

今週の話題：

<ワクチン安全性に関する世界諮問委員会、2009年6月17-18日開催>

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会は、WHOが設立した臨床科学専門団体で、独立した科学的厳密性を持つ。委員会は2009年6月17-18日にスイスジュネーブで第20回会議を開き、マラリアワクチン、ロタウイルスワクチン、ヒト乳頭腫（HPV）ワクチン、新型インフルエンザワクチン、HIV感染者への麻疹ワクチン、の安全性が検討された。

\* 実験的マラリアワクチン RTS, S/AS01 の安全性：

委員会は治験第3相にあるマラリアワクチン候補 RTS, S/AS01 の第1・2相（GlaxoSmithKline, ベルギー）を再検討した。「RT」は熱帯プラスモジウム・サーカムスポロゾイト蛋白質カルボキシ基末端由来の約190のアミノ酸、「S」はHBs抗原を示す。RTS, SはRTSマラリア-HB融合タンパクが酵母細胞（*Saccharomyces cerevisiae*）内でS抗原と共発現されてウイルス様微粒子形態をとり、AS01媒質はリポソーム、MPL、QS21からなる。以前はAS02を媒質とした。RTS, Sの第3相の幼児投与量は25 $\mu$ gで、月齢0、1、2ヶ月の3回筋肉内投与であった。RTS, S/AS01は5-17ヶ月児で第2相を完了、6-14週児の免疫法拡大プログラム（EPI）治験（2009年5月サハラ以南アフリカで開始された乳幼児の多施設治験第3相）にも使用されている。

第2相は堅実な効果を示す結果で、委員会は熱帯マラリアの予防措置に向け、認可に期待を寄せる。安全性パラメータは投与後7日間観察され、投与計画の0、1、2ヶ月、そして管理計画の0、1、7ヶ月に、各投与後30日間記録された。対象群へは狂犬病、5価ジフテリア-破傷風-全細胞百日咳、B型肝炎、B型インフルエンザ菌ワクチンが投与された。RTS, S/AS01を2-3回受けた計1147対象者（EPI推奨年齢340人を含む）が評価され、注射の局所炎症症状、全身性症状は投与後7-30日に生じ群間差はなかった。実験群2名に熱性痙攣が生じ、7日間に皮疹が有意に多く、調査が求められる。皮疹の重要な観察点は、初期の状態（尋麻疹やアナフィラキシーに発展しうる即時型過敏の免疫グロブリンE反応特性など）や、異なる抗原（例えば、直鎖状サーカムスポロゾイト抗原200-2000 $\mu$ g投与）や異なる媒質（AS01、AS02以外）による他の実験マラリアワクチンで検査された遅延型過敏である。

委員会はRTS, S/AS01は子供のデータが少ないが、良好な安全性を有するとした。AS01媒質（第1相で主に成人対象に多くの実験的ワクチンとともに使用された）の安全性も検討され、本ワクチンの安全性がさらに保証された。

\* ロタウイルスワクチンの投薬年齢：

2009年4月、WHOのStrategic Advisory Group of Experts (SAGE)は2つのロタウイルスワクチン、5価のRV5 (Rota teq, <sup>®</sup>Merk & Co., USA) と1価のRV1 (Rotarix, <sup>®</sup> GlaxoSmithKline, Belgium)の効果と安全性を検討し、幼児の免疫処置にロタウイルスワクチンを推奨した。特に下痢疾患が幼児死亡率の10%以上の国には強く推奨された。

主な治験の初回投与時期は、Rota teq 6-12週齢、Rotarix 6-14週齢（南米）又は6-15週齢（欧州）であった。Rota teqは3回投与計画で実施、Rotarixは2回投与のみであった。推奨される最終投与はRota teq 32週齢まで、Rotarix 25週齢未満までであった。米国ではRota teq認可後、同様の投与計画での治験でリスク増加はなかった。

SAGEは両ワクチン間の投与時期を対応させるため、ともに初回投与は6-15週齢に、最終投与は32週齢までに、投与することを推奨した。SAGEは、この投与週齢拡大が発展途上国で初回投与率を約57%から70%に、全回投与率を36%から54%に増加させると予測した。

委員会はこの拡大を支持した。幼児への早期投与によって、ロタウイルス性の下痢への高い防御が期待できるが、多くの発展途上国では推奨される計画が徹底されず、課題となっている。以前のワクチン（RotaShield<sup>®</sup>）での腸重積症リスクは両ワクチンで除外され、その効果と安全性が支持された。推奨週齢外投与が腸重積症リスクを増加させるという仮説があるが、支持するデータはない。委員会はもしそれがあってもこのワクチンは意義があるとし、SAGEより高い週齢を適正年齢として推奨した。

拡大された週齢のデータ収集に評価の継続が必要である。この推奨年齢を採択する国は、安全性と効果を監視していくべきである。未投与児では、高齢ほど腸重積症の率が高く、15週齢以上投与例ではより発症しやすい。その機序や割合を知る上で系統的な監視や、効果的なリスクコミュニケーション戦略が必要である。

\* ヒト乳頭腫ウイルスワクチンの安全性：

2009年5月までに6000万回分以上の4価又は2価のHPVワクチンが、21か国で投与され、早期導入国の管轄機関やメーカーによる認可後の調査データが検討対象となった。発展途上国での、非政府組織PATH (The Program for Appropriate Technology in Health)によるものや、メーカーによって現在も進行中の、若い男性への投与、若い女性への他のワクチンとの同時使用に関するものなど4つの実証研究が追加検討された。

HPVワクチンの安全性を支持する根拠が集まっている。よくある有害作用は注射部位の反応と筋肉痛

で、アレルギー反応も報告されている。眩暈や失神による外傷の可能性がラベルに一つ書き足された。各国から異なる兆候が報告されているが、失神以外はワクチンとの因果関係が認められなかった。少数の妊娠直前や妊娠中の不慮の投与例では、流産との関連は認められないが、特に投与直後の受胎への微細な影響の除外には至らなかった。委員会はその少数例の継続的調査が必要と考えている。

アフリカで実施された、HIV 陽性の女性も含む HPV 免疫処置に関する調査について、委員会は満足の意を示した。有害事象への調査機能確立が本ワクチン導入の準備に位置づけられており、異なる地理的条件や疫学的条件での高質な安全性データが収集され、本ワクチンが高い優先順位で導入され続けている。

**\* 新型インフルエンザワクチンの安全性評価：**

委員会は新型インフルエンザのワクチンに関連して、ブタインフルエンザワクチン及びその媒質の投与とギランバレー症候群発症に関する報告を再検討した。1976年にアメリカ合衆国で使用されたブタインフルエンザワクチンは、投与後8週以内のギランバレー症候群発症に弱い相関が認められた。その寄与危険率は約10万人に1人で、背景因子は不明である。それ以降の他のインフルエンザワクチンでは、ギランバレー症候群と関連性はないか、あっても非常に小さな割合（例えば、100万人に1人）であった。新型 H1N1 型インフルエンザウイルスはある意味ブタインフルエンザの直系にあたるため、委員会は、H1N1 型ワクチン投与後のギランバレー症候群発症に関する調査の準備について議論した。調査は、その理解を深めるために、症例の定義や疑わしい例に対する評価といった、一般的プロトコルの確立も含む。特に発展途上国では、未投与群での発症率、また H1N1 型ワクチンとギランバレー症候群発症の関連を調べると同時に、H1N1 型ウイルスによる症状との関連性も調査する準備が重要となる。各国保健機関が調査を主導し、連絡、共同して普遍的な介入を確立し、その結果を WHO と共有することで、他の国々が同様のワクチンを使用する際に有益な情報となる。低・中所得国でのギランバレー症候群例確保の努力により、調査を全年齢群の急性期の麻痺にまで拡大できる。ただし現在進行中のポリオ根絶活動を妨げないよう制限すべきと委員会は強調した。またどの研究所が、ギランバレー症候群発症と関連する異常免疫反応解明の臨床治験を担うかも議論された。

インフルエンザワクチンの媒質に関しては、防腐剤と oil-in-water 媒質の相互作用についての幼児や妊婦の少数データや、潜伏期間を有する自己免疫性有害事象のようなリスクの調査が議論された。またアジュバント・ワクチンの反応性向上による幼児熱性けいれんの監視が強調された。今の所、投与の1回目、2回目どちらに使用された場合も、媒質性と非媒質性のワクチン間での相互変化に関わる免疫原性や安全性のデータはない。

H1N1 型ワクチンは剤形や抗原提示、製造時の基質が不均質になると予測され、これらのワクチンは厳密には異なる安全性プロファイルを持つ可能性がある。要求される全年齢層への使用や、2回投与計画という点では、認可されている季節性インフルエンザワクチンの特性と異なる可能性がある。各国の有害事象監視システムの準備具合と、ギランバレー症候群などの有害事象に対する調査機能の程度によって、認可後の調査戦略が決まる。また投与対象群のあらゆる条件のベースラインを把握しておく必要がある。

各国は H1N1 型ワクチンの効果や安全性を監視する自国の機能を充分評価し、未知の兆候に迅速に対応する構えが必要である。このことは有害事象を報告し、国際ネットワークでの分析やリスクコミュニケーションにつなげるといふ、強固で有効な機構の確立に重要である。また季節性インフルエンザワクチンの監視の強化は、システムの機能を試す機会となる。ハイリスク群への投与には補助的な監視システム、具体的には妊娠による影響をとらえるための周産期登録や HIV 陽性患者への影響を監視するシステム、が必要となる。

**\* HIV 感染児への麻疹ワクチンの安全性：**

委員会は HIV 感染児への麻疹ワクチンの安全性、免疫原性、効果のレビューとメタアナリシスを依頼し、8つの電子データベースで2009年2月までに出版された関連文献が検索された。計723文献が抽出され、うち25が対象群を有し（投与群4519人）、1つの症例報告が適格とされた。その他13の対象群のない研究（投与群690人）についても有害事象のデータが調べられた。

39文献のうち20で有害事象の記述は無く、19で記述され、うち17では重い有害事象はなかった。前向き研究2つで比較分析がされ、HIV 暴露非感染児や非暴露児と比べ HIV 陽性児では重い有害事象の増加はなかった。この前向き研究の対象457人の陽性児のうち、ワクチンとの関連性が否定された例を除く、計8人が入院した。358人の陽性児のうち55人が投与後に死亡した。麻疹抗体価の血清学的評価では、月齢6ヶ月の投与では、HIV 陽性児と非暴露児で差はなく、一方9ヶ月までにワクチンに反応した数は、陽性児（AIDS の臨床症状がない程度から71%の小児が何らかの症状をもつ重症度まで）は非暴露児より少なかった。初期の検査で母体由来の抗体によって HIV 陽性と出て、月齢6ヶ月の投与後に陰性であると発覚した例では、非暴露児よりやや多く抗体を持つ傾向が見られた。2つの研究により、HIV 感染児の抗体反応は非感染児より早く衰えると示唆された。高活性抗レトロウイルス治療（HAART）の

麻疹ワクチンへの影響のデータは少なく、また陽性児でワクチン投与群と未投与群を比較することは難しく、さらに麻疹に対する効果のデータも乏しい。

委員会は以下の結論を導き出した。

- HIV 陽性児の麻疹ワクチン使用による重篤なリスクは示されなかった。陽性児に大量に投与されてきたが、重篤な有害事象の可能性が1例のみ指摘された。ただし確認が不十分である。
- 文献レビューによると、麻疹ワクチン投与後に HIV 陽性児のほうが非陽性児よりも死亡率が高かった。しかし、多くはむしろ HIV 感染によると考えるほうが妥当と推察された。彼らには死亡や有害事象を説明する多くの交絡因子がある。それを明確にする上で推奨されるのは、高い HIV 有病率の集団で麻疹ワクチンを受けた子供を系統的に追跡し、重篤な有害事象が生じた全例に後ろ向き事例・対照研究を実施し、感染の影響を確認することである。
- 麻疹ワクチンが大多数の HIV 陽性児に免疫原性であると分かった。更なる調査の要点は、免疫・防御性の持続期間、2 回目の投与が有益かを確かめることである。
- 文献レビューに基づき、委員会は関連する WHO の推奨に修正は不要と判断した。
- 麻疹ワクチン使用に関する推奨は、重篤な免疫不全状態にある場合は禁忌としている。これは、リスクと利益のバランスであり、CD4 陽性リンパ球が少ない子供では、効果を得られない恐れがあるためである。
- 今後、HIV 陽性児における肺炎の病因特定（因子として麻疹ウイルスを調べた研究はない）、HIV 陽性児で麻疹ワクチン投与群と非投与群の罹患率や死亡率の比較、HAAT 受療中の麻疹ワクチン免疫原性の同定、HIV 陽性児の麻疹ワクチン免疫性持続期間と 2 回目投与の効果検証、といった調査の必要性がある。

（大塚恒弘、片岡陳正、川又敏男）