

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。

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。
 - ・ 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
 - ・ 免疫原性及びその持続性について
 - ・ 肺炎診療にかかる医療費について
 - ・ QOL評価の指標について

上記に関して、それぞれの現時点での知見を整理すると、以下の通り。

① 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

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。

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%

② 免疫原性及びその持続性について

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)

Patterrson 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 年以上に渡って、減衰することなく維持された。
-------------------------------	--

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)

③ 肺炎診療に係る医療費について

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。IPDは、疾病数として少なく、費用対効果を見るのは、困難であろうと推測される。

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)PPSV235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未滿、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>

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

④ QOL 評価の指標について

- 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。

(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)