

## 高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの経済評価： PCV15, PCV20 vs.PPSV23

研究分担者 近藤 正英 筑波大学医学医療系 保健医療政策学・医療経済学  
研究協力者 星 淑玲 筑波大学医学医療系 保健医療政策学・医療経済学  
研究協力者 庄野あい子 昭和薬科大学 社会薬学  
研究協力者 大久保麗子 筑波大学医学医療系 保健医療政策学・医療経済学

### 研究要旨

【背景】肺炎球菌性疾患は、5歳未満小児および50歳以上成人で高い疾病負担となっている。我が国には、小児に対するPCV13接種と65歳以上または特定の基礎疾患を持つ60～64歳の成人に対するPPSV23接種の二つの肺炎球菌ワクチン接種プログラムが実施されている。それにも関わらず、肺炎球菌感染症は依然として高齢者死亡の主要な原因となっている。小児PCVワクチン接種による高齢者肺炎球菌性疾患の血清型分布の変化が原因と報告されている。2021年10月米国は、65歳以上および特定の基礎疾患を持つ19～64歳の成人に対して、PCV15とPPSV23の連続接種またはPCV20単独の使用が推奨された。我が国において、現在PCV15は承認申請中で、PCV20は臨床試験中である。近い将来、高齢者へのワクチン接種が現在のPPSV23からPCV15またはPCV20に置き換わる可能性があるため、本研究はPCV15単独またはPCV20単独接種プログラムの経済評価を実施した。【方法】マルコフ・モデルを用いて、増分費用効果比、すなわち、PCV15またはPCV20接種プログラムによって獲得する1質調整生存年（QALY）当たりの増分費用を求め、65歳コホートに対する当該2つのPCV1回接種プログラムの効率性について考察を行った。モデルに組み入れる疫学データは国内の文献から、ワクチン効果は国外の文献からそれぞれ引用した。1回あたりの接種費用はPPSV23、PCV15、PCV20の順で、¥7,765、¥19,539、および¥22,080とした。【結果】PPSV23接種プログラムと比較した結果、PCV15接種プログラムの1QALY獲得あたりの増分費用は¥35,020であり、PCV20接種プログラムが費用節約（cost less, gained more）であった。【考察・結論】高齢者の肺炎球菌性疾患予防のための定期接種プログラムを検討する上で、PCV15単独またはPCV20単独1回接種プログラムは、現行PPSV23接種プログラムと比較して、費用対効果に優れ、特にPCV20は費用節約であることが示された。但し、本研究の結果は、COVID-19パンデミック下を前提に分析した結果であるため、ポストCOVID-19になった場合はさらなる分析が必要であろう。

### 研究目的

肺炎球菌性疾患は、5歳未満小児および50歳以上成人で高い疾病負担となっている[1]。多くの国では、肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7、PCV10、PCV13）を小児期の予防接種スケジュールに組み入れている。一部の国では一定年齢以上の成人などに対しても23価肺炎球菌多糖体ワクチン（PPSV23）またはPCV13接種プログラムを実施している[1]。我が国では現在2つの肺炎球菌ワクチン接種プログラムがあり、2010年に開始された小児PCV接種と2014年に開始された65歳以上ま

たは特定の基礎疾患を持つ60～64歳の成人に対するPPSV23接種である。それにも関わらず、肺炎は65～94歳成人の死因の第4位を占め、肺炎球菌感染症は依然として高齢者の死亡の主要な原因となっている[2]。その背景には、小児PCVワクチン接種による高齢者における肺炎球菌性疾患の血清型分布の変化と報告されている[3-5]。米国においても65歳以上での肺炎球菌侵襲性感染症の血清型別の年間発生頻度の変化が報告されている[6]。2021年10月、米国では、65歳以上および特定の基礎疾患を持つ19～64歳のすべての成人に対して、

PCV15とPPSV23の連続接種またはPCV20単独の使用が推奨された[7]。推奨に先立ち費用効果分析(CEA)が行われ、PCV20単独使用またはPCV15+PPSV23の使用は、gained more QALY with less costの結果となった[8]。日本では現在、PCV15は承認申請中であり、PCV20は臨床試験中である。近い将来、高齢者へのワクチン接種が現在のPPSV23からPCV15またはPCV20に置き換わる可能性があるため、本研究ではPCV15またはPCV20の接種に関する経済評価を実施した。COVID-19パンデミック下の肺炎球菌性疾患の発症率の低下が報告されていること[9-11]から、本研究は、可能な限り2020年以降の疫学データを用いて分析を実施した。

## A. 研究方法

費用効果分析の手法を用いて、評価したいストラテジーXと比較のために用いるストラテジーYとの費用の差を分子に効果の差を分母にし、増分費用効果比を求めた。本研究では効果の指標を「質を調整した生存年(QALY, Quality adjusted life year)」を用いたため、増分費用効果比(ICER, incremental cost-effectiveness ratio)は、追加的に1QALYを獲得するための追加費用となる。研究は、文献レビュー、接種ストラテジーの設定、モデルの構築、データの収集と推計、増分費用効果比の推定、感度分析の順で行った。

### (1) 文献レビュー

医学中央誌、厚生労働科学研究成果データベース、政府統計資料、Medline、The Cochrane Database of Systematic Reviews、Health Technology Assessment database、The NHS Economic Evaluation Databaseを使って行った。

### (2) 接種ストラテジーの設定

65歳を対象に、PCV15単独およびPCV20単独の1回接種プログラムを、現行のPPSV23の1回接種プログラムと比較した。

### (3) モデルの構築

モデルは判断樹モデルとマルコフ・モデルから構成される。マルコフ・モデルは肺炎球菌性肺炎疾患の自然史に基づいて、肺炎球菌性疾患なし(no pneumococcal disease)、肺炎球菌性疾患(pneumococcal disease)、及び死亡(death)の3つのヘルス・ステータスを設定した(図1)。肺炎球菌性疾患は侵襲性肺炎(IPD, invasive

pneumococcal disease)と非侵襲性肺炎(non-IPD)を含む。IPDはmeningitis, bacteremia, 及びpneumoniaを含む。ステータスからステータスへは遷移確率に従って移動する。1マルコフ・サイクルは1年とし、対象者が100歳になるまでモデルを回した。ICERは、支払者(国、自治体、被接種者、患者、第三者支払者を含む)の視点から推計し、費用対効果評価作成ガイドラインに従って年率2%で割り引いた[12]。

### (4) データの収集と推計

モデルに使用した各種疫学データ、費用データおよび罹病の場合のQALYの損失は表1に示す。1回あたりの接種費用はPPSV23、PCV15、PCV20の順で、¥7,765、¥19,539および¥22,080とした。PCV15とPCV20は米国CDCのワクチン価格を参考に設定した[13-15]。接種率は、40.4%と仮定した[16]。IPDの発症率(2.75/10万人口)は国立感染症研究所が報告した2020年の率を引用した[17]。IPDに占めるmeningitis, bacteremiaおよびpneumoniaの割合はそれぞれ、12.2%、19.4%及び68.4%であった[18-20]。IPD患者は100%入院と仮定した。Meningitisの致死率は12.1%であり、non-meningitis IPD(bacteremiaとpneumonia)の致死率は19.2%であった[20]。各ワクチンに含まれる血清型IPD及び非IPDの割合はPCV15、PCV20、PPSV23の順に、血清型IPDは、33.0%、54.2%、54.2%であり、非IPDは、36.5%、49.8%、47.0%であった[18-21]。血清型IPD疾患に対するワクチン効果(VE)は、PCVs、PPSV23の順に75%、59.7%、血清型非IPD疾患に対するVEはPCVs、PPSV23の順に66.7%、20%とした[22]。肺炎球菌性疾患の罹患による年間QALYの損失は、入院が0.1154で、外来が0.0376であった[23]。罹患によるケースあたりの治療費用はIPD入院が¥1,147,052、非IPD入院が¥648,076、外来が¥39,000であった[24-25]。

### (5) 増分費用効果比の推定

増分費用効果比(ICER = (費用 $S_x$  - 費用 $S_y$ ) ÷ (効果 $S_x$  - 効果 $S_y$ ))

$S_x$  = ストラテジーX(評価したいストラテジー、すなわち、PCV15またはPCV20接種プログラム)

$S_y$  = ストラテジーY(比較に用いるストラテジー、すなわち、現行PPSV23接種プログラム)

### (6) 感度分析

モデルの安定性と各パラメーターの結果に対する

インパクトを見るために感度分析を行った。分析に用いた上限値と下限値は、罹患率、合併症の割合、VEなどは95%信頼区間を、費用データはベース・ケース±50%を、95%信頼区間がない遷移確率および効用値はベース・ケース±20%（ただし最大値は1）を用いた。

（倫理面への配慮）本研究は公表された学術論文や公的統計資料から必要なデータを二次的に取扱い、特定個人を対象としたものではないため倫理規定上は特別な審査は不要と考える。

## B. 研究結果

### 1) ベース・ケース分析の結果

現行 PPSV23 接種プログラムに比べ、PCV 接種プログラムはいずれも QALY の増加と罹患に伴う治療費の減少が見られた。PCV15 接種プログラムでは減少した治療費が接種に要する費用を下回ったため、全体としては費用の増加（すなわち、増分費用）を要することとなり、1 QALY 獲得あたりの追加費用（すなわち ICER）は、¥35,020 円であった。一方、PCV20 接種プログラムでは、減少した治療費が接種に要する費用を上回ったため、全体としては費用節約（cost-saving）となった（表 2）。

### 2) 一元感度分析の結果

PCV15 vs. PPSV23 の一元感度分析では、ICERs はベース・ケースの 35,020 円 /QALY gained と 2,020,184 円 /QALY gained の間にあった。一方、PCV20 vs. PPSV23 の一元感度分析では、PCV20 の非侵襲性肺炎球菌疾患に対する VE が下限値になると（すなわち PPSV23 の VE と同値の場合）、結果はベース・ケースの PCV20 優位から PPSV23 優位へと大きく変化した。その他の変数の感度分析の ICERs は、PCV20 優位と ¥400,260/QALY gained の間にあった（表 3）。

## C. 考察

本研究は本邦未導入である PCV15/PCV20 接種プログラムの国内初の経済評価である。費用効果的であるか否かの判断基準を 1 QALY 獲得あたり 500 万円を用いれば、PCV15 または PCV20 接種プログラムのいずれも費用効果的に優れることが示された。本研究には幾つかの研究限界は否めない。1) ワクチン効果および罹患時の QALY の損失は海外の研究を引用したこと。2) PCV15 と PCV20 の接

種費用は CDC のワクチン価格に基づいて計算したこと。3) 非 IPD の罹患率は COVID-19 パンデミック前の罹患率とパンデミックにおける市中肺炎減少割合を用いて推定したこと。最後に、本研究の結果は COVID-19 パンデミック下を前提に分析した結果であるため、ポスト COVID-19 になった場合さらなる分析が必要であろう。

## D. 結論

高齢者の肺炎球菌性疾患予防のための接種プログラムを検討する上で、PCV15 単独または PCV20 単独 1 回接種プログラムは、現行 PPSV23 接種プログラムと比較して、いずれも費用対効果に優れ、特に PCV20 は費用節約であることが示された。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

### 1. 論文発表

Hoshi SL, Shono A, Seposo X, Okubo R, Kondo M. Cost-effectiveness analyses of 15- and 20-valent pneumococcal conjugate vaccines for Japanese elderly. *Vaccine*. 2022;40(49):7057-64.

Hoshi SL, Okubo R, Tabuchi K, Seposo X, Shono A, Kondo M. Cost-effectiveness analyses of monovalent mumps vaccination programs for Japanese children. *Vaccine*. 2022;40(37):5513-5522.

### 2. 学会発表

庄野あい子, 星淑玲, 大久保麗子, 近藤正英 第 81 回日本公衆衛生学会総会 高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種の費用効果分析: PCV15, PCV20 vs. PPSV23

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 引用論文

[1] Weekly epidemiological record, WHO.

- Considerations for pneumococcal vaccination in older adults. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341721/WER9623-eng-fre.pdf>.
- [2] 国立社会保障・人口問題研究所。人口統計資料集。表 5-23 性年齢死因順。
- [3] Fukusumi M, et al.; Adult IPD Study Group. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):2.
- [4] Shimbashi R, et al. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan. *PLoS One* 2019;14(2):e0212418.
- [5] Ubukata K, et al. Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Genotypic Penicillin Resistance and Serotype Changes, Japan, 2010-2017. *Emerg Infect Dis* 2018;24(11):2010-20.
- [6] Matanock A, et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged  $\geq 65$  Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:1069-1075.
- [7] Kobayashi M, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:109-117.
- [8] Kobayashi M. Evidence to Recommendation Framework: Use of 15-valent and 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in Adults. ACIP meeting June 25, 2021. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/109111>
- [9] 国立感染症研究所感染症疫学センター。侵襲性肺炎球菌感染症の届出状況、2014年第1週～2021年第35週。(掲載日:2021年11月26日)
- [10] Yamamoto T, et al. COVID-19 pandemic and the incidence of community-acquired pneumonia in elderly people. *Respir Investig* 2020;58(6):435-6.
- [11] Nagano H, et al. Hospitalization of mild cases of community-acquired pneumonia decreased more than severe cases during the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis* 2021;106:323-8.
- [12] 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第3版
- [13] Ministry of Health, Labour and Welfare. National Health Insurance Drug Price, PNEUMOVAX NP Syringes.
- [14] 厚生労働省. ワクチン接種の費用対効果推計法(案)。
- [15] Centers for Disease Control and prevention. CDC Vaccine Price List. Prices last reviewed/updated: September 1, 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/index.html>
- [16] 黒崎亮. 高齢者の肺炎球菌ワクチンによる定期接種について. *IASR*, 39, 121-123, 2018.
- [17] 侵襲性肺炎球菌感染症の届出状況、2014年第1週～2021年第35週
- [18] 小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症の疫学情報 <https://ipd-information.com/>
- [19] Shimbashi R, et al. Effectiveness of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine against Invasive Pneumococcal Disease in Adults, Japan, 2013-2017. *Emerg Infect Dis* 2020;26(10):2378-86.
- [20] Chang B, et al. Pneumococcal meningitis in adults in 2014-2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Sci Rep* 2022;12(1):3066.
- [21] Sando E, et al. Impact of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and clinical characteristics of pneumococcal pneumonia in adults: The Japan Pneumococcal Vaccine Effectiveness Study (J-PAVE). *Vaccine*. 2019;37(20):2687-93.
- [22] Andrew J. Leidner, Immunization Services Division, CDC. Summary of Three Economic Models Evaluating Pneumococcal Vaccines in Adults in the United States. presented at the

September 29, 2021 ACIP meeting.

- [23] Tang Z, et al. A review of health-related quality of life associated with pneumococcal disease: pooled estimates by age and type of disease. *J Public Health (Oxf)*. 2022;44(2):e234-e240.
- [24] Fukuda H, Onizuka H, Murata F. Medical expenditures for community-acquired pneumococcal disease in Japan. *J. Natl. Inst. Public Health* 2022;71(1):87-91.
- [25] Konomura K, Nagai H, Akazawa M. Economic burden of community-acquired pneumonia among elderly patients: a Japanese perspective. *Pneumonia (Nathan)*. 2017;9:19.

Table 1. Variables

Vaccination rate; %	40.4
IPD incidence rate/100,000 person-years	2.75
Clinical presentation of IPD (percentage of meningitis/bacteremia/pneumonia); %	12.2/19.4/68.4
Percentage of hospitalisation among IPD cases; %	100
Case-fatality rate among IPD; %	Meningitis 12.1; Non-meningitis 19.2
Incidence of hospitalised NBP caused by <i>S. pneumoniae</i> in COVID-19 pandemic era	Formula 1*
Incidence of outpatient NBP caused by <i>S. pneumoniae</i> in COVID-19 pandemic era	Formula 2**
Incidence rate reported prior to the COVID-19 pandemic era; per 1000	aged 65-74, 75-84, ≥85; 5.1, 10.9, and 15.9
Percentage of hospitalisation among NBP; %	aged 65-74, 75-84, ≥85; 43.7, 58.7, and 72.0
Percentage of number of CAP hospitalisation cases compared to the pre-COVID-19 era; %	60
Percentage of number of CAP outpatient cases compared to the pre-COVID-19 era; %	20
Of the total IPD/NBP burden, serotypes included in each vaccine; %	
PCV15 serotype (IPD/NBP)	33.0/36.5
PCV20 serotype (IPD/NBP)	54.2/49.8
PPSV23 serotype (IPD/NBP)	54.2/47.0
Case-fatality rate among hospitalised NBP; %	aged 65-74, 75-84, and ≥85 years; 7.1, 10.2, 16.1
Vaccine effectiveness or vaccine efficacy and waning of vaccine	
PCVs; against VT-IPD/against VT-NBP	75.0/66.7
PPSV23; against VT-IPD/against VT-NBP	59.7/20.0
Waning of vaccine (duration of protection)	
PCVs	15 years: no decline for 5 years linear decline to 0 over 10 years
PPSV23	15 years: linear decline to 0 over 15 years
Annual QALY loss of pneumococcal disease	
Outpatient	0.0376
Hospitalised	0.1154
QALY of individual without pneumococcal disease; aged 65-69/aged ≥70 years	Male 0.911/0.866; Female 0.899/0.828
Vaccination cost***	
PPSV23	¥7,765
PCV15	¥19,539
PCV20	¥22,080
Disease treatment cost; per case	
IPD hospitalised	¥1,147,052
NBP hospitalised	¥648,076
NBP outpatient	¥39,000

\*Formula 1 = incidence rate of *Streptococcus pneumoniae* as associate community acquired pneumonia reported prior to the COVID-19 pandemic × percentage of hospitalisation among NBP × percentage of number of CAP hospitalisation cases compared to pre-COVID-19 era, 60%.

\*\*Formula 2 = incidence rate of *Streptococcus pneumoniae* associate community acquired pneumonia reported prior to the COVID-19 pandemic reported [3] × (1 - percentage of hospitalisation among NBP) × percentage of number of CAP outpatient cases compared to pre-COVID-19 era, 60%.

Incidence rate of *Streptococcus pneumoniae* as associate community acquired pneumonia reported prior to the COVID-19 pandemic: aged 65/75/85 = 0.51/0.109/0.159.

\*\*\*Japanese yen (assumed 1 US\$ = ¥110)

Abbreviation: IPD: invasive pneumococcal disease; NBP: non-bacteremic pneumonia; CAP: community acquired pneumonia; PCV: pneumococcal conjugate vaccine; PPSV: pneumococcal polysaccharide vaccine; VT: vaccine type; QALY: quality-adjusted life-year

Table 2. Results of base-case analyses

Vaccination programmes	Total Costs (¥)	Incremental cost (¥) (vs. PPSV23)	Total effectiveness (QALY)	Incremental Effectiveness (vs. PPSV23)	Incremental cost-effectiveness (ICER) (vs. PPSV23)
PCV20	222,521	-1,178	13.50876	0.00989	-119,034*
PCV15	223,923	225	13.50528	0.00642	35,020
PPSV23	223,698	-	13.49886	-	-

\* gained more QALYs with less costs. Negative ICER is not normally displayed, but are shown here for comparison with ICERs obtained from one-way sensitivity analysis.

Table 3. Results of one-way sensitivity analyses

Variables	Ranges (lower, upper)	PCV20 Base-case ICER= -¥119,034/QALY (dominant)		PCV15 (Base-case ICER= ¥35,020/QALY)	
		Lower limit	Upper limit	Lower limit	Upper limit
Treatment cost of IPD	± 50%	dominant*	dominant	34,802	35,239
Treatment cost of hospitalised NBP	± 50%	170,342	dominant	326,196	dominant
Treatment cost of outpatient NBP	± 50%	dominant	dominant	96,468	dominant
Cost of vaccination: PCV15	¥13865, ¥26819	dominant	dominant	dominant	493,244
Cost of vaccination: PCV20	¥14331, ¥30440	dominant	222,367	35,020	35,020
Decrease of outpatient NBP due to COVID-19	10%, 40%	dominant	dominant	19,371	67,751
Decrease of hospital NBP due to COVID-19	40%, 80%	dominant	272,323	35,020	1,424,144
VE of PCVs against IPD	0.414, 0.908	dominant	dominant	37,198	34,003
VE of PPSV23 against IPD	0.474, 0.691	dominant	dominant	33,938	35,851
VE of PCVs against NBP	0.118, 0.893	dominated**	dominant	dominated	dominant
VE of PPSV23 against NBP	0.056, 0.531	dominant	400,260	dominant	2,020,184
Case-fatality rate among meningitis	± 20%	dominant	dominant	35,020	35,021
Case-fatality rate among non-meningitis IPD	± 20%	dominant	dominant	35,013	35,027
Case-fatality rate among hospitalised NBP	± 20%	dominant	dominant	37,301	33,347
IPD incidence rate, per 100000	-, 5.59	dominant	dominant	35,020	35,513
Incidence rate of NBP reported prior to the COVID-19 pandemic	***	dominant	dominant	183,857	dominant
Serotypes included in PCV15 (among the IPD disease)	± 20%	dominant	dominant	35,990	34,054
Serotypes included in PCV20 (among the IPD disease)	± 20%	dominant	dominant	35,020	35,020
Serotypes included in PPSV23 (among the IPD disease)	± 20%	dominant	dominant	33,969	36,076
Serotypes included in PCV15 (among the NBP disease)	± 20%	dominant	dominant	341,302	dominant
Serotypes included in PCV20 (among the NBP disease)	± 20%	85,718	dominant	35,020	35,020
Serotypes included in PPSV23 (among the NBP disease)	± 20%	dominant	dominant	dominant	110,175
Annual QALY loss: IPD	0.079, 0.1741	dominant	dominant	35,020	35,021
Annual QALY loss: hospitalised NBP	0.079, 0.1741	dominant	dominant	36,111	33,394
Annual QALY loss: outpatient NBP	0.0098, 0.0709	dominant	dominant	38,383	31,695
Waning of VE of PCVs	=Waning of VE of PPSV23	64,318	-	304,055*	-
Waning of VE of PPSV23	=Waning of VE of PCVs	-	dominant	-	121,376

\* dominant compared to PPSV23 vaccination programme, PCV vaccination programme gained more QALYs with less costs.

\*\* dominated compared to PPSV23 vaccination programme, PCV vaccination programme gained less QALY with more costs.

\*\*\* Aged 65/75/85: lower limit 0.042/0.093/0.130; upper limit 0.051/ 0.127/0.189

Shading indicate changes from the base-case i.e., 'dominant' to 'gained more QALY with more cost' or 'dominated' for PCV20 vaccination programme; from 'gained more QALY with more costs' to 'dominant' or 'dominated'