

要約

略語	374	
1. CEESP の見解		374
1.1 試験の目的及び背景	374	
1.2 HAS の方法論勧告に対する医療経済評価の適合性	374	
1.2.1 費用・有効性解析	374	
1.2.2 予算に対する影響の解析	375	
1.3 有効性に関する CEESP の結論	376	
1.4 補足的データ	377	
2. 別紙 1 - 申請の背景		377
2.1 申請目的	377	
2.2 背景	377	
2.3 申請対象製品及び適応	378	
2.4 治療戦略における位置	379	
2.5 市販承認の経緯	379	
2.6 払い戻しの経緯	379	
2.7 標的集団	379	
2.8 批判的解析の補足文書	379	
3. 別紙 2 - 有効性モデルの詳細な批判的解析		380
3.1 申請された医療経済試験の目的	380	
3.1.1 企業の提案する目的	380	
3.1.2 目的の批判的解析	380	
3.2 評価に関する構造選択	380	
3.2.1 企業の提示する構造選択	380	
3.2.2 構造選択に関する批判的解析	382	
3.3 モデリング	384	
3.3.1 企業の提示するモデリング	384	
3.3.2 モデリングに関する批判的解析	387	
3.3.3 企業が提示した健康に関する結果の評価	389	
3.3.4 健康に関する結果の推定の批判的解析	391	
3.4 費用の指標及び評定	392	
3.4.1 企業の提示する費用の評価	392	
3.4.2 費用の評価の批判的解析	395	
3.5 結果の提示及び感度解析	399	
3.5.1 企業によるプレゼンテーション	399	
3.5.2 結果の提示及び感度解析に関する批判的解析	404	
4. 別紙 3 - 批判的解析の概要		406
5. 別紙 4 - 企業との意見交換		408
参考資料	413	

略語	
AMM	市販承認
CSHPF	フランス公衆衛生審議会
EGB	一般医受給者標本
ENC	全国費用尺度
GACAH	病院原価計算改善グループ
GEA	急性胃腸炎
GEARV	ロタウイルス性急性胃腸炎
HAS	フランス高等保健機構
HCSP	公衆衛生高等評議会
MG	一般医
PMSI	情報システム医療化プログラム
RDCR	差分費用対効果比
RV	ロタウイルス
SRO	経口水分補給液
VBA	ビジュアルベーシック解析

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の予防を目的とする 6～24 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 (Rotarix®) の有効性を無接種と比較して評価する。この評価は、企業がレベル III の ASMR を要求す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。

フランスでは、同ワクチンは医療機関向けに 2006 年 5 月 29 日に発売された。現時点では、同ワクチンは疾病保険による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療経済的評価に基づいていた。

今回の申請は、臨床的論拠及び疫学的論拠に基づき、「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すべきである」旨を明示した 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 HAS の方法論勧告に対する医療経済評価の適合性

1.2.1 費用・有効性解析

経済学的評価は、ロタウイルス流行の状況で「フランスにおけるロタウイルス性胃腸炎 (GEARV) の予防を目的とする 6～24 週齢の乳児の能動免疫」を適応とするヒトロタウイルス RIX4414 株弱毒性生ワクチン (Rotarix®) 接種と無接種を比較する。

有効性解析は HAS 勧告に照らして妥当であるが、大きな問題点がある。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、差分費用対効果比の不確実性を大いに高める。問題点は以下に関する

るものである：

- 考慮された解析対象期間とロタウイルス重症度推移の関係
- モデリングで腸重積が考慮されていない
- 有用性低下に関する「強力な仮説」及び結果に対するその影響
- 有用性低下に関して利用可能な他の情報源を用いた有用性に関する感度解析が行われていない。

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、予算に対する影響に関する解析に組み入れる申請資料の選択は企業の判断に任されている。この申請資料では、企業は予算に対する影響に関する解析を提出しなかった。

1.3 有効性に関する CEESP の結論

割引率を 4%、コホートを乳児 800000 例、完全接種計画（2 回接種）の要求公定価格 TTC を ████████ ユーロとすれば、Rotarix®接種と無接種戦略を比較した差分費用対効果比は 24413 ユーロ/QALY、獲得寿命あたり 86580 ユーロである。

ワクチンの要求価格は一様ではなく、経済的評価の結果に影響を及ぼす：企業が要求する価格と比較して承認価格が 50%低ければ Rotarix®による接種戦略が優勢になる。結果に関する不確実性の原因となる他のパラメータは、GEARV 発症確率として表れるロタウイルス流行の程度、有用性、割引率及び入院費である。

CEESP は、短期間（3 年又は 5 年）の経済的評価で十分であり、ロタウイルスの重症度推移及び HCSP の採用した期間と一致すると主張している：5 年後以降は事象も費用も観測できない（5 年後より後におけるモデルの唯一の利益は、接種によって避けられる可能性があるが非常に低い死亡率である）。解析対象期間を 5 年にすると差分費用対効果比は 32124 ユーロ/QALY に増加する。CEESP は期間 3 年の結果が提示されていないことを残念に思う。

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すべきである」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、しかも着実に低下している¹⁴。
 - ▷ 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¹⁵、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。

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 回接種、Rotateq®では 3 回接種）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すべきである。

¹⁴ 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の払い戻しリスト掲載後に認められる。

¹⁵ 症例数は、発現率を 5.6/100000、新生児コホートを 800000 人、接種率を 75%とすれば、年間 34 件と推定される。

さらに、CEESP は、フランスで乳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るべきであり、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強化後の致死率低下を考慮すべきである。

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ことが望まれる。

2. 別紙 1 - 申請の背景

2.1 申請目的

この経済評価は、フランスにおけるロタウイルス感染性胃腸炎（GEARV）の予防のための 6～24 週齢乳児の能動免疫を適応とする Rotarix®ワクチンの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及び諸公衆サービスが使用する承認医薬品のリストへの収載申請で実施された。GlaxoSmithKline 社は、この適応に関して、HCSP が 2013 年 11 月 29 日付け見解で提案した GEARV 治療戦略におけるレベル III の ASMR を要求している。

2.2 背景

急性胃腸炎（GEA）は、ほぼ常に、ウイルス、細菌又は真菌による感染に起因する。ロタウイルス（RV）はウイルス性 GEA の主因であり、小児における感染性急性下痢症例の 30～40%を占める。ロタウイルスは、特に乳児及び幼児における GEA の一般的な原因である。

GEARV の主標的は 6 ヶ月～2 歳の乳児であり、5 歳までにすべての小児がロタウイルスに少なくとも 1 回感染すると考えられている。

GEARV は他のウイルスより重症 GEA を伴うことが多く、入院を必要とすることが多い。感染小児 50 例のうち約 1 例が病院環境での治療を要する急性脱水を伴う重症疾患を発症する。GEARV は冬期（12 月～1 月）に季節的ピークを有する。フランスでは、5 歳未満の小児におけるロタウイルス感染による年間死亡数は平均 13～14 件と推定されている。すなわち、フランスにおける GEARV の致死率は極めて低い。さらに、HCSP は、PMSI 及び Capi-CD データベース検索からの推定によって 1999 年～2010 年に GEARV による死亡数が大きく減少したことを証明できた。

また、ロタウイルスは小児科における院内感染の主な原因であり、その発現率は冬期に 8.1%に達することがある。特に 2 つの年齢区分が問題である：新生児科及び蘇生科に入院した新生児、ならびに小児科に入院した乳児（情報源：HCSP 報告書、2013）。

2010 年に HCSP は、6 ヶ月未満の乳児のロタウイルスワクチン接種を勧告しない旨のフランス公衆衛生審議会（CSHPF）の 2006 年の見解を確認した。すなわち、ウイルス性急性胃腸炎による入院の 1/3 がロタウイルスに起因し、ロタウイルス感染に起因する死亡数は年間 13～14 件であった。さらに、GEARV 予防法には改善の余地があった。

その後、複数の国が接種スケジュールにロタウイルスワクチン接種を導入したことから、実生活におけるワクチンの有効性及び安全性に関する新たなデータが得られた（表 1）。

表 1. フランスと最も比較可能な諸国における Rotarix® の接種、価格、払い戻し - 情報源：企業 - 経済的利益要約、2014 年 2 月及び治療的利益の Note、2014 年

	払い戻し	PFHT (ユーロ) 開業医	新生児集団 サイズ (3)	コメント
ドイツ (1)	はい (2013 年 7 月の見解)	44.90	671 000	100%払い戻し
スペイン	いいえ		456 778	市販されていない
イタリア	部分的	50.00	546 607	21 地域中 10 地域で払い戻し
英国 (2)	はい (2013 年 9 月)	50.48	812 970	接種センターが無料接種
ベルギー	部分的	63.83	127000	85%払い戻し
ギリシャ	部分的	37.87	104000	70%払い戻し

(1) : 適用された変化率 : 1.22-ドル価格 : 41.38、(2) : 割引率 6%は含まれていない (2.69 ユーロ)、(3) : INED 2012) 1)

これらの新たなデータに基づき、HCSP はフランスの接種スケジュールへのロタウイルスワクチン接種の組み入れの有用性を再評価することになり、2013 年 11 月に、ワクチン価格に基づく「費用/有効性比が好ましい」ことを条件として、市販承認の適応に従うフランスにおける 6 ヶ月未満の乳児への定期接種に対する賛成見解を発表した。

2.3 申請対象製品及び適応

Rotarix®は、ロタウイルスのヒト株 G1P1A P [8] に由来し、単価弱毒化生ワクチンであり、ロタウイルス感染に起因する胃腸炎を予防するための 6~24 週齢の乳児の能動免疫を適応とする。

遺伝子型 G1 の株が最も多い (欧州、米国及びオーストラリアではロタウイルス感染の 70%が G1P [8] 株に起因する)。遺伝子型 P [8] は、遺伝子型 G3、G4 及び G9 を含む循環株の大半と共通している。

接種後に形成される免疫により、G2P [4]、G3P [8]、G4P [8]、G9P [8] などの他株に起因する胃腸炎に対して有効な交差保護 (又はヘテロタイプ) が得られる。G1P [8]、G2P [4]、G3P [8]、G4P [8]、G9P [8] の 5 株は、フランスにおける株の 90%以上を占める。

Rotarix®は経口ワクチンであり、2 回接種される。

Rotarix®の市販承認では 3 種の製剤が用意され、うち 2 種が即時使用可能製剤である :

- 経口懸濁液調製用溶媒で再懸濁する粉末
- 経口投与用プレフィルアプリータ入り飲用懸濁液
- ソフトチューブ入り飲用懸濁液

現時点では、フランスでは「プレフィルアプリータ入り飲用懸濁液」のみが市販されている。

企業は、XXXXXXXXXXユーロ/1 回量 (TTC) の価格を要求している。すなわち、接種に必要な 2 回量では XXXXXXXXXXユーロ (TTC) である。Rotarix®の予想年間売上高は発売 3 年後で XXXXXXXXXXユーロ HT と推定された。

2.4 治療戦略における位置

現在フランスでは、GEARV の予防を適応とするワクチンは払い戻しされていない：市販承認を得た 2 種のロタウイルスワクチン (Rotateq®及び Rotarix®) が市販されており、2006 年から払い戻しされていない。

接種以外の GEA 予防法が可能である：

- ▶ 経口水分補給液 (SRO) は、早期投与すれば、脱水の治療及び重症型 GEARV を予防できる。GEARV の冬期流行の程度は調査対象の最後の 3 シーズンが最大であったが、2003 年以降に認められた死亡数の顕著な減少は乳児 GEA のプライマリケア改善が一因となっている可能性があり、2003 年に経口水分補給液への払い戻しが同時に開始された。
- ▶ 母乳授乳もロタウイルスに対する新生児の免疫保護に重要な役割を果たしている。母乳授乳は国民栄養プログラムからの報告書「母乳授乳計画」で推奨されている。
- ▶ 有効な製品によって手指、表面及びトイレの洗浄を改善すれば院内感染のリスクが軽減される（手指：アルコール水溶液、表面及びトイレ：界面活性 - 消毒剤、各室に個々の材料を配備）。

2.5 市販承認の経緯

欧州では、ロタウイルス感染に起因する胃腸炎の予防を適応として Rotarix®製剤「経口溶液用粉末及び溶媒」が 2006 年 2 月 21 日に市販承認を取得した。フランスでは、2006 年 5 月 29 日以来、同ワクチンは医療機関で使用されている。同じ適応で削形「飲用懸濁液」への市販承認拡大が 2008 年 9 月 1 日に行われた。2010 年にフランス当局は、ワクチン中の 1 型ブタサーコウイルス DNA の存在の影響を評価するため、Rotarix®の使用を一時的に中断した。Rotarix®の最後の市販承認更新は 2011 年 1 月 24 日に行われた。

2.6 払い戻しの経緯

Rotarix®は、評価時点では、被保険者払い戻し可能医薬品のリストに記載されておらず、団体又は公共サービスによる使用承認医薬品リストにも記載されていない。参考として、Rotarix®の払い戻し率は、ドイツで 100%、ベルギーで 85%、ギリシャで 70%である。

2.7 標的集団

HCPS の提案する接種対象は全乳児である。したがって、標的集団のサイズは新生児コホートのサイズである。年間約 800 000 人の乳児が定期ロタウイルスワクチン接種を受ける可能性がある。

2.8 批判的解析の補足文書

HAS に提出された 3 文書により批判的解析を考証できた：

- 技術報告書：「Rotarix®、ヒトロタウイルスワクチン (RIX4414 株、生弱毒化)」の医療経済的評価、2014 年 2 月
- プレゼンテーション報告書
- 経済モデルの Excel フォーマット電子バージョン「ROXANNE、ロタウイルスワクチンの経済的価値の評価」 この電子バージョンは、確率論的感度解析を含んでいない。

補足的文書は提出資料でも提供された：

- 経済的利益報告、2014 年 2 月
- 治療的利益報告、2014 年 2 月

- 企業が引用した公表文献

技術的質問のリストを企業に送り（別紙 4）、それに対する文書による回答が 2014 年 5 月 7 日に提出された。

批判的解析は技術的質問に対する企業の回答を考慮している。

この解析は、現行の方法論的指針に関する経済的評価の適合性を評価する（HAS, 2011）。これは別紙 2 で詳述されている。

3. 別紙 2 - 有効性モデルの詳細な批判的解析

3.1 申請された医療経済試験の目的

3.1.1 企業の提案する目的

試験の目的は、生涯に対する臨床的及び経済的影響を指標として、フランスにおけるロタウイルス感染に起因する胃腸炎（GEARV）の予防のため乳児に使用される Rotarix®ワクチン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

経済的評価の目的で比較対照（特に接種以外の戦略）の選択が言及されていない。

3.2 評価に関する構造選択

3.2.1 企業の提示する構造選択

▶ 経済的解析及び結果の評価基準の選択

提示された経済学的評価は、費用・有用性タイプの基準解析による Rotarix®ワクチンの有効性解析である。ロタウイルス感染予防の目的は GEARV に伴う病的状態の軽減である。先進国ではロタウイルスに起因する死亡率は低い。したがって、企業は、基準解析における費用・有効性の評価の使用を適切に推定しなかった。

GEARV 症例における乳児に対する有用性低下の指標は複雑と思われる。有用性低下を測定するために標準化された 2 種の方法（EQ-50 及び健康有用性インデックス）が存在するが、これらアンケートへの記入は困難を伴う。企業は代理指標の使用を提案している。

獲得 QALY あたり費用に関する有効性が評価されていない。

▶ 視点

解析は集団視点に従って実施された。

▶ 解析対象期間及び割引

すべての結果及び費用を考慮するため解析対象期間が生涯（80 年）に拡大されている。この選択は、フランスにおける最近の平均余命推定値に基づいている（2012 年における出生児の平均余命は男児で 78.4 年、女児で 84.8 年である（国立統計経済研究所）、2013）。

QALY 及び寿命に関する利益は小児の生後 5 年間に集中し、この期間はロタウイルス性胃腸炎のリスクがあると考えられている。同様に、ロタウイルス性胃腸炎及び乳児接種と関連するすべての費用が最初の 5 年間のみで評価されている。企業は、最初の 5 年から後では、接種によって避けられる死亡が唯

一の有用性であると考えている。感度解析は5年及び80年の解析対象期間を含んでいた。
費用及び有益性の割引に年間4%の割合が適用された。

企業は以下を明示している：

- ▶ 2013年9月(Quinet 2013)に公表された未来総局の報告書改訂版は、公的調達の評価のため、リスクプレミアム(2%)を除き、費用及び有益性に対するいずれも2.5%割引率を提案している。
- ▶ HAS 勧告は、最初の30年間は4%、その後は2%の割引率を公的調達に適用することを提案した以前の報告書(Lebegue 2005)に基づいている。
- ▶ 以前にフランスで発表されたロタウイルスワクチン接種の有効性の評価は3%の割引率を用い、補足的感度解析では0%を用いた。

企業は感度解析で0%及び2.5%の割引率を検証した。

▶ 解析対象集団

解析対象集団はフランスにおける全新生児コホートである。国立統計経済研究所のデータ(2012)は、フランスで2006年～2012年に調査された新生児数がフランス本土では786000～802000人、海外県、海外領土を含めると819000～833000人である。

このコホートのサイズは、ロタウイルスワクチン接種を受ける小児800000人に四捨五入された。このコホートは出生から死亡まで追跡される小児によって構成される。

この選択により企業は以下のことを明示している：

- ▶ 接種の間接的利益(接種を受けなかった又は接種不適格の個人の保護)が考慮されていないこと。
- ▶ 単一のコホートに基づいて解析を実施すると定期Rotarix®接種の有効性を評価できること。

▶ 比較された戦略

基準解析は、流行状況でRotarix®について「接種+経口水分補給液+衛生対策と経口水分補給液+衛生対策単独」の比較を定めている。

GEARVを予防できる薬剤は存在しない。接種以外の感染性胃腸炎の予防法は、主に、推奨衛生対策の在宅実施、及び院内感染予防のための病院環境における実施である。ロタウイルス感染予防では、ウイルスの強い伝染性及びほとんどの既知消毒剤に対する耐性のため、有効性に限りがある。

経口水分補給液は、早期に投与すれば、感染の結果、すなわち脱水を予防、治療できる。

GEARVに対するもう一つのワクチンがフランスで市販されている(Rotateq®, 3回接種計画)。このワクチンは、Rotarix®と同様に疾病保険による払い戻しを受けておらず、2%の乳児にしか接種されていない。さらに、HCSPは2013年11月付けの見解で市販ワクチン2種の有効性を同レベルと判断して、いずれか一方による接種を勧告している。したがって、企業は、Rotateq®を代替戦略とせず、治療戦略では2種のワクチンが区別されないと推定している。

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の選択

基準解析は、評価方法として費用・有用性解析を採用している。方法に関するHAS 勧告は、費用・有用性解析では結果の基準として寿命を重み付けなしに用いる費用・有効性解析を体系的に実施しなければならないと明示している。費用・有効性評価を用いた理由が十分説明されていないにもかかわらず、この解析の結果が提示されている。

さらに、有用性の測定は、企業が用いた解析対象集団及び生活の質アンケートに照らし合わせて、複雑であると思われる。解析構造の選択の提示から、これら有用性の推定に用いた代理指標を導入するのが妥当であったであろう。

▶ 視点

集団的視点は方法に関する HAS の勧告に適合している。

▶ 解析対象期間及び割引

解析対象期間として生涯を選択したのは疑問視される。5 年以降の接種では、モデルの利益は接種によって避けられる可能性がある低い死亡の割合のみである。企業が採用した基準解析の最小限の解析対象期間は 5 年である。ロタウイルスが出生から 5 歳までの小児を標的としていることを裏付けるため、及び 2013 年の HCSP の最終報告書に採用されている解析対象期間 3 年が妥当ではないと主張するため、2 つの基準（WHO の週刊疫学記録、2013 年 2 月）及び疫学調査（技術報告書で引用）が挙げられている。

しかし、用いられた説明は HCSP が採用した試験の解析対象期間の妥当性を覆すものではない。例えば、高所得国でも（WHO 2013）、最初のエピソードは 2~5 歳より前に発現することが少なくなく、ほとんどの場合、乳児の罹患率が最も高い（症例の 65% が 1 歳未満の乳児）。

「生涯」より短い期間（5 年又は 3 年）が基準解析のために採用された理由は、5 歳以降では事象も費用も見られないからであると思われる。期間 5 年の解析のみが提出された。期間 3 年の感度解析を実施すべきであった。

技術的質問に対する回答に HAS 指針の最新バージョンによって提案されている割引率（4%）を組み入れる際に、基準解析が改訂された。逆に、割引率 3% 及び 5% に従う感度解析は提出されなかった。

▶ 解析対象集団

基準解析の対象集団は、試験で検討された介入によって健康が直接的影響を受けた個人全例である（フランスでロタウイルスワクチン接種を受ける新生児の完全コホート）。

健康に対する間接的影響を受ける個人（接種を受けず、集団免疫が形成され接種不適格の未成年者及び成人）は解析で考慮されなかった。検討された介入によって健康が影響を受ける可能性のあるこれら個人が解析に組み入れられなかった理由は十分に説明されていない。同様に、この部分集団を考慮しなかったことが RDCR に関する不確実性に及ぼす影響も説明されていない。

▶ 比較された戦略

比較された戦略は、Rotarix®+衛生対策+経口水分補給液及び衛生対策+経口水分補給液として提示されている。実際に比較された戦略は、Rotarix®接種と無接種である。モデルの結果に伴う不確実性に及ぼす衛生対策強化の影響に関する考察を提出できたはずである。

Rotarix®に対する比較対照として Rotateq®ワクチン（Rotarix®の競合製品）を提案するのも妥当であったであろう。企業は、この 2 種のワクチンの間に比較有効性データが存在しないことを示している。しかし、Rotateq®を考慮していないことは詳細に説明することができたはずである。少なくとも、2 種

のワクチンの主軸試験の重症度、資源利用、有効性評価基準に関する差を説明すべきである。

ロタウイルスワクチンの経済的評価に関する体系的総括は報告書に組み入れられなかった。Aballea et al. (2013) は、ロタウイルスワクチンの経済的評価に関する最近の文献の総括を提案している。特に、彼らは、2 種のワクチンが無接種と比較した 13 試験及び Rotateq® と Rotarix® を比較したアメリカのデータに関する 1 試験 (Weycker, 2009) が存在すると述べている。これら試験の結果及び限界を説明すれば Rotarix® と Rotateq® を比較する経済評価の困難さをさらに考証できたであろう。

3.3 モデリング

3.3.1 企業の提示するモデリング

▶ モデルの構造

モデルのタイプ

企業は「ROXANNE」という名のモデルを用いている。これは、新生児コホートのみの転帰をシミュレートするマルコフの静的モデルである。このモデルによって Rotarix® による定期接種の有効性を評価できる。このモデルを用いて得られた RDCR は接種率に依存しない。このモデルの最新版は、トゥールコワン大学の感染性疾患・旅行者科、INVS、国立衛生医学研究所の U707 ユニット、CNRS の URA362、リール大学内科の EA 2694、及び CHRU の医学情報・疫学・衛生経済科によって構成されるチームが最初に開発したモデルの EXCEL フォーマット改良版として提示されており (Melliez 2005, 2008)、その結果は、2006 年に発表された 6 ヶ月未満の乳児におけるロタウイルスワクチン接種に関する CSHPF 及び HCSP の見解で言及されている (CSHPF 2006, HCSP 2010)。

健康状態の明細

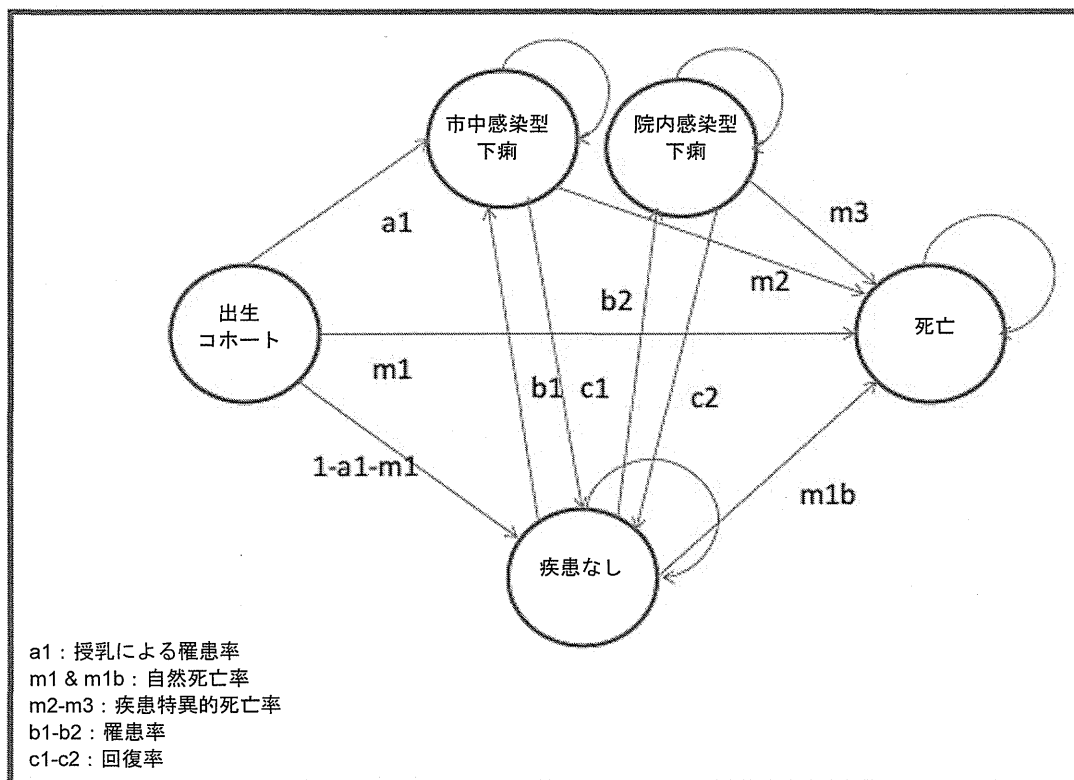
企業によれば、ロタウイルス性胃腸炎発現リスクは生後 5 年間に集中している。2 つの感染モードの可能性があり：市中感染及び院内感染。胃腸炎症状を示さない小児は、健康状態「非感染」にまとめられている。

ROXANNE モデルは、相互排他的な明確に異なる 5 種の健康状態を採用している：

- 乳児コホート
- 市中感染
- 院内感染
- 無感染
- 死亡

これら健康状態を図 1 に示す。このモデルを補足して、小児の開業医プライマリケア受診、救急受診、及び入院を考慮し、ロタウイルス感染の治療を記述した決定樹が開発された。

図 1. ロタウイルス感染の影響の図。情報源：技術報告書：医療経済的評価、2014年2月



構造及び健康状態に関する単純化主仮説

第 1 の仮説は、病歴及び健康状態の推移を表す単純化記述を考察することである。これは、発現率、年齢群別の感染リスク、ある状態から他の状態への移行の力学について十分な情報を提供する疫学データが不足していることによって説明される。

ロタウイルス感染の疫学に関する時系列データが存在しないことを考慮し、第 2 の仮説は、0~5 歳の年齢を記述する 5 コホートの小児に関する横断的データが、5 年追跡した新生児コホートのみにについて行われる時系列観察と同等であるとみなしている。

時間次元及びサイクル持続時間の考慮

ロタウイルス感染は季節性であり、毎月変動すると文献に記載されている (Van Damme 2007; de Rougemont 2011, Parez 2012, 2013)。サイクル持続時間は 1 カ月に固定された。

▶ シミュレートされた集団

モデルは、当初、Melliez (2005, 2008) のモデルに従い、750000 人の新生児のコホートに基づいて構築された。言及されている最新新生児コホートは 800000 人台であり、モデルは最新コホートサイズに応じて提示されている。

▶ 確率

このモデルは、2種の遷移確率、すなわちコホート内個人の年齢に依存しない確率及びコホート内個人の年齢に依存する確率に基づいている。

- コホート内の個人の年齢に依存する確率

遷移パラメータは Melliez のモデルから抜粋され、Melliez がシミュレートしたロタウイルス感染の自然経過 (Melliez 2005) を再現するため補正された。これら遷移確率が各 GEARV エピソードに適用されている。

提示されたモデルは、重症度に応じた GEARV のモデリングを重視せず、むしろ治療システム利用のみを招いた GEARV の遷移をシミュレートしている。モデルは、GEARV 重症度と治療法の相関関係を示す傾向がある疾患の自然経過に基づいて、この選択の妥当性を示す。モデルは以下のことを示す：

- ▶ 経済的視点から重症度を考慮しても正確さが増すわけではない。なぜなら、治療タイプ及びワクチン接種のみが費用に影響を及ぼすからである。
- ▶ 重症度と関連する有用性低下を正確に高い精度で推定できるような試験が存在しないため、この有効性低下は健康状態の評定で考慮されなかった。GEARV に対して提案される治療のタイプに関連する有用性低下のみがモデルで考慮された。

表 2 はコホート内個人の年齢に依存しない遷移確率を示す。

表 2. コホート内個人の年齢に依存しない遷移確率 - 情報源: 企業 - 技術報告書、技術 - 医療経済評価、2014 年 2 月

パラメータ	補正前の値	補正後の値
初回 GEARV 後に医療システム（開業医、救急医）を利用する確率	0.47079	0.47066
医療システムを利用する場合、初回 GEARV 後の開業医（一般医/小児科）で受診する確率	0.99986	1.00000
初回 GEARV 後の最初の開業医受診後に救急受診する確率	0.33981	0.33995
2 回目 GEARV 後に医療システム（開業医、救急医）を利用する確率	0.30000	0.30000
医療システムを利用する場合、2 回目 GEARV 後の開業医（一般医/小児科）で受診する確率	1.00000	1.00000
GEARV のため入院後に死亡する確率	0.00041	0.00041
院内ロタウイルス感染によって死亡する確率	0.00000	0.00000

死亡は市中感染 GEARV と関連し、院内感染 GEARV とは関連しないという仮説が採用された。

- コホート内個人の年齢に依存する確率

モデルの時間的力学は、時間及びコホート内個人の年齢に依存するロタウイルス感染リスクに由来する。コホート内個人の年齢に依存する遷移確率とは、GEARV 発現確率、完全授乳の確率、GEARV 発現後の入院の確率、院内感染の確率、下痢以外の原因による入院の確率、及び死亡の確率である。その値を表 3 に示す。

表 3. コホート内個人の年齢に依存する遷移パラメータ - 情報源：技術報告書：医療経済的評価、2014年2月

パラメータ	補正後の分布
ロタウイルス感染の分布	β法 ($\alpha=1.5$, $\beta=24.2$)
完全授乳の確率	exp法 ($\beta=1.25$)
GEARVの季節性の考慮に関するパラメータ M	0.0374
GEARV発現後の GEARVによる入院の確率	1年目 0.3300 2年目 0.3300 3年目 0.2470 4年目 0.2470 5年目 0.1660
流行ピーク時(6ヵ月)における院内感染の確率	0-10ヵ月 0.031 10ヵ月 0.023 11~59ヵ月 0.015
GEARV以外の原因による入院の確率	1年目 0.010 2年目 0.005 3年目 0.003 3年目超 0
死亡の確率	1年目 0.001225 2年目~5年目 0.000117 その後 INSEE データ

▶ 季節性

Roxanne モデルは GEARV の季節性も季節的変動も考慮していない。同モデルは年間新生児数が均一な単純モデリングを重視している。したがって、厳密には均一ではない当該年度における新生児の季節性及び分布は考慮されなかった。その理由は、モデルへの組み入れが非常に厳しいと思われたためである：時間を要するビジュアルベーシック解析 (VBA) のプログラム開発を要し、Rotarix®の接種計画を考慮できず、特に接種計画を遵守できない。

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

モデルは、Melliez et al.の試験の改良版として提示されている (2005, 2008)。構造は単純である。企業は、初期モデルの各種改良版を明確に示す図を提示できたはずである。提出された Excel ファイルによりモデルが理解し易くなる。企業は、動的モデルによって Rotarix®接種の間接的利益 (接種を受けていない個人又は接種不適格の個人の保護) の考慮を重要視する選択肢であった可能性があることを承知している。

この影響を軽減するために行われた説明 (後に安定化する短い移行期間中の限られたコホート数及び新たなコホートのみで見られる影響を想定) は、フランスの (又は国際的) 疫学データに関してさらに考証できたはずであり、接種の有益性を考慮して文献を考察できたはずである (Shim et al., 2009; Widdowson, 2007)。

接種の間接的有益性を考慮しないのは保守的仮説であり、HCSP の 2013 年の最新の見解の根拠になったモデリングでも採用されている。

健康状態の明細

5 種の健康状態の考慮は、静的マルコフモデリングを用いる疾患の自然経過を記述した文献と一致する（例えば、Melliez 2005, 2008）。健康状態の記述はあまり詳細ではない。同様に、技術報告書にはロタウイルス感染の影響のダイアグラム作成方法及びロタウイルス感染治療に関する決定樹が示されていない。

構造及び健康状態に関する単純化主仮説

一般に、モデルの結果に伴う不確実性に対する単純化仮説の影響が論じられていない。このような場合、0～5 歳の年齢を記述する 5 コホートの小児に関する横断的データと 5 年間追跡した単一新生児コホートについて行われた時系列的所見が同等性である旨の仮説については論じられていない。この仮説が妥当と思われるのは、疾患の自然経過と伝達経路が静的に平衡している状況のみである。この静的均衡を疑問視させるような疫学データが存在しないため、この仮説はモデルの構造及び健康状態に大きなバイアスを与えないと思われる。

特に初感染によって免疫応答が誘導され、GEARV 重症型に対する自然保護が徐々に得られるという仮説（技術報告書の 3.3.2.1.2.項、ページ 21）がモデルで考慮された。この仮説は一見して妥当と思われる。

時間次元及びサイクル持続時間の考慮

モデルで時間次元を考慮した方法が説明されている。サイクル持続期間が説明されている。これは、静的モデリング及び以前のモデリングで記述されている健康状態と一致すると思われる（Melliez 2005, 2008; Standaert et al. 2008）。

▶ シミュレートされた集団

シミュレートされた集団は十分記述されている。

ワクチン有効性の評価には 1 つの臨床試験（多施設共同試験 Rota-036）のみが採用された。この試験に組み入れられた集団の特徴は企業が主張する標的集団と同様である。

使用されたデータ（ワクチンの有効性及び遵守）はプロトコール適合集団の結果に基づいている。企業によればプロトコール適合集団と Intent-to-Treat 集団の特徴は同様であるが、経済的解析は実際の寿命データを重視すべきである。少なくとも、Intent-to-Treat 集団の接種データを利用できたはずである。

▶ 確率

副作用の確率について、HCSP 報告書（2013）は Rotarix®の初回接種後 3～7 日間に急性腸重積（IIA）のリスクが上昇すると述べている。この推定リスクは低く、その影響は ROXANNE モデルの基準解析で考慮されなかった。IIA のモデリングが存在しないことによる費用に対する影響が検討されている。企業は、IIA を考慮していないことがこのモデルの限界である可能性があることを承知しており、IIA が RDCR に軽微な影響を及ぼすことを示す感度解析を提出している（3.5. 結果の提示及び感度解析を参照

すること)。しかし、生活の質に対する影響はわずかであるが、論じられていない。Fotso et al (2012)によれば、フランスでは接種と関連する IIA の発現率が低いものの約 30%の症例が乳児及び介護者の生活の質に影響を及ぼす可能性がある外科治療を受ける。

一般に、遷移確率の推定に用いられた情報源及び方法が体系的に詳述されていない。例えば、コホート内個人の年齢に依存する確率は Melliez のモデル (2005, 2008) から導出されているが、どのデータから推定されたのか明示されていない。コホート内個人の年齢に依存する確率について、確率計算の可能なデータの入手源が簡潔に言及されている (例えば 5 歳より後の死亡率については INSEE データ)。

▶ 季節性

年間出生数の季節性及び厳密には均一ではない分布が考慮された理由により、種々の接種計画を考慮できず、特に接種計画の遵守が説明されていない。

3.3.3 企業が提示した健康に関する結果の評価

▶ 方法及びデータ

有用性スコアの推定

モデルの各健康状態は有用性パラメータ (GEARV エピソード発現、治療システム利用、入院、院内感染) と関連する。ある健康状態への移行は、小児の状態、GEARV 発現時の年齢及びその治療などに依存する有用性低下として表れる。

乳児は生活の質アンケートに記入できないため、GEARV 症例における乳児に対する有用性低下の測定は困難である。この問題を緩和するための方法は、各健康状態に伴う有用性低下を推定するために第三者 (代理者) を用いることである。

可能性のある「代理者」は親、看護師又は医師である。

企業は、生活の質に対する GEARV の影響に関する 4 論文 (Brisson 2010, Huppertz 2007, Martin 2008, Hoffmann 2011) の総括を提出した後、EuroQol EQ-5D を使用した Martin et al. (2008) の結果を採用し、EQ-5D のアングロサクソン版マトリックスを用いて有用性低下を計算した。さらに、Martin et al. の試験を選択した理由が提示されている：

- ▶ 「客観的」代理者の使用：GEARV を発症した小児の生活の質に対するロタウイルス感染の影響を評価するための代理者として、乳児の親ではなく、一般医及び小児科医が選択された。
- ▶ 18 ヶ月未満の乳児では「運動能」項目を「除去」して EQ-5D を使用する可能性
- ▶ 感度解析に関するこれらパラメータの上限を定める信頼区間の可用性

モデルにおける健康状態別の有用性計算は下記の段階に従って実施された：

下記の仮説に従い、各健康状態について Martin et al. (2008) で報告された有用性スコアを適用する：

- 治療システム使用を伴わない GEARV では有用性低下が開業医受診を要する GEARV の 1/2 である。
- 小児の年齢を問わず、救急受診に固有の有用性低下
- 重症及び極めて重症と判断されて入院を伴った症例の有用性スコア平均値
- 院内感染に伴う市中 GEARV による入院と同等の有用性スコア

フランスにおけるロタウイルス感染流行による QALY 低下を最終的に計算できるようにするため、各健康状態における推移持続時間を決定する。

試験「感染性腸疾患試験」(IIDESC 2000) からの市中 GEARV エピソードの持続時間推定に相当する各健康状態における推移持続時間を計算するための出発点。次いで、健康状態、すなわち開業医受診、救急受診、入院及び院内感染の持続時間が定められた。

GEARV エピソードの初期持続時間として 3 日延長の選択は、フランスで実施された他の調査の結果と一致する。院内ロタウイルス感染の発現を考慮した 3 日延長の選択も文献 (Gleizes, 2006) と一致する。

表 4 は、モデルにおける健康状態別に考慮した有用性及び推移持続時間を示す。

表 4. ROXANNE モデルで考慮した健康状態別の有用性 - 情報源：企業 - 医療経済的評価、2014 年 2 月

健康状態	有用性スコア		持続時間 (日)
	18 ヶ月以上	18 ヶ月未満	
治療システムを利用しない GEARV	0.844	0.891	4
開業医 (一般医/小児科医) 受診	0.688	0.781	+1
救急受診	0.425	0.425	+1
入院	0.355	0.560	+3
院内感染	0.355	0.560	+3

結果の他の基準

結果の他の基準に関する解析が実施された：

- 獲得寿命年数
- Rotarix® 接種の影響に関する基準：開業医 (プライマリケア) 受診、すべての重症度のロタウイルス性下痢、救急受診、入院、院内感染及び死亡などの減少

▶ 結果 (QALY 及び生存年数)

Rotarix® の完全接種計画 (2 回接種) について、新生児コホートを 800000 人、接種率を 75%、公定価格 TTC を █████ ユーロとすれば、QALY の全体的な差は 530 であり、予想される有益性は患者あたり 0.0007 QALY である (表 5)。

さらに、基準に基づいて比較した戦略間の獲得寿命年数の全体的な差が 217 と言及されている。獲得年数あたり RDCR は 86580 ユーロである。予想される有益性は、患者あたり獲得寿命 0.00027 年である。

表 5. QALY に対する接種の影響 - (情報源：技術報告書：医療経済的評価、2014 年 2 月及び技術意見交換、2014 年 5 月)

	無接種	接種 (85%)	差
総 QALY	-910.25	-380.00	530
患者あたり QALY	-0.0011	-0.0005	0.0007
治療システムを利用しない GEARV	-441.87	-233.47	208
受診を伴う GEARV	-101.57	-34.55	67
救急受診を伴う GEARV	-74.14	-24.71	49
入院を招く GEARV	-79.27	-23.54	56
院内感染	-12.78	-4.82	8
生存年数	-313.18	-96.36	217

結果の他の基準

解析対象集団全体で Rotarix®接種が実施されれば GEARV による受診数が 65%以上減少し、入院数が 70%減少すると予想される。

3.4.4 健康に関する結果の推定の批判的解析

▶ 方法及びデータ

基準解析 (QALY 及び寿命)

GEARV 症例における乳児に関する有用性スコアの概算に使用された主な公表論文 (Brisson et al, 2010; Huppertz et al, 2007; Martin et al. 2008; Hoffman et al., 2011) が明示されている。18 ヶ月未満の乳児の運動能及び自律性関連項目、18 ヶ月以上の乳児の自律性関連項目を除去した上で EQ-5D の使用が明示されている。

Martin et al の試験 (2008) からの有用性低下の利用に関する方法論的限界が明示されていない：

- ▶ 各年齢クラスについて改変した EQ-5D アンケートの妥当性に関する考察が存在しない。
- ▶ 健康状態 (例：救急受診) に伴う有用性低下の頑健性に影響を及ぼす GEARV 重症度に関する小児科医と一般医の判断の不一致の可能性について考察されていない。

Martin et al. の試験 (2008) からの改良有用性スコアに関する仮説が明確に説明された。これら仮説が RDCR に伴う不確実性に及ぼす影響の推定が困難である旨が言及されている。しかし、下記の解析を提案すべきであった：

1 - 一つは治療を必要としない GEARV によるゼロではないが軽微な有用性低下を考慮する仮説、もう一つは小児の年齢を問わず救急受診によって有用性が低下するという強力な仮説に関する感度解析における保守的シナリオ。

2 - 他のデータ源 (Brisson et al. (2010) et Hoffmann (2010)) から、親を代理者として用いて有用性低下を推定する感度解析を利用できる。これらデータにより、親及び小児科医の生活の質に関する概算値の一致を調べるができる。

フランスにおけるロタウイルス感染流行に伴う QALY 減少の計算に必要な各健康状態における推移持続時間が明確に記述されている。院内感染ロタウイルス性下痢のための入院期間 3 日延長は、この問題

に関する文献に照らして妥当である。

最後に、モデルでは親の生活の質が考慮されていない。この選択は保守的である。なぜなら、親の有用性低下を考慮すると RDCR が減少するからである。Brisson et al.が行った推定を用いた感度解析（小児の GEARV 中の親の有用性スコア 0.875）により、RDCR が 24413 ユーロ/QALY から 16343 ユーロ/QALY に変化する（割引率を 4%とする）。

結果の他の基準

結果の他の基準は明示されている。

3.4 費用の指標及び評価

3.4.1 企業の提示する費用の評価

▶ 考慮された費用

基準解析は、採用した戦略（Rotarix®接種及び無接種）に従って GEARV とその合併症の直接医療費を組み入れている。

医療費以外の直接費（病院での滞在/診察の際の輸送費）は考慮されていない。

GEARV の負荷は完全に出生から 5 歳までの小児に基づく。罹患小児のために自宅にとどまる親の欠勤を数値化できる公表データはない。したがって、親の欠勤と関連する生産性低下に伴う GEARV の間接費は考慮されなかった。

ROXANNE モデルで採用された費用は以下のとおりである：

- 製品（SRO ないしは Rotarix®）の入手費
- 種々の健康状態に伴う患者追跡費用：
 - ▶ 開業医（小児科医又は一般医）受診費
 - ▶ 病院救急科受診費
 - ▶ ロタウイルス性胃腸炎による入院費
 - ▶ ロタウイルス性院内感染による追加入院費

▶ 費用の指標及び評価

開業医受診及び病院受診、以前（2005～2010 年）のモデルで既に発表、解析された各種費用はモデルに採用されなかった。

モデルの各種健康状態に伴う費用が下記のデータ入手源から推定された：

- ▶ GEARV の治療に伴う費用に関する試験の総括
- ▶ 医療行為共通分類 2014
- ▶ 2012 年における払い戻しで提示された診察総額を求めるため、EGB に基づいて行われた調査
- ▶ 病院解析同等待改善グループ（GACAH）が発表したデータ、2009
- ▶ 全国費用尺度（ENC）、2011
- ▶ 情報システム医療化プログラム（PMSI）データベース、2012 の解析