

沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）について

経緯

- 平成22年11月 日本でワクチン接種緊急促進基金事業が開始。
肺炎球菌感染症（小児がかかるものに限る）を対象疾病とし、沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（以下「PCV7」。）の使用開始。
- 平成25年4月 定期接種に肺炎球菌感染症（小児がかかるものに限る）を追加。（PCV7を使用）
- 平成25年11月 定期接種に用いるワクチンをPCV7から沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（以下「PCV13」）へ変更。
- 平成26年10月 定期接種に肺炎球菌感染症（高齢者がかかるものに限る）を追加。23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（以下「PPSV23」）を使用。
- 平成27年12月 第2回ワクチン評価に関する小委員会において、高齢者にPCV13を定期接種として使用する場合には、我が国の現状を踏まえ、予防接種施策の推進の科学的根拠として、ワクチンの有効性、安全性及び費用対効果について、客観的で信頼性の高い最新の科学的知見に基づき、評価及び検討する必要がある、とされた。
特に、モデル解析等による費用対効果等の分析・評価をすることとされた。
- 平成29年4月 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において、「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」が開始。
- 平成30年5月 第8回ワクチン評価に関する小委員会において、第9回小委員会で、平成29年度に実施された研究の概要についてご報告をいただいた上で、ご検討いただくこととなった。
- 平成30年6月 第9回ワクチン評価に関する小委員会において、平成29年度に実施された研究の概要についてご報告をいただき議論が行われた。第10回小委員会において、小委員会における議論の整理案をもとに検討を行うこととなった。
- 平成30年8月 第10回 ワクチン評価に関する小委員会において、小委員会における議論の整理案をもとに検討が行われた。

論点

PCV13 について、高齢者を対象とした定期接種に使用できるワクチンに位置づけるにあたっては、平成 27 年 12 月 第 2 回ワクチン評価に関する小委員会において、下記の通り整理された。

- ① 国内の高齢者における疾病抑制効果の評価については、国内臨床試験に関する実行性の観点から、既存の調査・研究結果を用いて推計することとする。
- ② 国内の13 価肺炎球菌コンジュゲートワクチン (PCV13) の評価に必要な、下記の科学的知見をできるだけ早期に研究班等が収集した上、PCV13 単独、PPSV23の単独、PCV13とPPSV23の併用など、実施する可能性のある施策について、それぞれのモデル解析による費用対効果等の分析・評価を実施する。
 - ア 成人市中発症肺炎などの発生頻度、血清型の分布について
 - イ 免疫原性及びその持続性について
 - ウ 肺炎診療にかかる医療費について
 - エ QOL評価の指標について

上記のア～エに関するファクトシートにおける記載等を踏まえ、PCV13について、高齢者を対象とした定期接種に使用できるワクチンに位置づけることについて、どのように評価できるか。

(参考) 海外における、高齢者を対象とした PCV13 の導入状況

	推奨区分	国名
1	・高齢者	アルゼンチン、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ、デンマーク、エルサルバドル、エストニア、フィンランド、ギリシャ、ハンガリー、韓国、クウェート、リトアニア、ルクセンブルク、ニュージーランド、パナマ、ポーランド、カタール、ロシア、スロバキア、スロベニア、トルコ
	・心・肺疾患、糖尿病などのリスク群	
	・HIV、がん、脾臓摘出後、無脾症、骨髄移植後など、免疫低下者・免疫不全者	
2	・高齢者	バーレーン、台湾、米国
	・HIV、がん、脾臓摘出後、無脾症、骨髄移植後など、免疫低下者・免疫不全者	
3	・心・肺疾患、糖尿病などのリスク群	カナダ、クロアチア、フランス、アイスランド、インドネシア、スウェーデン、スイス
	・HIV、がん、脾臓摘出後、無脾症、骨髄移植後など、免疫低下者・免疫不全者	
4	・HIV、がん、脾臓摘出後、無脾症、骨髄移植後など、免疫低下者・免疫不全者	オーストラリア、コスタリカ、ドイツ、アイルランド、イスラエル、メキシコ、オランダ、ノルウェー、オマーン、ペルー、英国、ウルグアイ

(日本においては、「2 歳以上の脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防」のために PPSV23 を使用した場合、保険給付される)

ア 成人市中発症肺炎などの発生頻度・血清型の分布についてどのように評価できるか

- ・ 小児に対する PCV7 の導入による間接効果、及び PCV13 の導入による間接効果について、どのように評価できるか。
- ・ 厚生労働科学研究による IPD における PCV13 のカバー率の推移等を踏まえ、各疾患における PCV13 のカバー率について、今後どのように変化していくと考えられるか

1. ファクトシートの知見

➤ 血清型分布について

IPD、肺炎球菌性肺炎、市中発症肺炎のそれぞれで、同様に PCV13 ワクチン血清型のカバー率は減少傾向である。今後、どのように推移していくと考えられるのか。

疾病	著者	年代	PCV13 血清型	PPSV23 血清型
IPD	Ubukata K et al.(2015)	2010 年	73.8%	82.2%
		2012 年	54.2%	72.2%
肺炎球菌 性肺炎	Akata K et al.(2017)	2011 年	71.4%	71.4%
		2015 年	33.3%	50%
市中発症 肺炎	Morimoto K et al.(2015, 2018)	2011-13 年	54%	67%
		2016-17 年	32%	49%
(参考)				
IPD	厚労科研 大石班 (2018)	2014 年	44.9%	68.8%
		2015 年	45.5%	67.6%
		2016 年	32.0%	62.9%
		2017 年	29.4%	66.7%
		2018 年	32.8%	63.3%

- イ 免疫原性及びその持続性について
 ・「成人市中発症肺炎などにおける PCV13 のカバー率に関する評価」
 および「免疫原性及びその持続性に関する評価」を踏まえ、
 PCV13 に期待される効果について、どのように評価できるか

1. ファクトシートの知見

PPSV23 のワクチン血清型に対する免疫原性は PCV13 のそれと同等もしくは劣っていたと結論されている。

著者	内容
Jackson LA. et al.(2013) (文献番号 39)	PCV13 は、PCV13 がカバーする血清型において、PPSV23 よりも優れた機能的免疫反応を惹起する。
Jackson LA. et al.(2013) (文献番号 40)	すでに PPSV23 を接種した 70 歳以上の高齢者において、PCV13 接種は、PPSV23 との共通の 12 血清型のうち 10 血清型及び（PPSV23 に含まれない）6A で高いオプソニン活性を示した。

(参考)

Patterson S. et al.(2016)*	65 歳以上における PCV13 の予防効果は、本研究の継続期間である 5 年間については、減衰することなく維持された。
-------------------------------	--------------------------------------------------------------

※ Patterson et al. A post hoc assessment of duration of protection on CAPiTA (Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults). *Trials in Vaccinology* 2016; 5: 92-96.

また、PCV13 の有効性については、以下のような記載がある。

著者	対象疾病	対象年齢	VE (95% CI)
Bonten MJ. Et al. (2015) (文献番号 73)	IPD (vaccine type)	65 歳以上	75.0% (41.4-90.8)
	肺炎球菌性肺炎 (vaccine type)		45.6% (21.8-62.5)
	市中肺炎		45.0% (14.2-65.3)

(参考) PPSV 2 3 に関する有効性の知見

◆ ワクチンの有効性 (初回接種)

➤ ファクトシートの知見

著者	対象疾病	対象年齢	VE (95% CI)
厚労科研 大石班 (2018)	IPD (Vaccine type)	15-64 歳	60% (21-79)
		65 歳以上	39% (1 - 63)
Suzuki M et al. (2017) (文献番号 58)	肺炎球菌性肺炎 (Vaccine type)	65 歳以上	33.5%(5.6-53.1)
	肺炎球菌性肺炎 (All type)		27.4%(3.2-45.6)

ウ 肺炎診療に係る医療費について
エ QOL評価の指標について

- ・肺炎診療に係る医療費について、どこまで明らかになったか。
- ・QOL評価の指標について、どこまで明らかとなったか。
- ・ファクトシートに記載のある、PCV13およびPPSV23の費用対効果分析についてどのように評価できるか。また、「ワクチン接種なしに比べた場合、1質調整生存年（QALY）を追加で獲得するために必要な費用（増分費用効果比 ICER）は、PPSV23単独接種で437万円、PCV13単独接種で328万円であった」とされており、PCV13単独接種のほうがPPSV23価ワクチンに比べ優れているとされていることについて、どのように評価できるか。
- ・ファクトシートに記載のあるPCV13およびPPSV23の費用対効果分析の結果などを踏まえ、費用対効果分析について、今後どのように検討を進めることが考えられるか。

1. ファクトシートの知見

<文献レビュー>

- 文献レビューにおいて、2本の研究を取り上げているが、いずれも、肺炎球菌性肺炎に対する効果をみている。いずれの研究においても、PPSV23 単回投与の方が、PCV13 単回投与よりも費用対効果は優れている。
- IPD は、疾病数として少なく、費用対効果の評価は、困難であろうと推測される。
- 費用対効果分析の結果は、様々なパラメータの定義のされ方によって大きく異なり、また海外と国内においては、接種費用、肺炎診療に関わる医療費、血清型の分布などが異なるため、結果の解釈には慎重を要する。

PPSV23 の再接種を検討した海外の研究として Falkenhorst ら (70) は、ドイツにおいてワクチン非接種者を比較対照として、1)PPSV23 単回接種、2)PCV13 単回接種、3)PPSV23 を6年おき・8年おき・10年おき接種について検討を行っている（表4）。分析期間は生涯とし、医療費以外に生産性損失も考慮している。1)と3)は2万ユーロ/QALY未滿、2)は10万ユーロ前後と報告している。なお、この数値はPPSV23の肺炎球菌性肺炎への予防効果が一定程度であると仮定した場合の推計であり、もしもその効果がゼロと仮定した場合には、1)、3)共にICERは40000ユーロ/QALY前後となる。

表4 Falkenhorst ら (70) の推計結果（分析期間生涯、生産性損失を含む）

	60 歳	65 歳	70 歳
PPSV23 単回投与	14,383	15,670	15,436
PPSV23 単回投与（肺炎球菌性肺炎への効果がゼロと仮定）	37,746	36,344	37,549
PCV13 単回投与	112,606	100,829	96,372

PPSV23 6年おき	12,839	-	-
PPSV23 8年おき	12,294	-	-
PPSV23 10年おき	12,195	-	-

(単位：ユーロ/QALY)

Thorrington ら (71) はオランダにおいてワクチン非接種を比較対照として、1) PPSV23 単回接種、2) PCV13 単回接種、3) PPSV23 5年おきの接種 (60歳、65歳、70歳) について検討を行い、1) と 3) は 2 万ユーロ/QALY 未満、2. は 2 万ユーロ/QALY 超と報告している (表 5)。なお、本分析では PPSV23 の肺炎に対する予防効果が一定程度あると仮定した場合の推計である。

表 5 Thorrington ら (71) の推計結果 (分析期間 10 年、保健医療費のみ)

	60 歳	65 歳	70 歳
PPSV23 単回投与	14,452	9,553	6,201
PPSV23 単回投与 (肺炎への効果がゼロと仮定)	25,454	17,714	記載なし
PCV13 単回投与	66,796	44,028	35,346
PPSV23 5年おき	9,887	-	-

(単位：ユーロ/QALY)

<国内で実施した医療経済分析>

- PPSV23、PCV13 とともに、一般的な費用対効果の閾値となる 500-600 万円を下回った。
- しかし、異なる研究背景で得られた疫学所見 (罹患率および原因血清型の割合等)、ワクチン効果 (PPSV23 は IPD および市中発症肺炎に対する国内データ、PCV13 は IPD および市中肺炎に対する海外データ) が比較解析に用いられていることや、ワクチン効果の持続期間や減衰速度について十分なデータが利用できなかったため、今回の解析結果については、その不確実性を考慮する必要がある。このため、PPSV23 と PCV13 の比較は慎重であるべきである。
- 国内データと海外のデータとの比較についても、使用されたモデルや分析条件、パラメータの設定が異なるため、単純な比較はできないと考えられる。
- また、今後、65 歳以上の成人における IPD および肺炎球菌性肺炎の PCV13 ワクチン血清型の割合は、PPSV23 ワクチン血清型以上に、減少が加速することが予想される。

分析では、侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) および菌血症を伴わない肺炎 (NBP) を組み込んだ自然史モデルを構築し、ワクチン効果 (減弱率含む)、血清型分布、罹患率ならびに医療費について可能な限り最新の国内データを組み込んで期待される医療費および QALY を推計した。PCV13 のワクチン効果は国内データが存在しないため、海外のランダム化比較試験のデータ (73) を組み込んだ。また PCV13 には高齢者で多く見られる医療ケア関連肺炎 (HCAP) に絞った有効性データがなく、現時点ではインフルエンザ関連肺炎への有効性

も示されていない(74)。そのため、PCV13には市中肺炎（CAP）に対する海外 RCT データを、PPSV23 には国内の市中発症肺炎（COP）に対する観察研究データをそのまま組み込んだことは分析の限界点である。使用するデータの不確実性を考慮するために、入力データを変動させる感度分析を実施した。入力データ並びにその出典を表 6 にまとめた。ワクチン価格は、ワクチン価格および接種費用を合計して PPSV23 で 7,793 円・PCV13 で 10,370 円となった。

表 6 医療経済分析に用いた入力データ

	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 (73) 福住ら (52) Suzuki ら (58)
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 (73) Nishikawa ら (66) Suzuki ら (58)
IPD 罹患率							
菌血症	10 万人あたり 3.96 人						砂川ら (30)
髄膜炎	10 万人あたり 0.74 人						
NBP 罹患率							
65-74 歳	1000 人あたり 17.9 人						Morimoto ら (34)
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 (75) 診療報酬
IPD 医療費							
菌血症	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 (76)
入院	485,100 円						
外来	34,600 円						

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 (34)
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%	

ワクチン接種なしに比べた場合、1 質調整生存年 (QALY) を追加で獲得するために必要な費用(増分費用効果比 ICER)は、PPSV23 単独接種で 437 万円、PCV13 単独接種で 328 万円であった(表 7)。どちらのワクチンも一般的な費用対効果の閾値となる 500-600 万円を下回った。

表 7 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 (vs.ワクチンなし)	ICER (vs. PPSV23)
ワクチン接種なし	96,769 円	10.1995QALY		
PPSV23 のみ	104,013 円	10.2011QALY	4,374,437 円/QALY	
PCV13 のみ	106,184 円	10.2023QALY	3,279,064 円/QALY	1,786,234 円/QALY

2. QOL 評価について

- 厚生労働科学研究により、高齢者の肺炎に関する QOL 評価について研究が行われたが、1 年間の研究において、肺炎罹患患者がおらず、QOL の変化を調査することはできなかった。一方で、オランダから QOL に関する比較的大規模な調査結果が発表されたことから、その結果及び文献レビューに基づき、費用対効果を算出していくこととしている。