

I. 総括研究報告

総括研究報告書

肺炎球菌ワクチンの費用対効果等についての社会の立場からの評価研究

研究代表者 池田 俊也 (国際医療福祉大学医学部 教授)

研究要旨

目的：肺炎球菌ワクチンおよび带状疱疹ワクチンについて、現時点で得られているエビデンスを活用した費用対効果の評価を実施することを目的とした。

方法：公的医療費支払者の立場から、保健医療費（ワクチン接種関連費用と、感染症治療に関わる保険医療費）のみを分析に組み込んだ。効果指標には QALY を用い、1QALY 獲得あたりの増分費用効果比 ICER を算出した。

結果：肺炎球菌ワクチンでは、期待費用・期待 QALY とともに、連続接種>PCV13 単独接種>PPSV23 単独接種>ワクチン接種なしの順序となった。現行の日本の戦略（PPSV23 の単独接種）と比較した場合の ICER は、PCV13 単独は 179 万円/QALY と基準値を下回ったが、連続接種は 3,370 万円/QALY と、大きく基準値を上回った。带状疱疹ワクチンでは、ワクチン非接種に対する ZVL および HZ/su の ICER は 50 歳の集団で 3,600,401 円/QALY、12,064,148 円/QALY、60 歳の集団で 3,151,391 円/QALY、8,952,550 円/QALY、70 歳の集団で 1,496,004 円/QALY、4,499,838 円/QALY と評価された。

考察：肺炎球菌ワクチンでは、分析結果に影響を与える要因は、1) NBP に対する PPSV23 のワクチン効果の設定、2) 両ワクチンの効果減弱度合いの設定、3) 両ワクチンの血清型カバー率、の 3 点であると考えられた。带状疱疹ワクチンでは、ワクチン接種費用およびワクチン効果の持続性が分析結果に与える影響が大きいことが明らかとなった。

研究分担者

五十嵐 中 (東京大学大学院 特任准教授)

白岩 健 (国立保健医療科学院 主任研究官)

対効果の評価を実施するとともに、肺炎球菌ワクチンに関する米国 ACIP の議論の概要をまとめることを目的とする。

B. 研究方法

肺炎球菌については、以下の 4 戦略を質調整生存年 (QALY) をアウトカム指標とした費用効果分析による評価を試みた。

- 1) ワクチン接種を行わない
- 2) PPSV23 の単独接種

A. 研究目的

本年度は、過去に構築したモデルをもとに現時点で得られているエビデンスを活用した肺炎球菌ワクチンならびに带状疱疹ワクチンの費用

3) PCV13 の単独接種

4) PCV13-PPSV23 の連続接種

構築したモデルでは、侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD, 菌血症・菌血症を伴う肺炎・髄膜炎の三種を評価) および市中肺炎 (NBP, 入院・外来双方を評価) の罹患を考慮し、それぞれのワクチンに関してワクチン効果を仮定した。

带状疱疹ワクチンについては、50 歳以上の免疫正常者を対象とした带状疱疹ワクチン接種の費用対効果をマルコフモデルによる生涯シミュレーションにより評価した。分析対象集団は免疫正常者のうち、50 歳、60 歳、70 歳の 3 つの年齢区分の集団とし、それぞれの集団について評価した。带状疱疹のワクチン接種率は肺炎球菌ワクチンのワクチン接種率と同様と仮定し 40% とし、HZ/su を接種する患者については全例が 2 回接種するものと仮定した。

いずれの分析においても、公的医療費支払者の立場から、保健医療費 (ワクチン接種関連費用と、感染症治療に関わる保険医療費) のみを分析に組み込んだ。割引率は費用と効果ともに 2% とした。効果指標には quality-adjusted life year (QALY) を用い、1QALY 獲得あたりの増分費用効果比 ICER を算出した。

C. 研究結果

肺炎球菌では、期待費用・期待 QALY とともに、連続接種>PCV13 単独接種>PPSV23 単独接種>ワクチン接種なしの順序となった。接種なしを比較対照とした ICER は、PCV13 単独接種が 328 万円/QALY、PPSV23 単独接種が 438 万円/QALY、連続接種が 553 万円/QALY となり、単独接種の戦略は一般的な費用対効果の基準値 (5-600 万円/QALY) を下回り、連続接種は基準値付近の値と

なった。

現行の日本の戦略 (PPSV23 の単独接種) と比較した場合の ICER は、PCV13 単独は 179 万円/QALY と基準値を下回ったが、連続接種は 3,370 万円/QALY と、大きく基準値を上回った。

带状疱疹ワクチンでは、基本分析においてワクチン非接種、ZVL および HZ/su の 100 万人当たりの総費用と獲得 QALY はそれぞれ 50 歳の集団で 154 億円、184 億円、269 億円、23,924,250 QALY、23,925,081 QALY、23,925,200 QALY、60 歳の集団で 139 億円、169 億円、252 億円、19,113,229 QALY、19,114,168 QALY、19,114,491 QALY、70 歳の集団で 125 億円、153 億円、233 億円、13,691,863 QALY、13,693,739 QALY、13,694,264 QALY であった。ワクチン非接種に対する ZVL および HZ/su の ICER は 50 歳の集団で 3,600,401 円/QALY、12,064,148 円/QALY、60 歳の集団で 3,151,391 円/QALY、8,952,550 円/QALY、70 歳の集団で 1,496,004 円/QALY、4,499,838 円/QALY であった。また、HZ/su に対する ZVL の ICER は 50 歳の集団で 71,327,007 円/QALY、60 歳の集団で 25,774,644 円/QALY、70 歳の集団で 15,233,202 円/QALY であった。

D. 考察

<肺炎球菌ワクチンの分析>

成人の肺炎球菌ワクチンの費用対効果評価については、今回のモデル分析の他、過去に 3 つの研究が公表されている。

比較対照を揃えたとしても、分析によって最終結果が大きく異なる。成人肺炎球菌ワクチン領域で大きな要因となるのは、1) NBP に対する PPSV23 のワクチン効果の設定、2) 両

ワクチンの効果減弱度合いの設定、3) 両ワクチンの血清型カバー率、の3点である。

特に、ワクチンが効果を示す血清型カバー率に関しては、小児へのPCV13の定期接種化などにより、この数年間に限定しても大きな減少が見られる。どのワクチンにおいても、血清型のカバー率はそのままワクチン効果に直結するため、費用対効果の数値にも影響は大きい。効果減弱度合いに関して、研究班のモデルは最も保守的（すなわち、減弱のスピードが速い）な仮定を置いている。長期の有効性のエビデンスが十分に整備されていないこと（持続期間として設定した2年および4年は、Suzuki および Bonten のデータのうち、効果が持続したと考えられる年数を採用している）によるものだが、後述の米国 CDC のモデルや諸外国の肺炎球菌ワクチンの評価モデルでも、明確なエビデンスは示されていないものの減衰速度を遅くすることで、より長期の有効性を仮定している。どのような仮定が妥当であるかに関しては、さらなる議論とエビデンスの整理が必要と思われる。PPSV23 のワクチン効果、さらには直接のエビデンスが存在しない連続接種のワクチン効果に関しても、国内外のエビデンスの再整理が必要である。また NBP と比較して IPD は、相対的な有病率は小さいものの、PPSV23 のみが有効な高悪性度のセロタイプ 12F について、日本での発症率の増加が報告されている (Shimbashi 2019)。こちらも、引き続き注視が必要と思われる。

2019年2月のACIPにおいて、現在推奨されているPCV-PPSV連続接種の費用対効果（比較対照はPPSV23単独接種）を再評価した研究が

報告された。報告では、CDC・Pfizer社・Pittsburgh大のチームの3者それぞれのモデル分析の結果が報告されている。1QALY獲得あたりのICERは、CDCのものがUSD562,000（セロタイプ3へのワクチン効果を仮定した場合はUSD222,000）、Pfizer社のものがUSD199,000、Pittsburgh大グループのものがUSD765,000と、現在米国で一般的に用いられている費用対効果の基準値USD100,000-150,000と比較しても高額で、なおかつ実施主体によって大きく結果が変動した。

結果に大きく影響を与えたのは、CDCの二つのシナリオの分析にもあるPCV13のセロタイプ3の肺炎球菌に対する有効性の仮定である。CDCは、この有効性については他のセロタイプよりも不確実性が大きいとし、有効性をゼロと置くシナリオや、セロタイプ3のみのサブグループ解析の点推定値を当てはめたシナリオなどを考慮すべきとしている

(Pillishvilli 2019)。実際ACIPへの報告資料では、セロタイプ3への有効性を0%と置いたことで、他のセロタイプと同等の有効性（IPDは26%、NBPは45%）を仮定した場合と比較して獲得QALYは915QALY（709QALY vs 1,624QALY）減少し、総費用は3,700万ドル増加している（3.98億ドル vs 3.61億ドル）。結果として、ICERは22.2万ドルから56.1万ドルまで増加した (Stoecker 2018, Matanock 2019)。

Fukusumiら(2017)の日本の血清型分布に関するデータでも、セロタイプ3が全血清型に占める割合は16%程度で、単一のセロタイプでは最も高く、PCV13が有効な血清型の肺炎のう

ち半数近くを占める。それゆえ、この仮定が全体の分析結果に与える影響は、日本でも無視できないと考えられる。

<帯状疱疹ワクチンの分析>

日本における HZ/su の費用対効果を評価した Shiragami らの分析では、65 歳以上の人口集団において費用対効果が良好と評価されている。対象集団の年齢分布が異なるため一概に比較はできないが、本分析の 70 歳集団の基本分析の結果および Shiragami らのワクチン効果の設定方法を含めたシナリオ分析の結果と比較しても、モデル構造の違いはあるものの同様の結果が得られた。

一方で Shiragami らの HZ/su のワクチン効果の設定を用いたシナリオ分析の 50 歳集団、60 歳集団の分析結果と基本分析の結果には開きがあり、特に増分 QALY において顕著であった。基本分析では Le らの推計式より 5.4%/年の効果減弱率を設定しているが、Shiragami らの設定を用いたシナリオ分析では 70 歳未満において 1-4 年まで 1%、それ以降は 2.3%の効果減弱率を設定している。一次元感度分析の結果においても推計式の係数（効果の減弱）が分析結果に大きな影響を与えることが示されていることから、効果減弱の設定の違いが影響しているものと考えられる。

ZVL と比較した HZ/su の費用対効果は 50 歳の集団で 71,327,007 円/QALY、60 歳の集団で 25,774,644 円/QALY、70 歳の集団で 15,233,202 円/QALY となり、いずれの集団においても費用対効果が良好とはいえない結果であった。

E. 結論

肺炎球菌ワクチンについて、高齢者に対して 1) ワクチン接種を行わない 2) PPSV23 の単独接種 3) PCV13 の単独接種 4) PPSV23-PCV13 の連続接種 の 4 戦略の費用対効果を、QALY をアウトカムとする費用対効果分析により評価したところ、期待費用・期待 QALY とともに、連続接種>PCV13 単独接種>PPSV23 単独接種>ワクチン接種なしの順序となった。接種なしを比較対照とした ICER は、PCV13 単独接種が 328 万円/QALY、PPSV23 単独接種が 438 万円/QALY、連続接種が 553 万円/QALY となり、単独接種の戦略は一般的な費用対効果の基準値（5-600 万円/QALY）を下回り、連続接種は基準値付近の値となった。

現行の日本の戦略（PPSV23 の単独接種）と比較した場合の ICER は、PCV13 単独は 179 万円/QALY と基準値を下回ったが、連続接種は 3,370 万円/QALY と、大きく基準値を上回った。

一方、50 歳以上の免疫正常者に対する帯状疱疹ワクチン接種の費用対効果は ZVL においては各年齢集団において費用対効果が良好であり、HZ/su では 70 歳の集団で費用対効果が良好であった。一次元感度分析の結果、分析結果はワクチン接種費用およびワクチン効果の持続性が分析結果に与える影響が大きいことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし