

今週の話題：

＜ワクチン安全性に関する世界諮問委員会、2015年10～11月＞

専門家によって自主的に構成された臨床科学のワクチン安全性に関する世界諮問委員会 (GACVS) は、WHO に対して、世界的に重要なワクチンの基本的な安全問題についての科学的なアドバイスを提供する。GACVS は、2015年6月10日から11日に、ジュネーブ (スイス) で、32回目の会議を開いた。委員会は、インターネットを用いてワクチンの安全情報の普及をモニターすることにした WHO の実績と、ワクチンの安全性に関する情報シートを開発し、これを維持することに関連した方法の問題点について検証した。委員会はまた、エボラウイルスとデング熱に対する新しいワクチンの安全性とマラリアに対するワクチンの導入に対する準備に関連した最近のデータを概説した。

* WHO ワクチン安全ネットワークワクチンの安全性に関する世界的な通信を改善する：

ワクチン安全ネットワーク (VSN) の更新が2014年12月のミーティングの期間中に準備されていた。VSN は、GACVS のサポートによって WHO が主導しており、ワクチンの安全性についてインターネット上で間違った情報を提供する、多くのウェブサイトに対応している。VSN を通して、便利で信頼できる情報を提供し、質と内容が基準に合致したウェブサイトが識別され、WHO のウェブサイト上にリストアップされる。

この数年の間に、専門調査委員会は、現在のウェブ標準を満たす評価基準を含む VSN と、新たな情報共有テクノロジーのいくつかの領域を更新した。VSN 事務局は、選ばれたソーシャルメディアの基盤を一覧できるようにネットワークを拡大しようとすることも考慮していて、専門家の専門調査委員会と VSN メンバーに基づく実行コミュニティを構築する予定にもなっている。

この会議で、委員会は更新された評価基準ならびにスクリーニング基準を支持して、2015年から2016年に向けての VSN 作業計画を示した。さらなる根拠資料は現在、今あるメンバーサイトに交付される。そして、その幾つかは VSN 入口ページ上でも利用可能となる。これは、2014年12月の会議で GACVS によって要請された評価基準を起草するための手引きとなる文書を含み、また、VSN ポータルにリストされた各メンバーのサイトに連動して、重要なウェブサイト情報をまとめたテンプレートも含まれる。この基準は、ここ数か月の間に確定して、ウェブサイトに掲示される予定である。

さらに、その委員会では、ほかの WHO ワクチン安全ウェブページと関連付けて、訪問者がどのように VSN を利用しているのかが示された。現在、35のウェブサイトが VSN にリストアップされており、さらに10のウェブサイトが参加を要求しており、現在評価されているところである。2014年と2015年の前半半年間、分析の寸評によると、毎年約15,000人の訪問者が VSN のホームページにアクセスしており、90,000人の訪問者が WHO ワクチン安全ホームページからアクセスしている。

10年以上にわたる安全なコミュニケーションの評価のもとに、VSN は情報テクノロジーを進歩させるためのアップグレードに取り組んでいる。加えて、ウェブサイトの評価基準を改訂するため、要求に対する限定的な技術サポートを提供し、最善の働きができていることを確認するため、定期的にウェブサイト審査のための容量を増やすことで、より多くの国と言語で資源が利用されている。VSN のロゴがデザインされ、VSN のサイトと他のメンバーサイトに戻るためのリンクを提供することで、ウェブサイトが基準に照らした許諾を直ちに遂行できるようになった。VSN のウェブサイトは参入が認められているサイトの記述の質を向上させ、標準化し、有用性を増加させるためのアップグレードを行っている。言及されているように、専門知識のネットワークと、実行するコミュニティの両方が作成されるだろう。前者は、VSN に最善の通信で進行中のアドバイスを提供し、後者は特にワクチンの安全問題が起るとき、会員サイトをまとめるために、互いの協力が可能となる。既存のメンバーサイトがウェブ測定基準を集めるのを主導的に援助しながら、VSN サイトの調査も予定される。これは、使用パターンの確認と、参加しているサイト間で共同コミュニケーションを改善するために、大きな助けとなる。最後に、10年前には存在しなかった新しい資源 (例えば社会的ネットワークとモバイル通信アプリ) のために、評価基準は開発されつつある。GACVS は、ワクチンの安全通信の進化についていくため、VSN を改善する過程を援助している。

* ワクチンに反する効果の観察率：

WHO は、2000年以降、予防接種の後、有害事象の観察率に関する情報を公表した。2012年以降、この情報は、WHO 世界ワクチン安全ウェブサイトから入手可能ないくつかの情報シートに含まれている。各々の情報シートは個々のワクチンの抗原に固有のもので、WHO が推薦する、このワクチンの使用方法を提供する方針説明書を提供している。公表、非公表のエビデンスをチェックし、専門家が確認することで、情報シートはワクチンの概要と有害事象 (mild/moderate and severe) の観察率を提供する。この情報を受け取れることを想定される人々は、ワクチンの管理に関係する免疫化プログラム・マネージャとヘルスクエア・プロバイダーである。これらの情報シートには、ワクチン接種による既知で予測される反応が記述されており、予防接種後の有害事象 (AEFI) 発生後の安全なコミュニケーションと有害事象の調査を援助している。ワクチンの安全監視を通して測定される観察された AEFI 率の比較を容易にするために、情報シートには有害事象の予測率を表示して、反応が予想されるより高い頻度で報告されたかどうか

かを判断する。これに加えて、この情報は WHO ワクチン安全トレーニングの間、参考として使用される。また、WHO 方針説明書の一部として、既知のワクチンの危険の評価も提供している。

この GACVS セッションの狙いは、既存の情報シートを更新し、新しく利用できるワクチンのために新しい情報シートを作成するために、修正された方法を議論することであった。この方法論的な修正は、関連した印刷物を批評する組織的アプローチを強化して、利用できるエビデンスの質を評価する機会をもたらすであろう。WHO は以前、エビデンスの質を評価するために GRADE 方法論を採用した公衆衛生ガイドラインを準備する目的で、エビデンスを評価することに関するガイドラインを公表した。可能な場合、修正された方法論はこれらの推薦を取り入れる。しかし、大部分の深刻なワクチンの安全問題が稀な出来事であるためのエビデンス (GRADE を含む) の質を評価する確立した方法は、すぐには適用できない。ワクチンへの一般的な有害事象が、通常無作為抽出臨床試験の間に確認されることができのに対して、製品が大規模に使用された後は、重篤な反応や、まれな反応は通常、観察研究の後に確かめられるだけである。珍しい事象に関連したワクチンの安全情報を提供する大部分の研究は、認可後の症例基礎研究または後向きコホート研究である。適用できるときはいつでも、GACVS が GRADE 方法論を使用することの重要性を認める一方で、特に観察研究で記録されたまれな、珍しい出来事の評価のために設計される代替ツールは、ワクチンの安全チェック・プロセスに含まれる必要がある。

WHO ワクチン安全情報シートに向けて、提案された修正事項は、AEFI 監視を主な活動とする GACVS 小委員会によって、明確に述べられる特定の安全な質問に集中している。小委員会は、ワクチンと関係していると思われる、エビデンスのチェックを必要としている出来事について確認する予定である。そのような質問の例は、以下の通りである：「ロタウイルス予防接種の後における腸重積の原因はなんですか?」。委員会は、重篤な反応と、特別重要な反応に集中する。必要に応じて、安全チェックは、免疫化戦略助言専門家グループ (SAGE) との議論に沿った WHO 方針説明書の改変よりも優先される。利益-危険度査定に基づいたワクチンの危険情報は、ワクチンに関する WHO 方針説明書に必要な構成要素である。特定の安全問題のチェックは、発表されている証拠、未発表 (たとえば、製品情報) のエビデンスを含む。個々の記事または総説は、エビデンスの質の評価を含む方法論によって分類される。この情報は、調査結果をまとめている表に含まれて、修正された情報シートへ組み込むために、さらに単純化される。情報源と要旨はインターネット上で参考として利用可能である。

*** 2つのエボラウイルス・ワクチン候補の安全性 :**

西アフリカの先例のないエボラ発生に応じて、2014年8月に、WHO は、発生をコントロールできる可能性を持った予防ワクチンの生産のスピードアップを要求した。ワクチンの候補の選択のために提案される基準は、致死エボラウイルスを完全に防ぎ、人間以外の霊長類に対する事前実証を含み、良好な製造過程での製品という3つの因子であった。2つのワクチン (両方ともエボラウイルス・グリコプロテイン遺伝子のウイルス・ベクターへの挿入に基づく) は、2014年9月から10月までに Phase 1 開発段階に入った。2015年前半までに、両方の製品での Phase 2/3 の研究は、西アフリカの強い感染流行国で進行していた。

1つの候補ワクチン (米国国立アレルギー感染症研究所とグラクソ・スミスクライン社研究所によって開発された) は、E1 と E4 遺伝子削除によるチンパンジー・アデノウイルス 3 (ChAd3) ベクターの不完全な複製を用いる。エボラウイルス・ザイール (EB0-Z) グリコプロテイン (GP) 遺伝子カセットは、E1 欠損部に挿入された。もう一つの候補ワクチン (カナダの Public Health Agency によって開発されて、その後 NewLink とメルク社に認可される) は、ワクチンのベクターとして弱毒化された水疱性口内炎ウイルス (VSV) を使う。VSV G 遺伝子は削除されて、EB0-Z GP 発現カセットと入れ替えられた。結果として生じる組み換え型ウイルスは弱毒化されるが、複製能力は残ったままである。

ChAd3 ワクチンの第1相研究は、2014年9月から始まり、すでに限られたデータの発表がなされた。総数の271人の健康な大人は、アメリカ合衆国、イギリス、マリとスイスのPhase 1 研究において、 10^{10} から 10^{11} の幅のウイルス粒子の容量で ChAd3-EB0-Z の予防接種を受けた。一価の ChAd3-EB0-Z ($n=34$) の比較対象試験を含む第1相研究は、ウガンダで行われた。Phase 1 研究からの安全性と免疫原性のデータに基づいて、 10^{11} のウイルス粒子服用が、さらなる臨床テストのために選ばれた。健康な大人の、そして、子供たちの第2相研究は、現在の発生地帯に隣接して西アフリカ諸国で予定されている。米国国立衛生研究所と協力して、Phase 2/3 研究は、2015年2月にリベリアで開始された、しかし、安全性のデータはGACVS会議の際には提供されなかった。

Phase 1 研究では、注射部分への痛みと熱が主に予防接種の後24時間以内に起こって、服用関連の反応性が観察された。大部分の被接種者において、熱は24時間以内におさまった。多くの有効なウイルス・ワクチンで見られているように、リンパ球と血小板数の臨床的に重要でない一過性の減少が観察された。ワクチンまたは他の予想外の重篤な有害事象は、見られなかった。

rVSV-ZEBOV-GP ワクチンの第1相研究は、2014年10月から始まり、すでに限られたデータを発表されている。全体で、248人のボランティアは、アメリカ合衆国、スイス、ドイツ、ガボン、ケニヤとカナダ

の7つの研究で予防接種を受けた。すべての研究のための登録は、2015年5月までに完了した。これらの研究からの長期の安全性および免疫原性データの収集は、進行中である。 $3 \times 10^3 \sim 3 \times 10^6$ のrVSV-ZEBOVを服用している256人のボランティア、または偽薬（ $n=74$ ）で、Phase 1bの服用幅の研究は、2014年12月にアメリカ合衆国で始められた。

それらの研究において、一般的だった注射部分の痛みは、熱（不調）を含む全身症状であった、そして、「インフルエンザのような徴候」（悪寒、筋肉痛、頭痛と疲労）は予防接種の後一般的に見られ、1~3日続いた。rVSVワクチンの投与により、2日目がピークで、予防接種の後1週間または時に2週の間ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によってウイルス血症が検出された。ワクチンのウイルスは、尿と唾液を用いたPCRによって、研究対象者の10%未満で検出された。ワクチン関連の重篤な有害反応は、報告によるとPhase 1または1b研究の間認められなかった。予防接種の後の2週目で、研究施設間の様々な頻度で、関節痛、関節炎、皮膚炎、発疹と皮膚脈管炎が報告された。それらの部位から集められた検体を用いたPCR法と免疫組織化学によって明らかになった局所におけるウイルス遺伝子発現の証拠が示すように、これらの反応は関節と皮膚におけるワクチンウイルス複製と関係している。

関節炎にかかった対象者の痛みは2-3週で減少するが、時折3ヵ月以上の間続いた。関節の反応が高用量のワクチンでより多く起こることはなかったが、高齢の対象者間ではより発生頻度が高かった。少数の皮膚の小水疱と口腔内潰瘍も観察されたが、限られたデータではあるが、これらの部位からPCRによってウイルスは検出されなかった。好中球とリンパ球数の一過性の、臨床的に重要でない現象は、予防接種の後、最初の数日に一部の被接種者で認められた。

rVSVワクチンは、リベリア、ギニアとシエラレオネにおいてPhase 2/3の研究がなされている。安全性のデータは、それらの研究からはまだ入手可能ではない。関節、皮膚に発生する事象のさらなる評価は、来るべき臨床試験において予定される。

ChAd3とrVSVワクチンのPhase 1研究からの安全性のデータは、健康な大人で許容できる安全性を示す。進行中の研究は、大人のさらなる試験を提供して、安全のより広範囲な評価を与えるだろう。現在基礎疾患のある、または治療中とみなされる対象者においては、これらのワクチンの安全性に関するデータは参考にはできない。また、小児、妊娠中対象者におけるこれらの製品の安全に関しても、データはない。

* RTS (Sマラリア・ワクチン導入) に備えること :

2014年12月のGACVS会議 (RTSのメーカー) で、Sワクチン (GSK Biologicals) は、Phase 3の多施設での臨床試験によるワクチンのブースター投与を行った結果を示した。

それらの結果は、通常量の服用の後すでに報告されている髄膜炎と熱性痙攣に関する2つの安全性の指針を含んでいた。熱性痙攣性の発作は、年齢が5~17ヵ月の対象者にワクチンの初期投与を行ってから7日以内におこることが確認された有害事象である。すべての熱性発作は、一次予防接種で年齢にかかわらずブースター服用後7日以内にも観察される。ワクチンが分解されてから7日以内に起こっているすべての熱性痙攣は、長期間の有害事象がないと報告された。特に年上の年齢層 (5-17ヵ月) において、RTS, S/AS01を受けたグループで、髄膜炎症例は、より頻回に生じた。しかし、症例の病因は様々であり、予防接種の後の時間における発生の集中もなく、現時点では明らかな原因との関係性はない。したがって、委員会は、髄膜炎がワクチン認可後の重要な安全性の指標であり、更なる評価が必要であると考えた。GACVSも、年齢が6~17週の200人HIV陽性の子供たちの無作為抽出試験から、安全性のデータを概説した。この違いは統計的に有意でなかったが、RTS, S/AS01グループでは、予防接種の後の最初の30日にわたり、肺炎の頻度がより高かった。しかし14ヵ月では、肺炎の頻度は、両群で同程度だった。現在のところ、HIV陽性の子供たちにワクチンの安全性は確認されなかった。

マラリア・ワクチンGACVSサブグループは、認可後のRTS, S/AS01ワクチンに対する安全サーベイランスに関する指針をさらに開発している。そして衛生観察を通して、サハラ以南のアフリカでもう一つの弱毒ワクチン (髄膜炎菌Aに対する結合型ワクチンであるMenAfriVac) の導入の間、よく見られる髄膜炎、痙攣性の発作、自己免疫不全を含む、特別重要ないくつかの有害事象が考慮された。髄膜炎の安全性指標を評価することに関して、早期のRTS, Sの導入が行われる場所では、医療資源を利用するための適した症例定義と調査手順を提案する必要があると、GACVSは認めている。すぐに髄膜炎と類似の症例を確認して、適当な調査 (病因の診断を含む) を実行する能力に基づいて、それらの初期の導入地域が選ばれることが望ましい。

RTS, S/AS01導入の後、自己免疫不全の研究の実現可能性と必要性を考慮するために、数人のアフリカの自己免疫専門家は、意見を聞かれた。AS01が自己免疫不全のきっかけでありえたことを示唆している実験的、またはヒトにおける証拠は現在ないが、この懸念は、AS01 (強力な新しいアジュバント) の使用に関連した理論的な考慮点から生じた。サハラ以南のアフリカにおいて、小児科の自己免疫疾患診断例は比較的少なく、疫学的にも過小評価されているので、専門家は十分な監視の設立との関連がある多数の実験的な制約を強調した。彼らは、実験的なモデルのデータから、AS01が注射部位から離れて免疫反応を誘発しない点に注意した。最初に、ガイダンス文書が自己免疫不全のモニタリングについて述べ

ないことに、GACVSは同意した。徴候が、RTS, Sの受動的な安全サーベイランス、または、同じアジュバントを用いた他のワクチンの研究とモニタリングから確認される場合において、これは修正されうる。

もしRTS, S/AS01が導入される適当な研究地域が設定されるならば、後に、更に詳細な研究計画が指針文書として完成されるよう、GACVSは勧告を行った。

(井瀬悠希、塩谷英之、柱本照)