

ハイリスクの2～10歳児に対する髄膜炎菌共役ワクチンの接種に関する勧告

- CDCのAmanda Cohn博士(MD)は、ハイリスクの2～10歳児へのMCV4の定期接種に関する勧告を支持する作業部会の理論的根拠に対し、憤りを表明した[スライド参照]。
- Cohn博士は、1～10歳の小児は髄膜炎菌疾患によるリスクが高いため、「ハイリスク」と見なされており、これには、機能的または解剖学的無脾症、終末補体欠損、AIDSの患者やHIV陽性患者、髄膜炎菌高度地方流行病地域や流行地域、および髄膜炎菌性疾患が大流行中の地域に旅行した人々等も含まれると述べた。
- Cohn博士は、臨床試験では共役ワクチン(MCV4)群でも多糖体(MPSV4)群でも深刻な有害事象は発生していないことを指摘し、最新のデータは、市販後検査の対象となった4～5歳児173人の防御期間が少なくとも23～36カ月であったことを裏付けていると付け加えた。
- Cohn博士は、予防接種後、2～3歳児の追加免疫反応が高まったと述べた。
- Cohn博士は、作業部会が新勧告案の読者のために、以下に示す簡単な注記を付すよう提案していると述べた。
 - 「髄膜炎菌疾患のリスクが高まっている2～10歳の小児については、MPSV4よりMCV4の方が好ましい。
 - MPSV4を投与済みで、髄膜炎菌疾患のリスクが依然として高い2～10歳児については、ACIPは、MPSV4の投与から3～5年以内にMCV4の予防接種を受けるよう、勧告する。
 - MCV4の投与に際しては、GBSの既往歴がある人はGBSを発症するリスクが高いため、注意すること。」
- この年齢集団で予防接種済みの小児たちが11歳になった後、再度接種を受ける必要があるか否か、およびいつ受ける必要があるかということがなぜ言及されていないのかという質問に対し、Cohn博士は、この問題に関しては、ACIP

が勧告を全面的に改訂する際に検討されるだろうと回答した。

- ACIPの委員、サノフィパスツールのMichael Decker博士、およびその他の人々の間には、すでにMCV4の予防接種をうけている小児への抱合型MCV4ワクチンの再接種に関し、免疫持続期間と防御期間が明らかになっていないため追加データが必要で、今後そうしたデータを収集し、防御期間に関する追加データが利用可能になったら、将来の勧告の中で取り上げるようにすべきであるという合意が存在していた。
- 英国保健省のDavid Salisbury博士(MD)は、髄膜炎菌性Cワクチンに関する自身の経験から、再接種が必要になったことはないと述べた。
- Michael Decker博士(MD)は、さらにデータが必要ではあるものの、Menactraの免疫持続期間に関し、その他の髄膜炎菌抱合型ワクチンについて英国で得られた経験と異なる結果が得られるとは思わないと指摘した。
- 作業部会の提案に基づくハイリスクの2～10歳児に対する勧告に関する票決結果：賛成12、反対0、棄権2(England, Hull)、欠席1(Sumaya)。
- VFCプログラムでの年齢および住民集団の範囲に関する票決結果：賛成12、反対0、棄権2(England, Hull)、欠席1(Sumaya)。

2～10歳児への髄膜炎菌抱合型ワクチンの投与に関する勧告

- CDCのArmanda Cohn博士(MD)が、2～10歳の全小児へのMCV4の定期接種に関する考慮事項についてプレゼンテーションを行い、2008年2月のACIP会議でこの問題の票決を行なうことを検討するよう、作業部会が勧告していることを明らかにした[スライド参照]。
- Cohn博士は、全血清群に関し、および現行のワクチン血清群4種でワクチンを使って予防可能な疾患に関し、1970年から2005年までの米国における髄膜炎菌疾患の発病率と致命率を検討した。

- Cohn 博士は、2～10 歳の小児における疾患の負担は相対的に低く、この年齢層ではワクチンによる予防が潜在的に可能であるが、症例の 25% が 2 歳未満の年齢集団で発生していると述べた。
- ただし、Cohn 博士は、疾患のリスクは青少年期後期まで存在すると付け加えた。
- Cohn 博士は、抱合型ワクチンのほうが理論的には防御期間が長い、2 歳児に 1 用量を投与しても青少年期後期まで防御することはできないと思われるため、さらにデータが必要で、今後数カ月の間にそうしたデータを入手し、この問題に取り組むことができるだろうと述べた。
- さらに Cohn 博士は、2006 年の CDC 全国予防接種調査データに基づき、MCV4 の年齢別推定ワクチン達成範囲および接種レベルを検討した。
- Cohn 博士は、防御期間が明らかになっていないため、2～10 歳児への予防接種について型通りの勧告を実施するのは難しいと思われ、混乱、資金、医療提供者や親の選択等の問題が重要になるだろうと述べた。
- Cohn 博士は、ACIP が今後、よちよち歩きの乳幼児とそれ以外の乳幼児に対する髄膜炎菌ワクチン関連の勧告や、髄膜炎菌血清群 B ワクチンに関する勧告を検討することになっているという言葉で締めくくった。
- Carol Baker 博士 (MD) は、2008 年 2 月の ACIP 会議までにこの年齢コホートでの予防接種後の防御期間に関する追加データを利用できるようにすべきだと指摘した。
- GSK の Leonard Friedman 博士 (MD) は、GSK が現在、髄膜炎菌 A、C、Y、w-135 混合ワクチン候補とその Hib ワクチンとの組み合わせを使ってフェーズ 3 を実施しており、試験の結果は、近いうちに公表される予定だと指摘した。
- Stanley Grogg 博士 (DO) が、2～10 歳児はこの時期、最初の検診予防接種後にその他の必要な医学的介入のために医師を訪れる必要があるため、診療所を訪れた時にこの予防接種を受けるようにすれば有益だと述べた。

小児期と青少年期の予防接種スケジュール

- CDC の Angels Calugar 博士 (MD) が、最新版のスケジュールの発表後に ACIP の新しい勧告に取り入れられたすべての変更点を含めるため、小児期と青少年期の予防接種スケジュールと脚注の改定案を検討した。
- ACIP の委員が、9 歳までの小児に対し、初めてインフルエンザワクチンの接種を受けた年度以降、TIV インフルエンザワクチン 2 用量の接種を受けるよう勧める勧告は、初年度とその後の各年度に 1 用量しか投与されていない場合、3 年目以降に適用されるのかという点について、説明を求めた。
- CDC の Bill Atkinson 博士 (MD) は、現在、ACIP のインフルエンザに関する文書では、初年度に 2 用量ではなく 1 用量しか投与されなかった乳児は、2 年目に 2 用量の投与を受けるよう勧告されていると回答した。博士はさらに、小児が初年度とその後 9 歳になるまでの期間に 1 用量しか投与されていない場合でも、3 年目またはその後 9 歳になるまでの期間に 1 用量だけ投与を受けることが望ましいと付け加えた。
- CDC の Gregory Wallace 博士 (MD) は、混乱する恐れもあるがこれが現行の勧告で、予防接種スケジュールの変更は予定されていないと指摘し、これを作業部会に付託して、ACIP のインフルエンザ勧告全般の変更を検討するよう勧告した。
- ポリオ流行地域に旅行する人の予防接種に関する勧告について、さらに意見が示された。
- 小児期と青少年期の予防接種スケジュールの変更に関する票決結果：賛成 14、反対 0、棄権 0、欠席 1 (Sumaya)。

混合ワクチン

- ACIP の混合ワクチン作業部会で議長を務めている Patricia Stinchfield 氏 (RN[登録看護師]) が、混合ワクチン作業部会の活動と目的について、最新情報を報告した [スライド参照]。

- Stinchfield氏は、生後2、4、6および15～18カ月の小児における最初の4用量の投与に関する生物製剤承認申請（BLA）が将来、FDAに認可された後、ACIPで討議や検討が行われることを見越して、サノフィパスツールのPentacel®DTaP-IPV-Hibワクチンの検討を短期的な目標に挙げた。
- さらにStinchfield氏は、将来、GlaxoSmithKlineのKinrix™DTaP-IPVワクチンに関し、4～6歳児に対する新型小児用ワクチン補助剤としてFDAがBLAをFDA認可した後、ACIPで行われるこの製品に関する勧告についての議論と検討も強調した。
- Stinchfield氏は、短期目標として、1999年のMMWR文書に代わる改訂混合ワクチン文書の作成と、米国市場における混合ワクチンの入手可能性や利用をめぐる問題の検討を挙げた。
- Stinchfield氏は、見直しと再検討が必要であると作業部会のメンバーが特定した1999年の勧告中の多数の記述を列挙した。
- CDCのGregory Wallace博士（MD、MS、MPH）が、混合ワクチンの影響に関する詳細な市場分析で構成されたプレゼンテーションを行った[スライド参照]。
- 各混合ワクチン製品に関し、Wallace博士は、公共部門（CDC 価格）と民間部門（定価）の接種件数と費用が記入された図を提示した。
- Wallace博士は、これらの成分を含有する混合ワクチンの接種が増えるにつれ、DTaP、B型肝炎、IPV、Hib、MMR-水痘ワクチンの市場占有率が徐々に減少していくことを示すグラフも提示した。
- Wallace博士は、混合ワクチンによって実際に必要な接種件数が減少し、ワクチンの総製品原価が著しく上昇するようなこともないと総括したが、事務管理や貯蔵等に関連してその他の費用が発生する可能性があることにも言及した。
- Wallace博士は、ワクチン製品市場の変化がダイナミックで、やや予測不能なところがあり、
- さまざまな要因の影響を受けるという結論を示した。
- Wallace博士は、考慮事項として以下の問題を挙げた。
 - 登録はキャッチアップに役立つが、混合ワクチンによって、特にキャッチアップの日程が複雑になる可能性がある。
 - 混合ワクチンによってワクチンの達成範囲が改善される可能性がある。
 - 混合ワクチンによって、小児用ワクチン備蓄量の目標設定や維持が複雑になる可能性がある。
- GSKのWayde M. Weston博士（MD）が、4～6歳の小児におけるKinrix、（DTaP-IPVワクチン）の接種に関し、FDAへの認可申請の裏付けとなる3,150人の被験者を対象としたフェーズ3研究のデータを発表した。
- Weston博士は、免疫原性に関する評価が実施された1,005人の被験者と、3,150人の被験者全員について、Infanrix DTaP + IPOLとの比較による非劣性検査で安全性が評価されたと述べた。
- 安全性に関しては、Weston博士は、注射部位周辺のプライマリーエンドポイントが腫張していたことを明らかにし、両被験者群での注射部位の腫脹率は軽度から中程度で、48時間以内程度で消退したことを示すデータを提示した。
- Weston博士は、予防接種後の抗体価が両被験者群および各DTaPワクチン成分で同等であったと指摘した。
- さらにWeston博士は、1型でやや差異が見られたのを除き、抗体価も両被験者群および各ポリオウイルス型で同等であったと付け加えた。
- Weston博士は、臨床試験で調査されたKinrixとInfanrix + IPOL群では、免疫応答と反応原性が同等であったという結論を示した。
- Eglund博士が、GSKは過去のDTaP接種による乳児での腫脹と、その後、4～6歳の小児群で実施されたKinrixおよびInfanrix + IPOLの予防接種との比較に関する情報に基づき、GSKは何ら

かの分析を実施したか否かを質問した。

- Weston 博士は、調査対象となった小児のうち、過去の DTaP 予防接種後に腫脹を起こした小児の数は把握していないが、何人かはいたと回答した。
- Lance Chilton 博士 (MD) が、各ワクチン成分が別々に投与された場合、混合ワクチンの償還率が混合ワクチンより低いようだ指摘し、開業医は特にこの問題を懸念していると述べた。

HIV 感染成人のための予防接種スケジュール

- CDC の Gina Mootrey 博士 (MD) が、ACIP の新委員である Paul Cieslak 博士 (MD) が議長を務めることになっている ACIP 成人ワクチン作業部会によって勧告された HIV 感染成人予防接種スケジュール変更案を提示した [スライド参照]。
- インフルエンザについては、Mootrey 博士は、三価不活化ワクチン (TIV) だけが勧告されており、弱毒生ワクチン (LAIV) は禁忌だが、HIV 感染成人に接触する家族は、TIV と LAIV をいずれも利用できると述べた。
- Mootrey 博士は、Td と DTaP の予防接種スケジュールについて変更は勧告されていないが、HPV 予防接種に関する勧告はスケジュールから外されたと述べた。
- MMR と水痘ワクチンに関しては、修正文では、医療提供者は重度の免疫不全状態にある人々にこれらのワクチンを投与すべきではないとされている。
- Mootrey 博士は、A 型肝炎または髄膜炎菌予防接種に関するスケジュールと勧告は変更されていないことを指摘し、このスケジュールまたは勧告には帯状疱疹の予防接種は含まれていないと述べた。
- さらに Mootrey 博士は、インフルエンザ、肺炎球菌、B 型肝炎、HPV、MMR、水痘、A 型肝炎、髄膜炎菌の予防接種に適用されるスケジュールの脚注に記載されている多数の具体的な変更点を提示した。

- 各ワクチンに関する現行の ACIP 勧告と HIV 感染成人向けスケジュールおよび脚注変更案との矛盾点に関し、多数の懸念が示された。
- ACIP 委員間には、スケジュールおよび脚注修正案の採択は行なわず、スケジュールおよび脚注案を再度 CDC に提出してさらに見直しを進め、各ワクチンに関する基本的な ACIP 勧告との整合性を図るべきだという合意が存在していた。

ワクチンの供給

- CDC の Gregory Wallace 博士 (MD, MS, MPH) が、ACIP の勧告の対象になっているワクチンの現在の供給量に関し、最新情報を発表した [スライド参照]。
- A 型肝炎については、Wallace 博士は、メルクが小児および成人用 VAQTA の受注残を抱え続けているが、2008 年の第 1 四半期の終わりに市場への供給が再開される見込みだということである。
- Wallace 博士は、GSK から適切な量の A 型肝炎ワクチンが供給されており、現在、ACIP 勧告に変更を加える根拠がないと付け加えた。
- 水痘ベースのワクチンに関しては、生産収率が予想を下回っているため、水痘ワクチン、帯状疱疹ワクチン、MMR ワクチンの個別投与をめぐる現行のワクチン政策に関する勧告の変更や、MMR-V ワクチンの利用遅延は提案されていない。
- Wallace 博士は、MMR-V ワクチンの生産を再開するための改善プロセスが進行中であると指摘した。
- インフルエンザワクチンに関しては、Wallace 博士は、先週の金曜日現在、9,000 万用量を超えるインフルエンザワクチンが配布されたと指摘した。
- Wallace 博士は、毎年の製造および配布時期やその遅延が各年度のワクチンの総使用量という面で重要な要因であることは、過去のデータに示されていると指摘した。
- Wallace 博士は、今年と同様に生産量が例年より多くても、予防接種率がインフルエンザシー

ズン後半に低下すると、ワクチンの接種量は必ずしも多くなると述べた。

- 青少年用ワクチンについては、Wallace 博士は、全体的に Menactra MCV4 の購入量が着実に増加していると述べた。
- Wallace 博士は、2007 年の DTaP ワクチンの注文量は、2006 年と比べると民間部門では増加したが、CDC の配布分は横ばいだと述べた。
- Wallace 博士は、現在では、民間部門の HPV 購入量が公共部門の購入量を上回っていると指摘した。
- Wallace 博士は、小児および成人用ワクチンに対する 2007 年の需要の多くが、新学期の予防接種が行われる第 3 四半期に発生していたという結論を示した。
- Wallace 博士は、CDC が第三者ディストリビューターに移行するためにはワクチンの在庫を増やさなければならないが、拡大勧告の実施中に需要と在庫が一致するか否かはわからないと指摘した。
- さらに Wallace 博士は、成人・青少年間の傾向や割合を評価することが難しいと述べた。

パブリックコメント

- インフルエンザと闘う家族会の Diane McGowan 氏は、息子がインフルエンザ感染後に死亡したことを説明し、インフルエンザ予防接種勧告を拡大して一般的なものにするという案を強く支持した。
- インフルエンザと闘う家族会の Gary Stein 氏と Doris Stein 氏は、4 歳半の娘がインフルエンザ感染後に亡くなったことを説明し、ACIP ができるだけ早く一般的な小児向けの勧告を出すことを支持した。
- このグループからさらに 2 名が意見を述べ、前述の発言者たちの意見に賛成したが、それ以上の意見は差し控えた。
- Stanley Plotkin 博士 (MD) が、予防接種を求める人々の会 (People For Immunization) とい

う新たな組織の設立について検討した。これは、子供の生存のためのタスクフォースの支援を受けて設立される新たな公益組織である。

- Plotkin 博士は、この組織はワクチンの個人的および社会的利益に関する科学的知識に基づいた情報と、ワクチンのリスクに関する現実的な観点を利用して、多数の人々のために発言していく予定だと述べた。
- Plotkin 博士は、この組織が、アンチワクチングループから出される正しい科学に基づかない情報に反対していくと述べた [配布資料参照]。
- Plotkin 博士は、この組織が連邦政府とワクチンメーカーのいずれに対しても資金提供を求めず、あるいは提供を受けず、民間の基金や個人から寄付を募ることにしていると述べた。

2007 年 10 月 25 日木曜日の議事録

ヒトパピローマ(乳頭腫)ウイルス (HPV) ワクチン

HPV セッション

- ACIP HPV ワクチン作業部会の新議長である Janet Englund 博士 (MD) が、10 ヶ月間の審査期間中は FDA の認可待ちの状態に置かれ、2008 年 1 月に FDA の決定が下される可能性がある GSK の二価 HPV ワクチン候補について ACIP が考慮すべき新たな問題の概略を示した [スライド参照]。
- Englund 博士は、作業部会が考慮すべき問題には、二価ワクチンに関して出されうる勧告、2 種類の認可 HPV ワクチンが市場に存在することに関する問題、メルクの四価 HPV ワクチンや GSK の二価 HPV ワクチンに関する追加データ、ACIP の最初の HPV 文書には含まれていなかったその他の考慮事項等があると述べた。
- Englund 博士は、作業部会が 2008 年 2 月の会議で ACIP に新しい勧告案を示し、その時までには FDA の認可があれば、二価 HPV ワクチンに關す

る勧告も含める予定であることを指摘した。

臨床試験で得られたデータの概要

- CDCのLauri Markowitz博士(MD)が、HPVの型や疾患の負担に関する背景情報と、四価および二価臨床試験のための処方や臨床試験に関する情報を検討した[スライド参照]。
- Markowitz博士は、北米、中南米、欧州、アジア太平洋地域で実施された臨床試験に基づき、21,189人の被験者における四価HPVワクチンのワクチン効率データを要約した。
- さらにMarkowitz博士は、これらの地域の19,757人の被験者における二価HPVワクチンのワクチン効率データについても要約した。
- Markowitz博士は、HPV16および18型関連の子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)2/3または上皮内腺癌(AIS)に対する四価ワクチンの予防効力が試験プロトコル1回当たり98%(86~100 CI)、無制限の分析では95%(85~99 CI)であったと述べた。
- Markowitz博士は、HPV16および18型関連CIN2/3またはAISに対する二価ワクチンの予防効力は、無制限の分析で90%(53~99 CI)だったと述べた。
- さらにMarkowitz博士は、四価および二価ワクチンに関する臨床研究に基づく効力と、これらのワクチンに含まれていない菌株に対する交差防御に関する数枚のスライドも提示した。
- Markowitz博士は、いずれのワクチンについても、フェーズ3効力試験で青少年の免疫原性が高齢女性に劣らないことが示された青少年架橋免疫原性データを提示した。
- Markowitz博士は、ワクチンレシピエントの方が対照レシピエントより注射部位反応の発生頻度が高いとしながらも、いずれのワクチンについても、対照群に比べて重篤な有害事象、初発慢性疾患、または妊娠結果に有意の増加または差異は見られなかったと付け加えた。
- Markowitz博士は、効力データについて以下の

ように要約した。

- 両方のワクチンの関連型を投与されなかった女性では、ワクチンHPV型関連ウイルスおよびCINエンドポイントに対する効力が高かった。
 - 四価ワクチンに関しては、ワクチンHPV型関連尖圭コンジローマ、VIN、VaINに対する効力が高かった。
 - 予防接種後、生後60ヵ月までのフェーズ2試験で得られた効力データは、高い効力が持続されることを示している。
 - 非ワクチン型に対する一定の交差防御を示す証拠が存在している(二価ワクチンのウイルス学的エンドポイントと四価ワクチンの組織学的エンドポイント)。
 - いずれのワクチンについても、治療効果を示す証拠は得られなかった。
 - Markowitz博士は、免疫応答データについて、以下のように要約した。
 - いずれのワクチンでも、血清抗体の誘導が発生した。
 - ワクチンによって誘発された抗体のレベルは、自然感染後よりも高い。
 - 抗体は5年間持続し、HPV18型に対する検出可能な抗体の喪失は、四価HPVワクチンによる防御の喪失とは関連していない。攻撃によって四価ワクチンに対する既往応答が発生する。
- メルク Gardasil™、HPV ワクチンの交差防御に関するプレゼンテーション
- メルクのRichard Haup博士(MD)が、子宮頸疾患に対するHPV型の寄与、各種疾患の交差防御に関連する研究でGardasilを使って実施されているアプローチ、交差防御の評価と臨床面での利益に関連する追加的な研究についてプレゼンテーションを行なった。
 - Haup博士は、各HPV型に起因する疾患の自然歴の割合を示すスライドを提示した。

- Haupt 博士は、概して HPV に感染したことがない 16~26 歳のプラセボ被験者における CIN 事例への HPV 種の寄与に関するスライドを提示した。この調査では、A 種 (HPV16 型関連) が CIN 2/3 に共通していることが明らかになっている。
 - Haupt 博士は、自然歴調査の結果、HPV 型の寄与率は病変型によって変化することが示唆されたという結論を示した。
 - 子宮頸癌重感染に関しては、Haupt 博士は、子宮頸癌に寄与する最も一般的な HPV は HPV16 型で、その他の HPV 型は、それぞれ世界で子宮頸癌発生率を 2%以上高めていると指摘した。
 - Haupt 博士は、4 年間にわたる Gardasil™ の臨床交差防御評価において、数千人の被験者での調査の結果、多数の HPV 型および HPV6 型と 11 型に関連し、16 型と 18 型には関連していない種に関しても、CIN 2/3 + AIS に対するさらなる交差防御が実証されたと指摘した。
 - Haupt 博士は、これらの調査に基づき、CIN 病変と CIN + AIS の原因になり、Gardasil 中の 4 つの HPV 型による交差防御を通して予防されるその他の HPV 型の相対寄与率を表す棒グラフを示した。
 - Haupt 博士は、彼らの分析結果が、6 型と 11 型を含む 4 つの HPV 型では、16 型と 18 型だけを使用した場合より、CIN がさらに 10%純減することを示唆していると述べた。
 - Haupt 博士は、この臨床試験において、HPV ワクチン 16 型と 18 型は子宮頸癌、外陰癌、膣癌の予防に 100%有効であったと述べた。
 - Haupt 博士は、さらに 6 型と 11 型のワクチンを加えると、16 型と 18 型とは無関係なその他の 5 つの関連 HPV 型に起因する尖圭コンジローマやその他の CIN 2/3 に対する防御能力が加わったと指摘した。
 - Patricia Stinchfield 氏 (RN) は、ワクチンの初回注射時に刺痛を伴うが、この痛みを緩和するためにはどうすればよいかと質問した。
 - Haupt 博士は、彼らの調査結果に基づき、そう
 - した現象の半分はアルミニウムアジュバントに、約 25%は VLP に起因すると推定されると回答した。
 - 失神の発生率が高いことを示す証拠があるのかという質問に対し、Haupt 博士は、試験中、ワクチンを接種した集団とプラセボ集団のいずれでも失神の発生率は同じだったと回答した。
 - Franklyn Judson 博士 (MD) が、これはアルミニウム塩を含有するその他のアジュバントワクチンに共通する特性だと述べた。
- GSK 子宮頸癌ワクチン候補 : AS04 アジュバントシステムによる免疫応答強化**
- GSK の Martine Wettendorff 博士 (PhD) が、二価 HPV ワクチン候補とその安全性や効力を裏付ける調査について、概略を示した。
 - Wettendorff 博士は、HPV L1 VLP ワクチン 16 および 18 型をそれぞれ 20ug と、アルミニウム (Al(OH)₃) 500ug と MPL 50ug で構成された AS04 アジュバントを含有するワクチンの組成を説明した。
 - Wettendorff 博士は、ワクチン抗原に対する先天および適応免疫応答、免疫活性化における TLR4 の役割、免疫応答強化における MPL 抗原の作用形態について説明したスライドを提示した。
 - Wettendorff 博士は、現在の免疫学的知識と MPL の作用様式に基づき、AS04 は細胞内の抗原を活性化させ、その結果、最初の防御様の現象として先天性免疫を活性化させ、第 2 の防御様の現象として適応免疫応答と特異免疫を活性化させる効果を持つと予測されたと述べた。
 - Wettendorff 博士は、AS04 に関する生体外データや、MPL と (Al(OH)₃) を組み合わせた場合の先天性免疫に関する研究結果を表すスライドを提示した。
 - さらに Wettendorff 博士は、AS04 を用いた中和抗体の誘導を HPV16 および 18 型ワクチン株と比較したスライドも提示した。
 - Wettendorff 博士は、AS04 アジュバントを用い

た HPV16 および 18 型ワクチンへの抗体反応をアルミニウム (Al(OH)₃) だけの場合と比較したフェーズ 2 データを発表し、前者の方が後者よりかなり高い応答を示したと指摘した。

- Wettendorff 博士は、これらのアジュバントを直接比較する追加試験が進められていると述べた。
- Wettendorff 博士は、それらのワクチン候補の臨床試験と追跡調査において、16 型と 18 型のいずれについても、最長 5.5 年にわたる強力な持続性のある免疫応答が見られたと指摘した。
- Wettendorff 博士は、AS04 は免疫原性の強化と先天および適応免疫性の活性化による防御期間の延長を目的として考案されており、臨床試験データは、幅広い年代 (10~55 歳) での中和抗体レベルの強化と持続という予測を実証しているという結論を示した。

二価 HPV ワクチン臨床試験の概要と安全レビュー

- GSK の Gary Dubin 博士 (MD) が、二価 HPV16 および 18 型ワクチン候補の認可の補助資料となるフェーズ 1、2、3 臨床試験の安全性および効力データを検討した。
- Dubin 博士は、子宮頸癌の 71%の原因となる HPV16 および 18 型、子宮頸癌の 6.7%の原因となる 45 型に続き、45 型を含むその他の HPV の 10 種の型が子宮頸癌の 22%の原因となっていると述べた。
- Dubin 博士は、最も子宮頸癌の原因となりやすい 10 種の型 (HPV16 および 18 型を除く) のうち、5 種類の HPV 型は、すべて関連性があり、18 型と同族であると指摘した。
- Dubin 博士は、交差防御に関するフェーズ 3 調査のデータは、HPV16 および 18 型を除き、癌との関連性が最も高い 4 種の HPV 型のうち 3 種に対する強力な交差防御を実証していると指摘した。
- さらに Dubin 博士は、6,734 人の被験者のうち、HPV に感染したことの無い集団を対象として、

HPV16 および 18 型以外の子宮頸癌に関連する HPV 型に対する強力な交差防御を実証した予備交差防御分析を提示した。

- 二価ワクチン候補の安全分析については、Dubin 博士は、データから、注射部位に一般疼痛、赤み、腫脹等の症状が見られるが、軽度で自己限定的だと述べた。
- Dubin 博士は、ワクチン群の方がプラセボ群より全身症状が軽く、自然消退的で、やや筋痛の発生率が高かったと付け加えた。
- Dubin 博士は、プラセボ群より HPV ワクチン群の方が局所反応性と注射部位反応や筋痛をはじめとする症状の発生率が高かったという結論を示した。
- Dubin 博士は、試験中に発生した死亡事例 5 例のうち 4 例は対照群で発生したもので、HPV ワクチン群では 1 件しか発生しておらず、いずれも無関係のように思われるが、盲検化追跡調査が終わるまで、最終的な調査結果を入手することはできないと述べた。
- Dubin 博士は、妊娠結果は HPV ワクチン群と対照群とで同等だったと述べた。
- Dubin 博士は、30,000 人を超える女性を対象とした調査の結果、ワクチン製剤に含まれておらず、免疫期間が 5.5 年を超えることを示す証拠がある HPV 型に対する場合も含めて、二価ワクチンは安全で、子宮頸癌の予防に非常に効果的であったという結論を示した。
- Dubin 博士は、このワクチンが現在、30 を超える国々で使用認可を受けていると述べた。
- Dubin 博士は、米国で認可を受けた後、GSK は妊娠登録を行い、この集団での結果の評価をさらに進める予定だと述べた。
- Dubin 博士は、GSK が約 4,800 人の被験者中のフィンランド人集団について、長期的な効力追跡調査を実施する計画も立てていると述べた。
- Dubin 博士は、安全性に関する結果 (自己免疫疾患等) や妊娠結果、ワクチンの効果を評価するため、青年および青少年の女性を対象として

大規模な米国人集団調査が実施される予定だと述べた。

- ワクチンの効果、集団免疫、非ワクチン発癌性 HPV (型置換) への潜在的な影響を測定し、安全性と妊娠に関する結果を評価するため、フィンランドでコミュニティ無作為化試験 (被験者約 70,000 人) が実施される予定である。
- GSK は男性についても調査を実施するのかわという質問に対し、Dubin 博士は、フィンランド人コホート調査で男性の予防接種について評価を実施し、集団免疫が誘導されるか否かを明らかにする予定だと答えたが、そうしたデータは数年しなければ利用できるようにならないだろうと付け加えた。
- Judson 博士が、子宮頸癌に対する防御という面では、抗体反応の役割とその持続期間は明らかになっていないと発言した。

HPV 6/11 に関連する結果：再発呼吸器乳頭腫症と尖圭コンジローマ

- CDC の Elizabeth Unger 博士 (PhD, MD) が、HPV6 および 11 型に関連する稀少疾患と博士自身が特徴づけている再発呼吸器乳頭腫症に関して、プレゼンテーションを行った [スライド参照]。
- Unger 博士は、主に喉頭で発生する疾患の嚔声や気道閉塞等の症状とその病理学、手術による病巣の除去をはじめとする治療、その発生の危険因子、診断と治療に関する推定費用について説明した。
- Unger 博士は、集団医療記録の遡及的検討で得られたデータに基づき、この疾患の危険因子は、少年と成人のいずれにおいても、性的活動と HPV6 および 11 型への感染に関連していると思われる点だと指摘して、締めくくった。
- CDC の Eileen Dunne 博士 (MD, MPH) が、尖圭コンジローマの主因としての HPV6 および 11 型の役割について、プレゼンテーションを行った [スライド参照]。
- Dunne 博士は、ある調査では、分析された検体

の 97% で HPV6 および 11 型が検出されたことが明らかになったと述べた。

- Dunne 博士は、尖圭コンジローマに関連する伝播様式、治療、利用可能な発生率データと米国での疾患の負担の概略を示す一方で、尖圭コンジローマは届出伝染病でないため、データがやや制限される点に言及した。
 - Dunne 博士は、発生率が最も高いのは 20~30 歳の女性であると思われる述べた。
 - Dunne 博士は、30 の健康保険の加入者 1,700 万人の保険請求データベースに基づく総合保健センター情報サービス (HCIS) から得られたデータによると、尖圭コンジローマの発生率は患者 10 万人当たり年間約 157 例であると指摘した。
 - Dunne 博士は、18~59 歳の性的活動のある男性と女性を対象として 1999~2000 年に実施された NHANES 調査に基づくデータでは、有病率は女性 7.2%、男性 4% で、最も有病率が高いのは 25~34 歳の女性と 35~44 歳の男性であると推定されたと述べた。
 - Dunne 博士は、費用効果データに基づき、HPV 予防接種によって、直接医療費と QALY で測定された生活の質の両面で、尖圭コンジローマに関連するコストが減少するだろうと述べた。
 - Dunne 博士は、尖圭コンジローマの年間直接医療費は、1 例当たりの治療費が 557 ドルであることから、2 億~2 億 2,500 万ドルと推定されると述べた。
 - Dunne 博士は、米国における尖圭コンジローマの有病率と発生率に関する大まかな推定件数は年間約 50 万例で、男女とも非常に一般的であり、最も有病率が高いのは 20 代から 30 代とされており、尖圭コンジローマによる健康や経済面での負担はかなり大きいと総括した。
- #### HPV ワクチンに関して ACIP が考慮すべき問題
- CDC の Lauri Markowitz 博士 (MD) が、GSK の二価 HPV ワクチンと 2 種類の認可済み HPV ワクチンに関して ACIP が考慮すべき新たな問題と、最

初のACIP HPV ワクチン文書に記載されていなかった改訂事項について考慮すべき新たな問題の概略を示した [スライド参照]。

- Markowitz 博士は、ACIP がその他のワクチンとの同時投与、妊娠、およびその他の事項に関し、ACIP が取り組むべき多数の問題を列挙した。
- Markowitz 博士は、HPV 二価ワクチンに関して ACIP が考慮すべき以下の質問とオプションを列挙した。
 - 10～25 歳の女性における二価ワクチンの使用に関し、どのような勧告を行なうべきか。
 - 高齢女性での使用が認可された場合、どのような勧告を行なうべきか。
- Markowitz 博士は、認可済みの 2 種類の HPV ワクチンに関する主な疑問点として、以下の 2 つを挙げた。
 - どちらかのワクチンを優先すべきか。
 - HPV16 および 18 型に対する防御のために、一連の予防接種でこれらのワクチンを互換的に利用することができるのか。
- Markowitz 博士は、2 つの HPV ワクチンを比較する際に、HPV16 および 18 型に対する防御力は同様だが、二価ワクチンではカバーされない 6 型と 11 型に対してはそうではないということ指摘した。
- Markowitz 博士は、HPV16 および 18 型を除く HPV 株に対する交差防御がいずれのワクチンでも同等か否か、2 つの HPV ワクチンの防御期間がどの程度かはまだ明らかでないと述べた。
- Markowitz 博士は、二価ワクチンのコストはまだわからないが、3 用量の HPV 四価ワクチンは \$360 だと述べた。
- Markowitz 博士は、製品が FDA の認可を受けるまでの間、ACIP は 2008 年 2 月の ACIP 会議で二価 HPV ワクチンに関する勧告を検討する計画だと述べて締めくくった。
- Kathy Neuzil 博士 (MD) が、ワクチンをスケジュール通りに投与しないとどうなるのかという問題に関し、追加的な情報を得られれば非常に

有効だろうと述べた。

- Franklyn Judson 博士 (MD) が、ワクチンの効力との関連性という面から、性的に活動的だった期間等、女性の過去の性的経験に関する追加情報を得られれば有用だろうと述べた。
- Markowitz 博士が、過去の ACIP の討議ではそうしたことに焦点が合わされていたが、この文書にはその種の勧告を含めないことが決定されていると指摘した。
- William Schaffner 博士 (MD) が、成人の予防接種増加を目的とする戦略の 1 つとして、ACIP がリスクベースの勧告から年齢ベースの勧告へと移行しているということが、その理由の 1 つであるという意見に賛成した。

7～10 歳児の早期チメロサル暴露と神経心理学的結果

- CDC の William Thompson 博士 (PhD) が、暴露後、7～10 歳で試験対象となった児童における早期チメロサル暴露と神経心理学的結果に関し、最近発表された調査の結果を要約した [スライド参照]。
- Thompson 博士は、1993 年から 1997 年にかけてチメロサルを含有するワクチンを投与された可能性があり、7～10 歳の時に 42 種の結果を測定する検査バッテリーを利用した神経心理学的試験を受けた児童の遡及的コホート調査が、4 つのワクチン安全性データリンクサイトから実施されたと述べた。
- Thompson 博士は、統計分析とサンプリングに利用される方法で、スライドを見せた。
- Thompson 博士は、調査の結果、ほとんどがチメロサル暴露とは関連しておらず、実施された 378 例の統計的検査のうち 12 例では、チメロサル暴露群の方が、より転帰が不良であった 7 例よりも良好な転帰を示したと述べた。
- さらに Thompson 博士は、出生前暴露、誕生時暴露、および出生から生後 28 日目までの暴露における神経心理学的影響や性別の影響に関する結

果を説明するスライドも提示した。

- Thompson 博士は、42 件の結果のうち、出生前または生後 7 カ月目までの期間におけるチメロサル暴露と有意の関連性を持つものはほとんどなく、そうした関連性はごくわずかで、結果の良いものと悪いものとに均等に分かれており、ほとんどが性特定のであったと述べた。
- Thompson 博士は、この調査での証拠の重みは、7～10 歳児におけるチメロサルを含有するワクチンによるエチル水銀への早期暴露と、免疫グロブリンおよび神経心理学的機能との因果関係を裏付けるものではないという結論を示した。
- セーフマインズの Scott Glaster 氏が、この研究によってチックの発生率を高めた低レベルのチメロサル暴露と、観察されたその他の神経発達面での有害事象が特定されたのか、およびこの問題は、さらに調査を行なうだけの価値があるのかと質問した。
- Thompson 博士は、この調査には広範な暴露レベルが含まれており、暴露レベルが最も低い集団の被験者はごく少数であるため、回答したり評価を行ったりするのは難しいだろうと答えた。
- セーフマインズの Lyn Redwood 氏が、これは適切な対照群のない、したがって結果の解釈が大きく制限される観察研究にすぎないと述べた。
- Redwood 氏は、この種の研究で容認しうると判断される標準参加率が 70%であるのに対し、この研究への参加率は 30%に過ぎなかったと述べた。
- さらに Redwood 氏は、超低出生体重児（2,500 グラム以下）が米国の新生児の 9%を占めるにも関わらず、この研究からは除外されていると述べた。
- Redwood 氏は、そうした制限があったにも関わらず、研究の結果、チメロサル暴露によって増大した音声チックや運動性チック、運動機能、IQ および短期記憶の障害等の有害反応が明らかになったと述べた。
- Redwood 氏は、これらの研究結果によって、追

加的な研究が正当化されるという結論を示した。

VAERS への失神報告の要約

- Barbara Slade 博士 (MD) が、HPV、MDV4、DTaP の予防接種後、2005 年 1 月 1 日から 2007 年 7 月 31 日までの間に VAERS に寄せられた血管迷走神経性失神に関する報告について、要約した [スライド参照]。
- Slade 博士は、2005 年以降、定期的に勧告されている適正年齢の成人における HPV、MCV4、DTaP ワクチンの予防接種の後、11～18 歳の女性における軽度の失神について VAERS に寄せられる報告が有意の増加を示しているという結論を示した。
- Slade 博士は、失神に関連する損傷が起こることは稀だが、重篤なものになる可能性もあり、予防することができると付け加えた。
- 質問に対し、Slade 博士は、これらの報告の多くにおいて、患者は予防接種前に何も飲食していなかったと報告しており、この点について詳しく調査すべきだと答えた。
- Carol Baker 博士 (MD) が、こうした事象の中には、HPV ワクチン接種時の一次痛が原因のものがあるかも知れないと述べた。
- 何人かの人々から、予防接種後、診療所に 15 分留まらせて失神の可能性がないかどうかを監視するのは難しい、あるいは役に立たないという意見が示された。

最新情報：水痘ワクチンの安全性：1995～2005 年

- CDC の Sandra Chaves 博士 (MD, MSc) が、1995 年から 1998 年までのワクチン安全モニタリングに関する経験や、1995 年から 2005 年までの VAERS 報告に基づく水痘予防接種の影響について、概略を示した [スライド参照]。
- Chaves 博士は、全体として、水痘予防接種後に報告された重篤な有害事象は依然として稀で、水痘予防接種の利点の大きさと比較考慮しなければならないという結論を示した。

- Chaves 博士は、水痘ワクチン株が遺伝的素因を有する患者の帯状疱疹ウイルス活性化における寄与因子かもしれないという意見も示した。
- さらに Chaves 博士は、水痘ワクチン株の再活性化によって、入院を必要とする重篤な帯状疱疹や、健常な小児における髄膜炎のような神経系の合併症が発生することは稀だと指摘した。
- Chaves 博士は、水痘予防接種後、医療提供者が VAERS に有害事象の報告を行い、ウイルス検体を州保健局に送って CDC に転送されるようにし、実験室で試験や遺伝子型決定を行なえるようにするよう勧告した。
- Chaves 博士は、この研究の結果が 2008 年 1 月に感染症ジャーナル (Infectious Diseases Journal) に掲載されると述べ、次のステップとして、ワクチンデータリンクを利用して水痘ワクチン再活性化リスクの評価を目的とした分析的研究を実施し、予防接種を受けた人々のリスクを野生水痘ウイルス感染後との比較という面からより明らかにすると共に、予防接種を受けた人々に稀に起こる神経系合併症について調査すると語った。

ロタウイルスワクチン

作業部会の最新情報

- ACIP ロタウイルスワクチン作業部会の新議長に就任した Lance Chilton 博士 (MD) が、この作業部会は Rotarix ロタウイルスワクチン候補に関するデータのレビューを行なう予定で、RotaTeq に関する市販後データのレビューを続けると指摘した。
 - Chilton 博士は、この作業部会が 2008 年 2 月の ACIP 会議で Rotarix に関する勧告案を提出し、ワクチンが FDA の認可を受けた場合には、2008 年 6 月の ACIP 会議で票決を行なう予定だと述べた [スライド参照]。
- GSK のヒトロタウイルスワクチン Rotarix®**
- GSK の Leonard Friedman 博士 (MD) が、すでに EU およびその他の国々 (現在世界 100 カ国) で認可がおりており、FDA の審査と認可を受けるため、2007 年 6 月に BLA が提出されたヒトロタウイルスワクチン候補、Rotarix に関するデータを提示した [スライド参照]。
 - Friedman 博士は、先頃 WHO がワクチンの事前証明を行い、発展途上国がワクチンを調達できるようにしたと述べた。
 - Friedman 博士は、フィンランドとメキシコの被験者を対象として実施されたフェーズ 3 安全性および効力研究として、研究 023 の結果を提示した。
 - Friedman 博士は、この研究のプライマリーエンドポイントが、嘔吐を伴うか否かに関わらず、入院および/または補水療法を必要とする重篤な GE 下痢をワクチン 2 用量で予防できるかどうかを明らかにすることにあつたと述べた。
 - Friedman 博士は、研究 023 では、重篤なロタウイルス胃腸炎 (RV GE) や生後 1 年までの入院に対するワクチンの効力が 85% で、ワクチンの効力は、そうしたエンドポイントに対し、2 年目も持続されたと述べた。
 - さらに Friedman 博士は、この研究で得られた各ロタウイルス株の効力に関するデータを提示した。
 - Friedman 博士は、ワクチン 2 用量でロタウイルス株に起因する「あらゆる」RV GE を予防できるか否かを判断するために欧州で実施された研究 036 の結果を提示し、効果は 87%、「重篤な」RV GE に対しては 96%であることを示した。
 - ここでも、Friedman 博士は、各ロタウイルス株の効力に関し、この研究から得られたデータを提示した。
 - 研究 023 での安全性に関しては、各ワクチン用量の投与後 31 日以内における腸重積症 (IS) の発生率に関し、安全性の主要エンドポイントとして評価が行なわれた。

- Friedman 博士は、予防接種後 31 日以内に、ロタウイルスワクチン群では 6 例、対照群では 7 例の IS が発生したと述べた。
- Friedman 博士は、予防接種後 100 日以内に、ワクチン群では 9 例、対照群では 16 例の IS が発生したと付け加えた。
- Friedman 博士は、熱、咳、下痢、嘔吐、被刺激性、食欲不振の発生率は、ロタウイルスワクチン群と対照群とで同等であったと述べた。
- さらに Friedman 博士は、ロタウイルスワクチン群における重篤な有害事象の全体的な割合は、対照群と同等であると述べた。
- Friedman 博士は、初回用量投与後、予防接種から 7 日後のウイルス排出に関し、被験者の約 50% でウイルス排出が発生したことを示すデータも提示し、この用量の投与後、生ウイルス排出に関するデータや証拠資料は限られていると述べた。
- Friedman 博士は、肺炎球菌、HIB、DTaP-Hep-B-IPV (Pediatrix) ワクチンと併用され、干渉の発生を示す証拠が見られなかったロタウイルスワクチンの抗体産生応答データを提示した。
- Friedman 博士は、全国的なロタウイルス予防接種プログラムを実施しているメキシコで腸重積症に関するサーベイランスのために継続的な安全調査と認可後安全調査が計画されており、この集団では、ドリフトまたはシフトをモニターするため、遺伝子学的安定性も調査される予定だと述べた。
- Friedman 博士は、調査の結果、Rotarix は安全で、ロタウイルスワクチンとすべての菌株の予防に有効であることが示されており、試験では、予防接種を受けた人々の腸重積発生率が対照群より高くなるようなことはなく、このワクチン株は遺伝子的に安定しているように思われるという結論を示した。
- 質問に対し、Friedman 博士は、未熟児について進められている研究の結果は 2008 年第 3 四半期

に、免疫不全患者について進められている研究の結果は 2008 年の第 2 四半期に入手可能になるだろうと回答した。

- 凍結乾燥製品は混ぜ合わせる必要があるが、ワクチンをどのように調製する必要があるのかという質問に対し、Friedman 博士は、投与前にその他のワクチンを準備する方法と同様だと答え、さらに、GSK は将来に向けて液剤の開発にも取り組んでいると付け加えた。

PRV メルク RotaTeq®ロタウイルスワクチンの接種

- CDC の Margaret Cortese 博士 (MD) が、メルクのロタウイルスワクチンである五価 RotaTeq について、その範囲と年齢勧告の遵守に関するプレゼンテーションを行なった [スライド参照]。
- Cortese 博士は、2006 年 5 月から 2007 年 5 月までの 36 州とコロンビア特別区 (DC) における州別予防接種登録と、州と DC の 6 つのセンチネルサイトにおけるより詳細な結果から得られたデータを提示した。
- Cortese 博士は、2007 年 5 月現在、センチネルサイトの州別予防接種登録における生後 3 カ月の乳児でのロタウイルスワクチン 1 用量の達成範囲が 50% に達しており、これは、センチネルサイトでの登録時に ACIP の年齢勧告がよく守られていることを表しているという結論を示した。
- CDC の Penina Haber 博士 (MD) は、910 万用量の配布後、2006 年 3 月 1 日から 2007 年 9 月 25 日までの間に VAERS に寄せられた RotaTeq®ロタウイルスワクチン関連の報告に関するデータを提示した。
- Haber 博士は、この間、腸重積症に関して合計 160 例の確認済み報告が寄せられており、47 例は予防接種後 1~21 日以内に行なわれていたが、そのうち 27 例は 1~7 日以内に報告されていたと述べた。
- Haber 博士は受動的サーベイランスには限界があることを指摘した上で、RotaTeq 予防接種後

に観察された腸重積症の発生率は予想されたほどではなく、10万件を超える予防接種が行なわれた後のVSDデータからは、リスクの増加を示す証拠は見られなかったという結論を示した。

- Haber博士は、CDCがVSDおよびメルク認可後集団に関する追跡調査を継続すると述べた。
- Sam Katz博士(MD)の質問に対し、Friedman博士は、南アフリカ、東南アジア、ニカラグアをはじめとする南米でRotaTeqに関してさらに調査が行なわれていると答えた。

最新情報：B型肝炎

- CDCのCindy Weinbaum博士(MD)が、成人B型肝炎の予防接種や、B型肝炎ウイルス(HBV)慢性感染患者の特定と公衆衛生管理について、概要を示した[スライド参照]。
- Weinbaum博士は、190年から2006年までの間にB型肝炎は全体では44%減少しており、「ヘルシーピープル2010」に基づく10万人当たりの年齢層別目標に近づいていると述べた。
- Weinbaum博士は、B型肝炎予防接種に関する現行のACIP勧告と、そうした勧告の対象となる成人集団について要約した。
- Weinbaum博士は、CDCが成人用B型肝炎ワクチンの購入に317項に基づく資金を利用するよう各州に呼びかけており、ウイルス性肝炎のリスクにさらされている成人にサービスを提供する医療現場で使用されるB型肝炎ワクチンの購入資金として、50の補助金受給組織のために1,950万ドルの317項資金を準備したと指摘した。
- Julie Morita博士(MD)とSusan Lett博士(MD)が、その他の成人用ワクチンの購入に関しても、成人向け医療現場が利用できる同様の補助金を317項資金から拠出するよう主張した。
- Weinbaum博士が、B型肝炎慢性感染者の特定と管理に関する現行の勧告や、別の集団の定期HBsGg試験に関する勧告の拡大を求める現行の勧告の背景を説明した。

- Weinbaum博士は、2007年2月にコンサルタントが草案を検討し、2007年の夏から秋にかけてとりまとめる予定で、2008年にMMWRに発表される前にACIPから追加情報が提供されると述べた。
- Weinbaum博士は、感染率の増加と医学的転帰のリスクの増大に基づき、一次予防と二次予防のための定期HBsAg試験が勧告されている住民集団を列挙した。

主要機関の最新情報

CDC/CCID/NCIRD

- Anne Schuchat博士(MD)博士が、爆撃をはじめとする大量災害事象後の予防接種に関する新しいガイダンス草案に、破傷風の予防接種に関するガイダンスが含まれていることを指摘した。

DOD

- DoDのCol Randall Anderson氏が、炭疽と日本脳炎に関して新たにACIP作業部会が2つ設置されており、ACIP会議後に会議を開く予定だと述べた。
- Anderson氏は、現在の炭疽ワクチンや、今後検討されるであろう実験的炭疽ワクチンに関し、いくつか新たな展開が見られると指摘した。
- DoDで天然痘予防接種が行なわれた後の有害事象に関しては、Anderson氏は、種痘性湿疹についての報告が1カ月に1件程度寄せられていると指摘した。
- DoDのWayne Hachey博士(MD)が、アデノウイルスに関し、DoDが現在、現行の2種類のアデノウイルスワクチン株で複数の菌株に対する交差防御性が生じるか否かを検討していると指摘した。
- さらにHachey博士は、DoDがすべての年齢の全軍人を対象とする一般的なインフルエンザ予防接種戦略を実施しているということも指摘した。

FDA—無し

HRSA

- 全米ワクチン傷害補償プログラム (NVICP) のメディカルディレクターである Geoffrey Evans 博士 (MD) が、博士いわく 3 段階のプロセスで構成されている米国請求裁判所での包括自閉症訴訟手続の下にあるこのプロセスを検討した。
- Evans 博士は、この夏の第 1 段階と審問には、チメロサルを含有するワクチンと MMR ワクチンの併用によって自閉症が発生するか否かに関する 3 件の試訴が関連していたと指摘した。
- Evans 博士は、その後、チメロサルを含有するワクチンが自閉症を引き起こすか否かに関する第 2 段階の審問と試訴が行なわれる予定で、その後に MMR ワクチンの単独投与で自閉症が発生するか否かに関する 3 段階目の審問と試訴が実施されることになるだろうと語った。
- Evans 博士は、今のところ、第 1 の仮説の対象となる請求に関する特別補助裁判官の判決は、2008 年春に下される予定だと述べた。
- Evans 博士は、チメロサルを含有するワクチンの単独投与に関する第 2 の仮説の審問と試訴は 2008 年 5 月に始まり、判決は 2009 年半ばに下される予定だと述べた。
- Evans 博士は、MMR ワクチンの単独投与に関する第 3 の仮説の審問と試訴は、実施されるとすれば、今のところ 2008 年 9 月 15 日から開始される予定だと述べた。
- Evans 博士は、これらの訴訟手続きとその後の上級連邦裁判所への上訴が 2011 年までにすべて終了するかどうかは疑わしいと述べて締めくくった。

NIH—なし

NVPO

- NVPO の Ray Strikas 博士 (MD) が、2008 年 10 月 22～23 日に予定されている成人の予防接種

に関する NVAC 会議の議事日程、全米ワクチン計画、検討過程と小児用ワクチン資金の調達における IOM の役割に関する問題を要約した。

- Strikas 博士は、NVAC 小児用ワクチン資金調達関係者会議が 2008 年 1 月 8～9 日、NVAC 予防接種情報システム (登録) 関係者会議が 2008 年 2 月 7～8 日に開催されることを告知した。

パブリックコメント

- 自閉症の子供を持つ医師が、チメロサルへの暴露や、ビタミンを補給した食事への切り換えとキレート療法による子供の症状の改善に関する懸念を表明した。
- セーフマイズズの Scott Glaster 氏も賛成し、エチル水銀の毒性がメチル水銀の 2 倍に達するおそれがあるにも関わらず、エチル水銀に関する確立された毒性基準は存在しないと指摘した。Glaster 氏は、2007 年 11 月 8～11 日、全米自閉症会議がアトランタで開催され、これらの問題が検討される予定だと述べた。Glaster 氏は、チメロサルフリーワクチンが好ましいという声明を ACIP がずっと以前に出すべきだったと述べた。
- Karen Boback 氏も、ACIP が妊婦等に対し、チメロサルフリーワクチンが好ましいという声明を出す必要があるという意見に賛成した。Boback 氏は、チメロサルを含有するワクチンをめぐるワクチン傷害訴訟の原告が、非常に敵対的な裁判所で訴訟を進めていることを指摘した。

(社)細菌製剤協会が作成し、日本小児科学会に報告された
ワクチン臨床試験における評価に関するガイドライン(案)

目 次

1. はじめに.....	159
2. 適用範囲.....	159
3. 評価の方法に関する概要.....	160
3.1 試験対象集団.....	160
3.1.1 選択基準.....	160
3.1.2 除外基準.....	160
3.2 効果の指標.....	161
3.3 感染者の定義.....	161
4. 統計的考察.....	162
5. 第Ⅰ相試験.....	162
6. 第Ⅱ相試験.....	163
7. 第Ⅲ相試験.....	164
7.1 防御効果の臨床試験のための考察.....	165
7.1.1 試験デザイン.....	165
7.1.2 無作為化二重盲検比較試験.....	165
7.1.3 臨床的有効性データを得る他の試験デザイン.....	166
7.2 免疫学的エンドポイントを用いる臨床試験のための考察.....	166
7.3 有効性試験に関する全般的考察.....	167
7.3.1 試験の規模.....	167
7.3.2 対照の選択.....	167
7.4 防御可能な期間及び追加接種の必要性.....	168
7.5 第Ⅲ相試験における安全性評価.....	168
8. ブリッジング試験.....	170
8.1 臨床的ブリッジング試験のデザインと範囲.....	170
8.2 ブリッジング試験が要求され得る種々の状況.....	171
8.2.1 新地域の住民集団に関するブリッジング試験.....	171
8.2.2 安全性に関するブリッジング試験.....	171
9. 製造販売後の調査及び試験.....	172
9.1 安全性評価.....	173
9.2 ワクチンの有効性評価.....	174
9.3 試験デザイン.....	174
9.3.1 観察的コホート試験.....	174
9.3.2 症例対照試験.....	175
9.3.3 段階的くさびデザイン.....	175
9.3.4 限定的流行の介入.....	175
9.4 製造販売後調査のモニタリング.....	176
10. 臨床試験における混合ワクチンについての特別な考察.....	176

10.1 効力試験	176
10.1.1 臨床試験に必要なこと	177
10.2 混合ワクチンの安全性解析	178
10.3 ワクチンの同時接種	178
用語解説 (GLOSSARY)	179
参考文献	187

1. はじめに

ワクチンとは種々の成分からなる抗感染性医薬品であり、感染性病原体に対して特異的な免疫を誘導し得る抗原物質や病原体から産生されるトキシン或いはその他重要な抗原性の物質が含まれる。ヒトに使用されるワクチンに含まれる物質を以下に列挙する。

- 1) 十分な免疫原性を保持したままで、化学的又は物理的に不活化された微生物
- 2) 生来毒性を持たない微生物、或いは適切な免疫原性を残したまま弱毒された生きた微生物
- 3) 微生物から抽出された抗原、又は、組換え DNA 技術によって産生された抗原

抗原をそのままの状態で使用したり、化学的又は物理的方法で無毒化したり、免疫原性を高めるために抗原を凝集させたり、重合させたり、或いはアジュバントに結合させたりすることも可能である。

また、ワクチンは一般の医薬品と以下の点において異なっている。

- 1) ワクチンは健康人に投与され、それは小児集団であることが多い。
- 2) ワクチンは疾病の予防のために投与される。そのために一般の医薬品と比較して狭い範囲で制約される場合がある。
- 3) ワクチンは生物学的製剤であり、生体を構成する物質に由来する極めて複雑な物質であり、また、弱毒生ワクチンは生きた微生物そのものであることから、ロット毎の品質や安全性を保証するために特殊な測定や試験を必要とすることもある。

ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) に加盟している日・米・EU 三極で議論されたガイドライン、いわゆる ICH ガイドライン、がわが国でも通知されている。わが国でのワクチンの臨床試験において、ICH ガイドライン^{11)~14)}等を参考としなければならない。しかしながら、前述のワクチンの持つ特殊性により、これら ICH ガイドラインだけでは情報が不足していると考えられる。よって、ワクチンの臨床開発において特別に考慮しなければならない事項を本ガイドラインで議論する。

2. 適用範囲

本ガイドラインの考え方は、DNA ワクチン、組換え体の細胞或いは微生物により産生されたワクチン成分、及び遺伝子工学的に操作が行われた弱毒化ウイルス等によって、産生される微生物のように、従来とは異なるワクチンに対しても適用できる。このようなワクチンの開発に当たっては、例えば、製造に使うベクター、免疫反応、免疫学的機序、安全性の考察に関しては特別の注意が必要である。このような要求事項に対しては本ガイドラインの適用範囲ではない。

また、遺伝子治療の基礎となるウイルスベクター、腫瘍ワクチン、免疫原として使用される単クローン抗体のような抗イディオタイプワクチンについても、本ガイドラインの適用範囲ではない。

3. 評価の方法に関する概要

臨床試験は、一般に第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験或いは第Ⅳ相試験に別けられる。一般的には、第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験までを実施し、製造販売承認申請を行うが、ワクチンの特殊性によってはいくつかの試験を省略してよい場合もある。承認後、必要に応じて市販ワクチンを用いた第Ⅳ相試験を実施することもある。ここでは、それぞれの試験の相に共通すると考えられる事項について述べる。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択基準

臨床試験の被験者を登録するために、選択基準及び除外基準を臨床試験毎に規定しなければならない。最初にヒトに接種する第Ⅰ相試験においては、通常、ワクチンに関する感染症や合併症に罹患していない健康成人の集団を選択する。第Ⅰ相試験の後に第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験の試験対象集団としては、当該治験ワクチンが将来実際に接種されると想定される集団から代表的な集団を選択し、その集団からワクチン接種対象者を選ぶ必要がある。

3.1.2 除外基準

試験対象集団を選択するために、試験ごとに除外基準を規定し、選択基準に適合する集団から除外しなければならない。この除外基準として、被験者の安全性を配慮した基準あるいは有効性評価に影響を及ぼすと考えられる基準等をあらかじめ規定しておく。

除外基準として、例えば、予防接種実施規則に規定する以下の接種不相当者が含まれる。

- 1) 明らかな発熱を呈している者
- 2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 3) 当該疾患に係る予防接種の接種液の成分によって、アナフィラキシーを呈したことが明らかな者
- 4) 麻しん及び風しんなどの生ワクチンにおいては、妊娠していることが明らかな者
- 5) その他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

また、試験によっては、予防接種実施要領に規定する以下の接種要注意者も除外基準として設定したり、治験参加の判断を行うに際し注意を要する者として設定する場合がある。

- 1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患及び発育障害等の基礎疾患を有する者
- 2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 3) 過去にけいれんの既往のある者
- 4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 5) 接種しようとする接種液の成分に対して、アレルギーを呈する恐れのある者

なお、複数回の接種を行うワクチンの場合、2回目以降の接種の際に

- 1) 前回の接種後の重篤な副反応（例えば、神経学的反応）を起こした者
- 2) 前回接種後 48 時間以内の 40℃以上の発熱を起こした者
- 3) 前回接種後 48 時間以内の全身アレルギー反応起こした者

については被験者の安全性を考慮して被験者ごとの治験の中止に入れることも考慮する必要がある。

3.2 効果の指標

主要評価項目は、対象集団での当該疾病に対して最も関連性のある項目でなければならない。基本的には、感染防御効果を主要評価として検討する必要がある。この感染防御効果は、ワクチン非接種群に対するワクチン接種群での感染率の減少で表すことができ、以下の式で計算される。

$$VE = (I_u - I_v) / I_u \times 100\% = (1 - I_v / I_u) \times 100\% = (1 - RR) \times 100\%$$

I_u = ワクチン非接種群における感染率

I_v = ワクチン接種群における感染率

RR = 相対危険度 = リスク比（症例対照研究、或いは他の疫学研究で、対象疾患或いは有害事象の頻度が低い場合はオッズ比に置き換える）

一方、感染防御効果と血清学的サロゲートとの関連が確立されている場合は、血清学的サロゲートを主要評価項目とすることができる。

第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、免疫原性データを治験ワクチンの効果の一つとして検討する。第Ⅱ及びⅢ相試験で、感染防御効果を評価することが基本的には望ましい。一般的に、有効性として感染防御効果を評価項目とした試験では、その地域において当該病原体の感染が適当な頻度で発生し、かつ対照比較試験が実施できるような地域での実施が望まれる。しかしながら、わが国では公衆衛生環境が整い、このような感染防御効果による有効性評価が実施困難なケースも予想される。

3.3 感染者の定義

臨床的な感染防御効果によりワクチンの効果を見る場合、感染者の定義をどのように決めるかという課題は重要である。また、同様に感染者の探索及び感染者の確認方法の感度及び特異度も重要である。定義された臨床的基準に基づいて診断が行われる場合、それらの基準が正しいとする理由及びバリデーションがなければならない。臨床検査手法、抗原検出、症状及び徴候等による臨床状態などによる感染者の確定は、臨床的な感染者の定義を裏付けるために必要である。感染者の定義の妥当性および感染者の検出方法を考慮に入れて、治験実施計画書に感染者の定義を記載する必要がある。