

II . 分担研究報告

肺炎球菌ワクチンの費用対効果に関する研究

研究分担者 五十嵐 中 (東京大学大学院薬学系研究科)

研究要旨

目的：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連続接種の費用対効果の評価を実施するとともに、米国 ACIP の議論の概要をまとめることを目的とした。

方法：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) PCV13-PPSV23 の連続接種の 4 戦略について、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。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：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。

考察：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。

A. 研究目的

米国の予防接種諮問委員会 (ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices) は、2014 年 9 月に高齢者の肺炎球菌感染症ワクチンの推奨を PPSV23 単独接種から PCV13-PPSV23 の連続接種に変更した。この中

で、費用対効果評価の結果も参考にされている。ただしこれは最終決定ではなく、一定期間経過後に改めて新たなエビデンスを用いた再評価を行うとされてきた。

後述の通り、2019 年 2 月の ACIP Meeting で連続接種について新たなデータが紹介され、2019 年 6 月末開催予定の meeting で投票が実

施される予定である。

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連続接種の費用対効果の評価を実施するとともに、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

分担研究者らは、過去の班研究において海外の先行研究などを参考にした肺炎球菌性肺炎（高齢者）の自然史モデルを構築している。このモデルを用いて、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用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
- 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。ワクチンの評価、とくに定期接種化の評価の際には、ワクチン効果のみならずベースラインの有病率のデータも重要になる。殊に肺炎球菌ワクチンについては、2010年に7価ワクチン（PCV7）・2013年に13価ワクチン（PCV13）の公費助成が開始されていることで、小児の罹患減少にともなう間接的に高齢者のワクチンの血清型分布への影響が予測される。そのため、可能な限り最新の国内データを用いて、モデルに組み込むべき数値を特定したものである。過去に構築した自然史モデルに組み込んだ数値の概要は表1に示す通りである。

現状では、連続接種のワクチン効果に関して国内のエビデンスは存在しない。研究としての限界は存在するものの、先行研究での手法を参考に、以下の仮定において連続接種の費用及びワクチン効果を推定した。

1. ワクチン接種費用は、両ワクチンの接種費用（手技料も含めて）合算する。なお単独接種の費用はPPSV23が7,793円、PCV13が10,370円であるため、連続接種の費用は18,163円となる。
2. 連続接種のワクチン効果については、「両ワクチンが有効な血清型」「PPSV23のみが有効な血清型」「PCV13のみが有効な血清型」ごとにワクチン効果を当てはめる。いずれも、効果減弱を考慮する。
2A: 両ワクチンが有効な血清型（14, 19F, 23F, 9V, 6B, 18C, 4, 3, 19A, 7F, 1, 5. 分布割合 30.24%）

単独接種のワクチン効果のうち、より効果の高い方のワクチン効果を当てはめる。

- 2B: PPSV23のみが有効な血清型（22F, 10A, 11A/E, 20, 33F, 8, 15B, 2, 9N, 12F, 17F. 分布割合 17.07%）

PPSV23 単独接種のワクチン効果（IPD39.0%, NBP11.2-12.6%）を当てはめる。

- 2C: PCV13のみが有効な血清型（6A. 分布割合 1.50%）

PCV13 単独接種のワクチン効果（IPD68.2-77.5%, NBP42.0 - 47.3%）を当てはめる。

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。

C. 研究結果

ベースライン分析の結果を表2・図1に示す。

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。

あわせて、平成 26 年・平成 27 年の肺炎球菌ワクチンの実接種者数データ (平成 26 年 287.2 万人, 平成 27 年 244.7 万人) を参考に、高齢者の肺炎球菌ワクチンの接種者を 250 万人と仮定したときのワクチン接種の効果を推計した。コストへの影響を表3に、アウトカムへの影響を表4に示す。

D. 考察

<国内の既存研究との比較>

成人の肺炎球菌ワクチンの費用対効果評価については、分担研究者らのモデル分析の他、過去に3つの研究が公表されている。それぞれの概要は表5の通りである。

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。(表6)

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。本研究班では、別途ワクチン小委員会でのデータギャップとして提示された国内の QOL 値に関し、高齢者での縦断的な調査を今後実施予定である。

<米国 ACIP の動向>

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（Leidner 2019）。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。

2013年の時点でのCDCの分析での費用対効果はUSD65,000/QALYだったが、この段階血清型分布の変化などによって「6年後のICERはUSD287,000/QALYまで増加する」と予測されていた（セロタイプ3への有効性は議論されず）。実際、PCV13が有効な血清型の割合は、2019年のCDCのモデル分析では全肺炎のうち5.1%まで低下している。現在の日本のデータでは、肺炎のうち肺炎球菌が起炎菌の割合が28%、さらにPCV13が有効な血清型の割合は31%なので、全体としては8.7%と、米国のそれよりもやや高い値である。ただ、後者の数値が2014年のサーベイランス（49.3%）から2017年のFukusumiら（31.4%）のデータとの間で絶対値で18%減少していることから、今後さらに減少すれば、やはり分析結果への影響が見込まれる。適切な費用対効果評価の実施のためには、最新のデータによる更新が不可欠である。

次年度以降、米国ACIPのエビデンスレビューの動向を注視しつつ、可能な限り国内のエビデンスを利用したデータの整備と、費用対効果評価の双方を実施していく予定である。

E. 結論

マルコフモデルを構築し、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。医療
費支払者の立場からの分析を実施した。

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。

<reference>

1. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al.
Polysaccharide conjugate vaccine against
pneumococcal pneumonia in adults. *NEJM* 2015;
372 (12): 1114-25.

2. 福住宗久、新橋玲子、島田智恵、鈴木 基、
大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の
細菌学的解析に関する研究. 成人の侵襲性細菌
サーベイランス構築に関する研究 (厚生労働科
学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接
種政策推進研究事業 研究代表者: 大石和徳)
平成 29 年度総括・分担研究報告書 p63-66.

3. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T,
Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, et al.

Serotype-specific effectiveness of
23-valent pneumococcal polysaccharide
vaccine against pneumococcal pneumonia in
adults aged 65 years or older: a multicenter,
prospective, test-negative design study.
Lancet Infect Dis. 2017; 17: 313-21.

4. Nishikawa MA, Sartori AMC, Mainardi SM,
et al. Systematic review of economic
evaluations of the 23-valent pneumococcal
polysaccharide vaccine (PPV23) in
individuals 60 years of age or older. *Vaccine*
2018 3; 36 (19): 2510-22.

5. 砂川富正、上月愛瑠、福住宗久、高橋琢
理. 2013-2017 年における侵襲性肺炎球菌感染症
の感染症発生動向調査の解析. 侵襲性細菌感染
症サーベイランスの構築に関する研究. (新
興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
研究代表者: 大石和徳) 平成 29 年度総括・分担
研究報告書 p11-14. 2018.

6. Fukusumi M, Chang B, Tanabe Y, Oshima K,
Maruyama T, Watanabe H, et al. Invasive
pneumococcal disease among adults in Japan,
April 2013 to March 2015: Disease
characteristics and serotype distribution.
BMC Infect Dis 2017; 17(1): 2. doi:
10.1186/s12879-016-2113-y.

7. Morimoto K, Suzuki M, Ishifuji T, Yaegashi
M, Asoh N, Hamashige N, et al. The burden and
etiology of community-onset pneumonia in the
aging Japanese population: a multicenter
prospective study. *PLoS One* 2015; 10(3):
e0122247.

8. 二木芳人、川上和義、丸山貴也、池松秀之、
青木洋介、渡邊 浩. 日本内科学会成人予防接種
検討ワーキンググループ. 成人予防接種のガイ

ダンス 2016 年改訂版. 日本内科学会雑誌
2016; 8; 1472-88.

9. Konomura K, Nagai H, Akazawa M. Economic burden of community-acquired pneumonia among elderly patients: a Japanese perspective. *Pneumonia (Nathan)* 2017; 5; 9-19.

10. 渡辺彰, 井上幸恵, 大野孝頼. 本邦の高齢者に対する成人用肺炎球菌ワクチン定期接種プログラムである PPV23 単回接種に対する PCV13 と PPV23 連続接種の費用効果分析. *呼吸器内科* 2015; 27 (5): 444-54.

11. Takaki M, Nakama T, Ishida M, Morimoto H, Nagasaki Y, Shiramizu R, et al. High incidence of community-acquired pneumonia among rapidly aging population in Japan: a prospective hospital-based surveillance. *Jpn J Infect Dis.* 2014; 67(4): 269-75.

12. Hoshi SL, Kondo M, Okubo I: Economic Evaluation of Immunisation Programme of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine and the Inclusion of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the List for Single-Dose Subsidy to the Elderly in Japan. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0139140.

13. Jiang Y, Yang X, Taniguchi K, Petigara T, Abe M. A cost-effectiveness analysis of revaccination and catch-up strategies with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in older adults in Japan. *J Med Econ* 2018; 3: 1-11. doi:

10.1080/13696998.2018.1465272. [Epub ahead of print]

14. 赤沢学、五十嵐中. 成人市中発生肺炎に対する医療経済効果. ワクチンによって予防可能な疾患のサーベイランス強化と新規ワクチンの創出等に関する研究 (国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 新興・再興感染症による革新的医薬品等開発推進研究事業). 2018 年 4 月

15. Shimbashi R, Chang B, Tanabe Y, et al. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan. *PLoS One* 2019; 14(2): e0212418.

16. Leidner AJ. Overview of three economic analyses of pneumococcal vaccinations at age 65. ACIP meeting Feb 2019.

17. Pilishvili T. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) effects on disease caused by serotype 3. ACIP meeting Feb 2019.

18. Stoecker C. Economic Analysis of Sustaining the Current Recommendation for PCV13 use Among Adults 65 Years or Older in the Context of Continued Indirect Effects from the Pediatric PCV13 Program. ACIP meeting Oct 2018.

19. Matanock A. Evidence to Recommendations and GRADE for PCV13 Use Among Immunocompetent Adults \geq 65 Years Old. ACIP meeting Feb 2019.

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

図1 費用効果分析の結果（ベースライン）

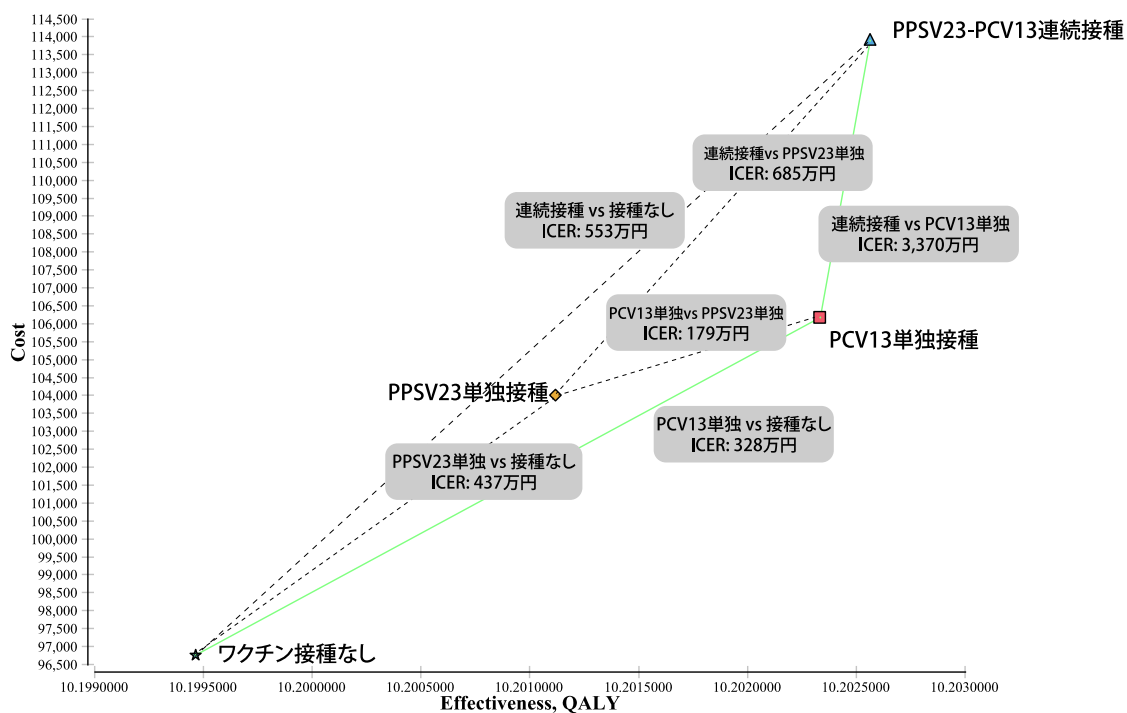


表1 過去に構築した自然史モデルに組み込んだ数値の概要

年齢区分	PPSV23 単独			PCV13 単独			出典
	65-74	75-84	≥85	65-74	75-84	≥85	
ワクチン効果							
IPD	39.0%			77.5%	73.1%	68.2%	Bonten ら(1) 福住ら(2) Suzuki ら(3)
NBP(PPSV23 のみに有効な血清型)	12.6%	12.0%	11.2%	0%			
NBP (共通有効の血清型*)	42.1%	40.1%	37.4%	47.3%	45.0%	42.0%	
減弱効果	効果持続期間を2年間とし、その後1年間で効果がゼロになる			効果持続期間を4年間とし、その後1年間で効果がゼロになる			Bonten ら(1) Nishikawa ら(4) Suzuki ら(3)
IPD 罹患率							
菌血症	10万人あたり2.19人						砂川ら(5)
菌血症を伴う肺炎	10万人あたり1.76人						
髄膜炎	10万人あたり0.74人						
IPD 致命率	19.6%						Fukusumi ら(6)
NBP 罹患率							
65-74歳	1000人あたり17.9人						Morimoto ら(7)
75-84歳	1000人あたり33.1人						
85歳以上	1000人あたり40.0人						
ワクチン関連費用							
合計接種費用	7,793円			10,370円			二木ら(8) 診療報酬
IPD 医療費							
菌血症・菌血症を伴う肺炎	438,640円						DPC 医療費
髄膜炎	285,400円						
NBP 医療費							

入院リスク NBP 罹患時の入院割合 58.4%

Konomura ら(9)

入院	485,100円	
外来	34,600円	
QALY 減少 (IPD)	0.0379 (菌血症・菌血症を伴う肺炎) 0.0354 (髄膜炎)	渡辺ら(10)
QALY 減少 (NBP)	0.0103 (入院)・0.0038 (外来)	

血清型分布		
両ワクチンで有効 14, 19F, 23F, 9V, 6B, 18C, 4, 3, 19A, 7F,1,5	30.24%	Morimoto ら(7)
PPSV23 のみ有効 22F, 10A, 11A/E, 20, 33F, 8, 15B, 2, 9N ,12F,17F	17.07%	
PCV13 のみ有効 6A	1.50%	
いずれも無効 15A, 23A など	51.19%	
NBP のうち肺炎球菌が起炎菌の割合	28.2%	Takaki ら(11)

表2 費用効果分析の結果（ベースライン）

	COST (肺炎医療費 +ワクチン 代, 円)	QALY	ICER/QALY (vs. ワクチン なし)	ICER/QALY (vs. PPSV23)	ICER/QALY (vs. PCV13)
ワクチン接 種なし	96,769 円	10.1995 QALY			
PPSV23 のみ	104,013 円	10.2011 QALY	4,374,437 円		
PCV13 のみ	106,184 円	10.2023 QALY	3,279,064 円	1,786,234 円	
PCV13-PPSV2 3連続接種	113,903 円	10.2026 QALY	5,526,826 円	6,848,291 円	33,705,793 円

表3 250万人のワクチン接種に対する影響（費用）

	非接種	PPSV23 単独	PCV13 単独	連続接種
ワクチン費用（億円）	0.00	194.83	259.25	454.08
感染症治療費（億円）	2,419.23	2,405.51	2,395.34	2,393.50
総費用（億円）	2,419.23	2,600.33	2,654.59	2,847.57
増分費用（vs ワクチンなし）		181.10	235.36	428.34
増分費用（vs PPSV23 単独）			54.26	247.24

表4 250万人のワクチン接種に対する影響（アウトカム）

QALY (x10,000)	2,549.9	2,550.3	2,550.6	2,550.6
IPD 死亡	317.5	317.5	305.0	302.5
NBP 死亡	127,805.0	127,262.5	126,902.5	126,852.5
肺炎関連総死亡	128,122.5	127,580.0	127,207.5	127,155.0
死亡数減少 (vs ワクチンなし)		542.5	915.0	967.5
IPD 罹患	1,482.5	1,455.0	1,377.5	1,342.5
NBP 罹患（入院+外来）	967,025.0	962,367.5	958,805.0	958,132.5
IPD 罹患減少 (vs ワクチンなし)		27.5	105.0	140.0
NBP 罹患減少 (vs ワクチンなし)		4,657.5	8,220.0	8,892.5

表5 過去の研究結果

	非接種	PPSV23 単独	PCV13 単独	連続接種	PPSV23 再接種
渡辺 2015 (10)		比較対照		14.7 万円 /QALY	
Hoshi 2015 (12)		比較対照	37.8 万円 /QALY		
Jiang 2018 (13)		比較対照			162 万円 /QALY
赤沢ら (14)	比較対照	334 万円 /QALY	448 万円 /QALY	553 万円 /QALY	
		比較対照	179 万円 /QALY	685 万円 /QALY	

表6 過去の研究における分析の前提条件

	PPSV23 NBP 効果	PPSV23 効果減弱	PCV13 効果減弱	PPSV23 カバー率	PCV13 カバー率
渡辺 2015 (10)	なし (0%)		5年間維持、 その後 減弱開始	62.9% (サーベイラ ンス 2014)	49.3% (サーベイラ ンス 2014)
Hoshi 2015 (12)	なし (0%)		80歳以上は 10年でゼロ 79歳以下は15 年で30%まで 減弱	62.9% (サーベイラ ンス 2014)	49.3% (サーベイラ ンス 2014)
Jiang 2018 (13)	37.7% (suzuki et al.)	10年でゼロ		67.2% (Fukusumi 2017)	
赤沢ら (14)	40.1% (共 通) 12.0% (23価の み) (Suzuki et al.)	2年間持続、 その後1年で ゼロ	4年間持続、 その後1年で ゼロ	47.3% (福住 2018)	31.4% (福住 2018)