

本書は、経済的・公衆衛生的評価委員会によって2014年9月に検証された

© 著作権、フランス高等保健機構 - 2014
333

要約

略語	335	
1. CEESP の見解		335
1.1 試験の目的及び背景	335	
1.2 方法論に関する HAS 勧告に対する医療経済研究の適合性		335
1.2.1 費用・有効性解析	335	
1.2.2 予算に対する影響の解析	336	
1.3 有効性に関する CEESP の結論	337	
1.4 補足的データ	338	
2. 別紙 1 - 申請の背景		338
2.1 申請目的	338	
2.2 申請対象製品及び適応	338	
2.3 市販承認経緯	340	
2.4 ワクチン勧告経緯	340	
2.4.1 フランス公衆衛生審議会の 2006 年 12 月 5 日付け見解	340	
2.4.2 フランス公衆衛生高等評議会の 2010 年 5 月 28 日付け見解		341
2.4.3 フランス公衆衛生高等評議会の 2013 年 11 月 29 日付け見解		342
2.5 払い戻しの経緯	342	
2.6 現在の治療・介入戦略における位置	343	
2.7 批判的解析の補足文書	343	
3. 別紙 2 - 医療経済研究の詳細な批判的解析		344
3.1 申請された医療経済研究の目的	344	
3.1.1 申請者の提案する目的	344	
3.1.2 目的の批判的解析	344	
3.2 医療経済研究に関する構造選択	344	
3.2.1 申請者の提示する構造選択	344	
3.2.2 構造選択に関する批判的解析	345	
3.3 モデリング	346	
3.3.1 申請者の提示するモデリング	346	
3.3.2 モデリングに関する批判的解析	351	
3.4 健康状態の指標及び評定	353	
3.4.1 申請者が提示した健康に関する結果の評価	353	
3.4.2 健康に関する結果の推定の批判的解析	353	
3.5 費用の指標及び評定	354	
3.5.1 申請者の提示する費用の評価	354	
3.5.2 費用の評価の批判的解析	356	
3.6 結果の提示及び感度解析	357	
3.6.1 申請者による提示	357	
3.6.2 結果の提示及び感度解析の批判的解析	360	
3.7 全般的コメント	361	
4. 別紙 4 - 批判的解析の概要		361
5. 別紙 5 - 企業との意見交換		362
文献	368	

略語	
AMM	市販承認
ASMR	医療サービス改善
CEESP	経済・公衆衛生評価委員会
CEPS	医療製品経済委員会
CES	医療経済学者団体
HCSP	公衆衛生高等評議会
CSHP	公衆衛生審議会
GEA	急性胃腸炎
GEARV	急性ロタウイルス性胃腸炎
HAS	保健高等機関
ICER	費用・有効性比 (RDCR)
IIA	急性腸重積
QALY	Quality adjusted life year
RDCR	分別費用比に関する結果
SMR	医療給付

1. CEESP の見解

1.1 試験の目的及び背景

この試験は、ロタウイルス感染性胃腸炎を予防するための6～32週齢の乳児の能動免疫法におけるロタウイルス生ワクチン (RotaTeq®) の有効性を無接種と比較して評価する。この評価は、レベル II の ASMR を企業が要求できる払い戻し可能医薬品リスト及び薬価収載医薬品リストへの収載申請をサポートするものである。この収載申請は、政令によって定められた基準に適合する。

同ワクチンは2007年1月8日からフランスで市販されている。現時点では、同ワクチンは疾病保険からの払い戻し対象ではない。

フランスでは公衆衛生高等委員会 (HCPS) が、2006年及び2010年に、2種の市販ワクチン、すなわち Rotarix®及び Rotateq®による乳児の抗ロタウイルス定期接種の実施に対して反対の見解を表明し、小児急性下痢の治療法改善を目的とする経口水分補給液 (SRO) 利用を最適化する対策を実施することを勧告した。この見解は、特に、フランスにおけるロタウイルス感染の疫学及び医学経済的評価に基づいていた。

今回の申請は、「この戦略は、ワクチン費用により好ましい費用・有効性比が得られる場合のみ実施しなければならない」旨を示す臨床的論拠及び疫学的論拠に基づき、6カ月齢未満の乳児に対する定期ワクチン接種を勧告する HCSP の2013年11月29日付けの新たな見解に対応している。

1.2 方法論に関する HAS 勧告に対する医療経済研究の適合性

1.2.1 費用・有効性解析

RotaTeq®に関する医療経済研究で使用された方法は妥当と考えられるが、方法論に関する HAS 勧告と比較すれば、かなりの問題点がある。これらの問題点は試験の妥当性を危うくするものではないが、結果の不確実性を高める。これらの問題点は以下に関するものである：

- ワクチンに伴う腸重積が基準解析に組み込まれていない
- 有用性及び費用の推定に関する不確実性

- 確率的感度解析

これら問題点は見解の別紙で詳述されている。

1.2.2 予算に対する影響の解析

経済的評価は企業が提出しなければならず、その提出資料は妥当なものでなければならず、CEESPが有効性について結論を下せるようなものでなければならない。逆に、予算に対する影響の解析を申請資料に組み入れるか否かは企業の判断に任される。この申請資料で企業が提出したデータは、予算に対する影響の解析を行うには不十分である。

1.3 有効性に関する CEESP の結論

前述の問題点の重要な特性を考慮し、CEESP は、RotaTeq®接種について企業が要求している接種計画あたり価格を █████ ユーロとすれば、集团的視点で急性胃腸炎の予防における無接種と比較した場合に RotaTeq®によって得られる費用を 29797 ユーロ/QALY、及び延長される生命年あたり費用を 170914 ユーロと推定しており、接種率 75%は強い不確実性を伴い、おそらく過小評価である。この不確実性は、主にモデルについて行われた仮説に由来し、その累積的影響は評価されなかった。

さらに、申請者が行ったモデリングの結果は、ワクチン価格、割引率、及び感染時に低下する生活の質に付与される値に対する感度が極めて高い。ワクチンの請求価格を 2 で割るとシミュレーションで接種が支配的要因になり、請求価格の 120%の価格であれば、RDCR は 42037 ユーロ/QALY の値になる。申請者が行った基準解析では、98%のシミュレーションで 50000 ユーロ/QALY 未満の RDCR が得られる。

動的モデリングと同じパラメータに基づく静的モデリングでは、間接的保護を考慮しない場合、PDCR に対する影響はわずかであり、13%しか増加せず (29797 ユーロから 34317 ユーロ/QALY に増加)、これは接種率 75%では接種による集団免疫の程度が低いことを示唆している。

企業が提出した経済的評価の結果に加えて、

「[ワクチン戦略]は、ワクチン価格に基づく費用/有効性比が妥当な場合のみ実施しなければならない」旨を表明した HCSP の勧告 (2013) を考慮し、

以下に従って疫学的データを考慮し：

- ロタウイルス感染は感染性胃腸炎の約 30~50%しか占めない。
- フランスでは GEARV の致死率は低く、着実に低下している¹。
- GEARV の急性エピソードは頻繁であり、生活の質及び合併症 (重度の脱水、院内感染及び死亡) に関する影響は適切な治療 (早期水分補給) によって軽減できる。
- これら感染により医療システム利用 (受診及び入院) が大きく増加し、冬期に治療提供の飽和を招く。

ワクチン接種から予想される個人及び集団の結果を考慮し：

- 個人の生活の質の改善度は低い。
- 死亡率低下は限られている。
- ワクチン接種に伴って急性腸重積のリスクが増大するが²、その結果が十分評価されていない。
- フランスにおけるロタウイルス性胃腸炎の治療費の減少は、要求されているワクチン価格による払い戻しに釣り合わない。
- HCSP (2013) によれば、「個人の社会経済的条件又は社会文化的条件が低いほどロタウイルスによる死亡リスクが高いという仮説を裏付けるデータ」があり、これら低い条件はワクチン接種をより困難にする可能性があるため、ワクチンの必要性が高い個人ほどワクチンの恩恵を受けられないリスクが高いということになる。

¹ フランスでは、2007 年以降の死亡率は流行シーズンあたり 5~13 件と推定される。死亡率低下は、特に、衛生対策強化及び経口水分補給液払い戻し後に認められる。

² 症例数は、発現率を 5.6/100000、新生児コホート 800 000 例、接種率を 75%とすれば、年間 34 件と推定される。

CEESP は、企業と CEPS の交渉後に決定されるワクチン価格はフランスにおけるロタウイルス性胃腸炎の予防及び治療のために集団全体にかかる費用を減少できるものでなければならないと考えている。

HCPS は 2 種のワクチンを区別しておらず、現在の結果を考慮すれば、接種計画 (Rotarix®では 2 回投与、RotaTeq®では 3 回投与) の費用が同様であることから有効性は同等とみなすことができる。

すべての急性胃腸炎症例に対処できる利点を有する医療従事者及び患者による衛生実地の強化や水分補給改善などの他の予防法と比較してワクチン接種の利益を公共的方針の観点で評価しなければならない。

さらに、CEESP は、フランスで乳幼児の定期接種を実施する場合、その実際の影響、特に定期接種導入に起因するウイルス生態の変化に対する監視を呼びかけている。

1.4 補足的データ

モデリングにはワクチン接種に伴う副作用 (特に急性腸重積) の発現率を組み入れなければならない、フランスにおける近年の特に経口水分補給液の払い戻しリスト収載及び衛生対策の強化後の致死率低下を考慮しなければならない。

冬の流行期に治療提供が飽和する状況を考慮して、ワクチン接種による追加費用の規模の推定を可能にする予算影響について検討する必要がある。

2. 別紙 1 - 申請の背景

2.1 申請目的

評価により、被保険者への払い戻し可能医薬品のリスト及び公共団体使用承認医薬品のリストへの収載について Sanofi Pasteur MSD が提出した申請がサポートされる。

2.2 申請対象製品及び適応

RotaTeq®は、ロタウイルスに対する弱毒化生ワクチンであり、6~32 週齢の乳児におけるロタウイルス感染に起因する胃腸炎を予防するための能動免疫を適応とする。これは、血清型 G1、G2、G3、G4 及び P1 を含有する五価ワクチンである [8]。

ウイルス性急性下痢は 5 歳未満の小児に多い感染性疾患である。ロタウイルス性急性胃腸炎は小児急性胃腸炎の一部にしか過ぎない。現在の医薬品安全性監視ネットワークは受診を招いた下痢の病因を区別していない。調査によれば、冬期 (季節性ピーク: 12 月~3 月) においてはロタウイルス性急性胃腸炎は乳児及び幼児の急性ウイルス性胃腸炎の 30%³~50%⁴を占める。

ロタウイルス性急性胃腸炎は、突然発現して 14 日以内に消失する急性下痢として現れる。6 カ月齢から 2 歳の乳児では、ときおり重度の脱水を伴い、入院、まれには死に至ることがある⁵。重症タイプ (Vesikari スコアに従う) 及び入院は他のウイルスよりロタウイルス性急性胃腸炎 (GEARV) の方が多い。

GEARV は治療システムの必要度が高い。毎年、ロタウイルス性胃腸炎は 3 歳未満の小児における約 155000 件の一般医受診 (113217~194221 件)、30000 件の病院救急科収容 (29980~30944 件)、及び 14000 件の入院 (11667~15496 件) の原因となっている。

ロタウイルス性胃腸炎は、小児科における院内感染の主な原因でもある (新生児の新生児科及び蘇生

³ Huet F et al. 欧州におけるロタウイルス性胃腸炎に関する前向き疫学的調査 (REVEAL 調査). フランス地域の調査結果. Arch Pediatr. 2008;15,(4):362-374.

⁴ Parez N et al. フランス開業医における 5 歳未満の小児のロタウイルス性急性胃腸炎の位置及び臨床的特性. ROTASCORE 試験. Path. Biol. 2007;55(8-9):453-459.

⁵ Forster J et al. 年齢 5 歳未満の欧州の小児を対象にロタウイルス胃腸炎がもたらす負荷を推定する病院ベースのサーベイランス. Pediatrics. 2009;123(3):393-400.

科入院、乳児の小児科入院)。ロタウイルスは6カ月未満の幼児における院内感染性GEA症例の1/2を占める⁶。

⁶ Thuret A et al. 冬期3カ月におけるフランス南東部28カ所の小児科における院内感染性下痢に関する前向き調査. Pathol Biol 2004;52:131-37.

しかし、フランスではその致死率は非常に低く、長期後遺症を招くことはまれである。近年、ロタウイルス性胃腸炎と関連する死亡数が顕著に減少したことが確認されている。すなわち、PMSI 及び Capi-CD のデータベースの検索に基づく推定によれば、流行期あたり平均死亡数は 1999～2003 年の流行期では 9.9 件（低い推定値）～22.9 件（高い推定値）、2003 年～2007 年では 7.4～14.9 件、2007～2010 年では 5.0～13.0 件である⁷。

対象集団は、6 週齢以降の全乳児、すなわち年間 820000 人の新生児であり、企業の推定では 5 歳までに 75%が毎年ワクチン接種を受ける可能性がある。

ワクチンは接種計画に従って経口で 3 回（2、3 及び 4 カ月齢）投与される。

要求されている価格は、接種計画（3 回投与）あたり ████████ ユーロの PP TTC の費用に相当する。

申請は 10 月 2 日付け政令第 2012-16 号の枠内である：

- 企業はレベル II の ASMR を要求している。
- 予想総売上高は発売 2 年後で ████████ と推定された。
- 企業は、医療組織の改変及び疾病支援条件の改訂を介して疾病保険の支出に対する多大な影響を求めている。

2.3 市販承認経緯

欧州では、RotaTeq®ワクチンは 2006 年 6 月 27 日に中央審査方式で市販承認を取得した。

2012 年 2 月 21 日に市販承認が変更され、3 回目投与の上限が 26 週齢から 32 週齢に延長された。

2.4 ワクチン勧告経緯

2.4.1 フランス公衆衛生審議会の 2006 年 12 月 5 日付け見解

フランス公衆衛生審議会（CSHP）は、2006 年 9 月 22 日付け及び同年 12 月 5 日付けの見解で、ワクチンが個人に対しては優れた有効性を示すことを公式に認め、フランスにおける小児下痢の流行及び治療について以下の勧告を行った：

- 9 月 22 日の見解では、急性胃腸炎の最適治療に必要な措置を実施するため、6 カ月未満の乳児への定期ワクチン接種の勧告を延期した。
- 12 月 5 日の見解では、乳児への経口水分補給の改善を目的として実施すべき措置を評価するために 2 年後に見解を再評価すること、特定の国で提案されているような定期接種を実施した結果としての副作用及びロタウイルス生態に関する十分な観察期間を設けるため、フランスで急性腸重積の監視網及びロタウイルスの循環株とその推移に対する疫学的ウイルス監視網を設立した。

CSHP の見解は下記の論拠に基づいている：

⁷ ロタウイルス感染に対する乳児の接種。勧告。乳児のロタウイルス感染に対するワクチンの位置。2013 年 11 月 29 日付け報告書、ページ 14

- フランスではロタウイルス感染による急性胃腸炎は急性ウイルス性胃腸炎による入院の約 1/3 を占める。
- ロタウイルス性胃腸炎に対する現在の対策（経口水分補給液の不十分な利用）が改善される可能性。
- 授乳には保護的効果があり、普及すればロタウイルス感染に起因する感染及び入院が軽減される可能性がある。
- ロタウイルス感染に起因する死亡数の推定値は年平均 13～14 件である。
- InVs 及びトールコワン大学チームが実施した費用・有効性の評価（Melliez et al 2008）の結果から以下が推定される。
 - ▶ 接種率が 75%であれば、3 歳未満の小児におけるロタウイルスに起因する年間 89000 件の急性下痢症例、10500 件の入院、及び 8 件の死亡を避けることができる。
 - ▶ 接種費用 150 ユーロとすれば費用・有効性比は 64000～212000 ユーロ/QALY であり、これは「考慮されている費用では費用・有効性が低い」とみなされる。
 - ▶ 支持療法と関連する現在の費用と比較して医療システムの費用が年間 6800 万ユーロ増加。
- 集団免疫が存在しない。

2.4.2 フランス公衆衛生高等評議会の 2010 年 5 月 28 日付け見解

公衆衛生高等評議会は、2010 年 5 月 28 日付け見解で、フランス公衆衛生審議会の 2006 年 12 月付け見解で示されているように、6 カ月齢未満の小児を対象とする定期接種を勧告せず、乳児の急性胃腸炎の治療を改善するための対策の実施継続及び経口水分補給の実施を勧告し、これら措置の評価を実施することを推奨している。

この HCSP の見解は下記の論拠に基づいている：

- 特に冬期における乳児及び幼児のロタウイルス感染の高い発現率及び医療システムに対するその影響。
- 集団接種を実施した先進国におけるロタウイルス感染に起因する入院及び院内ロタウイルス感染の顕著な減少。
- フランスでは、ロタウイルス感染の致死率が低いため、下痢による乳児死亡に大きな影響を及ぼさない。
- 経口水分補給液処方に関する医療改善は、点括的試験で、おそらく 2003 年における経口水分補給液の払い戻しリスト収載の結果として証明されたが、不十分である。
- 2 種類の市販ワクチンにはブタサーコウイルスの遺伝物質が存在することの証明。
- 単価ワクチンでは初回投与後 7 日間における急性腸重積（IIA）のリスク増大がわずかであることを裏付けるシグナルが存在するが、五価ワクチンではこのリスクを否定できない。
- 費用・有効性解析の更新（Jit et al 2010）の結果から、現在の公定価格、すなわち Rotarix®の 137.8 ユーロ（2 回投与）及び RotaTeq®の 161.5 ユーロ（3 回投与）に基づくワクチン接種費用では、費用・有効性比は Rotarix®で 86000 ユーロ/QALY、RotaTeq®で 112000 ユーロ/QALY であり、五価ワクチンでは「ほとんど費用・有効性なし」、単価ワクチンでは世界保健機関によって定められた PIB/国民数の 3 倍に相当する「閾値限度」ぎりぎりともみなされる。ワクチンにとって有利なロタウイルス性院内感染の発現率推定値に関する仮説を考慮し、小児における解析を 5 歳まで拡大したにもかかわらず、このような結果が得られた。

2.4.3 フランス公衆衛生高等評議会の2013年11月29日付け見解

任意照会に応じて、公衆衛生高等評議会は勧告を再評価し、フランスにおける胃腸炎の罹患率及び死亡率に関する入手可能な新たなデータならびにワクチンの有効性及び安全性に関する最近のデータを組み入れて勧告の再評価を行った。

2013年11月29日付けの最近の見解では、**今後の6カ月齢未満の乳児におけるロタウイルスに対する定期接種を勧告し**、「この戦略は、ワクチン価格に基づく費用/有効性比が妥当な場合のみ実施しなければならない」と表明した。

このHCSPの見解は下記の論拠に基づいている：

- フランスにおけるGEAREVに伴う疫学的負荷は、3歳未満の小児の約14000件の年間入院回数、年間7.6～17.3件の死亡数、及び呼吸器感染のために入院する乳児におけるGEARV院内感染の頻度の原因となっている。
- 冬期のロタウイルス感染流行と呼吸器感染が同時に発現した場合の医療システムに対する悪影響。
- 1歳未満の乳児における急性下痢を治療するための水分補給溶液の利用を改善するための奨励キャンペーンの限られた効果。
- 先進国における入院率を80%以上低下させる接種の好ましい影響。
- 接種率が高い場合の集団免疫を裏付けるデータ。
- 現在の評価は、2種のワクチンの接種後急性腸重積が発現するリスクを示している。自然発生急性腸重積の頻度と比較すれば、このリスクは低く（接種を受けた小児100000例あたり1～6件）、初回投与後7日間に限られる。
- 2種のワクチンに存在するブタサーコウイルスのフラグメントはヒトの健康に影響を与える。
- 経済的影響の更新は不要である。

欧州では、乳児の接種はオーストリア（2006年）、ベルギー（2006年10月）、フィンランド（2009年9月）、及びルクセンブルク（2006年）の接種計画に導入され、勧告された。

接種は、最近、英国（2013年）及びドイツ（2013年）で導入された。

現在、米国及びオーストラリアを含む56ヶ国がこの接種を全国的接種計画に導入し、3ヶ国（カナダ、タイ、及びアラブ首長国連邦）が地方レベルで導入している⁸。

2.5 払い戻しの経緯

2006年以降、すなわち2種のロタウイルスワクチンが欧州で市販承認を取得した後、フランス公衆衛生審議会、次いで公衆衛生高等委員会がロタウイルス予防接種について数回にわたって見解を表明した。表明された見解を以下に要約する。

公衆衛生高等評議会の2013年11月29日付け見解のみが6カ月齢未満の乳児の定期ロタウイルス接種を勧告している。

Sanofi Pasteur MSDが被保険者への払い戻し可能医薬品のリストへの掲載、公共団体使用承認医薬品のリストへの掲載を2007年2月に申請した。Sanofi Pasteur MSD社は、透明性委員会による審査の前に掲載申請を撤回した。したがって、透明性委員会は疾病保険による同ワクチンに対する払い戻しの妥当性について意見を表明しなかった。

このワクチンは2007年1月8日からフランスで市販されているが、現在は、疾病保険による払い戻

⁸ <http://sites.path.org/rotavirusvaccine/rotavirus-advocacy-and-communications-toolkit/country-introduction-maps-and-list/>

しを受けていない。

企業が提出した申請資料によれば、欧州における申請関連適応の市販条件、払い戻し条件、及び費用は以下のとおりである：

表 1. 欧州諸国におけるワクチンの状態

国	市販	払い戻し	1 回量あたり PFHT [†]
フランス	はい	はい - 率：65% [†]	■■■■ €
イタリア	はい	いいえ	■■■■ €
英国*	いいえ	はい、率：100%	未入手
スペイン	はい	いいえ	■■■■ €
ドイツ	はい	はい、率：100%	■■■■ €

* 公開入札、2013～2017 年の期間は Rotarix[®] が獲得。

† 社会保険払い戻し率 65%。

2.6 現在の治療・介入戦略における位置

RotaTeq[®]はロタウイルス性胃腸炎の予防（一次予防）に使用される。

現在フランスで市販されている他の弱毒化単価生ワクチン：Rotarix[®]

2 種のワクチンの予防適応は同じであり、接種計画のみが異なる。Rotarix[®]は、2 回投与（生後 2 カ月及び 3 カ月）の接種計画に従って推奨され、その接種計画は 24 週齢までに終了しなければならない。

接種計画を除けば、HCSP の勧告は 2 種のワクチンを区別していない。

授乳及び衛生対策改善（手指洗浄、及び表面清掃）以外に接種戦略に代わる予防法は存在しない。

さらに、ロタウイルス性胃腸炎の治療は主に対症療法であり、脱水を治療するための経口水分補給液の早期投与に基づいており、使用すれば重症形への移行を有効に予防できる。

2.7 批判的解析の補足文書

企業が HAS に提出した 3 文書が批判的解析の対象となった：

- プレゼンテーション報告書（日付なし）
- 技術報告書「フランスにおける RotaTeq[®]による定期接種の費用・有効性解析」、2014 年 2 月
- 報告書「フランスにおける RotaTeq[®]によるロタウイルスワクチン定期接種の費用・有効性、補足的情報（日付なし）」

補足的文書は提出資料でも提供された：

- 電子的な形のモデル及びその使用法
- プレゼンテーション報告書及び技術報告書の文献目録

技術的質問のリストを企業に送った。文書による回答が提出された。批判的解析ではこれら回答を考慮した。

詳細な批判的解析は別紙として添付している。

批判的解析は、現行の方法論的指針に関する経済的評価の受理可能性を評価する (HAS, 2011)。

3. 別紙 2 - 医療経済研究の詳細な批判的解析

3.1 申請された医療経済研究の目的

3.1.1 申請者の提案する目的

提案されている経済的評価の目的は、ロタウイルス感染に起因する胃腸炎を予防するための 6~32 週齢の乳児の能動免疫におけるロタウイルス生ワクチン (RotaTeq®) の有効性を評価することである。

3.1.2 目的の批判的解析

この目的は、想定されている評価に適合している。

3.2 医療経済研究に関する構造選択

3.2.1 申請者の提示する構造選択

▶ 経済的解析及び結果の評価基準選択

申請者が提示する解析は、質について補正した寿命に基づく費用・有用性解析である。

費用・有効性解析は主解析を補完するために行われた。

検討された各種戦略の疫学的影響も提示されている。

▶ 視点

採用された視点は集団視点である。

疾病保険の観点から実施された解析の結果も提示されている。

▶ 解析対象期間及び割引

考慮されている対象期間は 50 年である。結果を 20 年間でシミュレートした後、胃腸炎症例の発現率を一定とみなしてその後 30 年間について線形外挿が行われている。

1 年、5 年、10 年及び 25 年までの疫学的影響に関する中間データが提示されている。

費用及び利益の割引率は最初の 30 年では 4% であり、その後は線形的に低下し、50 年で 2% に達する。

▶ 解析対象集団

経済的解析は 5 歳未満の小児集団を対象としている。

他の個人が接種されたことによる非接種個人の間接的保護 (集団免疫) を考慮した場合の接種による影響を受ける集団は、申請者がこの年齢群のみで提案した評価に含まれている。この年齢以降、成人、特にロタウイルス性胃腸炎のリスクがある高齢者に対する集団免疫の影響が考慮されていない。

▶ 比較された戦略

下記の戦略が比較されている：

- 6カ月齢未満の乳幼児の定期接種、接種率 75%
- 無接種

3.2.2 構造選択に関する批判的解析

▶ 経済的解析及び結果の評価基準選択

疾患が生活の質に影響を及ぼす場合、結果の評価基準として QLAY を組み入れた費用・有用性解析タイプの選択が HAS の方法論指針 (HAS, 2011) に適合する。

HAS の方法論指針 (HAS, 2011) の勧告に従い、寿命延長に関する結果の評価基準に基づく費用・有効性解析によって費用・有用性タイプの解析が補足されている。

しかし、この疾患では死亡数が少なく、感染が急性であるため、接種によって減少する胃腸炎の数、入院数、及び死亡数に基づく費用・有効性タイプの解析によって標準的な費用・有用性解析を補足するのが適切である。この解析は、CEESP が申請者に求めたものではなく、企業が提出したものではなかった。

▶ 視点

集団的視点を選択することは HAS の指針に適合している。疾病保険の視点で提案された結果は見解で提示されていない。

▶ 解析対象期間及び割引

主解析で採用されている割引率は HAS の勧告に適合している。

最終感度解析は、HAS の要求に応じて、0%、2.5%、5%及び6%の割引率で実施された。

▶ 解析対象集団

経済的解析は5歳未満の小児のみを対象としている。しかし、これは集団全体について実施されたシミュレーションに由来する。集団全体における動的伝達モデル選択の影響を推定するため、申請者は、動的モデルと同じパラメータを組み入れた5歳未満の小児集団で静的モデルに由来する補足的な結果を得ることによって動的モデル固有の効果及び間接的保護効果を推定している。

▶ 比較された戦略

公的決定を支援する目的では、申請者が定めた目的は部分的回答しか決定者に提供しない。その理由は、実施された解析では小児における急性胃腸炎又はその有害な結果に対する各種戦略の効果を判定できないからである。

措置の目的：

- CSHP 及び HCSP が推奨する経口水分補給液の処方強化すること、又は
- 国民栄養健康プログラムに由来する「母乳授乳措置計画」報告書で推奨されている母乳授乳の奨励を目的とする。
- 入院幼児における院内感染の予防を目的とする。

競合戦略として適切と思われる。さらに、これらは原因ウイルスの如何を問わず胃腸炎に対して有効な方法であり、授乳に関して健康の短期及び長期的効果も得られる。

申請者は、これら戦略を考慮していない理由として、モデリングの妥当性を裏付けられる信頼できるデータが不足していることを挙げ、また、以前のキャンペーンの限界として判断された影響を考慮している。

さらに、解析は、利用可能なもう一つのワクチン (Rotarix®) を比較していない。

申請者は、RotaTeq®と Rotarix®の有効性の同時評価を行っていない理由を挙げている：

- 2012年の体系的総説、Cochrane (Soares-Weiser et al 2012) に基づいて実施された最近のメタアナリシス (Takeuchi 2014) の結果によれば両製品の有効性が同様であると思われること。競合ワクチンで要求されている価格に関する情報が存在しない。この2種のワクチンの臨床有効性を直接比較した比較臨床試験が存在しない。
- 疫学的背景の異なる参加国、対象集団の適格性基準、追跡期間、ロタウイルス性胃腸炎の重症度の定義、及び採用された判定基準を考慮すれば、各ワクチンのプラセボ比較対照試験に基づいて2種のワクチンの臨床有効性を比較するのは不可能である。

これらの要素を考慮し、申請者はこれらワクチン間に接種計画の費用の差が存在しないと予想している。

3.3 モデリング

3.3.1 申請者の提示するモデリング

▶ モデルの構造

モデルのタイプ

解析では2つのモデルが組み合わされている。

最初の疫学的モデルは、(感受性 - 感染性 - 免疫 - 感受性) タイプの動的伝達モデルである。このモデルはロタウイルス感染の伝達及び感染に起因する各種疾患への進行を記述する。

これは、接種を受けていない個人が接種を受けた個人から間接的保護を受けるという集団免疫を考慮している。

このモデルは、最初、米国で開発され (Pitzer et al 2009)、次いで改良され、英国で医療経済解析に使用され (Atkins et al 2012)、最後にフランスの状況にあわせて調整された。

このモデルは、生涯における複数感染数 (1回目エピソード、2回目エピソード、最後のエピソード)、重症度、感受性の高い年齢などに基づいて感染のリスクを考慮でき、2年毎のリズム (弱い流行シーズン後の強い流行シーズン) を有するロタウイルス感染の季節的特性を組み入れている。

疫学的モデルは2つの基本的原則によって構成される：

- シミュレーション対象集団の人口統計学的特性を定義し、個人が一つの年齢クラスから他のクラスに移行する方法を記述する人口統計学的モデル。このモデルは19の年齢群 (0~2歳から65歳以上まで) に従って集団を分割する。

- ロタウイルス感染の伝達及び進行、すなわち、年齢群におけるロタウイルス感染（重症又は交絡するすべての重症度を含む）の発現を記述する。ある年齢クラスの個人が感染する割合として定義される感染力は、ある年齢群で時点 t において感染した個人の数、この年齢クラスの個人が他の年齢クラスと接触する割合、及び接触した個人間の伝達確率の積である。このモデルは、欧州の 8 ヶ国（ベルギー、ドイツ、フィンランド、英国、イタリア、ルクセンブルク、オランダ及びポーランド、プロジェクト POLYMOD）に由来する試験（Mossong et al 2008）から開発された接触マトリックスによって構成されており、異なる年齢群の個人間に存在し呼吸器伝達又は密接な接触によって疾患の伝達の病原体の拡散を招く可能性がある社会的接触を確立でき、関連の確率を求めることができる。

第 2 の経済的モデルは決定樹タイプであり、0~5 歳の小児における重症度別のロタウイルス性胃腸炎の数に関する疫学的モデルからの結果を組み込んでいる。各症例に受診、入院、救急科受診、院内感染、及び死亡の確率が適用される。

衛生コンパートメントの記述

疫学モデルに組み込まれた衛生コンパートメントを以下に示す。

各感染は完全免疫期間（4 つの低下率シナリオに従う）にわたって追跡され、次いで、感染に対する不完全免疫が付与され、各エピソードで免疫が強化される。接種によって個人は、感染状態 (I) を通過することなく、感受性状態 (S) から免疫状態 (R) に直接移行する。

有効なワクチンの各投与によって自然感染と同様の保護が得られる。

接種によって得られる保護レベルは、各用量が有効か否かの確率に依存する。無効な場合、追加免疫が得られない。

図 1. 疫学モデルの衛生コンパートメント

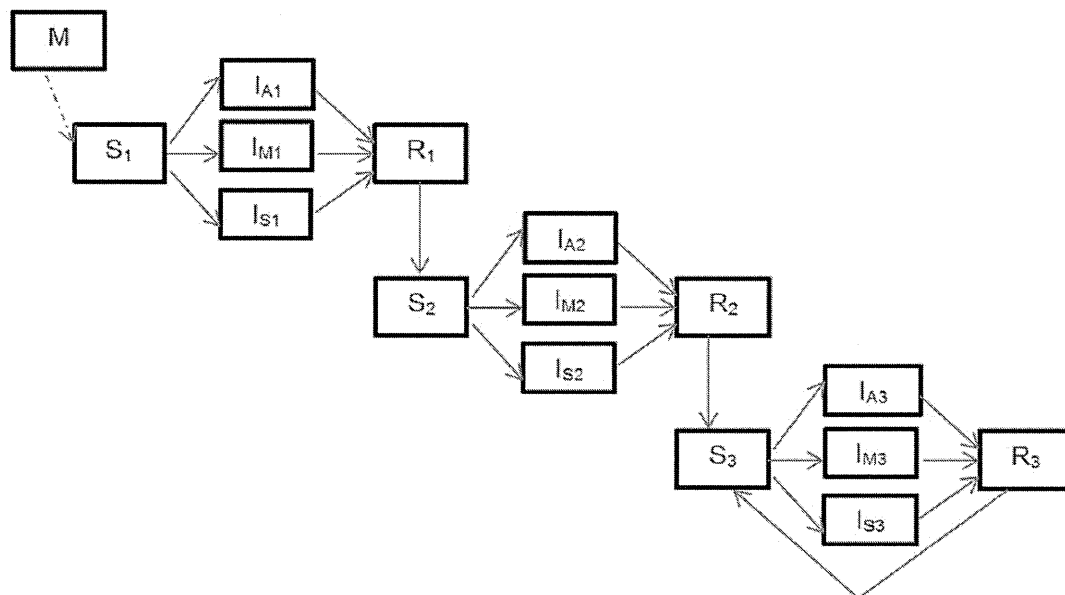


図 1：動的疫学モデルの状態図。矢印は、起こりうる状態間の移行を示す。ヒトは出生時に母子免疫を獲得する（状態 M ）。この母子免疫は徐々に弱まり、感受性状態へと移行する（ S_1 ）。続く RVGE 感染は、無症候性（ I_{A1} ）、軽度（ I_{M1} ）、または重度（ I_{S1} ）となりうる。感染から回復したヒトは一時的に免疫を獲得する（ R_1 ）。この免疫は徐々に弱まり、二次感染または続発感染によって感染が繰り返される。

モデルの単純化主仮説

疫学モデルは、5 歳未満を除き、集団の一定数（閉じたコホート）の出生率及び死亡率が同じであるとみなしている。さらに、65 歳以降の死亡のみが考慮されている。

さらに、このモデリングは、HAS の要求に反して、ワクチンに伴う腸重積のリスク増大を主解析に含めていない。申請者は、これまでのモデルはいずれも腸重積のリスクを考慮していないという理由でその選択を正当化し、また、有用性低下及び関連費用に関するフランス及び欧州のデータが存在しないことを考慮し、急性腸重積のリスクの理論的費用を補足的解析に組み込み、接種後の追跡費用が加算された。申請者は、接種に伴うリスク増大が極めて小さく（100000 例あたり 6 件）、費用及び有用性に関する影響はおそらく軽微であると考えている。川崎病のリスクはシミュレーションに組み入れられていないが、これまでのところ、接種に伴うリスク増大は確立されていない。

このモデルは、すべての接種で 3 回の投与が行われると想定している。

このモデルは、ロタウイルス株又は他の感染性胃腸炎の原因に対して生態学的影響を及ぼさないと想定している。

サイクル持続時間

対象なし

▶ シミュレーションされた集団

シミュレーションされた集団はフランス人集団と一致する (0~65 歳以上の女性及び男性)。

シミュレーションは、異なる集団、すなわち接種集団 (75%の一定接種率) 及び無接種集団について実施されている。

▶ 確率の推定

ワクチンの有効性は、用量 (動的伝達モデルに必要) あたりワクチン有効性及び種々の仮説に従って免疫減少率を定義するモデルから推定された。このモデルは、2 つの流行期後に、推定有効性データに基づいて発表されている臨床試験で補正された。

疫学モデルにおける推定パラメータを下表に示す。

表 2. 疫学モデルのパラメータ

パラメータ	記号	基準解析値			全体的感度解析で使用された分布 (拡大)	情報源
初期集団サイズ (百万)	N	65.63			均一 (65.6~68.8)	(米 国 勢 調 査 局 2013)
出生率 (年間住民 1000 人あたり)	f	12.8			正規 (12.8~0.08)	
感染症例における重症度の確率	d	GEARV				(Pitzer et al, 2009;
		無症状	中等症	重症		
最初の感染		0.53	0.34	0.13		Velasquez et al 1996)
後続感染		0.75	0.22	0.03		
65 歳以下の後続感染		0.8	0.2	0		推定
65 歳以上の後続感染		0.4	0.3	0.3		
感染期間 (日)	1/γ					(Pitzer et al, 2012)
最初の感染		7				
後続感染/無症状		3.5				

パラメータ	記号	基準解析値				全体的感度解析 で使用された 分布 (拡大)	情報源	
関連感染	ρ	GEARV					(Pitzer et al, 2009)	
		無症状	中等症	重症				
		0.1	1.0	1.0				
		0.1	0.5	0.8				
その後の 相対的感受性 :	σ						(Velasquez et al, 1996)	
最初の感染		0.62				均一 (0.56~0.68)		
後続感染		0.37				均一 (0.34~0.40)		
季節的偏り (ラジアン)	θ	1.355					推定	
季節的振れ幅	A	0.0685					推定	
免疫持続期間 (月)	$1/\omega$	シナリオ					(Pitzer et al, 2009)	
		A	B	C	D			
母体抗体		3	3	3	3			
最初の感染		4.5	9	18	27			
後続感染		6	12	24	36			
感受性率 (接触後の 感染確率)	b	シナリオ					推定	
		A	B	C	D			
0~6 ヶ月		0.275	0.278	0.283	0.286			
6~24 ヶ月		0.489	0.497	0.516	0.525			
24~60 ヶ月		0.096	0.109	0.134	0.146			
5~65 歳		0.009	0.009	0.009	0.009			
65 歳超	0.017	0.017	0.017	0.017				
曝露あたり ワクチン用量の 有効性	r	シナリオ					推定	
		A: 0.402						均一 (0.351~0.453)
		B: 0.383						均一 (0.326~0.439)
		C: 0.371						均一 (0.312~0.430)
		D: 0.369						均一 (0.311~0.420)

パラメータ	記号	基準解析値	全体的感度解析 で使用された 分布 (拡大)	情報源
接種率	Ø	0.75		(Melliez et al, 2008)

*65歳超における推定感染リスクは、重症感染症例では0.3~0.37であり、感受性に依存し、65歳超の個人と他者の接触にも依存する。この年齢クラスでは感染数が少なく、モデルの真正性を裏付けている。

経済的モデルに関して、使用資源数を症例数で割ることによって接種以外の資源使用を必要とする症例の割合が推定された。接種のシミュレーションでは、この割合が、疫学モデルによってシミュレートされた症例数に適用され、胃腸炎症例のために消費される資源に関する補足減少因子が接種モデルに加えられた。接種戦略におけるこの補足減少因子は、申請者により、臨床試験における症例数減少度を上回る資源消費量減少度の所見によって説明されている。

3.3.2 モデリングに関する批判的解析

▶ モデルの構造

モデルのタイプ

動的伝達モデルは、無接種の個人が他者の接種によって受ける保護を組み入れている。申請者によれば、RotaTeq®を評価するための動的モデルの選択は、ロタウイルスに対するワクチンの評価における唯一の方法であり、より一層、真実を反映している。これは、ワクチンにとって有利になる可能性のある選択である。なぜなら、他の評価対象特性について同様の仮説を採用すると、静的モデルから推定するRDCRはもっと高くなるからである。

申請者は、どの接種率から無接種集団に対する間接的保護効果が得られるのかを明示していない。申請者は、低い接種率（40%台）でも集団免疫効果が認められるとしているが、予想される間接的効果の範囲を明示していない。

このモデルでは接種率漸増をシミュレーションできない。

衛生コンパートメントの記述

記述されているコンパートメントは疾患の自然経過と一致する。

モデルの単純化主仮説

申請者は、不完全接種の症例を考慮しないことを選択したのは不完全接種の場合の中期及び長期有効性データが存在しないため及び製品概要に適合しない戦略を評価しないことを望んだためであると説明しているが、費用が1/3減少すると効果が1/3未満しか低下しないことを考慮すれば、さらに有効性が高くなる可能性がある。完全接種計画を選択しても、無接種と比較してPDCRが減少することはない。

標準シナリオでワクチンに伴う腸重積のリスク増大を考慮していないのは、これまでに RotaTeq®ワ

クチンの安全性に関して得られた知識を反映していない。ワクチンの副作用の費用（接種後追跡費用の増加）のみがシナリオにおける解析の対象であり、推定の妥当性を除き、ほとんどPDCRに影響を与えない。接種に起因する急性腸重積（IIA）の発現率（100000人あたり5.6件）は低いものの、フランスの調査（Fosto et al 2012）によれば30%の症例が外科的治療を必要とし、乳児及び介護者の生活の質に大きな影響を及ぼす。

使用された接触マトリックスは欧州の調査データに基づいているが、フランスのデータを含んでいない。このマトリックスは、特に、呼吸接触又は接近接触によって病原体を伝達する可能性がある異なる年齢群の個人間の社会的接触のみを対象としている。糞便経口ロタウイルス伝達の特定状況や特に5歳未満の年齢群では、POLYMOD試験の方法論に関して、この欧州マトリックスの妥当性及び適用可能性に対する異論があるかも知れない。しかし、疫学モデルは、フランスで監視網によって5つの年齢カテゴリに従って収集された急性胃腸炎の発現率データに基づいて補正された。このデータはロタウイルスに起因する毎月の症例の割合を年齢カテゴリ別に検討したものである。

シミュレーションの基礎となったコホートは、集団サイズが一定の閉じたコホートである。人口統計学的モデルは、フランス人集団の死亡率データに従って補正されていない。

サイクル持続時間

対象なし

▶ シミュレーションされた集団

シミュレーションされた集団により、年齢の如何を問わず、集団内のウイルス伝達を考慮できる。

▶ 確率の推定

接種率に関して、申請者はモデルにおける間接的効果のシミュレーションの基になる接種率を示していない。しかし、補足的解析により接種率40%のシミュレーションで非接種個人における感染減少を推定できることを証明できるが、接種率90%のシミュレーションによる間接保護でもウイルス根絶を予想するには不十分である。

申請者は、接種率漸増についてシミュレーションしていなかった。しかし、申請者は、接種率がPDCRにあまり大きな影響を及ぼさないことを考慮し、このシミュレーションによって結果がほとんど変化しないと示唆している。

基準解析で採用された接種率は75%であり、HCSPの指示に従って実施された経済的評価でシミュレーションされたものである。請者によれば、「高い接種率は欧州の特定国（フィンランド、英国、ベルギー）で見られる」。

経済的評価は感染性胃腸炎全体に占めるロタウイルス性胃腸炎の割合を考慮していない。したがって、全感染に対する接種の相対的効果を考慮していない。

疫学的モデルは、中等症及び重症急性胃腸炎ならびに救急治療施設収容の発現率に関する入手可能な最近のデータから補正された。このモデルに用いられた死亡率は固定されている。したがって、その補正は、最近のフランスにおける急性胃腸炎に起因する年間小児死亡数（約8%）の減少を考慮していない。ロタウイルスに対する接種プログラムを実施している国で収集された所見も考慮していない。