。集団発生の際には全体的なデング熱制御戦略の一部としてワクチンの 3 回接種が導入されるかもしれないが、ワクチン接種が継続的な流行の経過に大きな影響を与えることは期待されていない。集団発生時には、いかなるワクチンの展開も、定期プログラムのデング熱ワクチン導入の際に推奨されている抗体保有率の基準を満たしたエリアにおいてのみ実施されるべきである。

現時点で妊婦や授乳中の女性を対象にしたデータが十分でないため、これらの集団に対する CYD-TDV の接種は推奨されていない。しかし、臨床試験中に偶然に行った妊婦に対する予防接種から得られた限られたデータからは、胎児や妊婦に害を及ぼすといったエビデンスは得られなかった。そのため、予防接種の対象となっている出産適齢期の女性が妊娠検査を受ける必要はない。

HIV 感染者やそのほか免疫不全者におけるデータが今後の研究によって利用可能になるまでに、HIV 感染者や易感染者に対する CYD-TDV の使用は推奨されない。現時点では、旅行者や医療従事者に対する

ワクチン接種も勧められていない。

デング熱に臨床的に類似した新興感染症の側面からと世界でデータが不足または存在しない地域があることから、デング熱のサーベイランスは強化されるべきである。地域間でデータを共有し比較可能性を高めるために、標準化された症例定義を用いることが奨励されている。CYD-TDV 接種者の血清学検査における偽陽性結果が増加していることから、可能な場合には診断検査はウイルス学的検査に置き換えられるべきである。

CYD-TDV に関する研究と疑問の解明が残されている。接種間隔を減らすか短くすること及び妊婦への安全性に関する研究は優先度が高い。抗体保有率に関するデータが利用できない地域でワクチン接種を促進するためには、質が高い年齢層別サーベイランスを基盤とした疫学的データを評価するアプローチにより、年齢ごとに見込まれる抗体保有率を推定する必要がある。流行国でワクチンが導入されるにつれて、投与量と防御期間によるワクチン効果の判断とワクチンプログラムの長期的な影響に関する研究の優先度は高くなるだろう。しかし、ワクチン接種の集団効果を監視するためにサーベイランスデータを用いることは課題であることに留意すべきである。それは、デングウイルスの伝播が年々変化しやすく、期待するデング熱に対するワクチンの効果よりも大きいことが考えられる。特に血清陰性者でワクチン接種した者において、重症デング熱の発生を経時的に監視するための特別な研究がおこなわれる必要がある。

(鳥澤幸太郎、中山未央、小野玲、小寺さやか、柱本照、井澤和夫)