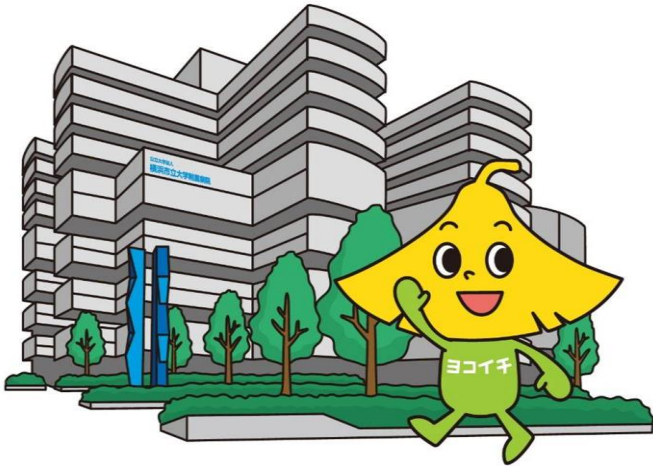


正念場の風しん対策、 maternal vaccinationの現在地について

テーマ: 感染症から胎児・新生児・乳児を守る

令和6年日本産婦人科医会 記者懇談会
2024年1月10日 日本記者クラブ



日本産婦人科医会常務理事
横浜市立大学大学附属病院
産婦人科診療教授
倉澤健太郎

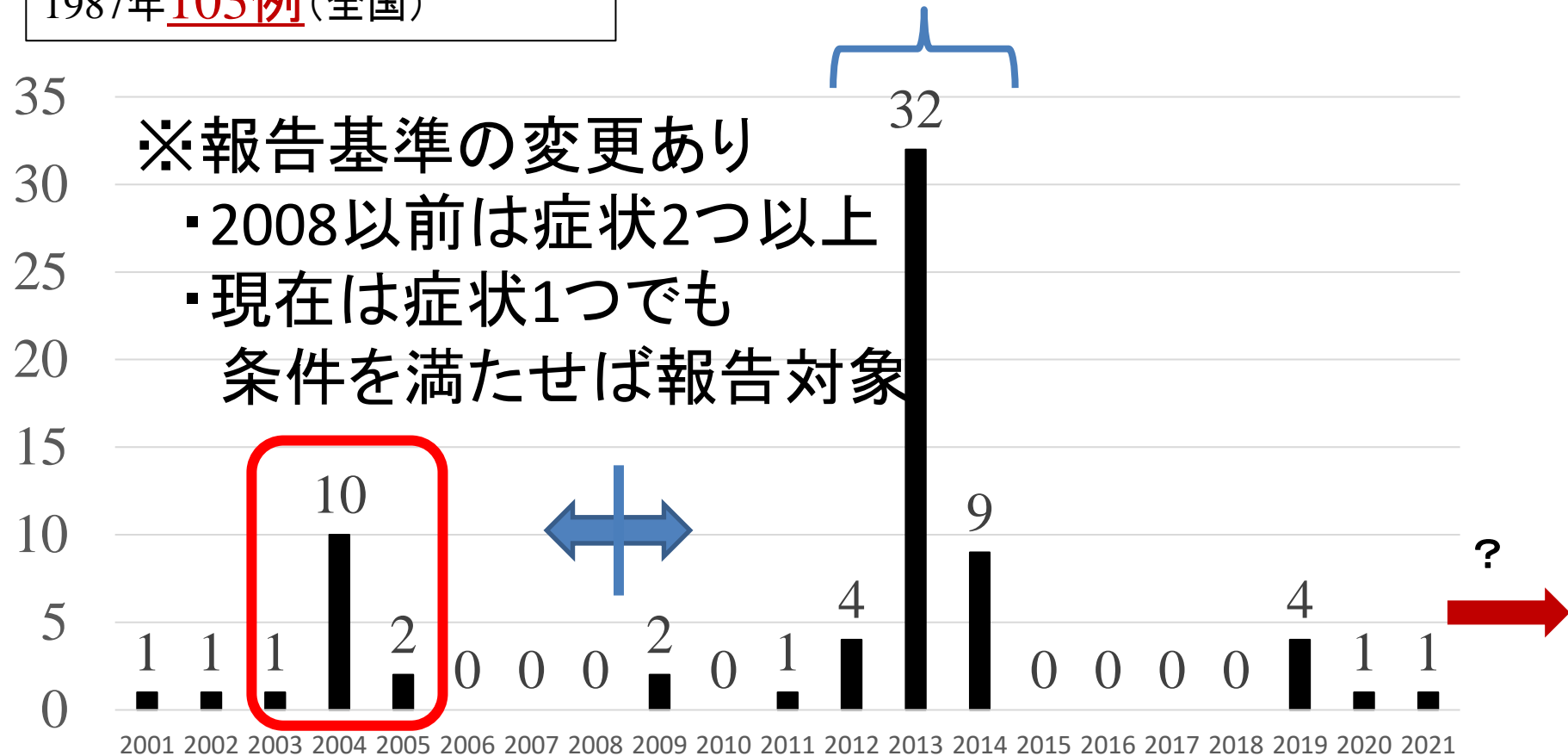
kuraken@yokohama-cu.ac.jp



先天性風疹症候群の報告数

(参考)
1965年 408例 (沖縄のみの数)
1987年 103例 (全国)

2013年前後で
45例のCRS報告



風しんに関する特定感染症予防指針

- 第一目標

早期に先天性風しん症候群の発生をなくすとともに、平成三十二(2020)年度までに風しんの排除を達成することを目標とする。

なお、本指針における風しんの排除の定義は、麻しんの排除の定義に準じて、「適切なサーベイランス制度の下、土着株による感染が一年以上確認されないこと」とする。

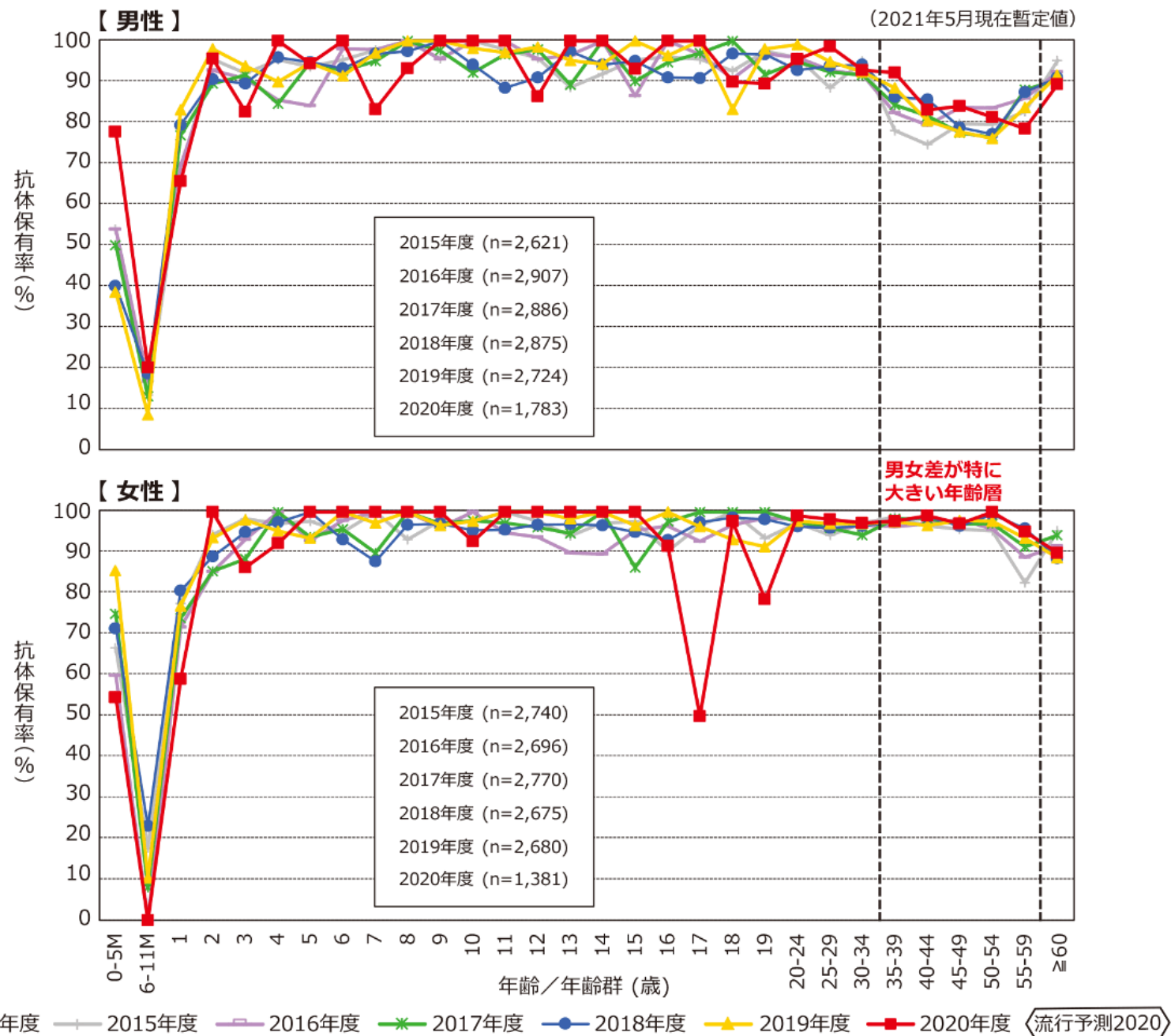


図2. 風疹HI抗体保有状況(抗体価1:8以上)の調査年度別比較—2015~2020年度感染症流行予測調査

近年の風疹，CRS（先天性風疹症候群）

- 2003年から2004年にかけて風疹流行，CRS10例報告（旧報告基準）
- 2004年9月「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」（平原分担研究班）
- 2006年 幼児へのMRワクチン接種が2回に
- 2008年 全数把握疾患の対象となる
 - 麻疹と同様，診断したらただちに届出を
- CRS報告基準の改定
 - （旧）症状2つ以上で報告 → 1つでも報告対象

今もなお、成人男性が 風しんワクチン定期接種の対象です

- 現在の風疹の感染拡大を防止するためには壮年期の男性に蓄積した感受性者を早急に減少させる必要がある
- このため、厚生労働省は2019年～2021年度末の約3年間にかけて、これまで風疹の定期接種を受ける機会がなかった昭和37年4月2日～昭和54年4月1日生まれの男性を対象に、風疹の抗体検査を前置した上で、定期接種(A類)を行うことを発表した(期間は延長された)。

MRワクチン定期接種

- 第1期:1歳
- 第2期:小学校就学前の1年間

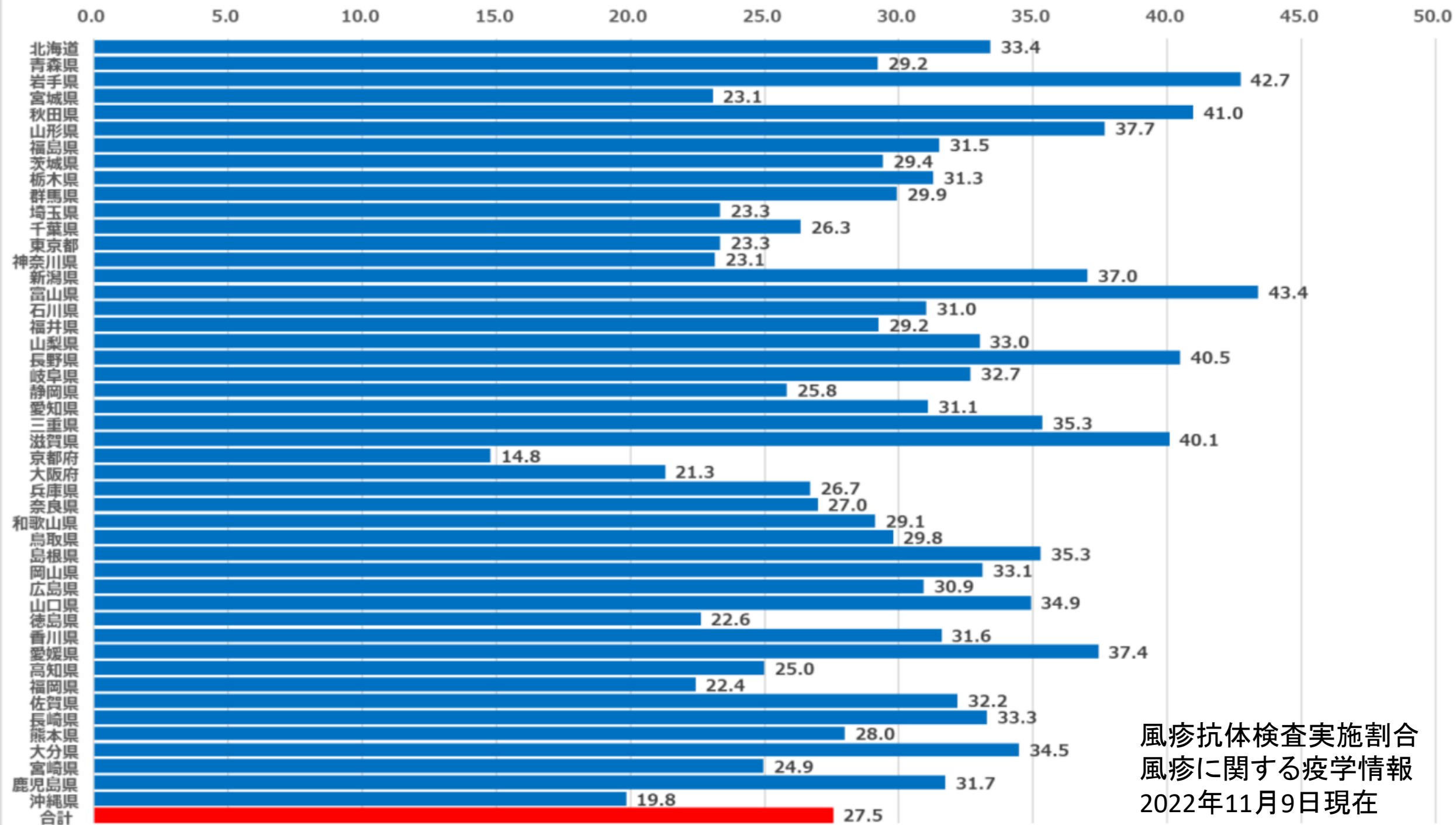
現在の
定期接種

- 第3期:中学1年生
- 第4期:高校3年生
- 第5期:成人男性
 - 昭和37(1962)年4月2日
 - ~昭和54(1979)年4月1日生まれの男性

※2012年までの
時限措置(終了)

※2024年度末まで

延長はされましたが、、、



風疹抗体検査実施割合
 風疹に関する疫学情報
 2022年11月9日現在

風しんの日イベント2022年度

ゲスト： 為末大、椎木里佳、犬山紙子

専門家： 多屋馨子、佐々木周作

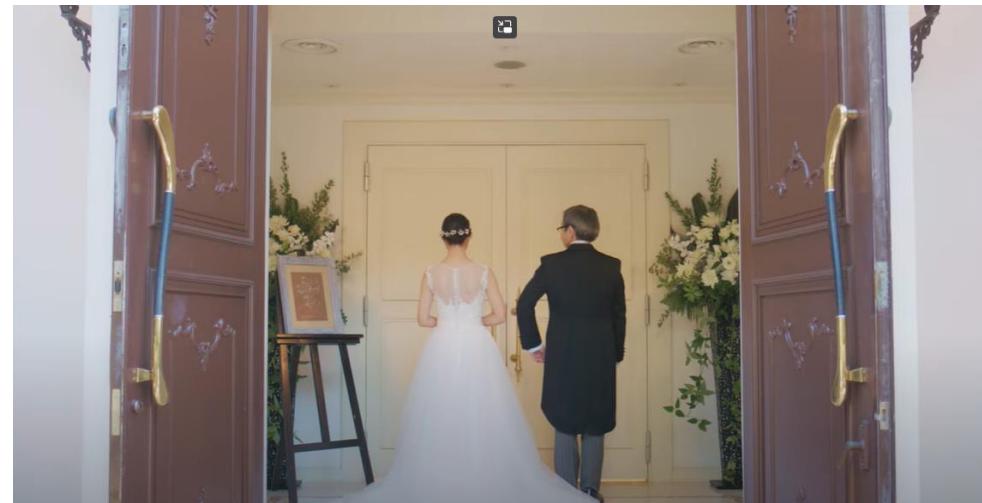
進行： 大竹文雄(大阪大学特任教授)

- 風しんとはどのような感染症か？なぜ今問題なのか？
- どうすれば、43歳から60歳の男性に抗体検査を受けてもらえるのか
- その際、行動経済学的な研究成果を紹介しながら、今回作成した2つの啓発ビデオを紹介する。

<https://youtu.be/3ERXIr885IA>

<https://youtu.be/JE3FTVkkLxw>

- さらに、啓発を進めていくためにはどうすればよいかをゲストと議論していく。
- その上で、「遥かなる甲子園」の舞台についてのビデオを紹介してアイデアを広げていく。
- 企業での取り組みも紹介しながら、最終的に新たな提案をゲストからいただく。



風しんの抗体検査受検・ワクチン接種 | ウエディング篇



風しんの抗体検査受検・ワクチン接種 勸奨 | オフィス篇

第5期定期接種もあと1年ちょっと

- 2013年の風疹流行とCRS発生，そして2018年に繰り返し流行が起きていることは、残念です。当事者やご家族の無念は察するに余りあります。
- わが国をはじめ世界で風疹を排除され，CRSが発生しない日に向けて活動を続けます。
- 啓発については、従来方法から行動経済学に基づいたものを取り入れて効果的に行いたいと考えています。
- 2024年2月にも風疹の日にちなんでイベントを予定しています（今後告知）。
- みなさまのお力添えをいただければと思っています。

妊婦に接種可能なワクチン

- インフルエンザ
- 新型コロナウイルス
- 百日咳
- RSV(←NEW！)



RSウイルス感染症 妊婦向けのワクチン承認
へ 厚労省専門家部会

2023年11月28日 4時52分

Maternal Vaccination

CURRENT STATUS,
CHALLENGES AND
OPPORTUNITIES

Need for Maternal Vaccination

- Pregnant women are more vulnerable to serious infections
- Vaccination schedules for infants typically start 2 months after birth, creating an immunity gap

Vaccinated mothers are less likely to develop disease

Maternal antibodies are transferred to the fetus

Maternal antibodies reduce infection rates in infants up to 6 months of age (until the infant is eligible for routine immunization)

Vaccines for Pregnant Women

Recommended

- Nonviable vaccines:**
- Seasonal influenza
 - COVID-19
 - DTaP/Tdap

Contraindicated

- Viable Vaccines:**
- Measles, mumps, and rubella

Coverage of Maternal Vaccination

	Japan	US	UK
Seasonal Influenza	27.0%–53.5% [*]	61.2% [†]	42.3% [‡]
COVID-19	73.6% [§]	16.3% [¶]	28.5% [¶]
DTaP/Tdap	No studies	56.6% [†]	>60.0% ^{**}

Study Period: ^{*}September 2013–March 2018 (six studies); [†]April 2020; [‡]2015/16 influenza season; [§]October–November 2021; [¶]December 2020–May 2021; ^{**}March 2020–July 2021; ^{††}March 2016.
COVID-19, novel corona virus disease of 2019; DTaP, diphtheria, tetanus toxoid, and acellular pertussis; Tdap, tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis; UK, United Kingdom; US, United States

CONCLUSION

Current coverage for maternal vaccination is still low globally, mainly because of vaccine hesitancy among pregnant women. The government, drug regulatory authorities, and healthcare professionals must educate pregnant women about the effectiveness and safety of maternal vaccines and encourage vaccination when the benefits outweigh the risks.

Effectiveness and Safety of Maternal Vaccination

Vaccinated vs Unvaccinated Women:

- Reduced rate of infection and hospitalization
- No increased risk of spontaneous abortion, stillbirth

Babies born to vaccinated vs unvaccinated mothers:

- Reduced rate of infection and hospitalization
- Reduced morbidity and mortality
- No increased risk of preterm birth, low birth weight and congenital anomalies

Vaccine Hesitancy Among Pregnant Women

Lack of understanding of infectious diseases and their outcomes

Fear of adverse reactions to vaccine

Reluctance for out-of-pocket expense

Lack of government endorsement

Measures to Improve Maternal Vaccination

Providing access to accurate sources of information

Recommendation by obstetrician

Year-round availability of vaccines

Government subsidy

THE JOURNAL OF Obstetrics and Gynaecology Research

Invited Article | [Open Access](#) | CC BY-NC-ND

Maternal vaccination—current status, challenges, and opportunities

Kentaro Kurasawa

妊婦に対するワクチン接種を推奨する際の障壁

- ・必要性
- ・有効性と安全性
- ・ためらい
- ・正しい情報
- ・在庫管理
- ・専門家や政府の推奨

妊婦に対する百日咳ワクチン (3種混合ワクチン)接種について

✓3種混合ワクチンDTaP (DPTワクチン)
(トリビック®; ジフテリア,破傷風,百日咳)

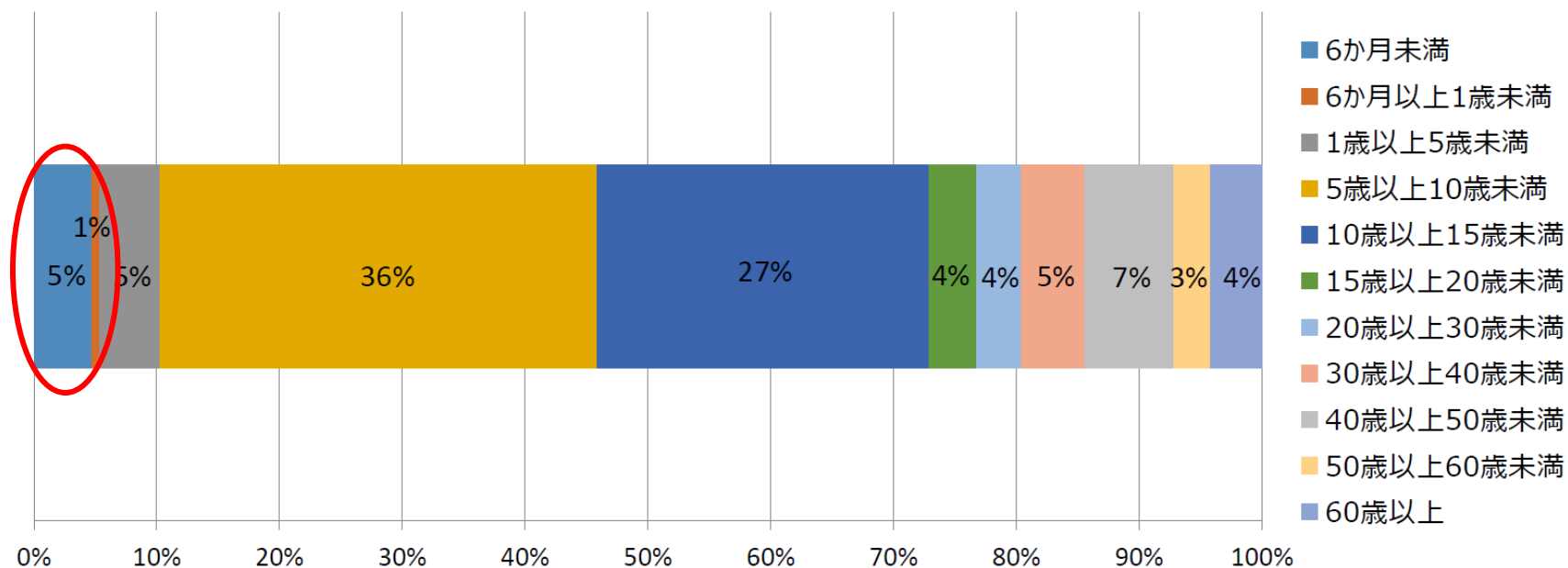
百日咳

- 百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) によって起こる急性の気道感染症
- 症状は長期間続く咳嗽で、特有のけいれん性の咳発作を呈する
- 本邦では従来より生後3か月からの予防接種(2012年までは沈降精製百日せき・ジフテリア・破傷風混合ワクチン(DPT)が、以降はこれに不活化ポリオを加えたDPT-IPV)が定期接種として乳児に接種されてきた。
- しかし、百日咳ワクチンの免疫効果は3-4年で減弱し、既感染者も再感染し、発症する事がある。
- 先進国では青年・成人の感染者が感染源となり、家族やワクチン未接種児に感染し、時に重症化することが問題となってきた。

何故今百日咳なのか？

- 日本国内では正確な感染者数が把握されていなかった
- 2018年1月1日に、百日咳は5類感染症に指定
→全数把握対象となった事で、
日本国内での感染状況が明らかになってきた。

届出ガイドラインの診断基準を満たした 百日咳患者症例(*) (n=15,974)の各年齢群の割合 (2019年第1週～第52週)



(*)百日咳 感染症法に基づく医師届出ガイドライン（初版）に則った症例のみを抽出

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/610-disease-based/ha/pertussis/idsc/7994-pertussis-guideline-180425.html>

1歳未満849例 6か月未満748例 3か月未満405例

百日咳

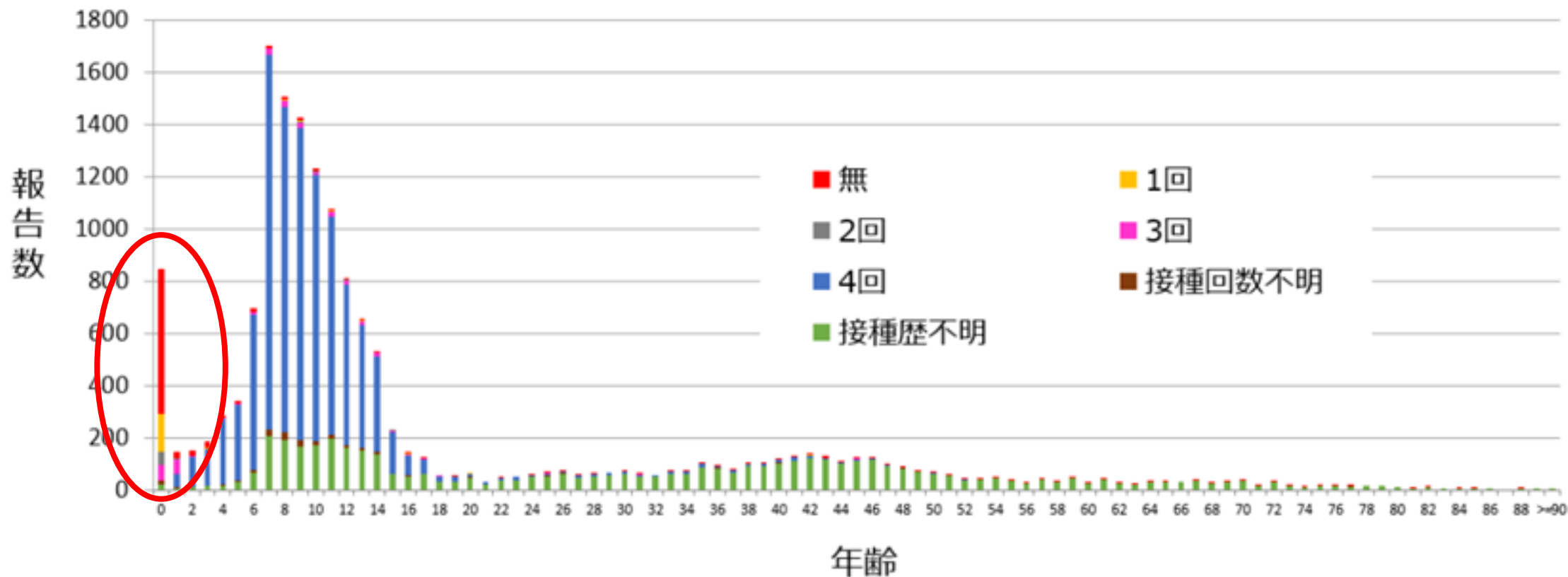


図 1. 百日咳症例の年齢分布と予防接種歴（2019 年第 1 週～第 52 週）（n=15,974*）

(*)百日咳 感染症法に基づく医師届出ガイドライン（初版）に則った症例のみを抽出

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/610-disease-based/ha/pertussis/idsc/7994-pertussis-guideline-180425.html>

6か月未満症例の感染経路 (2019年第1週～第52週) (n=771)

推定感染経路	N (重複あり)	%
母親	109	14
父親	145	19
同胞	294	38
祖父母	45	6
家族内その他	27	4

家族内その他の内訳：いとこ(10)、おば(7)、おじ(7)、甥または姪(3)

上記以外：家族内不明 151(20%)、その他 7(1%)、不明 136(18%)

6か月未満症例の臨床症状・臨床経過 (2019年第1週～第52週) (n=771)

●NESID記載の症状

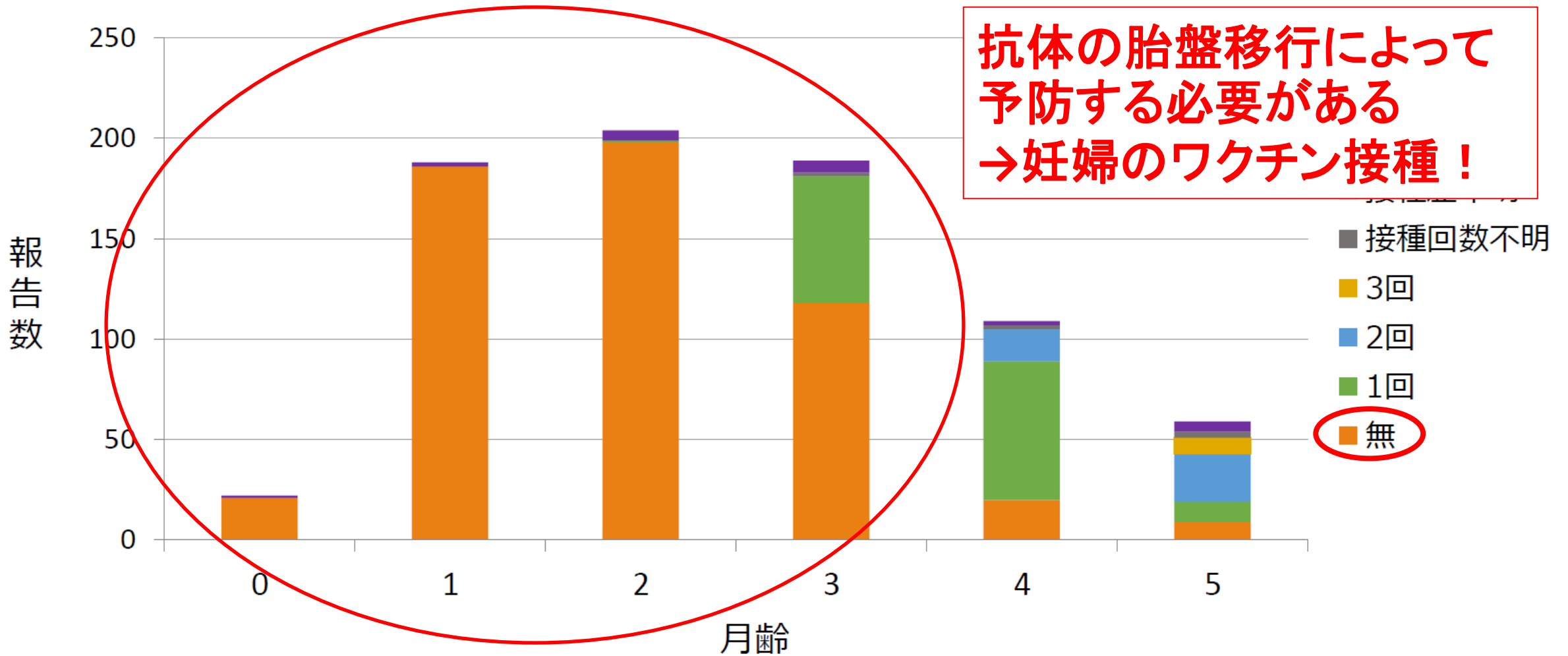
症状	N (重複あり)	%
チアノーゼ	217	28
無呼吸発作	163	21
肺炎	28	4
痙攣	2	0.3
脳症	0	0

上記以外で報告数が多い上位3症状

持続する咳	660	86
夜間の咳き込み	616	80
スタカート	386	50

●NESID記載の転帰：死亡 1例 入院率 26%

6か月未満症例の月齢別報告数(ワクチン接種歴別) (2019年第1週～第52週) (n=771)



海外でのワクチン接種推奨状況

- アメリカ CDC(疾病管理予防センター)
- WHO(世界保健機構)

全妊婦に対する3種混合ワクチンの接種を推奨

- イギリス

2012年に多数の新生児乳児感染者が発生し、

政府主導の緊急ワクチン接種プログラムがスタート

⇒1年間で全妊婦の60%が接種し3か月未満の感染が80%減



CQ101

百日咳は新生児や乳児早期では重篤化が高いがワクチンで予防が可能な疾患の一つである。

そのためWHOやアメリカなどでは経胎盤的抗体移行を期待して全妊婦に妊娠中の百日咳ワクチン接種を推奨している。現在我が国で百日咳に対して承認されているワクチンは定期接種でもちいられるDPT-IPVとDPTがある。DPTは2018年より成人にも接種適応拡大され、妊婦に対する取り扱いには有益性投与となっている。

はじめて記載された！

百日せきワクチン

- 日本で百日咳に対して承認されているワクチン

- ✓ 4種混合ワクチンDTaP-IPV: 小児用

- (ジフテリア, 百日咳, 破傷風, 不活化ポリオ)

- ✓ **3種混合ワクチンDTaP** (DPTワクチンとして知られている)

- (トリビック®; ジフテリア, 破傷風, 百日咳)

昔からある3種混合ワクチンです。乳児の定期接種としては上記の4種混合に置き換わりつつありますが、供給は持続しています。

2018年2月、成人への接種が可能となりました。

不活化ワクチンであり、妊婦へも安全に接種できます。

ワクチンの副反応について

✓局所症状:

紅斑74.9%、腫脹72.6%、掻痒感59.2%、
疼痛56.1%、熱感51.6%、硬結45%、発疹1～5%未満

✓その他:

発熱・頭痛・発疹掻痒症(いずれも5%以上)

倦怠感・腋下痛1～5%未満

妊婦に対するRSVワクチン 接種について

✓ RSVワクチン（アブリスボ®）

RSウイルス

- RSウイルス感染症 (respiratory syncytial virus infection) は、RSウイルスの感染による呼吸器の感染症
- 感染してから2～8日、典型的には4～6日間の潜伏期間を経て発熱、鼻汁などの症状が出現。多くは軽症で自然軽快するが、細気管支炎、肺炎へと重症化することもある。初感染乳幼児の約3割では咳が悪化し、喘鳴、呼吸困難などが出現する。重篤な合併症として注意すべきものには、無呼吸発作、急性脳症等がある。生後1か月未満の児がRSウイルスに感染した場合は、非定型的な症状を呈するために診断が困難な場合があり、また突然死に繋がる無呼吸発作を起こすこともある。
- 重症化の可能性があるハイリスク症例については、遺伝子組換え技術を用いて作成されたモノクローナル抗体製剤であるパリーブズマブ (Palivizumab) の投与がある。RSウイルス感染症の流行初期に投与し始めて、流行期も引き続き1か月毎に筋肉注射することにより、重篤な下気道炎症状の発症の抑制が期待できる。

Q9. 予防方法はありますか？

- A9. 60歳以上を対象としたワクチンが承認されており、今後市場流通が開始される予定です。また、以下の対象者については、遺伝子組換え技術を用いて作成されたモノクローナル抗体製剤であるパリビズマブ (Palivizumab) の投与があります。RSウイルス感染症の流行初期に投与し始めて、流行期も引き続き1か月毎に筋肉注射することにより、重篤な下気道炎症状の発症の抑制が期待できます。

- ・在胎期間28週以下の早産で、12カ月齢以下の新生児及び乳児
- ・在胎期間29～35週の早産で、6カ月齢以下の新生児及び乳児
- ・過去6カ月以内に気管支肺異形成症の治療を受けた24カ月齢以下の新生児、乳児及び幼児
- ・24カ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患の新生児、乳児及び幼児
- ・24カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児*
- ・24カ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児*

*本剤の添付文書では、投与に際しては学会等から提唱されているガイドライン等を参考とし、個々の症例ごとに本剤の適用を考慮すること、とされています。

なお、パリビズマブ製剤の投与は保険適用となっています。

近年のRSV発生状況

図1.

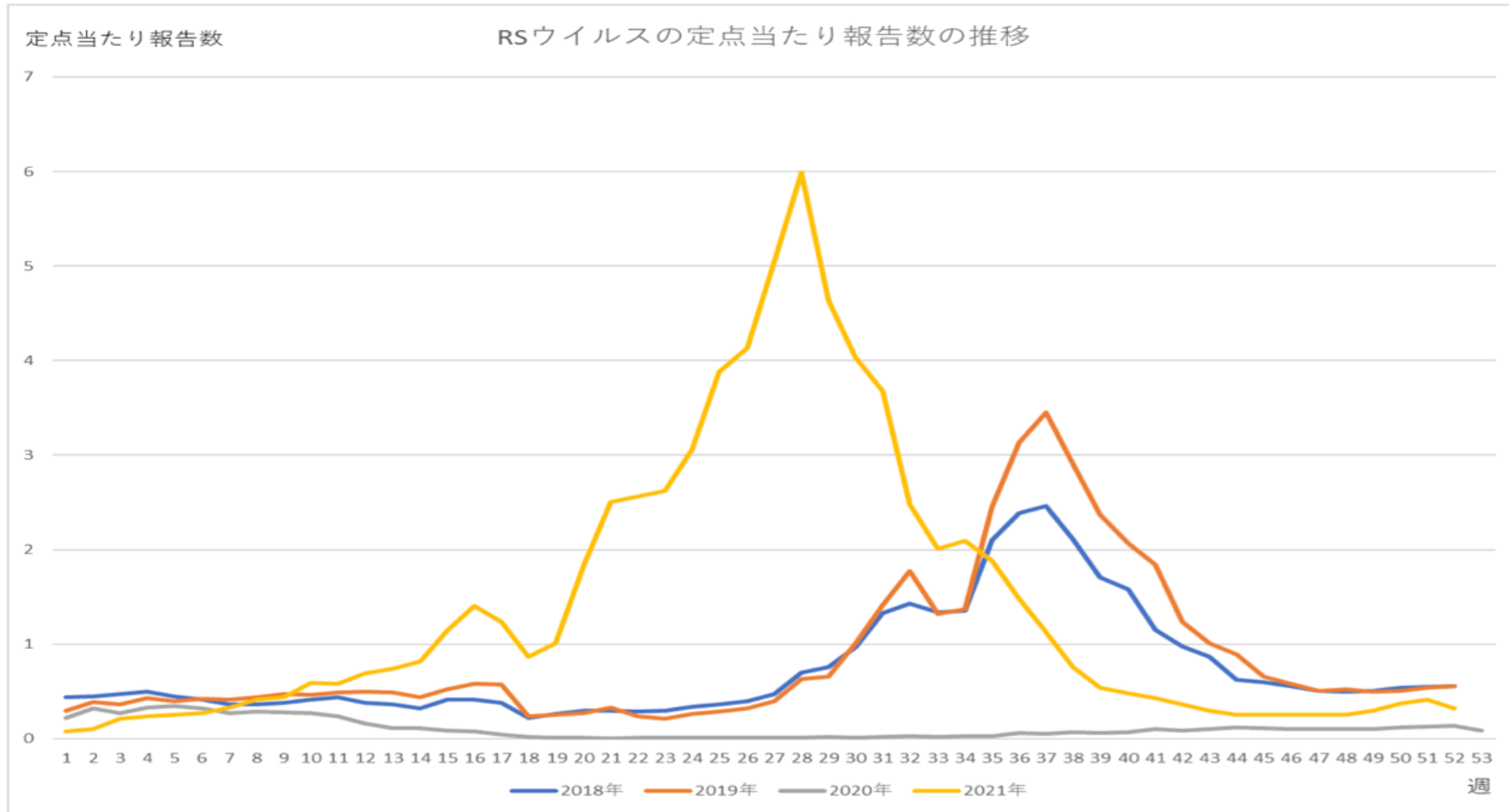
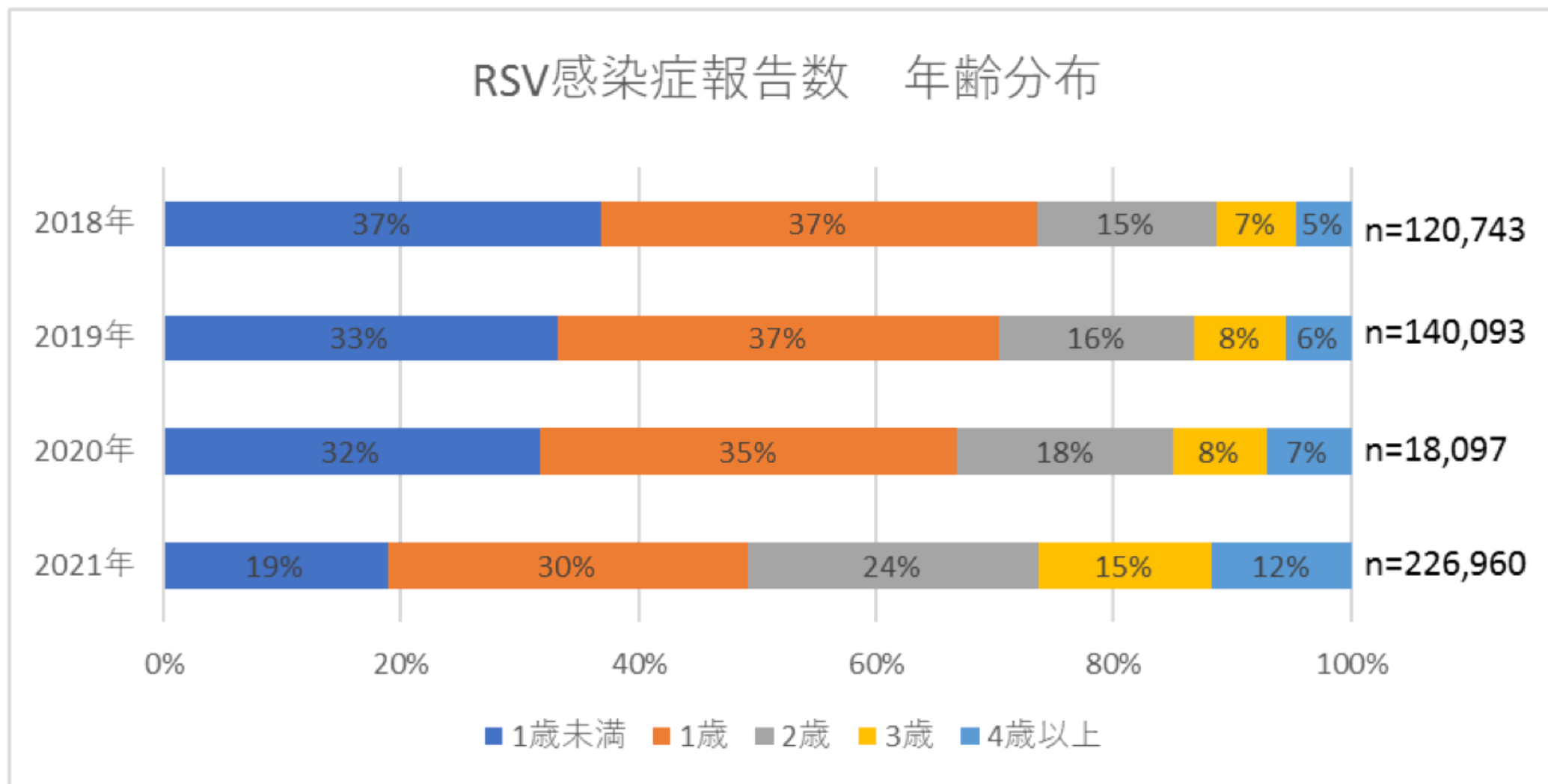


図2.

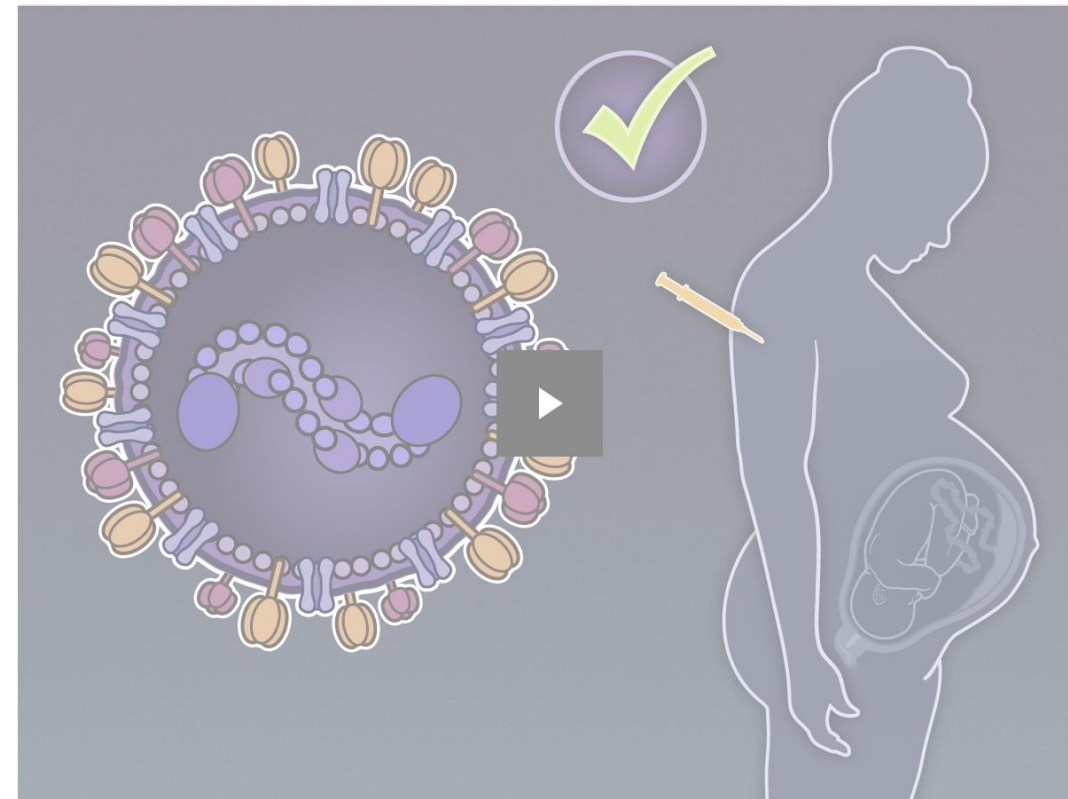




Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants

Beate Kampmann, M.D., Ph.D., Shabir A. Madhi, M.B., B.Ch., Ph.D., Iona Munjal, M.D., Eric A.F. Simões, M.D., Barbara A. Pahud, M.D., M.P.H., Conrado Llapur, M.D., Jeffrey Baker, M.D., Gonzalo Pérez Marc, M.D., David Radley, M.S., Emma Shittu, Ph.D., Julia Glanternik, M.D., Hasra Snaggs, M.D., et al., for the MATISSE Study Group*

妊娠中のワクチン接種が、新生児や乳児における呼吸器合胞体ウイルス(RSV)関連下気道疾患の負担を軽減できるかどうか
ワクチン群では6例、プラセボ群では33例の乳児が出生後90日以内に医療的介入を受けた重症下気道疾患に罹患した(ワクチン有効率、81.8%;99.5%信頼区間、40.6~96.3);それぞれ19例、62例が出生後180日以内に罹患した(ワクチン有効率、69.4%;97.58%信頼区間、44.3~84.1)。安全性に関するシグナルは、妊産婦および生後24ヵ月までの乳幼児では検出されなかった。注射後1ヵ月以内または出生後1ヵ月以内に報告された有害事象の発生率は、ワクチン群(女性の13.8%、乳幼児の37.1%)とプラセボ群(それぞれ13.1%、34.5%)で同程度であった。
妊娠中に投与されたRSVpreFワクチンは、乳児の重症RSV関連下気道疾患に対して有効であり、安全性に関する懸念は認められなかった。



April 20, 2023

N Engl J Med 2023; 388:1451-1464 DOI: 10.1056/NEJMoa2216480

2価RSV安定化融合前Fタンパク質サブユニットワクチン (RSVpreF)

予定される効能又は効果:

RSウイルス(RSV)による
下気道疾患の予防



妊婦への能動免疫による新
生児及び乳児における生後
6カ月間の予防



用量

- 含量120 μ g, アジュバントなし
- 0.5mLの注射液に、RSV AとBの融合前タンパク質抗原をそれぞれ60 μ gずつ含有



キット製品

- 2mLバイアルに単回投与量を充填(凍結乾燥ワクチン製剤)
- 1 mLプレフィルドシリンジ(滅菌水)



貯法

- 2 $^{\circ}$ C~8 $^{\circ}$ Cで冷蔵保存

MATISSE: ワクチンの接種を受けた母親から生まれた乳児を対象とした、RSVpreFの有効性と安全性を評価する第3相臨床試験

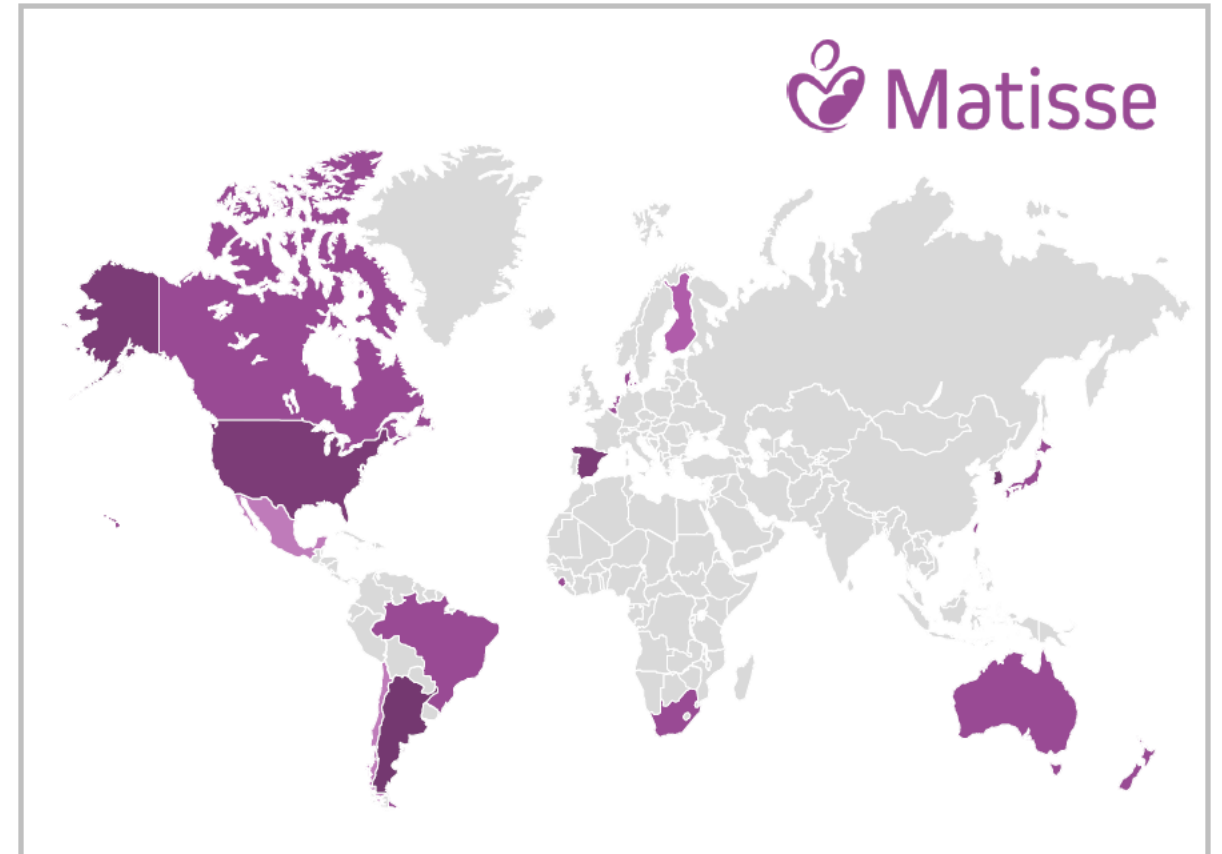
18カ国、7,392人の妊婦が参加
RSVpreF 120 μ gまたはプラセボを1:1で割付け



妊娠24週以上36週以下の49歳以下の妊婦



7,128人の乳児を組み入れ



A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of RSVpreF in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy. NCT04424316.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/RSV-Pediatric-06-Munjaj-508.pdf>

第3相試験の目的

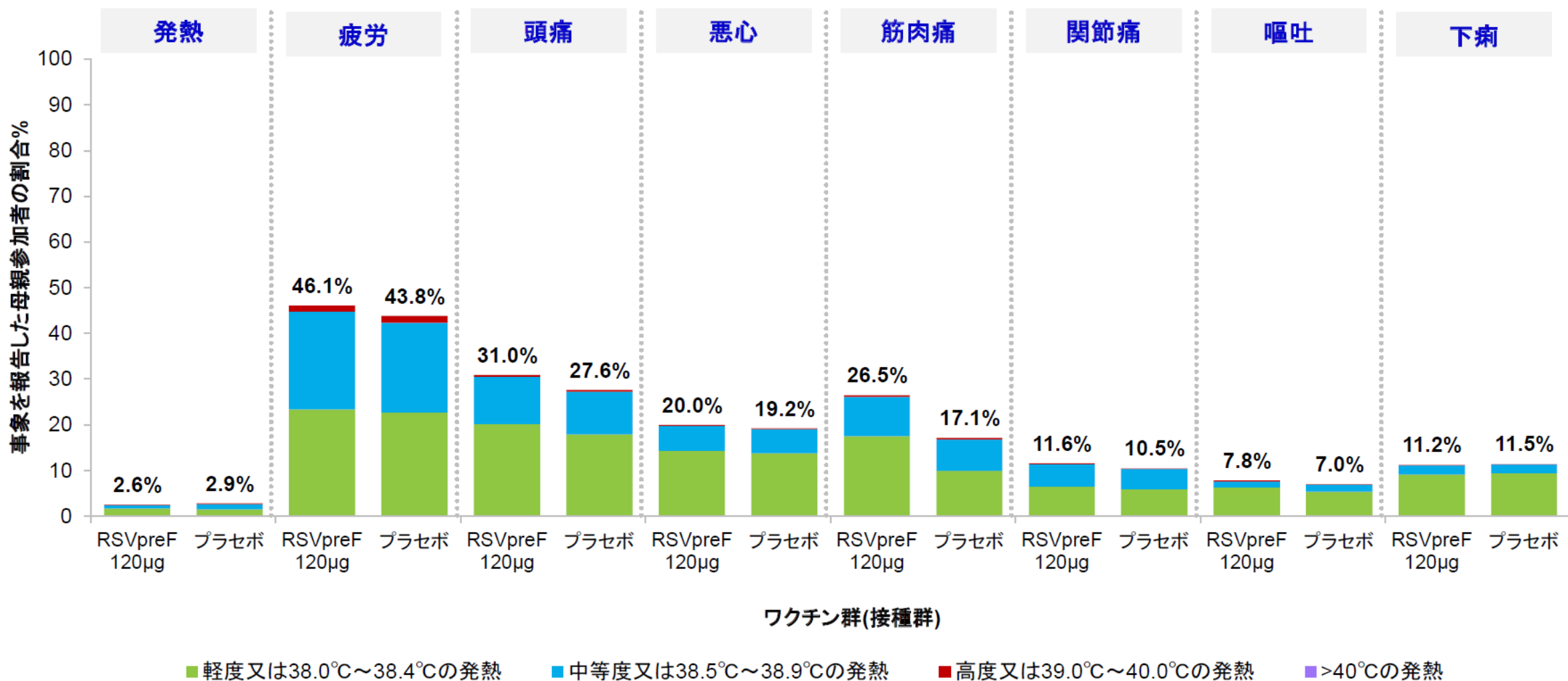
安全性		<ul style="list-style-type: none">RSVpreFの安全性プロファイルについて以下を評価する<ul style="list-style-type: none">ワクチン接種後7日間の局所反応および全身反応ワクチン接種後1ヶ月までに報告されたAE(母親)生後1ヶ月までに報告されたAE(乳児)本治験実施期間中に報告されたAESIおよびSAE(母親および乳児)、ならびにNDCMC(乳児)
有効性	主要評価項目	<ul style="list-style-type: none">生後180日以内のRSVを原因とするMA-LRTIの予防生後180日以内のRSVを原因とする高度MA-LRTIの予防
	副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none">生後360日以内のRSVを原因とするMA-LRTIの予防生後360日以内のRSVによる入院の回避出後360日以内のあらゆる原因によるMA-LRTIの予防

AE, adverse event有害事象; AESI, adverse event of special interest 特に注目すべき有害事象; NDCMC, newly diagnosed chronic medical condition新たに診断された慢性疾患;
SAE, serious adverse event重篤な有害事象; MA, medically attended医療機関の受診に至った; LRTI, lower respiratory tract illness下気道感染/疾患

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/RSV-Pediatric-06-Munjaj-508.pdf>

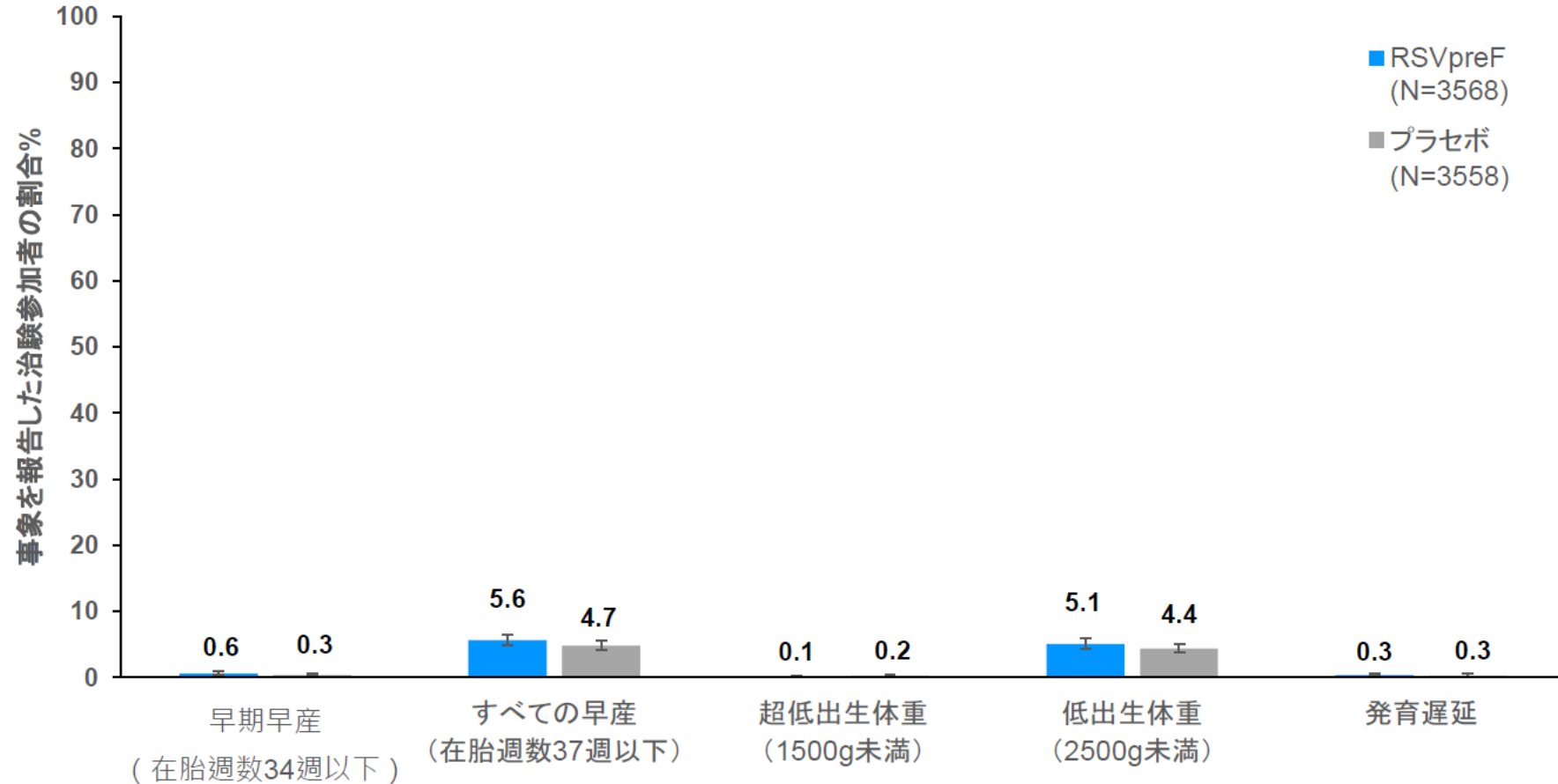
ワクチン接種後7日間の全身反応(最高重症度別)

母親参加者 (n=7357)



出生転帰および発育遅延- 乳児参加者

早産、低出生体重、および発育遅延が報告された乳児参加者(特に注目すべき有害事象)



<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/RSV-Pediatric-06-Munjaj-508.pdf>

試験で報告された死亡および胎児死亡(すべて治験ワクチンと関連なし)

	事象の種別	RSVpreF 120 µg (N=3682)	プラセボ (N=3675)
母親参加者の死亡: n = 1			
• RSVpreFを投与された母親参加者: 1例	母親参加者の死亡	1 (<0.1%)	0
胎児死亡: n = 18			
• RSVpreFあるいはプラセボを投与された母親参加者の胎児死亡: 18例	胎児死亡または死産	10 (0.3%)	8 (0.2%)
乳児参加者の死亡: n = 17			
• 様々な死亡原因: 16例			
• 評価項目判定委員会でRSVによる急性呼吸器疾患と判定: 1例 (プラセボ群)	乳児参加者の死亡	5 (0.1%)	12 (0.3%)

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/RSV-Pediatric-06-Munjaj-508.pdf>

第3相試験において、乳児の高度のMA-LRTIに対するRSVpreFの有効性と良好な安全性プロファイルが示された

主要評価項目: 高度 MA-LRTI

期間	ワクチン有効性
生後90日*	81.8% (CI: 40.6%, 96.3%)
生後6ヵ月*	69.4% (CI: 44.3%, 84.1%)

主要評価項目: MA-LRTI

期間	ワクチン有効性
生後90日*	57.1% (CI: 14.7%, 79.8%)
生後6ヵ月*	51.3% (CI: 29.4%, 66.8%)

*信頼区間は生後90日時点で99.5%、それ以降の時点で97.58%

RSVPreF は母親および乳児に対して忍容性が良好であり、好ましいベネフィット・リスクプロファイルを有するワクチンであることが示された

ACOG (米国産科婦人科学会) の推奨

- 乳児のRSV下気道感染症を予防するため、妊娠32～36週の妊婦に、RSVワクチン(アブリスボ)を季節性投与で1回接種することを推奨している。
- 担当医は、乳児のRSVによる重症LRTIを予防する安全で効果的な方法として、母親のRSVワクチンとモノクローナル抗体ニルセビマブについて患者に説明すべき。
- 母親のRSVワクチンを投与するか、あるいは母親のRSVワクチンを投与せず、出生後の乳児へのニルセビマブ投与に頼るかを決定する際には、患者の嗜好を考慮すべきである。
- 母親へのRSVワクチン接種は、妊娠中に定期的に推奨される他のワクチンと同時に行うことができる。
- 臨床医は、RSVワクチンの接種を受けたか拒否したかを患者のカルテに記録する必要がある。
- 妊娠中の使用が承認されているRSVワクチンはファイザーの2価RSVpreFワクチン、アブリスボのみである。
- 妊娠中にRSVワクチンを接種する妊娠中の患者には、v-safeへの参加を勧めるべきである。

Box 1.

Counseling Guide for Clinicians

Maternal RSV Vaccine Benefits

- Newborn is born with immediate protection when vaccination occurs at least 14 days before birth
- Antibodies from maternal vaccination may be more resistant to virus mutation
- Reduces number of vaccines infant receives at birth

Monoclonal Antibody Benefits

- Protection from monoclonal antibody may last longer than maternal vaccination
- Results in antibody delivery directly to the newborn vs. passive transfer from maternal vaccination



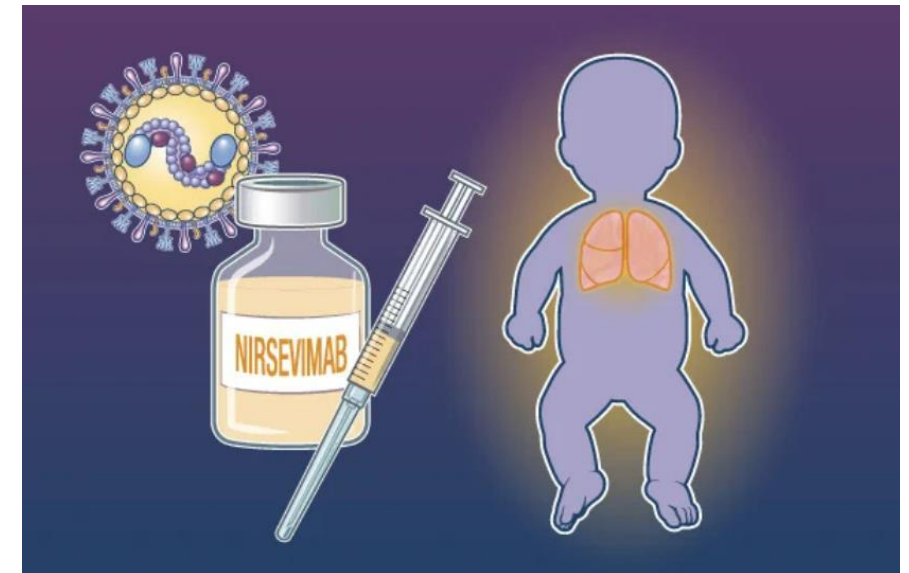
Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants

Simon B. Drysdale, Ph.D., F.R.C.P.C.H., Katrina Cathie, M.D., F.R.C.P.C.H., Florence Flamein, M.D., Ph.D., Markus Knuf, Ph.D., Andrea M. Collins, M.D., Ph.D., Helen C. Hill, Ph.D., Friedrich Kaiser, M.D., Robert Cohen, M.D., Didier Pinquier, M.D., Christian T. Felter, M.D., Natalya C. Vassilouthis, M.D., Jing Jin, Ph.D., *et al.*, for the HARMONIE Study Group*

合計8058例の乳児がニルセビマブ投与群(4037例)と標準治療群(4021例)に無作為に割り付けられた。ニルセビマブ群では11例(0.3%)、標準治療群では60例(1.5%)がRSV関連下気道感染症で入院し、ニルセビマブの有効性は83.2%(95%信頼区間[CI]、67.8~92.0; $P < 0.001$)であった。

非常に重症のRSV関連下気道感染症は、ニルセビマブ群では5例(0.1%)、標準治療群では19例(0.5%)に認められ、ニルセビマブの有効性は75.7%(95%CI, 32.8~92.9; $P = 0.004$)であった。

ニルセビマブは、実環境に近似した条件下において、RSV関連下気道感染による入院および超重症RSV関連下気道感染から乳児を保護した。



December 28, 2023

N Engl J Med 2023; 389:2425-2435 DOI:10.1056/NEJMoa2309189

まとめ

- プレコンセプションケアとして、ワクチン接種の推進は重要（風疹、HPVなど）
- 妊娠中のワクチン接種も選択肢が増えてきた
- 今後も開発が進む傾向にある
- 妊娠中のワクチン接種には様々な躊躇が起こりやすいが、接種を希望する妊婦に対するアクセス整備は重要