

今週の話題：

＜ワクチン安全性に関する世界諮問委員会（GACVS）2016年11月30日-12月1日＞

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会（GACVS）とは、エキスパートによる独立した臨床的かつ科学的な諮問団体であり、国際的に重要であると示唆されているワクチンの安全性の問題に関する科学的に正確な勧告をWHOに提供している。GACVSは、2016年11月30日と12月1日に、スイスのジュネーブにおいて35回目の会議を開催した。その委員会は2つの一般的課題（2014年に実施された評価に基づく組織運営の最新化及びワクチンセーフティネットの発展）を調査した。腸チフスワクチン、黄熱病ワクチン、及びナルコレプシーの発生とp2009H1N1単価ワクチンの関連を調査した新たなデータに関するワクチン特異的な安全性に関する課題を審査した。

* ワクチンセーフティネット：

ワクチンセーフティネット（VSN）は、GSCVSによって支援されているWHOが主導する事業であり、品質と内容の基準を満たすようにワクチンの安全性や免疫に関する情報を扱うウェブサイトを提供している。そのVSNの目的は、公共の保健機関、医療従事者及び大衆の人々が、インターネットを通じてワクチンの安全性に関する信頼性のある情報にアクセスしやすくすることである。現在、46の会員ウェブサイト（11言語による）があり、5つのWHO地域をカバーしている。WHO東地中海地域からの2つのサイトが審査されている。10年以上にわたる遠隔共同作業の後、2016年11月28～29日にジュネーブにおいて、VSNのメンバーがWHO本部の人々と会合した。その目的は、(1) 過去10年間のVSN会員を評価すること、(2) デジタルコミュニケーションやワクチン安全性の情報を管理することに関する彼らの見解や経験と技術革新を共有すること、(3) これらの情報を収集するための新境地を調査することである。加えて、メンバーたちはネットワークの未来に対する期待を表し、結束、コミュニケーション及びメンバー間の協力を強めるためのツールを提供し、次の段階を計画した。その会議の報告や成果はGACVSへ提出された。状況分析を行い、新たな取り組みを探索するために、VSN側の25名の代表者がその会議に招集され、その他はテレビ会議で参加した。2015年のVSN会員ウェブサイトの調査によると、会員がVSNポータル、研究集会及びWHOとの連携改善のような過程を通してより良い関係を維持することに強い関心が示された。

2日間の会議の間、インターネット上のより効果的なワクチン安全性情報を支えるために、ウェブ分析をどのように利用したらいいかというユニークなプロジェクトが参加者たちに提示された。現在、そのような活動やプロジェクトを支持する基準やエビデンスはない。ウェブサイト分析における匿名化情報（訪問者の数、どこの国から閲覧しているのか、彼らはどのような情報を求めているのかといった情報）を共有すること及びそのデータを分析することは、ネットワークを改善し、会員自身のサイトを改善する手助けになるかもしれない。それぞれのウェブサイトは独特であるが、VSNウェブサイトにより伝えられる情報の一貫性を支持することは、世界予防接種週間のような国際的情報キャンペーンを支援することになり得る。

その会議によって、ベストプラクティス、チャレンジ、ウェブコミュニケーションの進歩をもたらす新たな機会を交換するといったメンバー同士の連携が強まった。加えて、メンバーは現在のVSNの使命や目標を強化し、未来像や最終到達点を定義し、諮問グループを確立するための過程を歩み始めた。新たなVSNポータルは2017年1月の後半にスタートし、会員はウェブサイトにおける新たに承認されたビジュアルアイデンティティアイコンを統合するであろう。これは、GACVSによって承認された品質と内容に関する改定基準を満たしていることを示している。ほとんどのメンバーは、ウェブ分析プロジェクトに参加することに原則的に同意した。

GACVSは仲間だけでなく、公衆に対するワクチン安全性情報のコミュニケーションを改善しよう求めている：これらの成果におけるVSNの貢献は歓迎されるものであり、次の発展に厳密につながるであろう。現在の過負荷状態であるウェブ通信環境では、情報が注目を競い合っており、予防接種に関する信頼性できるコンテンツへの容易にアクセスできることが特に重要である。

* GACVSの運営に関する最新化：

GACVSは、WHO加盟国と専門家で構成された戦略諮問グループ（SAGE）による考案に基づいて、予防接種の方針と手続きに対する危険度-有益性の評価を実施する権限が与えられた。2014年に、予防接種の方針と国際的なワクチン安全性におけるその影響に関する委員会の役割を評価するために、GACVSの現メンバーと旧メンバーによる審議が行われた。その内容として、貢献度に関する量的・質的審査が含まれ、GACVSの影響力の度合いが調査された。GACVSの将来的課題や任務についても検討された。

2014年の審査では、国際的安全性の成果を支持することへのGACVSの生産性や影響力（公共政策を周知し、安全性に対する関心に応じるために出された声明やガイドラインだけでなく、100を超える報告書の発行を含む）が文書化された。特定された課題には、(1) 特異的トピックに関するさらなる研究を要求することの困難さとともに、科学的評価に役立つエビデンス（しばしば限界があるが）、(2) GRADE（介入効果を評価することを目的とするが、市場流通後のワクチン安全性の疑問（通常は貴重な認可後

データを考慮する必要がある)にいつも適合しているというわけではない)のような評価システムを組み入れる必要性、(3)安全性のシグナルを特定・評価する能力に限界がある国を支援するための課題が含まれる。さらに、GACVS へ提示されたいくつかのエビデンスの秘密性や、過程をより透明化する必要性から、活動報告における追加課題が示された。審査の準備で実施された調査によると、GACVS の閲覧者がより明確に表現、定義される必要があり、それゆえコミュニケーション戦略を定義する必要性が強調されることを示唆している。これは特に科学的・政策的水準で解明された安全性の利害関係がよい例であるが、それでもなお多くの利害関係者は入手可能な根拠に関して十分に知らされていないため、パブリックコミュニケーションが必要とされている。

その提言を議論する際、委員会は3つの重要項目に焦点を当てた。(1) GACVS の活動に対して、より公式で系統的な審査方法を応用する必要性、(2) 規定者、プログラムマネージャー及び低中所得国の政策立案者に対する GACVS 産物の普及に更なる注意を払う必要性、(3) 国際的なワクチン安全力を橋渡しする提唱者と進行役としての GACVS の役割。

委員会はその審査過程を強化するための重要項目を検討した。これらには、(1) GACVS の活動に対するエビデンスに基づいたアプローチを強化するために必要とされる機構や資源、(2) 委員会に対して提示されたエビデンスの質を改善する必要性、(3) その方法論と成果をどのようにして発展(低中所得国におけるキャパシティの増加を含む)させ、提示、公表するかを改善することが含まれた。所有情報や未公開活動を漏洩することなく透明性が強化されるであろう。例えば、規制機関と(もしくは)国の予防接種諮問委員会(NITAGs)によって実施された未公開・秘密審査にアクセスするには、制限基準が要求されるであろう。コミュニケーションに関して、会議報告書が Weekly Epidemiological Record に公開され、WHO ウェブサイト上での声明とともに、オンライン上で利用可能になるが、他の方法による GACVS 活動の普及は制限される。数千人のメーリングリストが使用されているが、その3分の2がヨーロッパ人あり、アメリカ人と低中所得国の閲覧者は除外されている。委員会は、GACVS の結成時点では知られていないソーシャルメディアを含むいくつかのコミュニケーション様式を議論した。

最終的に、GACVS はその活動と世界ワクチン安全性イニシアチブ(GVSI)との関係について検討した。GVSI は、全ての国におけるより効果的な安全監視の確立を援助することを目的とするだけでなく、医薬品安全性監視の原則と方法の効果的な利用を通じてワクチンの安全性を最適化することを目的としている。GACVS は国際的なワクチンの安全性にとって価値ある資源で、一方で GVSI は比較的新しいが、低中所得国にとっての糾合ポイントになっており、GACVS とともにより多くの参加者が募るべきである。提言には、GVSI を使って、(1) GACVS の代表者とともに国際的なワクチンの安全性を議論するために加盟国を招集すること、(2) 地域のワクチン安全委員会発足の促進及び GACVS による審査にとっての緊急かつ重要な問題をパスすることを含んだ、全水準(地方から地域まで)での優先事項を特定することが含まれる。GVSI の活動のための GACVS による提唱もまた増加するであろう:例えば、GACVS によって特定された課題のいくつかを処理するための GVSI の補助を含む様々な選手(国だけではなく、提供機関及び開発パートナーをも含む)の抑え投手である。前進するために、GACVS は進歩した審査方法を探索し、その結果産物の通信を改善する方法を試験し、そして低中所得国に焦点を当てて、国際的な協同やキャパシティ・ビルディングを強化し続けるであろう。

* 2009 パンデミックインフルエンザワクチン後のナルコレプシーに関する新データ:

p2009HN1NI アジュバンド添加インフルエンザワクチンとナルコレプシーとの関連性に関する研究の更新が委員会に提供された。2009年のインフルエンザパンデミックの間、抗原の入手が制限され、投与量の節減が要求されていた時、免疫原性を維持するために O/W 型乳剤抗アジュバンドがワクチンの中に使われていた。2015年12月の会議報告書の中で GACVS によって以前記録されていたように、多様なデータ群や方法が用いられていたにも関わらず、ヨーロッパではパンデミック使用後のナルコレプシーのリスク増大に関する一貫したエビデンスが存在する。アメリカ疾病制御予防センターによる後援で進められた多国間研究から新しい研究が提示された。

その研究の目的は、その他のアジュバンドワクチン(カナダのみで使用されているアレパンリックスという AS03 アジュバンドワクチンとフォセトリアという MF59 アジュバンドワクチン)とナルコレプシーとの関連性を評価することであった。わずかであるがオランダからパンデミックに関する追加データもまた収集された。アジュバンドは多くの感染症を制御ための効果的なワクチンを生産するために使われており、将来のパンデミックにおいても使用されるであろう。従って、それらの安全性プロフィールを周知するためのエビデンスはいかなるものでも有益である。委員会は、複数セッティング(カナダ、アルゼンチン、台湾、オランダ、スペイン、スイス)からのデータ収集を確立するため、追加セッティング(デンマーク、スウェーデン、イギリス)におけるナルコレプシーの割合に関する時間的傾向を調査するため、さらには症例対照研究を行うために、広範囲に活動する必要があることを言及した。

健康管理データベースからの診断状況を利用して、パンデミック前後における集団ベースのナルコレプシー率が算出された。暫定的な分析によると、スウェーデンを除いてシグナルに関しては、ほぼ示唆

されなかった：スウェーデンは2つのシグナル表示の国のうちの1つ（他方はフィンランド；その2国で使用された唯一のワクチンがパンデムリックス）で、被覆率が高かった。症例対照研究のためのコントロールの募集は、セティングに依存して集団ベースから病院ベースと様々であったが、年齢、性別、遂行された時間は合致していた。症例対照研究から得られた予備的エビデンスは、フォセトリアとアレパンリックスについて安心を与えるものであった。パンデムリックスについてさらなる結論を引き出すには、この研究におけるデータはあまりに希薄であった。GACVSは、パンデムリックスに関する追加データがいくつかのヨーロッパの国々から得られることを承知している。その追加データには、ナルコレプシーとパンデムリックスの関連性のさらなる理解につながり得る公表研究の延長追跡が含まれる。今日まで、提示されたデータは安心を与えている：青少年や青年が頻繁にワクチン接種されていたヨーロッパのいくつかの国々におけるAS03アジュバント添加パンデムリックスを除いて、p2009H1N1パンデミックウイルスワクチン使用とナルコレプシーとの、実質的な関連性は特定されていない。

* 腸チフスワクチンの安全性：

GACVSに、経口型のTy21a生ワクチン、非経口型のViポリサッカライド及び結合Viポリサッカライドワクチンを含む、3世代腸チフスワクチンの安全性に関するデータが提示された。風土病や流行病を制御するためにTy21aとViポリサッカライドワクチンを計画的に使用することが、現在、WHOによって推奨されているが、結合ワクチンを推奨するために、2017年にSAGEによる審査が計画されている。

Ty21a（現在では腸溶性型カプセルとしてのみ利用可能）は、5歳以上には3用量（ほとんどの国々で）もしくは4用量（カナダとアメリカで）と推奨されている。その投与により、ワクチン接種した人の62%において7年まで予防効果を発揮する。Viポリサッカライドワクチンは、2歳以上を対象に1用量で投与され、2～3年間で55～65%の範囲でその予防効果を発揮する。総合的に言えば、Ty21aとViポリサッカライドワクチンは30年以上もの間それぞれ数百万用量と数十万用量使用されてきたと推定されている。どちらのワクチンも十分な安全性プロファイルをもつが、最もよくある副作用としては発熱（どちらのワクチンでも）、紅斑、局所的な痛み及び胃腸症状（主にTy21aで）などがある。その他の副作用は一般的に稀である。

初代のVi結合型ワクチン（緑膿菌由来の組み換えエキソプロテインAを結合させたVi抗原がベース）は、ベトナムにおける11,000人以上を対象としたランダム化比較試験で評価され、ポリサッカライドワクチンと同じ安全性プロファイルをもっていた。このワクチンはまだ商用化されていなかった。しかし、2つの他の結合Viポリサッカライドワクチン（担体タンパク質としての破傷風毒素を含んだ）は、インドにおいて国の規制当局により許可されている。

バイオメッドリミテッドから製造されたPedatyph ワクチンという一製品は安全性に関して約2,200人を対象として評価されている（免疫原性は認可前試験で400人を対象として評価されたが、効果に関しては第IV相臨床試験で1,765人を対象として評価された）。利用可能な公表データによると、安全性に関するシグナルは報告されておらず、表記されている主要副作用は局所的な非特異反応と発熱であった。

Typbar-TCV ワクチン（バラットバイオテックインターナショナルリミテッド製）についてはさらに詳細なデータが提示された：免疫原性と安全性に関して約1,000人を対象とした認可前試験で評価された。会議までには、この結合型ワクチンの300万用量以上が民間企業に配分されている。認可後、このワクチンは、麻疹含有ワクチン（MCV）との同時投与試験及び事前審査されたViポリサッカライドワクチンを使った第IV相比較試験で評価された（2つの試験では合計470名のワクチン接種者が対象となった）。これらの認可前・後試験において、副作用のプロファイルはそれぞれの年齢層における特異的比較ワクチンと同じであった；安全性シグナルは報告されなかった。しかし、安全性に関する追跡は主に受動的なものであり、利用可能なデータも限られていた。同時投与試験（対象は500人の乳幼児で、Typbar-TCVのみ、MCVのみ、または両薬剤を投与された3群）から得られたデータでは、Typbar-TCVかMCVのいずれかの免疫反応に対する干渉は証明されなかった。インドの民間部門の小児科医からの約3,000件のレポートに基づく市販後監視データによって、いずれの年齢層においてもワクチン接種者の約1～10%に発熱、痛み及び腫脹がみられたと報告されたことが示された；製造業者に対しては重度の副作用は報告されなかった。しかし、この試験における全報告率は低く、予期されていた重篤な同時発生事象は確認されなかった。既存のデータに基づいて、GACVSは既存腸チフスワクチンに関連した重度副作用の新たなシグナルを確認しなかった。認可されたVi破傷風毒素結合ワクチンの安全性プロファイルはViポリサッカライドワクチンと同じと思われたが、得られた安全性データは限られたものだった。

委員会は、Vi-TT結合ワクチンの一つに関する認可後安全性データを評価し、利用可能なデータの限界について言及した。以下の考えから、腸チフス結合ワクチンの安全性監視をさらに実施することが推奨された：(1) 特にワクチン接種された年齢層で予想される同時発生疾患が報告されていない点で、認可後の監視をより強化する必要性が強調される、(2) 計画されている結合ワクチンの大規模効果試験のデザインによって、特別な集団（例えば、栄養失調の子供たち、免疫不全の人、また該当する場合、妊

娠している女性など)において、安全性に関するいかなる潜在的リスクも含む確固たる安全性評価が保証されることが重要である、(3) 更なる安全性評価には Brighton Collaboration case definitions を利用し、対象の重度な副作用を積極的に監視すべきである、(4) 可能であれば、ワクチンの非特異的な作用も分析されるべきである。

* 少量投与による黄熱病集団ワクチン接種のキャンペーン：

世界中 47 以上の国々では黄熱病が風土病であり、定期的にあウトブレイクしている。黄熱病は南アメリカ、東・中央アフリカで未だ風土病であり続けている。最近の流行は南方と東方のアフリカ、特にアンゴラやコンゴ民主共和国の南方地域、ウガンダで起こっている。2016 年には、アンゴラで 3,867 人を越える感染者（うち 369 人が死亡）が記録されている。感染制御のために、黄熱病集団ワクチン接種キャンペーンが広く実施されている；2007～2012 年の間に、アフリカで 12 のキャンペーンが行われ、6,400 万用量以上が分配されている。黄熱病ワクチンには優れた効果があり、単一投与で生涯保護効果が認められる；黄熱病ワクチンの安全性プロフィールは十分に確立されている。重度の副作用（過敏反応、内蔵性・神経性疾患）が記録されているが、これらは極めて稀であり、しばしば限定したリスク集団内で起こる。

2016 年における黄熱病の伝染は、特にアンゴラ（2015 年 12 月～2016 年 10 月の間に 4,347 人が感染疑い、377 人が死亡）とコンゴ民主共和国（2016 年 1 月～10 月の間に 2,987 人が感染、うち 16 人が死亡）において、爆発的なものであった。両国では 2016 年に集団ワクチン接種キャンペーンが迅速に実施され、30,865,375 人にワクチンが接種された。国際的な黄熱病ワクチン不足のため、SAGE は、皮下あるいは筋肉内の少量投与（通常の 1/5 用量：0.1ml）を推奨した。コンゴ民主共和国でワクチン接種を受けた人々のうち、50%（750 万人）が少量投与を受けた。コンゴ民主共和国では、キンシャサに住む生後 24 ヶ月以上の子供には少量が投与されたが、キンシャサもしくはキンシャサとアンゴラの国境に住む生後 9～23 ヶ月の幼児には全量が投与された。

GACVS の会議における目的の一つは、大規模集団ワクチン接種キャンペーン後にコンゴ民主共和国で生じた予防接種後副作用（AEFI）に関する監視について議論することであり、キンシャサで少量投与を受けた人々に焦点が当てられている。コンゴ民主共和国での AEFI の監視（重度の事例と重度でない事例の）は、以下に基づいて行われた。(1) 自発的な報告（キャンペーン期間中に促されるような）、(2) AEFI を報告している標的健全区域における地域調査、(3) 定点健康管理施設（重度な副作用が疑われる全てに対して警告をする）による定点監視や黄熱病の監視。重度の AEFI に対する監視期間は 42 日間で、ワクチン接種キャンペーン期間は 10 日間であった。現在のワクチン不足と少量投与を拡大するための最終的必要性を考慮して、GACVS はコンゴ民主共和国にその AEFI 報告を詳細に分析するよう促した。どのウイルスタイプが関連しているのかを検証するために、可能な限り、ワクチン接種後まもなく黄熱病に合致する臨床症状を呈した症例を調査すべきである。

GACVS は、AEFI 監視データを国家水準で分析するためには、データ収集のための標準化ツール、及び WHO の因果関係評価ツールのような調和化ツールを用いることを強く推奨している。この方法によって監視データの集約が可能になるため、稀な事象に対する監視感度が高まる。ワクチンを全量投与された群と少量投与された群の間で、いかなる複合因子も考慮しつつ、比較試験がなされるべきである。

（尾崎達司、鴨志田伸吾、林祥剛）