

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12月3-4日>

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会（GACVS）は、スイスのジュネーブで2009年12月3-4日、第21回会議を開いた。委員会はパンデミックA（H1N1）インフルエンザワクチンと、サハラ以南のアフリカ地域で間もなく展開される髄膜炎菌A型結合ワクチンの安全性の側面を検討した。また、委員会はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の高流行地域での bacille Calmette-Guerin (BCG) ワクチンの使用を議論し、ワクチン投与後有害事象（AEFI）の世界的なモニタリングによる進展も検討した。

*パンデミックA（H1N1）インフルエンザワクチンの安全性：

2009年3月の出現以来、インフルエンザA（H1N1）2009ウイルスが、かなりの罹患率と死亡率を引き起こした。これに対し、30種類を超えるパンデミック（H1N1）2009ワクチンが開発、認可され、2009年9月から、50を超える国々で、様々な集団を対象に予防接種計画を実施した。対象集団は、医療従事者、小児、妊婦、そして特定の基礎疾患に罹患、すなわち慢性肺疾患、糖尿病、心疾患患者と、免疫系の障害のある患者集団とした。

2009年9月21日-12月2日まで、数千万回分ものパンデミック（H1N1）2009ワクチンが接種され、GACVSはこの最初の安全性の検討に対する基準を提供した。

パンデミックインフルエンザのワクチンには、弱毒生ワクチン、アジュバントなしの不活化ワクチンとアジュバント入り不活化ワクチンがある。GACVSの検討の時点では、ほぼ1億5千万のワクチンが世界中の多くの国に配布されたと見積もられている。それらのうち30%は、アジュバント入りワクチンである。予想外の安全性の問題点は、いずれのワクチンにおいても確認されなかった。

継続中の予防接種キャンペーンにおいて、予防接種との一時的な関係による死亡が多くの国で報告された。予防接種後の死亡調査では、死因はいくつかの例以外では予防接種とは無関係であることが確認された。

全ての種類のパンデミックA（H1N1）2009のワクチンの使用後で直後の過敏反応が報告されている。アナフィラキシーの発生率は、10万の投与に対し0.1-1.0の範囲である。

パンデミックA（H1N1）2009ワクチン接種後、数例のギランバレー症候群（GBS）の発症例が報告されたが、予防接種を行わない場合の発症予測より高率ではなかった。GBSに対する積極的な監視が数カ国で行われ、2010年の第1四半期までにさらなる情報を提供すべきである。

免疫不全症、自己免疫疾患および臓器移植といった免疫不全を有する患者へのアジュバント入りパンデミックワクチン使用による安全性への因果関係についてのエビデンスは、現在まで見出されていない。これらの患者に対するワクチン使用の利点は、危険性を大きく上回っている。

プログラムによるエラーとして、ワクチンの代わりに誤って他の薬が投与されることや、ワクチンに必要なアジュバントと抗原成分を混和する際のエラーなどがあげられた。

要約すると、GACVSは以下のようにまとめられた。:

1. パンデミックA（H1N1）2009に対する10週間の世界的な免疫化キャンペーンで、GACVSは現在のところ、ワクチンの使用は安全であるとした。
2. 接種後報告された大部分の有害事象は、深刻なものではなかった。
3. 報告機構が強化された。国家規制当局および保健当局によるWHOとの定期的な情報共有を含む、進行中のワクチンの安全性監視（医薬品安全性監視）は極めて重要である。現在まで、大部分の安全情報監視は受動的であり、積極的な監視データが入手可能になれば評価する予定である。

*臨床試験による髄膜炎菌A型結合ワクチンの安全性プロフィールのまとめ：

委員会は、MenAfriVac™ ワクチンの臨床的安全性データやリスク管理計画の概要をうけとった。MenAfriVac™は、髄膜炎ワクチン計画によって開発された凍結乾燥された髄膜炎菌A型結合ワクチンであり、0.5mLのワクチンの各配合は、: PsA10 μg、TT 接合体 10-33 μg、リン酸アルミニウムアジュバント 0.3mg、Al3+とチオメルサール 0.01%となっている。4つの臨床試験で、この反応性と安全性を評価し、現在追加の2試験を実施中である。

MenAfriVac™ ワクチンは、予防接種後4日以上にわたる有害事象を引き起こさなかった。ワクチン研究において報告された137例の重大な有害事象（14例の死亡を含む）のいずれもがそのワクチンに関連するとは評価されなかった。

委員会は、ワクチンの使用に関してまだ取り組んでいない問題を強調した。これらの問題には、追加投与の必要性、運搬に対するワクチンの影響、乳児に与えられた場合の拡大予防接種（EPI）との関連と血清型の交代の可能性であった。

委員会はまた、他の髄膜炎菌結合ワクチンの安全性プロフィールをまとめた。ワクチン間に特別な違いは示されず、重大な有害事象は極めて少ないと報告した。

委員会は、MenAfriVac™ ワクチンのための入手可能なデータが、懸念されるいかなる特別な原因も示さないと結論づけた。ワクチンの安全問題をよりよく評価するために更なる研究、特に医薬品市販後調

査が必要である。

* HIV 感染した乳児への BCG ワクチンの使用：

アルゼンチンと南アフリカでの調査の補足データでは、1%近くの HIV 陽性の乳児に播種性 BCG (dBCG) 感染症の有意に高いリスクが確認された。他の調査では、HIV 感染は生後 1 年の間に BCG 特異性 T 細胞反応を著しく損なうことが示されている。BCG は、HIV 感染乳児における結核防御にはほとんど有効性は無いであろう。播種性 BCG 感染症の高い危険性を考えると、これらのデータは HIV 感染とわかった乳児に BCG を行わないという WHO の推奨を強く支持するものである。補足データは、高活性抗レトロウイルス療法 (HAART) が播種性 BCG 感染症の率を減少させ、この利益は、HAART を先に受けた BCG ワクチン接種した HIV 感染乳児にみられる免疫再構築症候群の増加頻度よりも大きい可能性があることを示唆している。

この新しいデータは、WHO によって推奨される現在の方針を修正するような議論を提供せず、国際結核肺疾患連合および WHO DOTS 拡大作業部会の小児結核サブグループによる最近の提言によって支持されている。

播種性 BCG 感染症は主に、アルゼンチンと南アフリカから報告されている。これらの国ではそれぞれ Pasteur 株および Danish 株を使用している。HIV および結核の十分な報告システムを持つブラジルやタイといった国では、先の 2 カ国ほどは播種性 BCG 感染症の症例を報告されていない。これら 2 カ国では低反応原性 BCG ワクチン (すなわち Japanese 株および Moreau 株ワクチン) を使用している。HIV 感染した小児における播種性 BCG の発現にとって株が重要であるかどうかの更なる評価が必要である。

* 予防接種後の有害事象の世界的監視の強化：

AEFI の世界的監視の 2006 年の WHO 会議からの勧告では、AEFI 報告のデータの質や、国によるデータ送受信、データの加工や分析に関して、WHO 国際医薬品モニタリングプログラムのワクチンの医薬品安全性監視を強めていく必要性を強調した。

AEFI 監視の下部組織によって活動の対象となる特定地域では、ワクチン安全性のシグナルをとらえるためにどのような方法が最善であるかについて考えることとなった。これを促進するために、ウブサラ監視センター (UMC) が完全なデータセットへのアクセスを提供している。予備分析は、年齢による層化分析や、薬とワクチンの両方の包含データだけでなく、ワクチン単独のデータを用いて行われた。GACVS は予備分析をまとめ、シグナル発見のためにこのシステムを使用する可能性を示した。

過去 10 年のワクチン製品の激増は、ますます AEFI 報告の解釈を複雑にしている。そのうえ、安全評価に非抗原性ワクチンの要素を含む必要がある。

<黄熱概況報告>

(2009 年 12 月改定)

* 主な概況：

- ・黄熱は感染した蚊によって媒介される急性ウイルス性出血病である。病名は患者にみられる黄疸に由来する。
- ・黄熱感染によって、重篤な症状あるいは死亡に至る。
- ・世界中で毎年推定約 20 万人の罹患と 3 万人の死者が発生している。
- ・ウイルスはアフリカとラテンアメリカの熱帯地域で流行している。
- ・黄熱の症例数は過去 20 年にわたって増加している。
- ・黄熱に対する治療法は対症療法的であり、症状を軽減させることを目的としている。
- ・予防接種は、黄熱に対する唯一の重要な予防措置である。ワクチンは安全で、入手可能かつ非常に効果的で、30-35 年以上の保護を提供する。予防接種者の 95%に対し、1 週以内に効果的な免疫作用を提供する。

* 徴候と症状：

一旦罹患すると、ウイルスは 3-6 日間体内に潜伏する。続いて 1 または 2 段階の感染が引き起こされる。第 1 の「急性期の」段階は、発熱、強い背部痛、頭痛、震え、食欲不振と吐気または嘔吐を引き起こす。大部分の患者は回復し、その徴候は 3-4 日後に消失する。

15%の患者は、最初の寛解後 24 時間以内に、第 2 段階に入る。再び高熱が生じ、急速な黄疸になり、嘔吐を伴う腹痛を訴える。出血が口、鼻、目または胃から生じ、腎機能は悪化する。中毒段階型に入っている患者のうち半数は 10-14 日以内に死に至り、残りは重篤な器官の損傷なく回復する。

黄熱は、特に初期の段階に診断するのが難しく、マラリア、腸チフス、デング熱、肝炎と他の病気と混同される。血液検査が有効である。

* 危険にさらされた人口：

アフリカとラテンアメリカの 45 の流行国が、危険にさらされている。アフリカの 32 の国とラテンアメリカの 13 カ国が危険にさらされ、ボリビア、ブラジル、コロンビア、エクアドルとペルーが最も危

陰である。

* 伝播：

黄熱ウイルスは *flavivirus* 属アルボウイルス、蚊が主要な媒介である。ネッタイシマカと *Haemogogus* 属蚊の数種類の異なる種属がウイルスを伝播させる。3種類の伝染回路がある。

- ・ 森林（ジャングル）黄熱。熱帯雨林では、黄熱は野生の蚊からサルに感染し、感染したサルから他の蚊へとウイルスを渡す。感染した蚊は、森林に入ってきたヒトを噛み、黄熱の発症例となる。大多数の感染は、森林（例えば伐採のために）で働いている青年男子に起こる。
- ・ 中間の黄熱。アフリカの湿ったもしくは少し湿った地域において、小規模の流行が発生する。アフリカの発生で最も一般的なタイプである。
- ・ 都市黄熱。感染集団が、大多数の免疫のない集団やネッタイシマカのいる密集した地域にウイルスを伝播させると、大流行が起こる。感染した蚊は、ヒトからヒトへとウイルスを伝播させる。

* 治療：

黄熱に対する特別な治療はなく、脱水と発熱を治療するための対症療法のみとなる。関連した細菌性感染は、抗生物質で治療できる。

* 予防：

1. 予防接種：

予防接種は、黄熱を予防するための唯一の重要な手段である。感染地域全体で流行を防ぐためには、予防接種の接種率は、少なくとも 60%—80% に達しなければならないが、アフリカのほとんど国は、現在もこの普及レベルに達していない。

予防ワクチン接種は、定期的な乳幼児の予防接種と、一回の大規模キャンペーンを通して提供される。

WHO は、疾病の危険性がある地域の子供たちに定期的な黄熱ワクチン予防接種を強く推奨している。

黄熱ワクチンは安全で入手可能である。ワクチン接種者の 95% に 1 週間以内に黄熱に対して効果的な免疫を提供する。一回の接種で、30—35 年以上の間保護される。予防接種を受けた旅行者に重大な有害事象はほとんど報告されていない。

予防接種を受けてはならない人々は、以下である：

- ・ 9 カ月未満の子供（または流行期間中に 6 カ月未満）；
- ・ 妊婦
- ・ 卵タンパク質に重度のアレルギーのある集団；
- ・ 重度の免疫不全者；

旅行者、特にアフリカやラテンアメリカからアジアに到着した人々は、黄熱予防接種証明書を提示しなければならない。

2. 蚊の管理：

都市区域での黄熱の伝染の危険性は、蚊の繁殖地を駆除したり、蚊の初期の段階で育つ水に殺虫剤を適用したりすることによって減らすことができる。都市流行の間、緊急の予防接種キャンペーンと並行して、成虫の蚊を殺すスプレー殺虫剤の使用は効果的である。

* 流行の準備と対応：

緊急予防接種キャンペーンを通しての黄熱の迅速な探知や急速な対応は、流行を制御するために欠かせないものである。しかし症例の実際の数、現在報告されているものの 250 倍に至ると推定されており、過少報告が問題となっている。

WHO は、危険のあるすべての国に、基本的な黄熱血液検査が実施できる少なくとも 1 つの国立研究所を設置することを勧めている。

* WHO の対応：

WHO は、黄熱コントロールに対するワクチン供給国際コーディネーター（ICG）の事務局である。ICG は、黄熱ワクチンの緊急時備蓄を維持している。

黄熱イニシアチブは、ユニセフと各国政府によって支持された WHO 主導の予防接種運動である。イニシアチブは、リスクの高い地域にて生後 9 カ月以上のすべての年齢層で大規模な予防接種キャンペーンを実行し、監視と集団発生対応能力を維持することを推奨している。2007—2009 年に、ベナン、ブルキナファソ、カメルーン、リベリア、マリ、セネガル、シエラレオネ、トーゴの 8 カ国は、黄熱予防接種キャンペーンを完了した。

（大久保吏司、細名水生、宇佐美眞）