

今週の話題：

<ワクチン安全性に関する世界諮問委員会 2017年6月7~8日>

独立した専門的臨床組織ならびに科学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、将来的に国際的重要性があるワクチンの安全性に関して、科学的に厳密な進言を WHO に行った。GACVS は第 36 回目の会議を 2017 年 6 月 7-8 日にスイスのジュネーブで開催した。委員会は 3 点のワクチンの安全性の問題を検討した。1 点目は 3 カ国における抗マラリアワクチンである RTS, S/AS01 (RTS, S) の試験的実施計画のための医薬品安全性監視計画、2 点目はカルメット・ゲラン桿菌 (BCG) ワクチンおよびヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの安全性プロファイルに関する最新情報、3 点目は GACVS 会議中のワクチンの安全性プロファイルのレビューのための基準の開発とテンプレートに関する一般的な問題である。

* RTS, S ワクチンの試験的実施計画の安全性モニタリング：

GACVS は過去 8 年間の RTS, S の開発と安全性の評価を追跡調査した。RTS, S に対する科学的な勧告を欧州医薬品庁が 2016 年 1 月に No. 58 の論文で発表し、WHO はワクチンのさらなる評価を推奨した。WHO の立場は予防接種の専門家で構成された戦略諮問グループ (SAGE) とマラリア対策推進会議 (MPAC) からの助言に基づいている。より広い国レベルでのワクチンの導入を検討する前に知識の相違に取り組むことを一連の試験的実施計画で提案した。これらの相違には、グラクソ・スミスクライン (GSK) の製造会社により実施された第 III 相試験で小児に示された保護作用の範囲が含まれ、日常的な保健システムの状況において再現することができる。保健システムは特に、さらなる予防接種の追加を必要とする 4 つの投与計画を考慮している。第 III 相試験中に同定された髄膜炎および脳性マラリア症例の過剰数が、RTS, S /AS01 ワクチン接種と因果関係があるかどうか、総死亡率に影響を与えるのかどうかを評価することができる。

ガーナ、ケニア、マラウイは 3 つの試験的実施国である。試験的プログラムは、中～高マラリア感染の選択された地域で実施される。ワクチンの導入は、各国の国家的な拡大予防接種計画 (EPI) を通じ、プログラム開始時にワクチンを受けるためにいくつかの地区／郡が無作為に抽出され、その一方、他はワクチンの使用を開始せず、重大性のある影響と安全性のアウトカムを比較する。各国では、ワクチンの使用に先立って、試験的導入のための規制承認が必要となる。GACVS は、WHO の試験的プログラムに対する立案、GSK のリスク管理計画、試験の実施国の専門家からの定期的なワクチンの薬物動態、提案された安全性データフロー、プログラム安全委員会の設立提案の最新情報を受け取った。

GACVS は、マラリアの重大かつ継続的な疾病負担とワクチンの潜在的な影響を指摘した。RTS, S の安全性は、試験実施プログラム領域全体で機能する強化された日常の薬物監視システムと、地域の一部をカバーする定点病院に設置された特定のサーベイランスシステムの両方によって監視される。事前に確認された髄膜炎および脳マラリアのシグナルは、各国の 8 つの定点病院 (RTS, S の 4 群、コントロールの 4 群) における体系的、将来的、品質保証された小児科入院患者のサーベイランスを通じて特異的に評価される。他の潜在的な安全シグナルの識別および評価も可能にするであろう。さらに、各国の 4 つの追加病院で第 IV 相試験を実施する予定である。試験実施研究とは対照的に、第 IV 相試験では、コホート研究デザインを使用している個人のフォローアップが含まれる。試験地域全体において、安全にモニタリングを行うことには、ワクチン投与後有害事象 (AEFI)、積極的なサーベイランス (検出、調査、健康によって検出された対応する年齢層のすべての症例の免疫状況の確認) を特定の項目に関する有害事象 (AESI) を自発的に報告することも含まれている。ガーナとケニアはいずれも国際的な薬物モニタリングのための WHO プログラムのメンバーであるが、現在マラウイは准メンバーである。GACVS は、マラウイが WHO プログラムの正式メンバーになるための支援を受けることを勧告した。

GACVS は、試験導入前に日常的な薬物モニタリングを強化するために、各国に訓練と物流を支援することを推奨した。委員会はまた、薬物動態検査の基準についても議論した。保持された基準には、以下のことが含まれた。試験地域の 100,000 人の生存児 1 人当たりの最低 10 レベルの AEFI 報告書、定期的な会合する機能的な AEFI 委員会、AEFI の調査チームの訓練と派遣、評価と分析された安全な情報伝達の計画、各国は、AEFI の報告と訓練を監督する EPI プログラム内の部署で、特定された人物を確保するということが最適であることを保証する。各試験実施国はどの AESI に関心があり、実際に積極的なサーベイランスによって評価できるかを特定するために、専門家に相談し合う予定である。これらは、他のワクチンの使用により観察された事象、あるいは RTS, S 使用に関する理論的懸念を反映する事象である。GACVS は、合意された事例定義と調査手順を持つすべての国において、このリストが実用的な規模で同じであるように勧告した。これらの AESI は、ベースラインを確立するための RTS, S 導入の前にモニタリングを開始し、試験プログラムの一部として評価されるべきである。また、これは試験プログラムの期間に制限されるものである。自発的な AEFI 報告に関しては、最初のワクチン投与の 6 ヶ月前に、ベースラインを確立するためにも積極的な AESI サーベイランスを実施すべきである。

さらに、GACVS は、AEFI データの比較可能性を保証するための国家間協調と、試験プログラムおよび

GSKの第IV相試験によって使用される材料を含む因果関係評価ツールおよびトレーニング資料の標準化を推奨した。試験実施国や他の国の会員であるプログラム安全委員会の設立がこの協調を強化することにGACVSは合意した。この委員会は、RTS, Sの安全性の総合的な評価を提供し、試験実施国における薬物モニタリング能力に関するアドバイスを行う。つまり、GACVSに試験プログラムの最新情報を提供し、完了時の安全性データをまとめたレポートを作成する。より長期的には、プログラム安全委員会は、WHOアフリカ地域のワクチン安全委員会に変わる可能性がある。

GACVSはまた、提案された安全性データの流れを見直し、マラリアワクチン実施プログラムの事務局がプログラム安全委員会のレビューとなるためにAEFIの共同データを維持するよう勧告した。GACVSは、各国と生産者間の情報交換を含む他の試験実施地域における安全監視の進捗状況について、各国に定期的に情報を提供する必要性を認識した。これは、第IV相試験中の安全監視に関する適切な情報を保証することと、リスク管理計画の規制要件に合わせることに必要不可欠である。3つのパイロット国と共同で薬物モニタリング計画を作成する予定である。

専門家委員会として、GACVSは引き続き試験実施国および計画されているプログラム安全委員会にアドバイスと支援を行う。特に、安全に関する質問の解釈と伝達を支援し、プログラム安全委員会が伝達できる小委員会を維持することである。現在または以前もGACVSのメンバーはプログラム安全委員会との適切な連絡を確実にするために任命されている。2017年12月の会議で、GACVSは、試験プログラムの開始前に、医薬品安全監視の準備状況を見直し、さらに、今後のアドバイスを行う予定である。

*** BCG ワクチンの安全性の更新 :**

GACVSは、BCGワクチンに関する最新のWHOの方針説明書と安全性情報シートの準備ができた、BCGワクチンの安全性プロファイルを見直した。現在の世界的なBCGワクチンの供給は、3つの特定のメーカーに限られているが、小児結核および粟粒結核に対する防御を示しており、依然として結核予防の重要な方法である。BCGワクチン接種は、1960年代から予防接種プログラムの一つであり、1974年以来EPIプログラムの一部となった。乳児に効果的であることが示されているが、年長の小児および成人の肺結核に対するBCG防御の証拠は、0%~80%と可変的であり、マイコバクテリア感染または環境マイコバクテリアに事前に検出可能レベルで曝露されていない個体では防御率がより高い傾向がある。このため、BCGワクチン接種の方針は、数カ国、とくに低負担国では日常的に管理しないことを選択している。現在有用なWHOのBCGワクチンの方針説明書が2004年に公表された。HIV感染の危険にさらされている乳幼児のための改訂BCGワクチン接種ガイドラインは2007年に別途公表された。BCGの方針説明書は2017年10月に現在予定されているエビデンスのSAGEレビューに従って更新される。

BCGは十分に確立された安全性プロファイルを持っている。通常、上腕（三角）に皮内投与すると、小さな癬痕を後に伴う小膿疱からなる局所反応が生じる。皮下に投与された場合、リンパ節炎が起こる可能性があり、まれな例では化膿および瘻形成を伴う。他の重篤な反応には、注射部位膿瘍または重度の潰瘍が含まれる。同側領域リンパ節の拡大などの局所的副作用、特に皮膚、腸または骨における遠隔疾患のまれな発症が含まれる。骨炎または骨髄炎は、ワクチン接種の12ヶ月後に時々見られる。高い死亡率を有する播種性BCG疾患はまれであり、HIVおよび原発性免疫不全症候群とほぼ完全に関連している。BCG免疫再構成炎症性症候群（IRIS）およびブドウ膜炎、視神経炎および尋常性狼瘡を含む眼の問題も、ワクチンに対する副作用として認識されている。

BCGワクチンの反応性は、BCG株、投与時の年齢、免疫状態および再ワクチン接種の影響を受ける。有用なデータのほとんどは受動的な監視方法によって得られ、実際のAEFI数を過小評価する可能性がある。BCGワクチン株の切り替えと製造過程は、ときにはAEFIの報告の増加と関連している。委員会は、生ワクチンは制御された種子株からの培養および用量あたりの培養可能なユニットの数、免疫原性、病原性の欠如および皮膚反応原性の実験室試験に関する参照標準との比較を必要とすることに留意した。しかし、ワクチン株の違いだけではなく、この生ワクチンの製造プロセスは、局所腺炎の告知や反応性に影響することが報告されている。

安全に関する公表された文献の新しい体系的レビューが現在進行中である。予備的所見は主に、ループ膿瘍、腺炎、肉芽腫および他の皮膚病変のような局所反応の症例報告を指摘する。症例報告は、骨髄炎、髄膜炎、粟粒結核および播種性BCGのような遠位または播種性有害事象についても有用である。これらの症例研究は偏見のリスクが高い。最も頻繁に起こる既知のBCG反応のいくつかの確認される評価を提供するために使用される後ろ向きコホート研究が有用である。

レビューでは、BCGワクチンの安全性プロファイルの特徴付けにおける制限も明らかになった。菌株特異的抗原性または同じ製造過程内の抗原性の変動に関するデータはかなり限定されている。新生児の抗原性率や有害事象についても、HIV/非HIV感染児の過去と最新の新生児期と比較した新しい情報が求められ、加盟国におけるBCGワクチンの使用およびスケジュールに関するアドバイスで変化を伝える。

*** HPV ワクチンの安全性の更新 :**

2006年の許認可以来、HPV ワクチンの2億7千万回を超える投与量が配布されている。GACVSは、2007年に最初に安全性データを再調査し、続いて2008年、2009年、2013年、2014年、2015年に行った。早期に、委員会はアナフィラキシーおよび失神に関するシグナルを示した。アナフィラキシーの危険性は、100万回の投与につき約1.7症例として特徴づけられ、失神は、注射に対する一般的な不安またはストレス関連反応として確立された。その他の有害事象は確認されておらず、GACVSはHPV ワクチンが極めて安全であると考えている。

最近、デンマーク、イギリス、アメリカから安全性データがさらに作成され、包括的な文献の再調査が行われ、GACVSはこれらの新しい知見を再調査するように促した。新しいデータの中には、ギラン・バレー症候群（GBS）を検討した研究がある。委員会はすでにGBSをシグナルとして評価し、矛盾した所見を指摘している。HPV ワクチン接種後のGBSの危険性を評価する疫学研究は、デンマークとスウェーデンの人口コホート研究を含めて発表されている。2017年、危険性が増加していることを示したフランスのオンラインでの公表を受けて、イギリスで大規模な自己対照ケースシリーズ研究が行われ、それは、1040万回の投与が行われた人口に基づいている。この最新の研究では、ワクチン接種後、評価されるいくらかのリスク期間、またはいずれかのワクチンブランドのいずれかにおいて、GBSの危険性が有意に増加しなかったことが判明した。さらに、GBSは、ワクチン有害事象報告システム（VAERS）およびワクチン安全性データリンク（VSD）を使ってイギリスの研究の成果として特異的に選ばれた。GACVSには、6千万回の用量の投与後にVAERSの新しいデータに、2015年末までにVSDデータには270万回以上の用量の投与がVSDデータに提供された。HPV ワクチンとGBSの関連性は確認されなかった。イギリスとアメリカの両研究では、各データに基づいて、100万回分のワクチン接種当たりGBSは1症例より多い危険性が除外されると結論づけた。

さらに、GACVSには、デンマークだけでなく、アメリカからも、他の安全上の懸念を評価する新しい研究が行われた。これらの研究には、複雑な局所疼痛症候群（CRPS）、姿勢起立性頻脈症候群（POTS）、早期卵巣不全、原発性卵巣不全、および静脈血栓塞栓症のリスクのさらなる検討を伴う特定の転帰の検査が含まれている。現在、いくつかの国からの大規模な人口データがあるため、委員会はHPV ワクチンとその条件との因果関係についての新たな証拠を見つけていない。18~44歳の300万人を超える女性のデンマークとスウェーデンの安全性データがセリアック病の危険性が増加したことを明らかにした一方で、研究者たちはワクチン接種と疾病の関連性というよりむしろ疾病の状態を解明しようとしている。全体では本研究は他の自己免疫安全問題を引き起こさなかった。

出産可能な時期にHPV ワクチンを投与することが多いため、偶発的な投与が行われた場合の妊婦に安全性プロファイルを確立することが重要である。今日まで、仮免許の臨床試験中または免許交付後のサーベイランス中に安全性に関する懸念は生じていない。これらの安心なデータには、540,805件の妊婦を評価しているデンマークの最近の全国コホート研究のデータも含まれている。さらに、92,000人を超える適格妊娠のVSDが委員会に提示された。産科、出産、構造異常の有害事象は観察されなかった。妊娠中のHPV ワクチンの偶発的投与は、母親または乳児のいずれにおいても有害な結果をもたらさなかった。

CRPSおよびPOTSは、特にデンマークおよび日本からのHPV ワクチン接種と関連した症例報告として提示され続けている。これらは、2015年にGACVSによって最初に評価された。これらの症状には、さまざまな症状の範囲が含まれており、投与による健康調査を使用した評価を試みている。2017年6月には、痛みや運動機能障害を含む様々な症状がある症例を評価した日本の新しいデータが委員会に提出された。症例は、疼痛、神経学、リウマチ学、精神医学、精神医学/心身医学を含むさまざまな分野の複数の病院医療部門を含む全国的な疫学調査から特定された。これらの複雑な症候群は、女兒でより一般的であったが、男女両方の性別で現れ、ワクチン接種された者と接種されていない者の両方で生じた。最後のレビュー以来、HPV ワクチンとCRPS、POTS、または疼痛および運動機能障害を含む多様な症状との因果関係を示唆するエビデンスは現時点でないことを委員会は結論づけた。

また、2017年にWHOはHPV ワクチン接種後の重篤な有害事象（SAEs）の体系的な再調査を依頼した。会議でGACVSに草案が提出された。証拠の質を体系的に評価するためにGRADEシステムを使用することで、研究における証拠の質は無作為化比較試験で高く評価された。検討された結果は、全てのSAE、医学的に重大な状態、新たな慢性疾患の発症、および死亡であった。73,697名のデータが再調査された。有用なより高いレベルの証拠を支持するために、より低いレベルの研究は除外された。すべての結果について、無作為化比較試験から得られた証拠は、良質なコホート研究によって裏付けされ、HPV ワクチンに曝露の有無による選択的SAEの割合に差異は認められなかった。

現在、数百万人の人々を含む安全性に関する研究が蓄積されており、ワクチン接種されていない被験者とワクチン接種を受けていない被験者の幅広い健康成果のリスクを比較している。しかし、このワクチンに有用な広範な安全性データであるにもかかわらず、偽装症例報告や実証されていない主張に注目が集まっている。委員会は、進行中の事実でない主張が、ますます多くの国々でワクチン接種適用範囲

に実証可能な否定的な影響を与えることと実際に害を及ぼすことが懸念されると表明し続けている。信頼性を維持するために継続的なモニタリングと頑強なデータの収集が重要である。継続的なデータの生成に関連する挑戦のなかの1つは、人為的結果が観察されるとエビデンス全体が不十分になり、さらに迅速な情報交換を行うことが挙げられる。

GACVS は、予防接種政策立案者やその他の関係者が、証拠に基づく意思決定を支援するために、ワクチンの安全性情報の要約を入手できるようにすることの重要性について議論した。1つの具体的なステップは、最新の有用な証拠を反映するために、HPV 有害反応率シートを更新することである。

HPV ワクチン接種プログラムが効果的に実施されている場合、その利益はすでに非常に明白である。免疫プログラムに HPV ワクチンを導入したいいくつかの国々では、若年女性の子宮頸部前癌病変の発生率が50%低下したと報告している。対照的に、HPV ワクチン接種が積極的に推奨されていない日本の子宮頸癌による死亡率は、1995年から2005年にかけて3.4%増加し、2005年から2015年にかけて5.9%増加すると推測されている。この病気の進行度は15~44歳の女性で特に明白である。導入後10年で世界的な HPV ワクチンの摂取は依然として遅く、子宮頸癌のリスクが最も高い国はワクチンの導入が最も少ない国である。HPV ワクチンの許認可以来、GACVS では、多くの非常に大規模で質の高い研究に基づいた新たな有害事象は見つかっていない。この会合で発表された新しいデータは、この方針を強めている。

* 新しいワクチンの安全性プロファイルを見直すためのテンプレート：

GACVS は、ワクチンの安全性を評価するために複数の情報源からの情報を評価する。GACVS の最近15年間の再調査の勧告の1つは、評価プロセスを促進し、効率を高めるために可能な限り標準化することであった。委員会は、新しいワクチンの安全性プロファイルを再調査するためのガイドラインと公表のためのテンプレートを作成した。このガイダンス文書の目的は、GACVS がワクチンの安全性を評価するために必要とする基本的な安全性情報を含む枠組みを発表者に提供することである。安全性のデータと問題が多様であり、それに応じて発表を適合させる必要があることは認められている。また、そのようなテンプレートは安全性データの提示を導くかもしれないが、どのように治療が行われ、どの安全性データが正しいのかについて詳しく述べている既存の文書（良い治療のガイドラインを作成するための国際会議など）を置き換えるものではないことも認知されている。

テンプレート文書を作成する際のガイダンスとして、GACVS の小委員会が以前の発表を検討している。これには、予防接種実践推進委員会（Health Economics Studies のガイダンス）と国際医療機関組織（Active Vaccine Safety Surveillance への CIOMS ガイド）の文書が含まれる。

草案のテンプレートは7つのセクションに分かれている。セクション1では、発表者と発表項目との矛盾、製品開発の概要、製品の特性について説明している。セクション2は、安全性の統合概要である。セクション3は、許認可が下りる前の臨床試験に取り組んでいる。可能であれば、これらはメタ解析または照合された研究として発表されるべきである。試験の数が制限された数である場合は、詳細な説明を公表することができる。例えば、詳細は、安全性の結論に至った方法論と結果に特に焦点を合わせる。制限は指定する必要がある。セクション4は、許認可後の試験とサーベイランス研究の方法論および結果をカバーする。セクション5では、許認可前後の試験/研究の限界を述べ、特定されたリスクまたは潜在的なリスクを詳述すべきである。セクション6では、実施される将来の市販後調査または薬物動態検査の計画について述べ、リスクマネジメント計画が策定されている場合には、製品リスク管理計画の要約を含める。最後のセクションには、参考文献リスト、製品ラベルなどの資料が含まれている。

添付の草案文書は、セッションを準備するためのガイダンスで提出する。発表者は、計画されたセッションの12週間前にWHO GACVS 事務局によって確認され、招待される。草案の再検討とコメントのための時間を与えるために、発表の8週間前にプレゼンテーションと裏付け文書が必要となる。このプレゼンテーション資料は、WHO 事務局と、GACVS 会議の際に関連セッションを主催するGACVS 委員会委員によって再検討される。プレゼンテーションは再審査され、プレゼンテーションの6週間前に発表者に返信され、未解決な問題に対処する。最後のプレゼンテーションは、プレゼンテーションの4週間前にWHO 事務局によって要求され、再審査のために委員会メンバーに提出することができる。

委員会からのコメントには、許認可前の研究から得られた情報と、許認可後の研究を通じて得られた情報とを分ける提案が含まれていた。新しいアジュバントに必要な情報と、統合された安全性の要約に表示される情報と個々の試行の情報との明確化も求められた。GACVS はまた、臨床試験がこの情報を生成するように計画されていない場合、テンプレート要件が満たされないと指摘した。GACVS によって再検討されたいいくつかの過去の発表では、重要な情報の欠如により、委員会は安全問題に関する明確な結論に達することができなかった。したがって、テンプレートは、GACVS が欠けている証拠の領域をより体系的に強調するのに役立つ。テンプレートと添付文書の改訂版は、本会議の議論に基づいて作成され、最終承認後にGACVS ウェブサイトに掲載される。