

今週の話題:

<ワクチン安全性に関する世界諮問委員会、2011年12月>

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会 (GACVS) は、WHO によって設立された。その 25 回目の会議が、2011 年 12 月 7~8 日にスイスのジュネーブで開催され、下記の事項を報告した。

1. 最新データは、(i) インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ワクチンの安全特性 (ii) 第二世代ロタウイルスワクチンの使用による腸重積の危険性に関連する。
2. ワクチン医薬品安全性監視に関する包括的な問題: (i) 妊娠期と授乳期間中のワクチン接種の安全性 (ii) 世界ワクチン安全性ネットワークの進展 (iii) 世界ワクチン安全性の詳細な計画の実施

\* インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ワクチンの安全性:

パンデミックインフルエンザワクチンにおける安全情報は、再確認されつつある。アジュバントパンデミックワクチン (Pandemrix) を用いたナルコレプシーに関する集団ベースの疫学研究が、スウェーデンとフィンランドで完了した。欧州医薬品庁は「パンデミックワクチンの利点は、危険性よりも上回っている。しかし、推奨される毎年の季節性三価インフルエンザワクチン接種が不可能な場合、感染によって合併症を併発する危険性がある人などで、A (H1N1) に対するワクチン接種が必要な場合、20 歳未満のみに使用可能である」と結論づけている。Pandemrix の販売許可は現在有効期限が切れているため使用されていない。疫学研究は、ヨーロッパとカナダで進行中であり、本ワクチンで観察された生物学的メカニズムは、疫学や実験動物モデル研究で進行中である。

米国においてギランバレー症候群についての積極的な監視研究の予備解析では、リスク増加を示したアジュバントと非アジュバントのパンデミックインフルエンザワクチンの両方を評価したが、この結果はこれまで再現されていない。もし、その危険性を確かめることになっていたら、米国で 1976 年のブタインフルエンザワクチン予防接種キャンペーンで確認されるよりもはるかに低く、季節性インフルエンザワクチンの使用で観察された危険性と同程度かもしれない。

GACVS は、インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ワクチンと特定の自己免疫疾患や他の臨床症候群の関連性に関する更なる疫学研究の結果を報告した。これらの研究のサンプルサイズまたは方法論が因果関係の確立に最適ではなかったかもしれないが、主な安全性に対する懸念は示されておらず、委員会はこの分野の詳しい分析の必要性を認めた。

パンデミックワクチンの安全性は、妊婦に投与され再保証された。カナダでの観察コホート研究と米国での出生児と幼児の健康登録簿からのデータでは、妊娠女性または出生児の間にパンデミックワクチンに関する安全性の懸念は全く指摘されなかった。妊娠期間中のパンデミックワクチンの安全性に関するいくつかの研究は、別の地域では現在継続中である。

\* ロタウイルスワクチンと腸重積:

ロタウイルスワクチン (RotaTeq と Rotarix) は多くの国において免疫プログラムに導入されている。ブラジルとメキシコにおいて Rotarix の使用は、下痢による死亡を大幅に減少させることに関係している。しかし、初期のロタウイルスワクチン (Rotashield) は、ワクチンを初回投与後の 1 週間に腸重積が 1~30 倍高くなることから、70000 人超の小児を対象とした大規模な臨床試験が RotaTeq と Rotarix により行われた。RotaTeq は、6~12 週齢に 1 投与量を 3 クール、Rotarix は 6~14 週齢 (中南米)、6~15 週齢 (ヨーロッパ) に 2 クール投与された。許認可後、ワクチンの最終投与の最年長は、RotaTeq で 32 週齢、Rotarix では 24 週 6 日齢であった。腸重積の危険性の増加の有無は推奨年齢でワクチン接種を行った臨床試験で確認された。

2009 年、ワクチン接種の専門家で構成された戦略諮問グループ (SAGE) と GACVS が Rotarix か RotaTeq の一方の初回投与は 6~15 週齢中に行い、またどちらか一方のワクチンの最終投与は最年長で 32 週齢にすべきであると推奨した。ワクチン使用の年齢範囲の拡大により、発展途上国において初回接種率が約 57% から 70% まで増加し、全回接種率が約 36% から 54% まで増加すると述べている。しかし、全ての国の大半の小児が推奨年齢にワクチンを投与できるわけではない。特にロタウイルス関連性乳幼児死亡率が高い国で、ワクチンの接種遅延が指摘され、小児のワクチン接種の利点拡大のために、Rotarix と RotaTeq の両方の使用年齢制限の自由化が考慮された。推奨以降、複数の国で行った認可医薬品の安全性調査により、Rotarix (オーストラリアとメキシコ) と RotaTeq (オーストラリア) の使用後の腸重積リスク増加は、初期の Rotashield 使用より低いが、初回投与後の 1 週間以内に 4~6 倍増加することが示された。最新のリスク便益分析では、年齢制限のないロタウイルスワクチン使用によって、現行の年齢制限のある手法に比べて、更に 49,500 人の死亡を防ぐ一方で、潜在的な腸重積死を 300 人多く引き起こすと予測している。

Rotarix と RotaTeq は、現在は一般的に推奨年齢制限の範囲で使用されているため、範囲年齢以上の腸重積のリスクデータはない。しかし米国の Rotashield 使用による腸重積のリスク解析評価では、7~13 週齢、14~21 週齢、22~25 週齢において初回投与後リスクの変化は確認されなかった。

委員会は、Rotarix と RotaTeq の両方で安全特性が確認されつつある一方、ワクチンの初回投与後に

腸重積のリスクが増加する集団も存在すると結論付けた。そのリスクのレベルは、Rotashieldで確認されたリスクレベルより実質的に低い。

**\* 妊娠期と授乳期におけるワクチン安全性：**

女性や乳幼児のワクチンによって予防可能な疾患の罹患率は、妊娠期のワクチン接種によって防ぐことが出来る。SAGEは近年、GACVSに妊娠期と授乳期中のワクチン使用の安全性ガイドラインの提供を要求した。これは、生ワクチンを接種した胎児へのリスクが懸念されるが、生ワクチン以外と全不活化ワクチンのリスクのエビデンスがないからである。多くのワクチンに対する安全性は明確ではないが、ワクチン接種の製品表示に含まれる注意や禁忌は妊娠や授乳期間の女性へのワクチン接種を制限している。妊娠期と授乳期にワクチン接種を受ける女性が、副作用発症の正しい理解をするためにも症状と疾患に基づき、GACVSはワクチン安全性評価に取り組まなければならない。

**\* 医薬品市販後調査の世界的ネットワークとAEFIの監視：**

GACVSは、ワクチン接種後の有害事象(AEFI)の医薬品市販後調査の世界的ネットワーク(PMS network)の進展において最新情報を提言した。WHO主導の予備試験は、強化監視、新規の承認前ワクチンを導入する国におけるワクチン安全性データの報告と共有を目的としている。

PMSネットワークは、ほとんどの参加国でワクチンAEFIの報告を改善した。症例報告書の形式、ソフトウェアシステム、報告されたAEFIの種類などに関して、現行では、監視と報告システムの不調和が存在するため、異なったデータがUMCに蓄積され、限られたワクチン安全性情報シグナルしか提供されていない。ネットワークは、主に新規の承認前ワクチンに焦点を置いているが、データはより伝統的なワクチン認定の有無に焦点を置いている。またネットワーク国は、ワクチンを特定した、オフラインで使用できるシンプルなデータ処理ツールの必要性を確認した。

GACVSは、任意の報告書の蓄積データの不十分性を認識している。しかし、任意のAEFI報告書は、ワクチン安全監視制度をモニターし、潜在的なリスクを評価するための疫学研究を慎重に管理するために重要である。また全ての薬とワクチンの世界的なデータベースの集中化の重要性を認めた。ウプサラモニターセンターは、データ基盤を提供するための才能やノウハウを持っているため、最小のデータセットに基づき、低・中所得国に合うためのシンプルなデータエントリーツールを開発することができるであろう。

PMSネットワーク活動の一部として開発中の承認前ワクチンの辞書は、国とワクチンの構成を決定するAEFI制度にとって必須のツールと考えられる。また、他の認可ワクチン導入、製造業者参加の透明性、必要な国での無償利用の保証が最優先事項である。

近年のワクチン接種の安全性シグナルに関する報告書を改善するために、GACVSは国や地域レベルでのAEFI監視制度の強化の必要性を強調した。地域ネットワークの開発は、世界レベルでのAEFIとワクチン安全性シグナルの報告書の改善に向かって次のステップを踏んでいる。

**\* 世界的ワクチン安全性計画の実現：**

GACVSの24回目の会議が、2011年9月にジュネーヴで開かれ、世界的ワクチン安全性計画を戦略計画へ追加するために討論された。この会議の目的は、世界ワクチン安全会議と世界的ワクチン安全性計画の討論を再考することである。それにより世界的ワクチン安全性イニシアチブ(GVSI)を通して世界的ワクチン安全性計画を実施するGACVSの役割が、明らかになることが期待された。

GACVSは、ワクチン安全性の監視と安全性の懸念事項への対処に関して国が所有権を持つことの重要性を強調している点で、SAGEと一致する。SAGEは、ワクチン医薬品安全監視でのヴィジョン・ステートメントと特定の目的一覧表を作ることに焦点を提案した。一方この焦点は、ワクチン安全性監視が他の監視制度やデータから孤立せず、世界的ワクチン安全性計画に特定の傾向を与えるため重要である。

GACVS同盟国は、運営組織でGVSIプログラムの変化に対応できる構想にすべきであると勧告した。GACVSの主な役割は、安全コミュニケーション計画の開発、国際的に合致するツールの開発と専門家の勧告提案に関してGVSIをサポートすることと定義した。GACVSのその他の役割は、GVSI活動の優先順位付けとその監視計画の実施を再調査し、指導することである。

WHOと同盟国は、世界的ワクチン安全性計画実施を先導し、その活動は他の関連したWHO能力育成の試みと足並みを揃えるべきである。SAGEは、世界的ワクチン安全性計画実施で活動と国の両方で優先順位付けを進展させることを提案し、GAVI同盟と他の同盟国はこの実施をサポートすることと勧告した。

(吉田有里、中山貴美子、宇佐美眞)