

今週の話題：

<ワクチン安全性に関する世界諮問委員会、2012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27回目の会議が、2012年12月5～6日にスイスのジュネーブで開催され、水痘ワクチンの安全特性、Pandemrixの使用によるナルコレプシーのリスクと複数のインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの使用によるギランバレー症候群のリスク、デングワクチンの開発における安全面について報告された。また、世界ワクチン安全性イニシアチブを通じた世界ワクチン安全性計画の実施に関する進捗も報告された。

* 水痘ワクチン：

米国における水痘ワクチン Varivax（メルク社）の安全性に関する系統的認可後報告が、水痘ワクチンに関する最新のWHO声明文として提示された。それは、2011年の米国医学研究所（IOM）の報告、2010年12月～2012年10月までの文献レビュー、米国疾病管理予防センターとメルク社による主要な認可後の観察研究のレビューであった。IOM委員会は、1950年～2010年12月の包括的文献レビューによって15の潜在的な有害事象に取り組み、5事象（播種性水痘感染、肺炎・髄膜炎・肝炎に至る感染症を続発する播種性水痘感染、ワクチン株ウイルスの再活性化、髄膜炎や脳炎に至る感染症を続発するワクチン株ウイルスの再活性化、アナフィラキシー）がワクチンとの因果関係のエビデンスがあるものとした。IOMのレビューでは定量化されていないが、GACVSは一連の研究からのエビデンスをレビューして、それらが稀な事象であることを示した。

Varivax（ProQuad）と同一の岡株を含む、新三種混合MMR（麻疹、おたふく風邪、風疹）ワクチンと水痘ワクチンの混合ワクチンの認可後安全性調査の最近の研究のレビューによると、MMRと水痘ワクチンを別々に接種した小児と比べ、月齢12～23カ月の小児において、ワクチン接種後の熱性けいれんのリスクがあることが明らかになった。さらに、Varivaxの妊娠登録では、16年間のワクチン使用での先天性水痘症候群の報告はなく、自然流産や出生異常のリスクが上がることはないことも分かった。

GACVSは、(1) 高齢グループでは、水痘ワクチン接種による水痘症発症のリスクが増えるか、また、この潜在的なリスクはワクチン投与回数に依存するか(2) 水痘ワクチンの今後のリスクは以前のものと同様か(3) 免疫機能が低下していることに気づいていない人々の割合が大きい、特にHIV、がん、その他の免疫不全状態にある子供達のいる低・中所得国(LMICs)において、水痘ワクチンの使用によるリスク対効果比はどうか、という課題を挙げた。また、LMICsにおける水痘ワクチンの使用には、ワクチンの安全特性に関する更なるデータが必要であり、ワクチンの有害事象の監視の強化と共に、有効性評価のための水痘症サーベイランスの実施を推奨した。

1998年のWHOの報告以来、新しい安全性のエビデンスが多数蓄積されてきていることから、更なるデータを集め、全世界的に水痘ワクチンのリスク対効果の評価を完結すべきであるとGACVSは結論づけた。

* パンデミックインフルエンザワクチン：

GACVSは、ナルコレプシーやギランバレー症候群に関連するインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの2つの安全性の最新情報をレビューした。これまで、アジュバントパンデミックワクチンPandemrix（グラクソスミスクライン社）の使用と突発性若年性ナルコレプシーとの関連は、小児や青年らにおけるワクチン接種の多い4カ国（フィンランド、アイルランド、ノルウェー、スウェーデン）で確認されてきた。これらの国すべてにおいて、絶対リスクは低かったが、相対リスクは有意に高く、6.6（スウェーデン）から13.0（アイルランド）という範囲にあった。一方、成人における関連では、これまでフランスにおいてのみ観察され、更なる調査もイギリスとカナダで完了しつつある。現在、すべてのPandemrix（2009H1N1）の有効期限は切れているが、GACVSはこの関連の元となる生物学的メカニズムを明らかにするために研究を続けるべきだと考えている。また、ほとんどのナルコレプシー症例は、HLA-DQB1*0602対立遺伝子をもつことから、この関連を明らかにすることは、将来のパンデミックを防ぐためには新しいワクチンが必要となるため、極めて重要である。

ギランバレー症候群とインフルエンザワクチンの関連は、1976年の米国でのブタインフルエンザワクチンを受けてはじめて明らかになった（寄与危険はワクチン10万接種当たり約1例）。ギランバレー症候群は比較的稀な（人口10万人当たり毎年1人か2人が罹る）急性の免疫が関与する神経障害で、患者の2/3近くにおいて、感染症、とくに腸管や呼吸器の感染が先行していた。続発するギランバレー症候群に関連した病原体として最も頻繁に検出されるのは*Campylobacter jejuni*である（この菌への感染3,000エピソード当たり1例がギランバレー症候群になると推定されている）。また、1976年以降の研究で、ヒトの季節性インフルエンザワクチンの使用後、ギランバレー症候群のリスクは上昇しないか、わずかな上昇に留まることが明らかになった。

GACVSは、インフルエンザA(H1N1)pdm09パンデミックワクチンを接種したギランバレー症候群の症例のサーベイランス調査をレビューしている。そのデータは、欧州連合(EU)の調査や全世界的調査と、カナダ、フランス、ドイツ、スウェーデン、イギリス、アメリカのような単独の国からのものがある。これらのうち一部の調査が、非アジュバントとアジュバントのインフルエンザA(H1N1)pdm09パンデ

ミックワクチン接種後に、2.28~3.76 というギランバレー症候群の罹患率比を示した。概して、これは、ワクチン接種後にギランバレー症候群のリスクが低いことを示している。

*** デング弱毒生ワクチン :**

GACVS は、四価組換えデングウイルス生ワクチン開発の進捗をレビューした。少なくともそのうち 1 つのワクチン候補は、黄熱病ウイルスの遺伝子骨格とのキメラであり、第 3 相試験中である。レビューの目的は、デング熱による負荷が重大である集団におけるワクチンの使用許可を得るための安全性に関するデータをとるために、安全性アセスメント計画を評価することであった。

これまで、さまざまな相のデング熱のワクチン試験に 41,700 人が参加してきたが、重大なワクチン関連事象は報告されていない。さらに、対照群との比較では、デング熱やワクチンウイルスに起因する重症デング熱が過剰に生じた症例はなかった。タイの学齢児童において実施された 2b 相試験の結果によると、全体の 30% に有効性がみられたが、4 つのうち 3 つの血清型に対しては、もっと大きな防御効果をもつ証拠があった。

GACVS は、第 3 相試験によって臨床症例に対する有効性が示されたとしても、デング熱ワクチンの安全性の評価にはいくつかの問題が残ることを認めた。とくに、デング熱症例の分類の一致の欠如、追跡調査期間のコンセンサスの欠如、異なる型のデング熱ウイルスへの曝露によってワクチンを介して重症化がひどくなる理論上のリスクを監視する必要があることが課題である。ワクチンに起因することが疑われる有害事象の希少性が、デング熱ワクチンの安全性評価を困難にしている。すなわち、黄熱病ウイルスの骨格をもつワクチンによる神経向性あるいは内蔵向性疾患、不十分なワクチン防御によって誘導される可能性がある自然感染による重症デング熱といったものである。

2008 年、WHO はデング熱ワクチン開発を指導するための技術的勧告を公表した。GACVS は、ワクチン接種コホートと非接種コホートの長期間の追跡調査（ランダム化二重盲検比較対照試験を含む）が、いくつかの自然感染周期で曝露したときのデング熱ワクチンの安全性を決定する助けになることを目指して行われるべきであるということに同調している。さらに、血清や末梢血単核細胞を貯蔵しておくことは、デング熱ワクチンによる防御・感作免疫機構の研究にとって重要であろう。また、認可後研究によって、大集団に複数存在するデング熱ウイルスの血清型に対する予防接種の長期的有効性を推定し、ワクチンからのエスケープ変異株が発生するリスクと集団接種の効果が評価され、追加予防接種が必要かどうかを確立する助けとなり、デング熱の存在により潜在的に起こりうる感染年齢の変化が示されるであろう。GACVS は、それらの研究デザインにおいて考慮すべきいくつかの方法を明らかにした。それらは、背景にあるデング熱サーベイランスデータの収集、段階的導入の使用（ステップウェッジデザイン）、症例対照研究と症例のみの研究（稀な有害作用の早期発見のため）、予防接種に続発する有害事象と潜在的に関連するという因果関係を確立する最適な方法としての疫学指標の開発である。

*** 世界ワクチン安全性イニシアチブ :**

2011 年、WHO とパートナー団体は、全ての国で有効なワクチン医薬品安全性監視システムを作るビジョンを含む戦略的な世界ワクチン安全性（Global Vaccine Safety、GVS）青写真を開発した。GVS 青写真は、2012 年 5 月の WHO 総会で承認された世界ワクチン行動計画（Global Vaccine Action Plan、GVAP）の一部である。2012~2020 年までの到達目標は、(1) LMICs のためのワクチン安全性の最低限の保証 (2) 特別なニーズのある国のワクチン医薬品安全性監視活動強化の促進 (3) 世界的技術支援システムの構築、である。

GACVS は、世界ワクチン安全性イニシアチブ（Global Vaccine Safety Initiative、GvSI）ワークプランの進捗と成果の公表をレビューした。GvSI は、世界ワクチン医薬品安全性監視計画に従事する利害関係者の幅広いネットワークを通して、青写真の 8 つの戦略目標を含む活動を確認した。計画実施のために、活動ポートフォリオが管理ツールとして開発されている。このポートフォリオにおいては、期待される影響、実施しやすさ、望ましさに基づいて、活動に優先順位がつけられる。ポートフォリオは、世界医薬品安全性監視計画における全ての関係者が、継続的努力を明らかにし、より良い相乗効果を可能にし、重複を最小限に抑え、資源の動員を可能にする支援を行うためのツールとなる。現在、そこには 94 の活動が含まれており、そのうち 31 の活動が最優先カテゴリと確認された。

GACVS は、世界的に重要なワクチンの安全性の問題を助言するという任務と世界ワクチン医薬品安全性監視能力を支援し強化するための GvSI の任務との相互関係の領域を調査し、GvSI 戦略はワクチンの安全性システムを改善し、安全性の問題への監視、評価、対応を強化するためのネットワークを作る必要があることを認めた。GACVS は、健康モニタリングとシステムにおける世界的な招集者として、WHO の先導的な役割の要点を GvSI が明確に述べるべき領域を確認した。

GvSI は、ワクチンの安全性における多くのニーズに対する解決策を提言した。しかし、活動や注目が増すにつれて、競争や能力の問題が生じ、明確な説明責任や質保証が求められるため、GACVS は、ワクチンの安全性に対する複雑なニーズがどのように上手く対処されるかの徹底解析と、GvSI に参加している全ての関係者への説明責任の枠組みの開発を提案した。今後、提言される活動が増すにつれて、適

性基準のある優先順位付けのより包括的なシステムが必要とされるだろう。

表 1: 定期予防接種サービスを通じて麻疹ワクチンを含むワクチンの第一回目接種を受けた 1 歳児の推定接種率、麻疹患者報告数と罹患率、麻疹による推定死亡数、WHO 地域別、2000 年及び 2011 年 (WER 参照)

(高谷知史、篠川裕子、中澤港)