

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12月2~3日>

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会 (GACVS) は独立した臨床的かつ科学的な諮問機関であり、WHO に対して世界的に重要となる可能性のあるワクチン安全性の問題について科学的に厳格な助言を行っている。GACVS の第 33 回の会議が 2015 年 12 月 2~3 日にスイスのジュネーブで開催され、委員会では、予防接種後不安関連反応群の臨床的人口学的特徴と、自発報告のデータベースからのワクチン安全性シグナルの検出が検討された。そこではまた、RTS,S マラリアワクチンに関するワクチン特異的安全性の問題、ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの安全性、流行性インフルエンザワクチンやナルコレプシー、天然痘ワクチンの安全性の概要が再検討された。

* 予防接種後の不安関連反応群：

予防接種後不安関連反応群はいくつかの国で予防接種プログラムに影響を与え、メディアと国際的な民衆の注意を引きつけている。そのような事象、その特徴、なぜそれが起こり得るのかということを理解することは、その問題の防止や管理のための公衆衛生の取り組みにより良い示唆を与えるであろう。

委員会は適切な科学的文献、いくつかの国からのメディアやソーシャルメディアの報告から、このような事象の発生に関する最新の情報を提供した。それらの国には、イラン (破傷風トキソイドワクチン 1992)、イタリア (B 型肝炎ワクチン 1995)、ヨルダン (ジフテリア破傷風ワクチン 1998)、インド (破傷風トキソイドワクチン 2001)、ベトナム (経口コレラワクチン 2001)、オーストラリア (HPV ワクチン 2007)、台湾、中国 (H1N1 インフルエンザ 2009)、そしてアメリカ合衆国 (H1N1 ワクチン 2010) が含まれた。GACVS は、全ての大陸における高所得国と低所得国の両方で、都市部と農村部で起こっている群と異なるワクチンに関連している群を観察した。どの性別の子どもでも影響されるが、いくつかの研究では、男児よりも女児で高頻度で起こると報告された。反応の発生は、通常ワクチン摂取後 15 分以内に起こり、多くは学齢期の子どもに起こっていた。その反応の症状は多岐にわたって現れる。ほとんどの反応群は、新しいワクチンの導入時や新たな年齢グループや新たな環境というようなルーティンプログラムを変更する際に関連していた。小さな反応群では、いくつかの反応群と関連してより大きな集団発生に急速に広まる。このような群の反応は、予防接種プログラムに影響を与えるので、各々の国で変化する。このような事象が起こったあとの地域社会の信頼を回復するための公衆衛生学的介入は、しばしば高コストかつ資源集約的である。

2015 年の 10 月に低所得国及び中所得国 12 カ国で行われた調査では、多くの国々でこのような事象が起こっていることが発見された。失神発作が最も多く報告されている。その調査はまた、ワクチン接種率の減少とワクチンを接種することについての医療スタッフの懸念や恐怖により短期的な結果として、ワクチンに対する国民の信頼が低下するとした。しかし、主に即時的な反応が原因で、それらの予防接種プログラムに対して長期的で大きな影響を与えるという結果は示されなかった。様々な国々において、ワクチン投与後有害事象 (AEFI) のためのサーベイランスシステムで差があることが明らかとなった。というのも、様々な不安関連 AEFI は十分に定義して報告されておらず、他の AEFI とグループ化されてしまっているため、本当の負担を捉えるものではない。

このようなレッテルを貼られたことに関連した汚名や結果のために、深刻な不安関連反応に対する心理学的障害を示唆する用語がワクチンに関する問題においてみとめられる。失神、不安、それらに関連した過呼吸、その他アナフィラキシーのような状態の臨床的な兆候の区別ができていないことは、原因に対する誤った対処を引き起こし、それによって付加的な避けられうる危害をもたらす。

GACVS は、ヨーロッパにおける大規模な麻疹の集団予防接種キャンペーンが原因で最近起こった、予防接種不安反応群を詳細に再調査した。この反応は学童から若年成人までの予防接種の広い年齢で発生報告が増加していた。また、医療関係者で、このような事象に関する知識や理解はほとんどないことも報告された。近代コミュニケーションテクノロジーを使用したメディアやソーシャルメディアを通して噂、恐怖、「未知の事象」に関する懸念の急速な拡散が観察され、状況をさらに悪化させるかもしれない。もし適切に判断、管理されていなければ、これらの事象は高い可視性を持ち、発生現場で簡単に対処される予防接種不安群から、接種された個人と予防接種プログラムに対して有害な影響を与える本当の医療的な問題へと転換できる。これらの事象への認識を作り出し、医療スタッフを訓練し、地域社会や適切なメディアとの関与、コミュニケーション戦略といった良好なキャンペーン前の準備は、このような事象の発生の予防に重要である。

GACVS は、予防接種不安反応の影響の重要性が今までのところ医学文献において評価されていないことを認めた。不安反応度の差を含めた症例定義の必要性、予防接種不安反応がどれくらい認知され対処されて、予防されているのかというガイダンスを含めて、いくつかの欠落が確認されている。GACVS は認識の欠如、早期の現場での調査の欠如、過度な入院期間やこのような事象への医療スタッフや予防接種実施者による過剰反応が問題を悪化させる可能性があることにも気づくべきであった。

* ウプサラ監視センターのデータベースからのワクチンの安全性シグナル：

2015年6月にGACVSからの要請により、事務局は2015年4月と7月にウプサラ監視センター(UMC)により提出された3種類の最近のワクチン安全性シグナルを提示した。これらのシグナルはHPVワクチンと消化管運動障害、狂犬病ワクチンと多形性紅斑、ワクチン接種後の幼児における水疱性類天疱瘡に関連していた。GACVSは、UMCにより送信されたワクチンの安全性シグナルの再調査及び委員会による更なる行動基準について議論した。

UMCは、国際医薬品モニタリングのためのWHOプログラム下で、Vigibaseと名付けられた、健康製品に関する自発的個別症例安全性報告(ICSR)の世界規模のデータベースを開発した。現在、ワクチンと関連するICSRの大半は、米国および各欧州諸国によって提供されている。シグナル検出のための統計的方法についてのプレゼンテーションでは、ワクチンの安全性シグナルを検出するためのUMCデータベースとUMCのプロセスの有用性が強調された。GACVSはUMCによって提出されたシグナルは、世界中の情報源からのワクチンの安全性を監視するのに有用な情報を提供すると結論付けた。UMCとの連携の強化プロセスは、市販後医薬品安全性監視局のネットワークとワクチン製造業者に連絡される前に、この情報の検討のためのGACVSとパートナー機関内で利用可能なワクチンの安全性に関する専門知識の使用が許可された。この再調査は、UMCとすべてを共有することはできず、FDAとEMAにより日常的に行われ、その豊富な経験とICSRがもつより完全な情報へのアクセスを与えられたシグナル検出方法の限界を取る必要がある。GACVS事務局は、このような連携のためのメカニズムを識別するためにUMCと連携している。

*RTS, S マラリアワクチン：

GACVSは2015年10月での予防接種に関する専門家で構成されたWHOの戦略諮問グループ(SAGE)とマラリア政策諮問委員会(MPAC)の合同会議に続くRTS, S/AS01ワクチンの使用についての勧告の最新版を受信した。その主要な勧告は、4回投与スケジュールで実施される大パイロット研究は、有効性と安全性に関する質問に対処するために段階的に実施されるということであった。

GACVSはワクチン接種後の一時的な全身性痙攣の識別されたリスクと、様々な病因の髄膜炎の潜在的なリスクのシグナルを含め、以前の会議で評価された安全性シグナルについて再検討した。追加のシグナルは、2015年6月の会議以降登場していた：データの再分析は、5-17ヶ月で最初のワクチンを接種した子どもたちにおいて行われ、対照群と比較するとRTS, S群で「脳マラリア」の症例の増加があることを明らかにした。脳マラリアは非常に敏感であるが不十分な原因で定義されるところによると、併存疾患の有無に関わらず、熱帯熱マラリア原虫無性寄生虫が5000/mL、ブランタイヤコーマスコアが ≤ 2 、およびヘモグロビン > 5 gm/dLにより定義される。対照群では10例であったのに対し、RTS, S/AS01試験群では43例の脳マラリアの症例があった(2:1ランダム化、 p 値=0.03)。これらの症例では、髄膜炎はほとんど併発していなかった。RTS, S群における脳マラリア症例数の増加は、重症マラリアのリバウンド効果を説明していない。症例の大半は重症マラリアとして分類され、その他の症例のほとんどは、むしろブランタイヤコーマスコア ≤ 2 よりもその他の重篤な疾患マーカーと関連していた(衰弱、呼吸困難、発作、低血糖など)。脳マラリアの数字的な過剰は、計画外のサブグループ解析とRTS, Sワクチンとの相対的な有意性において現在不明である。この発見は偶然による可能性と、実際の効果による可能性がある。GACVSは、これをさらなる評価が必要な潜在的な安全上のシグナルであることとして合意した。

GACVSはまた、性別や試験群によって全死因死亡率を提供したSAGE / MPACの会議のために追加分析を行った。年齢群とRTS, S/AS01試験群を組み合わせた全死因死亡率は、RTS, S/AS01試験群において有意に低かった(2:1ランダム化、死亡比95:56、 p 値 ≈ 0.34)、女性では2倍高かった(2:1ランダム化、死亡比123:33、 p 値 ≈ 0.001)。その主な要因は対照群において女性の死亡率が低いことである(RTS, S/AS01試験群の女性死亡率はコントロール群とワクチン接種群の男性死亡率と類似していた)。対照群の患者は主要シリーズでの不活性化狂犬病ワクチンと髄膜炎菌Cワクチンの3回投与を実施された。GACVSはまた、試験の全体的な死亡率は、他の臨床試験で見られるような試験領域の背景死亡率よりもはるかに低かったことを指摘した。この事後解析からRTS, S/AS01と対照群における死亡の男女差を考慮した結果、GACVSはこれが潜在的な安全上のシグナルを表していることに合意し、SAGE/MPACが4回投与と計画のパイロット研究で分析した性別特異的全死因死亡率の評価を推奨することを認めた。

*HPV ワクチンの安全性：

最初に2006年初頭にライセンス供与されてから、2億回投与以上のHPVワクチンが世界各地で使用されている。WHOは、次のような条件の国々の予防接種プログラムでHPVワクチンを導入することを推奨している：子宮頸がんおよび/または他のHPV関連疾患の予防が公衆衛生上優先される。ワクチン導入がプログラム可能である。持続可能な資金を確保することができる。その国もしくは地域のワクチン接種戦略の費用対効果が高いと考えられる。GACVSが体系的にHPVワクチンに関する安全性の問題を調査しており、この関連で複数のレポートを発行している、といった国々である。現在までGACVSは、ワクチン使用を推奨することを変更するような何らかの安全性の問題はみとめられていないとしている。

GACVS は、HPV ワクチン接種後の自己免疫に関する医薬品や健康食品の安全性に関するフランス国立機関からの最近の後ろ向きコホート研究のデータを再調査した。200 万人以上の女性が参加したこの大規模調査は、リスク増加が確認されているギラン・バレー症候群を除いて、主にワクチン接種後 3 ヶ月以内に焦点を当てた全研究条件におけるワクチン接種群と非ワクチン接種群で、類似した発生を示した。ワクチン接種後の最初の数ヶ月はこのリスクは非常に小さいものであり（100,000 ワクチン接種あたり 1 人）、その他の小規模の研究で確認されていない。適切なサイズの集団におけるさらなる研究は、この知見を評価し、もし確認された場合は、より良い最終的なリスクの大きさを評価するのに役立つだろう。小さくてもすべてに存在する場合は、このリスクは HPV 感染の長期持続性癌発生予防上の利益との関連で見られる必要がある。

また、HPV ワクチン接種後の複合性局所疼痛症候群（CRPS）と体位性頻脈症候群（POTS）についての懸念は、特定の地域で提起されてきた。CRPS は、一般的に四肢の外傷または固定化後に起こる片肢の慢性疼痛状態である。CRPS の症状の発症を定義するのは困難であり、通常、長期外傷後に疼痛を継続した患者の間で認識されている。POTS は、臥床位置から起立する時の心拍数の異常に大きな持続的な増加によって特徴付けられる。この過度の心拍数の増加は、通常、起立性不耐性の症状の範囲に付随して起こる。さらに、失神は特に若年者において、ワクチン接種群と非ワクチン接種群で POTS の区別化された確認を導くワクチン接種に反応した、一般的な有害事象である。

CRPS と POTS の診断もしくは完全な特徴づけは困難であるにもかかわらず、認可前もしくは認可後の再調査は、これらの症候群は HPV ワクチン接種と関連しているという証拠を提供していない。CRPS と POTS の一部の症状は慢性疲労症候群の症状と重複しており、慢性疲労症候群と HPV ワクチンに関係がないと報告している公表された観察研究がある。POTS レポートのいくつかの症例は深刻かつ長期的であったが、症候性管理をした POTS の予後は通常良好であり、青年においては多くの場合、時間をかけて解決されている。HPV ワクチン接種後報告された症状のいくつかの特異性の欠如を考えると、臨床医には、深刻な影響を受けた患者がこれらの症候群の診断と管理に精通した医師の診察を受けられるようにすることが推奨される。経験豊富な臨床医による迅速な診断と管理は、有害で不要な医学的介入を回避し、通常の活動に迅速に復帰させることを促進できる。

いくつかのワクチン接種者における慢性疼痛やその他の症状の発生が、国家予防接種プログラムにおける HPV ワクチンのルーティンの使用に関して、積極的な接種推奨を行わないという状況が起こっている日本では、追加の報告を是認している。

国の専門家委員会による臨床データのレビューは、症状がワクチンに関連していなかったという結論に至ったが、HPV ワクチン接種を再開するための合意には達することができなかった。その結果、若い女性には予防可能な HPV 関連癌に対する脆弱性が残されている。GACVS が前述したように、安全かつ効果的なワクチンの使用の欠如につながる弱い根拠に基づく政策決定は実害をもたらす可能性がある。

継続的な薬剤監視は、HPV ワクチンの使用に関連する懸念が可能な限り最善の証拠で対処されることを確実にするために重要であろう。HPV ワクチンが前癌性病変を含む HPV 関連の臨床上的結果に与える効果は、十分に確立されている。ワクチンが未導入で、子宮頸がん検診がルーティンで行われていない国でも広く最大の健康上の利益は予想される。予防接種後の有害事象の強化された自発的報告は、適切な安全監視によるワクチン接種から最も多くの利益を得ることができる人々を保証するために実施されるべきである。

* 2009 年インフルエンザ A 型（H1N1）流行ワクチンとナルコレプシー：

2009 年 H1N1 インフルエンザワクチンとナルコレプシーの間の潜在的関連性については、直近では GACVS の 2013 年 6 月の会合で検討された。その際には、ワクチン Pandemrix®については、小児よりも低く見込まれる成人での潜在的リスクのいくつかの研究からエビデンスが示され、リスクの大きさと関連性の強さを確認するための更なる研究が必要であることが報告された。また根底にある病態生理学的メカニズムを識別するために、さらなる研究の必要性が強調された。

この最新のレビューの後、ワクチン Arepanrix®を付加した別の 1 価 AS03 の使用後に発生したナルコレプシーのリスクを評価するカナダの研究が発表された。このワクチンは、不活性化および精製のための異なる過程で Pandemrix®とは別の設備で製造された。ヨーロッパでの研究で報告されたナルコレプシー背景発生率よりもはるかに低値を示し、すべての年齢層を評価する力を持っていたコホート研究で、このワクチンに関する極僅かな相対リスクと寄与リスクが発見された。論文として発表されたイギリスの研究では、成人の Pandemrix®ナルコレプシーリスクについてのさらなるデータも検討された。この研究はまた、小児で見られるものよりもさらに成人では関連性が低いことを発見した。

ナルコレプシー研究の批評と可能性のあるバイアスに注目した最近の発表に続き、GACVS は研究がこの問題に対しどのように対処したかを調査した。主な問題は、メディアの注目が確認バイアスにつながったかどうかである。ワクチンを接種した人と比較して、ワクチンを接種していない人における診断の開始からの長い遅延の証拠があったという批評の中からの提案は、これらの遅延の誤解に基づいていた。

これまでの研究全体では、データや研究デザインのさまざまなソースにもかかわらず、Pandemrix®に続くリスクに対する一貫性のある結果が得られている。

2009 H1N1 ワクチン接種後のナルコレプシーの病態生理学的メカニズムを説明するために、いくつかの仮説が提唱された。製造工程で発生した Pandemrix®と Arepanrix®間でウイルス核タンパク質の異なる構成が観察された。添加ワクチンの高い免疫原性はまた、視床下部のヒポクレチンまたはヒポクレチン受容体への免疫媒介性損傷を生成するための補因子として提案されている。ナルコレプシーは、2000年から脳脊髄液におけるこの神経ペプチドの低レベルに起因することが知られている。ナルコレプシーの自己免疫性はまだ直接証明されていないが、HLA の DQB1 * 0602 型と密接に関連することが示唆されている。ワクチン抗原とヒポクレチン受容体への T 細胞および抗体の交差反応性が報告されているだけでなく、健康な対照群の間でも発見された。したがって、GACVS はこの段階では、明確な交差反応性の病原性のメカニズムのための証拠が制限されたままであると結論付けた。

GACVS は Pandemrix®と小児期ナルコレプシーの関連性が予測できず、それゆえインフルエンザワクチン薬剤監視ポストライセンスで使用される特別重要な副作用のリストに置かれていないという事実について議論した。また、フィンランドとスウェーデンで達成された高い予防接種率と個々の神経科医の警戒がなく、シグナルが失われている可能性がある。委員会はまた、ナルコレプシーの発生率が非常に低いにも関わらず、比較的短いワクチン接種後期間においてリスクが大幅に上昇したことにより、この症例において、シグナルの検出が容易になったことを指摘した。

このような PRISM（ポストライセンス予防接種安全性モニタリングシステム）と米国のワクチンの安全性データ・リンクのような強化シグナルのための大規模なデータベースは、他の設定に奨励されるべき重要なツールとして見られている。ただし、異なる変数をもつ異なるデータベースからデータを集めるには注意が必要であり、その潜在的なバイアスや交絡因子はシグナルを不明瞭にするかもしれない。個別分析も実行するべきである。2013年12月に発表されたすべてのワクチンのための優れた薬剤監視に関する新しい EMA ガイドラインの存在がその会合で強調された。

* 天然痘ワクチンの安全性：

GACVS は、以前に天然痘ワクチン接種の安全性を検討していた。委員会は、緊急時の天然痘ワクチンの備蓄や将来の使用に関して情報に基づいた意思決定を行うために、第1、第2と第3世代の天然痘ワクチンの最新の安全情報を提供した。安全更新プログラムは、天然痘根絶の努力において使用される天然痘ワクチンの安全性の概要が含まれていた。詳細な安全情報は、適切に認可された複製第二世代の ACAM2000 と非複製第三世代 Imvanex / Imvamune®に提供されていた。

サノフィパスツールにより製造されている ACAM2000®、LLC は、以前認可されていた子牛のリンパ節から製造されたワクチン（Dryvax）からプラーク精製により派生した生ワクシニアウイルス天然痘ワクチンであり、ベロ細胞で製造されている。これは、天然痘感染のリスクが高いと判断された個人のための、天然痘疾患に対する能動免疫のためのものである。ACAM2000 ワクチンは現在、米国、オーストラリア、シンガポールで認可されている。ACAM2000 を用いた臨床試験から報告された重篤な有害作用には心筋心膜炎や心筋症が含まれる。3つの安全監視研究が現在進行中である。それは、ACAM2000 のワクチン接種後の心筋心膜炎の自然経過を報告するための心筋心膜炎レジストリ、軍人で展開された前向きコホート研究、ACAM2000 ワクチン接種との時間的関連性における疑わしい、あるいは確認された心筋心膜炎発生率の評価のための軍人における安全監視研究を含んでいる。これらの研究で観察された心筋心膜炎を別にして、稀に起こる深刻な後遺症、例えば播種性痘疹や種痘性湿疹、脳症といった後遺症は観察されていない。

Bavarian Nordic 社で製造される Imvanex / Imvamune®は、プラーク精製の6ラウンドを受け、無血清で繁殖する初期二ワトリ胚線維芽細胞において570以上の継代後弱毒化された複製能を有するアンカラ皮膚痘疹系統に由来するワクシニアウイルスアンカラの改良である。これは、成人の天然痘に対する能動免疫が示され、欧州とカナダで承認されている。ワクチンを接種したことがない人、接種したことがある人、HIV 陽性者、アトピー性皮膚炎をもつ人を含むワクチンを接種された7600人以上の完了した、あるいは現在進行中の臨床試験のサマリーデータは、起こった事象の大半は軽度から中等度の局所的、全身的反応を呈し、処置することなく急速に治癒したことを示した。ワクチンは研究集団間には臨床的な差異がないとして十分に許容されるものであった。調査者によってワクチン関連可能性が検討された、最近完了した第3相臨床試験において、「起こりうる急性心膜炎」の1つの未確認症例があった。しかし、Imvanex / Imvamune®臨床試験では、心筋心膜炎がないと確認された症例もしくはその他の心臓の炎症は認められなかった。

GACVS は、全く新しい安全上の懸念が ACAM2000 と Imvanex / Imvamune®天然痘ワクチンで監視されていないことを指摘した。妊婦に対してこれらの新しい種痘には安全情報がほとんどなく、これらのワクチンの安全性が、民族的背景によって異なるかどうかも知られていない。また、小児被験者でのデータもなく、GACVS は、天然痘が出回っていない場合にはこれらのワクチンは小児集団で使用すべきではな

いと述べている。ワクチンは、動物モデルにおいて死を招くオルソポックスウイルス属に対する免疫原性および保護的な課題であるとされている。

GACVS は、様々な流行や曝露の間に提示された予想される有益性とリスクに従って天然痘ワクチンの使用するように推奨している。例えば、広範囲の天然痘の流行の状況では、ワクチン接種後の有害事象のリスクは許容可能である。しかし広範囲の天然痘の流行のリスクが低いとき、より限定的な大きさと、他のオルソポックスウイルス属の流行や曝露が起こるかもしれない。こうした筋書きにおいては、適切なスクリーニング手法は、ワクチン接種に伴うリスクを最小限にすることができる。

<メジナ虫症症例の毎月の報告、2015年1月-11月>

メジナ虫症撲滅に対する進歩をモニターするために、地区に関するサーベイランス指標である、症例の一覧と症例のあった村一覧が国際メジナ虫症撲滅プログラムによってWHOに送られた。以下の情報はこれらの報告の要約である。

報告された世界中のメジナ虫症症例数、2010年-2015年（WER 参照）

（笹脇ゆふ、本田順子、グライナー智恵子）