

今週の話題：

< 予防接種とワクチンに関連した実施研究諮問委員会 (IVIR-AC) : 結論と勧告の概要、2014年9月17-19日 >

* 現在使用されているワクチンの効果分析を行う研究：

・ WHO が定めるワクチンで予防可能な疾患 (VPD) についての包括的疾患負担と効果分析の組織体制

予防接種とワクチン関連の実施研究諮問委員会 (IVIR-AC) は、提唱された組織体制を歓迎し、疾病負担研究の中心および効果分析業務を促進することで WHO の役割を支援している。IVIR-AC の役割および領域は、必然的に以下の項目を伴う：エビデンスのレビュー、research gap・バイアス・限界の同定、方法論の査定、解析アプローチの講評、モデルの正しい利用、設立される下部組織に最低 2 名の IVIR-AC メンバーの参加を保つこと。下部組織は、明確な research gap や、不必要な努力等を認識することで、将来的なモデリングやワクチン接種プログラム業務をより良い方向へと指揮するだろう。世界あるいは地域レベルで、関連する政策問題と一致する組織体制を持続させるため、制度面での能力が求められている。IVIR-AC は、予防接種分野や他の関係団体のパートナーに対し、組織体制に貢献し、これを利用するよう奨励している。

・ 百日咳のインパクトモデリングレビュー

多国間のスケジュール最適化および伝染環境をよく把握できる構造であるという点と、どのように高所得国 (HIC) の経験が低中所得国 (LMICs) の再起の可能性を示し得たのかという点で、これらのモデルは適切と言える。全ての国、特にデータが存在しない低中所得国において、より良いサーベイランスシステムが要求されている。モデル製作者のニーズを疫学的専門知識に結び付けることで、様々なモデルに用いられる特異的データのニーズを明らかにすることを目的とした、下部組織が設立される予定である。3 名の IVIR-AC メンバーは、ボランティアとして下部組織に参加し、2015 年開催の IVIR-AC にて報告することとした。

・ WHO が定める百日咳の疾病負担のモデリング

IVIR-AC は、百日咳に関する新しい世界疾病負担モデルが重大な限界を抱えていることを認識した：専門家の提案書行使によって得られた結果があまりに広範過ぎる、年齢層が広すぎる、モデルのパラメータに使用される推計値の幅が広すぎるなどによって、百日咳の疾病負担を推計する際の不確実性が残存している。IVIR-AC は、新たなデータをもとに、現行の世界百日咳モデルを修正する方法を模索するための下部組織を設立するよう提案した。この下部組織には、以前の議会にて提唱された数学的モデリンググループを配置させるべきである。

・ A 型髄膜炎ワクチンの効果分析

IVIR-AC は、A 型髄膜炎ワクチン接種に関する現行のキャンペーンや今後の戦略の長期効果を把握する上で、示されたモデルは適切なアプローチであるということに一致した。モデルの仮定に際して、自然免疫の持続期間、年齢構成の決定要因、季節性を取り入れる期間などに関するさらなる感度や不確実性の分析が必要とされている。モデルの確率的性質をとらえるためには、さらなる結果の公表を行う必要がある。あらゆるワクチン接種戦略が及ぼす経済効果や利益を見積もることで、特定の血清群の髄膜炎菌性髄膜炎の予防に対する投資額を把握することが必要である。

・ B 型肝炎ワクチンの効果分析

IVIR-AC は、実行された活動やプロセスの面から下部組織がどのように機能しているかということに関して、本事業は質が高く模範的であるとした。出生時接種の有無で比較するなど、シナリオをモデリングする必要がある。特に、免疫原性の面から出生時接種の効果を明らかにし、地域、国レベルでの費用対費用効果を把握することは有用だろう。中所得国 (MICs) の意思決定者に対してより良い情報を提供するために、肝がんのスクリーニング、治療選択肢、治療結果をモデルに取り入れることが好ましい。また、これまでに発展してきたモデルと現行のモデルを比較することは有用だろう。これらの比較をする際には、同じ入力データとモデル仮説を用いて、双方のモデルの結果を比較する、という規定を含むべきである。慢性肝炎の感染に関する効果分析研究を行う際は、死亡率の結果に加えて、生活の質に関しても向き合う必要がある。

・ ワクチン経済の 10 年 (DOVE)

IVIR-AC は、地球規模でのワクチン行動計画 (GVAP) の目的を達成するために必要な資源を推計し、ドナーに対して投資情報を提供することが、DOVE スタディの目標であると認識した。IVIR-AC は文書の有用性を高めるために以下の知見を認め、より徹底して取り組むこととした。疾病モデル構成要素の多くは最先端のモデリングの要求に合致していないが、その規模ゆえに、DOVE プロジェクトのタスクはあまりに莫大である。また、接種率が効果と直線性を示すという仮定は簡素化され過ぎであるということに加え、抽出データが相当な量であるということに懸念すると、現行の DOVE モデルは、ワクチン間の効果比較に使用されるべきではないだろう。接種率と効果の関係は、病原体やワクチンが違えば大きく異なってくる。限界費用や効果の規模がワクチン接種率と直線性を示すという、この簡素化された仮定

は、疾病負担の分析に影響しうるため、データを使用する際はこの点を完全に把握する必要があるだろう。方法の透明性と明瞭性が高まると、多くの利害関係者にとって、DOVE プロジェクトが提供可能であるもの・ないものを把握することができる。余分な説明よりもむしろ、仮定や方法に関する簡潔で正確な証拠書類の提出が求められている。様々なモデル構成要素に関して、多くの仮定や外挿があることを鑑みると、感度や不確実性に関するより詳細な分析が必要である。現行のモデルが結果指標の面のみから報告を分析しているため、DOVE モデリング事業におけるいくつかの将来的な取り組みの中には、予防接種プログラムの実施やプロセスについての指標が含まれるべきであるだろう。

- ・ヒトパピローマウイルスワクチンの対費用効果ツール（パピローマウイルスに関するモデリングと経済の迅速な調和（PRIME））

IVIR-AC は、PRIME は適切なモデルであることを認め、9-12 歳女兒に対する HPV ワクチンの接種に対費用効果があるか、というシンプルな疑問への答えを得ることを意図したツールであるということと一致した。HPV ワクチン接種に関する他の問題に対しては、PRIME で対処することはできず、またすべきではなく、このモデルの目的および限界については、使用者となり得る者に対し十分な情報提供を行うべきである。IVIR-AC は以下を受けて、PRIME が適切な推計を提供しうるかどうか疑問視した：(a) 3 回の投与スケジュールで接種率 95% を占めるという仮定；(b) 一部の状況で使用された GLOBOCAN プロジェクトの発生数は必ずしも確かなものではない；(c) 一部の国における子宮頸がんスクリーニングプログラムの実施との関連性。モデルを提示する際には、情報源やデータの質の信頼性を記載するべきである。さらに、モデルの結果へ仮定が与える影響を把握するため、より詳細な、不確実性や感度の分析を実施するべきである。IVIR-AC は、子宮頸がんのスクリーニングや群効果を含むように PRIME 事業を拡大するよりむしろ、特定の国のための個別なモデルを発展させることを推奨しており、これはまた PRIME のさらなる検証にも使用され得る。また PRIME においては、LMICs を考慮し、対費用効果のみではなく、予算への影響の分析も含めて行うことが重要である。HPV の可変性の伝染動態・状況と戦うため、エミュレータインタフェースを発展させる必要がある。

- ・チフスの疾病負担、影響、経済予測

IVIR-AC は、分析に使用された数多くの重要な指標や仮定に、データの欠損があることを認識した。都市化、水質、食の安全、治安などのデータが存在する項目に関しては、さらなる分析を行うべきであると、国内や地域レベルでのチフスに関するデータや疾病負担の不均一性に対する、さらなる階層化が提唱された。また、情報解析の期待値を推計することの有用性について議論した。疾病負担の推計に使用される致死率（CFR）には、メタアナリシスの公表バイアスが存在しうる。CFR は、疾病負担（BOD）や疾病コスト（COI）モデルの主な推進力として、治療へのアクセスや治療の利用に組み入れるべきである。入院患者、非入院患者の双方において、治療へのアクセスや治療の利用が減少することが発生率の加減の原因となりうるため、COI モデルでは死亡が 4 倍に上昇することが指摘された。それゆえ、「治療へのアクセスや治療の利用が制限されうるがために、公表されている BOD は、現在の世界状況における死を少なく見積もっている」と指摘している Lancet Global Health の今後の出版の際は、正誤表を導入するよう IVIR-AC は推奨した。CFR、生産性、入院など、BOD モデルや COI モデルにおける重要な指標のほとんどは、サンプルサイズの小ささや、試験に好適な集団に焦点を当てることなどによって、公表バイアスが生じる可能性がある、様々な規模のワクチン試験に関する文献レビューで得られたデータに基づいている。ワクチンの有効性を見積もりに影響する可能性があるため、伝染の不均一性を考慮すべきである。結合型ワクチンの多様性や、使用される見込みの高い地域における環境上の要因により、異なったスケジュールのワクチン接種の有用性は殆どが不明であるゆえに、より多くの不確実性分析が要求されている。アフリカや南アジアでの多施設研究は、疾病負担モデルの精度を高めることに寄与する、有用なデータを提供するだろう。IVIR-AC は、様々な分析をレビューしてきた経過を踏まえ、必要に応じて議会を招集し、2015 年の会議に向けた最新情報を発表するための、最低限の研究チームを要請した。

* 現在使用されているワクチンの障壁を最小化し、接種率を改善するための研究：

- ・ワクチン接種が行われない理由

IVIR-AC は、ワクチン接種が行われない根本原因を把握するために、効果的なワクチン政策やメディアコミュニケーションに関する研究を促進・サポートすることとした。ワクチン接種が行われない要因が多様であり、接種率を改善するためには、これらの要因に対して異なった戦略が必要とされる。WHO の VPD 負担と効果分析の枠組みでは、決定要因に関するコミュニティ研究からのエビデンスを考慮に入れるべきであり、ワクチン接種が行われないことに関する地域問題への、全世界で統一された解決法を見出す必要がある。2014 年 10 月に開催された、専門家で構成された戦略諮問グループ（SAGE）の会議における、ワクチンへの躊躇に関する議論の結果、この問題に関するより多くの研究課題を前進させるよう、IVIR-AC 下部組織を指揮するべきであるということと一致した。いつ、どのように使用され得るかを考慮した研究プロトコルを模索するため、下部組織を設立すべきである。3 人の IVIR-AC メン

バーがボランティアとして下部組織に参加し、2015年のIVIR-AC会議にて報告することとした。

- ・肺炎と下痢性疾患に対する治療の統一

IVIR-ACは、問題はもはや、統一するか否かではなく、いつ、どのように統一するかであると認識した。予防接種サービスと他の保健介入との統一について調査し、様々な関係者に対してどのように情報提供するか決定するため、研究ツールとプロトコルを標準化する必要がある。統一に際して、予防接種プログラムの質に妥協してはならず、これを確立することは、実施研究活動における不可欠な部分である。IVIR-ACは、ケーススタディである「肺炎と下痢症に対する世界行動計画（GAPPD）に沿った介入の評価：ザンビアのMazabuka地区を例に」に基づいたプロジェクトを使用するよう推奨した。2名のIVIR-ACメンバーが、ザンビアのために開発された（そして他の国においても使用されることを意図した）分析ツールをレビューすることで補助し、2015年IVIR-AC会議にて報告することとした。研究や予防接種の遂行に役立てるため、他の進行中の疾病プログラムの経験を文書記録し、そこから学習する必要がある。

- ・ワクチン接種の機会の見逃し

IVIR-ACは、機会の見逃しを評価するための基本的問題は、全体的なワクチン接種率の効果であり、効果評価を遂行しなければいけないとした。機会の見逃しに関する研究は、確固たる方法論を持って、機会が見逃された理由やこれらの理由に立ち向かう戦略、効果評価に関する証拠書類を提出するべきである。ラテンアメリカでの経験を基にしたプロトコルおよびツールを使用し、このような研究をアフリカ地域で迅速に遂行するべきである。IVIR-ACは、適応を通知する状況を保証するため、下部組織を設立するよりもむしろ、相談役を設けることで、汎米保健機構（PAHO）やアフリカ地域事務局（AFRO）と共同してこの事業を実行し、2015年のIVIR-AC会議で報告することとした。

- ・ワクチン研究アジェンダの非特異的効果

IVIR-ACは、SAGEへ発表されている疫学的、免疫学的データをレビューしたところ、これらのデータは政策に適応する基準を提供しないというSAGEの見解と一致した。レビューされた疫学的データは、主に観察研究から構成されており、高いバイアスリスクのあるランダム化比較試験（RCT）もわずかに含んでいる；免疫学的データは、ワクチンの非特異的効果を分析するため特別にデザインされた研究から得たものではない。IVIR-ACは、標準プロトコルの開発や質の高い研究を推進するよう指揮する予定であり、観察研究は決定的なエビデンスを提供する見込みが少ないとした。少なくとも、研究はRCTのデザインを模倣している必要があり、ワクチンの非特異的効果と関連する、性差が存在するか否かを分析するようデザインされているべきである。明確な方法論を持ち合わせた今後のRCTにおいて、免疫学的分析は重要な役割を担うだろう。今後の非特異的効果に関する研究は、死亡率に加え、罹患率を含むよう考慮するべきである。IVIR-ACは、エビデンスをレビューし、リサーチクエスチョンを特定するために、IVIR-ACへの参加を伴う多様な専門分野チームの設立を支援する。特別な専門集団による審議から情報提供を受けるIVIR-ACによって、リサーチクエスチョンは高い精度を保ち続けるだろう。2名のIVIR-ACメンバーがボランティアとして、上記事業を推進するための下部集団を牽引し、2015年に開催されるIVIR-AC会議にて報告する。

- * ワクチン接種プログラムのモニタリング方法を改善するための研究：

- ・接種率調査

IVIR-ACは、接種率調査に関する改訂された方法は適切ではあるものの、現場で調査を実施する際には、統計学的専門知識が要求されるだろうとした。リアルタイムの情報に遅れず、また調査のサンプリングの質を改善するため、GPS技術を取り入れる必要があることを認識した。未踏の集団を特定するため、バングラディッシュやジンバブエの田舎や都市地域のような到達困難な環境における質的研究や調査を推進する必要がある。以前使用していた方法によって収集されたデータと比較すると、新しい調査データは解釈が難しい。モニタリングを進行することの難しさや、方法、時系列レベルでの横断的データを比較することの難しさに対し、取り組まなければいけない。

- ・実施研究に関するワクチン予防接種世界同盟（Gavi）の展望

IVIR-ACは、今回の議会はWHOやGavi事務局に関わる多くの議論の産物であったとし、IVIR-ACの能力を最大限に利用することを目的とした、情報交換に関する一貫したプランの作成が図られた。WHOのVPD負担と効果分析の枠組みは、実施研究における不十分な点を埋めるため、Gaviから投資された資源を用いることによって、IVIR-ACの事業を調和し活用するために用いられる。独立したレビュープロセスを通して質が保証されているのであれば、Gaviの効果評価は重要であり、世界的に使用されるべきである。Gaviが、IVIR-ACからの助言を求めるのであれば、Gaviのスタッフは始めからIVIR-ACに従事するべきであり、これによって委員会は早期にコメントを提供できる。IVIR-ACは、事業に関する審査結果をWHOに提出する予定である。