

今週の話題：

<予防接種とワクチン関連推進諮問委員会 (IVIR-AC)：結果と提言、2015年6月9-11日の会議>
 テーマ：現在のワクチン使用による障害を最小限にし、ワクチン接種率を改善するための研究

・セッション1：地域のワクチン受容のための研究手段

ワクチン接種率に影響する地域因子を評価するための研究が必要とされる。

インドのプネで行われた出産前インフルエンザワクチン研究のプレゼンテーションは、他の地域のこのワクチンの受容と需要に関連した問題を議論するための地域研究の一般的なプロトコルを発展させる可能性を指し示した。しかし、出産前ワクチン接種は幼児のワクチン接種とは違った特徴を多く持つ。

地域でのワクチン接種を進めるための包括的な取り組みが、ワクチンの範囲や状況における地域研究のデザインを促進するために推奨されている。IVIR-ACのサブグループは、包括的な取り組みを発展させるリーダーシップを提供するよう組織されてきた。

計画は、一般人口の危険地域での地域介入と専門的地域でのワクチン接種の優先順位の決定が及ぼす影響を実証するために必要とされる。包括的な取り組みにより、ワクチン特異的方策と因果関係の動的なモデルを基盤にした研究デザインの発展を促進させるべきである。

ワクチン接種率を改善するための地域介入の効果を評価するには、研究の成果がプログラムの行動に寄与するという確信が必要である。

・セッション2：ワクチンの非特異的免疫効果

IVIR-ACはワクチンの非特異的効果についてのレビューの範囲と価値を高く評価し、オックスフォード会議のこのトピックの結論を支持している。

IVIR-ACはスケジュールの変更により証拠が不十分であるというSAGEの結論を繰り返している。しかし有用な発見は、この地域の更なる調査を保証する。

(BCGのようなワクチンによる) ワクチン接種には全死因死亡率の減少に関連づける研究で報告されているほどの効果(最大50%)があることに疑問がある。

免疫学的な情報と疫学的な評価項目の間の関連は明らかにはされていない。ワクチンスケジュールの変更といった公衆衛生学的成果への機能の関連は強調される必要がある。免疫学的研究は臨床研究に組み込むことができるので、それらの関連は臨床と疫学の結果として理解される。

臨床研究は免疫学的研究が完了するまで延期される必要は無く、むしろワクチン接種の非特異的効果の評価を含む研究が、臨床研究でネスト化された免疫学的研究を適切に、平行して実施されるべきである。しかし、免疫学的研究から得られた有用なデータは、臨床研究でのサンプル収集のための重要な時期を決定するのに使われるべきである。IVIR-ACは、さらなる観察研究は公衆衛生の意思決定を知らせるものではないようであるというSAGEの結論を反復し、それゆえ、ランダム化試験の重要性を強調した。

IVIR-ACは研究疑問を設定し、疫学的成果を調査するための臨床研究の適切な方法論を組み立てている。ワクチンの非特異的臨床効果を調査するための疫学研究デザインを考えるために近い将来作られるグループに、2人のIVIR-ACの代表者が含まれている。適切な専門的知識を持つほかの人たちもまたそのような協議に参加すべきである。

ワクチンの特異的効果と非特異的効果の際は違う経路として説明される必要があり、後者はワクチン接種の免疫学的反応とは関係が無いかもしれない。ワクチン接種の非特異的免疫反応の力学的モデルを発展させるように、またそれらを疫学モデルと関連させるように熟考されるべきである。

臨床研究における適切なサンプル収集での失敗は、特にランダム化されたデザインを使った臨床研究で問題がある。臨床研究のデザインが、非特異的ワクチンの効果に関する質問に答えることが出来るかどうか考えなければならない。仮にそうであるならば、適切な標本の収集が確保されなければならない。そのような標本は未解決の有用な資料、そして将来の調査のための特異的な研究デザインとなりうる。

テーマ：ワクチン使用の影響を評価するための研究

・セッション3：ポリオワクチンのモデル

IVIR-ACは、会議であるヒトが発表した現在のポリオワクチン接種計画の長期的影響を調査し、不顕性のポリオウイルス伝染を考慮するモデルは価値のあるものだとした。IVIR-ACは進行中の仕事に注目しており、ポリオのグループは下に強調されるような問題が含まれると仮定して、ポリオウイルスの不顕性感染を調査する現在のモデルのように財政のモデルワークを続けることを進めている。

現在のモデルは有益ではあるが、特に徐々に弱くなる粘膜免疫やワクチン由来ポリオウイルスに関して単純化した仮説を検証する調査が必要である。すでにモデルに組み込まれている経口ポリオワクチン(OPV)と平行して、不活化ポリオワクチン(IPV)がモデルへ組み込まれることもまた優先事項である。そしてIPVは世界中で国際EPIプログラムにより取り入れられ、2016年には経口ポリオワクチンに取って代わる予定である。

イスラエルで行われたIPVがOPVをせずにルーティンに使用されている場所でポリオウイルスの減少

が広まっていることを示した実験は他の設定にも関連があるかを調べる必要がある。IPV のみを使用した長期に亘るポリオの不顕性の循環が、OPV によるポリオの根絶とは大きく異なるダイナミクスを持っているかもしれない。

モデルは、モデルの不確実性にもっとも大きな影響を及ぼすパラメータとの仮定を確認するのに用いられたので、これらが将来の研究資金に優先されるであろう。弱まっているワクチンの動力学と違うポリオモデルを使ったワクチンの戦略に対する予想を理解するための更なる仕事が必要である。2015年7月1日にシアトルでのポリオのモデル会議で IVIR-AC を代表して、IVIR-AC の役員が指名された。

いくつかのモデル事業から得られた重要な成果は、予防接種によって成人にブースター効果を付与するような将来の方針を示している。

・セッション4：ワクチン経済の10年（DoVE）

IVIR-AC は、現在の DoVE ワークの野心的な範囲とそれを完了するのに調査者が利用可能な限りある時間と資源を認めている。IVIR-AC はまた、DoVE チームが DoVE の立場で委員会を改定するため、そして昨年のコメントに対する彼らの反応をレポートするために戻ったことを認めている。

IVIR-AC の役員は、免疫学プログラムの経済的影響を明らかにする仕事の内外の有効性、不確実性、透明度、そして推定に関する継続した懸念を報告した。これらの懸念の多くは以前の IVIR-AC 会議で上がっていた。

これらの問題の一部に取り組むには DoVE 調査者の権限もしくは残りの予定を越えているということ、IVIR-AC は認めている。それゆえ、DoVE の出版物が世界で、地域で、あるいは地方のレベルで結果の適切な使用についてはっきりした声明が付随するように強く勧められる。提供者と意思決定する者が国レベルのワクチン特有の予想を欲するので、モデルが使われることができない側面についてはっきりした声明が必要である。

DoVE への入力として使われている健康影響モデルに与えられる等級のいくつかの表面妥当性について懸念があった。これらはモデル開発者または DoVE チームと独立して等級分けされるように勧められる。IVIR-AC は、必要とされるならば、これで援助する用意がある。

IVIR-AC は、意思決定者へモデルの成果の不確実性を伝える GAVI Alliances (GAVI) の努力を支持する。この件に関する将来の仕事のために、調査者が最終的な製品に対する委員会勧告の価値を最大化するための仕事の引用の条件を引き上げ、スコーピングのもっとも初期のステージから IVIR-AC のメンバーが関係するよう勧める。勧告が提供されるころまでに研究とレポートが基本的に完成するならば、委員会勧告は有用性が低い。

・セッション5：B型肝炎ワクチンの影響評価

IVIR-AC は昨年の勧告に対して新しくなされた仕事の価値を評価している。モデルが取り組むべき予防接種拡大計画（EPI）に関する3つの重要な政策の疑問がある。

●（現在のモデルが対処する）出生服用の早期管理

●EPI 計画が出生服用をすべて含むべきかどうか。現在のモデルはこの問題に対処しないが、そのことを IVIR-AC は幼児のB型肝炎ワクチン接種計画に関連した鍵となる方針課題と考えた。従って、この課題が対処され得るかどうかを決定するためにモデルは評価されるべきである。

●9-15ヶ月からされるDPTブースターが、標準5価（DTP-B型インフルエンザ菌（Hib）、B型肝炎（Hep B））あるいは4価（DTP-Hib）として実行されるべきかどうかの選択。

プレゼンテーションに関連した疑問は、多価ワクチン（通常5価）よりむしろ誕生訪問よりほかの訪問での単一成分Hep Bワクチンを提供することに優位性があるかどうかである。

仮定と発見のさらなる説明が次の問題で必要のように思われる。

●B型肝炎ウイルス保有者クリアランスの年率が（マルコフチェーンモンテカルロを通して）国ごとでかなり異なると推定された主要な理由；

●何がC型肝炎疫学の変化の潜在的影響となるか；

●モデル化されたポスト予防接種抗HBc抗体予想と観察された抗HBc抗体データ間の逸脱の主な理由（特に中国の子供たち）

現在のB型肝炎ワクチン予防接種計画を改善するコストと利益は、すなわち現在の（不完全な）予防接種予定と最適化された予定の両方で、意思決定者のために関連する方法で強調される。モデルの感染力が実態的人口統計学（予防接種がない場合）の変化に影響を受けることは無いので、疾病の結果が計画されるまで人口を安定させておくことによってモデルの複雑さを減らすことが出来るかもしれない。モデルが完成した後のIVIR-ACの次の段階は、母子介入へのより広い費用対効果問題を考えることである。

・セッション6：百日咳菌のモデルとの比較

IVIR-AC はオーストラリア、イングランド、ウェールズ、アメリカ合衆国での百日咳菌モデルの比較第一相試験を評価し、そしてそのことは、これらの国において観察された百日咳菌復活へのワクチンの

範囲と予定、弱体化する免疫、ワクチン製剤への相対的な貢献に対する迅速な評価を意味する。仮に成功したならば、既存のモデルが実態的人口統計学、空間異質性、免疫、接触マトリックスのような要因の変化に十分強固であるかどうかを試験するさらなる機会を第二相では与えることになる。

国家予防接種計画で全細胞百日咳菌ワクチンを使用している多くの国では、幼児の予防接種の可変的な部分を務めるプライベート部門で、無細胞百日咳菌ワクチンが使用されるので、モデルが低度もしくは中程度の収入まで広げられる時にこれらの複雑さが反映される必要があるだろう。

低所得の国（特にアフリカ）で百日咳菌の調査と研究室の容量はまだ極端に低い。委員会はデータが母親のインフルエンザ試験の進行中の研究と後に続く分析を通じて現れると予想されていること、そしてワクチンの影響の研究を支える GAVI-または Bill & Melinda Gates Foundation-のような研究に対して百日咳菌のマーカー（呼吸器のサンプルに対する PCR）を加えるために同定やさらなる機会を持つことを強く支持することに注目した。

3つのモデルが同定される機会的な過程が、すべての関連するパラメータやモデルアプローチを含んでいないかもしれないという懸念があった。文献レビューや、呼び出しを通じて確認されるほかのモデルとパラメータを考慮することでの実現可能性は評価されなければならないし、第一相の間、そしてそれらを第二相に含めることに興味を持っているならば、異なるモデルの結果に集中していることになる。

・セッション7： Dengue ワクチンのモデルと比較

IVIR-AC は、比較のために参加しているモデル（開いた呼び出しとはっきりした包含基準を持つことのような）と一般的な計画を同定している過程を評価している。参加モデルは、関係する方針の問題を通常適切に与えられた。モデルが SAGE 過程を知らせるのに結局全てが適切ではないが、それらの相対的な強さと弱さがモデル比較の過程で明らかになるだろう。

アフリカでの Dengue ワクチンに関連したデータとモデルは欠落していて、将来的に優先順位を決めていく必要がある。Dengue ワクチンの安全性についての考慮は、影響または効果についての疑問に加えて対処される必要がある。モデルの比較では、年齢や、先の免疫によって定義されるようなサブグループにおいてワクチン接種が疾病の危険性を増加する可能性があるかどうかを探索することを優先させる必要がある。

モデルの出力は感染を含む必要がある。感染症流行に関する異なるワクチン範囲レベルの影響は調査されなければならない。平衡して感染症流行も確認されなければならない。モデルは、ベクトル支配とケースマネジメントの効果について、変化と仮定と同様にベクトルの合成と、空間層化のレベルを報告しなければならない。

モデル比較過程の第一相と第二相の両方の結果が第二相において過度の調和を妨げることが報告されるべきだ。この分野でさらなる仕事を導くために、百日咳菌と Dengue のモデル比較は、モデル比較実施のための最も実践的なガイドラインの必要性を強調する。

テーマ： 予防接種計画のモニタリング手法を改善するための研究

・セッション8： 予防接種データの収集と評価、使用のためのガイダンスの発展

IVIR-AC が計画マネジメントを与えるガイダンスの価値のためだけでなく、ワクチン接種促進を支援するデータを得るためにも、この仕事を IVIR-AC は評価する。

仕事の目的、範囲、そして予想される成果は、初めに明らかにされなければならない。そしてそれは文書、フィールドマネージャーのための道具と仕事が促そうとする相互作用を示す。

戦略的な目的は、予防接種管理と調査のための世界的なフレームワークや世界予防接種展望と戦略のような先に関連した計画文書によって有効に知らされているかもしれない。

委員会は、データ収集責任をフィールドワーカーに負わせる危険を認めた。データを収集することと使うことにおいて、フィールドワーカーのために文書は簡潔であるべきで、勧告の妥当性を確実にするためのボトムアップのアプローチによって情報提供される実践的な助言を含んでいなければならない。

健康マネジメント情報システム (MIS) を再設計するために、そしてプライマリーヘルスケア MIS と予防接種 MIS を統合するために、アプローチは、特定の背景と特定の保健制度の必要性を検討し、調整されなければならない。

質的な方法の使用は、よりよく機能する計画の特徴とワクチン接種承認を説明するために推奨されるべきだ。

電子データ収集方法の使用の容量を高めるさらなる考慮が必要とされる。データを収集し使用する紙ベースの道具は、データのソースを確かめ二重のカウントを避けるために、データの整理とそのための機会のような、多くの利点を与える電子戦略に置き換えられている。

経済的基盤制約を考慮すると、単一の仕事計画は、すべての国でアプリケーションに適切でないだろう。したがって、背景とセッティングのテンプレートとして、オプションを発展させることが重要である。そして、それぞれの国で国の計画に最適なシステムを発展させることが出来る。

・セッション9： EPI 調査の分析案

IVIR-AC は、昨年委員会によって与えられたコメントからなされた仕事を評価した。

予防接種は逃した機会に対する回答を示すようにデザインされていなかったが、その仕事は予防接種のための潜在的に逃された機会を同定することができるかもしれないと感じられた。逃された機会を同定するための明らかな定義とアルゴリズムが必要とされる。早めの服用は効果がないようでないということ、逃された機会を同定する目的のためにそれらを無効にすることを考慮することは役に立つアプローチではないということが合意された。

逃された予防接種の機会とワクチン接種率との関連は調査されるべきである。

予防接種の逃された機会のための方法の発展には以下のものが含まれる。

- 逃された機会が減少する程度の評価は、予防接種範囲の改善に移行するだろう
- 逃された機会の理由
- 時間的地理的相違を反映するために繰り返しどの位評価が必要かの程度

IVIR-AC は現在運行中のシステムを続けていくことと、方法論の新規の統計的特徴を適合するために EPI 接種率のようなデータの分析に設計されたソフトウェアである COSAS を最新版にする EPI 接種率調査の方法論を見直し続けるチームの計画を歓迎した。

<急性弛緩性麻痺 (AFP) 調査と灰白髄炎の発生率 (2015 年 8 月 25 日現在 WHO 発表のデータ)
(WER 参照)

(金城健太、グライナー智恵子、松尾博哉)