

今週の話題:

<ワクチン安全性に関する世界諮問委員会、2014年12月3~4日>

国際医科学専門諮問機関である、ワクチン安全性に関する世界諮問委員会（GACVS）は、世界的に重要となる可能性をもつワクチン接種の安全性について、科学的かつ厳格な助言と発展を提言するために、WHOによって設立された。2014年12月3日から4日にかけて、スイスのジュネーブにおいて、GACVSの第31回会議が開催された。本会議では、テング熱、マラリア、エボラ出血熱に対する新規ワクチンの安全性モニタリングに関する精査が行われた。また、ワクチンの安全性調査システムの性能、ワクチンセーフティネットを含むウェブサイトの内容に関する評価、妊娠期間におけるワクチン接種の安全性調査の標準化拡大、などの方法論の精査も行われた

* テング熱ワクチン製剤導入に対する準備:

アジアとラテンアメリカの国々の3万人以上の被験者を用いて行われた大規模な第三相臨床試験により、デング熱の遺伝子組換え4価弱毒生ワクチン（CYD-TDV, Sanofi Pasteur）の予防効果が確認された。臨床試験から得られた安全性データは、本ワクチンの局所的あるいは全身性の有害事象は、その他の入手可能な弱毒化生ワクチンに匹敵することを示しており、安全性に対する懸念は確認されなかった。2つの第三相臨床試験により報告されたCYD-TDVの安全性情報は、GACVSにより報告された第二相臨床試験（Phase 2b）のデータと一致した。

本ワクチンの使用開始に備え、安全性モニタリングの手引きが求められている。リスクの事前評価において、(1) 免疫システムの事前刺激により重症テング熱が発症する可能性、(2) ワクチン成分に関する起因する有害事象（特に遺伝子組換えされた黄熱ワクチンウィルス）(3) 特別な状態（免疫不全疾患、妊娠中あるいは授乳中、慢性疾患）を示す集団におけるリスク、(4) 国際的予防接種プログラムの一部として、他のワクチンと同時接種することに関するリスク、など少なくとも4点が指摘されるだろう。

これらのリスクについてモニタリングを行うためには、明確に定義された計画が必要であろう。GACVSは、テング熱サーベイランスの先行研究や、ワクチン導入の仮説検証型研究、ワクチン接種後の有害事象発生例（稀ではあるが重症化する可能性がある）の監視療法、などの幅広いアプローチを確認した。委員会は、この重要かつ新たな公衆衛生ツールの安全性評価を各国により早く導入するように支援するため、リスク管理に関する勧告を発展させるべきであると結論づけた。これには、ワクチン接種または自然感染に起因する免疫強化されたテングに関する事象を評価するための長期間におよぶ集団データの収集が含まれるであろう。CYD-TDVの導入後には、ワクチンの安全性がその効果と共に一層監視される必要がある。信頼性の高い診断と共に、まれな有害事象の可能性を監視する必要があるため、多施設研究を実施することが望ましいであろう。

* マラリアワクチン製剤導入への準備:

このセッションは、2014年6月のマラリアワクチン製剤準備の議論を続けた。アフリカの11地点におけるRTS, S/A01 ワクチン（GSK バイオロジカル）の第三相臨床試験からの得られた安全性と効果のデータが精査された。この臨床試験では、8,922人の小児（5~17ヶ月）、6,537人の乳児（6-12週）に対し、①RTS, S/AS01の3回接種（0、1、2ヶ月）とブースター（20ヶ月）、②RTS, S/AS01と非マラリアコンパレーターワクチンの3回接種、③コンパレーターワクチン（狂犬病や髄膜炎球菌C）の4回接種の3群に1:1:1で無作為割付された。安全監視のために、5-17ヶ月の小児の集団には、1回接種後、中央値48ヶ月フォローアップし、6-12週の乳児の集団には、中央値38ヶ月フォローアップされた。2つの安全性の兆候は、0、1、2ヶ月の初期経過を追跡している暫定的調査において既に公表されていることが指摘された。第一は、ワクチン接種後7日以内の発熱痙攣発作のリスクの上昇、第二は、髄膜炎のリスクの上昇する可能性の兆候（ワクチン接種後の、時間的クラスタリングに明確な科学的根拠はない）である。製薬会社もまた、リスクマネジメントプランと認可後のモニタリングプランを提出した。後者のために、アフリカの相当数の都市で、大集団有害事象監視を設置することが計画されている。この方法は、ワクチン接種導入の推進において、約40,000人の子供のコホートから、マラリア発症率のデータや、特に重大である有害事象のバックグラウンドデータを集積するのに使用されるであろう。その後、事象のモニタリングは、ワクチン接種に続いて継続されるであろう。更に付記すると、研究期間において、病院に基盤を置いた監視は、ワクチン接種後の重大な有害事象を判別するために使用されることになる。発熱痙攣発作や髄膜炎と同様に、研究は免疫不全疾患（PIMD）の可能性を監視する。GACVSは、計画された認可後研究期間は、発熱痙攣発作のリスクのより一層の識別が可能になり、ワクチン接種前後の髄膜炎の発症率を比較することが可能になること（これは、髄膜炎の流行によって影響を受ける可能性がある）を記したが、これらの研究は、こういったリスクが大規模にならない限りは、PIMDsに関連するような、非常に稀な疾患に関連したリスクの可能性を判定できそうにない。

製薬会社の報告に引き続き、GACVSは、特定研究におけるRTS, S/A01 マラリアワクチンの認可後の安全性調査に関与して、WHOによるガイダンス開発の進捗状況を検討した。このなかで、臨床試験期間に判別された兆候に関する認可後調査が提案された。更に、重大事象の結果に対する特別研究のために、

可能な研究デザインと設定をまとめる。GACVS は、重大事象は一過性であり、常に医療施設が存在しているわけではないため、積極的なフォローアップなしには、熱性痙攣の割合を正確な判定は、潜在的に困難であることを議論した。熱性痙攣のリスクは既に判定されており、認可前の臨床試験において定量化されているために（そして、セルフコントロールケーススタディの二次分析で統計学的に有意である）、より重症例に対する、認可後の限られた研究資源の優先順位付けが妥当かもしれない。確実な結果を得るために、同様のプロトコルを用いた認可前後のデータを集める計画的メタアナリシス分析によって、有効性が蓄積されるであろう。

特に重大な有害事象の監視に関するガイダンスは、可能な場合、初期の輸入国の中での獲得が期待される資源や基幹施設、相乗効果の最大化を考慮し調整されるべきである。例えば、髄膜炎の場合、信頼性の高い症例確認を齎しうる髄膜炎ベルト国という、良好に機能している監視ネットワークがあり、もしも、RTS, S/AS1 ワクチンの状態も確認することができるならば、活用されるべきである。ガイダンスの適合を促進するため、審議の下に、各国において臨床家と疫学者がそれぞれの重大な状態のためのプロトコルを共同開発すべきであり、GACVSは、マラリアワクチンを導入する多くの国々が、これらの事象の大多数を判別する能力が不十分であると懸念した。審議会は、さらに進んで、判別することが出来たか（または出来なかったか）を考察するために、実施国からの専門家で編成し、適切に研究されることが推奨される。

GACVS は、その他のワクチンの導入も同様に焦点を当て議論した。ワクチンに関連した、いくつかの安全性に関する自発的報告を認可するために不可欠である。これは、既存のワクチン安全性監視システムの見直しと、入手可能なツールを改良するための開発計画を意味し、マラリアワクチンを含む認識を確実にする。また、これらの国々は、重症有害事象の症例を精査するのにしかるべき十分な能力を持つべきであり、これらの事象とワクチン管理の間の明確な関係性をアセスメントするために、先進国の専門家との接触をもつべきであるという意味を含む。

* エボラ出血熱ウイルスワクチンの安全性：

WHO は、ワクチン開発の調整において重要な役割を果たしており、積極的にサポートしている。2つのエボラ出血熱ワクチンが、現在、第一相臨床試験を実施している。この2つのワクチンは、ChAd3-EB0-Z（GSK バイオロジカル/NIAID）と、rVSV-ZEBOV（NewLink/メルク社）である。第一相臨床試験のデータの獲得のためのタイムラインと、第二・三相臨床試験の作業工程が提示された。エボラ出血熱の第三相臨床試験は2015年の初旬に開始され、2015年6月までに初期の安全性データが得られる予定である。ワクチン開発プログラムの加速の必要性に関わらず、ワクチンの安全性と質を確かにするための必要不可欠なステップは守られている。ワクチンの品質は、適正製造基準委員会によって監督されている。倫理委員会、データ安全性モニタリング連盟、そして、その他の科学連盟は、全ての試験を監督しており、高品質なデータの必要性に特に注力している。

(1) ChAd3-EB0-Zワクチンは、エボラウイルスザイール（EVOV-Z）糖タンパク質を組み込んだ遺伝子組換え複製欠損チンパンジーアデノウイルス3型（ChAd3）から構成される。事前臨床検査のデータは、単回投与でEB0V-Zに対する急性抗体を示し、主要な効果促進剤（プライムブーストレジメン）で永続的抗体を示した。その結果は、第一相臨床試験VRC207（試験地：アメリカ合衆国；製品：二価 2×10^{10} and 2×10^{11} particle units; phase 1; n=20; 開始日：2014年9月2日）を示した。 2×10^{10} particle unitsにおける安全性と反応原のデータは、発熱（グレード3の1例）、一過性無症候性好中球減少あるいは白血球減少が現れた3例、長引く無症候性aPTT（実験室分析の試験管結果と一致）が現れた2例を報告した2/10の被験者が含まれた。この第一相臨床試験の中で、最高用量での安全性との関連は判別されなかった。用量依存性の免疫反応は、週2回および週4回で実証された。

進行中の研究としては、イギリスにおける一価の第一相臨床試験（EBL01：n=60）、マリ共和国における二価の2回投与試験（CVD-1000：n=100+ブースター投与10）、スイスにおける一価の第二相臨床試験（Cad3-EB0Z Lau：n=120）、アメリカ合衆国における一価の第一相臨床試験（VRC 207 part2：n=20）が実施されている。また、2件のフェーズ1と1aの臨床試験が、マリ共和国とウガンダにおいて計画されている。

(2) rVSV-ZEBOVワクチンは、VSVエンベロープのGタンパク質をEB0V-ZのGタンパク質に置き換えたことで組換え水泡性口内炎ウイルスである。2014年11月28日の時点で、進行中の第一相臨床試験において69名の被験者が、それぞれ 3×10^6 or 5×10^7 particle units のワクチン接種を受けた（ガボン共和国、ドイツ、ケニア、スイス、アメリカ合衆国-2箇所）。反抗原性プロフィールは、有害事象を伴わず、許容できるものとして提示された。グレード1~2の全身の有害事象は、発熱、倦怠感、筋肉痛、頭痛を含んでおり、白血球の細胞数を一時的に減少させた。これらの事象は、一般的に、接種後はじめの3日間に観察される。発熱の割合は、研究の場所により異なった。ワクチンウイルス脱落には、ごくわずかな科学的根拠が存在する。

初期データは、いずれのワクチン製剤に関しても重大な安全性への懸念を導き出してはいない。しか

しながら、免疫不全疾患患者や妊娠中の女性、慢性疾患患者のようなサブグループのリスクと同じく、いくつかのレアケースや反応遅延のアセスメントを行うためには、追加データが必要とされる。

GACVS は、エボラ出血熱ワクチン開発において、様々な利害関係者の役割で検討し、エージェントは、特に、臨床試験データのアセスメントに携わる機関、ワクチン使用や実施戦略についての勧告を提供するための予防接種に関する専門家諮問集団 (SAGE)、そしてリスクアセスメントのための GACVS が含まれた。GACVS の下位集団は、新たな科学的根拠を迅速に更新し、エボラ出血熱ワクチンに関するリスクをアセスメントするために組織されるであろう。

* ワクチンの安全性モニタリングシステムのための指標の開発 :

世界的には、国家間や地域間のワクチン接種後有害事象 (AEFI) の発生率の報告には、著名な差異がある。現在のところ、多くの国々において AEFI は全く、もしくはほとんど報告されていない。AEFI 監視システムの機能性を実証できるような国際的に承認された指標は何一つ存在しない。そのような指標を確立することは、AEFI 監視システムの開発の中で、進捗をアセスメントするための重要な要素である。世界的ワクチンアクションプランは、全ての予防接種プログラム強化のための優先活動として、AEFI 報告の確立と強化を含む。この目的に対する進捗の監視を行うための指標が、少なくとも一つは必要である。

AEFI 指標の目的は、それによって、国家間の比較検証が行えるように、標準を定義することではない。各国によって、AEFI 安全システムに関する成熟度が異なった段階にあること、異なったシステムが実施されていること (異なったワクチン製剤の使用を含む)、更には、単独の指標で、システムの機能性や複雑性を捉えることは困難であることが知られている。したがって、AEFI 監視指標の主要な目的は、機能的、受身的なワクチン安全性監視に向けた進捗評価のために、標準を有する国々を規定することであろう。目的は、全ての国々が、AEFI 報告の最小閾値に到達することであり、その後、1 つ以上の更に進歩した指標を段階的に獲得することである。これは、初動のターゲットを定めるであろうし、更に発展するであろう。これは、作業目標が設定され、段階的に改良されることを可能にするであろう。

GACVS は、AEFI 監視のための一連の指標の抽出において原則の数を考慮した。次の 3 種類の指標が提示された。(1) 多量の AEFI 報告をモニターする、(2) これらの報告の質をモニターする、(3) 重症 AEFI へのレスポンスの質についてモニターする。

提示されたアプローチは、提案された指標以上の数を随伴して、1 つの一般的な指標を確立することである。一般的指標を定義づけるための基準は、シンプルかつ一般化の原則に基づく。それは、WHO-UNICEF 共同報告フォーム (JRF) を通じて報告されたデータで、各国によって既に収集されたデータを評価するであろう。提出された一般的指標は、1 年あたりの 100,000 人生存乳児ごとの AEFI の発症率報告である。

高度な指標は、国々 (同時に、大国の州) の AEFI 監視システムの中で、異なった段階にあるという認識をもって改善される。国々は、1 つ以上の改良された指標を選択することや、低レベルから高レベルまで段階的に改良することを推奨されるであろう。改良された指標が高レベルに到達した国家は、最も先進的な AEFI 監視システムを持つと認定される。これは、AEFI 調査システムの異なった開発レベルを持つ国々でのパイロットスタディを含有する。最終的に、これらの指標は WHO ワクチン安全性のウェブサイトを通じて入手可能になるであろう。

* ウェブサイトのワクチン安全性コンテンツをアセスメントするための基準 :

GACVS がイニシアチブをとって運営しているワクチンセーフティネット (以下 VSN) は、ワクチン安全性に関する誤報を齎すウェブサイトが増加していることに対応して、2004 年に開始された。過去 10 年間のインターネットの急速な普及や複数の新たな情報共有技術の発展に鑑みて、GACVS は科学的根拠に基づく、有意義で最新かつ多岐に亘る情報を維持することを確実にするために、優れた情報の取り扱いのための現行基準を再検討することが重要であると考えている。

VSN の主な目的はウェブに基盤を置いた情報提供であり、良質な情報の取扱いを遵守したワクチン安全性に関するウェブ情報の世界的普及を進歩させることである。インターネット上で公的に入手できるワクチン情報をアセスメントするために、GACVS は 4 領域の基準 (信頼性、内容、アクセスのしやすさ、デザイン) について改良した。ワクチンの安全性に関する情報を提供するサイトは、忠実であるべきである。WHO はこれらの基準と照らし合わせてウェブサイトの評価し、様々な言語で資源リストを提供する。

ワーキンググループは、2014 年 9 月~12 月の間に基準を再考した。再考過程を通して、ワーキンググループは次の 6 点に焦点を当てた。(1) 判定基準の削減、強化、(2) 明確かつ普遍的な言い回しの再考、(3) 基準のカテゴリーについての再考、(4) ウェブサイトによる情報の実用化の実行実現性の決定、(5) ウェブサイトが VSN への参加を許可される前に、満たされねばならない決定的な判定基準を設定すること (6) モバイルプラットフォームやソーシャルネットワークのような新たな普及品や流行の再考。

ワーキンググループは、VSN へのアップデートと、2014 年 12 月の GACVS 会議での検討のために改訂された基準の草案を発表した。委員会は、各々の基準ごとに再検討した。その討議内容と提言は、ウェブスポンサーの透明性のように、特に意識すべき公表に集中した。

ワーキンググループは、GACVS からの推奨によって再考された基準の草案を修正し、2015 年 6 月に GACVS に発表するための修正された基準の最終セットを準備する。ワーキンググループは、また、各基準の満たし方についての詳細な指示と説明を、ウェブサイト所有者に提供するための、基準リストの補足として、詳細なガイダンス文書を開発するであろう。GACVS によって承認されれば、改訂基準やガイダンス文書は、WHO の VSN ウェブページ上に掲示されるであろう。

追加の次のステップに関して、ワーキンググループが、コミュニケーション流行の分析や関連プラットフォームホームを実施し、VSNが、これらの新たなテクノロジーをアセスメントすべきか否かの勧告を提供し、良質な情報の取り扱いが、これらの情報基盤に、既に存在しているか否かを確定するであろう。この分析結果は、VSNの2ヵ年戦略計画の開発に通知されるであろう。ワーキンググループは、VSNへの新たなテクノロジーを追加することに関する提案と、2ヵ年計画の両者を、2015年6月のGACVSで発表するであろう。

* 妊娠期間中のワクチン接種：

妊婦に対する数種類のワクチン接種の有効性に注目が集まっており、安全性について更に理解を深める必要がある。専門家の特別ボランティア集団であり、WHO と共同作業しているブライトンコラボレーションによる、妊婦のワクチン接種に関連した AEFI の症例の定義づけと調和するために、GACVS は、新たな作業を明記した。委員会は、母体免疫の安全性における議論と追試の強化への進行中の作業を歓迎した。提案された活動は、関係者の検討に基づいた以前の成功作業の上に構築し、ワクチン安全監視委員会のための用語の定義と適用を齎すために、ブライトンコラボレーションの一連のワーキンググループ会議上で、最近使用されている用語と定義の照合で構築される。GACVS は、既に使用されている症例定義の存在、例えば、妊娠レジスター、エレクトロニックヘルスとバイタル統計データセットなどの定義を、定期的に MedDRA コードに位置づける必要性について確認した。合意に達するためには、努力を要するであろうし、与えられている限りある資源と健康の範囲内にある、低中等度の収入状況の中で、疫学研究の中で、これらの定義が適合されることは困難であろうことが確認された。低収入状況の中で AEFI モニタリングのためのキャパシティを構築することは、継続的サポートが必要であり、これらの症例定義の使用を促進するであろう。

(真下いずみ、森山英樹、入子英幸)