

今週の話題：

＜ワクチン安全性に関する世界諮問委員会 2016年6月15～16日＞

独立した専門的臨床組織ならびに科学諮問組織であるワクチン安全性に関する世界諮問委員会 (GACVS) は、潜在的な国際的重要性があるワクチン安全性の問題について、科学的に厳密な進言を WHO に行った。GACVS は第 34 回目の会議を 2016 年 6 月 15～16 日にスイスのジュネーブで執り行い、3 つの包括的な問題点を検討した。(i) 中低所得の国々 (LMICs) における健康製品監視を促す新たな試み、(ii) 妊娠期や乳児期初期における薬剤安全性監視のための、健康被害の定義の共通化、(iii) 複数の国家協働のもと、希な事象を評価する概念実証研究の 3 点である。また、同委員会は、インドにおける幼児のワクチン接種に特異的な安全性の問題や、デング熱ワクチンの認可後最初のデータを検討した。

* 健康製品の監視における新たな試み：

HIV/AIDS や結核、マラリアに対する新たな治療法は、現在利用可能もしくは準備中となっている。同様に、子宮頸癌や下痢症、LMIC で主に流行しているエボラウイルス疾患やデング熱、流行性髄膜炎、マラリアなどを標的としたワクチンは、様々な使用段階にある。公衆衛生計画と同様に、認可後の薬剤データの有効性は必要であり、安全性に関するデータは高所得の国家からは大抵利用可能であるが、健康ケアシステムや健康の側面、人口統計の観点においては LMICs とは異なっている。多くの LMICs は WHO 国際薬物監視計画 (PIDM) に参加しているが、国際的なデータベースにはあまり貢献できていない。

Bill & Melinda Gates 基金 (BMGF) は、医薬品安全性監視能力を LMICs に築く必要性を認識している。また、BMGF の安全監視部会は市販後のワクチン監視における既存の問題に対する戦略が必要であると強調している。その報告では、政策に影響することや、安全性への最新基準を使用すること、最新の共通化方針に基づくことを要求している。BMGF は、医薬品安全監視システムを強化させるネットワークを含む LMICs に対して計画を行なっている WHO の安全性ならびに監視チーム (SAV) を支援することを提言している。これは、参加国家間／機関間の提携の促進と同じく、GAVI アライアンス (GAVI)、UNICEF、PATH やサブサハラアフリカの規制機構のような他の参加国家／機関との継続的な研究の実行を含んでいる。

一方で GAVI は、社会的関心の同定や調査、効果的かつ効率的な反応、公表能力の改善のために、2020 年に向けてのデータ戦略において、ワクチン安全性の観察を優先させている。GAVI はすでに多くの初期調査や予防接種後の有害事象 (AEFI) の管理や調査、監査のために、LMICs における健康システムを強化する構想や、監査システムの設立とツールや指針などを設けている。さらに GAVI は、そのデータ戦略的重点分野 (SFA) とワクチン安全活動のための資金を含めた計画を立てている。また、BMGF の狙いは、医薬品およびワクチン安全性への支援において認められ、GAVI と WHO の SAV で支援されている国を養成することで能力を構築することも含んでいる。GACVS では、ワクチン製品や薬剤のプログラム配信が変化し、独自の難題を投げかける LMICs において、他の医薬品と比較してワクチン製品の非常に異なる医薬品安全性監視のニーズを同定した。GACVS では、これらの活動への寄与や将来的協働を歓迎している。

* 南インドにおける主要な乳児ワクチン接種期間における深刻な AEFI：

インドでは、5 価ワクチン (DwPT-HepB-Hib) を現地製造会社から使用している。AEFI の潜在性や安全上の懸念に対処するために、INCLIN Trust International とインド当局は、南部 2 地区 (ケララ州コラムとタミルナードゥ州コインバトル) で前向きダイナミックコホート研究を実施した。この 2 地区は乳児死亡率が低く、主要なワクチン接種や 5 価ワクチンの使用が確立され、保健医療の社会基盤の高さなどの点から選ばれた。この研究の第 1 の目的は、各ワクチン投与後の 22～28 日間と 0～7 日間における、全要因による死亡率や入院率の比較であった。第 2 の目的は、ワクチン接種後 22～28 日間に対して、8～14 日間と 15～21 日間における全要因の死亡率や入院率の比較である。2 回目または 3 回目のワクチン接種が遅れた乳児の場合、深刻な AEFI のリスクは、次の投与までの期間、生後 24 週の期間や死亡時までの期間のうちのいずれかで推定する。乳児は 5 価と OPV ワクチンの初回投与の際に登録し、5 価ワクチンの 3 回目の投与後 4 週目まで毎週追跡している。調査は、登録された合計 30,000 人以上の乳幼児を対象に 2014 年 9 月から 2016 年 5 月の間に行ない、3 度目のワクチン投与後 4 週間まで毎週続けた。現在はデータ収集が完了し、公開を計画して分析を進行している。

GACVS では、研究実施の品質とフォローアップやタイムリーなデータ収集システムの完全性を認めており、本研究はワクチンの早期接種に伴う、一時的な有害事象に関連した要因の特徴付けを促すであろう。また、深刻な AEFI の同時発生を示し、予期される事象の頻度を定量化する上で強い経験的根拠を与えるであろう。

* 妊娠中の予防接種の安全性評価の世界提携 (GAIA) プロジェクト：

妊娠中のワクチン接種は、母児に対し感染症からの保護を提供している。しかし、ワクチンの安全性評価のための用語の定義、データ収集方法やその提示が不統一であり、各研究や設定間での結果を比較することに課題がある。そこで、WHO は 2014 年に専門家の協議会を招集し、以下について議論した。a)

産科と小児科の既存の有害事象症例の定義と指針書の検討、b) 妊娠中のワクチンの安全性を継続的監視する重要な事象のための項目への優先順位付け、c) これらの事象の概念的定義の開発、d) 妊娠中に使用されるワクチン安全性監視を行なう際に収集する事象の重要な用語の核となるデータの推奨である。

協議会は、データ収集や安全性データの分析・発表、一致したデータ収集のための手段、データの共有、安全性監視を強化するための健康ケアデータの活用などを目的とした指針書を推奨した。

GAIAは、データの正確性と比較可能性を改善することによって、臨床試験の参加者から得られたデータの活用を最適化することを目的として、“妊娠女性におけるワクチンの臨床試験への安全性データの収集や分析、提示への指針”という指針書の草案を作成している。

指針書は、妊娠期のワクチン試験のためのデータ収集の5つの側面を強調している。すなわち、(i) バックグラウンドデータの収集、(ii) ワクチン接種前スクリーニングデータの収集、(iii) ワクチンおよび免疫関連データの収集、(iv) (出産関連および新生児データを含む) 監視データのフォローアップ、(v) (妊産婦、胎児や乳児を含む) 有害事象の監視データである。また、データ収集のための優先順位には、2つのレベルが定義されている。優先度1は、試験結果を理解するために重要であると考えられる、国内外の規制当局により要求されるデータ、優先度2は、より重要ではないが、有用と考えられるデータである。

GAIAによって作成された指針書は、2016年3月のIABS“妊娠期間の予防接種の統一した安全性監視に関する国際コンセンサス会議”において、国際的協調の試みが妊娠期のワクチン試験における安全性データ収集にとって必要であるとされ、GACVSの妊娠期のサブグループによって検討・議論され、修正を受けた。GACVSは、GAIAの指針書がタイムリーかつ有用であると考え、核となるデータ収集の必要性に関して柔軟さを提供すべきであると示した。また、GACVSは観察研究において、安全性監視のために適用できるこれらの指針書の更新可能性を指摘し、フィールドテストやレビュー、研究者のための実用的なツールの作成、実践能力/トレーニング、普及戦略の必要性を強調した。

* デング熱ワクチンの情報更新：

GACVSは、2015年6月にデング熱ワクチンを見直し、第Ⅲ相臨床試験と4価デング熱ワクチンCYD-TDV(サノフィパスツール製のDengvaxia)の長期安全性データを検討し、一般的有害事象の短期安全性監視はワクチンの耐性が良好であったことを実証した。しかし、GACVSは、ワクチン接種後3年の間に2~5歳の子どもが重症デング熱にあり、入院するという実際に認められたリスクに関連する安全上の懸念を指摘した。また、GACVSは免疫不全状態である45歳以上の者のうち、すべての年齢層における深刻なデング熱のリスクを監視することを示した。

SAGEは、高い地方性流行を伴う状況へのみCYD-TDVを導入することを推奨したが、これは妊婦には禁忌である。また、CYD-TDVは、現在フィリピンの公共ワクチン接種プログラムに導入されているのみである。

CYD-TDVワクチン接種は3つの高度流行地域において、(9~10歳の)4年生の子どもを対象に、学校主体のプログラムの一部として投与されている。全ての深刻なAEFIは、専門委員会が速やかに調査・検討しており、これまで2例の死亡を伴う21例の重症例を含んだ518例ものAEFIが報告されている。GACVSは、デング熱ワクチン接種プログラムの実施において、フィリピン政府や、地域社会、ワクチンと医療提供者などへの関与を指摘した。最初にCYD-TDVのワクチン接種を導入したフィリピンは、国際社会や他国へ利益や情報を与える重要なAEFI監視データを提供するだろう。

サノフィパスツールの代表やCYD-TDVワクチンのDengvaxiaの製造会社の代表は、第Ⅲ相臨床試験参加者のデング熱患者の長期のフォローアップを行なっているGACVSにプレゼンテーションを行った。フォローアップでは、ワクチンの初回投与の4年後で、ワクチン接種された9~16歳の入院患者や重症のデング熱患者の相対的リスクにおいて一貫した増加は観察されなかった。しかし、さらに2~8年若い年齢層においては、増加した相対リスク(RR>1、有意ではない)は初回投与の3年後に減少することが観察された。なお、現在、Dengvaxiaは9歳以下の子どもには認可されていない。

デング熱ワクチン接種プログラムの導入後、GACVSは、病歴や予防接種歴の確立に重点を置いた継続的監視を勧めた。既存および計画された臨床有効性試験は、選択したコホートにおける免疫前血清反応陽性のさらなる評価を含むべきであるとしている。これらの試験からのデータは、潜在的なリスク要因や、デング熱感染やそのワクチン接種後の根本的な免疫学への深い理解に貢献する。

* 複数国家間の連携による概念実証研究：

2011年にWHOと協働者は、医薬品の原則と方法の有効活用を通じてワクチン安全性の最適化を目的とした世界ワクチン安全性速報を発表した。この見地は、LMICsの基本的な医薬品安全性監視を越えた、ワクチンの安全性評価のための能力を強化することであった。

世界ワクチン安全性イニシアチブがWHO事務局を通じて行なった実証プロジェクトは、稀少なワクチンの有害事象の評価のための複数の国家協力の持続可能性や実現可能性、その品質を評価するために実

施された。協働の設立や一次結果に併せて研究を行う過程は、GACVS に提示され、1 つの参加機関からの視点によって補完された。16 カ国の合計 25 の病院が、この実証プロジェクトに参加した。このプロジェクトは、麻疹／流行性耳下腺炎／風疹（MMR）ワクチンのうち流行性耳下腺炎の成分に関連している無菌性髄膜炎、麻疹含有ワクチンおよび特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の既知の関連を確かめるためにネットワークの規模を評価した。この検証は、コンピュータの記録や書籍の検索を遡及的に行なった。分析の検証後、いくつかの MMR ワクチンによる無菌性髄膜炎の予期される関連と麻疹ワクチンとの間の ITP の関連付けを同定した。

この実証プロジェクトは、内科医や看護師を含む多く現場の専門知識の向上へ貢献し、GACVS の持続可能性や得られた知識への疑問に焦点をあてた。研究の実行や品質データの収集における特異的経験は文書化されることが重要であり、ワクチンに関連する稀少で深刻な健康事象に対する今後の研究の実施を支援する。これを達成し、強化されたワクチンの安全容量の値を示すために、WHO は各政府とさらに意思疎通を図り、専門家との接触を維持しなければならない。国家のワクチン安全性監視システムへのこれらの能力の統合は、国の所有権と持続可能性を確実にするであろう。この専門知識を維持するために、議論される一つの可能性は、このようなワクチンによる予防可能な疾患の監視のような他の関連するワクチン研究へと、その安全性以外にも拡大することであった。この協力結果の公表に続いて、次の段階は、持続可能性と関連する将来のプロジェクトの特定に関する更なる研究の実施となる。

（中口尚始、法橋尚宏、安田尚史）