

今週の話題：

<ワクチン安全性に関する世界諮問委員会、2013年6月12~13日>

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会（以下 GACVS）の 28 回目の会合が 2013 年 6 月 12~13 日に開かれ、(i) B 型インフルエンザ菌（以下 Hib）含有五価ワクチンを使用したアジア 4 カ国の経験、(ii) 水痘ワクチンの安全性プロファイル、(iii) 妊娠期における予防接種の安全性、(iv) アフリカにおける大規模な予防接種活動での黄熱ワクチン安全性のモニタリング、(v) 日本脳炎ワクチンの安全性プロファイル、(vi) パンデミックインフルエンザワクチン Pandemrix®使用によるナルコレプシーのリスクについての更新、(vii) ヒトパピローマウイルスワクチンの認可後最新のモニタリングデータ、の 7 つの問題について討論が行われた。

## \* アジア各国における五価ワクチン：

2008 年から Hib ワクチンがアジア諸国の予防接種プログラムに導入されている。Hib ワクチンは従来のジフテリア - 破傷風 - 全細胞百日咳ワクチン (DTwP) や DTwP-B 型肝炎ワクチンに代わる五価ワクチンの一部として通常導入されてきた。新たなワクチンが導入される際には、ワクチン投与後有害事象（以下 AEFI）が注目されるが、今回、異なる 3 社が製造している五価ワクチンを導入した 4 カ国の経験が報告された。

- (1) スリランカは 2008 年 1 月から Crucell 社の五価ワクチンを導入し、3 カ月の内に 4 件の死亡と 24 件の筋緊張低下・反応性低下発作が報告され、最初のワクチンロットが予防的に中断された。その後 2009 年 4 月に次のロットによる死亡事例によって五価ワクチンの使用は中止となり、DTwP-B 型肝炎ワクチンが再び使われるようになった。
- (2) ブータンは 2009 年 9 月から Panacea 社の五価ワクチンを導入したが、五価ワクチン接種後に生じた 5 件の脳障害および髄膜脳炎により 2009 年 10 月 23 日には直ちに使用が中止となった。その後、中止以前に投与されたワクチンに関連した 4 件の重篤症例がさらに判明し、調査された。
- (3) インドでは 2011 年 12 月に Serum Institute of India の五価ワクチンがタミルナードゥ州とケララ州で導入された。この後 2012 年下半期~2013 年の第 1 四半期の間にも他の州でも使用されるようになったが、これまで 83 の AEFI 症例が報告され、そのうちいくつかは死亡に関係するものであった。
- (4) ベトナムでは Crucell 社の五価ワクチンが 2010 年 6 月から導入され、2013 年 5 月までの間に 27 件の致死性転帰事象を含めた 43 件の AEFI 症例が調査された。2012 年 12 月から 2013 年 3 月の間のワクチン接種後に起きた 9 件の死亡事象の報告の後、ワクチンの使用は中止となった。

報告されたいずれの AEFI 症例においても、予防接種と一貫した因果関係があると分類された死亡症例はなかった。スリランカでは調査後の 2010 年に同じ五価ワクチンが再導入され、それから 2012 年までに 14 件の幼児の死亡事象が報告され、さらに検死により 19 件の幼児死亡事象の内 6 件で先天性心疾患が発見された。この調査後、先天性心疾患を患った幼児には厳重な医療管理下でワクチン接種が行われており、現時点で五価ワクチン関連の小児死亡事象の追加報告はない。ブータンでも同様の調査過程の後 2011 年にワクチンが再導入されており、現在臨床、疫学、及びワクチンの質に関する問題について調査中である。ワクチンの使用を中止した 3 カ国でもまた活発な情報伝達が行われた。

GACVS は、全ての国において予防接種プログラムが確立されており、ワクチンの接種率も高いという各国の共通点を明らかにした。しかし不完全な臨床情報が因果関係の評価を複雑なものとしており、追加の臨床情報によって他の死亡事象が証明された一方、死亡事象を証明するためには臨床情報が不十分であり、乳幼児突然死症候群（以下 SIDS）を除外することを不可能にしている。

4 カ国の五価ワクチン導入後の死亡調査報告では、全ての症例が十分に評価されていない。安全性シグナルの評価という面では、自国の幼児死亡率とその潜在的な原因を把握することが重要である。資源の少ない国で新たなワクチンが導入される時や安全性への懸念が高まっている場合では特に疫学的研究が重要となる。また GACVS は、ワクチンによって予防される疾病リスクが減少している状況や、AEFI への懸念が高まっている状況では、新型ワクチンを導入する上で、リスクコミュニケーション・アプローチを用いた素早い評価や伝達の能力が再評価され、高められるべきであると強調している。

結論として、アジア諸国での五価ワクチン導入は、AEFI への懸念がどのように国の意思決定者にとって新たな課題となるかを示している。4 カ国の経験報告や、事象に関する外部の専門家との積極的な議論、国の一貫した因果関係の評価判定、慎重に管理された上での五価ワクチン再導入などは、国家のワクチン安全システムを成熟させるために価値のある例である。五価ワクチンは、単回投与により健康に対する 5 つの脅威から身を守ることが出来るという多大な健康上の利益をもたらすこともあり、現在 5 社の五価ワクチンが WHO により事前認定され、その安全性、有効性、品質の保証が検討されている。

## \* 免疫機能が低下した人々への带状疱疹ワクチン及び水痘ワクチンの安全性：

## ・ 带状疱疹ワクチン安全性：

水痘ワクチン安全性の概要が示された 2012 年 12 月の GACVS の追跡調査として、米国食品医薬品局（以

下 FDA) や米国疾病管理予防センター (以下 CDC) の専門家らは、免疫機能が低下した人々における、認可後の带状疱疹ワクチン (Zostavax®) 及び水痘ワクチンの安全性に関するシステマティックレビューを提出した。FDA は、CDC とメルク社による主要な認可後の観察研究レビューや 2006 年 5 月～2013 年 2 月までの文献レビュー及びワクチン有害事象報告システム (以下 VAERS) からの報告を要約し、Zostavax® の 7 年の安全性に関しての最新版を完成させた。CDC の Zostavax® に関するワクチン安全性データリンク研究からは新しい安全性シグナルは確認されなかった。VAERS への Zostavax® に対する 1 万 2,000 以上の報告の内、1,057 件が带状疱疹、疼痛、発疹が主な症状として現れる深刻なものとしてみなされた。また FDA のデータからは偶発的曝露や不適当なワクチン使用だけでなく、ワクチン接種後の带状疱疹発生などのワクチン機能不全も明らかとなった。認可以降、新たな安全性リスクは確認されていない。

**\* 易感染性の人々における水痘ワクチンの安全性 :**

野生型水痘带状疱疹ウイルスによる疾患は、細胞性免疫機能欠損のある人々にとっては致命的であり、水痘ワクチンの安全性や効き目は先進国のがんや HIV、臓器移植後など易感染性の人々を対象として研究されてきた。細胞性免疫が不足している子どもの集団においては、水痘ワクチンは副作用を引き起こすリスクが高く、白血病患者には禁忌または厳格な手順のもと注意しながらの使用が必要である。子どもの時に水痘ワクチン接種が慣習となっている国では、子どもは免疫不全の知識を持たずに予防接種を受ける傾向にあり、免疫不全集団の大きさは未発見・未治療の HIV 感染流行に関係しているものの、野生型水痘症の減少による利益と比較考慮すべきであり、水痘ワクチンを導入する上で重要となる。

**\* 妊娠中の予防接種 :**

伝染病予防ワクチンは母と新生児、幼児の罹病率と死亡率に有意に影響する。母親の予防接種はワクチンにより予防可能な感染症に対して直接的に母体を保護し、胎児を守りうるほか、胎児が生まれる前の特定の抗体の輸送による感染から胎児を保護する可能性がある。

現在幅広いワクチンが使用されているため、GACVS は次の 2 つ基準でワクチンの優先順位付けを行っている：妊婦と胎児の罹患率を減少させる可能性の基準、および妊婦に接種する可能性のあるワクチン接種キャンペーン活動での使用の基準である。GACVS は様々なウイルス、細菌性の不活性化ワクチン、毒素類や弱毒化されたワクチンについて妊婦予防接種の安全性の研究データを評価した。

レビューに基づいて GACVS は不活性化されたウイルスやバクテリア、毒素ワクチン接種による妊娠への悪影響はなく、評価されたワクチン接種が妨げられるべきではないと結論付けている。

生ワクチンは胎児への理論的リスクがあるかも知れない。麻疹-おたふくかぜ-風疹 (以下 MMR) 混合ワクチン、経口ポリオワクチンを含む弱毒化された生ワクチンの安全性を示した文献があるが、胎児への副作用については報告されていない。よって MMR 含有ワクチンの禁忌は純粋な注意事項であり、不注意による妊婦への接種は妊娠中絶の適応とは考えられない。

しかし妊婦のワクチン接種のメリットは一般的に母体や胎児、新生児の特定疾患への感染リスクに優るものであり、胎児のケアにおいて母体の健康を改善させるだけでなく、新生児にも有益である。

**\* サハラ以南のアフリカにおける集団予防接種活動中の黄熱病ワクチンの安全性 :**

1930 年代の黄熱病 17D ワクチンの導入により疾病は減少したが、人口動態、都会化、農業・開発活動に伴う森林伐採、気象変化、地域住民の免疫機能低下などの変化によって黄熱病は復活しつつある。

2006 年、UNICEF および GAVI と協力して WHO によりアフリカのサハラ以南において流行病のリスクを減らす上で、黄熱病の再燃を抑制しようと黄熱病イニシアティブが発足した。

GACVS が 2007～2010 年の西および中央アフリカ諸国における黄熱病 (以下 YF) 予防ワクチン活動中に AEFIs 報告を再吟味した所、3800 万回のワクチン接種の内、3,116 件の AEFIs が観察され、重篤な AEFIs のうち 22 件は YF ワクチンと関連していた。この研究は、特定の環境においても、YF ワクチンの安全性の側面はもちろん、積極的な調査制度を確保し諸国に影響を与えたと結論付けた。GACVS は、資源に限界のある環境における、医薬品安全性監視運営についての研究を記し、ワクチンの安全性監視には計画的なワクチン活動の必要性和医薬品安全性監視の強化および技術と論理的な問題を扱うために基盤となる管理手順、説明書設定の必要性を示唆し、体系的な死後検査の実施を推奨している。

**\* 日本脳炎ワクチンの安全性の側面 :**

GACVS は、細胞培養の安全性側面についての近年のデータは、弱毒化された生の、あるいは不活性化された日本脳炎 (JE) ワクチンに基づいたものであると考えている。弱毒化された生 SA-14-14-2 JE ワクチンは、25 年前に認可されており、世界的には 400 億回以上のワクチンが投与されている。再検討の結果、一般的に安全であることが分かっており、一部地域住民でのウイルス血症についての追跡調査と市販後調査を推奨した。その後フィリピンおよびスリランカでの研究で SA-14-14-2 の安全性を検査し、ワクチンは身体の一部および全身に軽度の反応を生じることがわかった。またインドの研究において、SA-14-14-2 の投与から 2 週間後まで、ウイルス血症のエビデンスはみられなかった。

2009-2012 年に中国中央薬品査定によって行われた市販後調査において、6,024 件の AEFI のうち 70

件が熱性痙攣、血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎などを含む重症例であると報告され、脳炎 9 例の内 1 件はワクチン接種に関連するものであったが、GACVS は、これらのデータを再検討した結果、安全性シグナルのエビデンスはないと報告した。

HIV 感染者における少数の安全性データが、Biken®または JE-Vax®として市販された不活化マウス脳ワクチンで利用可能だったが、両ワクチンとも製造・流通は中止され 2011 年 5 月に最後の製品も期限切れしている。GACVS は、易感染性の人々、特に HIV 感染者における研究を新しい不活性化ワクチンを用いて CD4 T リンパ球数が 200 以上の患者から行うよう推奨した。SA-14-14-2 種を基にした不活性化ワクチンである Ixiaro®および Jeev®における付加的データが、製造会社によって提示されている。どちらのワクチンも疾病に対しては評価されていなかった。Ixiaro®は 1 歳未満の場合、局所の発赤が、他の年代では疼痛及び圧痛が出現し、発熱（殆どの場合 39.3°C 以下）もあった。Ixiaro®の免疫原性及び安全性は、インドの子供を対象にした研究において、JenceVac®と比較しても安全性プロフィール上で違いはみられなかった。

結局、GACVS は SA-14-14-2 に基づいた生の弱毒化ワクチンおよび不活化ワクチンが良好な安全プロフィールを持つように見えると言及した。委員会は、疾病が流行してワクチンが使用され、市販後に収集されたデータが限られた国における、市販後調査システム構築の必要性を強調した。GACVS は妊婦についての、生ワクチンによるウイルス排出に対するワクチンの安全プロフィールや、日本脳炎ウイルスに対し高い母体抗体価を持つ胎児へのワクチンの安全性と効果の関連についての詳細な研究を推奨した。

\* ヒトパピローマウイルスワクチンに関する最新情報：

委員会ではヒトパピローマウイルス（以下 HPV）ワクチンの安全性について最新の報告が 2009 年 6 月にされた。その際 GACVS は HPV ワクチンの安全性エビデンスは保証できるものであるとし、ワクチンが導入された地域において安全性に関する良質なデータを収集することに高い優先度を置き続けている。現在までに 1 億 7,500 万回分もの HPV ワクチンが配布されており、2,300 万回分以上の配布後、米国の VAERS による有害事象のレビューが報告された。委員会はイギリス、オーストラリア、日本、Cervarix®製造元（グラクソ・スミス・クライン）及び Gardasil®製造元（メルク）からのデータについて述べており、全てのデータはどちらのワクチンの安全性も保障するものとなっている。

2 社の監視ではどちらも妊娠期ワクチン接種後の妊娠結果の監視を継続して行ったが HPV ワクチン接種による有害事象は確認されなかった。Gardasil®による長期追跡は 8 年以上に及んでいるが、ワクチンによる新たな事象は証明されておらず、妊娠登録制度による最新分析もまた、予想された割合を超える悪い妊娠結果はないと保証している。Cervarix®についても、妊娠結果や特殊事象に関するデータは安心できるものであった。

通常は受傷後や外科手術後の事象として報告される複合性局所疼痛症候群（CRPS）に似た症例が、日本から報告されている。HPV ワクチン接種後の CRPS は 24 件が報告されているが、うち 7 例のみ市販後調査の中で報告された。専門委員によるレビューでも十分な症例情報がなく、多くの症例で確定診断を下すことができないため、ワクチンに関する因果関係を確認することができなかった。これらは調査中であるため、積極的に推奨していないものの日本は国策として HPV ワクチンを提供し続けている。

要約すると、HPV ワクチンの安全性に関する最後のレビューより 4 年が経過し、依然として多くの国が免疫政策として提供しており、委員会は利用可能な製品の安全プロファイルによって保証を続けている。また以前確認されたアナフィラキシーや失神は多くの研究で扱われ、適切な改定が製品の取り扱いに加えられた。

ギランバレー症候群やてんかん、脳卒中、静脈血栓塞栓症、アナフィラキシー、そして多くの他のアレルギー反応を含む、潜在的な警告信号として報告されてきた重要な有害事象はより詳細に調べられた。患者からの報告や記録を通じた、妊娠中のワクチン接種者についての妊娠に関するアウトカムの監視では有害事象を発見することはできなかった。

日本で報告されている慢性疼痛の症例は、特別に言及する価値のあるものである。現在まで HPV ワクチンをほとんど疑わなかったのは、世界中でその利用が増え、類似の安全性シグナルが少ない状態であったためである。

委員会は注意深い書類作成と最良の治療指導のための専門医療職者による確定診断を促している。

\* パンデミックインフルエンザのワクチン（Pandemrix®）とナルコレプシー

委員会は以前、フィンランド・スウェーデン・アイルランド・英国・フランスの小児と青年において Pandemrix®ワクチン使用後のナルコレプシーのリスク上昇に関する報告のデータについてレビューしたが、大人でも同様にリスクが上昇するというエビデンスが発見されたため、委員会はフィンランドにおける Pandemrix®の安全性に関する新しく利用可能なデータについてレビューした。この後ろ向きコホート研究は、2009 年 1 月 1 日～2011 年 12 月 31 日までのフォローアップ期間におけるナルコレプシーの発生例をワクチン使用データにリンクさせたものであり、ワクチン接種例は非接種例よりも 3 倍から 5 倍ナルコレプシーを発症しやすかった。リスク上昇はワクチン接種後 8 ヶ月に認められた。それ

後はリスクの上昇はみられなかった。GACVS は、小児のリスクよりは低いものの、大人におけるナルコレプシーのリスク因子であるということがこの発見が示しており、観測された関連性の強度とリスクの大きさを確認するために、さらなるフォローアップ研究が必要であるとしている。新たな世界的大流行の出現という継続的な脅威と、新たな世界規模流行に対するワクチンに期待される必要性によって、委員会はこの関連性の基礎となる生物学上のメカニズムを特定するための研究を続ける緊急性を繰り返し述べている。

(上田雄也、小野玲、川又敏男)