

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12月11～12日＞

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会（GACVS）は専門家の臨床的、科学的諮問機関であり世界的に重要となる可能性があるワクチンの安全性の問題に、独自に科学的な助言を提供するためにWHOによって設立された。GACVSの第29回会合が2013年12月11～12日にスイスのジュネーブで開催された。この会合では、キメラ日本脳炎ワクチン、不活性化ポリオウイルスワクチン、ロタウイルスワクチンの安全性プロフィール、ヒトパピローマウイルスワクチンの安全性に関する申し立て、季節性インフルエンザワクチンの発熱作用に関連した調査、予防接種プログラム管理者や調整スタッフのための世界的なワクチンの安全性の基本概念を示すサーベイランスマニュアルの開発などが議題となった。

* 日本脳炎キメラウイルスワクチンの安全性：

2013年6月のGACVSの会合期間中、SA 14-14-2株に基づく1つの弱毒生日本脳炎ワクチンと2つの不活性化日本脳炎ワクチンの安全面について検討され、それに関して懸念はないと結論付けた。2013年12月のGACVSの会合期間中には新たなキメラ日本脳炎ワクチン（Imojev）の安全性について検討された。このワクチンは17D由来黄熱病ワクチンとSA 14-14-2日本脳炎ワクチン株より構成される生ワクチン物である。ワクチンの構造はYF17Dに日本脳炎SA14-14-2ワクチン株の膜たんぱく質（prMとE）を記号化する核酸配列の挿入を含んでおり、結果として弱毒化され、神経向性の性質を欠いたキメラワクチンウイルスとなる。

Imojevについての認可前と認可後の安全性と免疫原性データが示された。このワクチンは現在、オーストラリア、マレーシア、フィリピン、タイで認可されている。認可前データは2,486人の成人と2,248人の子供から得られた（9～18ヵ月、最初の1回分）。ワクチンは免疫原性があり、免疫原性は麻疹・ムンプス・風疹（MMR）ワクチンの同時投与に影響されないようである。注射部位と全身の反応（ワクチン接種者の10%以上に報告されている）の短期間の安全性データが示され、成人において、有害反応の割合はマウスの脳由来のワクチンよりImojevで有意に低いことが指摘されている。Imojevに関する市販後の安全性のデータベースは限定的であり、今までおよそ49,000回分の投与であったため、稀な有害事象のリスクを評価するにはより多くのデータベースが必要になるだろう。

GACVSはキメラワクチンの使用に関連する環境安全問題の可能性についての追加情報を受け取ることに関心を示した。これらは野生型JEウイルスあるいは他の循環するフラビウイルスとの間での変換やあるいは遺伝子再集合の理論的リスクを含んでいる。そして、結果として向神経性あるいは感染性の特性を獲得したワクチンウイルスとなり、蚊という宿主を媒介してワクチンウイルスの伝播が繰り返される。しかしながら、このことの生物学的妥当性は、ワクチン接種後ウイルス血症にかかる短い期間や、蚊の体内でウイルスワクチンの複製や伝播がおこる限定的な可能性を考えると、ほとんどない。

認可後の研究はJEキメラワクチンの広範な使用が計画されている、あるいは現在用いられている国で必須である。特に、認可後の研究とサーベイランスは、脳炎の原因追究と共に脳炎の症例の積極的なサーベイランスを含むべきである。免疫機能が低下している人と妊婦、授乳期の女性に投与されたJEワクチンにおける安全性のデータ（キメラワクチンを含むものではあるがこれに限定されるものではない）は限定的である。

* 不活性化ポリオウイルスワクチンの安全性（IPV）：

IPV使用を採用し始めようとしているいくつかの国で、世界ワクチン行動計画（GVAP）のポリオ根絶のための戦略に従って、IPVにおけるGACVS会議は以下の点に焦点を当てた；i）現在入手可能な単独ワクチンとIPVを含んだ混合ワクチンの開発中に統制された臨床試験において決定されたIPVの安全性の記録、ii）米国のワクチン有害事象報告システム（VAERS）からIPVと関連した予防接種に伴う有害事象（AEFI）の報告、iii）IPVの製造過程に関係した問題。

最初のポリオワクチンはJonas Salkによって開発され、ホルムアルデヒド不活化野生ポリオウイルスから作られた。SalkのIPVは1954年、米国の学童を対象に実施された大規模な臨床試験において麻痺性灰白髄炎に対して高い有効性を持つことが証明された。そしてすぐに生産認可が下り、米国、カナダ、西ヨーロッパの子どもを対象に大規模なワクチンキャンペーンが実施された。しかしながら1年と経たずに、この最初のIPVは最も深刻なワクチンの安全性にかかわる事象の中心となり、Cutter事件では製造過程におけるポリオウイルスの不十分な不活化が61例のワクチン関連の麻痺性灰白髄炎（VAPP）、80の家族との接触例、地域での接触による17例、および11例の死亡をもたらした。この事件の後、IPVの製造技術は、完全な不活化を確保し、かつ生きたポリオウイルス注入のいかなる潜在リスクも避けるために改善された。このことによりIPV生成の免疫原性が減少することとなった。1970年代、最初のものと同等の免疫原性を持ち、有効性を高めたIPVが2代目のIPVに置き換わった。現在のIPVは、最初の免疫付与と追加免疫のための混合ワクチンだけでなく、単独ワクチンとしても提供されている。IPVのみ投与した後の既知の有害事象は、反応が重篤でないものに限定されることが得られたデータにより示されている。いかなる不活化ワクチンでも起こり得るような局所反応が最も一般的である。ほかのワ

クチンとの混合で投与された IPV による有害事象は、例えばジフテリア・破傷風・全細胞百日咳 (DTaP) のような、他のワクチンに誘発された有害事象との区別が難しい。報告には、IPV との因果関係を持ついかなる重篤な有害事象についても記録されていない。さらに、経口ポリオウイルスワクチン (OPV) の前に IPV の投与を行うことで、単独で OPV を使用した場合と比較して VAPP の危険性が減少する。

1997 年の米国では、子どもの予防接種スケジュールにおいて OPV に代わって IPV が導入された。現在は認可されたワクチンが 4 種類あり、1 つは IPV 単独ワクチン、残り 3 つは他のワクチンとの混合である。全年齢層における AEFI の評価によって、1999 年 1 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日にかけて報告された VAERS における有害事象のほとんどが重篤なものではなかったと示されている。IPV を単独で使用したものは報告の 1% 未満であった。もっとも一般的に IPV と共に投与されるワクチンは、肺炎球菌との複合体やヘモフィルスインフルエンザ B 型 (Hib)、B 型肝炎、ジフテリア・テタヌス無細胞百日咳 (DTaP)、ロタウイルスワクチンである。乳幼児突然死症候群 (SIDS) は、あらゆる IPV 含有ワクチンによる乳幼児死に対する最も一般的なコード化された用語であるが、2003 年の医療機関報告で SIDS と種々のワクチンとの因果関係は否定された。得られたデータに基づき、GACVS は IPV と IPV 含有ワクチンが優れた安全性プロファイルを持つことを再確認した。

GACVS はまた、認可ワクチン製造業者による IPV の製造過程の概要を提示された。製造過程の複雑さ、特に、予想外の環境汚染を避けるためにウイルスの不活化と封じ込めを確実にする方法が記載された。WHO は IPV ワクチンの技術を発展途上国のワクチン製造業者に伝えるための計画について討論した。GACVS は、IPV の製造過程の複雑さを前提として、IPV ワクチン製造業者に適切な技術支援、訓練、規制監督を確かなものにする重要性について言及した。

* 季節性インフルエンザワクチンによる熱性痙攣の発生増加：

GACVS はオーストラリア保険省薬品・医薬品行政局 (TGA) の状況および Fluvax という三価のインフルエンザワクチン (TIV) (2010 年にこのワクチンは特に 5 歳未満の子供において発熱および熱性痙攣のリスク増加と関係していた) を製造するオーストラリアの CSL 社 (ヴィクトリア州パークヴィル) を調査した。これにより、オーストラリアの子供へのインフルエンザワクチン計画は 3 ヶ月延期という結果となった。その後の調査により、他の TIV はこの増加した危険に関連していないことが確認された。Fluvax は現在、5 歳未満の子供には禁忌であり、9 歳未満の子どもには回避されている。

その製造業者はこの特別なワクチン製品の増加した発熱作用の病因メカニズムを明らかにするためにいくつかの分析を行った。最初の発見でワクチンに対する反応を引き起こしたかもしれないいくつかの起こりうる要因が同定された。これらの要因には、特に、大きな RNA 断片の存在、ならびに 2010 年に製造過程で RNA 断片を維持する能力が高い季節性インフルエンザワクチンに使用された B ブリスベンシードウイルス株の特徴などがあつた。GACVS は CSL が用いたウイルス分裂過程は他の製造業者により用いられたものとは異なると記録した。その製造業者は GACVS に、2014 年に実施する予定のワクチン製造過程の変更計画を報告した。この変更は起こりうる要因の減少および制限に繋がり、付加的な発熱作用の減少に繋がると期待されている。

GACVS は、製品の安全性に関して新しい製造過程の効果を調査するために、さらなる研究が健常成人 (妊娠していない) 被検者を対象に行われることを推奨した。この集団で安全であることが示されれば、妊娠女性における Fluvax の安全性は評価される必要があるだろう。GACVS は TGA が 5 歳未満の子供に現在の CSL のワクチンの使用を禁忌とした TGA の決定に同意した。委員会はまた、不用意な予防接種を減少させるために TGA が義務付けた対策に留意したが、それには、容器の表示を含む多くの計画的な対策が含まれている。

GACVS は、これらの事象が、季節性インフルエンザワクチンにおける特定の問題を示す認可後のブランド特有の安全性サーベイランスの重要性を説明していると述べた。

* ロタウイルスワクチン投与に伴う腸重積に関する最新情報：

GACVS は最後に 2011 年 12 月の会議中、Rotateq および Rotarix ワクチンの安全性プロファイルについて再調査した。この時、両ワクチンともに良好な安全性プロファイルであったが、ある集団においては最初のワクチン接種の後に腸重積の危険性が (最大 6 倍) 増加するかもしれないと委員会は結論付けた。現在の会議中に、オーストラリアと米国からの新たなデータが双方のワクチンに関連する腸重積の危険性の評価を更新するために報告された。

オーストラリアにおいて、2007 年 7 月から 2010 年 6 月までの病院による活発なサーベイランスに補足されて、国内の入院データベースから同定された最近発表された腸重積症例の研究が再調査された。両方のワクチンはオーストラリアで手に入るため、その研究では、腸重積の製品特有の危険性を推定した。調査結果は両方のワクチンにおいて同様であり、両方のワクチンとも、最初か 2 回目の投与の後に有意な腸重積の危険が存在すると示唆している。平均的なワクチン接種に起因する腸重積のリスクは、1 回目の接種後では 1~21 日、2 回目の接種後では 1~7 日における推定相対発生率に基づいて、ワクチン接種をした小児 100,000 人あたり 5.6 例増加すると見積もられる。

米国において、データは、ワクチンの安全性のための自発的報告システムおよびコホート研究デザインを考慮する2つの異なるワクチンの安全性の監視システムから手に入れることができる（ワクチン安全性データリンク [VSD] および承認後迅速予防接種安全性モニタリングシステム [PRISM]）。VSD はリンクされたデータベースのネットワークであり、9つの健康管理提供機関を統合したものが含まれている一方で、PRISM は国の健康保険会社からの請求データを用いた監視システムである。VAERS のデータは2006年から2012年に、Rotateqに関して、4,700万回の投与で腸重積が確認された584症例が報告されていることを示した。症例群は1回目と2回目の接種後、3～6日間で観察された。Rotarixに関して、740万回の投与で腸重積と確認された66症例が報告された。VSDの分析によって、Rotarixに伴う小規模な症例群が確認され、20万回の投与につき腸重積6症例であるとみなされた。反対に、Rotateqについてはそのような症例群は見つからず、130万回の投与で腸重積8症例が同定された（1回投与と3回投与後にそれぞれ4症例）。PRISMデータでは、Rotarixに関して、症例数は現在、寄与リスクを計算するには少なすぎるが、Rotateqも10万回投与につき約1症例の寄与リスクのある腸重積の群と関係していることを示唆している。

GAVCSは両国からの調査結果は、特に初回投与後7日間に、両ワクチンの投与に伴う腸重積の危険を確認する傾向があると認めた。委員会は寄与リスクの推定値は研究によって異なるものになると述べた。これは腸重積の背景率（米国と比較してオーストラリアで2倍であると推定された）における違いを反映しているのかもしれない。しかし、それはまた、何らかの制御不能なバイアスを引き起こすサーベイランスシステムの全ての入手可能な推定値および限界における抽出サンプルの不確かさをも反映している（たとえば、異なった状況における診断上のテストや症例の定義における違いなど）。全体として、その調査結果は、現在のロタウイルスワクチンに伴う腸重積の危険性は、激しい下痢の影響を防ぐ利点と比較すれば小さいということを再確認し続けている。腸重積の危険性における起こりうる母集団の違いを仮定すると、ロタウイルスの疾患サーベイランスと共に類似した活発な腸重積サーベイランスを伴う世界の他の地域へロタウイルスワクチンが導入されることが重要であり、その結果、利点やリスクが関連のあるエビデンスで解明される。

* ヒトパピローマウイルスワクチン (HPV) の安全性 :

GACVSは、多発性硬化症に焦点をあてて、自己免疫疾患およびHPVに関するエビデンスについて再調査した。最後の調査は2013年6月に行われており、委員会は米国、オーストラリア、日本、そしてサーバリックス (Glaxo SmithKline) およびガーダシル (Merck) の製造業者からの最新のデータを再調査した。世界で17500万回を超えた投与が行われ、より多くの国々が国の予防接種プログラムを通してワクチンを提供しており、委員会は入手可能な製品の安全性プロフィールを再確認させ続けた。ギランバレー症候群、けいれん、脳卒中、静脈血栓塞栓症、アナフィラキシー、および他のアレルギー反応を含めて、潜在的な兆候として報告されてきた重篤な有害事象はより詳細に調査されたが、確認されなかった。自発的な報告および登録を通して、妊娠中に不注意にワクチン接種した女性の間における妊娠転帰の調査からは、予想された割合以上に有害転帰が見いだされてはいない。

HPVワクチンにおけるサーベイランスデータおよび疫学研究が再確認され続けている一方で、ワクチンの安全性についてメディアやその他において疑惑は表面化し続けている。認可前後の疫学研究では、MSを含めて自己免疫疾患の危険性の増加はみられなかった。HPVワクチンの導入以来、そのような疾患は同様に高い年齢特有の背景発生率を前提として特に慎重に調査されてきている。

そのような研究例は、スウェーデンとフィンランドにおける10～17歳の約100万人の少女を対象とした登録に基づくコホート研究を含んでいるが、彼女らのうち、約300,000人がHPVに対するワクチンの接種を受けている。その研究では、予防接種が自己免疫性、神経系、または血栓塞栓性の事象の危険性の増加と関連しているかどうかを調査した。この研究の結果から、HPVワクチンへの曝露と自己免疫性、神経系、静脈血栓塞栓症の有害事象との間に何が関連があるというエビデンスは示されなかった。

米国では、少なくとも1回以上HPVワクチン接種を受けた約200,000人の少女および若年女性を含む観察研究により、ワクチンを接種していない群と比較して、接種した群に16の調査された自己免疫疾患の発生率は増加していなかった。例えば、接種されたコホートにおけるMSの発生率はワクチン接種していない群よりも有意に高いことはなかった（発生率1.37、95%信頼区間0.74～3.20）。3つ目の研究では、10歳より上の30,000人近くの参加者が含まれた、11の臨床試験からのデータ分析であったが、そのうち16,142人は少なくとも1回サーバリックスを接種されており、13,811人は水酸化アルミニウムを含むプラセボか、または2つの異なるA型肝炎ワクチンのうちの1つを接種された。サーバリックス投与後の自己免疫疾患の発症リスクの増加は、コントロール群と比較してみられなかった。

委員会はフランスにおける懸念の対象であった症例についての概要を提供された。これらには、フランス地域調停および補償委員会 (French Regional Commission for Conciliation and Compensation) により判決を下されたMSの1症例が含まれていた。他のMSの14例は地域医薬品副作用監視センターおよび製造会社を通して欧州医薬品庁に報告された。フランス評価システムによると、15症例はすべて

因果関係が「疑わしい」と分類されている。加えて、フランスからの概要によると、12～16歳の200万人の少女を含むコホート研究の結果では、HPVワクチン未接種者（2.09/10,000人/年）と比較して接種者（2.1/10,000人/年）で自己免疫疾患での入院割合が増加していなかったということが含まれていた。

要約すると、GACVSはHPVワクチンの投与に伴う有害事象の一連の症例を提供した。多数の研究により、HPVワクチン未接種の少女と比較し、接種した少女においてMSを含む自己免疫疾患の危険性は増加しないことが証明されている。委員会はワクチンの安全性について再確認し続けるが、高品質なデータの収集に重点をおいたサーベイランスおよび疫学研究の継続は重要であると記載した。つまり、そのようなデータはワクチン接種に伴って発生するかもしれないいかなる有害事象の解釈にとっても必須である。情報不足によるワクチン接種の被害申し立ては、効果的なワクチンが使用されなかった時の不必要な被害を招くかもしれない。

* ワクチン安全性監視マニュアル：

ワクチン安全性調査の基本的コンセプトに向けた国際的マニュアルが必要である。GACVSはWHO西太平洋地域事務局による最近の発行物に基づく草案文書を再調査した。GACVSは、国際版は予防接種事業管理者と監督する機関スタッフで主に作られるべきだと助言した。このようなマニュアルは予防接種、AEFIの検出、報告、調査、解析、フォローアップ活動の一般的原理に焦点を当てるべきである。AEFIによるサーベイランスが求められるシステムと機能における指導と、各国に適合しうるサンプル構造を含むだけでなく、安全性データの伝達経路についての指導を提供することが必須である。

特に重要なのは、マニュアルはすべてのワクチンの安全性管理の指針と方法に関して示しているのではないということである。しかし、マニュアルは適切な参考図書や資料へのリンクを提供すべきである。例えば、専門再調査委員会メンバーにとって参考資料として立案されたが、GACVSによって支持された新たな因果関係評価分類はもう一つのマニュアルに記述されている。そのマニュアルは、一般文書において章を補足するのに役立つ。それゆえ、新しいマニュアルは、発展した技術の討論なしに、因果関係の評価の必要性と基本原理、目的、因果関係評価の一般的原理と結果の説明に内容を制限するべきである。AEFI率シートといった、定期的に最新化されるE-ドキュメントへの繋がり、それらをすぐに時代遅れにさせうるマニュアルの主な文章に加えられるよりも有益であるだろう。

委員会はまた、マニュアルにおいて取り扱われるいくつかの重要な側面について助言した。AEFIサーベイランスシステムの一般的な構造は記述されるべきである。これは、特に予防接種プログラムと監督機関との関係に焦点をあてることを含んでいる。これは、地域社会、意思決定者および全てのレベルの予防接種サービスに、ワクチン安全性の伝達の重要性を強調するべきである。特定のAEFIにおいて、臨床的な介入または推奨される診断方法に関して、GACVSは、マニュアルは現在の治療訓練および健康増進資源の多様性を前提として、一般的原則に焦点を当てるべきであると助言した。しかしながら、マニュアルは深刻なAEFIのワクチン安全性のサーベイランスおよび調査において用いる一般的な形を含むべきである。同様に、それはAEFIの調査および因果関係評価における覚書の内容へのアクセスを供給すべきである。

（高森公美、林敦子、松尾博哉）