

WHO guide for standardization of economic
evaluations of immunization programmes,
2nd edition, October 2019

ワクチンプログラムの
経済評価に関する標準ガイドライン
2019年10月 世界保健機関 第2版

“This translation was not created by the World Health Organization (WHO).
WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation.
The original English edition shall be the binding and authentic edition”.

本翻訳は世界保健機関(WHO)が作成したものでなく、WHOはこの翻訳の内容や
正確さに一切責任はありません。オリジナルの英語版が正式なものです。

英語版はこちらから入手できます
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329389>

翻訳者一覧

赤沢 学

猪山 菜穂

木村 祐一

郡 みづほ

水頭 望

野村 香織

畠山 由莉子

目次

序文.....	vii
謝辞.....	viii
略称および頭字語.....	ix
用語集.....	xiii
第1章 序論	1
1.1 根拠に基づいた意思決定	1
1.2 経済評価における存在する手引きと最近の変化	2
1.3 本書の目的と対象読者	3
1.4 本書の構成	4
第2章 ヘルスケアの経済評価	5
2.1 異なる経済評価の種類	5
2.2 経済評価の役割	7
2.3 プログラム実施の財政影響分析または資金調達	8
第3章 分析の枠組み	10
3.1 対象読者	10
3.2 研究課題	10
3.3 評価の種類	12
3.4 目標母集団	15
3.5 比較対照	16
3.6 分析の立場(視点)	18
3.7 時間枠と分析地平	19
3.8 便益の範囲	20
3.9 推奨	21
第4章 費用推計	22
4.1 費用計算の手法	22
4.1.1 ボトムアップ型およびトップダウン型費用計算	22
4.1.2 総費用計算および増分費用計算	22
4.1.3 価格水準および通貨の選択	23
4.2 識別:どの費用を含めるべきか	26
4.2.1 医療機関の負担	27
4.2.2 生産性損失を含む、患者およびその家族の負担	29

4.2.3 将来の非関連費用	30
4.3 資源利用の評価方法	31
4.3.1 医療機関の費用	31
4.3.2 生産性損失を含む患者とその家族の負担	33
4.4 資源の評価	33
4.5 生産性損失/生産性向上の評価	35
4.6 ワクチン特有の費用推計について	36
4.7 推奨	39
第 5 章 ワクチンプログラム効果の評価	40
5.1 ワクチンの効能	40
5.2 ワクチンの効果	44
5.2.1 ワクチンの運搬と接種(率)	45
5.2.2 予防接種後の副反応(AEFI)	46
5.2.3 感染防御の期間	48
5.3 結果の選択と評価	48
5.4 推奨	50
第 6 章 モデル分析	51
6.1 感染症疫学に関する特有のパラメータ	51
6.1.1 再生産数	51
6.1.2 感染の発生率および感染力	53
6.2 ワクチン接種の影響	54
6.3 感染症のモデル化	58
6.3.1 感染症モデルの基本形態	59
6.3.2 異なる種類のモデル選択	61
6.4 静的モデルおよび動的モデルの実用的な実施の選択	72
6.5 モデルのバリデーション	73
6.5.1 モデルの検証および校正	73
6.5.2 収束的妥当性	74
6.5.3 表面的妥当性	75
6.5.4 予測的妥当性と導入後の経済評価	75
6.6 推奨	76
第 7 章 割引率	77
7.1 なぜワクチンプログラムは割引率の選択に敏感なのか。	77
7.2 同じ割引か異なる割引か	77
7.3 他の割引方法	78

7.4 推奨	78
第8章 不確実性への対処(費用効果データの推定、表示、解釈)	79
8.1 なぜ不確実性を説明するのか	79
8.2 費用と効果はどのように関係づけられるのか	79
8.3 どの不確実性を説明すべきか	81
8.3.1 不確実性の種類と起源	82
8.3.2 どの不確実性を説明すべきか(すべきでないか)	85
8.3.3 不確実性はどれくらい特定されるべきか?	85
8.3.4 不確実性が組み込まれている(いない)ことの透明性をどのように確保するか?	87
8.4 経済評価の結果への不確実性の反映	88
8.4.1 決定論的手法における不確実性の反映	88
8.4.2 確率論的手法における不確実性の反映	89
8.4.3 決定論的分析および確率論的分析の統合	89
8.5 最適な対策の決定	89
8.5.1 決定論的費用効果分析(DETCEA)	90
8.5.2 確率論的費用効果分析(PROBCEA)	95
8.5.3 決定論的および確率論的費用効果分析の統合	102
8.6 (意思決定の)不確実性の原因を探る	102
8.6.1 入力パラメータを変更したとき、モデルを変更したとき、手法を変更したとき、評価したい結果がどう変わるか?	103
8.6.2 モデル選択が、結果にどの程度影響を与えるのか?	104
8.6.3 研究対象の疾病や介入における不確実な特徴のうち、増分費用、増分効果、費用効果比、純便益に最も大きな影響を与えるのはどれか?	104
8.6.4 研究対象の疾病や介入における不確実な特徴のうち、意思決定の不確実性に最も大きな影響を与えるのはどれか?	105
8.7 標準的手法と意思決定者に対する結果の提示	106
8.8 推奨	107
第9章 経済評価と意思決定過程	108
9.1 政策と実用における経済評価の使用	108
9.2 意思決定機関	109
9.3 公平性に関連する基準	110
9.4 ワクチンの「より幅広い」潜在的利益	111
9.5 財政への影響と複数製品の分析	114
9.6 第三者によって作成されたモデルの評価	115
9.7 推奨	116

第10章 結論並びに推奨の要約.....	117
引用文献.....	127
付録1:情報源(2019年10月現在の全てのサイト).....	148
付録2:有用なウェブサイト一覧.....	151

序文

本書は、妥当で、信頼でき、一貫性のある経済情報の結果を求める政策立案者の要求に応え、経済評価を行う者に対して明確、簡潔、実践的で、質の高い指針を提供するために作成された。

本書は、読者がすでに経済評価の基礎的な方法について専門的知識を有する者と想定しており、長い説明は避け、どうすべきかではなく、何をすべきかについての説明に重点をおいている。一方で、多くの具体例を示すことで、予防接種プログラムの経済評価におけるより挑戦的な側面をいくつか説明している。

本ガイドラインの主な対象読者は、地方、国家、地域、そして世界レベルでの予防接種プログラムの経済評価を行う者、並びに批判的に評価する者であり、官民の経済学者および医療サービスの研究者などを含む。第二の読者は、予防接種プログラムへの資金提供に関する全てのレベルの政策立案者を補助する目的で費用対効果の情報を使用するプログラムスタッフである。国家レベルのプログラムの実施者は、本書を参考にすることで、自国もしくは関連領域の他国で実施された経済評価の適切性、透明性、比較可能性を評価することができる。第三の読者は、ワクチンと予防接種のための世界同盟（GAVI）、ビル&メリンダ・ゲイツ財団、WHO、国連児童基金（UNICEF）、その他の国際開発機関などを含む組織である。これらの組織は、経済評価の資金提供や委託業務を行っており、本書を使うことで、将来の経済評価を行うための委託事項をまとめたり、研究補助を受けた人々らと情報を共有したり出来るであろう。

謝辞

2008年12月刊行の本ガイドラインの初版は、ワクチン研究イニシアチブ(IVR)から依頼を受け、Damian Walker(ジョンズ・ホプキンス大学)、Philippe Beutels(アントワープ大学)、Raymond Hutubessy(WHO ジュネーブ本部の免疫形成、ワクチンおよび生物学部門(IVB))らが作成した。

この最新版である本書は、Philippe Beutels および Joke Bilcke(アントワープ大学)、Mark Jit(ロンドン大学衛生熱帯医学大学院)、Nathorn Chaiyakunapruk(ナレスアン大学)、Raymond Hutubessy(WHO ジュネーブ本部の免疫形成、ワクチンおよび生物学部門(IVB))らが作成した。

WHOの予防接種およびワクチン関連実施研究(IVIR)諮問委員会のメンバー、2018年3月6-8日にフランスのシャモニーで開催されたWHOのIVIR諮問委員会会議の参加者、および2018年7月11-14日にオランダのマーストリヒトで開催された第12回医療経済に関する欧州会議でのセッション(EuHEA)の参加者らに感謝の意を示したい。

略称および頭字語

ACER	average cost-effectiveness ratio	平均費用効果比
CBA	cost-benefit analysis	費用便益分析
CEA	cost-effectiveness analysis	費用効果分析
CEAC	cost-effectiveness acceptability curve	費用効果受容曲線
CEAF	cost-effectiveness acceptability frontier	費用効果受容フロンティア
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards	医療経済評価における報告様式の統一
CHOICE	CHOosing Interventions that are Cost-Effective	費用対効果の優れた介入の選択
CMA	cost-minimization analysis	費用最小化分析
CMH	Commission on Macroeconomics and Health	マクロ経済および保健委員会
cMYP	comprehensive multi-year plan	包括的な複数年計画
CUA	cost-utility analysis	費用効用分析
DALY	disability-adjusted life-year	障害調整生存年
DETCEA	deterministic cost-effectiveness analysis	決定論的費用効果分析
DCPP	Disease Control Priorities Project	疾病対策優先プロジェクト
DCP3	Disease Control Priorities in Developing Countries, Third Edition	発展途上国における疾病対策優先事項(第3版)
DSA	deterministic sensitivity analysis	決定論的感度分析

DTP	diphtheria-tetanus-pertussis (vaccine)	三種混合ワクチン(ジフテリア、破傷風、百日咳)
EPI	Expanded Programme on Immunization	予防接種拡大計画
EVPI	expected value of perfect information	完全情報の期待価値
EVPII	expected value of partially perfect information	部分的完全情報の期待価値
EVSI	expected value of sample information	サンプル情報の期待価値
FSP	financial sustainability plan	持続可能な財政計画
GAVI	Global Alliance for Vaccines and Immunization	ワクチンと予防接種のための世界同盟
GDP	gross domestic product	国内総生産
GIVS	Global Immunization Vision and Strategy	世界の予防接種に関する展望と戦略
GNI	gross national income	国民総所得
GVAP	Global Vaccine Action Plan	世界ワクチン接種行動計画
HAV	hepatitis a virus	A型肝炎ウイルス
HBV	hepatitis b virus	B型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis c virus	C型肝炎ウイルス
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> type b	ヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型
HIC	high-income country	高所得国
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPV	human papilloma virus	ヒトパピローマウイルス
I\$	international dollar	国際ドル

ICER	incremental cost-effectiveness ratio	増分費用効果比
ICU	intensive care unit	集中治療室
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations	国際製薬団体連合会
INHB	incremental net health benefit	増分純健康便益
INMB	incremental net monetary benefit	増分純金銭便益
IPV	inactivated polio vaccine	不活化ポリオワクチン
IVB	Immunization, Vaccines and Biologicals	予防接種、ワクチンおよび生物製剤
IVR	Initiative for Vaccine Research	ワクチン研究イニシアチブ
LCU	local currency unit	現地通貨単位
LIC	low-income country	低所得国
LMIC	lower- or middle-income country	低中所得国
MCER	marginal cost-effectiveness ratio	限界費用効果比
MYP	multi-year plan	複数年計画
OPD	outpatient department	外来診療部門
OPV	oral polio vaccine	経口生ポリオワクチン
PROBCEA	probabilistic cost-effectiveness analysis	確率的費用効果分析
PPP	purchasing power parity	購買力平価
PSA	probabilistic sensitivity analysis	確率的感度分析
QALY	quality-adjusted life year	質調整生存年
QoL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	無作為化比較試験

RSV	respiratory syncytial virus	RS ウィルス
SA	statistical analysis	統計解析
SAGE	Strategic Advisory Group of Experts on Immunization	予防接種に関する戦略的諮問委員会
SARS	severe acute respiratory syndrome	重症急性呼吸器症候群
STI	sexually transmitted infection	性感染症
TB	tuberculosis	結核
UNICEF	United Nations Children's Fund	国連児童基金
VE	vaccine efficacy	ワクチン効能
VHW	village health worker	地域(村)の医療提供者
VPD	vaccine-preventable disease	ワクチンで予防できる疾病
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WTP	willingness-to-pay value	支払意思額

用語集

英語版	翻訳版
<p>Affordability Relates to whether a new vaccine can be introduced and absorbed into an immunization budget over the medium to long term without significantly affecting available resources for other public health priorities.</p>	<p>支払可能性 他の公衆衛生プログラムへの医療資源配分に大きな影響を与えることなく、中長期の予防接種予算の枠組みの中で、新たなワクチンの導入や普及ができるかの指標のこと。</p>
<p>Allocative efficiency Choosing the mix of interventions that maximizes health gain for a given level of expenditure.</p>	<p>配分効率 与えられた予算の中で、最大の健康結果が期待できるような介入の組み合わせを選ぶこと。</p>
<p>Analytic horizon The period of time over which the costs and health outcomes that occur as result of the vaccine(s) are considered.</p>	<p>分析地平 ワクチン接種に関連した費用や健康結果を測定すべき時間的範囲のこと。</p>
<p>Average cost-effectiveness ratio The total cost divided by total effectiveness of an intervention.</p>	<p>平均費用効果比 介入に関連する全ての費用を全ての効果で割って計算する値のこと。</p>
<p>Basic reproduction number (R0) The number of secondary cases an average infectious individual causes in a completely susceptible population.</p>	<p>基本再生産数(R0) 感染症に対する感受性をもつ集団において、1人の感染者が何人の2次感染者を生み出すかの平均値のこと。</p>
<p>Budget impact analysis Estimates the financial impact on annual health care use and costs for the first, second and subsequent years after the introduction of a new vaccine.</p>	<p>財政影響分析 新規ワクチンの導入によって、初年度、次年度、それ以降の年間のヘルスケア資源利用や費用に与える財政的影響を推定すること。</p>
<p>Cohort Analysis An analysis done for a specific group of people (cohort) defined at a particular period in time and followed as they pass through different ages during part or all of their life span (see Cross-Sectional Analysis).</p>	<p>コホート分析 ある特定の時間枠によって定義され、一部もしくは全ての生存時間のうち異なる時間(年)を通じて追跡される特定の集団(これを「コホート」と呼ぶ)に対して行われる分析のこと(横断研究分析との対比)。</p>

<p>Comparator An alternative against which a new intervention is compared.</p>	<p>比較対照 新しい介入に対して比較される代替手段のこと。</p>
<p>Constant returns to scale Is considered in economics literature to represent long-run efficient returns to scale of production, i.e. production at the minimum of a ‘U-shaped’ cost curve. A vaccination site or programme is said to exhibit constant returns to scale if a one-unit increase in the proportion of inputs will result in a one-unit increase</p>	<p>規模に対して一定の収穫(リターン) 経済学の分野で用いられる用語で、生産規模に対する長期的に生じる効率的な収穫(リターン)を示す。例えば、U字型の費用曲線の底における生産量などである。 ワクチンの接種場所やプログラムに関しては、実施割合を1単位増やすと、結果も1単位増える場合に、規模に対してリターンは一定だと言える。</p>
<p>Cost-benefit analysis Converts programme benefits in all forms into a monetary value. In principle, it has many potential applications as it can address both technical and allocative efficiency concerns within the health sector and between health and non-health uses. However, expressing health outcomes in monetary terms is problematic and controversial. Consequently, this technique remains little used in the health field.</p>	<p>費用便益分析 プログラムによって生じる全ての結果(これを「便益」という)を金銭価値に変換して表すこと。健康分野どうしまたは健康と非健康分野の比較において、技術や配分効率の課題にも対応できるものとして広く利用される。しかし、健康結果を金銭的な価値で表すことは困難かつ異論も多い。そのため、この手法は健康関連分野ではあまり使われない。</p>
<p>Cost-effectiveness acceptability curve A method of displaying graphically the uncertainty around the results of a probabilistic cost-effectiveness analysis.</p>	<p>費用効果受容曲線 確率的費用効果分析から得られる結果の不確実性を図式的に示す方法のこと。</p>
<p>Cost-effectiveness acceptability frontier A method of displaying graphically the main results of a <u>probabilistic cost-effectiveness analysis</u>.</p>	<p>費用効果受容フロンティア 確率的費用効果分析から得られる主要な結果を図式的に示す方法のこと。</p>

<p>Cost-effectiveness analysis</p> <p>In cost-effectiveness analysis, programme outcomes are measured in physical or natural units of health status, such as the number of lives saved, life-years gained or reduction in disease incidence. In practice, there has been a blurring of the distinctions between CEA and <u>cost-utility analysis</u>, with the latter seen as an extension of the former; as a result, literature on cost-effectiveness often encompasses both these approaches.</p>	<p>費用効果分析</p> <p>プログラムの結果を、生存者数、生存年延長、疾病発生率低下など、物理的もしくは自然的な単位を使って健康状態を表す分析手法のこと。実際は、費用効果分析と費用効用分析の違いは曖昧で、後者は前者の特殊例とも言えるため、文献上では費用対効果は両方の手法を意味していることが多い。</p>
<p>Cost-effectiveness threshold</p> <p>The level of cost per unit of outcome below which an intervention is considered cost-effective by a policy maker representing a given perspective.</p>	<p>費用対効果の閾値</p> <p>ある分析の視点において政策立案者が費用効果的と判断するための基準で、1単位の結果を得るために必要となる費用で示される。</p>
<p>Cost-minimization analysis</p> <p>compares programme costs in situations where clinical evidence demonstrates alternative health programmes to have the same outcomes. It requires no explicit measurement of benefits.</p>	<p>費用最小化分析</p> <p>比較対照となる健康プログラムの効果が臨床的なエビデンスによって同じだと言える場合、プログラムの費用のみを比較すること。この場合、効果の測定は必要ない。</p>

<p>Cost-utility analysis</p> <p>Applies a generic measure of health status in order to compare programme outcomes. Such outcome measures combine the effect of mortality (length of life) and morbidity (quality of life). The past decade or so has seen the development of a variety of composite outcome measures that incorporate fatal and non-fatal conditions into the measurement of health status, e.g. the <u>quality-adjusted life year (QALY)</u> and <u>disability-adjusted life year (DALY)</u>. this has expanded the scope for comparing dissimilar health programmes.</p>	<p>費用効用分析</p> <p>プログラムの結果を比較するために使われる一般的な評価指標のこと。死亡率(生存期間)並びに罹患率(生活の質)を組み合わせる。致命的や非致命的な健康状態を示す指標として、今までに質調整生存年(QALY)もしくは障害調整生存年(DALY)などが開発されている。これによって全く関連のない健康プログラムの比較もされるようになった。</p>
<p>Cross-Sectional Analysis</p> <p>An analysis done for a defined population at a particular point in time (see <u>Cohort Analysis</u>).</p>	<p>横断研究分析</p> <p>ある集団の特定の時間における状況を分析する手法のこと(コホート研究との対比)。</p>
<p>Deterministic cost-effectiveness analysis A <u>cost-effectiveness analysis</u> in which only point estimates are used as input (none of the uncertainty around the aspects of the disease and intervention under consideration is specified as probability distributions).</p>	<p>決定論的費用効果分析</p> <p>結果として代表的な値のみ推定する費用効果分析のこと。疾病や介入に関連した不確実性に対して、その確率分布(バラツキ)を考慮しないこと。</p>
<p>Deterministic sensitivity analysis</p> <p>A method to investigate how sensitive results from a model-based analysis are to variations in a specific input parameter, set of parameters and/or model structures. One or more parameters and/or model structures are manually changed (usually across a pre-specified range/set of options)</p>	<p>決定論的感度分析</p> <p>モデル分析によって得られた結果が、特定の入力パラメータやモデル構造によって、どのように影響を受けるかを調べる方法のこと。1つもしくは複数のパラメータやモデル構造を手動で変動させる(通常は事前に決めた範囲や一連の選択肢を使う)。</p>

<p>Deterministic model</p> <p>Mathematical model in which there is no inclusion of chance or random variation in the modelled infectious disease process. Deterministic models can be solved by numerical analysis or computer simulation and give a fixed and exactly reproducible result.</p>	<p>決定論的モデル</p> <p>偶然事象やランダムに起こりうる変動を考慮せずに、感染症の発生を予想する数理モデルのこと。計算やコンピュータ・シミュレーションによって数値解析を行うことで、一定もしくは再現性のある結果が得られる。</p>
<p>Disability-adjusted life year (DALY)</p> <p>A measure to adjust life years lived for disease related disability, age and time preference.</p>	<p>障害調整生存年(DALY)</p> <p>疾病による障害、年齢、時間選考などを調整した生存期間のこと(失われた年数を意味する)。</p>
<p>Discount rate</p> <p>The rate at which costs and outcomes are discounted to account for time preference.</p>	<p>割引率</p> <p>ある一定の時間において費用や結果を割引くために使う率のこと。</p>
<p>Dominance</p> <p>When one intervention is both less costly and more effective than the comparators.</p>	<p>優位</p> <p>比較対照に比べて、ある介入の費用が安く、効果が高い場合のこと。対義語として「劣位」がある。</p>
<p>Dynamic model</p> <p>Mathematical model in which the force of infection is a function of the proportion of infectious people in the population at each time point. The <u>force of infection</u> can thus change over time in this type of model.</p>	<p>動的モデル</p> <p>ある 1 時点における人口あたりの感染者数の割合によって感染力を測る数理モデルのこと。このタイプのモデルでは感染力は時間によって変化する可能性がある。</p>
<p>Economic evaluation</p> <p>Compares the costs and outcomes of at least two alternative programmes. There are four different types of economic evaluation: cost-minimization analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis and cost-benefit analysis.</p>	<p>経済評価</p> <p>少なくとも 2 つ以上のプログラムに費用と結果を比較すること。費用最小化分析、費用効果分析、費用効用分析、費用便益分析の 4 種類の経済評価手法がある。</p>

<p>Effectiveness</p> <p>A measure of the extent to which an immunization intervention, when used according to the correct schedule and dosing regimen, does what it is intended to do for a specified population.</p>	<p>効果</p> <p>予防接種による介入の効果を測ること。スケジュール、接種計画、対象の見直しなどを検討するための情報として使う。</p>
<p>Effective reproduction number (Rt)</p> <p>The number of secondary cases an infectious individual causes on average in a population (see also <u>basic reproduction number</u>).</p>	<p>実効再生産数(Rt)</p> <p>ある集団において1人の感染者が生み出す2次感染者数の平均値のこと(基本再生産数を参照)</p>
<p>Efficacy</p> <p>A measure of the extent to which an immunization intervention produces a beneficial result under ideal conditions. Usually measured based on the results of a randomized controlled trial.</p>	<p>効能</p> <p>ある理想的な条件下で予防接種による介入によって起こりうる好ましい結果を測ること。一般的に、無作為化比較試験によって得られる結果のことを示す。</p>
<p>Elimination</p> <p>When primary indigenous disease incidence is reduced to zero for a prolonged period of time in a particular part of the world, the disease is said to be eliminated in that part of the world (on a country, or a continental scale; e.g., indigenous polio infection is currently eliminated from the Americas). This implies that sporadic outbreaks may still occur but only as a consequence of imported primary cases. See <u>eradication</u>.</p>	<p>排除</p> <p>世界の特定の場所で、長期間にわたり原発かつ原産による疾病の発生がゼロになったとき、その場所(ある国や大陸規模)における疾病は排除されたと言う(例えば、野生株ポリオ感染はアメリカ大陸では排除されている)。このことは散発的な発生は起こりうるが、原発症例から輸入された結果として発生するだけである。根絶を参照のこと。</p>

<p>Eradication</p> <p>Elimination on a worldwide scale. In addition to reducing the number of indigenously induced cases to zero, infection could no longer occur at a sub-clinical level. If this is achieved around the world for a safe period of time, without risk of the infection reappearing, the disease is said to be eradicated.</p>	<p>根絶</p> <p>根絶は世界規模でのこと。原産で発生する症例数をゼロまで減らすだけでなく、無症状の感染まで起こらないこと。安全と思われる期間において世界規模で発生がなく、感染の再発生の恐れがなくなった場合、シ疾病は根絶されたと言う。</p>
<p>Expected value of information</p> <p>The value (in monetary terms) of eliminating all uncertainty about an intervention being cost-effective yes or no.</p>	<p>情報の期待価値</p> <p>ある介入が費用効果に優れるか否かを判断するために必要な情報に対し、全ての不確実性を取り除くことの(金銭的)価値のこと。</p>
<p>Expected value of partial information</p> <p>The expected value of information for a single or a group of uncertain aspects of the disease and/or intervention under study.</p>	<p>部分情報の期待価値</p> <p>試験を実施している疾病もしくは介入に関するある特定の不確実性を明らかにするための情報の価値のこと。</p>
<p>Expected value of sample information</p> <p>The value (in monetary terms) of a decision to collect additional sample information.</p>	<p>サンプル情報の期待価値</p> <p>追加のサンプル情報を加えることの(金銭的)価値のこと。</p>
<p>Extended dominance (also referred to as weak dominance):</p> <p>When one intervention is both less costly and more effective than a linear combination of two other interventions with which it is mutually exclusive.</p>	<p>拡張優位(弱優位も参照のこと)</p> <p>ある介入が 2つの独立した介入を直線で結んだ場合、これよりも費用が安く、効果が高い介入のこと。</p>
<p>Externalities</p> <p>Costs (negative externalities) or benefits (positive externalities) arising from an individual's production or consumption decision that indirectly affects the well-being of others.</p>	<p>外部性</p> <p>ある生産または消費の決定によって生じる費用(負の外部性)または便益(正の外部性)のことで、それが間接的に他人の健康状態に影響を与えること。</p>

<p>Force of infection</p> <p>The probability per unit of time that a susceptible person becomes infected. In other words, it is the per-susceptible rate of infection or the incidence of infection in susceptible people.</p>	<p>感染力</p> <p>感受性のある人が感染者となる時間あたりの確率のこと。感染の感受性率または感受性のある人の感染発生率とも言う。</p>
<p>Herd immunity</p> <p>The reduction in exposure of susceptible people to a pathogen through vaccination of other people; herd immunity can also be induced by non-vaccine interventions, such as administration of antivirals, isolation/quarantine.</p>	<p>集団免疫</p> <p>他人がワクチン接種することで、感受性のある人の感染リスクが減ること。集団免疫は、隔離や検疫などの非ワクチン接種の手法によっても獲得できる。</p>
<p>Incremental cost-effectiveness ratio</p> <p>The ratio of the difference in cost between two alternatives to the difference in effectiveness between the same two alternatives.</p>	<p>増分費用効果比</p> <p>2つの介入における費用の差を効果の差で割った比のこと。</p>
<p>Incremental net health benefit</p> <p>The difference in effectiveness between two alternatives minus the difference in cost between the same two alternatives, with the difference in cost expressed in health terms by assuming a <u>willingness-to-pay threshold</u>.</p>	<p>増分純健康便益</p> <p>2つの介入の効果の差から2つの介入の費用の差を引いた値のこと。費用の差は、支払い意思閾値などを使って健康単位で表現する。</p>
<p>Incremental net monetary benefit</p> <p>The difference in effectiveness between two alternatives minus the difference in cost between the same two alternatives, with the difference in effectiveness expressed in monetary terms by assuming a <u>willingness-to-pay threshold</u>.</p>	<p>増分純金銭便益</p> <p>2つの介入の効果の差から2つの介入の費用の差を引いた値のこと。効果の差は支払い意思閾値などを使って金銭単位で表現する。</p>

<p>International dollar</p> <p>The international dollar has the same purchasing power as the United States dollar has in the United States. Costs in local currency units are converted to international dollars using purchasing power parity (PPP) exchange rates. The international dollar is therefore a hypothetical currency that is used as a means of translating and comparing costs from one country to the other using the common reference point of the US dollar.</p>	<p>国際ドル</p> <p>米国での1ドルと同じ購買力をもつもの。各国の通貨での表現した費用を購買力平価為替相場(PPP)を使って国際ドルに変換する。そのため国際ドルは、米国ドルを基準として、ある国での費用を他の国での費用と比較できるように変換するための仮想的な通貨である。</p>
<p>Marginal cost</p> <p>The change in total cost if an additional unit of output is produced.</p>	<p>限界費用</p> <p>1単位の追加の結果を得るために必要となる総費用の変化のこと。</p>
<p>Marginal cost-effectiveness ratio</p> <p>Assesses the specific changes in cost and effect when a programme is expanded or contracted.</p>	<p>限界費用効果比</p> <p>プログラムが拡大もしくは縮小された場合の費用や効果の変化を評価すること。</p>
<p>Multivariate sensitivity analysis</p> <p>Another name for <u>multi-way sensitivity analysis</u>.</p>	<p>多変量感度分析</p> <p>多次元感度分析を参照のこと。</p>
<p>Multi-way sensitivity analysis (also referred to as multivariate sensitivity analysis)</p> <p>An exploration of the impact on the results of changing the value of two or more parameters at the same time.</p>	<p>多次元感度分析</p> <p>2つ以上のパラメータを同時に変更したときに、結果にどのような影響があるかを確かめる感度分析のこと。</p>
<p>Mutually exclusive interventions</p> <p>When implementation of a particular intervention excludes the possibility of implementing other interventions.</p>	<p>相互排他的介入</p> <p>ある特定の介入を実施したとき、他の介入を実施する可能性が全くないこと。</p>

<p>One-way sensitivity analysis (also referred to as univariate sensitivity analysis)</p> <p>An exploration of the impact on the results of changing the value of one parameter while keeping the values of all other parameters unchanged.</p>	<p>一次元感度分析</p> <p>他のパラメータは変えずに、ある1つのパラメータのみを変更したときに、結果にどのような影響があるかを確かめる感度分析のこと。</p>
<p>Parameter uncertainty</p> <p>The acknowledgment that a precise value of a parameter is not always known. This is also referred to as ‘second order’ uncertainty. It is represented in an analysis by specifying variables as distributions/ranges.</p>	<p>変数の不確実性</p> <p>パラメータの真の値を知ることはできないと認めること。「二次」の不確実性とも言う。変数の分布や範囲を決めて分析した場合のこと。</p>
<p>Perspective (also referred to as viewpoint)</p> <p>Perspective of the bearers of the costs and benefits of an intervention, e.g., society, government, health-care providers, patients.</p>	<p>分析の立場(視点)</p> <p>介入による費用や効果の受益者のこと。社会、政府、ヘルスケア提供者、患者の視点などがある。</p>
<p>Probabilistic cost-effectiveness analysis</p> <p>A cost-effectiveness analysis in which at least some of the uncertainty around the aspects of the disease and intervention under consideration is specified as probability distributions rather than point estimates.</p>	<p>確率論的費用効果分析</p> <p>疾病や介入について、代表値だけでなく確率分布を定義したうえで実施する費用効果分析のこと。</p>
<p>Probabilistic sensitivity analysis (PSA)</p> <p>A method of analysis that explicitly incorporates uncertainty. The defining point is that variables are specified as distributions rather than point estimates as in a deterministic analysis.</p>	<p>確率論的感度分析</p> <p>不確実性を考慮した分析のこと。決定論的分析の代表値だけを定義するのとは異なり、変数の分布を定義した上で分析を行う。</p>

<p>Purchasing power parity (PPP) exchange rate</p> <p>A PPP exchange rate is the number of units of a country's currency required to buy the same amounts of goods and services in the domestic market as a US dollar would buy in the United States (see also <u>International dollar</u>).</p>	<p>購買力平価為替相場(PPP)</p> <p>米国で1ドルで買えるものを基準にするように、国内市場で同じ商品やサービスを購入するのに必要な通貨を基準にした為替相場のこと(国際ドルを参照のこと)。</p>
<p>Quality-adjusted life year A single health state measure combining quantity and quality of life. A generic measure which sums years spent in different health states using weights (on a scale of 0 (dead) to 1 (perfectly healthy) for each health state).</p>	<p>質調整生存年(QALY)</p> <p>生活の質と量を組み合わせた健康指標のこと。健康状態を示す重み(0死亡~1完全な健康)を使って異なる健康状態を定義し、その状態で生きる年数を足し合わせて測定する。</p>
<p>Reproduction number</p> <p>This is a measure of the intrinsic capacity for an infection to spread in a naive population See <u>basic reproduction number</u> and <u>effective reproduction number</u>. The terms reproduction number, reproductive number, reproduction rate and reproductive rate have all been used interchangeably in the literature.</p>	<p>再生産数</p> <p>非感染の集団の中で感染状況を示す指標のこと。基本再生産数並びに実効再生産数を参考のこと。文献などでは、再生産数、再生数、再生産率、再生率などの用語が意味の区別なく使われる。</p>
<p>Sensitivity analysis</p> <p>A method of analysis that explores the impact of (a set of) methodological, model and/or parameter choices on the results of the economic evaluation (see also <u>Probabilistic Sensitivity Analysis</u> and <u>Uncertainty analysis</u>).</p>	<p>感度分析</p> <p>手法、モデル、パラメータの選択が経済評価の結果に与える影響を分析する方法のこと。確率的感度分析や不確実性分析を参照のこと。</p>

<p>Static model</p> <p>Mathematical model in which the force of infection is assumed to be independent of the proportion of infectious people at each time point. Essentially this type of model assumes that vaccination does not infer herd immunity.</p>	<p>静的モデル</p> <p>ある時点における感染力が感染者割合に関わらず一定だと仮定した数理モデルのこと。このタイプのモデル分析ではワクチンによる集団免疫効果を考慮しない。</p>
<p>Stochastic model</p> <p>Mathematical model in which there is allowance for chance or random variation in the modelled infectious disease process. In a stochastic model different outcomes can result from the same initial conditions (as opposed to a <u>deterministic model</u>).</p>	<p>確率論的モデル</p> <p>感染症の発生をモデル化するときに偶然やランダムに起こる変化を考慮する数理モデルのこと。最初の条件が同じでも、確率論的モデルでは異なった結果になる可能性がある(決定論的モデルとは異なる)。</p>
<p>Technical efficiency</p> <p>Providing maximal health care for a given cost, or delivering a certain service at minimal cost.</p>	<p>技術効率</p> <p>与えられた費用で最大のヘルスケアを提供するか、あるサービスを最低限の費用で提供すること。</p>
<p>Threshold analysis</p> <p>The value of a parameter is varied to find the level at which the results changed, e.g. the level at which the cost per DALY averted reaches the GNI per capita of the country where the intervention is being evaluated.</p>	<p>閾値分析</p> <p>パラメータの値を変化させたときに、どの時点で結果が変わるかを分析すること。</p> <p>例えば、障害調整生存年を1年回避するために必要な費用が、どの時点で介入効果を調べる国における1人当たり国民総所得(GNI)を超えるかを確認する。</p>
<p>Time frame</p> <p>The period over which the vaccine(s) is applied.</p>	<p>時間枠</p> <p>ワクチン接種によって影響のある時間のこと。</p>
<p>Two-way sensitivity analysis</p> <p>Analysis in which the sensitivity of the results is tested in relation to simultaneous variation of two parameters.</p>	<p>二次元感度分析</p> <p>2つのパラメータを同時に変更したときに、結果にどのような影響があるかを確かめる感度分析のこと。</p>

<p>Uncertainty analysis</p> <p>A method of analysis that explicitly accounts for the uncertainty involved in a health economic evaluation, i.e. identifying and quantifying the uncertainty in the input of the economic model, propagating the uncertainty into the results of the economic evaluation, and presenting cost-effectiveness results with uncertainty (see also <u>Probabilistic Sensitivity Analysis</u> and <u>sensitivity analysis</u>).</p>	<p>不確実性分析</p> <p>医療経済評価の不確実性を明らかにするための分析方法のこと。例えば、経済評価モデルに使う情報の不確実性を明らかにして測定すること、経済評価の結果に与える不確実性を伝えること、不確実性を明らかにした上で費用対効果の結果を示すことなどがある(確率論的感度分析、感度分析を参照のこと)。</p>
<p>Willingness-to-pay threshold</p> <p>See <u>cost-effectiveness threshold</u>.</p>	<p>支払意思額の閾値</p> <p>費用対効果の閾値を参照のこと</p>

第 1 章 序論

世界ワクチン接種行動計画(GVAP)2011-2020 は、2012 年 5 月の世界保健総会で採択された枠組みで、全ての人々への予防接種の平等な機会提供を目標にしている(1)。予防接種に関する戦略的諮問委員会(SAGE)による推奨の 1 つは、政府がサポートすべきユニバーサル・ヘルス・カバレッジに不可欠なものとして、予防接種プログラムへの更なる投資とそれを持続させることの価値を全ての加盟国の高官が理解するよう務めることだとしている(2)。医療経済評価は、「費用対効果分析」と同じような意味で使われることが多く、各国における予防接種プログラムに特定のワクチンを含めるか否かを決めるための重要なエビデンスを提供するものである(3, 4)。

2008 年に WHO は予防接種プログラムの経済評価に関する標準ガイドラインを作成し、地域、国家、国際的なレベルで予防接種プログラムの経済評価を実施する者、並びに批判的に評価する者に向けたガイダンスを提供した(5)。また、そのガイドラインは、その国もしくは関連する領域の他国において実施された経済評価の透明性、完全性、比較可能性を、プログラムに携わる関係者が評価するのを支援するためにも使われた。本書は、その 2008 年度版のアップデート版である。

1.1 根拠に基づいた意思決定

2014 年に世界保健機関(WHO)は「国家の予防接種プログラムにワクチンを追加する際の原理と考慮すべき事柄: 決定から実施、モニタリングに至るまで」と題した文書を出版した(4)。ワクチンの導入を決定する前に考慮すべき重要な点を 3 つの領域に分類している(図 1 を参照)。1 つ目の領域は、ワクチンが対象とする疾病についてであり、公衆衛生上の優先度が高いが、その国における疾病負荷の大きさ、そして疾病を予防またはコントロールするための他の方策の存在や効果などが挙げられる。2 つ目の領域は、ワクチンに関連したものであり、安全性、有効性、経済性や財政上などの他の特徴(費用、負担能力や費用対効果)、そして、その国でワクチンの安定供給が見込めるかなどである。3 つ目の領域は、予防接種プログラムの提供能力とそれを支える医療制度で、ワクチン接種を適切に提供し、それを長期的に持続出来るかを考慮する必要がある。

多岐にわたる「政策課題」の中で、このワクチン導入のためのガイドラインでは、費用対効果、財政への影響、財政の持続性といった「経済や財政課題」を取り上げている。本書では、ワクチンの費用対効果評価を行う際の、実施方法について詳細な手引きを提供する。

図1 ワクチン導入を決定する際に考慮すべき重要な点



1.2 経済評価における存在する手引きと最近の変化

ヘルスケアに使える予算は限られていることから、医療資源を有効かつ効率的に使用することは重要であり、根拠に基づいて政策決定を行うことへの要求が高まっている。その結果、どの介入方法が「金銭価値」に見合うのかを知る必要がある政策立案者の中で、経済評価は重要な概念であると認知されてきている。

経済評価の分野はここ十年で急速な発展を遂げた。近年の発展としては、一般的な経済評価ガイドラインの改定がある。例えば、費用対効果に関する米国委員会勧告第2版(6)、ビル&メリンダ・ゲイツ財団のリファレンスケース(7, 8)、WHOのインフルエンザワクチンのワクチン経済評価ガイドライン(9)、ISPORガイド(10)などがある。直近の十年で、多くの国で各国特有の経済評価ガイドラインが作成され、広く使用されるようになり、国家の政策決定において経済評価の結果を使うことが一般的になってきている(11-20)。その他の重要な進歩として

は、医療経済評価における報告様式のガイダンス(CHEERS 声明)において、複数の医療経済評価ガイドラインの報告形式を整理し、改定することで、1つの有用な報告形式にまとめたことである(21)。ガイドラインの急増に加え、不確実性分析(22-24)やワクチンの幅広い経済効果(25)などの研究方法論に注目が集まってきていることから、このWHOの予防接種プログラムの経済評価に関する標準ガイドラインの改訂版を出版するに至った。

1.3 本書の目的と対象読者

本書では、予防接種やワクチンに関する多くの最新ガイドライン、ツール、その他の書籍に記載されている推奨や指針の内容をひとまとめにした。本書では、経済評価を行う者に対して「どのように行うか」よりも「何をすべきか」について実用的な指針を提供することを目標にしている。

本書の主要な読者は、地方、国家、地域そして世界レベルでの予防接種プログラムの経済評価を行う研究者を想定している。その次の読者は、費用対効果の情報を利用して、予防接種プログラムへの資金提供に関する全レベルの政策決定を補助する者である。国家レベルのプログラムの実施者は、本書を参考にすることで、自国もしくは関連領域の他国で実施された経済評価の適切性、透明性、比較可能性を評価することができる。これらの読者の中には、予防接種諮問機関(NITAGs)が含まれる。NITAGsは、国の政策立案者や実施責任者に対して技術支援を行う組織で、根拠に基づいた予防接種関連の政策やプログラム実施を促進している。第三の読者は、資金提供組織であり、ワクチンと予防接種のための世界同盟(GAVI)、ビル&メリンダ・ゲイツ財団、WHO、国連児童基金(UNICEF)、その他の国際開発機関などが含まれる。これらの組織は、経済評価の資金提供や委託業務を行っており、本書を使うことで、将来の経済評価を行うための委託事項をまとめたり、研究助成を受けた人々と情報を共有したりすることが出来る。

本書は、妥当で、信頼でき、一貫性のある経済評価の結果を求める政策立案者の要求に応えるため、明確、簡潔、実践的で質の高い指針を必要とする経済評価の実施者を対象に作成された。予防接種プログラムの経済評価に使うための概念や手法はごく一般的なものであり、いかなる所得の国においても使用できる。一方で、低中所得国(LMICs)で実施する経済評価では、高所得国(HICs)で実施する場合と異なる問題に直面することも理解しておく必要がある。例えば、低中所得国で実施する経済評価では、データ入手やそのデータの質に問題がある

ことも多い。他の例としては、多くの国では費用効用分析の結果として障害調整生存年 (DALY) よりも質調整生存年 (QALY) を使う方が好ましいと思われているのに対し、逆に DALY の方が QALY よりも好ましいと思っている国もある (第 5.3 章を参照)。このような問題や違いがあるにも関わらず、本書ではいずれの状況において実施される経済評価にも使えるものになっている

本書は、読者がすでに経済評価の基礎的な方法についての専門知識を有する者と想定しており、長い説明は避け、どうすべきではなく、何をすべきかについての説明に重点をおいている。一方で、ワクチンやワクチンによって防ぐことの出来る疾病に関連した経済評価に関する問題点を取り上げ、それらについて多くの事例を示した。また、本書の前半部分に用語集をつけた。

1.4 本書の構成

この簡潔な序章の後には、まず異なる経済評価の種類と、経済評価と財政影響分析の違いについての説明から始める。第 3 章では、多様な評価の枠組みについて考える。第 4 章では、分析に必要な多様な費用について説明する。第 5 章と第 6 章では、予防接種プログラムの効果とそれに関連したモデリングについて説明する。第 7 章では、割引について論じる。第 8 章では、不確実性のもとにおける費用対効果の推定、提示、解釈についてみていく。第 9 章では、政策決定のプロセスや費用対効果以外の重要な点をどう評価するかについて、実際の実例を示しながらより広い視点で見ていく。最後に第 10 章では、推奨された内容をまとめ、将来に向けての見解を記す。

第2章 ヘルスケアの経済評価

本章では経済評価について簡潔に説明し、異なる経済評価の種類を述べた上で経済評価の役割についてまとめる。また、経済評価と、プログラム実施の財政影響分析または資金調達との違いに焦点を当てる。

2.1 異なる経済評価の種類

経済評価の方法やツールは、経済学者が意思決定を考える際の基本原則に基づいている。つまり、限られた資源の中から最良の選択を行うことを意味する。国および国際的な公衆衛生分野では、どちらを優先的に介入すべきかを議論して選択することが多い。経済評価は少なくとも2つの選択における費用と結果を比較する。そのうち1つは「介入を行わない」場合もある(26)。経済評価の方法にはいくつかの種類がある。費用最小化分析(CMA)、費用効果分析(CEA)、費用効用分析(CUA)、費用便益分析(CBA)などが挙げられる。

これらの評価方法では、費用の推計は同様に行うが、結果¹や結論の評価方法が異なる。費用とは、資源を他では使用しなかった結果として発生する機会や便益の価値のことである。便益は、ヘルスプログラムが人々の健康や健康状態にもたらす結果に基づいて評価される。様々な方法で便益を測定することで、潜在的な使用範囲と様々な評価手法の実用性との間でトレードオフが生じる。

費用最小化分析(CMA)とは、同じ結果をもたらす2つ以上の介入を評価し、どの方法が最も安い費用で同じ結果をもたらすのかを評価するものである。例えば、2つのロタウィルスワクチンが重篤な胃腸障害に対して同程度の効果を発揮する場合、CMAによってどちらのワクチンがより費用を最小限に抑えられるかを明らかにする。費用効果分析(CEA)とは、「自然単位」の観点から介入効果を評価するものである。例えば、新たな介入による小児の肺炎患者の減少を評価する場合、CEAは、ヘモフィルス・インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンと肺炎球菌ワクチンを比較し、どちらがより費用をかけずに肺炎の症状を回避できるかを判断する。さらに、CEAにより、ワクチンと、それと同等の効果を持つ他のヘルスケア介入(例えば、ロタウ

¹ 本書では、結果、結論、効果、便益などの用語を同義として用いている。

ィスルワクチン接種や亜鉛投与による小児の下痢症状の管理など)との間で比較することもできる。費用効用分析(CUA)とは、人々の嗜好を反映した効用の評価基準を用いて結果を評価するものである。そして、その結果を質調整生存年(QALY)や障害調整生存年(DALY)などの評価指標で表現する。例えば、CUA を用いて、どちらが少ない費用で DALY の損失を回避できるかという観点からロタウィルスワクチンと Hib ワクチンを比較する。一方、この分析方法は医療分野における様々な介入同士の比較にも用いられる。例えば、HIV や AIDS、結核、マラリアなどをコントロールするための介入が挙げられる。実際には CEA と CUA の違いは曖昧で、CUA は CEA の延長線上にあるものと考えられている。最後に、費用便益分析(CBA)とは、通貨単位で医療の結果を示すものである。このような分析により、ワクチンと他のヘルスケア介入、それ以外の分野における介入(例えば教育など)との比較も可能であり、最も高い投資利益率を生み出す介入を特定することができる。通貨単位で結果を評価する必要があるため、医療政策²の決定の際には、このような分析方法の使用は制限されている。

感染者、その接触者、その雇用主、ヘルスケア分野などに与える影響以上に、感染症やそれに対する介入が経済全般にわたって大きな影響をもたらす可能性がある場合には、仮にマイクロ経済評価が社会的に実施されていたとしても、応用一般均衡モデル(CGE)を用いたマクロ経済評価の方が、ヘルスケア分野における従来のマイクロ経済評価(例えば CUA)よりも適切な方法となりうる。CGE モデルを使うことで、一般的に異なる経済分野である労働供給、消費、投資へのショックを通じて、世界的に懸念される感染症の出現(および介入)の影響を推定できる。つまり、経済全体のモデルに不均衡を作る、またはこのようなショック後の経済の展開方法をシミュレーションすることで、経済全体に及ぼす生産性の影響(例えば国内総生産)を推定し、特定の国、地域、世界全体における様々な感染症のシナリオを作ることができる。CGE は、主に患者によって直接影響を受けるヘルスケア分野および社会関係者(例えば、その家族、接触者、雇用主など)に限定される医療経済分析とは全く異なる。そのような広範な分野のモデルについての背景はマクロ経済の文献で閲覧できるが、経済学に関する高度な知識が必要となる。CGE モデルがワクチンに適するという状況は、かなり例外的である(インフルエンザや SARS のパンデミック予防など(例として 27, 28))。したがって、第 3 章で詳しく説明す

² 分門間の優先順位設定の演習に関するまれな具体例については、コペンハーゲン・コンセンサスの Web ページ <https://www.copenhagenconsensus.com> を参照。

るように、CGE モデルはワクチンプログラム評価の大部分には適していないが、このガイドラインでは、全ての手法を網羅的に説明するために、この方法についても紹介している。

2.2 経済評価の役割

経済評価では、限られた資源を効率的に用いる手段を明らかにする。文脈上、効率には主に 2 つの意味がある³。1 つ目は、技術(または運用)効率性である。これは一定の予算内で特定の目標達成の可能を最大にすることである。例えば、小児のワクチン接種を、固定診療、訪問診療、移動診療などによって提供することが挙げられる。

2 つ目は、配分効率性である。これは一定の予算レベルにおいて最適な介入の組み合わせを選択することに着目するため、より広い概念であり、健康増進を最大化するという意味で最適である。この効率の定義により、異なる目的や結果を伴う様々なヘルスケア介入の間で(例えば、マラリア、結核、下痢症状のコントロールなどの間で)比較が可能となり、保健省(厚生労働省)の予算をプログラム間で分配する最善の方法を検討できる。したがって、介入は目的や結果に応じて異なる可能性があるにも関わらず、それらを全て同一の単位に変換しなければならない。したがって、より複雑な結果の評価基準を用いる CUA は、医療分野内で配分効率性を評価するために用いられる。しかしながら、CUA を用いた経済評価は依然として医療分野内のプログラムを比較することしかできないため、厳密に言うと、準配分効率性のみを扱う。

理論上、CBA は 4 つの分析手法の中で最も広い概念を持つといえるが、それは結果の金銭化によって分野間の効果の比較が可能となるからである。例えば、異なる省庁間での政府予算の分配方法を検討できる。しかし実際には、1970 年代後半以降、先進国および発展途上国の両方でヘルスケアプログラムを評価するための選択方法として、当初は CEA が(その後は特に CUA が)他の分析手法を差し置いて登場してきたが、これは健康上の便益を評価することの難しさを物語っている(29-31)。配分効率性を評価するのに用いることができるのは CBA(および医療分野内の CUA)だけだが、技術効率性を評価するにはあらゆるタイプの経済評価を使用することができる(表 1)。

³ 経済学者は、効率に関する他の複数の用語や定義(生産効率、費用対効果、社会的効率、X 効率、静学的効率性、動学的効率性などを含む)を使用していること、および、ここでは焦点を合わせて読みやすくするためにこれらを判別していないことに注意してほしい。

表 1 異なる経済評価の種類のとまとめ

	指標	技術効率性	配分効率性
費用最小化分析(CMA)	適応できない	○	×
費用効果分析(CEA)	自然単位	○	× ⁴
費用効用分析(CUA)	QALY、DALY	○	○
			(ヘルスケアの範囲内)
費用便益分析(CBA)	国際ドル	○	○

2.3 プログラム実施の財政影響分析または資金調達

CEA は、既存の治療法(多くの場合はワクチンを含まない)と比較して新しいワクチンの増分費用および効果を推定し、新しいワクチンの効率や「価値」の推定を提供する。一方で、財政影響分析(BIA)は、ワクチン導入後の1年目、2年目、それ以降の年間のヘルスケアの使用や費用への財政上の影響を推定する(32-34)。財政影響分析は、新しいワクチンの普及率およびヘルスケアの使用や費用への影響の大きさとタイミングに基づいて、新しいワクチンが及ぼす影響の推定を提供する。治療費節約の概念は、置き換えられる選択肢(つまり既存の治療法)からの資源を、新たな選択肢(つまりワクチン)の資金調達に使うことができると仮定していることに注意が必要である。しかしながら、実際はワクチンの導入に全ての資源が利用できるようになるわけではない。予算は固定され、特定の目的に割り当てられることが多い上に、そうした予算内の資源は固定または準固定されていることが多い(35)。したがって、長期的あるいは短期的といった見方によって大きく異なる。政策立案者は、財政計画の目的で支出している毎年の予防接種および医療制度に対する新しいワクチンの影響の推定値を必要としている。BIA の実施に向けた ISPOR のベストプラクティスの推奨に基づき(32)、ワクチン専用のチェックリストを作成して CEA の使用拡大の可能性を評価し、財政影響に関する十分なエビデンスを提供することで、政策決定を行うことができる(36)。比較的単純な変更で CEA の結果を示すことで、分析者は多くの CEA 研究の BIA への適応を促し、その実用性や応用を潜在的に高めることができる。

⁴ CEA を使用することで、救命(あるいは死の回避)、生存期間の延長などの観点から結果が評価される医療分野内および医療を超えた別の分野で、救命介入のために配分効率性を評価できることに注意してほしい。

包括的な複数年計画(cMYP)を作成するための WHO-UNICEF ガイドライン(35)では、包括的な計画を作成する一連のステップを立案している。ステップ 6 は、cMYP の費用、資金調達、資金力格差の分析に関係している。cMYP の原価計算と資金調達のツールおよびユーザーガイドが補完資料として用意されている⁵が、これは予防接種の資金調達の持続可能性計画(FSP)のために開発された原価計算のツールや方法論に基づいて作られたものである。新しいワクチンを含むプログラムや戦略の費用が推計されると、以下のように様々な指標を用いてこれらの費用を総体的に見ることができる。

新しいワクチンを含めた場合と含めなかった場合の

- プログラム費用が国の予防接種プログラムの総予算額または総投資額に占める割合
- プログラム費用が政府の医療費の総予算額または総投資額に占める割合
- プログラム費用が医療費の総投資額に占める割合
- プログラム費用が国内総生産(GDP)に占める割合
- 一人あたりのプログラム費用の推定値
- 三種混合ワクチン(DTP3)の 3 回目の接種を受けた子供 1 人あたりのプログラム費用

このような指標の解釈は比較的主観的であり、相対的な影響をより把握するためには、このような指標を他の公衆衛生の介入やプログラムの指標と比較することが理想的である。しかしながら、新しいワクチンに関連するプログラム特有の費用が、特定の年に政府の総医療予算もしくは支出の大部分を占めている場合には、そのプログラムの負担できる費用⁶が限界を迎える可能性があるため、予防接種のために財政的余裕⁷をさらに確保し、数年後もその新しいワクチンを維持していくために、資源を動員するのに著しい努力が必要となるだろう。

⁵ https://www.who.int/immunization/programmes_systems/financing/参照。

⁶ 負担できる費用の概念は、他の公衆衛生の優先事項のために利用可能な資源に大きな影響をもたらすことなく、新しいワクチンを導入して、中長期にわたってそのワクチンを予防接種の予算に取り込むことができるかどうかに関係している(2)。

⁷ 予防接種の財政的余裕を確保する主な方法は 3 つあり、保健省(厚生労働省)の予算の再配分、財務省や社会保険からの新たな資金獲得、外部からの資金援助が挙げられる。経済評価の結果は、予防接種の財政的余裕を確保するための事例を構築するのに役立つ可能性がある。

第3章 分析の枠組み

経済評価を実施するためには、まずは分析の枠組みを決めなくてはならない。この段階で重要なことは、どの費用や結果が直接関係するか、そして何を分析に含めるかを判断することである。つまり、分析の枠組みで決めたことが、その最終結果に影響を与える。この章では、分析の枠組みを決めるために確認すべき事を説明する。

3.1 対象読者

対象読者には、意思決定のために研究結果を利用する可能性のある全ての人や組織が含まれる。特に、規模や構成に制限はないが、主要な対象読者は、分析のために何らかの方法を決める必要がある人々で、以下のようなものが含まれる。

- 国際金融機関、支援組織、国際開発機関、多くの国でワクチンへの資金提供や支援をおこなう非政府組織。
- 保健や財務に関わる省庁、予防接種諮問機関(NITAGs)、医療技術評価機関、国民健康保険機関、その他、各国における予防接種プログラムに関する資金提供の意思決定者。
- 民間のヘルスケアサービス提供者など、加入者個人へのワクチン接種に関する費用負担についての意思決定者。
- 臨床医、病院経営者、予防接種拡大計画(EPI)のスタッフなど、個人へのワクチン接種を提供するヘルスケア提供者。
- 自分自身や世話をしている相手のために、あるワクチンを接種するかどうか意思決定を行う個人。

3.2 研究課題

研究課題は、明確かつ答えやすい形で定義され、対象読者が直面する意思決定に関連するものであるべきである。研究課題によって、その評価で用いる介入や比較対照の選択が明確になる。

経済評価によって検討できる研究課題としては次のようなものがある。

- 新規もしくは未使用のワクチンを導入すべきか。例えば、Hib ワクチンやロタウィルスワクチンなど。
- ワクチンと予防接種のための世界同盟(GAVI)は、どの新規ワクチンに対し資金提供を行うべきか。
- 1つのワクチンに対し支払うべき上限価格はいくらか。
- どのような普及戦略を使ってワクチンの接種率を高めるべきか。例えば、決まった拠点での活動か、移動チームによる活動か、キャンペーンを行うかなど。
- ワクチン接種の対象者を限定するのと全員を対象にするのとでは、どちらが効率的か。例えば、インフルエンザのパンデミック時に、ワクチン接種者をリスクが高い対象者に限定するか、全ての人々に提供するか。
- 同じ疾病に対して複数のワクチンが効果的と考えられる場合(例えば、ヒトパピローマウイルス(HPV)、ロタウィルス、肺炎球菌、インフルエンザなどのワクチン)、どれを接種すべきか、そして、どの程度の価格差を同等とみなすのか(許容するのか)。
- 現在使用されているワクチンを、同じ疾病と同じ集団を対象にするが特徴が異なる別のワクチンに切り替えるべきか。例えば、経口生ポリオワクチン(OPV)の代わりに安全な不活化ポリオワクチン(IPV)を使うべきか。また、現在使用されている麻疹ワクチンの代わりに、耐熱性の麻疹ワクチンを使うべきか。
- 混合ワクチンの接種は、複数のワクチンを組み合わせて接種するよりも効率的か。例えば、三種混合(DPT)とB型肝炎(HepB)の混合ワクチンを接種するか、三種混合ワクチンとB型肝炎ワクチンを別々に接種するか。
- 新規ワクチンを単独で導入することは、他の公衆衛生プログラムと組み合わせて導入する場合と比較すると、費用対効果はどうなるか。例えば、HPV ワクチンの単独導入とがん検診との併用導入、マラリアワクチンの単独導入と殺虫剤処理した蚊帳との併用導入など。
- 新規ワクチン開発への投資事例はあるか。例えば、重症急性呼吸器症候群(SARS)のようなパンデミックの危険性がある疾病に対する事例など。

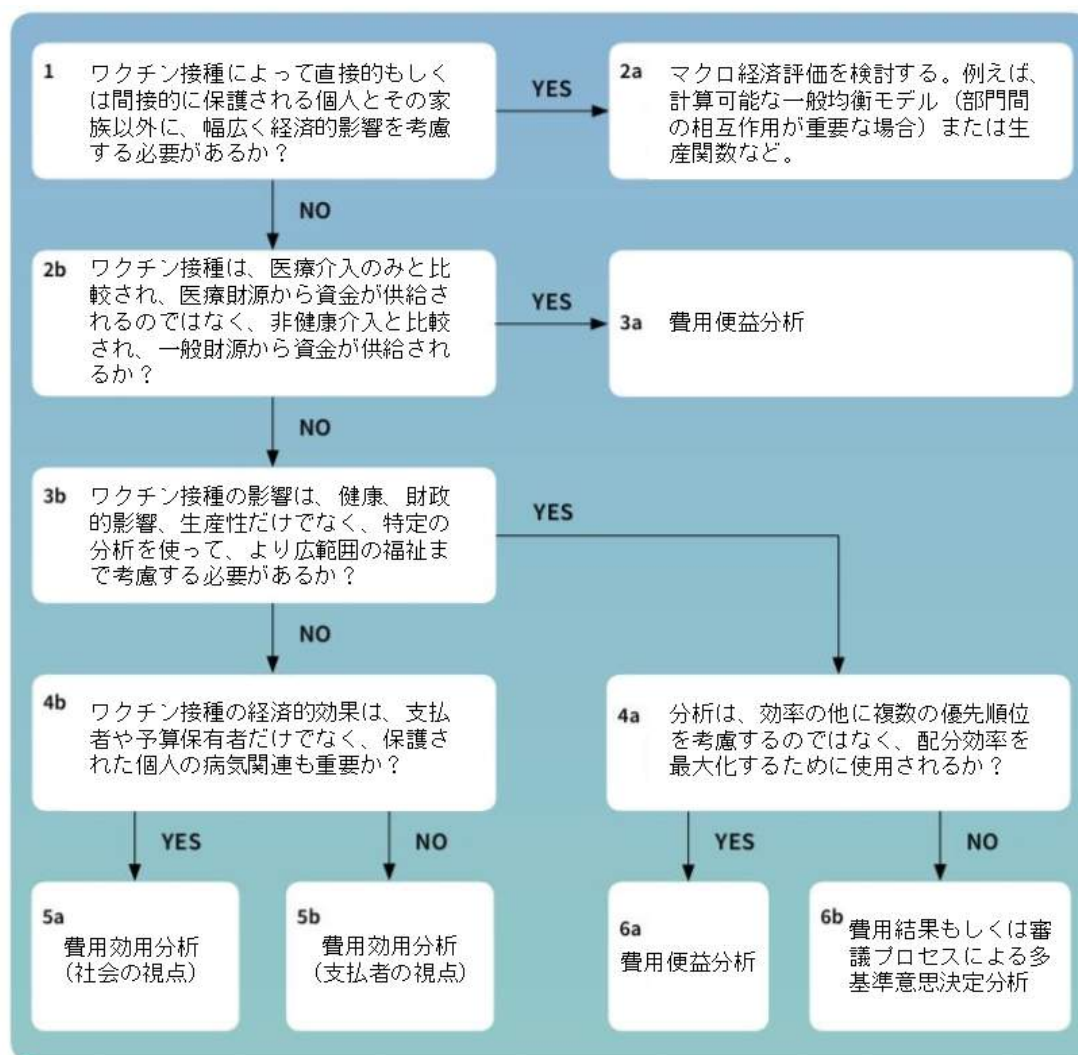
3.3 評価の種類

前章の 2.1 で説明した様々な経済評価手法からどれを選ぶか、その選択は妥当かを説明することは重要である。他の文献で述べられているように、分析手法が異なれば目的も異なる(26)。採用すべき妥当な分析手法は、予算管理者とその優先順位によって決まる(37)。図 2 には、さまざまな状況において選択すべき最適な分析手法を決めるためのアルゴリズムを示した。緑色のボックスには、各国におけるガイドラインの多くが、現在推奨している内容を示している。時には、他の意思決定者へ情報を提供するために、いくつか異なる分析が必要になることもある(例えば、保健省、財務省、外部の寄付者など)。

ヘルスケア予算を最適配分するために推奨される分析手法は、社会の視点で行う費用効用分析(CUA)である。費用効用分析は、決まったヘルスケア財源内で総合的な健康指標(例えば、質調整生存年(QALYs)、障害調整生存年(DALYs)など)を最大化するねらいがある。そのため、費用効用分析を用いればワクチン間の比較のみならず、ワクチン接種と一般的なヘルスケア介入との比較も可能になる。ヘルスケア提供者に関する費用のみを考慮するなら、費用支払者あるいは提供者の視点を使う。これは最も狭い形式の分析であるが、幅広く使われている。それは、予算内で健康を最大化するための明確な権限が、予算保有者に与えられていることが多いからである。もし、他の予算(例えば、他の政府機関、雇用主、世帯など)も考慮する必要がある場合は、社会の視点を分析に使う。もちろん、分析者は、様々な視点からの分析を行うことで、補足情報を提供することもできる(例えば、ヘルスケア費用支払者と社会の視点など)。

図 2 ワクチン評価に使用する適切な経済評価手法

このフローチャートは経済評価についてのみ説明している。ワクチン接種の健康への影響を把握するための疫学モデルの選択は、第 6 章のガイドラインに従うこと。



ここで示したことは、他の分析を行うべきではないと言っていない。費用結果分析(38)や多基準意思決定分析(39, 40)は、単一指標(費用効果比や費用便益比など)を最大化するのではなく、複数の望ましい結果(効率性、公平性、受容性、より広い影響など)を示すことができるので、分析の潜在的な価値を高めるものとして推奨される。これらは、意思決定者または利害関係者が関与する審議過程で使用でき、(i)各結果に重み付けをすることで、介入の統合的な結果を導き出すか、(ii)各結果を定量的に評価して、それを審議によって結論を出すために使う。費用効果分析または費用便益分析とは異なる他の分析方法を使うことで、それらの結果を示すことができる。例えば、拡張した費用効果分析によって、ある特性をもつ集団(社会経済的

地位など)に対し、健康増進と財政(経済リスク回避と貧困化)を公平的に分配するための介入の影響を示す(41)。さらに、社会的影響やワクチンの受容性のように、説明する必要はあるが定量化するのが難しい重要な考慮事項が存在する可能性もある(42)。

最後に、非ヘルスケア介入も含む一般財政からワクチン費用を賄うのであれば、健康増進だけでなく効率的な配分も考える必要があり、それには費用便益分析が適切である。例えば、集団内の個人の好みに基づき福祉を最大化するなど、配分効率を最適化することを目的とする。

表 2 には、図 2 のフローチャートに従って、介入例と分析手法の適切な選択例をそれぞれ示した。

表 2 介入例と分析手法の適切な選択例(図 2 のフローチャートから)

意思決定者	介入	方法の選択
内閣 (政府全体)	パンデミック前のインフルエンザワクチンの備蓄(27)	インフルエンザの大流行は、感染した個人や世帯だけでなく、多方面にわたる影響がある。そのため、マクロ経済評価や計算可能な一般均衡モデルまたは生産関数アプローチを選ぶ。
保健省	ヘルスケア予算から季節性インフルエンザワクチンへの資金提供(43)	1→2b→3b→4b→5a 季節性インフルエンザワクチンは、個人とその家族の健康、ヘルスケア費用、生産性に影響を与える。そのため、費用効用分析(社会の視点)を選ぶ。意思決定者がヘルスケア費用支払者の経済的影響のみに関心がある場合は、代わりに支払者の視点を使用する(5b)。
財務省	全体予算から予防接種への配分を決める優先順位の設定(44)	1→2b→3a 予防接種プログラムを非ヘルスケア介入と比較する。そのため、費用便益分析を選ぶ。
国民健康保険者	基本的な給付パッケージにどの介入を含むかの選択(45)	1→2b→3b→4b→6b 多基準(例えば、効率性、公平性、受容性など)の検討が重要である。そのため、費用結果分析または多基準意思決定分析を選ぶ。

今まで議論してきた評価はミクロ経済評価で、感染した個人への健康並びに経済的な影響(ワクチン接種による直接的影響並びにそのプログラムによる集団免疫効果、第 5 章参考)のみを考慮し、その他の経済的影響はないと仮定している(46)。非常に例外的なケースとして、ある

疾病が経済全域へ大規模な影響を与える可能性がある場合は、その疾病に対するワクチン接種のマクロ経済評価の実施が適切である。典型的な例としては、インフルエンザパンデミック、エボラ出血熱、SARS などや、細菌の抗菌薬耐性菌の増加などの緊急事態が挙げられる。計算一般均衡モデルを用いると、そのような破壊的な緊急事態によってもたらされる外因性ショックが広範な経済における労働供給量、生産性、需要量などに与える潜在的な影響を見積もることができる。財政の健全化モデルは、子どもの生存と政府の予算に影響を与える様々な介入によって発生する未来費用と便益を推計するための簡便な方法として推奨されている。そうした未来に発生する費用には、教育、社会保障給付、年金などがあるのに対し、未来に発生する便益には、若いときに病気を克服した人が労働者として税収の増加に貢献することがある(10)。財政の健全化モデルは、特殊な視点による一種の費用便益分析であり、政府の財務諸表のような金銭の移動に基づく。

3.4 目標母集団

目標母集団とは介入を受ける予定の集団である。目標母集団は、例えば、年齢、性別、職業、地理的状况、臨床状態などによって様々に定義することが出来(BOX 1 参照)、その定義は、評価すべき結果に大きな影響を与える。従って、目標母集団と予想される参加割合は明確に示す必要がある。必要に応じて、より小さく、より均質なサブ集団での層別解析を実施する(例:異なる年齢層や民族など)。例えば、いくつかのワクチンの対象者は、他よりも発症するリスクが高い可能性がある(例:注射薬物常習者や B 型肝炎の患者など)。そのため、民族、地理、行動、社会経済状態などによってサブ集団を選んでワクチンプログラムを計画する前に、認識可能性、公平性、潜在的汚名などの問題には配慮しておく必要がある。

BOX 1 目標母集団の例

- | | | |
|-------|-------------|--|
| ● 新生児 | ● 小学生 | ● 行動リスク群。例えば、セックスワーカー、注射薬物常習者、同性間性行為をする男性など。 |
| ● 乳幼児 | ● 中高生 | ● 重症化しやすい基礎疾病をもつ人。例えば、糖尿病、喘息など。 |
| ● 子供 | ● 大学生 | ● 異なる社会経済的グループ |
| ● 青年 | ● 男性 | ● 特定の地理的地域 |
| ● 若者 | ● 女性 | |
| ● 高齢者 | ● 妊婦 | |
| | ● 妊娠可能年齢の女性 | |

3.5 比較対照

比較対照の選択は、実施する評価タイプ、データ収集方法、結果解釈などに根本的に影響する(47)。従って、評価のための比較対照は明確に定義しておかなくてはならない。表 3 に、主な比較対照の選択肢をまとめた。

表 3 ワクチンの比較対照となり得る選択肢

-
1. 現状の対策
 - a. 1つの主要な介入タイプ
 - b. 複数の介入の組み合わせ
 2. 利用可能な最善の代替手段。例えば、臨床ガイドラインの代表的なもの、もしくは費用の安い代替手段など。
 3. 何もしない
 - a. 新規の介入なし
 - b. 何もしない、すなわち無介入
- プラス
-
4. 対象と強度が異なる代替手段を新しい介入とする
-

出典:Cantor および Ganiats より(47)

ワクチン並びに一般的なヘルスケアサービスのどれを提供するかは、現在の状況に大きく依存する。そのため、新規ワクチンの最も適切な比較対照は、現在行われている対策である。しかしながら、通常は複数の対策が混在しているので、現在の対策を明確に定義するのは容易でない。そのため、選択肢を1つに決めるために、最も頻繁に使われている主要な介入を1つ選んで新しい介入の比較対照にするか、いくつかの介入を比較対照に選んで、新規介入とそれぞれ比べる。別の方法としては、現在の複数の介入を重み付けして1つの比較対照にする(現在の対策を反映させた介入パッケージとみなす)。その上で、新しい介入とそのパッケージを比較して追加的評価を行う(例えば、新しい介入が、パッケージ全体に置き換わるか、または、新規介入を追加して新しい介入パッケージを作るか)。

2つめの検討課題としては、現在の対策は非効率的であることが多いため、どの新規介入であっても効率的にみえることである。この場合、比較対照として、最も好ましい介入を選ぶか、何もしないを選択肢にする。何もしない選択にも2つある。1つは、提案された介入を行わないという選択である。もう一つは、全く何もしないという選択(つまり無介入)である。いずれの場合も、関連費用が発生し、何かからの影響がある可能性もあるので、費用も効果も無いと仮

定してはいけない。後者は、2003 年に出された WHO ガイドラインで一般化費用対効果分析(GCEA)として説明されているもので、現行の対策の全ての影響を計算によって取り除いて仮想の無介入の状況を作り出す(48)。

意思決定者の興味は、特定の疾病に対する介入パッケージの開発である場合、例えば、検診や治療などのワクチン以外の介入を実施する場合、可能であれば、それらも比較対照として見なすべきである。実際、衛生状態の改善と経口補水の使用は、ワクチン接種より効率的に腸疾病の負荷を減らせる可能性がある。

もし新しいワクチンプログラムを、様々な方法で実施する場合(例えば、接種対象者を限定する、全員を対象にする、異なる給付範囲、異なる接種回数など)、それらのプログラム全てを比較対照の候補に含めるべきである。

BOX 2 は、B 型肝炎ウイルス(HBV)の小児ワクチン接種の比較対照の候補をまとめた。まず、比較対照の候補を選択したら、それぞれを説明する必要がある。これにより、使用される全ての資源が明確になり、第三者にも何を評価するかが明確になる。これは結果の外的妥当性を検討するために重要である。Drummond ら(26)は、分析者は、誰が、何を、誰に、どこで、頻度を、について質問する(答えを得る)ことが大切だと提案している(BOX3 の例を参照)。

BOX 2 B 型肝炎ウイルス(HBV)に対するワクチン接種の比較対照の候補

費用と結果を、次のうちの 1 つ以上と比較する

- 何もしない(HBV ワクチン接種なし、感染者の治療なし)。
- 何もしない(HBV ワクチン接種なし、感染者の治療あり)。
- 小児全員の HBV ワクチン接種、出生時投与あり、感染者の治療なし。
- 小児全員の HBV ワクチン接種、出生時投与あり、感染者の治療あり。
- 小児全員の HBV ワクチン接種、出生時投与なし、感染者の治療なし。
- 小児全員の HBV ワクチン接種、出生時投与なし、感染者の治療あり。
- 医療提供者だけに HBV ワクチン接種、感染者の治療なし。
- 医療提供者だけに HBV ワクチン接種、感染者の治療あり。
- セックスワーカーだけに HBV ワクチン接種、感染者の治療なし。
- セックスワーカーだけに HBV ワクチン接種、感染者の治療あり。

上記は、同じ資源を使うため競合しうる非 HBV ワクチン以外の選択肢と比較できる

- 他のワクチン接種開始(例えば、Hib ワクチン)。
- 現在使用しているワクチンの、対象範囲拡大。

もし評価すべき選択肢が 3 つ以上ある場合、全ての可能性がある選択肢を含めた増分分析を行うのが理想である。費用効果分析では、費用効果比が域値を超えない範囲で、最も高い効果が期待できる選択肢(劣位ではないもの)を、費用対効果が優れるものとして推奨する。不確実性を考慮する場合(第 8 章参照)は、平均的に費用対効果が最も優れるものを選ぶ(期待＝平均純便益が最も高いもの)。

BOX 3 評価のための代替案の例

	選択肢 1: 新規介入(小児全員の HBV ワクチン 接種、出生時投与あり)	選択肢 2: 比較対照(小児全員の HBV ワクチン 接種、出生時投与なし)
誰が	地域の医療提供者(VHWs)と 看護師	看護師
何を	新生児接種(VHWs)と 乳児接種(看護師)	乳児接種
誰に	新生児と乳児	乳児
どこで	医療機関か自宅(出生後)と接種施設	接種施設
どの頻度で	出生後 48 時間以内に 1 回と 3 回の追加接種	3 回

3.6 分析の立場(視点)

分析の立場もしくは視点の選択によって、費用と効果の範囲が決まる。分析結果に影響を受ける評価対象のプログラムまたは介入のために費用を負担する個人や組織の立場を、分析に反映させなくてはならない。一方、分析の立場は、研究特有の事情にも影響されることもある。例えば、研究の資金提供者(つまり研究の結果の利用者となる)が、彼らの立場を反映させた分析を希望することがある。そのため、研究の資金提供者が誰なのかを明らかにすることは重要である。

中央政府が行う意思決定のために分析を行う場合、各国ガイドラインによって医療経済評価のためのレファレンスケースが決まっていれば、それに従って分析の立場を決めるべきである(図 2 の BOX5a 参照)。これらが無い場合は、分析は社会の立場を採用し、誰が利益を得るか、または費用を負担するかに関係なく、全ての効果と全ての関連費用を分析に含める必要がある(図 2 の BOX5b 参照)。資金提供者(寄付者や政府など)、患者とその家族、その他が負担する費用は、できるだけ区別しておく。そうすれば、様々な意思決定者の立場で判断する

ことができる。これは資金提供者がプログラムの一部を支援する場合など(GAVIによるワクチン接種⁸など)では特に大事である。

また、家族の費用負担は理想的には世帯ごとに提示されるべきであり、可能であれば世帯の特徴(例えば、収入や財産を五分位に分類するなど)によって層別化すべきである。これにより、必要に応じて、高額医療費の支出や拡張型の費用対効果の分析が可能になる。当然、どの立場まで含めて分析を行うかは、データが使えるか、また、それらを使う資源や時間があるかによって決まる。

生産性損失が大きな影響をもつ豊かな社会では、分析の立場によって結果が左右される。例えば、Lieuら(49)によると(当時のワクチンに関する知識による)、米国で健康な幼児に肺炎球菌ワクチンを提供するプログラムは、ヘルスケア費用支払者の立場で分析すると、ワクチン費用が1回\$18ドル以下であれば費用削減になる。しかし、社会の立場で分析すると、ワクチン費用が1回\$46ドル以下でないと費用削減にならない。無給労働(家事や介護、自営農業など)やボランティアによる経済的貢献は出来るだけ分析に含めるべきである。これらは、低所得国(LICs)や低中所得国(LMICs)、女性や高齢者といった人口集団にとっては非常に重要である。

3.7 時間枠と分析地平

時間枠(ワクチンが適用される期間)と分析地平(ワクチンの結果として発生する費用と結果が考慮される期間)は、関連する全てのポジティブな影響とマイナスの影響を捕捉するのに十分な長さであるべきである。

これは、ワクチン接種を受けた出生コホートの数に応じて、間接的な影響が非線形に変わる動的モデルを使用する場合、モデルによって推計された増分費用効果比(ICER)および/または純利益が一定になるまでの時間が必要だということである。実際、ワクチンプログラムのICERと純利益が一定になるには時間がかかる。介入と感染の疫学的特徴にもよるが、1年(季節性インフルエンザ)から80年(水痘や帯状疱疹ウイルスワクチン接種)までの時間がかか

⁸ 世界ワクチン予防接種同盟である GAVI は 2000 年以降、最貧国におけるワクチン購入の資金提供を行っている。この資金提供を受けるためには、国の収入規模や財政安定性に応じてワクチン購入金額の一部を負担する事が求められている。収入規模が増えれば、負担割合が増加する仕組みである。

る。理想的には、分析地平は、この一定になる後までの時点として設定する。これは、そうしたモデルを使って評価する場合、分析地平は事前ではなく、分析中に決定することが好ましく、様々な分析地平を試してみることが推奨される。

ワクチンプログラムの効果に着目して、特に可能性のある分析地平の例を提示する。

- ワクチンの効果が短期的で、限定的かつ短期間の集団免疫効果があり(第6章参考)、1つの出生コホートを使う分析の場合は短期間となる。例として、季節性インフルエンザに対する小児ワクチン。現在の知識によるとワクチンの直接的、間接的效果は1シーズンから2シーズンに限定される。この場合でも、短期の効果によって、長期の持続する結果をもたらす可能性があるため(例えば、1年目に死を回避したことで延命される生存年など)、ワクチン接種の追跡期間の終わりまででなく、人生の最後まで効果を集計する必要があることに留意すべきである。これは、インフルエンザワクチン接種の効果(ワクチンの反復接種によって自然免疫応答が長期にわたって変化することなど)(50)が長期間にわたって観察される場合も同様である。
- 単一コホートモデルが使用されている場合、ワクチンを接種したコホートの寿命(モデルの選択については、第6章も参照)。
- 永久的な効果のある介入の場合、影響は無限である。例えば、麻疹の世界的根絶など。無限の時間地平における効果の合計は、正の割引率を適用するかぎり無限になる。そのため、健康への影響に対する割引率を0%にすることは、根絶パラドックスを引き起こす可能性があるため根絶プログラムの評価に問題が生じる(根絶計画による無限の便益は、私たちが何よりもまず根絶プログラムに投資する必要があることを意味する)。(割引については、第7章も参照)。

3.8 便益の範囲

伝統的に、医療経済評価では、健康の改善、ヘルスケア費用と資源の利用削減、(および治療の質の改善)、患者とその介護者の短期的な生産性の向上などのメリットのみを考慮する。しかし、ワクチン接種の「より広範な」経済的便益は、徐々に認識され、評価されるようになってきている。このようなメリットには、長期的な生産性の改善が含まれ、それらは病気の回避、抗菌薬耐性の低下、観光業などの特定の経済部門の影響、世帯での高額医療費負担や貧困化の回避、ワクチンメーカーによる技術革新サポートなどを通じて認識や教育機会が改善されることによって生じる(25, 51, 52)。

様々な便益を経済評価へ取り入れる方法はいくつもあるが、どれも容易ではない(53)。より広範囲の経済評価では、一部もしくは全ての可能性のある便益を考慮して、ワクチンへの資金提供やそれらの意思決定のために役立てる(37)。もし、ワクチンへの資金提供と非ワクチン介入への資金提供が同じ予算であれば、費用対効果を判断する域値の設定を調整して、同じような便益が得られるようにすべきである。このようなタイプの便益については第9章を参照。

3.9 推奨

- 研究課題は適切に定義され、対象読者が直面する決定に関連し、解決可能な形式で示すべきである。
- 評価の比較対照は明確に示されるべきである。新規ワクチンに最も関連する比較対照は、現行の対策である。もし、現行の対策が、代替可能な対策と比較して費用対効果に問題がある場合、分析者は他の選択肢も分析に含めるべきである。それには、利用可能な最善の対策、最も費用のかからない対策、何もしないなどの選択肢がある。非ワクチン介入も同じ疾病対策に有効であれば、可能な限り考慮すべきで、現在の対策もしくは他の選択肢として比較対照に含めるべきである。
- 経済評価の分析手法は、その妥当性と共に明確に示されるべきである。費用効用分析(効果指標としての DALYs または QALYs を用いる)は好ましい方法として推奨される。一方、検討するワクチンの効果測定に適した指標を用いる費用効果分析(CEA)もまた推奨される。
- 分析の立場は、国レベルの意思決定を行う場合は、その国のガイドラインに従うべきである。それ以外の場合、社会の立場を採用し、誰が便益を得るか、誰が費用負担するかに関係なく、全ての関連する効果と費用を考慮すべきである。ただし、資金提供者(例えば、寄付者や政府)、患者とその家族、その他が負担する費用は区別する。そうすれば、判断をさまざまな意思決定者の視点によって実施できる。
- 研究自体や研究立案者への資金提供組織は明確に示すべきである。
- 時間枠と分析地平は明確に示すべきである。それぞれの期間は、評価されるワクチンのタイプ、介入および対象集団、そして分析に用いるモデルのタイプに依存する。
- ワクチンへの資金提供と意思決定者の目的が一致すれば、健康の改善、ヘルスケア費用の削減、短期的な生産性の向上に加えて、より広範な経済的便益を考慮することが可能である。

第4章 費用推計

本章では、ワクチンプログラムに関連する費用(すなわち発生費用と削減費用の両方)を推計するために、資源を特定、測定、評価する方法の手引きを示す。評価する費用の本質的特徴は、分析の範囲と採用する立場によって異なることを忘れてはならない。

4.1 費用計算の手法

4.1.1 ボトムアップ型およびトップダウン型費用計算

ワクチンプログラムの費用を測定するために一般的に用いられる手法の1つに会計アプローチがある。会計的費用研究によって、例えば、ワクチン接種そのもの、接種場所、期間などの単価を計算できる。また、これらは2つに分類することが可能である。1つは、ボトムアップ型、ステップダウン型の会計分析で、これを用いて各施設の活動に共通な費用を配分する。もう1つはトップダウン型で、複数の施設やワクチン接種場所での合計費用記録を用いて高水準の平均費用の概算を推計する(26)。

ステップダウン型の費用計算では詳細かつ資源集約型になることが多い。この方法は本質的にいかなる研究においても分析可能な単価数に限りがある。一方で、(トップダウン型の)集計データでは平均費用に対する相対効果の比較まで範囲を広げることが可能である。しかし、資源利用を異なる用途間で区別できないため、ステップダウン方式と比較して識別力がかなり劣る。

4.1.2 総費用計算および増分費用計算

費用計算には大きく2つの手法がある。総費用計算(54)と、増分費用計算⁹(55)である。総費用分析では、基盤整備を含むワクチンプログラムの実施に必要となる全ての費用を推計する。そのため、新ワクチン導入の経済評価における分子となる費用は、新しい抗原を含むワク

⁹ 限界費用計算と呼ばれる場合もある。

チンの全国予防接種プログラムに必要な総費用と、新しい抗原を含まないワクチンの全国予防接種プログラムの総費用の差となる。

一方、増分費用計算では、既存プログラムに新規ワクチンを追加する費用で判断する。つまり、既存の予防接種プログラムの費用推計は必要ないことになる。増分分析には新しいワクチン接種のために必要となる「新規の」費用を計算する。しかし、組織的な基盤整備が既に存在することを前提とするため、増分費用計算では、そのプログラムに必要な一般管理費用を過小評価する可能性がある。既存プログラムのレベルや基盤整備の状況を明瞭に特定しない限り、増分費用分析の結果を一般化するのは難しい。したがって、費用計算のために増分費用計算を採用する場合、既存プログラムを明瞭に特定する必要がある。すなわち、誰が、何を、誰に、何処で、どの頻度で、について把握することが重要である(第3章5を参照)。

総費用計算を行うか増分費用計算を行うかにかかわらず、本ガイドラインでは費用計算に「構成要素」アプローチを用いることを推奨する。ワクチンを提供するために必要なモノとサービスの総量を推計し、それぞれの投入費用(もしくは単価)をかけ合わせる。この方法で費用を定義することで、価格と数量を明瞭に区別することができる。投入費用、投入量のいずれも経済評価の感度分析の対象となりうる。また、投入量が、その相対価格または生産規模のいずれかの変動に影響を受けるのかを区別できるため、費用効果比の変動要因について理解を深めることができる。さらに、分析者や政策立案者は用いた仮定を検証し、推計結果をどのような状況に適用できるかを評価することができる。

投入するヘルス資源の単価は、国内や国家間によって大きく異なる。つまり、地域や国レベルで行う費用対効果の評価を、単一施設もしくは少数の施設における研究結果に基づいて行うと、誤解を招く可能性があることを示唆している(56)。したがって、状況に応じて変化するような費用の場合、単一の観察による推計値に頼るべきではない。

4.1.3 価格水準および通貨の選択

貿易財とは、輸入されることがわかっている、あるいは既に輸入された可能性がある資源のことである。ワクチン並びにコールドチェーンや備品などの貿易財は、国際市場で入手するもので、全ての国が国際市場価格で入手できる可能性のある財である。貿易財に該当しない財は非貿易財と呼ばれている。これらは、労働¹⁰、ライフライン(電気・水道・ガス)、建築物、国内輸

¹⁰ しかしながら、グローバル化に伴い労働力はますます取引可能になりつつある。

送などを含む。非貿易財は国内で生産された財であり、本来、輸出入できない。国内財市場に存在する歪みを考慮して、非貿易財も国際価格で同様に評価するべきである。

ほとんど全ての経済において、国内市場は国際市場より価格水準が高い(57)。ワクチンプログラムは国内および国外で生産された財の混合である場合が多いため、一貫性を保つためには費用を評価する際の価格水準、すなわち、国際価格もしくは国内価格で定義しなければならない。

原則として、介入の順位付けは国際価格水準あるいは国内価格水準のどちらを使用するか決定によって影響を受けるべきではない。しかしながら、国際価格水準は「ある国が貿易できる実際の条件を表している」(58)ため、また国家間における費用推計の比較が可能となるため、分析を行う際の出発点として最適であると主張されることが多い。介入によって消費される商品やサービスの機会費用は、その国が利用できる外貨の変動を考慮して算出される。輸入品の機会費用は、投入費を支払うためにその国家から流出した外貨と考えることができる。同様に、介入のための投入物が現地で生産されていても、輸出される可能性がある場合、その価値は、国際市場で得られた可能性のある価値ということになる。

特定の国(一般的に、高所得国および一部の中所得国)においては、価格や為替レートが比較的安定しており、商品は現地通貨で購入されている。また、国際貿易に対するロジスティクスや規制による障壁は比較的低い。このような状況下では、国内価格水準を国際価格水準と類似した価格水準として使用することができる。しかしながら、こうした条件が一部もしくは全て満たされない国(一般的に、低所得国および一部の中所得国)では、国際価格水準を使用すべきである。

国際価格の使用において重要なことは、分析を行う際に如何なる関税も除外することである。関税とは社会のある部分から別の部分への移転支出として考えられており、資源を消費するのではなく、人から人に単に資源を使用する権利を移譲させるだけである。例として、ワクチンプログラムの費用分析を検討する。このプログラムでは25%の関税を課された輸入品であるワクチンおよび保冷庫を使用することとする(表4)。ワクチン費用を国際価格水準で評価する場合、保冷庫も同様に評価すべきであり、輸入関税は除外するべきである。一方で、両商品が国内価格水準で評価される場合、輸入関税を含めるべきである。

表 4 仮想地域において輸入関税が存在する場合のワクチンプログラム費用の算出例¹¹

商品の種類	数量/人数	輸入	関税	国際価格		国内価格	
				価格水準	総費用	価格水準	総費用
ワクチン	1,000	あり	25%	\$0.10	\$100	\$0.125	\$125
注射器	1,000	なし	なし	\$0.008	\$8	\$0.01	\$10
保冷库	1	あり	25%	\$500	\$500	\$625	\$625
看護師(正規職員)	2	なし	なし	\$400	\$800	\$500	\$1,000
合計					\$1,408		\$1,760

出典:Hutton and Baltussen(57)

価格水準に加え、分析者は費用を報告する際の通貨を選択しなくてはならない。通貨の選択は、価格水準の選択とは無関係である。しかし、価格水準および通貨の選択は、評価を行う目的が広範な資源配分の決定を報告するためかどうかによって決まる。

- **例 1:**ある国の予防接種プログラムに、新しいワクチンを導入すべきかどうかを決定する地域の政策立案者のために役立てる。

この場合、様々な介入への支出の優先順位を決める地域の政策立案者にとっては、その国の購買力平価(PPP)為替レートで計算した国際ドル(I\$)で費用を表すことで、資源の比較をして導入の是非を判断することはあまり意味がない。費用対効果を除くあらゆる検討事項の中で、政策立案者は費用をより重視するであろう。そして、非貿易財が現地通貨で比較的安ければ、それを考慮することを望むだろう。それゆえ、総費用の比較には現地通貨か米国ドルのいずれかを使うべきである。現地通貨で比較する場合は、輸入品取引の米国ドル費用を現地通貨に換算する。米国ドルで比較する場合は、非貿易財の費用を米国ドルに換算する。いずれの換算でも PPP レートではなく実際の(公式の)為替レートを使用する。

- **例 2:**対象国にワクチンを供給するかどうかを決定する GAVI のために役立てる。

¹¹ この国の平均輸入関税を 25%と仮定しているため、国際価格水準と国内価格水準の比率である標準変換係数は $0.8(=1/(1+0.25))$ となる。

この場合、立案者は、取引された貿易財を均一の国際価格で評価し、非貿易財を現地通貨で評価し、こうした現地通貨をその国の PPP 為替レートで I\$ に換算する。そして、価格に数量を乗じて各投入財の総費用を求め、それを足し合わせて投入財の総費用を合計することで、介入の平均費用額を I\$ で求める。この用法で算出できる費用は、特定の介入に対する国および地域間や、同じ地域または異なる地域で行う介入間を比較した実質的な資源利用(に非常に近い数値)となる。

価格設定に関して考慮すべき最後の事項はインフレーションである。全ての費用を同一の基準年に合わせることで、比較を可能にする。Turner ら(59)は国際的な比較を可能にするためにインフレと通貨換算に関する具体的な手引を示している。インフレを使う際、GDP デフレーターあるいは消費者物価指数を用いる必要がある。しかし、消費者物価指数の構成目バスケットは国によって異なるし、ヘルスケアの費用を反映しているとは限らない。そのため、GDP デフレーターを用いる方が望ましい。以下に、インフレの 3 つの方法を提案するが、どれが適切かは評価対象となる介入に使う貿易財並びに非貿易財の組み合わせによって決まる。

- その介入が主に貿易財を使う場合、(国際為替レートを適用して)米国ドルに換算する、あるいは(PPP 為替レートを適用して)I\$ に換算し、その後(貿易財の価格変化の代理として国際的に)米国のインフレ率を適用しインフレを調整する。
- その介入が主に非貿易財である場合、現地通貨のインフレ率を適用してインフレを調整して、その後、米国ドルあるいは I\$ に換算する。
- その介入に貿易財と非貿易財が混在している場合、貿易財では米国のインフレ率を適用し、一方で、非貿易財は現地通貨のインフレ率を適用し、インフレを調整する。

4.2 識別:どの費用を含めるべきか

医療機関が負担する費用と、生産性損失を含む患者およびその家族が負担する費用を分類することは有用である。3 つ目の分類は介入の結果発生する将来の費用である。費用のこうした分類を以下でより詳細に検討する。しかし、どの費用を含めるかという選択は主に分析の立場によって変わり、さらにその立場は分析や対象者の範囲によって影響を受けることを認識することが重要である(第 3 章参照)。

社会の立場を適用する場合、ワクチン提供のために使用する全ての資源と、個人の効果的な予防接種により「削減される」全ての将来の資源を含める必要がある。保健省(厚生労働省)の立

場のように、より限定された立場を適用する場合、保健省の外部あるいは経済における他の場所での資源利用の変化は考慮しない。

4.2.1 医療機関の負担

医療機関が負担する費用は、介入を行うための直接費(ワクチンプログラムの費用)と介入の結果として回避される可能性のある費用(削減費、すなわち、介入によるヘルスケア費用の削減)に分類できる。

ワクチンプログラムの総費用の推計方法に関する手引きは、そうした費用を推計するための構成要素に基づくアプローチ(60)や予防接種の複数年計画を策定するためのガイドラインから得ることができる¹²。ワクチンプログラムの増分費用は、WHOの予防接種プログラムに新たなワクチンを加えるための費用推計ガイドライン(Guidelines for Estimating Costs of Introducing New Vaccines into the National Immunization System)(55)で述べられている段階的アプローチを用いて推計することができる。上記のように、新たなワクチンの導入費用を推計する推奨方法では、導入に必要となる全ての投入物を、それぞれの数量と単価とともに明確にする。いわゆる「構成要素」アプローチによる費用計算である。必要となる投入物の種類は、1つ以上のワクチンが既に存在する場合に混合ワクチンとして導入するのか、あるいは単独のワクチンとして導入するのかによって異なる。

既にプログラムに存在するものも含め、複数の抗原に対応する混合ワクチンは、追加で注射が必要とならないため、新しい単独ワクチンよりも導入が容易である。また、混合ワクチンを従来と同じバイアルサイズで調達すれば、流通システムにスペースを追加する必要がない。一方で、単独ワクチンを導入する場合や、バイアルあたりの投与量が従来使用されていたものより少ない量の混合ワクチンを導入する場合、希釈用に追加のバイアルが必要である場合などは、流通システムにおいてより多くのスペースを取ることであり、コールドチェーンを拡張しなければならないだろう。

¹² The cMYP Costing and Financing Tool は、cMYP の原価計算と資金調達を支援するために開発された。過去のワクチンの費用と資金調達を推計し、プログラムの目的を達成するための将来必要となる費用、資源、資金調達を予測し、同様にそれに対応する資金調達のギャップを解析することができる。このツールには、重要となる予防接種の原価計算および資金調達のコンセプト、方法論、定義等の概説を示し、データや調査結果の分析方法を含む原価計算および資金調達手段の利用方法について段階的に指導するユーザーガイドも同様に掲載されている。そうした資料は以下のウェブサイトからオンラインで入手可能である。
https://www.who.int/immunization/programmes_systems/financing/

表 5 では、単独ワクチンまたは混合ワクチンを導入するかどうかに応じて評価しなければならない投入物のカテゴリーをまとめている。同じバイアルサイズの混合ワクチンを導入するために評価すべき投入物には、ワクチンそのもの以外に、疾病サーベイランス、研修、事務用品、社会動員がある。単独ワクチンを導入する場合は、注射器、破棄物処理、流通システムの拡大なども評価する必要がある。

ワクチンの強固なパイプラインによって、ワクチン接種で予防できる疾病数は小児期だけでなく生涯にわたって大幅に増加してきた。その上、新たなワクチンが対象としているのは、ワクチン単体では完全な予防や管理をすることができない疾病や症状であることが多い。例えば、HPV ワクチンの導入によって 2 つの重要な機会を与え、疾病の管理と健康増進に向けた総合的なアプローチが実施できる。それは、(1)子宮頸がんの検診、治療、緩和ケアなどを含む、子宮頸がんの予防および管理を目的とした包括的な国家戦略を策定する機会、および、(2)9～14 歳の小児に対して、その他医療サービスまたは健康教育的メッセージを提供する機会である。結果として、HPV ワクチンを供給するための運営費には、学校を介してワクチンを供給する可能性や、学校教師を教育するアウトリーチ活動、および学校へのワクチン輸送費も含める必要がある。同様に、季節性インフルエンザワクチンの供給費用は妊婦管理サービスを通して、また、腸チフスワクチンの供給費用は定期的あるいは一回限りの大規模活動を通して、ワクチンを供給するための費用も含めるべきである。WHO は、いくつかの供給事業および新しい生涯ワクチンプログラムに関するガイドラインを作成してきた(61-63)。The Global Health Costing Consortium および EPIC は、ワクチンに関する詳細な費用の手引きを作成した重要な取り組みである。(各参照：
https://ghcosting.org/pages/standards/reference_case、
<http://immunizationeconomics.org/recent-activity/2019howtocost>)

表 5 ワクチンの提示に準じて評価する投入物

新たに導入するワクチンの種類	バイアルサイズの変更がなく、希釈用の追加バイアルが不要な混合ワクチン	バイアルあたりの投与量が従来よりも少ない混合ワクチン、および/または、希釈用の追加バイアルを使用した混合ワクチン	単独ワクチン
----------------	------------------------------------	--	--------

評価する投入物	<ul style="list-style-type: none"> ・ 供給品:ワクチン ・ 疾病サーベイランス ・ その他の費用:研修、事務用品、社会動員 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 供給品:ワクチン、再調整型シリンジ ・ 流通システム:輸送、冷蔵保管 ・ 疾病サーベイランス ・ その他の費用:研修、事務用品、社会動員 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 供給品:ワクチン、シリンジ、使用済み注射器回収箱 ・ 流通システム:輸送、冷蔵保管 ・ 廃棄物処理 ・ 人材 ・ 疾病サーベイランス ・ その他の費用:研修、事務用品、社員動員
---------	--	---	---

出典:Kou(55)

治療費や治療費削減という観点では、直接医療費は病気や起こり得る副作用の治療のために必要となる資源の費用として定義されている。一般的に、(医療スタッフの時間を含む)診察、通院、入院(の全てまたはいずれか)、検査および薬剤の費用などがある。医療機関や患者およびその家族(両方またはいずれか)がこうした費用を負担する場合もある(26)。

4.2.2 生産性損失を含む、患者およびその家族の負担

前述と同様に、患者およびその家族が負担する費用は、ワクチン接種を利用するための費用と、ワクチン接種によって結果として予防できる病気の相殺費用に分けることができる。前者の分類では、移動時間、待ち時間、逸失利益などの要素がワクチン接種の利用者数に影響を与える本質的な負担となるにも関わらず、これまでの経済分析ではワクチン接種を実施するための費用に焦点を当てる傾向があった。しかし、このような費用を含めるかどうかは、研究課題や評価対象のワクチンによって異なる。例えば、Hib ワクチンは三種混合ワクチンとともに供給されるように、新たなワクチンの経済評価は既存スケジュールに沿って行われる。ワクチン接種のための新たな費用が発生するが、この評価ではワクチンを接種する子供の家族に追加の交通費が発生することはない。しかしながら、ワクチン接種率の向上のための経済評価には交通費が含まれている。固定拠点、出張接種会場、移動チームなどの異なるワクチン供給方法における費用対効果を比較する場合は、そのような費用を考慮すべきである。出張接種会場や移動チームの場合はその家族が住んでいる地域にサービスを提供する一方で、固定拠点の場合は家族が子供を連れて行かなければならないため、こうした方法では子供がワクチン接種を受けるために各家族がそれぞれ異なる水準の費用を負担することになる。

相殺費用に関しては、公的医療サービス利用料などの自己負担額(あるいは民間保険会社からの支払い)、民間医療の利用料(インフォーマルケアや伝統医療などを含む)、病人の世話をするための介護費用(あるいは介護責任を負う家族の負担を軽減するため)、薬、特別食、予備のおむつ、障害のある患者のための環境改善などの医療関連費用などを含むことができる。間接費には、病気や患者の介護のために失う時間が含まれる(評価については第4章5を参照)。病気の広範な経済的損失には、病気の長期的影響、特に子供の場合は、発達障害、認知障害、学習障害などが含まれ、生涯収入や機会損失に繋がる可能性がある(64)。しかしながら、感染症のリスクが高い子供は金銭的に生活が厳しくなる可能性が高く、また、長期経過観察の必要性や交絡が生じる可能性も高いため、このような広範な費用を測定することは(金銭的、非金銭的のいずれの面でも)困難である。

4.2.3 将来の非関連費用

延命により、将来に起こり得る関連のない事象や病気などが原因で発生する費用(医療および他の形態の消費にかかる)など、介入自体に直接関連する費用ではないが、介入が成功する結果として生じる費用の適切な計算方法については、いまのところ一致した意見はない(65, 66)。国別およびワクチン別のガイドラインでは、そのような費用を除外することを推奨してきた、あるいは含めることに対する明確な立場をとっていないことが多い。例外的なものとしては、2016年に発表された費用対効果に関する米国委員会勧告(第2版)では、このような費用を含めることを推奨している(6)。将来の非関連費用を除外することにより、次のような場合に有益なバイアスが生じる可能性があることを忘れてはならない。

- 1) 健康人への介入よりも、関連のない病気に罹るリスクが高い人を対象とする介入(例えば、多くのワクチンを含む一般的な予防プログラムよりも、虚弱者や高齢者を対象とする介入)。
- 2) 関連のない病気に罹るリスクを同等に負っているという条件下で、死期が迫っている人を対象とする介入より、死期が迫っていない人を対象とする介入。

ほとんどのガイドラインでは、このような費用は含めるべきではないことを推奨し、関連のない疾病や死亡のリスクにおける不均一性を考慮に入れる必要があるため、実際は推計するのが困難であると言及している。そのような推計を行うために必要なデータが研究者に公開されていない可能性があり、特に非ヘルスケア費用を考慮する場合、所得の違いに関する倫理的問題が含まれている可能性がある。本書ではこうした理由から、将来の非関連費用を含まないことを推奨している。しかしながら、こうした費用を特定の権限(決定)に関するレファレンススケ

ースの一部として取り入れることを望む政策立案者向けに分析を行う場合、含める場合と含めない場合の結果を提示することを推奨する。ワクチンを含む介入だけでなく全ての介入を目的とした権限(決定)において、非関連費用を推計するために同じ方法を用いるべきである。

4.3 資源利用の評価方法

4.3.1 医療機関の費用

新たなワクチンの導入に伴う(増分)資源の評価に関しては、事前評価か事後評価かによって明らかに異なる。実際に一部あるいは全ての予防接種プログラムに新たなワクチンを導入した事後評価では、過去の実践、すなわち新たなワクチンの導入前と比較することで、総費用の推移を観察するための機会となる。しかし、分析者にとって、新たなワクチンの導入に必要な追加資源は何かを推計する方が一般的である。どちらのアプローチでも、共有資源を新たなワクチンに分配することが必要となる。こうした「共同」費用は、他の医療サービス(例えばスタッフ)や他のワクチン(例えばスタッフ、コールドチェーン)の両方またはいずれかで分担する可能性がある。例えば、予防接種プログラム専門の活動や新供給システムは例外として、特定の新たなワクチンにのみ従事するスタッフはほとんどいないだろう。したがって、人件費は時間配分に基づいて評価する必要があり、この評価では面接や時間行動研究を通じて行うことも考えられる。

一方で、事前評価では、必要となる増分資源を具体化しなければならない。WHOの予防接種プログラムに新たなワクチンを加えるための費用推計ガイドライン(Guidelines for Estimating Costs of Introducing New Vaccines into the National Immunization System)(55)を参考にして、分析者はワクチン接種率、出生コホート、廃棄率、コールドチェーンの規模などに関するデータや仮定に基づいて事前評価を行うことができる。

多くの新しいワクチンの費用が比較的高価であることを考慮すると、廃棄率のデータは特に重要である。従来のEPIワクチンでは当たり前だった50%の廃棄が発生すると1回の投与量あたりの費用は2倍になる。廃棄率は1バイアルあたりの投与回数、その国がオープンバイアル法を適用しているかどうか、予防接種期間および頻度、あらゆるコールドチェーンおよび流通の障害、使用期限により廃棄するバイアルの数などによって異なる。投与に必要な量と使用するために開封されたバイアルの数を比較し、さらに、コールドチェーンの障害、ワクチンのバ

バイアルモニターの表示、期限切れなどによって廃棄された未開封のバイアルの数を比較することで、廃棄率を算出する。廃棄率は、人口密度や供給方法(例えば固定拠点か出張接種か)などの要因により、さまざまな状況で異なる可能性がある。特定のワクチンにおける全国の廃棄率を推計する場合、異なる環境下の廃棄率を加重平均しなければならない。新たなワクチンと既存のワクチンを混合してもバイアルサイズに変化がない場合には、既存のワクチンの廃棄率を使用することができる。それ以外の場合は、新たなワクチンの廃棄率に関する仮定を明確に記載する必要がある。

追加のワクチンやシリンジのためのスペースを確保するために、流通システムの規模の拡張が必要な場合がある。そのための費用は輸送費用とワクチン保管費用に分類できる(これらを合わせてコールドチェーンと呼ぶこともある)。流通システムにおいて1段階もしくはそれ以上に既存の保冷庫の容量に相当な余裕がある場合、保管スペースを拡張する必要はない。容量の空きが限られている場合は、保管に必要な量を減らし、輸送に必要な量を増やせるように1段階もしくはそれ以上に供給間隔を縮めることができるかもしれない。

治療費に関しては、無作為化比較試験(RCT)、行政および臨床のデータベース(ほとんどの低所得国および多くの中所得国においては選択肢になる可能性は低い)、診療録など資源利用に関する多くの利用可能な情報源がある。こうした資源をどう推定するかという選択は、RCTと平行して経済評価も行うか、利用可能な多くの情報源から得たデータを経済評価モデルによって組み込むかのいずれかである。これは誤解を生みやすい二者択一である。なぜなら、RCTと並行して行う経済分析はモデル化を含むことが多く、経済評価のモデル分析には普通は試験データを使うためである(適切なデータが利用可能な場合)。

しかし、経済評価ではRCTと並行して経済分析を行うより、モデルを使った経済評価のほうが、より好まれるようになってきている。これには主に2つの利点がある。第一に、その評価は政策立案者が直面する選択に正確に対応するために作られるが、RCTはそうした選択に正確に対応できないこともある。第二に、経済評価モデルには、単一の試験からではなく幅広い情報源からの情報を利用できる。これは、分析がある特定の試験のデータ制限による影響を受けないことを意味している。明らかに特定の試験のデータ制限に影響を受ける危険性がないというわけではないので、分析者は結合するデータを選択する際に非常に注意深く行う必要がある。それにも関わらず、RCTと並行して行う経済分析よりも、モデルを使った分析のほうが、費用対効果の最終的な結果を操作できる余地が大きい可能性がある。

研究において、二次的資料源に全て頼るのではなく、一次データをいくつか収集することを想定しているとすれば、RCT 以外にも、こうしたデータを収集できる多様な方法がある。診療録はデータの貴重な情報源となり得る。一方で、欠落したデータや質の悪いデータに関連する問題が頻繁に起きている。適切な記録が入手できない場合は、医師、患者、その介護者を対象に行うアンケートが過去の資源利用に関する情報を得る手段となり得る。当然ながら患者あるいはその介護者に実施されるアンケートは記憶を思い出す事になるため、それによるバイアスの可能性があり、回答率が低い場合は一般化可能性に問題が生じる可能性もある。

患者日誌は施設外での資源利用を明らかにするのに役立つ。詳細な記録が残らない可能性もあるため、一般化可能性を高めるためには、正確に記載してもらうことを遵守してもらわなくてはならない(67)。患者が研究チームのメンバーと定期的に面談し、データの収集期間が長すぎない場合には、日誌は信頼できる情報になる。また、ベストプラクティス・ガイドライン、例えば小児疾病の統合的管理(Integrated Management of Childhood Illness)および文献なども患者の資源利用に関する情報となる。資源利用に関するデータの情報源が何であれ、研究の特徴として質の高いデータが一般的に不足していることが多い。データ収集のために利用できる資源について常に制約があるため、研究では限りある資源を何に使うかという難しい判断をしなければならない。

4.3.2 生産性損失を含む患者とその家族の負担

提供されている医療制度の種類に応じて、治療費は患者やその家族が負担する可能性がある。今まで説明した方法を使うことで、このような費用を推計することができる。例えば、患者やその介護者(の両方またはいずれか)に配布される患者日記やアンケートは、病気の発症と同様に、ワクチンサービスを利用するための自己負担額や損失した生産(および余暇)時間を記録する手段になり得る。

4.4 資源の評価

利用可能なデータ、求められる精度の水準、研究に利用できる資源などに応じて、単価を推計するために多くの手法がある。データ収集において、その異なるレベル度合いは、1日あたりの入院費と1回あたりの外来通院費の推計において最も顕著に示される。

- 1) 公定価格表: 公立病院あるいは診療所で使用される薬の価格表は国で管理されていることが多い。こうした価格は政府が大量に調達することに準拠するため、そうした価格は実際の経済的な費用に近似する可能性がある。政府から援助を受けている場合、こうした価

格は情報源として適切ではないかもしれない。価格表は病院あるいは診療所の管理者から入手可能である。

- 2) 購入価格:国内標準価格が使用できない場合は、実際の購入価格を使用することが考えられる。価格に割引額、供給費、輸送費などを含める必要がある。通常、購入価格は保健省(厚生労働省)、病院、中央薬事審議会などの経理部で入手可能である。
- 3) 市場価格:民間施設の実例から決定されるべきである。高い利益率である可能性が高いため実際の費用を過大評価することが起こり得る。
- 4) 国内価格表あるいは購入価格に関する信頼できるデータがない場合、国際標準価格表を使用する。例として、一般的な医薬品が多く記載されている「Management Sciences for Health International Medical Products Price Guide」(<http://mshpriceguide.org>)をがある。UNICEFの物資供給センターおよびPAHOの回転基金は、多くの発展途上国に対するワクチン調達機構として機能している。現在のワクチン価格はUNICEF(<https://www.unicef.org/supply>)やPAHO(<https://www.paho.org>)で確認できる。

本ガイドラインでは、各病床における1日あたりの入院費用¹³を患者1人に対する1日あたりの病院職員、建物、設備、維持、管理、洗濯、食事、清掃などの経費と定義している。各病床における1日あたりの費用には特定の患者の診断時に必要な検査、投薬、医療用品などの費用は含めない。各病床における1日あたりの費用を推計するために3つの異なる方法がある。こうした方法は、算出した推計値の精度の点で異なるのと同様、その程度(すなわち、実施に必要なとなる財政および時間資源)の点でも異なってくる。特定の研究で用いる方法は、研究の目的および範囲、政策立案者のニーズなどに基づいて選択される必要がある。以下に記載する代替方法は、程度の高い順に示されている。

- 1) WHO-CHOICEによって標準化された推計値:CHOICEプロジェクトの一環として、WHOは回帰モデルを使用し、さまざまな状況における在院日数、外来診療部門(OPD)および医療機関の受診等の単価の推計値を生み出した。このモデルでは、各国の推計値は、GDP、(公共や民間などの)所有者、在院日数およびOPD単価に対する施設レベル(1次、2次、3次)、施設稼働率のレベル、(在院日数の場合は)資本費用と食費を含むか

¹³ 通常、入院患者は一般病棟、隔離病棟、小児病棟、集中治療室のうちのいずれか1つ以上の病棟(病室)で過ごす。資源利用の程度は病棟によって異なる。例えば、集中治療室の各病床における1日あたりの費用は一般病棟の各病床における1日あたりの費用の2~3倍必要となる。

どうか、などの関数である。そうした推計値は国際ドルで表示され、現地通貨に換算できる。稼働率 80%に基づいて推計値を算出している (<http://www.who.int/choice/costs/>)。

2) 既存単価データ:一部の国には、各病床における 1 日あたりの入院費用、外来診療 (OPD) および医療機関の受診回数あたりの費用を推計することができる施設もある。こうした推計値は、行政の情報源や過去の費用計算に関する研究から入手できるかもしれない。推計値が使用されるためには、そうした費用に(施設、設備、維持、管理、人件費などの)関連費用の要素が全て含まれる必要がある。しかしながら、その費用データが研究のために選ばれるのに先立って長年にわたって収集されていた場合には、そのサンプルが代表値であること、およびインフレのために調整が行われていることを確認するなどの注意が必要である。

3) 総費用計算の研究

この方法では、時間および資源の両面に焦点を当てている。施設活動費は全て独立して推計し、費用項目は全て資本と経常費用に分類する。非常に精密な推計値を算出するために必要とされている労力と資源を追加投資するだけの価値があると考えられる場合のみ、この詳細なアプローチを使用するべきである。単価は国や環境によって異なるため、1 つの施設あるいは施設のサンプルから行う総費用計算研究の一般化可能性は限られている場合があることを忘れてはならない(42)。

4.5 生産性損失/生産性向上の評価

罹患あるいは早期死亡、介護サービスの提供および依頼(例えば家族内でのインフォーマルケアなどの)、ワクチンサービスの利用等に起因して、個人、家族、社会などが負担する時間損失を評価する最も一般的な方法は人的資本法である。この方法では個人の総収入額を用いて時間損失を評価する(26)。これは、労働者の生産性がその賃金に見合う限り雇用者はその個人を雇い続けるはずだという仮定に基づいている。もちろん、開発途上国における個人の多くは正式に雇用されておらず、収入も得ていない可能性がある。例えば、自給自足の農業従事者である。個人が地方出身もしくは農業生産で雇用されている場合、その機会費用は生産性損失の価値に等しいと考えることができる。間接的にそれらを推計する方法としては、季節変動を調整した上で地方の賃金率を使う。1 年の中でこれがゼロに近い時期も想定される。個人が都市出身の場合、生産性損失は都市部のインフォーマルセクターの年収の推計値で概算できる。都市部のフォーマルセクターの賃金率を使うと、最低賃金法が適用される場合に過大評価さ

れる可能性が高い。データがない場合、分析者は国民総所得(GNI)あるいは1人あたりのGDPを用いて損失時間を評価することが考えられる。

損失時間や生産性向上を評価する主な代替方法は摩擦費用法であり、例えば、失業労働者の中から代わりの人が雇われる場合があるように、多くの状況で生産損失は一時的にしか生じないという考えに基づいている(68)。結果として、この方法では、生産性損失や生産性向上の推計値は小さくなる。概念上、より適しているように見えるが、特に長期にわたる疾病では、必要データを容易に入手することができないため、人的資本法ほど頻繁には使用されていない。また、分析の立場にも注目する必要がある。生産性損失を負担するのは患者の家族やさらに広範に考えると社会となる。摩擦費用法の考えによると、数多くの失業者を抱える経済では、こうした費用を社会レベルでより容易に相殺することができる。実際に、家庭レベルにおいても、多くの場合、個人自身あるいは友人や家族が、短期間つまり病気の発症期間に生産性損失の一部を補うことができる。しかしながら、長期間の生産性損失、例えば細菌性髄膜炎の後遺症に起因するものは、社会レベルでの相殺と同じ方法では個人や家庭レベルで補うことはできない。

QALYあるいはDALYの評価において生産性時間をダブルカウントする可能性があるため、生産性向上を検討すべきかどうか、どの程度検討すべきか、は明確に決まっていない。おそらく時間価値の推計値が大きく異なることから、現在の診療ガイドラインおよび国の経済評価ガイドラインが示しているよりも、実際には生産性費用を含むべきだという指摘のほうが多い(69-72)。費用対効果の評価において、常に生産性費用を考慮するのであれば、生産性の低い集団や経済よりも生産性の高い集団や経済が優先される事に留意する必要がある。しかし、低所得国において間接費用を測定し評価した場合、その費用はヘルスケアの直接費用よりも大きいという研究報告もある(73)。そのため、こうした費用を考慮しないと、異なるワクチンの費用と便益が大幅に過小評価される可能性がある。しかしながら、定期的に集められるデータが少ないことから、直接費用の場合と異なり、データ収集は非常に難しい。時間や損失利益の測定や価値付けの最善方法が明確になっていないため、分析の視点に合わせる必要もあるが(第3章参照)、それらの費用は区別して報告すべきである。費用効果比や費用効用比についても、それらの費用を含む場合と、含まない場合を区別して報告すべきである。

4.6 ワクチン特有の費用推計について

適切なワクチン普及率は、他のヘルスケア介入に使う費用との比較になるが、ワクチン普及率を増やす(減らす)単位当たりの費用効果比で決まる。理解している範囲では、多くのワクチンプログラムの特徴は複雑になってきているが、その規模に応じて費用がどう変わるかに関する情報は限られている。政府と民間が費用をどう負担するか、普及率が変わることによってワクチン費用がどう変化するかなどの国特有のエビデンスは、政策決定のためには不可欠であるが、実際はほとんど無い(74, 75)。

ワクチンプログラムの費用や費用対効果の分析の多くは、標準的な方法で評価されている。ある一時点を越える可能な情報が一般的に不足していることを考えると、この方法を用いることはある意味で仕方が無いが、2つの重大な問題点がある。第一に、こうした研究では、プログラムを実施するための平均費用だけを報告する事が多く、限界費用については分析していない。第二に、現在の実施レベルにおける費用のみを検討するだけで、実施規模が変化したときに平均費用がどう影響を受けるかは推計していない。接種率を増加させるための費用を特定しようとした研究でも、多くにおいて直線的に費用が増加すると仮定している。つまり、プログラムの規模に対するリターンが一定だと仮定している(76)。これは、プログラムの単価に実施規模に応じた係数を掛けて計算している(例えば、1人の子供へのワクチン接種単価が10ドルであれば、50人の子供にワクチン接種する場合の費用は500ドルになる)。しかし、既に存在する固定費用と限界費用の増加を考慮すると、平均費用は最初減少し、その後増加する「U字型」の費用曲線になる。このことは、現在の費用推計方法では、かなり偏っていることを意味している。

限界費用の計算では、ワクチン接種者数によって費用がどの程度変化するかを理解しなければならない。残念ながら、一般的なワクチンの研究は、接種率の調査と連動していない費用を用いた静的分析である。それゆえ、実際には限界費用はほとんど示されていない。以下では、経済学、医療経済学でより幅広く採用されている方法について説明する。

1つめは、総費用、初期費用、追加費用と、各施設でのワクチン接種者数の関係を分析する方法である。Over(77)は、プログラムの拡大に必要な追加費用に関して、一定の平均費用を使うことでは把握出来ない規模の不経済性が発生すると指摘している。彼は、データと知識を組み合わせることで、プロジェクトの規模を拡大する場合の費用を検討している。つまり、プログラムに必要な最小効率規模を設定し、そこから単価を導き出している。しかし、これには各国固有の状況における各プログラムの実用的な知識が必要となる。

2 つめは、統計学的方法を用いて、異なるアウトプットレベルでの限界費用の変動を計算し、規模に対するリターンに関する必要な情報を得る方法である。第 4 章 1.1 に示した 2 つの会計分析に共通な課題は、各投入の単価とその量を掛け合わせた合計によって表される総費用に含まれない費用が存在することである。したがって、会計分析では観察されたアウトプットに必要な総費用についての推計値を計算できるが、投入の単価や量を変化させた場合、その推計値がどう変わるかは分からない。ある一定の経済規模の条件下においてのみ平均費用と限界費用が一致するだけなので、経済の規模や範囲を変えた場合の推測は不可能である。費用分析に比べて、統計学的方法では、異なるサービスの組み合わせ、投入、投入単価とその規模などを変えた場合に総費用がどう変わるかという、より現実的な結果を導くことが可能である。それゆえ、統計学的方法では、規模に応じた相対価格や限界生産性の変化に応じて投入するものを変えることが出来る。実際に、包絡分析法を用いた方法による新たなエビデンスは、ワクチンを接種する子供が増えるごとに、生産規模に応じてその費用が変化する可能性があることを示唆している(78)。

しかし、ワクチンの普及率が増加することで、ワクチン接種の費用対効果が悪化するというわけではない。それは、増加する費用よりも、期待できる効果の増加がより大きいと考えられるからである。安全な水が使えない子供に下痢が多くは発症するように、ワクチンによって予防されていない集団では疾病の発症率が高い。また、たとえ発症リスクが同じであっても、予防されていない集団では、重症化しやすい可能性もある。ワクチン接種を受けていない子供ではほぼ全員が麻疹を発症する可能性がある。しかし、栄養状態の悪い子供では死亡する割合が高くなる。そのため、そのような集団に接種するワクチンは、一般的な介入の平均よりもより費用対効果は優れたものになる。更に、多くの先行研究で考慮されていないものとして、ワクチン接種の規模が変わると、ある基準を超えた場合の間接効果によって、その効果も変わることがある(これを集団免疫という)。麻疹に関しては、根絶のためには極めて高いレベルの接種率(95%以上)が必要となる(79)。このレベルの接種率を達成するための費用は高くなるが、接種率が 85~95%であっても流行する麻疹にかかる費用を回避することで相殺することができる。したがって、もし機会があれば、同じワクチンプログラムを異なる 2 つの時点で経済評価を行うことで、費用、効果、費用対効果が規模に応じてどう変化するかについての情報を得ることが出来る。

最後に、混合ワクチンや同時接種を導入する場合(規模の経済)、特に現行スケジュールに組み込むと、効率性は向上すると考えられる。例えば、研修、事務用品、社会動員に関係する費用は

ワクチン毎に必要なものでなく、別のワクチンとで共有される。しかし、ロタウィルスワクチン接種などによって子供の死亡率が変化すると、それによって Hib などの感染症の発症率が影響を受ける可能性があり、複数疾病を予防するワクチンの効果は相加的でないことにも留意しなくてはならない。

4.7 推奨

- 費用推計に使用する方法を明記すること。
- 各代替案で予想される資源利用と単価の概要を記述すること。これには費用計算のための仮定も明確にする必要がある。例えば、代替案の有無による医療サービス利用量や種類などである。また、代替案の利用範囲やそれぞれの推定値とその範囲も含まれる。
- 全ての費用を測定する総費用研究は、正確な推計が必要であり、追加の労力を投じる価値がある場合のみ行うことを推奨する。そうでない場合は、WHO-CHOICE によって標準化された推計値を使用する。もしくは、可能であれば既存の国別費用データを利用すること。
- 生産性損失を含む場合、患者とその家族が負担する費用を別途報告すること。本指針では、生産性損失の評価方法がいくつか存在すると説明している。そのため分析者は、特定の方法を選択する理由やその長所と短所を明らかにすること。
- 将来の非関連費用は分析に含めないこと。それは、推計することが実際難しいこと、また、所得が異なるという概念的、倫理的問題があるためである。そのため、分析を行う地域の政策立案者がレファレンスケースとしての提示を求めない限り含めないこと。また、こうした費用を含む場合と含まない場合の両方の結果を提示することを推奨する。
- 費用は現地通貨単位で報告すること。この場合、直近年を基準として使用し、当該基準年の公式為替レートを用いて米国ドルに換算するか、または地域および世界を比較するために購買力平価(PPP)為替レートを用いて国際ドルに変換することが理想である。

第5章 ワクチンプログラム効果の評価

本章では、ワクチン接種の影響を推定するための概念を述べる。具体的には、ワクチンの効果推定を行うため、効能及び効果という用語の定義を述べ、ワクチンの効能データを外挿する背景を示す。また、ワクチン接種の普及(または接種率)およびそれに伴う副反応を推定するための情報源についても説明する。最後に、考えられるさまざまな評価項目、またその長所および短所を記載する。利用可能な情報や、研究課題の解決を目的とする経済評価の種類によって、評価指標の大部分が決定される。

5.1 ワクチンの効能

想定されるワクチン接種者への影響には、ワクチン自体および病原菌の特性に応じて異なる側面がある。これらは以下のいずれか、または、ある組み合わせと考えられる(80-82)。

- ワクチン接種により、接種者の臨床疾病(末期を含む)の罹患率、重症度と進行速度のいずれかまたは両方が低下する可能性がある。
- ワクチン接種により、接種者の感染症への感受性が低下する可能性がある。
- ワクチン接種により、接種者から他の人への感染力が低下する可能性がある。すなわち、ワクチン接種者が自然感染する場合、未接種者が感染する場合よりも感染性が低い可能性がある。
- ワクチン接種者は、ワクチンがウイルス量の減少を誘導することによって(こうした接種が自然感染したかどうかに関係なく)、未接種者に対して間接的に免疫を与える可能性がある。

こうした異なる側面には、以下のようなものが考えられる(80-87)。

- ワクチン接種者のうち、ワクチンの意図された効果を得る人もいれば、そうでない人もいる。これは「テイク(Take)」と呼ばれることもある(接種者のうち、ある割合で、そのワクチンが「効く」ことを示す)。例えば、90%の「テイク率」であるワクチンは、接種者の90%に意図された効果をもたらし、残りの接種者の10%には効果をもたらさないことになる。
- ワクチンが「テイク」される接種者は、ある程度の意図された効果を得る可能性がある。例えば、90%の「レベル(degree)」であるワクチンにより、ワクチンが「テイク」される接種

者の 90%がその意図された効果を得るということになる。ワクチン接種者の一部は完全にウイルス感染から守られ、残りの接種者はまったく守られない(つまり、ワクチンレベルが 100%の場合)、もしくは全てのワクチン接種者がある程度守られる可能性がある(つまり、テイク率が 100%の場合)の可能性のあることに注意しなければならない。

- そうした効果は、ワクチン接種後、生涯にわたって一定のまま、あるいは時間の経過に伴って減少する(そうすることでワクチンの防御能力の衰退の特徴はさまざまに変化する可能性があり、例えば、急激な防御能力の低下が想定されることが多い)。一部のワクチンは、検出可能な抗体がない場合でも細胞性免疫を誘導することが示されているように、検出可能な抗体レベルは常にワクチン誘導免疫と強い相関関係があるとは限らないことに注意しなければならない。

さらに、ワクチンの効能は、接種時の年齢および接種スケジュールの順守(コンプライアンス及び投与間隔)によって変化することが知られている。すなわち、免疫システムは、ワクチン接種者の年齢に応じて(他の生物学的側面とともに)異なる反応を示す。同様に、同じワクチンを接種する場合でも、1回、2回、3回など接種回数が異なると、免疫反応は異なる(ワクチンによって異なるが)。一部の状況では全スケジュールを順守することが困難となる場合があるため、効果推定をする時には、こうした違いを考慮する必要がある(下記参照)。

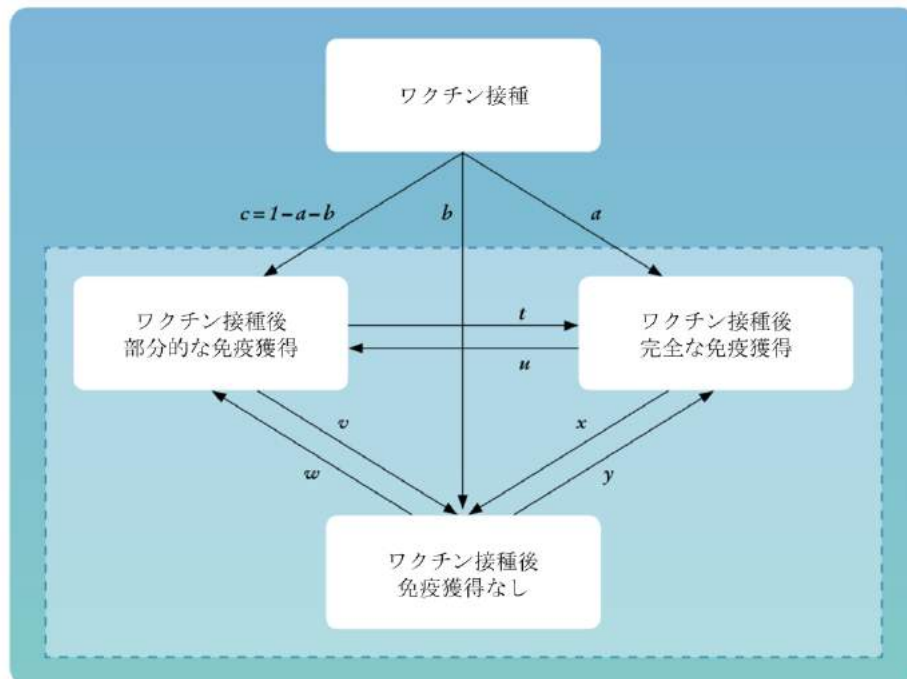
原則として、こうした効果の多くは特定の研究で推定できる。ヘルスケア介入の効果推定を目的とする研究デザインが確立されている(基本的には、RCT、症例対照研究、コホート研究などが挙げられ、これらの簡潔な説明は Grimes and Schulz(88)が参考になる)。代表的な研究デザインは RCT であるが、(ワクチンを含む)介入によって何らかの有益な効果がもたらされることが知られている場合は、それ以上 RCT を実施するのは非倫理的であると考えられることが多い。

「効能」とは、管理された研究において観察される測定可能なエンドポイント(生物学的マーカー、臨床病期)に対する影響のことで、その測定するエンドポイントの選択や試験期間は明らかな制限がある。一定期間にワクチン接種を受けた人数が N_V の場合、そのうち C_V が感染者となる。「感染者」とは、その人が回避を望むエンドポイント(例えば、ある一定の閾値以下の検出可能な抗体のレベル(「セロコンバージョン閾値」と呼ばれることが多い)、軽度の症状発症、重度の症状発症、医師のコンサルテーション受診、入院、死亡など)によって定義される。同期間にワクチン未接種の人数が N_U の場合、そのうち C_U が感染者となる。通常、ワクチンの効能(VE)は次のように算出できる。

$$VE = 1 - \frac{C_V/N_V}{C_U/N_U}$$

この定義は、ワクチンの対象疾病である感染症の特質を考慮に入れていないことに注意しなければならない。すなわち、この特質が試験における観察に影響を及ぼさないという仮説の下で成り立つ。この仮定をどの程度満たすかは、ワクチンによる影響の側面(上記の4つ、しかし、全てのワクチンが4つの側面で作用するわけではない)、母集団に対する試験対象者の大きさ(または、その集団)、感染力のような環境要因によって決定される。例えば、接種当初には効果があまり出なかった人でも、その疾病への長期的な感染防御能力を自然に獲得できる場合は、感染力が高い地域で行われている試験において、感染への感受性を低下させるワクチンの方が効果的であることがわかる。図3には、ワクチン接種者に対して、その環境中に拡散する感染性病原菌に対する作用過程を示している。

図3 ワクチン接種後の対象者に何が起きるのか



ワクチン接種者は、接種後に a 、 b 、 c の確率で3つの区画のいずれかに当てはまり、最終的にその破線の四角形内に示された結果となる(ワクチンによっては、こうした確率の一部はゼロであることに注意しなければならない)。

a - ワクチン接種後の完全感染防御率

b - ワクチン接種後の感染非防御率

c - ワクチン接種後の部分的感染防御率

ワクチン接種者は、接種後、同環境において別のワクチン接種者や感染者と接触するかどうかによって、3つの区画内を移動する。

t 、 w 、 y - (感染力の関数としての)自然感染による免疫改善率、あるいは、まれにワクチン接種者が保有するウイルスに曝露する免疫改善率もある。

u 、 v 、 x - (ワクチン接種後の時間の関数としての)ワクチン誘発性免疫の消失による免疫低下率

試験において観察されるものが、図3の3区画に結びつくとは限らない。「部分的な免疫獲得」と「免疫獲得なし」の両区画が、観察される感染者数(c_v)に寄与する可能性がある。上記の理由と状況的要因(例えば、人々の交流方法や頻度、気候が影響する生物学的伝播性など)が感染の伝播に影響を与えるという理由から、地域を跨ぐワクチン試験の結果を統合する場合は、治療薬の試験結果を統合する場合よりも注意が必要になる。しかし、ワクチンの試験結果を解釈することに加え、病原菌の感染性、被験者の免疫学的特徴、ワクチンの生物学的構造、試験の背景やデザインを考慮しなければならないことは、経済評価の分析者にとって困難な事である。ワクチン試験から得られた結果の定量的推計について理解を深めるために、数学的アプローチに関する多くの文献が参考になる(82, 89-102)。また、ワクチン接種の間接効果を推定するための試験デザインもいくつか提案されている(103-105)。

経済評価のためのワクチン効能の推定では、利用可能な文献のシステムティックレビューに基づいて実施することが望ましい。こうしたシステムティックレビューは、コクランライブラリー(The Cochrane Library)において、多くのワクチンに関するものが利用可能である(<https://www.cochranelibrary.com>)。システムティックレビューが利用できない場合は、分析者は公式なメタ分析手法を用いて、試験データからワクチンの効能の推定値を導出するよう努めるべきである(106-109)。代替方法として、ワクチンの効能に関する臨床試験から特定された範囲のデータを使用することもできる。ワクチンがまだ開発されていない場合や、ワクチンの効能に関するデータが公開されていない場合、効能に関する仮定や出典(例え

ば、企業が後援した試験の未公開データなど)を明示し、感度分析を行う必要がある(以下参照)。

ワクチンの効能における「テイク率」と「レベル」を区別することは、経済評価に影響を与える可能性がある。統計モデルを使用して、ワクチン試験で観察された結果と照らし合わせることで、ワクチン接種群と未接種群における感染者と非感染者を説明するのに、「テイク率」と「レベル」のどちらによる推定が最適であるかを検討する。感染防御期間に関しては第 5 章 2.3 も参照すること。

一部のワクチンでは、ある病原体の 1 つまたは「多型」(つまり、血清型、血清群、遺伝子型)に対してのみ作用するものがあることにも注意が必要である。例えば、7 価肺炎球菌結合型ワクチンは、90 以上の既知の肺炎球菌血清型のうち、7 つの型の鼻咽頭保菌を減少させる。拡散している「多型」および関連する臨床疾病の地理的分布は一樣ではない。つまり、人々は世界各地で「多型」が異なる同じ病原体に感染しており、それに関連する臨床疾病とヘルスケア利用は、ヘルスケアシステムの組織的特性だけでなく、病原体の生物学的特性にも影響を受ける。例えば、既知の HPV タイプの多くとは異なり、HPV16 型と 18 型は発がん性を示す。同時に、一部の HPV ワクチンタイプは、非ワクチンタイプに対して交差反応性を示す可能性がある(110)。分析者は、試験環境と分析国の両方で拡散する「多型」の普及率を使用することで、疫学的データに基づく比例調整を行うことができる。ただ、特定の地理的背景における試験結果を他の背景に外挿することに注意が必要であり、外挿する場合に考えられる影響を慎重に説明しなくてはならないことは明らかである。このように外挿することで、実臨床現場への影響(つまり効能というよりむしろ効果)を推定することができる。

5.2 ワクチンの効果

「効果」とは、実臨床の場(効能が測定される研究環境とは対照的な)で観察できる測定可能エンドポイント(生物学的マーカーや臨床症状の最小変化)による影響と定義される。したがって、効果とは、ワクチン接種者(非防御状態、部分的防御状態、完全防御状態に関わらず)とワクチン未接種者の両方において、ワクチンの普及によって影響される感染症や疾病の程度によって決まる。ワクチン接種者とワクチン未接種者が同じ集団に混在する場合、病原菌の拡散を減らすことで、未接種者の曝露状況が変化する。したがって、ワクチン接種によって免疫を

獲得する直接的影響に加え、ワクチン未接種またはワクチン接種で免疫を獲得できなかった場合でも間接的影響によって、集団におけるワクチンの総合的な効果に影響する。

承認を得た後に実臨床の場で行われる観察研究は、経済評価におけるワクチンの効果推定を得るために重要なものである。これには、(a)同じ集団に対するワクチンプログラム実施前後の比較(例として(111)を参照)、または(b)異なる(サブ)集団、すなわちワクチンプログラムを実施した集団と、プログラムを実施していない集団の比較(例として(112)を参照)がある。ワクチンプログラムの実施を考えると、(a)(b)ともに、過去にワクチン接種を受けたことがある人とない人が含まれている。このような場合、ワクチンの効果を推定するための比較は、一般的ないくつかの仮定に基づいて行う必要がある。まず、様々な集団または試験期間内における対象者全員のワクチン接種、発症、感染、エンドポイントについては、統一した方法で測定されている(113)。次に、もし承認後の試験デザインによって、ワクチン接種者におけるワクチンの効能(効果ではない)を直接確認してモデル分析に使う場合、その試験環境におけるワクチン接種者と未接種者における感受性や曝露性が同等であると見なすことが現実的な仮定である。年齢やリスクに応じて層別分析を行うことで、そのような仮定の影響を軽減できる。いずれにしても、これらの試験は、実臨床における効果とそれ以前に行われた試験で観察された効能を比較することで、集団免疫の潜在的な影響を理解するのに役立つ。

各種の条件を考えると、ワクチン未接種の人、またはワクチン接種を受けたが非防御状態または部分的防御状態の人における多くの間接的影響(集団免疫、血清型置換、薬剤耐性など)は、最善の手法ではないものの、経済評価を目的とする場合には無視できる。次の章(第6章)では、経済評価を行う際に間接的な影響を考慮しなかった場合や様々な感染症モデルを適用した場合によって得られる結果についてガイダンスを提供する。

5.2.1 ワクチンの運搬と接種(率)

ワクチンの効果は、熱や凍結の影響、有効期限を超過した使用、不適切投与などの管理上の誤用によるワクチン効果の減弱といった、ワクチン運搬に関連した多くの要因にも左右される。そのため予防接種プログラムでは、ワクチンの効果や安全性を維持するために、ワクチンの製造施設から離れた医療施設まで運ぶコールドチェーンの確立が重要になる。それに伴い、訓練を受けた資格のある医療従事者が必要になる。彼らには、過度の熱への接触を防ぎ、凍結に敏感なワクチンを氷点下の温度から保護するための保冷保管および輸送機器に関する計画、操作、整備に関する知識が求められる。残念なことに、発展途上国のコールドチェーンの多くは、古くて破損状態にある、もしくは新たな環境規制に合わせて交換する必要がある。コールドチ

エーンを多くのワクチンにとって望ましい 2～8℃に維持するのは困難であり、熱や凍結による劣化を検出できないために、結果的に通常より効果が減弱したワクチンを配送する可能性がある。したがって、運搬によって劣化したワクチンの投与量を推定し、それを費用の分析に含めることが不可欠である。接種スケジュールの遵守を含めたワクチン接種がワクチン効果に大きな影響を与えるので、接種状況も考慮する必要がある。

ワクチンプログラムの接種状況を世界規模で評価するために使用される情報源は、主に 2 つある(ヘルスサービスの提供記録と世帯を対象にした調査)。各国は、ワクチン予防可能疾病に関する WHO/UNICEF 共同報告書を使用し、WHO および UNICEF に対して自国のワクチン接種率の推定値を毎年報告するよう求められている。この報告書に記載されるデータは、公式に報告されたデータである。これらのデータ収集の方法や戦略並びに報告に関しては国によって異なる。公式な報告書の情報源には、サービスの登録、調査、またはその両方が含まれる。ワクチン接種率の評価対象の母数は、各国で異なり、年間の出生数、生後 1 年生存乳児数、または特定の年齢層の子供数などがある。さらに、推定値を計算するための方法を毎年変更する国もある。情報源や収集方法が標準化されていないので、公式に報告されたデータの各国間や経時変化の比較可能性が低下する。公式に報告されたデータは、ワクチン接種率の評価のための基本的な情報源になることが多いため、その妥当性評価は必要不可欠である。

このようなバイアスを克服するため、WHO および UNICEF では、公開、非公開の論文、現地の専門家からのワクチン接種に関係するものなど入手可能な情報を組み合わせて、各国から公式に報告されたデータを毎年評価している。その上で、入手可能なデータ、可能性のあるバイアス、現地専門家からの情報などを総合的に判断して、できるだけ信用できる接種率の推計を毎年発表している¹⁴。

ワクチンの「効果的範囲」とは、ワクチン接種によってもたらせられる結果で、熱や凍結などによる劣化やワクチン非遵守率を考慮した上でのワクチン接種率(プログラム規模に基づく予算希望に応じて)となる。

5.2.2 予防接種後の副反応(AEFI)

予防接種後の副反応(AEFI)は、ヘルスケア費用(治療やそれ以外に関わる費用)を生じさせるだけでなく、生活の質にも悪影響を与えることがある。もしワクチンによって副反応が生じ、分析結

¹⁴ https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance

果に大きな影響を与える可能性がある場合には、費用と効果の両方において分析に含めるべきである。影響の大きさは、ワクチンによって起こり得る結果の可能性とその重症度による。

承認取得時には、全ての(まれな)副反応が明らかになっている訳ではない。

ワクチンプログラムが全国的に実施された結果として多くの人がワクチン接種を受ける場合、臨床試験ではめったに見られない重篤なイベントが、実臨床の場では起こりうる。ワクチンによって副反応が生じているのか、あるいは単に同時に生じているのかを判断するのは、非常に難しい。つまり、ワクチン未接種者にも同じ確率でまれなイベントとして発生しうる可能性があるにも関わらず、このような場合は、ワクチン接種とは無関係な重篤イベントとして報告されず、記録にも残っていない可能性がある。したがって、因果関係を立証するためには、ワクチン接種者とワクチン未接種者の両方においてリスクを注意深く分析することが極めて重要である。

一般的に、あるワクチンや予防接種全体の評判は、AEFIによって悪影響を受け、ワクチン接種率が低下する可能性がある。少なくとも部分的に AEFI によって、いくつかのワクチンは使用中止になっている。例えば、ロタウイルスワクチンの RotaShield[®] は、米国での承認取得後に、腸重積症と関連があることが判明し、結果的に製薬企業によって回収された(114)。

百日咳の全菌体ワクチンは、副反応との関連が知られており、ある状況においては無菌体ワクチンへの切り替えが行われている(115)。更に、経口生ポリオワクチン(OPV)から不活化ワクチン(IPV)への切替も、ワクチンプログラムの成功によって自然発生の感染がほとんどなくなったため、ワクチンによる副反応のリスクを懸念して選択されている(116)。

ワクチンに関するコクランレビューには、副反応リスクに関するデータも含まれており、最新の学術論文に加え、経済評価で副反応を考慮するためには重要な情報源になっている。頻繁に副反応を引き起こすようなワクチンは、承認や販売に至る可能性が非常に低いので、AEFI を経済評価に含めるかどうかは、結果に大きな影響を及ぼすことは少ないが、それは単に、分析の時点で知られている副反応の発生リスクが、ワクチンによって減少する罹患率および死亡率のリスクと比較して、極めて低い傾向にあるからである。それでも、分析者は、可能な限り関連のあるシステムティックレビューを通して、潜在的な AEFI を考慮すべきである。ワクチンによって予防できる病気の疾病負担と比べ、AEFIの方が重要と考えられる場合には、経済評価のための情報として、関連費用(治療、サーベイランス、コントロール費用)や結果(病的状態や死亡などの観点からの機能的障害)に含むべきである。

多くの国においてファーマコビジランスシステムを構築するための資源がない場合があり、その国々が行うサーベイランス費用は高額になる可能性がある。そのため、特定の新たなワクチンの導

入にサーベイランスの実施が承認条件となる場合には、少なくとも一部、または、観察する安全性シグナルの特異性によってはほぼ全てを、ワクチンプログラムの導入費用として、それらの費用を負担する必要がある(第3章参照)。

5.2.3 感染防御の期間

臨床試験によって得られるデータは、比較的短期間(通常数年程度)のワクチンの効果を推定するもので、ワクチンによって正常に免疫を獲得した人において感染防御が期待できる期間(通常5~100年程度)より短い。しかし、感染防御期間は、多くの経済評価において非常に大きな影響力を持つ。そのため、次のいずれかを使って推計する。(a)統計モデルを使用して、ワクチン試験の観察期間に当てはめ、その後の傾向を予測する(例として(117)を参照)。(b)ワクチン試験のデータを機械論的数理モデルに使用し、宿主間感染(例として(118)参照)または宿主内免疫応答プロセス(例として(119)参照)の予測を行い、シミュレーションモデルを使った長期的な効果の推計を可能にする。

臨床試験の結果を活用したワクチン効果の持続性の推計は、ワクチンプログラムの効果や費用対効果に影響するので、感染防御期間は可能な限りデータに基づき、透明性を担保して決定し、感度分析によって確認すべきである。(第8章参照)

5.3 結果の選択と評価

様々な評価指標の長所と短所を表6にまとめた。ワクチンによって予防できる疾病の多くは、乳幼児や小児に発生する。一方、4歳以下の幼児に発生する短期的な疾病に関しては、その生活の質(QoL)の推定値は、事実上存在しておらず、適切な推定方法は未だ確立されていない。更に、小児の疾病が介護者のQoLに与える影響はかなり大きい可能性がある。それは、がんのように生命に影響を及ぼすか重篤な慢性疾病と同じようなものであるが、そのような間接的なQoL損失は考慮されることはあまりない。仮に、QALYを計算するための重み付け情報がない場合は、世界の多くの地域で推定値が入手可能な集約尺度であるDALYsを、代替指標として使用することを推奨する。ただし、文献ではQALYsのほうがより一般的で、世界の多くの国の経済評価で次第に使われるようになってきている(120)。また、小児の健康状態について、統一した評価方法の開発も注目されるようになってきている。

経済評価のためにDALYsもしくはQALYsを使用することで、ヘルスケア分野の配分効率の決定に役立てることが出来る(第3章参照)。分析者は、最初に感染者数、死亡者数、生存期間(YLL)、障害生存年数(YLD)、または健康関連の生活の質の低下といった臨床指標を使って疾病

負荷の推定を示す。それから、その結果を DALYs や QALYs に変換する。DALYs を使った世界規模の疾病負荷の推計は、年齢調整ありとなしで、割引ありとなしで報告されている(第 7 章参照)。DALYs を費用効用分析で使用するとき、QALYs のように社会的な重み付け(年齢による重み付けなど)をしない。ただし、政策立案者が使用すべきと明確に指示している場合はその限りでない。DALYs と QALYs のさらなる比較(122)、および DALYs(123-125)と QALYs(12,13,21,26)の推測方法の詳細については、関連文献を参考にすること。

表 6. 様々な評価項目の長所と短所

評価項目	長所	短所
プロセス指標 例) (完全に) ワクチン接種を受けた小児の数	<ul style="list-style-type: none"> 定期的に行うモニタリングの一環であり、収集が容易 プログラムの技術効率を反映 最も効率的な運搬方法を特定できる 	<ul style="list-style-type: none"> 型通りに集めた統計データは信頼性に乏しく、不完全で、バイアスの可能性がある 疾病の伝播に対する影響を測定できない
中間指標 例) 予防接種を受けた小児の数	<ul style="list-style-type: none"> 測定と解釈が比較的容易 最終的な健康状態は不明だが、何らかの影響を示す可能性あり プログラムの技術効率を反映 最も効率的な運搬方法を特定できる 	<ul style="list-style-type: none"> 血清型を測定する試験が必要 繰り返し実施しない限り、疾病の伝播に対する影響を測定できない
疾病固有の指標 例) ワクチンによって回避した麻疹の症例	<ul style="list-style-type: none"> 様々な予防戦略の比較が可能 死亡率と平均余命に関する適切な情報を用いて DALYs もしくは QALYs を導出できる 	<ul style="list-style-type: none"> ヘルスケア介入同士を比較することができない 介入による間接的な結果を含まない場合がある
得られた質調整生存年(QALY)	<ul style="list-style-type: none"> ワクチン間並びに血清型間の比較が可能である 臨床管理と予防戦略を合わせた影響の評価が可能である 量的側面と質的側面が 1 つの指標に収まっている 	<ul style="list-style-type: none"> 特に、4 歳以下の幼児で発生する短期的な疾病に対する健康関連の生活の質(HRQoL)の推定は、事実上存在しておらず、適切な推定方法は未だ確立していない。
回避された障害調整生存年(DALY)	<ul style="list-style-type: none"> ワクチン間と血清型間での比較が可能である 臨床管理と予防戦略を合わせた影響の評価が可能である 罹患率(障害生存年数-YLD)と死亡率(生存期間-YLL)が 1 つの指標に収まっている 	<ul style="list-style-type: none"> 単純化し過ぎる可能性あり 妥当性についての議論が必要 健康分野以外では広く認識されていない
社会経済的状況	<ul style="list-style-type: none"> どの程度資源を節約すれば、介入コストを削減できるのかを示して 	<ul style="list-style-type: none"> 労働時間の増加を測定し評価するのが困難

例) 病床日数、外来診療訪問	いる ・ 国民所得を増加させる介入を示している	削減した治療費と生産性の増加についての情報が常に存在する訳ではない ・ 使用する指標は、健康介入(つまり健康改善)の主要目的を反映しない
----------------	----------------------------	---

5.4 推奨

- ワクチンの効果推定は、病原菌の生物学的特性と試験結果より得られた効果が感染性にどう影響するのかを考慮しながら、関連論文のシステマティックレビューに可能な限り基づくべきである。
- ワクチンの効果範囲は、非遵守率を考慮した上でのワクチン接種率(プログラム規模に基づく予算希望に応じて)と熱や凍結などによる効果減弱を考慮した上でのワクチン効果をかけ合わせて、可能な限り計算すべきである。
- ワクチンによる集団効果(影響)は、ワクチンプログラムの直接的、間接的な効果に関する経験的根拠に基づいて可能な限り計算すべきである。そして数理モデルによる確認が必要である(第6章参照)。
- もしワクチンによる副反応が、分析結果に大きな影響を与える可能性がある場合には、費用と効果の両方において分析に含めるべきである。影響の大きさは、ワクチン接種によって起こり得る結果とその重症度による。
- 臨床研究から推測されるワクチン効果の持続性は、ワクチンプログラムの効果や費用対効果に影響するので、感染防御期間は、出来るだけデータに基づき、透明性を担保して決定し、感度分析によって確認すべきである(第8章参照)。
- 疾病負担についての推計は、臨床指標である感染者数、死亡者数、生存期間(YLL)などで示すべきである。更に、障害生存年数(YLD)や健康関連生活の質が低下した状態での生存年数は有益なので、疾病負担の最終指標として推奨されている障害調整生存年(DALY)や質調整生存年(QALY)の損失を推計することも必要である。
- この指針は QALY の使用を推奨する。仮に QALY を計算するための重み付け情報がない場合は、費用効用分析に DALY を使用することが推奨される。
- DALY を使って費用効用分析を行う場合、QALY のように社会の重み付け(年齢による重み付けなど)を使うべきではない。ただし、政策立案者が使用するべきと明確に指示している場合はその限りでない。

第6章 モデル分析

本章では、モデル分析の概念と方法論を説明する。はじめに、ワクチンで予防可能な疾病のモデル分析を行う際に特に重要となるさまざまなパラメータについて説明し、ワクチンの影響について考察する(第5章も参照)。次に、感染症モデルの基本的なタイプに関して説明し、感染症の種類や対象集団に関して動的モデルが必要か、好ましいか、静的モデルが許容できるか(またはその両方か)を分析者が判断するのに役立つフローチャートを示す。最後に、モデルの妥当性を検証するアプローチに焦点を当てる。

6.1 感染症疫学に関する特有のパラメータ

本節では、主に3つの参考文献に基づいて、感染症伝播に特有のパラメータに関する簡潔かつ単純化された概要を説明する(79, 126, 127)。

6.1.1 再生産数

実効再生産数(R_t)とは、ある集団、時点 t において平均して1人の感染者が引き起こす2次感染者数と定義されており、公式に以下のとおり表記される。:

$$R_t = pcD \frac{X_t}{N} = pcDx_t$$

ここで:

- p - 暴露後の感染確率
- c - 単位時間当たりの宿主との新規接触者数の平均
- D - 感染期間
- N - 母集団サイズ
- X_t - 時点 t における感受性者数
- x_t - 時点 t における感受性者の比率

上の式は、移民者や出国者を除き、均一に混合した母集団を単純化した場合を示している。実効再生産数の値は感染症特性(p と D)と集団特性(c と x)によって異なる。時点0における完全感受性者数を検討してみる。この場合、 $x_0 = 1$ であり、その基本再生産数 R_0 は完全感受性者集団が引き起こす平均二次感染者数だと考えられる。したがって、 R_0 とは、免疫を持たない集団における固有の感染力の基準である。

$$R_0 = pcD$$

その実効再生産数は基本再生産数と等しく、感受性が変わらない集団の割合を調節したものである(この集団に1人の感染者を加えても、集団内に無視できるほどごく少数の割合が感染していることを想定する。)

$$R_t = R_0 x_t$$

このR値は世代時間(例えば、感染者の平均感染期間)当たりの新規感染者数の増加($R_t > 1$)、減少($R_t < 1$)、安定($R_t = 1$)のいずれかを示す。感染症が流行する間、自然感染により多くの人が免疫を獲得するが、その数は出生、移民、免疫喪失などが原因で感染リスクのある集団に加わる新たな感受性者数より多い。ほとんどの場合、ワクチン接種をしなくても感染症の流行が最終的に終息するのはこのためである。感染症流行の終息後、通常、出生率が感染率を上回る場合、感染症閾値に達するまで、つまり R_t 値が再び1になり感染症の再流行が始まるまで、感受性者数は再上昇する。平均して R_t が $R = 1$ の値を長期間維持する場合、感染因子の伝播が持続しているということになる。これは、ワクチン接種が実施されていない状態で長期間流行してきたほとんどの感染症に当てはまる。その場合、そうした感染症はある地域に特有の平衡状態にあるといわれている。

R_0 は独立した疾病および集団固有の数値であり、集団の特性および感染因子自体に変化がない限り、個々の集団内では変化しない。

基本再生産数は直接的あるいは間接的に推計することができる。直接算出には、単位時間当たりの接触数(性的パートナーシップ交代から日常会話まで)の情報が必要である。例えば SARS 初期侵入時にその集団が完全に感受性であると仮定する場合、侵入期では症例報告から間接的に R_0 を導出できる。例として、SARS に関しては Wallinga and Teunis(128)を参照すること。ワクチンで予防可能な疾病に関して、ワクチン接種前のある地域に特有な平衡状態での年齢層別または血清データから R_0 を推計することはより一般的になっている。罹患率と死亡率の両方は年齢によって変化せず、年齢分布が長方形である安定した集団であると仮定すると、基本的な再生産数は次式で近似できる。

$$R_0 = \frac{L}{A}$$

L はその集団における平均余命であり、 A はある集団において感染症に罹患する平均年齢である。

これは上記のそうした前提から外れた、単純および直観的な表現である。例えば、特にAが低年齢である場合(発展途上国での麻疹感染など)、母親由来の抗体(M)からの保護期間を考慮する方がより正確となる。

$$R_0 = \frac{L - M}{A - M}$$

R_0 の推計方法について具体的な助言をすることは本ガイドラインが扱う領域を超えてしまう。上記の仮定が成り立たない場合、異なる方法で行う必要があることは明らかである(129, 130)。したがって、他のパラメータと同様に、 R_0 の推計値を直接入力するモデルでは、重要な仮定(例えば、混合、生存、不均質などに関する仮定)を概説し、そうした定義式を指定することによって、 R_0 を推計する根拠を明確に説明する必要がある。

6.1.2 感染の発生率および感染力

感染力(λ)は、感受性者が感染を受ける単位時間当たりの確率と定義される(131)。言い換えると、感染しやすい人の1人当たりの感染率である。感受性者に作用する感染力が感染率や新たな症例の発生(I)を表す。

$$I = \lambda X = pc \frac{Y}{N} X$$

ここで、 X は感受性者数、 Y は感染者数、 N は集団の人数、 p は接触者の感染確率、 c は感受性者と感染者との接触数を示す。

感染力は年齢に対応する感受性者割合の変化率から導出することができる。こうした導出は以下の仮定に基づく場合が多い。 λ は特別に設定した年齢間隔においてあるいは年齢に関係なく区分的に一定である、その母集団サイズは一定である、出生時では誰もが感受性状態である、感染は生涯免疫をもたらす、感染は感染者の死亡率に影響を与えない、などの仮定である(132)。過去10年間で、特に年齢特性に関してこうした仮定を緩和する現代の統計手法の応用が増えてきた。現在使われている生化学データである血清有病率データは、上記の仮定が満たされている場合、一般的に年齢別感受性状況を特定するのに最も正確な方法である。しかしながら、いくつかの疾病に関して、症例報告データを利用してみる価値はあると考えられる。例えば、現在の血清データの解釈が曖昧な場合(例えばRSウイルス感染症(RSV)など)、あるいは、感染症流行が時間の経過とともに変化する可能性が高い場合などが当てはまる。例として、多くの集団において衛生環境の改善によりA型肝炎ウイルス(HAV)の流行が時間の経過とともに変化したことがあげられる。しかしながら、簡単かつ確実に診断されている疾病であったとしても、真の感染者数は一般的に過少報告さ

れているという点において、症例報告だけでは不十分な場合がある。その過少報告の程度を評価することは不可能な場合がある。さらに、診断が困難な場合もあり、その疾病が希少であればあるほど確実性が低くなる可能性がある。また、これは診断の確実性が時間の経過とともに変化する可能性があることを意味している。例えば、麻疹のような容易に特定される疾病では、特に感染流行初期で、麻疹がまだ一般的に小児感染症(133, 134)であった頃の40年前と比較して、今日、欧州諸国では診断の信頼性が低いことがほとんどである。さらに、このアプローチでは、感染症発生期の不顕性感染を起こす疾病について、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒトパピローマウイルス(HPV)、HIVなどの感染症の一部のみ正確な期間および年齢と関連付ける(あるいはいずれも関連付けない)。さらに、報告システムは地域ごとに異なる可能性がある。もしくは、症例の定義を変えた結果、時間の経過とともに場所(地域や国)間での比較を行うことがさらに難しくなる。

血清データおよび症例報告を用いて実際にこの導出を行うためのさまざまな方法がある。パラメトリック手法及びノンパラメトリック手法がいくつか推奨されてきた(135)。こうした方法を実行するためのコードを提供している参考書が利用可能である(136-138)。

血清有病率の横断研究に基づいてその感染力を算出するには、重要な前提条件が2つある。

- 1) その感染症の全体的な伝播は時間の経過とともに変化していない(集団の行動特性との関係でも、感染症そのものの特性との関係でもない)。
- 2) 疾病特性または背景死亡率に有意性はない。

最初の仮定は、衛生面の改善によって一般における発生率が時間の経過とともに低下し、高齢者群にシフトしたようなA型肝炎ウイルス感染症では問題があるかもしれない。2つ目の仮定は、短期的に非常に致死的な疾病である場合、あるいは、背景死亡率が有意に影響する場合、特に維持するのが困難となる。感受性である可能性について、分子同様に分母にも死亡者は計算に入れないため、年齢特性血清データを使用することが問題となる可能性がある。こうした仮定のいずれか(または両者)に違反している場合、その計算した感染力がマイナスという結果になる可能性があり、そうした上記の定義と矛盾してしまう。

6.2 ワクチン接種の影響

感染症疫学における集団ワクチン接種の影響は一般に3つの方法で表すことができる。(1)感染症発生率の低下、(2)感染平均年齢の上昇、(3)流行間期の延長。流行間期が発生する程度は、

当該ワクチンの効果は 4 つの側面と密接に関連する(第 5 章を参照)。この章では、こうした特徴の理論的裏付けを簡潔に説明する。

感染症や感染症への感受性を低下させるワクチンは、ワクチン接種者だけでなく、ある程度感受性のある人も保護する。感染者数の割合が減少(もしくは感染期間が短縮)すると、時間の経過とともに感染力も減少するため、ある程度感受性のある人の群は間接的に保護されることになる。実際、ワクチン接種している場合、感受性者は感染した際に感染期間が短くなるか、感染を回避する。したがって、比較的多くの人がワクチン接種をすると、感染者の割合が減少し、それゆえに感受性者が感染者と接触する確率も減少する。また、ワクチン接種により、新規感受性者が(主に出生時に)集団に加わるよりも多くの感受性者が免疫を獲得する場合、結局は感受性者の割合が減少する可能性がある。その結果、罹患率も減少するが、これは集団における感受性者の割合に直接関係している(上記参照)。多くの人がワクチン接種した集団の中で、感受性者が間接的に保護されることは一般的に集団免疫(herd immunity もしくは community immunity)として知られている。

ここで x^* とは、流行を維持するための感受性者の臨界割合である。感受性者の割合が x^* よりも下回った状態で維持する場合、その感染症は持続することができず、最終的には消滅する。

集団免疫の形式的記述は、上記の式により求められる。 $x > x^*$ では、各 1 次症例は平均して 1 人以上の感受性者に感染する。 $x = x^*$ の場合、1 次感染は感受性者にちょうど 1 回の感染をもたらす。それゆえ、その免疫獲得率が非常に高く、感受性者数が流行閾値を下回る場合、集団免疫閾値(H)を獲得することになり、罹患率が減少することを示唆する。したがって、ワクチン接種によって感受性者割合が x^* 以下に減少する場合、集団が流行を維持するために十分な感受性者がいないことになる。

$$H = 1 - x^* = 1 - \frac{1}{R_0}$$

ここで、重要な免疫効果レベル(もしくは免疫獲得割合) p_c を、その集団から感染症を撲滅するために必要な最小の免疫効果レベルと定義できる。

$$p_c \geq 1 - \frac{1}{R_0}$$

R_0 が大きいほど、伝染が持続する状況からその伝染がなくなる状況へ移行するのに必要な免疫効果レベルが大きいことを意味する。表 7 は、上記の式で単純化した関係を用いて多くの小児感染症の疫学的パラメータを示している。同じ疾病であっても集団間が異なると、こうした特性も大き

く変わり得るということに注意すべきである。また、 p_c は免疫効果のレベルであり、実際のワクチン接種率は免疫獲得の有効レベルよりも高くなければならないことにも注意が必要である。(暗黙の前提として)ワクチンの保護効果は通常不完全であり(摂取量や程度が100%未満)、出生時や母体の免疫力が低下した直後に注射されるとは限らないことが理由としてあげられる。

表 7 重要な疫学的パラメータ(特定の小児感染症)との関係の実例

感染症	感染平均年齢(A)	基本再生産数(R_0)	重症化割合(p_c)
麻疹	5.0-8.0*	9.3-15.6	89-94%
百日咳	4.5-6.5**	10-17.5	90-94%
流行性耳下腺炎	5.7-9.9	7.4-14.4	86-93%
ジフテリア	10.4	6.1	84%
ポリオ	10-14	5-7	80-86%
風疹	10.2-10.8	7.2-7.3	86%

* 米国(1957年)の小家庭の感染時の平均年齢は8歳、大家族では5.5歳だった。イングランドおよびウェールズ(1948-1968年)では、感染時の全平均年齢は5歳だった。

** 米国の農村部(1908-1917年)では、感染時の平均年齢が都市部(6.5歳に対して4.9歳)、またはイングランドおよびウェールズ(1944-1978年)の全平均年齢(4.5歳)よりも概ね高かった。

参照(79, 126)

感受性者の免疫獲得が早ければ早いほど、集団の感受性者が大幅に減少する。年齢分布が矩形であると再び仮定すると、必要となるそのワクチンの効果レベルが Anderson および May により示されている(139)。

$$p_c = \frac{1 + V/L}{1 + A/L}$$

ここで、 V はワクチン接種時の平均年齢を表す。 $V < A$ の場合、ワクチン接種時の平均年齢が感染平均年齢に近いほど、免疫獲得が必要な割合が高くなる。 $V > A$ の場合、その感染を撲滅することができないため、そうしたワクチンプログラムで、平均感染年齢以下の年齢群を対象とする場合が多いことを示唆する。

季節変動は別として、集団における小児期の急性感染症の数は、その感染が純平衡状態にあるピーク間および一定の周期において平均値付近で変動する。一定の間隔で(感染によって)感受性者が減少し、(主に出生によって)感受性者が増加するため、そうした変動が起こる。こうした間隔は、既存感受性者がいなくなってから新規感受性者が現れるまでのタイムラグで決まる。集団の行動原理に基づいて、流行間期 T とは発生期間(K :潜伏期間と感染期間の合計)と感染平均年齢(A)との関係性であり、以下のように表すことができる。

$$T = 2\pi\sqrt{AK}$$

この式は、再感染に対する生涯免疫を与える小児期の急性感染症の流行間期を有用に説明している。これは、以下のように解釈することができる。発生期間が長いほど、新規症例 R_t の発生に時間がかかり、流行が緩やかになる。感染平均年齢が高いほど、また、(特定の R_0 に対する)出生率が低いほど、感受性者層がなかなか増加しない。ワクチン接種は λ を減少させる。これは発生期間が延長することを意味し、感染平均年齢が高まりと相まって流行間期も長くなる。

ワクチンが(例えば、血清型、遺伝型などの)病原体の種類における循環変動の(全てでなく)一部だけの感染症を減少させる場合、そのワクチン(例えば、肺炎球菌ワクチン、HPV ワクチンなど)が病原体の範囲をどの程度カバーするかによって、発症の影響、感染年齢、潜伏期間などが変化する。このことに注意が必要である。それゆえ、疾病負担への影響は、感染時において病原体の種類の違いが宿主に及ぼす疾病の重症度や致死度の違いによってさらに複雑になる。

基本再生産数、感染平均年齢、臨界ワクチン接種レベルなどの簡潔な関係性は非常に興味深い一般的なガイダンスにもかかわらず、定量化のために気軽に用いるには正確さに欠ける。上記の通り、年齢の独立性および集団の均質性に関するそうした仮定は、感染症では実際に通用しないことがほとんどである。実際、集団の行動原理に基づく導出では、感受性者と感染者が無作為に、すなわち、全ての関連する混合群(年齢群を含む)および季節にわたって均一に混ざることが前提としている。実際には、こうしたさまざまな混合群は群内および群間で異なる接触パターンを示し、異なる数の感染者を含む。主要な下位群あるいは比較的大規模な(感受性のある重要な集団から離れて保護されていない)クラスターにおいて感受性者数を減らすことができないワクチンプログラムでは、免疫者数の割合が一般的に高いにもかかわらず、感染を減らすことはできない。

年齢依存性を考慮するため、複雑な年齢構成モデルが構築されてきた(下記参照)。また、特定の疾病について年齢以外のさまざまな下位群を対象とした類似のモデルも構築されている。年齢依存や集団依存の要素を導入することで、このようなモデルによって予測されるさまざまな疫学的パラメータとの関係性により、本節で述べた一般的な定式化はもはや単純なものではない。実際、おおまかな R_0 (および p_c)の算出では、流行が若年層で最も多く、年齢とともに減少している場合は過大

評価、流行が年齢とともに増加している場合は過小評価されてきた(140)。例えば、年齢依存モデルによって算出された麻疹の臨界免疫獲得割合は上記の簡略化モデルよりも低い。さらに、季節性を分析したモデルでは、(集団免疫閾値が低い)流行閑散期に流行が途切れることがほとんどであることを示す(141)。

したがって、ワクチンプログラムの影響測定は各集団や疾病ごとに一定である。また、ここで示した一般的な定式化を用いて確認されている。時間、年齢、季節、空間などの変動を導入することは、このような定式化(およびそのために必要なデータ量)を非常に複雑にする。以下の節では、どの程度の複雑さで、どの疫学モデルがワクチン接種戦略の経済評価を行うのに十分に正確であるかを考察する。

6.3 感染症のモデル化

ワクチンプログラムの経済評価では必然的にモデル分析に基づく傾向がある。モデルベースの経済評価のために策定される一般的な見解とガイドラインでは、ワクチン接種とワクチン非接種関連のヘルスケア介入の両方が必要となる(142-144)。しかし、モデルベースの経済評価の不可欠な部分として、感染症の数理モデルに関連した特定の問題がいくつか存在する(145-153)。主な問題点については、本節でさらに具体的に取り上げる。

感染症の数理モデルは、主に母集団レベルでの推定を目的として構築されている。

- 1) 感染症の疾病負荷
- 2) ワクチンが感染症の疾病負担に与える影響

有病率、罹患率、寄与死亡率、疾病負荷などの推定に関して多くの文献が存在する(154)。例えば、重症髄膜炎の原因を識別する一方で、病気と死亡の1次的原因と2次的原因を区別するといった、実際の臨床疾病の原因を特定の感染症とすることは困難である。肺炎や中耳炎などのように多くの原因が考えられる一般的な疾病や、HBVやHCVなどによる肝硬変や肝がんや麻疹ウイルスによる亜急性硬化性全脳症など、感染と関連する臨床疾病との間に長いタイムラグが生じる場合には、特に困難である。疾病負荷に関する既存のエビデンスの質を評価するには、登録や監視システムを適切に理解しなければならない。さらに、地域や国民の疾病負荷を定量化するためには、例えば、血液、尿、唾液などの典型的な横断や縦断サンプルに基づく、疫学のおよび人口統計学的データや感染症の指標が必要となるだろう。このように、感染データから帰属するその疾病負荷を推察するために、疾病の自然経過をモデル化する必要があるといえる。専門家の意見を完全に頼ってその疾病負荷を推定することは、明らかに限界があることを認識しておくべきである。

疾病負荷の推定は、モデルに基づく経済評価(費用対効果など)の不可欠な部分である。経済評価の指針は、ワクチン接種のさまざまな選択肢が感染症の疾病負荷に与える影響を経済学的費用と疫学的効果の両観点から評価することである。

6.3.1 感染症モデルの基本形態

多くの感染症モデルでは、集団は感受性者(S)、発症者(I)、回復者(R)(免疫獲得者といわれ、除外される場合もある)の相互に交わらない区画を移動する。例えば、この基本構造(S-I-R)を使えば、暴露(E)後の潜伏期間を含めることができ(S-E-I-R)、母体免疫による保護(M)の期間を含め(M-S-E-I-R)を構築することもできる。感染が生涯免疫を誘導しない場合、S-I-S 構造に戻ることが重要である。例えば、麻疹のワクチン接種の分析では、(麻疹感染後、生涯免疫を獲得するため)最低限 S-I-R 構造は必要であるが、その一方で、肺炎球菌ワクチンは(肺炎球菌による感染後に再感染する可能性があり、それゆえ再感染した場合は、再び感受性者となると考えられるため) S-I-S 構造を必要とする。こうした区画はその感染症の過程に影響を与える最小の集合であるが、意思決定分析では追加の区画が有用であることが多く、例えば、当該疾病での死亡者や他の原因での死亡者の区画を分類するなどが挙げられる。

「静的」モデルと「動的」モデルの区別が重要である。動的感染モデルでは、感染力(感受性者が単位時間あたりに感染する確率)は、時間の経過とともに変化する可能性がある。より多くの人々がワクチンを接種し、そのワクチンにより感染者から感受性者への感染が予防される(あるいは、感染者の発症期間が短くなる)と、人口に占める感染者の割合が減少する。その結果、残りの感受性者への感染力も低下する。動的モデルでは、この点を考慮するために、各時点で予測される感染者の割合から感染力を周期的あるいは継続的に再計算する。静的モデルでは感染力は一定である。すなわち、年齢依存性と特徴づけることができるが、さまざまな時点で感染力は(年齢別の)集団における感染者割合の影響を受けないと仮定する。動的モデルでは、そうした健康状態の推移は通常、**連続的な年齢や時間(すなわち一瞬一瞬)**を変数とする一連の微分方程式を解くことで推定できる。あるいは、実用的な理由から、年齢や時間に関する離散変数を適用し(すなわち、例えば連続的ではなく1年など、**離散的な時間や年齢間隔**で活動する場合)、特に動的モデルでの加齢のプロセスをモデル化する。静的モデルでは、(加齢に関する単一コホートをモデル化することで)時間と年齢は通常等しくなり、離散の間隔で定義される。例えば、1年を通じて観察されたその罹患率を使って年齢コホートが1あがると**離散的段階**が1ステップ(Markov モデルでは「サイクル」)進むことで症例数を評価する。

一般的に医療経済学で非常によく使われるモデルは、**静的な判断樹モデル**であり、このモデルでは、対象集団は、軽症、中等症、入院、死亡などの異なる関連状態へ即座に(1つの時間ステップに

において)移動する。多くの判断樹を順番に作成する必要がある場合、例えば、感染症発症の確率が年齢特異的である場合、コホートモデルはより効率的なモデル化ツールとなる。他の一般的な医療経済学モデルでは、(通常、出生から死亡までの)時間と共に加齢する出来事を静的な単一クローズドコホートにおいて他のコホートとの相互関係を伴わずに、集計ベースで想定する。また、人口全体を静的または動的な枠組みでモデル化することも可能である。このようなモデルでは、新生児が集団に流入するため、「開放的」といわれることが多い。動的システムでは、この流入と死亡者の流出が等しいと仮定することが多い。

静的および動的モデルには、決定論的あるいは確率論的モデルがある。感染症との関連で、感染獲得の計算にばらつきがない場合、ここでモデルを決定論的モデルとして定義し、区間内の移行率があらかじめ定義されていること(または、母集団データの総計に基づいて平均化していること、以下参照)を意味する。現実世界では、個人は全体として存在しており(また、平均化して一部にすることができず)、その感染獲得は偶然に左右される過程と考えることができる。しかし、リスクのある集団が大きく、ポリオや麻疹などのように消滅および世界的な撲滅に及ばない場合、このプロセスを平均割合(すなわち決定論的モデル)で十分に模範できると仮定できる。小さい島などの小集団の場合、あるいは、新興感染症の発生やまれな感染症の消滅をシミュレーションする場合、こうした特定の状況における伝播のばらつき的重要性を考慮するため、確率論的モデルはより適している。

さらに、確率論的過程をモデルに組み込むことで、感染症の伝播そのもの以外の偶然的な事象も適用できる。よく知られている例としては、2 次的(もしくはパラメータ)不確実性があり、これは確率的感度分析の一形態としてモンテカルロシミュレーションによって最も一般的に研究されている(第 8 章を参照)。それゆえ厳密に言えば、静的モデルは確率論的モデルということができる。しかしながら、本節では、非感染症とは対照的に、感染症のモデル化に関連する特定の問題に焦点を当てている。つまり、ここでは感染症伝播過程のモデル化の方法に特化している。

モデルにおける感染症伝播のパラメータは、感染力を決定する特性に応じた値を取るべきである。例えば、空気感染症の場合、こうした特徴では年齢に限定されることが多いが、一般的に各年齢区分内では、小規模群の人々が多くの性的接触を持ち、一方もしくは両方のパートナーを交換する割合が高いため、性感染症(STI)については、年齢、性別、性行為のレベルも盛り込むことが必要な場合がある。このような主要な伝播者群は、平均と比べて感染が全体的に広がる一因となる。このように、(今日では通常そうであるように)群における母集団を構築する、および、移行を全体で扱うか個人の相互作用システムのように扱うことで、モデルを構築することができる。後者の場合、個人ベースモデル(エージェントベースまたはマイクロシミュレーションモデルともいう)では、(ヒトあるいは非ヒト宿主の)集団を形成する個人は例えば、個々の感染症の伝播の一因となるそうした事象に影響する年齢、性別、感受性、場所、家族構成、旅行習慣などのいくつかの関連する特徴にとの

繋がりでそれぞれ定義される。このようなモデルにより、動的確率論的伝播過程のための直観的に好ましい基盤になると同様に適応性も向上する。(しかしながら、こうしたモデルには計算能力と時間がより必要となり、そうした結果の検証および解釈はより難しい。こうした手法は経済評価と統合して適用されることが多くなってきている。ワクチンへの応用は、HPV、インフルエンザ、マラリア、百日咳に関するものがほとんどである。より詳細な情報は、感染症に関する個体ベースモデル (IBMs: Individual-based models) のシステムティックレビューで参照してほしい(155)。

(コンパートメントもしくは個体ベース)モデルでは、例えば、疾病のリスク、有害事象のリスク、情報キャンペーンが引き起こす**行動変化**に関連する動的フィードバックメカニズムを組み込んでいるかどうかによりさらに区別できる。こうしたモデルでは、介入により時間経過で疫学が変化する場合、混合パターンなど社会的な接触行動に関連するパラメータは、疾病負荷およびワクチン有害事象もしくは疾病そのもの(つまり、発症した人が健康な人と異なる社会的な接触パターンをとっていること)に対する認識の変化の影響により異なってくる。現在、このようなモデルはたいていの場合確実な経験的根拠が不足しているが、これは感染症モデル化の構築段階の領域である(156, 157)。こうした適応は、ワクチンやその他の介入が行動に影響を与える場合(例えば、インフルエンザ流行に伴う学校閉鎖など)、特に期待される。

経済評価に関して、このガイドラインでは病原体、地域特性、介入を与える分析要件を最小限に満たすモデルを選択することを推奨している。特定の感染症や介入のためのさまざまなモデル化の多くの特徴的な利点と欠点を考慮すると、静的と動的、決定論的と確率論的、開放的と閉鎖的、総合的と個体的、離散時間と連続時間モデルを識別できるような一般的な「フリーサイズ」なガイドラインを提供することはできない。その代わりに、ワクチン接種の費用効果比を推定するためのモデルの特性の最も影響力のある選択に関するガイダンスを提供する。これは、静的モデルと動的モデルの選択、そしてどちらかを選択する際の主な選択肢についてである。しかしながら、モデルに基づく経済分析では、透明性が鍵となるため、分析者は上記の全てのそうしたモデル特性を説明すべきである。そのため不適切なモデル使用が誤った政策決定につながる可能性があるため、経済学者は特定の感染症や介入に対するさまざまなモデルの特性に注意する必要がある。したがって、意思決定者に誤解を招くような情報を提供しないためには、分析者が使用するモデル(それを検証することに加えて、以下を参照)を慎重かつ良心的に評価することが不可欠である。この問題を取り扱う方法としての推論の頑健性分析に関しては Koopman(158)の解説を参照してほしい。

6.3.2 異なる種類のモデル選択

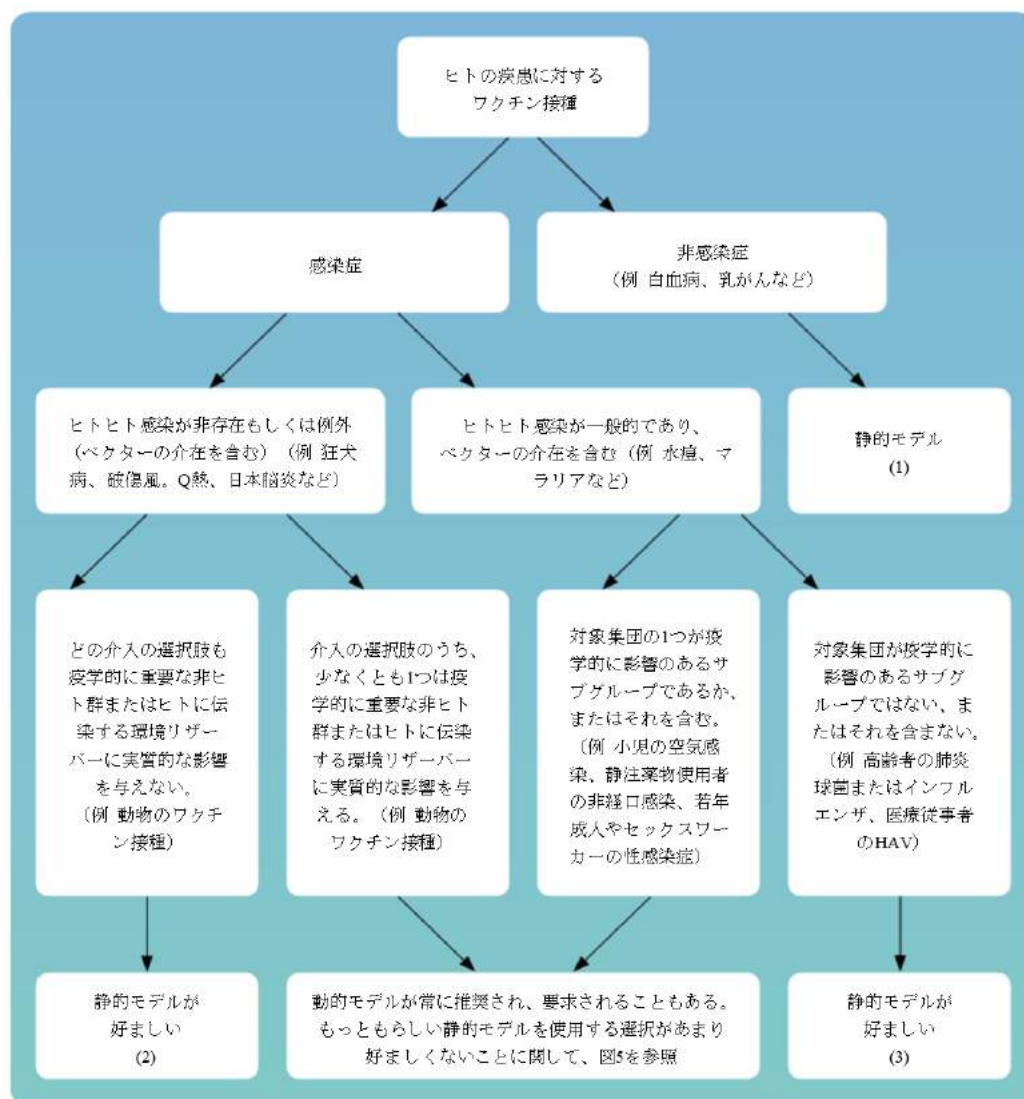
6.3.2.1 静的対動的

費用対効果の推定を目的とした感染症モデルでは、静的モデルか動的モデルかのどちらを選ぶかが非常に重要である。モデルを設定する場合、決定論的モデルか確率論的モデル、集団ベースか個人ベース、開放か閉鎖、どのようなシミュレーションが行われるかなど、他の選択肢も決める必要があるが、通常、これらはワクチンプログラムの経済分析の枠組みの中で、静的か動的かを決めた後の二次的なものである。こうした「二次的」な選択は、(前章で簡単に説明したように)状況によっては非常に重要となる。図 4、図 5、表 8 では、感染症と介入には動的モデルが好ましいか、静的モデルでも許容できるかを示している。実線は選択すべきもの、点線は代替的なものとして概念的にあまり好ましくない選択を表している。

これらのフローチャートは、適切なモデル化の方法についての指針を示している。また、ワクチンプログラムに特有な問題に慣れていない分析者たちに、医療経済の標準的なモデル分析の手法を使って感染症に関連する分析を行う際の限界について理解を深めてもらうためにも使える。

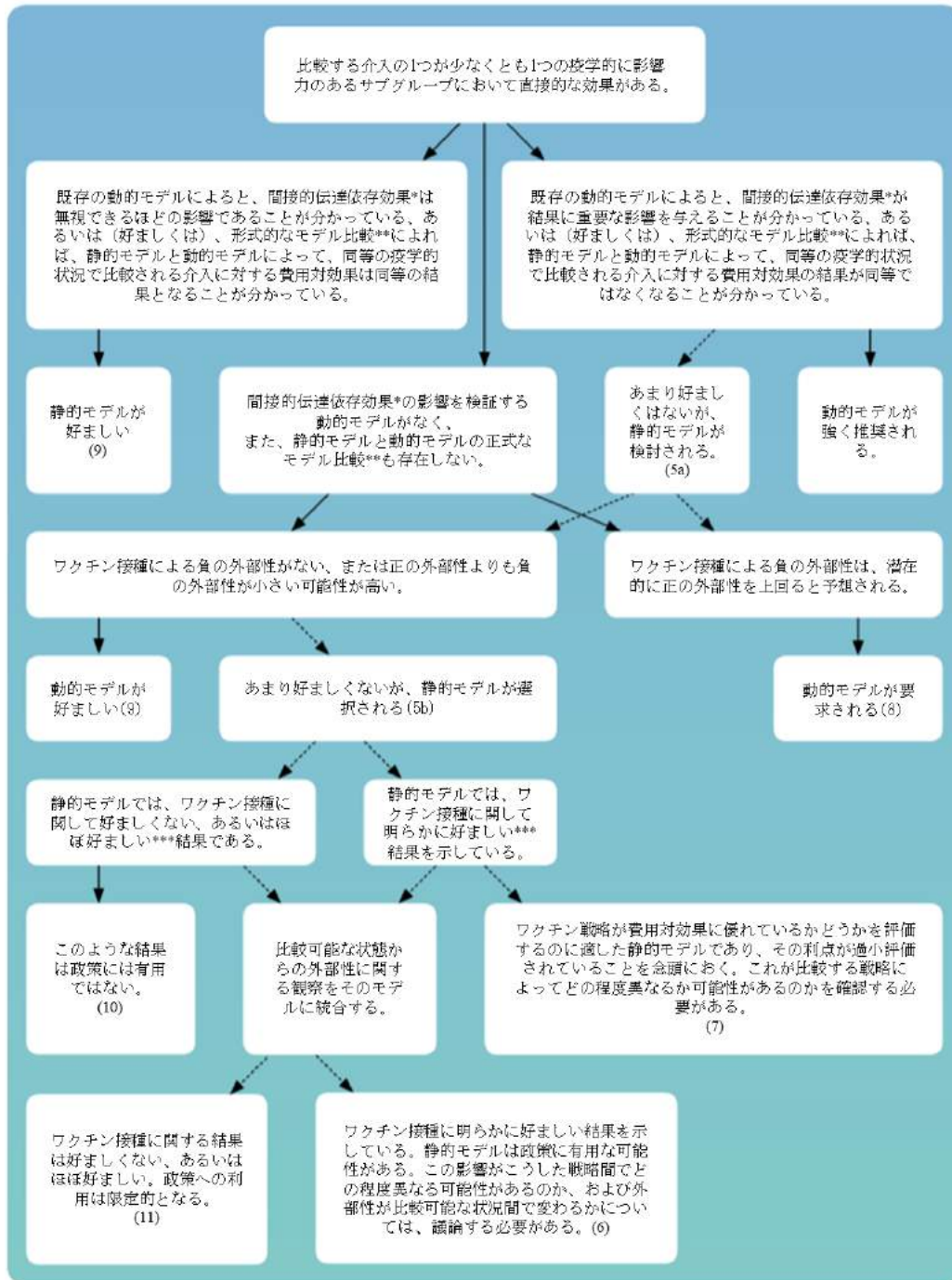
こうしたフローチャートの目的は、ヒトに対する感染症の予防、制御、根絶、鎮静を目指した幅広いワクチンプログラムに適応することにある。こうした包括的な性質は魅力的であると同時に制限的でもある。分析者がモデルを選ぶ手法に関わらず、モデルの選択を検討する際に理解しやすいガイダンスとなるため魅力的なものといえる。しかしながら、モデルによる経済評価の目的が異なると、病原体や介入のために選択されるモデルが影響を受ける可能性があるという点では限界があるかもしれない。さらに、こうしたフローチャートに基づいた最終選択の中には、何が「疫学的に影響がある」のか、何が「同等の結果」なのかという自己の批判的な価値判断によって異なるものもある。

図4 検討する介入の1つがヒトの疾病に対するワクチン接種である場合、動的モデルと静的モデルのどちらが適切かを判断するのに役立つフローチャート



この図を使って、最終的な各モデル選択のための明確な指標を例とともに示す。いずれの状況でも、医療経済評価が政策に直接情報を提供することを目的としている場合、分析者が行うモデル選択では、こうしたフローチャートに基づいた根拠を示すべきである。例えば、分析者がモデルに使う特定の介入を、疫学的に影響力を持つ対照群に含んでいないと判断する場合、その理由について明確に議論する必要があるといえる。

図5 疫学的に影響力のあるサブグループが直接影響を受ける場合のもっともらしい静的モデルの限界を理解するのに役立つフローチャート(破線はフローチャートの中であまり好まれない進進行を示す)



* 集団免疫、自然なブースティング事象、血清型・血清群依存性の現象などの間接的な効果(例 デング熱の抗体依存性感染増強、肺炎球菌感染症の血清型置換など)

** 形式的なモデル比較:モデル比較に関する指標に従った比較

*** ここで、好ましいとは、(例えば、増分費用効用比として表現される)そうした結果を、得られた QALY または回避された DALY に対する支払意思額を表すカットオフ値と比較することを意味している。そうした結果が好ましいとは言えない、あるいはかろうじて好ましいと言える場合(すなわち、不確実性を考慮した場合)、こうしたフローチャート内の静的モデルは結論の出ない結果を導き出すことを意味する。これは、分析者に好ましい結果をもたらすモデルを探すよう促すことを意味するものではなく、現段階では、単純に、静的モデルの結果が、政策立案者が情報に基づいた意思決定を行うのに十分ではないということの意味する。

表 8 病原体(および流行状況)、対照群およびワクチンの効果に応じた静的モデルと動的モデルの受容性

フローチャートのモデル選択番号	静的モデルに基づく場合の決定の信頼度(高い、比較的低い、低い、受け入れられない)	(網羅的ではない)フローチャートのこの部分におけるワクチンプログラムの例	「良い」該当モデルの選択 ^c に関する研究の参考文献
1	高い:非感染症疾病	(開発中の)がん治療ワクチン	(159)
2	高い:集団免疫およびその他の間接的な影響を示すエビデンスがない(例 破傷風のような環境病原体)	狂犬病、破傷風、Q 熱、日本脳炎	(160, 161)
3	高い:伝染に影響力がない対照群	ヘルスケア従事者への A 型肝炎ワクチン接種、高齢者や妊婦へのインフルエンザ、肺炎球菌、RSV ワクチン接種、10 代および成人への水痘・帯状疱疹ワクチン接種	(162-165)
4	高い:既存のモデル化では、以下のことが示されている。同等の状況で同等の介入を適応する単一の動的モデルで、集団免疫の影響が限定的である場合、静的モデルと動的モデルの両方を含む形式的なモデル比較で、2 種類の違いは限定的である場合、動的モデルを使用する場合の影響は研究対象の介入に対して小さい。静的モデルによりワクチン接種の費用対効果が高いと判明する場合、動的モデルではこの結論がより効果的になるため、信頼度は特に強いといえる。	9-14 歳女兒に対する HPV ワクチン接種を高確率で実施	(166, 167)
5a 5b	低い:好ましい結果が期待される場合のみ根拠を示すことができ、最終的にフローチャートの下部に記載されている特性によって信頼度が変わる。		
6	低い:比較可能な条件間での結果を移行できるかどうかによって異なる(例えば、米国の実臨床で観察されたものを欧州やアジアに適用する)	小児の肺炎球菌 ^a 、百日咳、Hib ワクチン接種	(168)
7	比較的低い:費用対効果は魅力的であり、過小評価されているといわれているが、ワクチン接種の全ての有望な選択肢に関する増分分析を可能にするために、動的モデルを強く推奨する。	若年女性の単一群に対する HPV ワクチン接種、小児、10 代に対するインフルエンザ、髄膜炎球菌 C ワクチン接種、特定地域の成人に対する B 型肝炎ワクチン接種	(169-171)
8	受け入れられない:負の間接効果が正の間接効果を上回る可能性があり、動的モデルが必要。	小児水痘、帯状疱疹、麻疹、おたふくかぜ、風疹のワクチン接種	(172-174)
9	弱い:特に、対象限定や全員対象の両方の比較を必要とする実現可能な選択肢である場合、動的モデルが推奨される。 ^b	女兒の複数群(12~18 歳など)に対して単一群(12 歳など)あるいはその他の複数群(12~17 歳など)の HPV ワクチン接種、男児、女兒の HPV ワクチン接種に対して女兒単独の HPV ワクチン接種、小児、	(175, 176)

高齢者インフルエンザワクチン接種に対して高齢者単独インフルエンザワクチン接種、小児 A 型可燃ワクチン接種に対する低所得地域における食品取扱業者の HPV ワクチン接種

10,11 受け入れられない:静的モデルでは不確定な結果となるため、政策への使用が制限されている。

- a 肺炎球菌結合型ワクチンが現在対象となっている 2 歳未満の小児集団群であり、鼻咽頭保菌を防ぐことで集団免疫をもたらす。
- b 対象を絞ったワクチン接種が接種なしと比べて、また、全員を対象としたワクチン接種が接種なしと比べて費用対効果が高い場合、対象型と全員型のどちらのワクチン接種において費用対効果が高いかは、政策上の重要かつ当を得た問題である。集団免疫の影響が少なくとも対象を絞ったワクチン接種に関する経験的研究で観察されていない場合、静的モデルでは、この問題に対する助言は参考にならないといえる。
- c ここでの参考文献では、こうした論文で示された選択番号に(こうした選択を行った時期を考え、)対応するモデルを選択したことを示している。これは必ずしも本章がこうした研究を全面的に支持することを意味するものではない。

図 4 と図 5 に示した好ましく受け入れられる選択肢の背後にある一般的な原理は、害をもたらすリスクを最小限にしながら、「全てを可能な限り簡潔にするが、簡略化はしない」ということである。したがって、病原体の主要な感染経路を考え、可能な場合には静的モデルを使用すべきである。これは、地方的流行度合い、現在進行中のワクチン接種のそうした影響、ワクチンの予想される特性、接種対象集団によって変化することに注意するべきである。

集団免疫が重要な役割をはたしていない場合(すなわち、ワクチン接種を追加で行う人当たりの追加効果が一定である場合)、静的モデルでは、ワクチン接種の影響(あるいはワクチン接種の選択肢を比較する他の介入の影響)を十分評価できる。明確な例は、(少なくとも現代の生物医学の知識に基づく)非感染症に対するワクチン接種である。図 4 の(1)を参照のこと。別の例として、病原体伝播の疫学的に影響力のある集団を含まないか、あるいは含まない特定のリスク集団を対象とした介入がある。図 4 の(3)を参照のこと。そのような集団にワクチン接種を行っても、ワクチン接種を受けた人の数が母集団と比較して少ない場合には、集団内の感染に非線形の差が生じることはない。このカテゴリーに該当する可能性のあるワクチンプログラムの例としては、医療従事者に対する A 型肝炎予防接種、高齢者を対象としたインフルエンザ及び肺炎球菌のワクチンプログラム、(感受性のある)10 代以前の子供や医療従事者に対する水痘、帯状疱疹ウイルスの予防接種などがある。こうした同じ病原体について、このカテゴリーに該当しない例としては、小児および食品取扱業者に対する A 型肝炎ワクチン接種、小児期のインフルエンザ、肺炎球菌、水痘、帯状疱疹ウイルスワクチンプログラムがある。疫学的影響が小さい別の例としては、単純に、ヒトは感染者の主な宿主ではなく、その感染は感染者の介入によって変わることはないが、環境あるいは動物のリザーバ

一(破傷風や狂犬病など)を経由して媒介するため、その感染は感染者にワクチンを接種しても集団免疫をもたらさない場合がある。図 4(2)を参照すること。

疫学的に影響力のある感染者集団を対象としたプログラムを分析するためには動的モデルが必要である。このような集団に対してワクチン接種を行うと、集団内での病原体の伝播に複雑な影響を与えることになる。これらは通常比較的大規模な集団であるが、中核的な伝播者集団を対象としたワクチン接種は感染症に関する疫学に実質的な影響を与える可能性があり、これらは静的モデルでは推定できない。こうした介入の例としては、針の共有や性交渉が主な感染経路となっている場合の、注射薬使用者および性的パートナー交代が非常に多い人々を対象とした、血液を媒介とする疾病や性感染症(HIV、HBV など)に対するワクチン接種がある。集団免疫を考慮しない場合、そのプログラムの費用対効果の見積りに重要な影響を与える可能性がある。静的モデルの価値は限定的であり、公衆衛生政策において誤解を招く可能性があるため、このような用途では動的モデルを第一に選択すべきである。

それでも、静的モデルを使用できる可能性もある。介入の種類および類似の状況に関する静的モデルと動的モデルを適用する違いがごくわずかであることが、過去の類似評価から判明している場合、静的モデルを使用することができる。したがって、この条件は、間接効果の有無にかかわらず、以前の動的モデル化、あるいは形式的なモデル比較(177)により、その静的選択や動的選択が目のある問題に対して重要な役割を果たさないことが十分に確立されていることである。図 5(4)を参照すること。

一方で、静的モデルおよび動的モデルの間に費用対効果の結果に大きな差があることが示される場合は、静的モデル(5a)では常に導き出せる結論が限定的であることが判明しているため、動的モデルを強く推奨する。

同様に、そのような比較が事前に行われていない場合、動的モデルが好ましい。こうした状況(5a および 5b)での静的モデルの有用性は、静的モデルの結果と同様に、ワクチン接種による正の外部性と負の外部性(間接効果)の正味の影響の可能性に関する知識を必要とする。ワクチン接種による負の外部性が正の外部性を上回る可能性が高い場合、静的モデルは受け入れられず、動的モデルが必要となる。図 5(8)を参照のこと。ワクチン接種による負の外部性が存在しないか、正の外部性よりも下回る可能性が高い場合、静的モデルを使用してみることも可能であるが、動的モデルの方が好ましい。図 5(9)を参照のこと。

感染時の年齢が高ければ高いほど良性である(あるいは、実際には感染時の年齢によって重症度が変化しない)疾病に関して、集団免疫を見落とすことは、ワクチン接種の有益性を過小評価することになり、正の外部性があるということになる。このようなプログラムでは、感染症の発生率が比

例して減少し、平均感染年齢が病気の重症度が低い(または同等の)年齢に移行する。このようなプログラムの例としては、小児百日咳、RSV、Hib のワクチン接種などがある。こうしたワクチンプログラムの評価が十分な確実性をもつ好ましい結果となる場合、分析者は実際にはより良い結果を想定できる。したがって、静的モデルを使用して単純化しても、推奨される決定を変えるべきではない。静的モデルはこのような適用では許容できるかもしれないが、特に、さまざまな介入でサブグループ集団を対象とし、集団免疫効果が他の集団よりもある対象集団のほうが大きい場合は、動的モデルの方が好ましいといえる。図 5(7)を参照のこと。

しかしながら、感染時の年齢が高いほど、より重症化する感染症もある。それゆえ、集団免疫の正味の影響がプラスかマイナスかを評価することが重要である。極端な例として、ワクチン接種率が中間レベルの場合、疾病によっては、ワクチンプログラムは良い結果よりも悪い結果をもたらす可能性がある。その例としては、小児期の水痘・帯状疱疹ウイルスや風疹のワクチン接種が挙げられる。疑いもなく、そのようなプログラムが開始される前に、予想されるワクチン接種率の信頼性の高い評価を行うことが重要である。こうしたプログラムを評価するために静的モデルの使用することは、プログラム開始年に十分に高いレベルのワクチン接種率を達成することができ、そのような高いレベルで維持することができる場合にのみ、妥当であるといえる。ワクチン接種率が高い(複数の年齢集団を対象としたキャッチアップや一層キャンペーンを実施する可能性がある)場合、感染年齢の平均(第 6 章 2 節参照)は比例的に移行するが、高齢者集団を含む全ての年齢集団で症例数は減少する。つまり、感染年齢の移行によって、感染するとより重症化するリスクのある年齢集団でも疾病負荷が大きくなることはない。自然感染による免疫獲得は、新たな感受性者(すなわち出生時)の中では、単にワクチンによる免疫獲得の代わりとなる可能性がある。静的モデルにおいて、ワクチンによる保護が限られた期間であるか、あるいは時間の経過とともに衰えていくと仮定する場合、モデルではまた、感染時年齢の移行を示すはずである。しかしながら、動的モデルでは、現実を観察するあるいは生成されているような、伝播動態へのワクチンの影響から生じるその変化は捉えることはできない。さらに、広範なワクチン接種は、病原体の種類に競争に関連した他の外部性(例えば血清型など、第 5 章参照)を持つ可能性があるが、これは、全集団の年齢コホート間で相互作用をシミュレートする動的伝播モデルによってのみ推定できる。

不確実性を考慮し、そうした結果が好ましいか、好ましくないかの境界上にある場合、静的モデル分析によるその情報は意思決定者にとっては非常に限定的な価値しかない。その理由として、危険な、あるいは誤った政策決定につながる可能性があることがあげられる。図 5(10)を参照。「十分な確実性をもつ好ましい結果」を得ることができるかどうかは、想定する接種費用(主にワクチン価格と配送費用)に左右され、こうした結果は予想接種費用次第であることに注意しなければならない。こうしたワクチン接種費用は現実的なものである必要があり、静的モデルでは明確に好ましい

費用対効果が得られない場合のワクチン接種費用評価によって補完する必要がある(第8章も参照)。

類似の条件からの観察結果を利用できる場合もあり、静的集団モデルにおいてすぐに推定値として使用することができる(これは例えば、欧州の分析(178)の一部で使用されている米国の小児の肺炎球菌ワクチン接種に関する観察症例(111)である)。比較可能な条件から(集団免疫、血清型置換、抗生物質体制などの)間接効果データを静的モデルにおける補正因子として統合し、「(感染力が一定の)静的」推定値を調整する場合、状況間の比較可能性を解釈することは非常に重要であり、分析者が評価し議論する必要がある。この場合も、結果が明らかに好ましい場合とそうでない場合がある。後者の場合、静的モデルは使用されない。図5(11)を参照のこと。前者の場合、静的モデルが有益な可能性があるが、さまざまな戦略の費用対効果の増分推定の信頼性は、他の条件から得られたデータと持ち合わせている条件で得られたデータの比較可能性および検討している戦略によって変化する。図5(6)を参照のこと。

6.3.2.2 静的モデルの基本的な選択

静的モデルの基本的な選択は、人々がある時点における瞬間的なリスクにさらされることを仮定するか、それとも時間をかけて継続的なリスクにさらされることを仮定するかによって区別できる(図6参照)。前者の場合(例えば、「平均的に」インフルエンザが流行する単一の季節における高齢者に対するインフルエンザワクチン接種など)、判断樹モデルを考慮することができ、後者の場合では、コホートモデルがより適切だといえる(そうでなければ、分析者は多くの判断樹を順にモデル化することになる可能性がある)。コホートモデルの場合、コホートの関連リスクが年齢と時間によって異なる影響を受ける可能性があるときは単一のコホートモデルではなく複数のコホートモデルを使用すべきといえる。例えば、65歳以上の高齢者におけるワクチンの効果は年齢と時間の両方によって変化するため、特定の開始年齢の単一コホートモデルを繰り返し使用するのではなく、65歳以上の全集団を対象とした単一年齢の複数コホートモデルを使用して、65-75歳と75歳以上の潜在的な肺炎球菌ワクチン接種戦略をモデル化する方がより効率的かつ正確である。

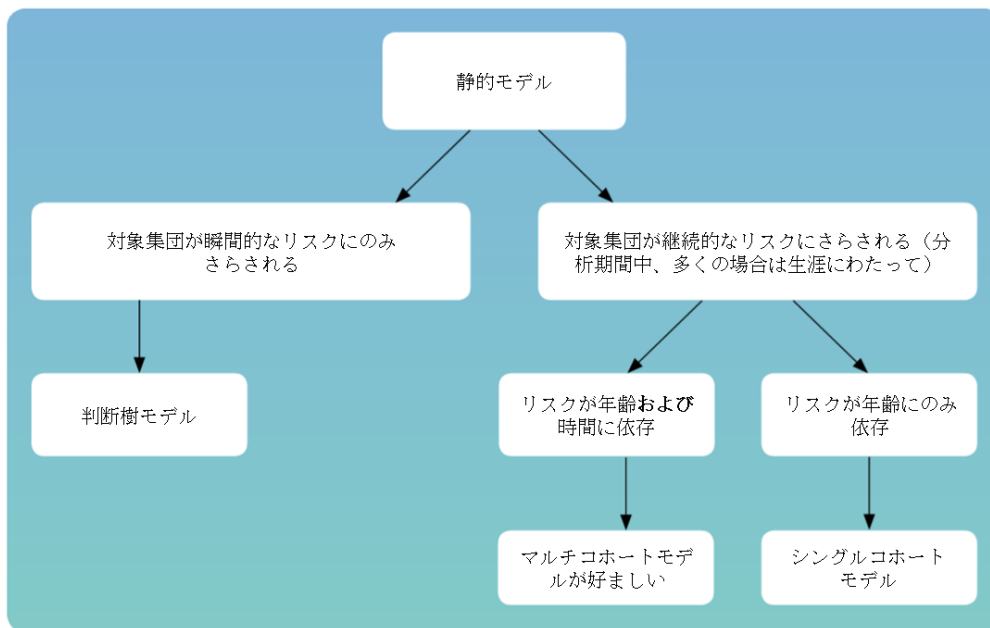
こうした一般的な医療経済モデルに関する文献については、参考書を参照すること(179など)。

6.3.2.3 基本動的モデル選択

単一の病原体に対する集団免疫効果を超える感染症のモデル化には多くの課題があり、これは、図4および図5で非明示的に強調した状況である。歴史的に見て、動的モデルはワクチンに対して慎重に使用されることがあった。その理由として、新しいワクチン(ロタウイルスなど)によっては生物医学的感染の影響についての理解が限られていたこと、また、重要なデータが不足していた国が多

かったこと(例えば、肺炎レンサ球菌のような一般的な微生物集団における鼻咽頭保菌など)が挙げられる。本ガイドラインの旧版(2008)以降、経済評価の有無に関わらず、動的モデルの適用は大幅に増加した。これは、こうしたモデルに関する科学的情報が国際的に透明性を増していることだけでなく、関連する混合パターン(180)や、症例報告および血清学的データが容易に入手できるようになったことにも起因する可能性がある。経済評価のための動的モデルを応用する際、決定論的コンパートメントモデルが関わっていることがほとんどであり、通常は、個体が無作為に混在することを前提としている。この点では、例えば、性感染症の状況においてネットワークモデル(181)を使用する、あるいは病棟のような不均一な混在を伴う小規模コミュニティを使用することで、代替的に仮定することができる。

図 6 基本的な静的モデル選択

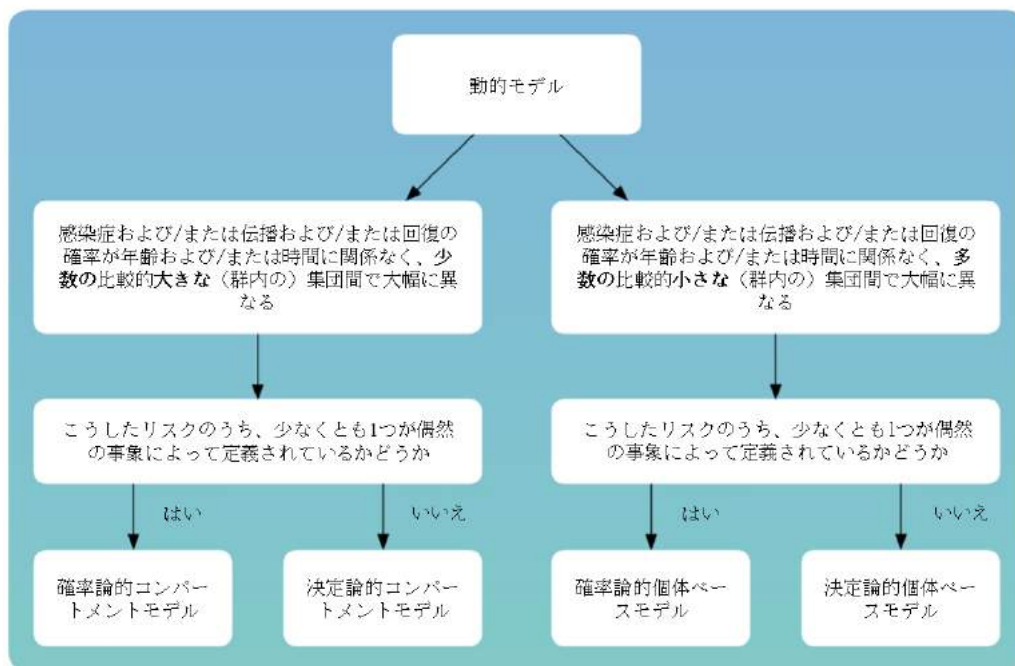


集団免疫に加え、互いに競合する可能性もあり、そうでない可能性もある感染性病原菌の多様性(例えば、血清群、血清型、遺伝子型など)を検討することは、重要となり得る。実際、交差制御(ある型に対する防御が、ある程度他の型に対する防御にもなる場合)、型置換(減少したワクチン型の循環が、非ワクチン型の循環が増加することで、徐々に置き換わる場合)、突然変異(病原菌のそうした生物学的特徴が変化する場合)、薬剤耐性の増加などが、特定の感染症のモデル化に関係すると懸念されているが、これを裏付ける経験的エビデンスを必ずしも入手できるとは限らない。例えば、さまざまな種族および型を共同モデル化するには、基本的には、(動的個体モデルの)個体または、(動的コンパートメントモデルの)コンパートメントに固有の特性を拡大しなければならない。実

際、これは(群の)個人がある1つの型に感受性があり、他のタイプには免疫があることを意味し、そのモデルではこれに基づき群や個体を区別できる必要がある。これはそのようなモデルの計算負荷をさらに増加させ、データ要件を大幅に増加させることになる。そのようなモデルが好ましいかどうかは、信頼できる疫学的データの入手可能性、また、このような(つまり、経済評価を行うことを目的とした)分析から得られる追加情報によって左右される。リスクの共変量としての年齢や時間に関係なく、関連する感染症の状態に対するリスクがその集団の多くの小規模群間で大幅に異なる場合、個人ベースモデルを検討することが有益といえる。リスクが偶然の事象によって少なくとも部分的に定義されているかどうかによって、コンパートメントモデルおよび個人ベースモデルの両方が決定論的あるいは確率論的となる可能性がある(図7参照)。偶然性が重要な役割を果たす可能性があり、例えば、新しい病原体(SARSなど)の出現段階、既存の病原体(ポリオ、麻疹など)が消滅に近い段階など、疾病の伝播がまれな場合や、モデル化された集団が小さいか、(島、病院など)十分なつながりがない場合などに確率論モデルが必要となる。

図6と同様に、図7には、大まかな分類が示されており、ネットワークモデル、メタ集団モデル、確率的マルコフモデルなどのように、他のモデルタイプもしくは複合/混合モデルも使用可能かつ有用であるが、それを明記していないことに注意しなければならない。主要なモデル化の特徴を明確にし、認識を高めるためにこうした図を示しているが、厳密なガイダンスを提供するものではない(静的モデルと動的モデルに関する先述の図4および図5とは対照的である)。

図7 確率論的モデルと決定論的モデルおよびコンパートメントモデルと個人ベースモデルの識別



6.4 静的モデルおよび動的モデルの実用的な実施の選択

表 9 には、静的モデルおよび動的モデルを実施するための主な実用上の相違点を示している。表 9 ではすぐに使えるいくつかのソフトウェアの具体例を挙げているが、これは包括的なリストではない。R(<https://www.r-project.org>)あるいは C++(<http://www.cplusplus.com>)などのような、直接プログラミングを必要とする基本的な統計的、数学的、多目的コード化言語を使用する傾向が高まっており、潜在的に最大限の透明性や高い柔軟性という利益をもたらす。こうした言語は、複雑な動的モデルのアプリケーションと同様に一般的な静的モデルも開発し、ワクチン予防接種の判断をするためにますます使用されている。この点では、医療経済モデルで使用できる R ライブラリが増えており、既存動的モデルでは、集団での使用、拡張、検証のためにソースコードが公開されていることが多く、利用できるものもある。本ガイドラインでは、モデルおよびデータの両方のためのオープンサイエンスアプローチを推奨している。

社会的混合パターンのデータは、科学的利用のためにますます公開されるようになってきている (<http://www.socialcontactdata.org> および <http://www.sociopatterns.org/datasets/>を参照)。無料で利用できる R パッケージ「socialmixr」では、調査データから社会混合マトリックスを導出できる。さらに、そのような一次データが収集された国の社会的接触パターンの特徴を利用して、さまざまな方法で近似的な合成接触マトリックスを作成することができる。例えば、POLYMOD 試験国(180)のデータを用いて、世帯構成、就学年齢、労働力参加率などの人口統計学および社会学的データにより、他国の合成接触マトリックスを推定してきた。そのような合成マトリックスはこうした試験の一環として公開されている(182, 183)。

表 9 経済評価における静的モデルと動的モデルの実践的な相違点

	静的	動的
費用と効果が観察される代表的集団	単一の高齢者集団(時間とともにあらゆる原因による死亡を除外)、または(まれには)、集団の一部または全体を対象とするマルチコホートモデル	全集団(時間とともに出生を追加、およびあらゆる原因による死亡を除外)
開発の難しさ	開発が容易で、従来の医療経済の手法に組み込まれているシングルコホートモデル	疫学者および医療経済学者が従来使用していない
すぐに使えるソフトウェア ^a	表計算ソフトの例 <ul style="list-style-type: none"> • MS Excel™ • @Risk™ 	<ul style="list-style-type: none"> • Berkeley Madonna™ • Model Maker™ • Stella™

	<ul style="list-style-type: none"> • TreeAge Pro™ • Crystal Ball™ 	<ul style="list-style-type: none"> • Vensim™
必要なデータ	疫学、人口統計学、疾病の経過、ワクチン効果、費用に関する(通常、年齢別の)データが必要	静的モデルと同じ+平均感染期間+感染者と感受性者との間に関係のある ^b 社会的接触パターンに関する情報+接触ごとの感染確率

- a 完全には網羅されていないリスト。静的モデルと動的モデルは、基本的なプログラミング言語あるいは、オープンソースソフトウェア(R、OpenBUGS、CPython など)を含む、より一般的なソフトウェア(C++、Matlab、Visual Basic、S-plus など)で直接プログラミングできる。
- b 感染者から感受性者への病原菌の伝染を促進する手段となるという意味で、関連のある(例えば、会話や接触による空気感染、性行為による STI など)。こうした混合および感染確率は、有病率のデータからのみ部分的に推定できるが、いくつかの仮定を単純化しない限り、完全には推定することはできない。したがって、社会的混合パターンを記録するために社会的接触調査を直接的に行うことが増加している。

6.5 モデルのバリデーション

原則として、ワクチンプログラムのモデルのバリデーションと方針を明示する他の介入のバリデーションとの間に違いはない。バリデーションに関する文献の原則に基づいて、医療経済評価のバリデーションは広範に次の 4 つの種類がある。(a)概念的バリデーション(つまり、概念上、分析アプローチもしくはモデルが目的に適合している)、(b)データバリデーション(つまり、入力データが適切、正確、十分であり、使用前に適切に変換されている)、(c)コンピューター化モデルバリデーション(つまり、モデルが概念に沿って正しく実装され、コード化されている)、(d)運用バリデーション(つまり、モデルの動作が十分正確である)(184)。分析者は、本節で説明するそうしたさまざまなバリデーションの側面を可能な限り検討するよう取り組まなければならない。文献によると、たとえ分析者がバリデーションに関して取り組んだとしても、学術論文の一環としてそれらを実施もしくは報告されないことが多い(185)。出版社には、学術論文の一部にバリデーションの取り組みに関する付録を掲載する役割がある。

バリデーション評価ツールである「AdViSHE」(184)を使用して医療経済評価を行うことに加えて、モデルの検証を最低限に抑えながら、本節で説明する全てあるいは一部のアクションを起こすことで、モデルの妥当性を検討することを推奨する。

6.5.1 モデルの検証および校正

モデル検証(「デバッグ」)を行い、入力(の変化)を条件にして生成されたそうした出力(の変化)が既に判明しているものと一致しているかどうかを確認する。出力あるいは出力への影響を完全に予測できるように入力値を変更することで、そのモデルが意図する通りに動作するかどうかを簡単に確認できる。例えば、ワクチンの効果をゼロに設定すると、予防される症例数はゼロになり、死亡

者数もゼロとなるはずである。また、疾病固有の死亡率をゼロに設定すると、感染症による死亡者数はゼロになるはずである。ワクチン接種費用が増加すると、ワクチン接種の費用対効果が低くなるのと同じように、疾病固有の死亡率が上昇すると、ワクチン接種なしの場合よりもワクチン接種の費用効果比がより向上する。このテーマには、多くの疾病や介入に特有のばらつきがあることが明らかであり、分析者はできる限り全てのことを確認するようにしなければならない。

静的モデルのように、集団免疫を考慮せず、同時に規模への回帰を仮定する(つまり、あらゆるレベルのワクチン接種率でもワクチン接種者1人当たりの費用が同じ)場合、接種率が変化しても費用効果比には影響がないことに注意しなければならない(186)。例えば、対象群の1%にワクチン接種する場合と、70%もしくは100%に接種する場合では、同じ増分費用効果比を得られる。しかしながら、これは、単にモデルのために選んだ基本構造による結果であり、モデルが間違っていることを示すものではない。この選択が十分に実態と合致するかどうかは、分析対象の感染症と介入によって決まる。

モデル検証には、そのモデルの結果と、無関係な観察結果(モデルのパラメータとして使用されなかったという意味での無関係)を比較することも含まれている。この比較では、(正式な適合度が推定されているかどうかに関わらず、)目視検査によって行うことが多い。この種の検証分析の結果は、主要分析とともに提示されるべきであり、そうでない場合は、その理由(例えば、無関係の観察結果を入手できない、など)を明確にすべきである。

バリデーションという言葉は、校正(キャリブレーション)と混同されることがある。校正とは、モデルの結果が無関係の観察結果に最も適合する値を探すことで、未知のパラメータを推定することを意味する。つまり、校正はパラメータ推定のための方法であり、校正に使用されるデータはモデルのパラメータとはもはや無関係ではないため、厳密な意味では、モデル検証のソースとしては機能しない。Trotterらの文献では(187)、髄膜炎菌Cワクチンに当てはまる同様の例が示されている。例えば、HPVのモデルを適合するためのがん登録データなど、無関係な観察結果は人口動態統計あるいはヘルスケア利用データから入手できる(188)。

6.5.2 収束的妥当性

収束的妥当性とは、異なる分析者によって開発されたモデルか、異なる時点で開発されたモデルまたはその両方が、類似の結果を示すかどうかを確認し、もしそうでない場合は、その違いが異なる入力や構造に基づき論理的に説明できるかどうかを確認することである。明らかに、この種の妥当性は、他のモデルを必要とする。さらに、観察結果で異なるモデルが類似の結果を示す場合は、その全てのモデルが同じ構造的過程に基づいている可能性があり、それらが正しいという決定的なエビデンスにはならない。

感染症の分野では、本章で詳細に示す理由により、動的モデルが静的モデルと大幅に異なる結果をもたらす例がいくつかある(例として 186、189-191 参照)。静的モデルは通常、単一のワクチン接種コホートの結果に限定されている一方で、動的モデルは、通常、複数のコホートへのワクチン接種後の未接種および接種コホートの累積結果を示すため、静的モデルと動的モデルを比較することは容易ではない。言い換えると、静的コホートモデルに基づいた分析が 10 年にわたり蓄積された増分費用効果比(ICER)を示す場合、通常、介入費には単一コホートへのワクチン接種費用のみが含まれており、その他の費用および効果でも同じコホートに関してのみ推定される。動的コホートモデルでは、10 年後に蓄積された結果には、通常、連続した 10 のコホートに関するワクチン接種費用の合計が含まれており、その他の費用と効果は、ワクチン接種を受けたコホートだけでなく、手段内の全ての人に対しても推定される。動的モデルの ICER は、静的コホートモデルと同等の ICER を得るために、期間(この場合は 10 年)で割るべきではない。より信頼性の高いアプローチとしては、10 の静的コホートモデルの費用を合計し、介入オプションごとに効果を(いずれも適切に割り引いて)合計することで、こうした 10 の蓄積コホートについての ICER を算出することができる。これにより、既存の静的モデルおよび動的モデルの結果を比較するための簡単な基盤となる。異なる感染症モデル間の比較を標準化できるガイドラインが利用でき(192)、モデル構造の不確実性に対処するためのアプローチとしてこの種のバリデーションの動きは時間の経過とともに増加すると予想される(第 8 章も参照)。

6.5.3 表面的妥当性

表面的妥当性とは、モデルの結果が反直観的ではなく、論理的に説明できることである。表面的妥当性がなければ懸念が生じるはずであるが、表面的妥当性があるとしてもそのモデルが妥当となる強い理由とはならないと考えなければならない。

6.5.4 予測的妥当性と導入後の経済評価

予測的妥当性は状況が変化するという理由で問題が生じる可能性がある。例えば、ワクチン費用は大きく変動することが分かっており、他の多くの要素が変化する可能性がある。このことから、モデルに基づく経済分析では、さまざまな条件が満たされる場合に何が起こるか、および、予測可能な条件の変化が結果にどのような影響を与えるかを示すことで、意思決定の助けとなると認識すべきである。

しかしながら、過去の決定や進行中のプログラムを評価する目的で、実施後の経済評価への関心が高まっている。実施前に行われた経済評価のバリデーションとしての役割に加えて、ワクチン製造会社との成果報酬型契約の基盤にもなり得る(193)。このような評価では、監視およびアクセス可

能な政府のデータベースでは具体的なデータが十分に生成しないことが原因の一部となり、モデル化の影響を最小限に抑えようとするが、一部は完全には回避できないことが多い(194)。

6.6 推奨

数理モデルは以下の通りであるべきである。

- 透明性:モデル構造並びに明示的・非明示的な仮定が明確に示されているよう透明性が大切である。
- 静的:ワクチン接種により感受性者の感染力が変化する可能性が低い場合、あるいは、間接的効果が全体的に悪影響を及ぼす可能性がない場合に保守的な推定を行うための手段として静的でなければならない。
- 動的:ワクチン接種により感受性者の感染力を変化させる可能性が高い場合、または、静的モデルでは保守的な推定を行うことができない可能性がある場合、もしくは、静的モデルによる保守的な推定に関して意思決定者が好ましいと捉えられない結果となる場合、動的でなければならない。
- 確率論的:病原体の伝播過程において偶然性が重要な役割を果たしている場合、確率論的でなければならない。
- 妥当性:バリデーションの多くの側面(検証、校正、表面的妥当性、予測可能性)において、可能な限り妥当性の検証をしなければならない。

第7章 割引率

割引とは、個人や社会は将来の消費よりも現在の消費を重視するという前提に立って、事前に決められた割引率を使って経済評価を行い、将来の消費(および健康)の価値を引き下げることの意味する。割引によって、将来に発生する費用と利益はだんだん重要でなくなるということである。割引とは技術的修正のことであり、異なる時点で発生する費用と効果を、同じ基準で比較する事ができる。費用対効果の分析において、費用と健康効果の両方がしばしば割引かれる。

7.1 なぜワクチンプログラムは割引率の選択に敏感なのか。

治癒が期待できる治療において、その効果は治療介入後すぐ、あるいは短期間のうちに現れる。したがって、そのような治療の費用対効果は割引率にはほとんど影響されない。しかし、多くのワクチンプログラムの費用対効果は、より長い時間地平のため、極めて割引率に敏感である。これは、以下の4つの理由による。(i)ワクチン接種と、ワクチン接種により感染が回避される時間並びにワクチン接種によって病気が回避される時間に長いズレが生じやすい。(ii)ワクチン接種は、死亡または長期的な障害を引き起こす可能性のある小児疾病を予防するものが多く、それはワクチンによって多くの生存年が変化することを意味する。(iii)ワクチン接種による集団レベルの外的性(例えば、ワクチン接種の集団免疫や病原菌株の置換など)は長期間存続し、時としてワクチン接種者の寿命を超えて存続する。そして(iv)ワクチン接種によって、病気を根絶できる可能性があるため、原則的に無期限の利益が期待される。

7.2 同じ割引か異なる割引か

現在、多くの国における薬剤経済学のレファレンスケースでは、健康効果と消費(費用)を同じ率での割引を推奨しているが、ベルギー、オランダ、ポーランドでは異なる率での割引を推奨している(<https://tools.ispor.org/peguidelines/>)。ワクチン文献のレビューによると、大部分(全てではない)のワクチンの費用対効果の分析において、基本分析では同じ割引率が使われていた(195)。

消費(費用)と健康アウトカムの割引率は同じものを使うべきだという理論的な理由がいくつか主張されているが、どの主張に対しても反対意見がある(195)。近年になって、意思決定者が、限られたヘルスケア予算内で(消費よりもむしろ)健康の最大化を希望し、健康の価値が時間と共に変化

する場合には、割引率を変える方が良いという提案があった(196)。更に、世代間の公平性を理由に、同じ割引率を使うことについて哲学的小よび倫理的な反対意見が出された(197, 198)。なぜなら多くの社会において健康改善は消費よりも時間がかかり、破滅的なリスクが生じる可能性は、ワクチン接種が実施される社会ではより小さくなるからである(199, 200)。

O' Mahony ら(201)は、多角的コホートモデル(例えば、多くの伝染動的モデルなど)では、異なる割引率を使うと、一貫性のない結果が得られることを示している。

このガイドラインでは、まずは各国で使用する割引率を使うことを推奨する。そして、国で定めたガイドラインがない場合は、次の 2 種類の割引率を使う分析を推奨する。(i)消費は 3%、健康は 0% で割り引く、(ii)健康と消費の両方を 3% で割り引く(202)。

7.3 他の割引方法

他の割引スキームは、ワクチン接種などの長期的な介入に対して、従来の割引方法では不十分であるとされてきた点を改善するために提案されたものである。(レビューについては Jit と Mibeい (195)を参照)。これらには以下が含まれる:

- 「ゆっくり」もしくは一定でない(例:双曲線)割引:割引率を時間とともに変化させる。通常は、遠い将来に発生するイベントの割引率を低くする。
- 二段階の割引:同じ個人の健康効果に対して、1 つの割引率を使って共通の年齢まで戻し、そして別の割引率を使って共通の時間(年月)まで戻す。
- 遅延割引:介入による健康獲得を、介入が行われた時間から異なる時間に割り引く。

7.4 推奨

(地域の意志決定者が役立てるための評価であれば)最初はその国の割引率を使って費用と効果を割り引く。そして、WHO が提唱している(i)基本では消費は 3%、健康は 0%の割引、そして(ii)健康と消費の両方について 3%の割引を使う。

第 8 章 不確実性への対処（費用効果データの推定、表示、解釈）

本章では、経済評価の報告のために使われる手法をまとめ、その手法がどのように意思決定に影響を与えるかを検討する。また、いかなる経済評価に起こりうる不確実性の原因を探り、不確実性の下で意思決定を行う方法についても解説する。本章では、より高度な感度分析についても検討し、費用対効果データの解釈と今後の研究における重要な分野を特定するために、そうした分析をどのように活用すべきかについて解説を加える。

8.1 なぜ不確実性を説明するのか

まずは、ある対策と別の対策の費用効果比の平均値のみに関心がある場合でも、この平均値を正しく算出するためには不確実性を考慮することが重要であるからである。実際、費用効果比の平均値は、各入力パラメータの平均値を使用したときに得られる値と必ずしも同じではない(203)。このことは、全ての入力パラメータの平均値または選択可能な「最も可能性の高い」(しばしば「ベースケース」と呼ばれる)値に基づいて費用対効果を計算するベースケース分析を使うことに反対する理由でもある。

次に、医療経済評価の不確実性を説明することにより、不確実な項目に関する詳細な情報を取得することに価値があるかどうかを評価できる。そして、もしそれができるならば、さらに詳しい情報が最も価値を持つ重要な項目を特定できる(203)。

8.2 費用と効果はどのように関係づけられるのか

費用(第 4 章)と効果(第 5 章と第 6 章)を評価したならば、経済評価における次の段階は、こうした結果をまとめて費用対効果の総合指標を提供して、意思決定に寄与することである。これは、費用効果比を計算することによって、そして/または、純便益を計算することによって行うことができる。

研究課題と比較方法に応じて、費用対効果の比には次の 3 つの種類がある。

- 平均費用効果比(ACER): ACER はある 1 つの介入の評価に使い、基準となる対策(例えば、何もしない、または現在実施中の対策)に対して、その介入を評価する。これは、介入の総費用 (C)を介入によって予防された健康結果の総数(E)で割って計算される。

$$ACER = \frac{C_{Intervention A}}{E_{Intervention A}}$$

- 限界費用効果比(MCER): MCER は、例えば、もう 1 人ワクチン接種をする場合の増分の費用と効果のように、ある対策が拡大または縮小されたときの費用と効果の具体的な変化を評価する。実際には、算出結果が 1 単位で変化することは稀である。そのため、特定の対策の限界費用効果比は、1 単位よりも多くの実施規模の変化に応じた追加費用を、実施規模の変化で割って概算されることがよくある。例えば、同じワクチンプログラムを別の村にも拡大した場合の費用について、増加したワクチン接種児童の 1 人あたりの限界費用を概算するため、実施拡大時の費用をワクチン接種の増加数で割ることが考えられる。

$$MCER = \frac{C_{Intervention A+1} - C_{Intervention A}}{E_{Intervention A+1} - E_{Intervention A}}$$

- 増分費用効果比(ICER): ICER は、同じ資源をめぐって競合する 2 つの選択可能な介入の費用と健康結果の差を比較し、一般的に健康結果の増分あたりの追加費用として説明される。ICER の分子には、介入を実施するための費用の差分、さらに、分析の立場によっては、疾病を回避した費用と生産性損失を回避した費用を含めることができる。同様に、ICER の分母は健康結果の差分である¹⁵。3 つ以上の介入について検討する場合、基準となる介入(何もしない、または現在実施中の対策)と比較した各介入の ICER を算出する。

$$ICER = \frac{C_{Intervention A} - C_{Intervention B}}{E_{Intervention A} - E_{Intervention B}}$$

比の特性のため、負の増分費用効果比(ICER)の場合は、その結果の解釈が困難になる。介入が健康損失や費用削減につながるかどうかは、費用効果比からは知りえない。負の ICER は、介入による健康増進かつ費用削減になること、または介入が健康損失かつ費用増加のいずれかを示す(表

¹⁵ 一部の人は ACER とは、ある特定の形式の ICER であり、その形式とは暗黙のパラメータが何もしないものであると考えている。さらに、文献では MCER と ICER という用語が同じ意味で使用されることはよくあるので注意を要する。

10)。また、3 つ以上の対策を検討する場合、最適な対策を決定するのは容易ではない(後述)。そのため純便益という手法が導入されるようになった(204)。

表 10. 増分費用と効果並びに対応する増分費用効果比、増分純金銭便益、増分純健康便益(健康増進 1 単位あたりの支払意思額を€30,000 と想定している)

増分費用	増分効果	増分費用効果比 (ICER)	増分純金銭便益 (INMB)	増分純健康便益 (INHB)
200 000	10	20 000	100 000	3
200 000	-10	-20 000	-100 000	-17
-200 000	10	-20 000	500 000	17
-200 000	-10	20 000	500 000	-3

増分純金銭便益(INMB)と増分純健康便益(INHB)は次のように計算される。支払意思額(WTP)は、健康増進 1 単位に対する社会的な支払意思額を指す。

$$INMB = \left[(E_{Intervention A} - E_{Intervention B}) \times WTP \right] - (C_{Intervention A} - C_{Intervention B})$$

$$INHB = (E_{Intervention A} - E_{Intervention B}) - \left[\frac{C_{Intervention A} - C_{Intervention B}}{WTP} \right]$$

8.3 どの不確実性を説明すべきか

経済評価の枠組みを設定し、全ての比較対照の選択肢を決めた後、次の段階では、評価に必要な疾病および介入に関する全ての情報(発症率、ワクチンの有効性、治療や介入にかかる費用)を収集する。医療経済評価に必要な項目を正確に測定する研究はめったにないため、疾病と介入に関して殆どではないにしても多くの側面は不確実なものがある。例えば、平均治療費用は、多くの場合、研究対象集団の標本のみに基づいていたり、研究対象国とは違う国のデータから推測されたりしている。これらの不確実性を考慮することは、予想される介入の費用、効果、そして費用対効果を正しく計算するために必要である(203)。さらに、それは疾病および研究対象としている介入を取り巻く不確実性の影響を評価することを可能にする。

8.3.1 では不確実性のさまざまな種類や原因を説明する。8.3.2 では経済評価でどの不確実性を考慮に入れるか(しないか)に関する指針を示し、8.3.3 では不確実性を数量化する方法(どれほどの規模か)について、そして 8.3.4 で透明性を保つ方法を述べる。

8.3.1 不確実性の種類と起源

表 11 は、さまざまな種類の不確実性を説明するために文献で使用されている用語をまとめたもので、方法論的な選択、モデルの構造、およびモデルパラメータの真の値、という不確実性に関する 3 つの大まかな分類で示すことを提案している(22)。

表 11 医療経済評価の不確実性となぜそれが発生するのか (出典 Bilcke ら(22))

方法の選択 どの規範的なモデル手法を選択するか？	事例: <ul style="list-style-type: none"> ・ 割引率とその手法 ・ 時間地平 ・ 視点(医療提供者、社会) 健康増進の価値化手法、年齢調整効用値
	不確実性の原因: <ul style="list-style-type: none"> ・ 与えられた条件のもとで、必要なサービスの量(例えば社会保障)をより良い形で提供するために、政策立案者が「正しい」方法だと考える規範的見解が異なる。
	文献に見られるその他の原因: <ul style="list-style-type: none"> ・ 分析方法に関連したパラメータ(割引率や時間地平)の値による不確実性はパラメータ関連の不確実性に分類する。
モデル構造: どのような構造上の特性によって、評価する疾病や介入に関連する特徴を組み込んでいるか？	事例: <ul style="list-style-type: none"> ・ 組み込む疾病の状態 ・ 静的(統計的)もしくは動的(数学的)な移行確率 ・ 将来予測のためデータ外挿に使う関数タイプ ・ 異なるサブ集団における介入効果を予測するための関数タイプ(例えば、年齢層) ・ 異なる条件における介入効果の外挿方法
	不確実性の原因: <ul style="list-style-type: none"> ・ 評価する疾病や介入の特性についてエビデンスが不足している ・ そのようなエビデンスを得るため並びに適切で現実的なモデルを構築するために必要な情報源が不足している
	文献に見られるその他の原因: モデルの不確実性 <ul style="list-style-type: none"> ・ モデル構造(モデルタイプ、構造やその仮定)やモデル作成過程の不確実性

	<ul style="list-style-type: none"> ・モデル構造やプロセスの不確実性 ・モデルタイプや構造の不確実性
パラメータ関連*: モデルのパラメータの本当の値は何か？	事例: <ul style="list-style-type: none"> ・パラメータの真の値は ・推計した値の信頼性は(バイアス) ・異なる設定で外挿する場合のパラメータの値は
	不確実性の原因: <ul style="list-style-type: none"> ・パラメータの値について直接的または間接的なエビデンスが存在しない(またはそれを得るための情報源がない)。 ・パラメータの値についてエビデンスがあるが、それが信頼できるかわからない。 ・パラメータの値についてエビデンスがあるが、一部の限られた集団だけで、興味のある全ての集団ではない。 ・直接的なエビデンスがないため、他のパラメータ値を組み合わせることで間接的にパラメータ値を推定する。
	文献に見られるその他の原因: <ul style="list-style-type: none"> ・観察される(原則として)パラメータについての不確実性 ・エビデンスの一般化可能性と透明性に関する不確実性

* 「パラメータ」とは真の値が不明であるため、バイス統計もしくは頻度論的統計による推定値を示す

手法の選択をめぐる不確実性は、一体何が最適な意思決定のための「正しい」進め方を構成しているのかについて異なった規範的見解がある場合に発生する。経済評価の事例として、選択された意思決定の視点(例:ヘルスケア提供者、第三者の支払者、社会)、割引手順、健康増進の価値化方法、介護者の健康損失の包含、把握すべき疾病の結果の種類(例:死亡率、罹患率、幸福の喪失、経済的費用)、マクロ経済への影響が考慮される範囲が含まれる。方法論の不確実性には、時間地平や割引率など、分析方法に関連するパラメータにまつわる不確実性も含まれる。

モデル構造に関する不確実性とは、モデルの構造的側面が検討される疾病および介入について関連する特性を適切に捕捉する範囲についての不確実性を指す。つまり、費用、結果、そして/または費用と結果の組み合わせについてのパラメータの組み合わせるための正しい方法に関する不確実さとともに病気の自然史についての疑問を指す。疾病モデルの一般的な構造に関連する不確実性と、より低い次元の構造的な不確実性を区別する。選択する疾病モデルについてのガイダンスを第6章で示している。明確に正当化できるものとして単一疾病の選択モデルしか存在しない場合、疾病モデルの一般的な構造について不確実性はないと仮定することが許される。ただし、より低い次元で構造的な不確実性が発生する可能性がある。すなわち、パラメータ値に関する直接的なエビデンスがないために、他のパラメータ値を組み合わせることで間接的にパラメータ値を推定する場合である(つ

まり、パラメータを直接測定する研究が存在しない)。この場合、パラメータ値にまつわる不確実性は、(1)パラメータの不確実性(次の段落を参照)つまり検討対象パラメータを導き出す他のパラメータ値にまつわる不確実性、および(2)構造の不確実性、つまり検討対象パラメータを導き出すためのこれら他のパラメータを組み合わせる方法(サブモデル)にまつわる不確実性の組み合わせである。例としては、ワクチンの有効性が時間とともにどのように減弱するかに関する不確実性がある。例えば、弱毒性带状疱疹ワクチンの有効性に関する年間データは、最初のワクチン接種以降最大10年間利用可能だった。ワクチンの有効性が時間とともにどのように変化するかを推定するために、これらのデータに対して様々なモデル(例:指数的衰退モデル、対数的衰退モデルなど)を適用させることができる。したがって、この場合、効果減弱に関連した総合的な不確実性は、(1)10年分のワクチンの年次有効性に関する不確実性と(2)こうした組み合わせるために使用される統計的または数学的モデルに関する不確実性の組み合わせである(例:(117、205))。

構造的な不確実性は、以下のような形で、裏付けとなる根拠の利用可能性および/または質において制限があることにより生ずる。

- エビデンスの欠如:検討対象の疾病および/または介入に関する特定の特性に関する経験的なエビデンスがないこと。これは、以下の理由による。
 - 1) 関連する研究(公開または未公開)が不完全または存在しない、または
 - 2) 検討体制(時間、予算、専門知識、技術の現状など)に制約があるため、既存の全てのエビデンスを調査または統合したり、適宜実地的なモデルを構築したりする機会がない。結果として、単純化して、本質的に不確実な仮定が必要になることがよくある。
- 相反するエビデンスまたは不明確なエビデンス:検討対象の疾病および/または介入に関する特定の特性に関する経験的なエビデンスがあるものの、その質が不明確であること。エビデンスのいくつかの欠点はその品質に影響を与える可能性がある。例えば、エビデンスを得るために用いられた手段と研究デザインの妥当性が不明確かもしれない(報告内容が不十分である可能性)。ある1つの設定条件下(人口、国、期間など)で取得されたエビデンスであっても、別の設定をモデル化するためにそのエビデンスを使う必要があるかもしれない。それにより、エビデンスの外挿可能性(外的妥当性)が不確実になる。このような場合、利用可能なエビデンスの確からしさに基づいて特定の構造的側面を組み込めるかどうか不確実になる。

モデルパラメータに関する不確実性とは、パラメータ値の真の値について、モデル内の各パラメータ値に関する不確実性を指す。パラメータ値の不確実性を考慮することは、2次的な不確実性(パラメータ値が標本から推定されるときに生じる不確実性)により制限されることがよくある。なお、パラメータ値は他の多くの理由によっても不確実になりうる。パラメータ値に関する直接的或いは間接的なエビデンスが存在しないか、またはパラメータ値を算出するための情報源が存在しない可能性がある。そのためパラメータ値を仮定する必要が生じ、従ってその値は非常に不確実である。

あるいは、パラメータに関するエビデンスがあっても、モデルの構造的側面に関するエビデンスの質が不明確である可能性があるのと同じ理由で、そのエビデンスの質は明確ではない。前述のとおり、あるパラメータ値が他のいくつかのパラメータ値を組み合わせることによって間接的に推定される場合、パラメータ値にまつわる不確実性は以下の組み合わせになる。1)対象のパラメータを算出するための他のパラメータ値にまつわる不確実性、および 2)対象のパラメータを算出するために使用されるサブモデルにまつわる不確実性(117、205)。特筆すべき事例としては、モデルの中核となるパラメータであるが、必ずしも新しいモデルに適用されるとは限らないものがありうる。例えば、「誰かは誰かから感染する」という[個体群動態を表す]行列の伝播係数を推定するために使用される社会的接触率など、感染動態モデルのいわゆる「深い」パラメータがある(第6章も参照)(126、180)。

8.3.2 どの不確実性を説明すべきか(すべきでないか)

理想的には、経済評価領域の全ての不確実性を説明する必要がある。少なくとも、経済評価の結果に影響を与えることが予想されるまたは予想が不明の場合の不確実性は最低限考慮されるべきである。方法論とモデルの不確実性は、パラメータの不確実性よりも最適な決定の変更になるような程度に結果に影響を与える可能性が高いため、特に注意を払う必要がある。どのパラメータをどのような方法で含めるのかは、方法論とモデルの選択によって大体決まる。したがって、分析者は、割引率、ワクチン接種の有効性(不明または不確実な場合)、疾病の発症率(関連する合併症率を含む)、およびワクチン価格、といった変数に対する結果の感度分析[変数の値を変えてみてどの程度変化するかあるいは変化しないのか]を行う必要がある。

8.3.3 不確実性はどれくらい特定されるべきか？

不確実性は**決定論的**または**確率論的**な手法で定量化できる。

■ 決定論的

妥当と思われる異なった方法論の選択肢、モデル構造、モデルパラメータ値を表12に示す。これらは、次の段階においては、モデルをシナリオとして検証するために用いられると考えられている。(8.4.1を参照)。

表12 妥当な方法の選択、モデル構造、パラメータ値を決定論的な方法で特定する例

不確実性のタイプ	不確実性の原因	可能性*のある選択/値
方法の選択	視点	ヘルスケア費用支払者

		社会
	費用／効果の割引率	3% / 3%
		5% / 5%
モデル構造	衰退効果	指数的
		対数的
パラメータ値	ワクチン費用	\$1
		\$2
		\$3

*意思決定者の文脈内で正当化可能

■ 確率論的

妥当なモデル構造またはモデルパラメータ値、あるいはその両方が特定するだけでなく、それぞれが真である確率も指定する。異なるモデル構造の確率を得る1つの方法として、外的データ源に照らして調整する方法がある。つまり、外的データを[モデルに]挿入して、各構造の選択肢が真である可能性を推定する。これに基づいて、単一の最適なサブモデルを選択するか(「モデル選択」)、あるいは適合度によって付加し、全てのサブモデルの平均により結果を求める(「モデル平均化」)(206)。入力パラメータは、1点の値としてではなく、分布として表すことができる。分布は、入力パラメータの推定平均値をとりまく不確実性を反映する必要があるため、標本の標準偏差[SD]ではなく標本の標準誤差[SE]を用いて示される。実際、標本サイズが十分に大きい場合、入力パラメータの不確実性を示すには、入力パラメータの平均として標本の平均、標本の標準偏差、標本の標準誤差を用いた正規分布が適切である。標本サイズが小さい場合、一般的に、異なる種類の変数に対しては異なる分布が適している(179、207)。相関パラメータについて、構造的相関を考慮する必要がある。予防接種プログラムの経済評価における不確実なパラメータの特例は、感染動態モデル(感染力、報告された社会的接触率など)の「[関係の]深い」パラメータであり、モデルをデータへ適合させることにより同時に推定されるため、通常相関関係がある。データへの適合度の良さを考慮しながら感染動態モデルパラメータにまつわる不確実性を同時推定するために、棄却サンプリングやプロファイル尤度アプローチなどのさまざまな方法が使用される。ただし、マルコフ連鎖モンテカルロ(MCMC)は、特に魅力的で統計的に頑健な手法である(例については(208、209)を参照)。

定量化が最も簡単な不確実性(すなわち、単一パラメータの標本サイズの不確実性)は経済評価の結果に大きな影響を与えることは稀である点に留意すべきである。手に入る情報がない場合、不確実性の範囲や分布を特定するための標準的な方法はない。少なくとも最も極端な場合であっても、その中で最も妥当な値/構造を、最低限指定する必要がある。当然のこととして範囲の制約を受けられるパラメータ(例:比率、例えば致死率の比は0と1の間に限られる)の場合、この自然な境界にま

たがるような分布を選択できる。一様分布は1つの選択肢であるが、結果としての平均値(つまり、一様分布の広がりの中間点)が妥当であるかどうかを慎重に検討する必要がある。例えば、0と1の間の一様分布としての致死率をとりまく不確実性を特定するということは、平均致死率0.5という結果をもたらす。情報が利用できないようなパラメータの不確実性の分布は、専門家の意見だったり、他の(類似の)疾病や介入に関する類似のパラメータを使用したりすることによって提示される。一般原則として、分析で考慮される不確実性の範囲の幅は、利用可能な(利用不可能な)データを反映する必要があるということを、覚えておくべきである。言い換えると、情報が利用できないパラメータは、検討対象の母集団からの大規模な標本に基づく類似のパラメータよりも常に広い不確実性分布を持つはずである。一部のパラメータの不確実性の範囲が広いと、対策の費用対効果に関する不確実性が大幅に高まる可能性がある。ただし、このことはどの対策を採用するかについての決定を難しくするものではない。実際、不確実な状況において決定が下される必要があれば、その選択された対策は、期待される対策の価値にまつわる不確実性とは関係なく、最も魅力的な、期待された費用対効果を生み出すものでなければならない(210)。これについては8.5.2.2で詳しく説明するが、ここで伝えたいことは、「利用可能な情報がないために固定値を仮定すること」は、パラメータの不確実性を無視することの正当な理由にはなりえない、ということである。ただし、「パラメータが結果に影響を与える可能性が低い場合、単一の仮定をすること」(例えば、ワクチン接種機器の費用が、ワクチン接種費用総額のごく一部であることがわかっており、その不確実性がそれほど影響しない可能性がある場合)は、特にこの仮定が感度分析においても確認されている場合は、許容可能な正当理由といえる。

8.3.4 不確実性が組み込まれている(いない)ことの透明性をどのように確保するか？

第三者が、同じモデル構造、モデルパラメータ値および/または分布を再構築して、再分析ができるように、分析者は必要な全ての情報を提供しなければならない。

これには以下の点が含まれる

- 1) 経済評価で使用されるモデル構造、パラメータ値、および/または分布の概要。パラメータ分布の場合、分布の種類と分布のパラメータの両方を報告する必要がある(例: 効用値の重み付け $\sim \beta$ ($a = 20$, $b = 105$))。
- 2) それぞれを提示するために使用された情報(例えば、参考文献やデータベース)。場合によっては、次のような追加情報を提供する必要がある。
 - a) 入力値と分布を参考文献/データベースから明確に抽出できないパラメータの場合、分析者は、参考文献/データベースに提示されている値から、どのようにして経済評価に用いられた最終的なモデルパラメータ値と分布が導き出されたのかを報告する必要がある(例えば、実施された調整や変換、または実施されたその他の推定)。

- b) 分析者は、代用変数を用いたパラメータを明示する必要がある(例えば腸チフスワクチンの供給経費の代替としてはしかワクチンの供給経費、インフルエンザ治療費の代替としてインフルエンザ様疾患の治療費、または評価中の国において治療費がない場合には近隣国/類似国における治療費)。
- c) 分析者は、確定されたと想定されるモデルの全ての側面の妥当性を説明する必要がある(考慮される不確実性は無い)。

8.4 経済評価の結果への不確実性の反映

方法論の選択、モデル構造、およびモデルパラメータに関する不確実性は、常に経済評価の結果に反映されるべきである。方法論の不確実性は、常に決定論的な方法で示す必要があるが、モデル構造とパラメータが持つ不確実性の導入は、決定論的および/または確率論的な方法で行われる。理想的には、分析者は確率論的な費用効果分析を実施することにより、全ての不確実性を一度に説明するべきである(8.4.2)。ただし、これが困難な場合には、常にそうであるとは限らない(8.5.1 項を参照)。従って、「最小限度分析」についても説明する。分析者は、最低限、常に究極の(最良/最悪)モデルのシナリオ分析(8.4.1 および 8.4.3 を参照)を組み込み、潜在的な費用対効果の結果の全てを提示しなくてはならない。

8.4.1 決定論的手法における不確実性の反映

全ての不確実性が決定論的手法で特定されている場合(例:表 12)、理想的には、不確実性の方法の選択、モデル構造およびパラメータ値の組み合わせごとの全ての結果を得るべきである。表 12 に示す例では、不確実性の選択肢と値の組み合わせが 24 通りある。多くの場合、ある選択肢と値の一つの組み合わせを「シナリオ」と呼び、これらのさまざまな組み合わせの検討を「シナリオ分析」と呼ぶ。

従って、決定論的分析の結果は、2 つの戦略を比較するための n 個の費用効果比および/または純便益額の組み合わせ一式であり、 n は入力値・モデル構造・使用された方法の選択について種々の組み合わせの数である。

決定論的感度分析では、通常、4~5 を超えるパラメータ/モデル構造/方法の選択をその全範囲にわたって同時に変化させることはできず、多くの入力パラメータ/モデルの同時変動の影響を評価するには確率論的感度分析が必要である(次の段落を参照)。分析者は、最低限、方法、モデル、パラメータ全体にわたる一連の極端な状況に対する結果を提示しなくてはならない。これは「最大/最小」分析または「最悪/最良」モデル分析とも呼ばれる。この場合、方法論の選択、モデル構造、および最悪(最高)/最良(最低)の費用効果比となるようパラメータ値を組み合わせる。

8.4.2 確率論的手法における不確実性の反映

モデルの入力パラメータが定点値ではなく分布として表される場合、不確実性は確率論的な方法において反映される。すなわち、(1)一連の入力パラメータ値は、各分布から無作為抽出することによって示される。(2)モデルが「実行」されて、(増分費用と効果が)算出され保存される。これが何度も繰り返されることで(通常は反復 1000~10 000 回)出力値の分布となる。不確実性を経済評価の結果に反映させるこの方法は、確率論的感度分析(PSA)と呼ばれている。

確率論的感度分析の結果は、2つの戦略を比較するための費用効果比および/または純便益額の n 数であり、 n はモデルの確率分布/反復から導き出された標本の数である。

8.4.3 決定論的分析および確率論的分析の統合

確率論的感度分析は、分布として表現できる不確実性のみを考慮しており、特定のモデル構造の不確実性を考慮に入れることができない場合があり、方法論的不確実性に対しては推奨されない点に留意する。そのような場合、確率論的および決定論的感度分析の併用が、経済モデルに固有の全ての不確実性を反映する最良の方法である可能性がある。理想的には、確率論的感度分析を全てのシナリオに対して実行して、結果として、各シナリオの増額費用と効果の一連の分布を得る。確率論的感度分析は、最低でも、最良および最悪のシナリオで行う必要がある(8.4.1を参照)。

8.5 最適な対策の決定

あらゆる医療経済評価の主な目標は、「最適」と呼ばれる対策、つまり「好ましい」、「最も魅力的」または「最も費用効果が高い」と呼ばれる対策を決定することにある。費用対効果の観点において最適な対策とは、平均的に他の対策よりも費用対効果が高い(例えば、期待される純便益が最も高い)対策である。以下では、費用効果分析に対する決定論的アプローチ(8.5.1)と確率論的アプローチ(8.5.2)とを区別して最適な対策を決定する方法について説明する。

ある介入の費用対効果が良いか否かは、ほぼ常に2つの重要な要因に基づく。すなわち(1)ワクチンの価格と(2)健康増進のため意思決定者の支払意思額である。Bertramらは、WHOでは、一人当たりGDPに基づきトップダウン方式で定義されるような閾値を推奨していないことを強調しつつ、さまざまに規定された支払意思額の閾値の長所と短所について詳しく説明している(211)。不確実性の基で結果を表現するための一般的なルールは、特定の国で支払意思額が推奨/利用できない場合、費用対効果の結果は常に支払意思額の範囲に対して示されるべきであり、経済評価の基になっているワクチン価格(またはワクチン接種費用)と共に常に提示されなければならない。

8.5.1 決定論的費用効果分析(DETCEA))

全ての方法論およびモデルの選択とパラメータ値が決定論的な方法で指定および導入される場合、つまり、選択肢または値のそれぞれに付随する確率抜きで、単一または一連の選択肢または値が指定される場合、決定論的費用効果分析という。

8.5.1.1 介入は総費用削減および/または総健康損失をもたらすか？(DETCEA)

最初の手順として、介入が最終的な費用削減につながるかどうか(つまり、介入を行うための費用が、介入によって予防できる疾病の治療費の削減よりも少ないかどうか)、および/または最終的な健康損失(すなわち、介入(による有害事象)がもたらした損失は、健康増進より大きい)、を決定することは参考になる。基準となる対策がワクチン接種なしの場合、これがワクチン接種よりも効果的であることは稀であるが、結果的に費用が安くなる可能性がある。一方、例えば、全員を対象にしたワクチン接種から対象を限定したワクチン接種に変更する場合を検討してみる。この場合、通常基準となる対策つまり全員へのワクチン接種の方がより効果的である可能性が高い。さらに、状況に応じて対象を絞ったワクチン接種を実施するための費用次第では、全員を対象にしたワクチン接種の方がより費用負担が少ないこともある。

Y 軸に増分費用、X 軸に増分効果を設定した費用効果平面図は、介入が総費用削減または総健康損失(図 8)をもたらすかどうかを表すことができる(212)。この目的に対しては、ICER(増分費用効果比)や INB(増分総利益)は使用されない。すでに説明したように、ICER がマイナスの場合(健康損失または費用削減のいずれかを反映)、ICER の解釈が問題になる。INB はこうした解釈の問題を抱えることはないが、INB 値が同じ場合は、増分の健康影響(利得または損失)と増分の費用(削減)の組み合わせを反映することになる(表 13)。

図 8 費用効果平面上での意思決定の概念

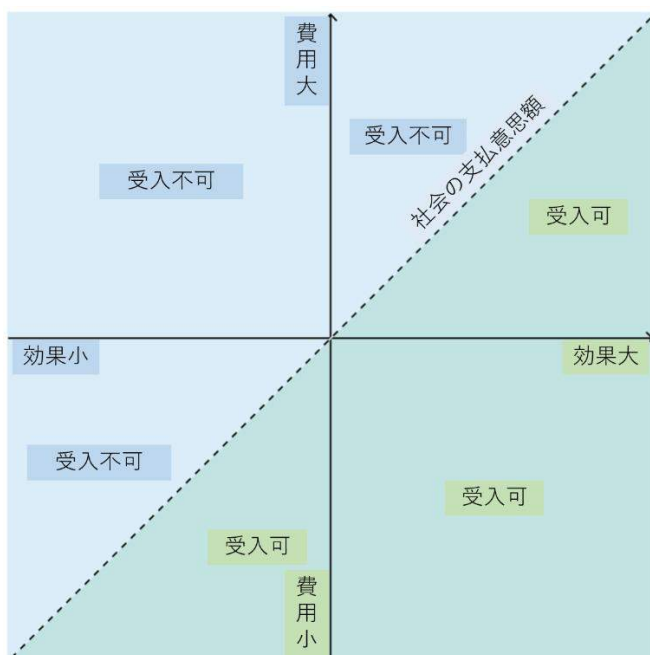


表 13. 増分費用と増分効果とそれに対応する増分純金銭便益と増分純健康便益(健康増進 1 単位あたりの支払意思額を€30.000 と想定している)

増分費用	増分効果	増分純金銭便益 (INMB)	増分純健康便益 (INHB)
295 000	10	5000	0.2
-305 000	-10	5000	0.2
100 000	10	200 000	6.7
- 50 000	5	200 000	6.7
-295 000	-10	-5000	-0.2
305 000	10	-5000	-0.2
100 000	-10	-400 000	-13.3
- 200 000	-20	-400 000	-13.3

8.5.1.2 DETCEA: 2 つの介入のうち、どちらが最適な選択か？

ワクチン接種と通常対策(多くはワクチンなし)のどちらかを選択する場合、分析者は優位性原則(「強い」優位性とも呼ばれる)を確認することから始めなければならない。優位性原則では、より

効果的で費用のかからない対策を選択する(例えば、8.5.1.3 を参照)。この原則により、ワクチン接種または通常の対策のいずれかが選択される。

対策がより効果的かつ費用がかかる場合、優位性原則は指針にならない。意思決定者は、より大きな効果がそれに必要な費用の正当性を説明できるかどうかを判断しなければならない。これは、費用効果比を計算することで行われる。

費用効果比は、提案された介入がいかに効率的に追加の効果(DALY 回避または QALY 獲得)をもたらすことができるかの尺度となる。この標準的な方法を用いて、代替ワクチンの費用対効果を比較でき、政策立案者が採用すべきワクチンを決定するのに役立つ。意思決定者の目標は、罹患率および/または死亡率を回避すること、または逆に健康を回復する効率的な方法となる全てのワクチン(あるいはより一般的な医療的介入)を採用することである。

8.5.1.3 DETCEA: 3 つ以上の介入のうち、どれが最適な選択か?

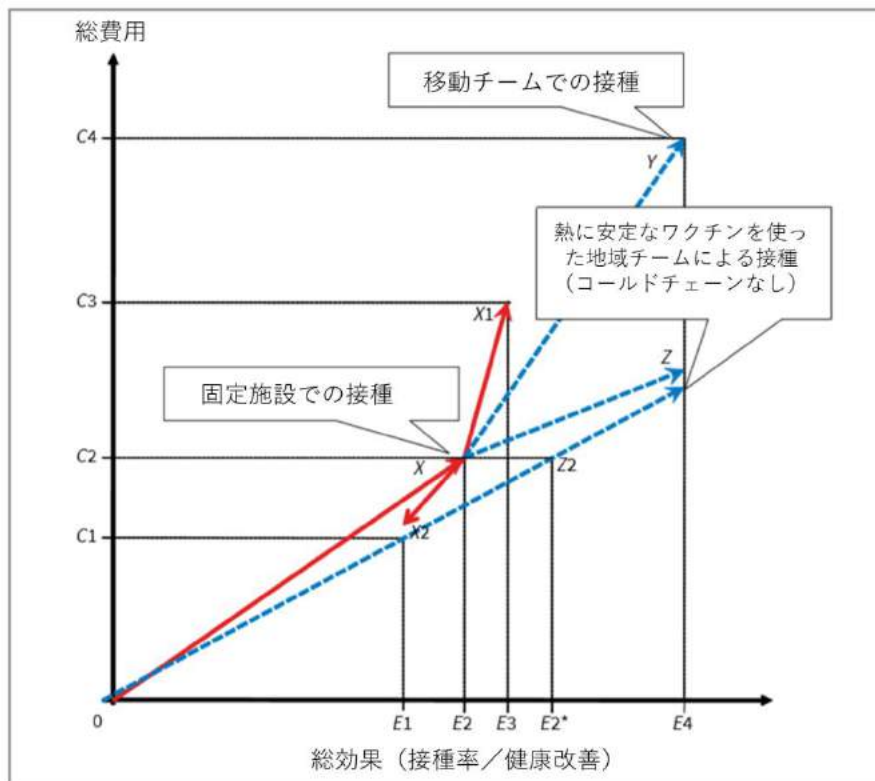
複数の相互排他的なワクチン対策を比較する研究(つまり、同時に実行できるのは単一の対策のみ)では、別の優位性原理を適用しなければならない。2 つの介入を比較する場合と同様に、まず始めに分析者は強い優位性原則を確認する。ある一方の介入の方が効果的でかかる費用が少なければ、競合する介入は除外される。次いで、分析者は拡張優位性(「弱い優位性」と呼ばれることもある)の原則を確認する必要がある。強い優位性を示す介入を除外した残りの介入リストを、効果の高い順に並べ替える。各介入は、ICER を計算することにより、当該介入の次に効果的な代替介入と比較する。拡張優位性では、より効果的な介入が示す ICER よりも大きい ICER を示す介入を除外する。合理的な意思決定者であれば、より低い ICER を示す効果的な介入を選ぶ。

効果が低く費用対効果の悪いものよりも、より良い ICER を示す効果的な介入を優先して選択することで、健康状態を効率よく手に入れることができる¹⁶。この手法は、集団における測定可能な健康増進結果を最大化することが唯一の目的なのであれば、技術的に正しいものの、効率に加えて他の基準(9.3 節を参照)もワクチン政策を方向付けることに注意することが重要である。特に、利用可能な予算を考慮した購買能力は、費用対効果の論理よりも優先されることが多く、より費用対効果の高いワクチンを導入するための予算が不足している場合、意思決定者は使える予算を変更しなくても入手できる費用負担が少なく、費用対効果の低いワクチンプログラムまたは優位性が同等のワクチンプログラムを選択するだろう。

¹⁶同じ結果をもたらす費用の順に介入を順位づけすることによる優位性原則の適用も可能である。優位性原則はまた QALYs や DALYs 以外の単位で測定される結果に対しても適用される。

表 14 と図 9 は、3 つの異なる方法で予防接種を実施する仮想例を用いて、3 つの費用効果比の違い(8.2 で説明)、強い優位性と弱い(拡張)優位性の原則について図式化している。

図9 平均、限界、増分費用対効果と介入の選択(ワクチン提供方法の3つの比較)



Source: Musgrove & Fox-Rushby (213)

点 X は、決まった施設(固定式)でのワクチン接種を提供するという現在の介入の費用対効果の状態である。点 X は、現在の介入が総費用 C2 で総効果 E2(ワクチン接種率または疾病軽減(例えば DALY の減少または QALY の増加)として測定)であることを示している。E2 に対する C2 の比率は ACER であり、0 から点 X の線 0-X の傾きで示される。固定施設を使って接種対象の範囲を拡大するには大変な費用がかかり、点 X を超える。ワクチン接種を受けていない集団が分散し、未接種者にワクチン接種を提供するのが困難なためである。接種施設の拡大(点 X1)は、費用を C2 から C3 へ増加させるが、わずかな効果(E3-E2)しか得られない。線 X-X1 の傾きは、接種施設の拡大を行う場合の MCER を表し、ACER は線 0-X1 に引き上がる。限界費用が点 X の付近で急激に上昇しているため、X から X2 への対象範囲の縮小で(C1 / E1 への)ACER が改善する。範囲縮小の場合の MCER は、C2-C1 と E2-E1 の比率である。

介入 Y で示される移動チームによるワクチン接種の活用は、接種対象範囲を広げることができる。固定施設と移動チームの組み合わせにより、総費用 C4 により効果を E4 まで増やすことができる。移動チームの ICER は、線 X-Y の傾きによって示され、全体または結合された ACER は傾き 0-Y となる。多くの施設を建設してスタッフを配置する介入 X1 によって介入 X の対象範囲を拡大しようとするよりも、介入 Y を採用する方が明らかに好ましい。

更に、介入 Y よりも優れた代替案(点 Z)が開発される可能性がある。例えば、コールドチェーンを必要としない熱に安定なワクチンを使用し、固定施設の近くでも遠くでも実施できる地域(出張)チームによるワクチン接種が考えられる。この選択に対する ICER は線 X-Z で表され、介入 Y よりも好ましいだけでなく、現介入の ACER よりも優れており、かつ X2 よりも対象範囲の広い介入 X と比べても好ましい。

表 14 平均、限界、増分費用対効果と3つのワクチン提供方法の介入選択と比較
(数字は表示するための暫定値)

介入	総費用	総効果	平均費用対効果	限界費用対効果	増分費用対効果
X	100	10	$= 10 \times (100/10)$	—	—
X1	180	12	$= 15 \times (180/12)$	= 40 と X の比較 $(180-100)/(12-10)$	—
X2	63	7	$= 9 \times (63/7)$	= 12.3 と X1 の比較 $(100-63)/(10-7)$	—
Y	250	20	$= 12.5 \times (250/20)$	—	= 15 と X の比較 $(250-100)/(20-10)$
Z	125	20	= 6.25	—	= 2.5 と X の比較 $(125-100)/(20/10)$
Z2	100	16	= 6.25	= 6.25 と Z の比較 (介入 Z は完全に割り切れ、規模に関して収穫は不変と仮定)	Z2 は X を弱支配する。費用は同じだが、より高い効果が期待できるため

仮に、介入 Z を分割できる(すなわち Z2 などの任意の規模で実施できる)のであれば、追加の効果 E2 * - E2 による費用は C2 となり、介入 X よりも好ましい。介入 X と比較して、介入 Z は両側面において優れているので(費用が同じで効果が大きい)、拡張優位性原則に基づき選択され、X よりやや優位といえる。ただし、介入 X は、費用が高く効果の低い他の介入よりも優位である。

ICER の最大支払意思額が決定された場合、それを下回る介入は受け入れられ、それを超える介入は受け入れられない(図 8)。ただし、費用、効果、さらに費用対効果の推定に関する不確実性は、費用効果と費用非効果という介入の区別を費用効果の点推定に基づいて行うべきではないことを示している。

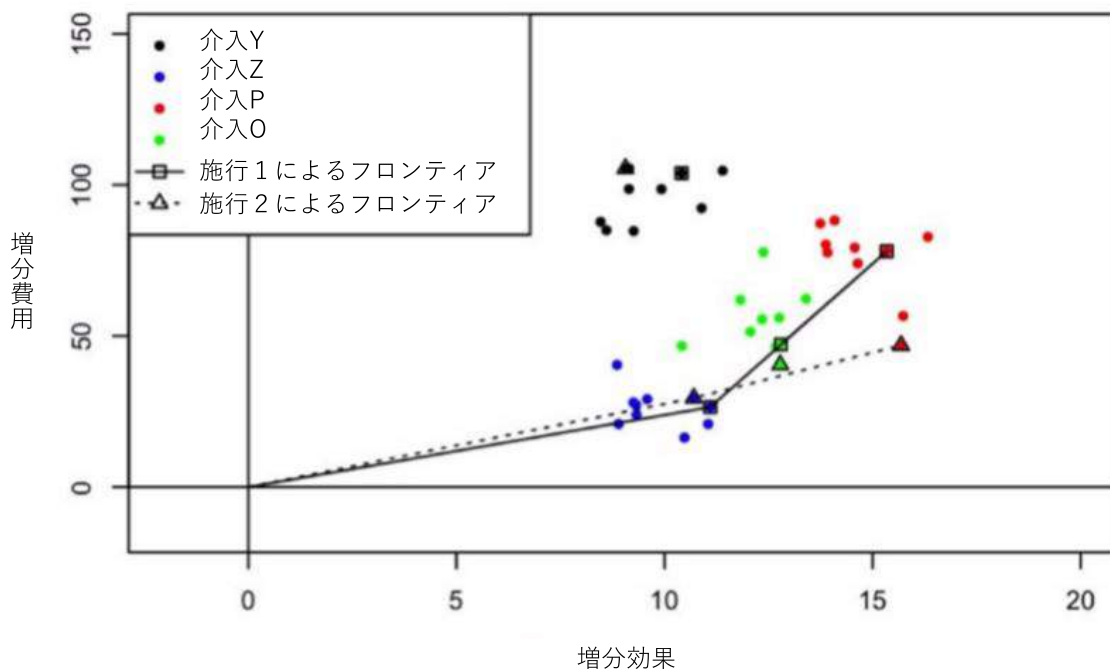
8.5.2 確率論的費用効果分析 (PROBCEA)

モデル選択とパラメータにまつわる不確実性を確率論的に特定して導入する、つまり確率がモデル選択/パラメータ値のそれぞれに適用される場合、確率論的費用効果分析という。

8.5.2.1 PROBCEA:介入は総費用削減および/または総健康損失をもたらすか？

決定論的費用効果分析に関しては、費用効果の図面上に各介入の増分費用と増分効果をプロットすることが役立つ。決定論的費用効果分析(不確実性を無視)の場合、各介入について費用効果平面上の定点で示されるが、確率論的費用効果分析の場合、費用効果平面のプロットは各介入の雲状の点の集合で示される(図 10)。

図 10 確率論的費用効果分析による費用効果平面(可能性のある 10 本の境界線のうち 2 つを提示)



8.5.2.2 PROBCEA: 一連の介入のうち最適な選択はどれか？

不確実性が確率論的な方法で説明される場合には、優位性と拡張優位性の概念は容易には適用できず、代わって最適な対策は平均して最も費用対効果の高い(例えば、最も高い平均純便益)対策になる。この根拠は以下のとおりである(Briggs ら(214))。

8.5.1.3 で説明された例を考えてみる。ただし、Y と Z だけが現在の介入 X の代替と見なされ、また介入 Z よりも一層効果的であるが費用のかかる 2 つの介入 P と Q があると仮定する(図 10)。

前述のように、確率論的費用効果分析の主な算出値は、現在の状況と比較した各介入の増分費用と増分効果の n 個の値である(n = 介入分布から抽出された標本の数/モデルの反復回数)。介入ごとに、これらの n 個の増分費用と増分効果の値を費用効果平面に描画すると点の集まりを作成できる(上記の図 10)。モデルを反復するごとに、境界線を見いだすことができる(上記の図 10)。全ての Y の点描が他の 3 つの介入の点描よりも左側かつ上側にあるため、介入 Y は費用対効果に基づいて介入 Z、P、または Q より優先されないことは明らかである。しかし、介入 P と Q については、標本の一部が境界線を形成する可能性があるため、それほど明確とはいえない。図 10 では、介入 Q は試行 1(□)に基づく境界線上になりうるが、施行 2(△)に基づく境界線の一部にはなっていない。表 15 では、モデル反復 10 回の標本それぞれに対して境界線が描かれた場合における(図 10)、境界線を構成している特定の介入の割合を要約している。例えば、図 10 では、緑の介入は試行 1 に基づく境界線の一部であるが、試行 2 に基づく境界線の一部を構成していない。

介入 Q はシミュレーション施行の点描の 40%が境界線の一部となっているが、この情報を意思決定のためにどのように利用するかはそれほど明確になっていない。ただし、支払意思額(WTP)を設定すると、モデルの反復ごとに最適な対策を特定できる。すなわち、標本ごとに境界線が特定され、その境界線に沿って増分費用効果比を計算できる。次に、支払意思額が与えられた場合、各境界線の増分費用と増分効果とを比較することで(つまり、確率論的費用効果分析について上記で説明したのと同じ手法を使用して)、最適な対策を特定できる。

表 15 各介入について、構成している境界線の割合

介入	フロンティアの割合 (図 10 の施行 10 回のうちの%)
X	100%
Y	0%
Z	100%

Q	40%
P	70%

訳者注:原著の図 10 には介入 X が示されていない

ただし、純便益を使うと、どの対策が最適であるかを決定するより簡便な手段になる。任意の 2 つの対策間の平均増分純便益は、個々の平均純便益の差から計算できる。こうした計算方法は、費用効果比の平均には当てはまらない。したがって、支払意思額が設定されたら、評価対象の全ての介入から選ばれるのは、期待される(平均)増分純便益が最高になる対策である¹⁷。さまざまな描画により、支払意思額の範囲に対する最適な対策選択を特定、提示する。増分純便益の期待値を示す点は、各対策について、支払意思額の幅に対する期待増分純便益を示す(215)。そのため、特定の支払意思額に対して、予想される増分純便益が最高となる対策を特定できる。費用効果受容フロンティアは、支払意思額の範囲にわたる対策選択(最適な対策)を示す(8.5.2.4 参照)。期待純損失境界線は、支払意思額の範囲に対して、期待純損失を最小化する対策、または同等に、期待増分純便益を最大化する対策を示す(216)。支払意思額の閾値が変化すると、最適な対策が変化する可能性がある。選択した対策は、費用効果受容曲線(CEAC、8.5.2.4 参照)から特定できないことに注意する。

8.5.2.3 PROBCEA: 一連の介入のうち最適な選択はどれか。

モデルを n 回反復し、その中である対策が最高の増分純便益をもたらす標本の割合は、その対策を支持する根拠の強さについての情報となる。これは、費用効果受容曲線および費用効果受容フロンティアの一部として点描される(8.5.2.4 参照)。

8.5.2.4 PROBCEA: 費用効果受容曲線および費用効果受容フロンティア

費用効果受容曲線(CEAC)では、全ての対策に対して、対策が最高の純便益を得る回数の割合を描く(204、217)。費用効果受容フロンティア(CEAF)は、最適な対策に対してのみ、対策が最高純便益を得る回数の割合を描く(218)。最適な対策は、平均して最も費用効果が高い対策である(平均増分純便益が最も高いということ、8.5.2.2 参照)。これは、期待される純便益の大きさを考慮している。費用効果受容曲線は、対策が最高の純便益を生み出す可能性を示すだけで、この

¹⁷ ここではリスクに中立な意思決定者を想定していることに注意する。他の意思決定基準は、一連の介入案から最適な施策を特定するために提案されている。例えば、期待される(平均)INB を示す施策ではなく、最大の INB 中央値を示す施策(Claxton, Journal of Health Economics 1999)、または 95%の確率で最高の INB をもたらす施策(Basu と Meltzer, Medical Decision Making 2018)。

純便益の高さは示さない。したがって、費用効果受容曲線は、最適な対策を特定するために使用するべきではない(増分純便益が対称的な分布に従う場合を除く¹⁸)。実際、最も高い平均増分純便益を示す対策は、必ずしも最高の増分純便益になる可能性が最も高くなるとは限らない(218)。

このことを表 16 で例示する。表 16 は、現在の状況と比較した 2 つの対策の純便益の増分を示している。不確実性は確率論的な方法で説明されるので、各対策に対して 4 つの INB 値を示してみる(表 16 の例はモデルを 4 回反復)。各対策の平均増分純便益は、単に、全ての回の増分純便益の平均である。表 16 では介入 2 の平均増分純便益の結果が最も高く、2225 ドルになることを示している。よって、介入 2 は介入 1 よりも優先されるべきである。

介入 2 が望ましいかどうかを確実に評価するため、確率を計算する必要がある。表 16 は、介入 1 が最も費用効果が高い確率が 75%であることを示している。4 つのサンプルのうち 3 つで、INB が最高の数値を示している。介入 2 は、25%の確率で最も費用対効果が高くなっている。

表 16 現状と比較した 2 つの介入の費用効果分析の仮想例(支払意思額を 200 ドル/DALY に設定)。繰り返し計算の施行を行う確率論的感度分析を実施して不確実性を確認した(この例では4回実施)。

反復/施行	介入1の純便益	介入2の純便益	純便益の高い方
1	1600	1500	介入 1
2	1950	1900	介入1
3	2300	3800	介入2
4	1800	1700	介入1
平均純便益	1913	2225	
高い純便益が得られる頻度			介入1: 3/4 = 0.75 介入2: 1/4 = 0.25

したがって、介入 2 が推奨されるものの、最も費用対効果が高くなる確率はわずか 25%である。これは、期待される増分純便益の大きさも考慮されているためであり、介入 2 では非常に大きな増分純便益(\$ 3800)を生み出す見込みが 25%ある。費用対効果が最高になる確率が最も高い

¹⁸ 各対策の n 個の INB が対称分布に従う場合、18 個の CEAC を使用して最適な選択肢を特定できる。その場合、INB の平均と中央値は同じになり、平均 INB が最も高い対策は、INB が最高になる確率も最も高くなる。

ことを理由に介入 1 を選択すると、純便益を最大化できない。期待される増分純便益は \$ 2450 になる可能性があるが、実際は \$ 2188 である。

表 16 の情報に基づいて、CEAC と CEAF を描くと図 11 になる。表 16 で示したように、CEAC については 2 つの点で、CEAF については 1 つの点のみで描かれている。支払意思額の範囲内で結果を検討する場合、CEAC と CEAF は曲線を形成する(検討される異なる支払意思額の点を繋げる)。これを図 12 と図 13 に示す。次の段落では、CEAC と CEAF の解釈方法について説明する。

図 12 は、現在の対策(ワクチン接種なし)と 3 つの異なるワクチン接種対策の CEAC を示している。緑の線は、回避された DALY あたり約 \$1900 の支払意思額で黒の線と交差する。これは、意思決定者が DALY ごとに \$1900 以上支払う意思がある場合、緑色で示したワクチン接種対策は、最高の純便益(ワクチン接種なし(黒))の対策および青と赤のワクチン接種対策よりも高い純便益を持つ可能性が最も高いことを意味する。意思決定者の DALY を回避するための支払意思額が \$1900 未満の場合、現在の対策(ワクチン接種なし(黒))は純便益が最高になる確率が最も高くなる。ただし、図 13 を見ると、緑色の対策は回避された DALY あたりの支払意思額 \$950 以上では最も適した対策(期待される(または平均)純便益が最も高い)になる。したがって、この例の場合、意思決定者が DALY ごとに \$1000 を支払う意思があり、現在の状況を維持する(ワクチン接種なし(黒))か 3 つのワクチン接種対策(赤、青、緑)の 1 つを実施するかを選択する必要がある場合、意思決定者は費用対効果に関する現在の情報のみに基づき緑のワクチン接種対策を選択する(図 13)。ただし、この決定に関する不確実性はかなり大きく、回避された DALY あたりの支払意思額が \$1000 である場合、緑色の対策の純便益が最も高い確率は約 25%にすぎない(図 12 および図 13)。

図 11 支払意思額の閾値を固定(\$200/DALY)した場合の費用効果受容曲線(CEAC)と費用効果受容フロンティア(CEAF)の事例(表 16 の結果から)

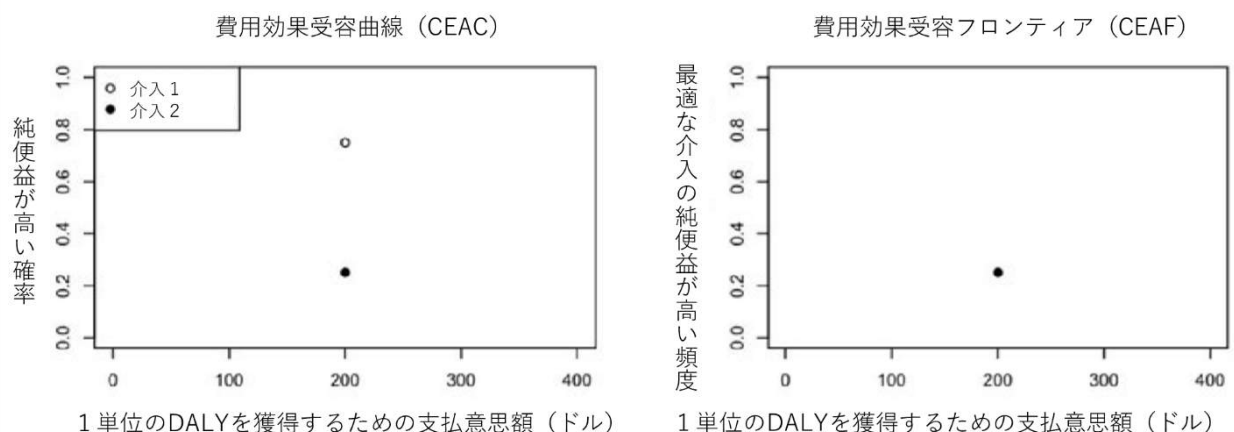


図 12 費用効果受容曲線の例:支払意思額の範囲における、現状(ワクチン接種なし)と3つの異なるワクチン接種による介入の純便益が最も高くなる確率

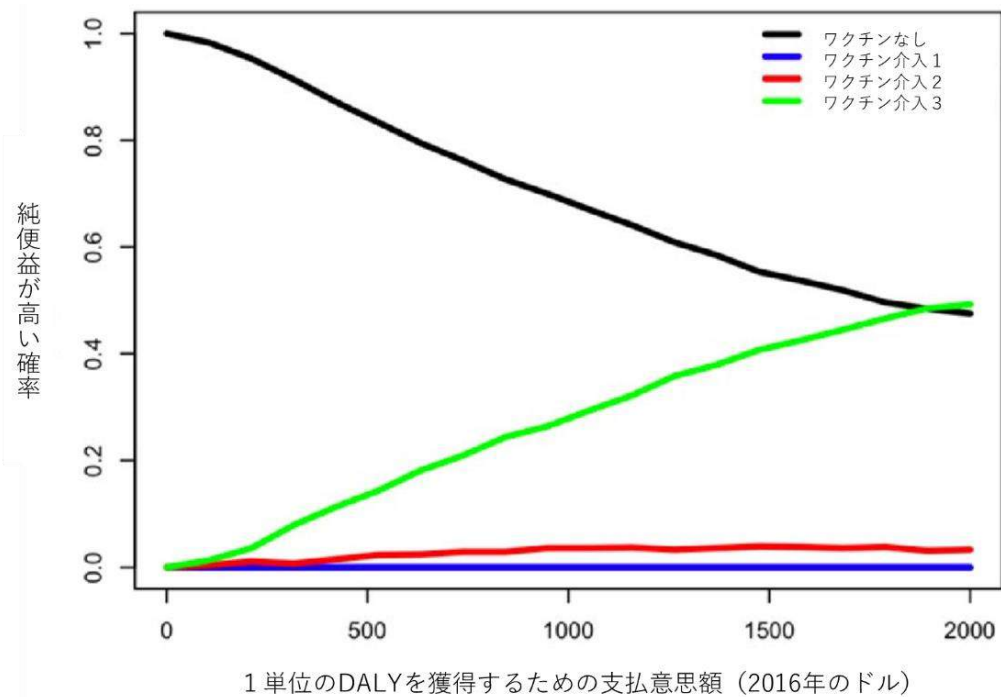
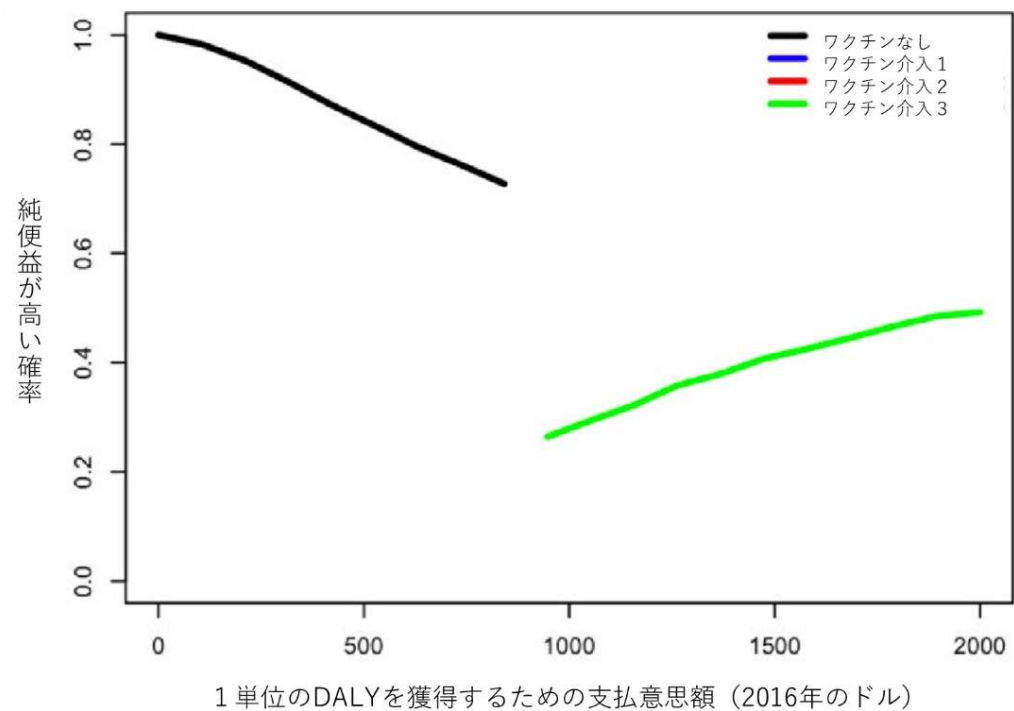


図 13 費用効果受容フロンティアの例:支払意思額の範囲における最も期待純便益が大きい介入における純便益が最も高くなる確率



費用効果許容曲線 CEAC は、増分費用効果比または増分純便益の両方を使用して描画できるが、3 つ以上の介入から選択する場合には、増分純便益の手法は実装と解釈がより簡単である (204)。費用効果受容曲線を作成、解釈する方法の詳細については、Briggs らを参照のこと (214)。

要約すると、所定の支払意思額に対する最適な対策とは、最大の期待される純便益を伴う対策であり (210)、費用効果受容フロンティアから特定できる。さらに、そのフロンティアは、最適な対策が評価対象となった競合する支払意思額の中で最高の純便益をもたらす確率を示している。もっともらしい支払意思額の範囲に対して、複数の好ましい介入がある、および／または最適な対策が最高の純便益をもたらす確率が比較的低い場合、この不確実性を引き起こす原因についてさらに検討する価値がある (8.6 を参照)。

8.5.2.5 PROBCEA: さらなる研究を行う価値はあるのか？

費用対効果に関する現在の情報に基づき、どの対策を選択すべきかについて相当の不確実性が存在する場合、より多くの情報を取得することの重要性を評価することには意味がある (179、210、219)。完全な情報による期待額 (EVPI) は、費用効果分析に基づいてどの対策が優先されるのかに関して影響を与える研究の対象となる、介入の全ての不確実な側面に関する完全な情報を入手するための支払意思額である。言い換えると、完全な情報による期待額とは、費用効果分析の全ての不確実性を排除することの価値 (金額) である。

完全な情報による期待額は、完全な情報 (不確実性なし) と現在の情報 (不確実性あり) との間の期待純便益の差として計算される。これは、間違っただけ決定をする確率 (費用効果受容曲線 CEAC 参照) と間違っただけ決定をする費用の両方を考慮している。完全な情報による期待額 EVPI が、研究中の疾病と介入に係る全ての不確実な点に関して完全な情報を得るための研究設計および実施にかかる費用よりも大きい場合、さらなる研究が正当化される (これは必要であるが、十分な条件ではない)。EVPI は、支払意思額の範囲に対して、確率論的費用効果分析の結果 (つまり、各対策の一連の増分費用と増分効果) に基づいて計算できる。

ただし、対策の費用対効果が多くの不確実性の影響を受ける場合に、特定の支払意思額での優先対策の選択 (つまり、どの決定を行うか) が同様に大きな不確実性の影響を受けるということではない。

実際には、新しい研究における全ての不確実な側面に関する完全な情報を取得すること、つまり不確実性を完全に排除することはほとんど不可能である。そのため、標本情報の期待額 (EVSI) を計算するほうが適切な場合がある。EVSI は追加の標本情報を収集することを決定する価値 (金額)

を推定する。通常、追加の研究は不確実性を排除するのではなく、低減する(つまり、完全な情報はほぼありえない)。標本情報の期待額は、不確実性の低減と研究を実施することの社会的価値の両方を最大化するための最適な研究計画(研究母集団、検証すべき比較群、標本サイズ)を決定するのに役立つ。

EVPI と EVSI は、不確実なパラメータごとに個別に計算したり、不確実なパラメータの集合に対して計算したりすることもできる。これについては、8.6.4 でさらに説明する。

8.5.3 決定論的および確率論的費用効果分析の統合

これは、不確実性の一部が決定論的な方法で指定されている場合に(例えば、2つの異なるシナリオ:ヘルスケア支払者の視点と社会の視点)、不確実性の一部が確率論的な方法で指定されている場合に発生する。この場合、シナリオごとに最適な対策を特定する必要がある(8.5.2を参照)。

8.6 (意思決定の)不確実性の原因を探る

もし、どの対策が最適なものかを判断するとき、ある種の不確実性が存在する場合、研究対象となった疾病や介入のどのような特徴が不確実性の原因になっているのかを明らかにすることは重要である。ある種の不確実性が発生するのは、支払意思額の中で最適な対策(すなわち期待純便益が最も高い対策)が最も費用対効果に優れるものとなる確率が低い(すなわち繰り返し試行の結果、純便利益が最も高くなる確率が低い)場合や支払意思額の妥当な範囲内において複数の対策が最適になる場合などである。

意思決定における不確実性の原因を探ることはいくつかの理由によって有益である。どんな問題を解決したいのかによって、様々な方法がある。

- 1) 関心のある結果について個々の要因やモデルがどのような影響を与えるのかを知ること。これは分析者が使うモデルを理解し、どのような条件で結果が変わるかを知ることができる。
 - 入力パラメータを変更したときやモデルや分析手法を変更したときに結果がどのように変わるか? → 単変量もしくは多変量感度分析やシナリオ分析
 - どの入力パラメータの値が健康増悪につながるか? どの入力パラメータの値が費用削減につながるか? → 閾値分析
 - ある介入の費用対効果が良くなる最低条件は何か? → 閾値分析
 - モデルの選択が結果にどのような影響を与えるか? → 異なる研究チームによる複数のモデルの比較

- 研究対象の疾病や介入におけるどの不確実な特徴が、増分費用、増分効果、費用効果比、純便益の不確実性を起こすのか？ → 重要な変数の測定

2) 将来の研究の優先順位付け

- 研究対象の疾病や介入におけるどの不確実な特徴が、意思決定の不確実性を起こすのか？ → パラメータの情報の期待価値

それぞれの問題を解決するための方法については、次に説明する。

8.6.1 入力パラメータを変更したとき、モデルを変更したとき、手法を変更したとき、評価したい結果がどう変わるか？

決定論的感度分析(DSA)は、ある特定のパラメータ、複数のパラメータもしくはモデル構造を変化させることで、モデルによる分析結果への影響を調べる方法である。一つもしくは複数のパラメータやモデル構造を手動によって変化させ(通常は事前に決めた範囲や選択肢内で)、その結果を分析することで、どのような変化が結果の値に影響を与えるかを評価する。

決定論的に不確実性を評価するための基本的手法を以下に示す。

- 1次元感度分析:パラメータの値を1回に1つだけ変化させて、他のパラメータは変えないことで、その変化の結果への影響を見ることができる。閾値分析は、1次元感度分析の1つである。
- 閾値分析:1つのパラメータを変化させ、結果が変更になる点である「変換点」を見つけること。例えば、既存の対策と比較して、費用対効果が良くなる投与量当たりの価格を見つける(これを閾値という)。これを切替価格とも呼ぶ。閾値分析は、入力パラメータが不確実な場合、どの値で結果が変わるかを見出すためにも使える(例えば、費用対効果に優れる結果となり得る疾病発生率の最低値を見つける場合)。ワクチンの経済評価で使われる閾値分析としては、損益分岐点分析がある。これは、投与量当たりの価格が費用削減になる点を探す、つまり対策に係る費用とそれによって防げる費用が同じになる点である。しかし、費用効果比の全体的な不確実性は、複数の要因が組み合わさって決まるため、多次元感度分析も有益である。
- 多次元(多変量)感度分析:2つ以上のパラメータを同時に変化させて(例えば、疾病の発症率とワクチン価格など)、その変化の結果への影響をみる手法である。シナリオ分析は、多次元感度分析の一つの手法である。
- シナリオ分析:2つの異なった手法がある。1つ目は、パラメータが取りうる極限值を使うもので、最大最小分析もしくは最悪最善ケース分析とも言われる。この場合、パラメータ値によって、最悪(最小)と最善(最大)の純便益を得ることが出来る。2つ目は、予め合意された「リファレンスケース」での方法や選択肢を用いて、それと比較する(例えば、異なる視点や割引率を使う)。このようなリファレンスケースは、国単位の規模で使えるようになってきている。最も知ら

れているリファレンスケースは、Gold ら(221)¹⁹によって報告されたもので、米国の保健医療の費用対効果検討会による報告書に記載されている方法論のガイダンスである。これは、研究の質を高めて、介入間の比較可能性を高め、Briggs ら(223)によって指摘されている「方法論的不確実性」の可能性を減らすことを特に目指している。本書はリファレンスケースを設定することを特に説明していないが、このガイダンスに従うことは、ワクチン対策の経済評価の質を高め、比較可能性を高めることに役立つ。

- モデルの構造を変化させる感度分析(モデルに依存した不確実性のため)

決定論的感度分析(DSA)の結果は、折れ線グラフや棒グラフを使って表示されることが多い。「トルネード図」は、入力値を広い範囲で変化させた次元感度分析の結果を示した横棒グラフを積み重ねて、それを出力値の範囲の順に並べたものである(幅広いものが一番上)。

次元感度分析は、お互いに関連性の強い入力パラメータの場合は使えない。そのようなパラメータは一緒に評価すべきである。一般的に、モデルを評価する場合、どの任意の値でも次元感度分析で使える(意思決定に必要な結果を出すのでなければ)。しかし、その結果を議論するのであれば、入力値の幅は、入手可能な根拠に基づくか、全く根拠がない場合は広い範囲を使うべきである(任意でなく前後 50%など)。

8.6.2 モデル選択が、結果にどの程度影響を与えるのか？

感度分析の別の方法としては、可能であれば別の研究グループによる、異なるモデル構造から得られた結果を比較することである。全てのモデルに使う入力値は同じか類似したものにすると、異なったモデルから得られる結果は、モデル間の構造的な違いを反映したものになる(117, 222, 224)。

8.6.3 研究対象の疾病や介入における不確実な特徴のうち、増分費用、増分効果、費用効果比、純便益に最も大きな影響を与えるのはどれか？

決定論的感度分析では、最も大きな影響を与えうるパラメータに着目する(ときに、次元感度分析)。確率論的感度分析(PSA)では全ての不確実性を一度に結果に反映できるが、最も影響力の大きな不確実性を見つけるためには追加的検討が必要である。変数重要度評価によって、確率論的感度分析で推計した増分費用、増分効果、費用対効果の不確実性を定量的に測ることが出来る(例えば、標準化回帰係数、決定係数、変数重要度一覧などである(22, 179))。変数重要度の測定

¹⁹ 補遺 A と補遺 B と C の Gold らによるリファレンスケースの使い方を参考のこと

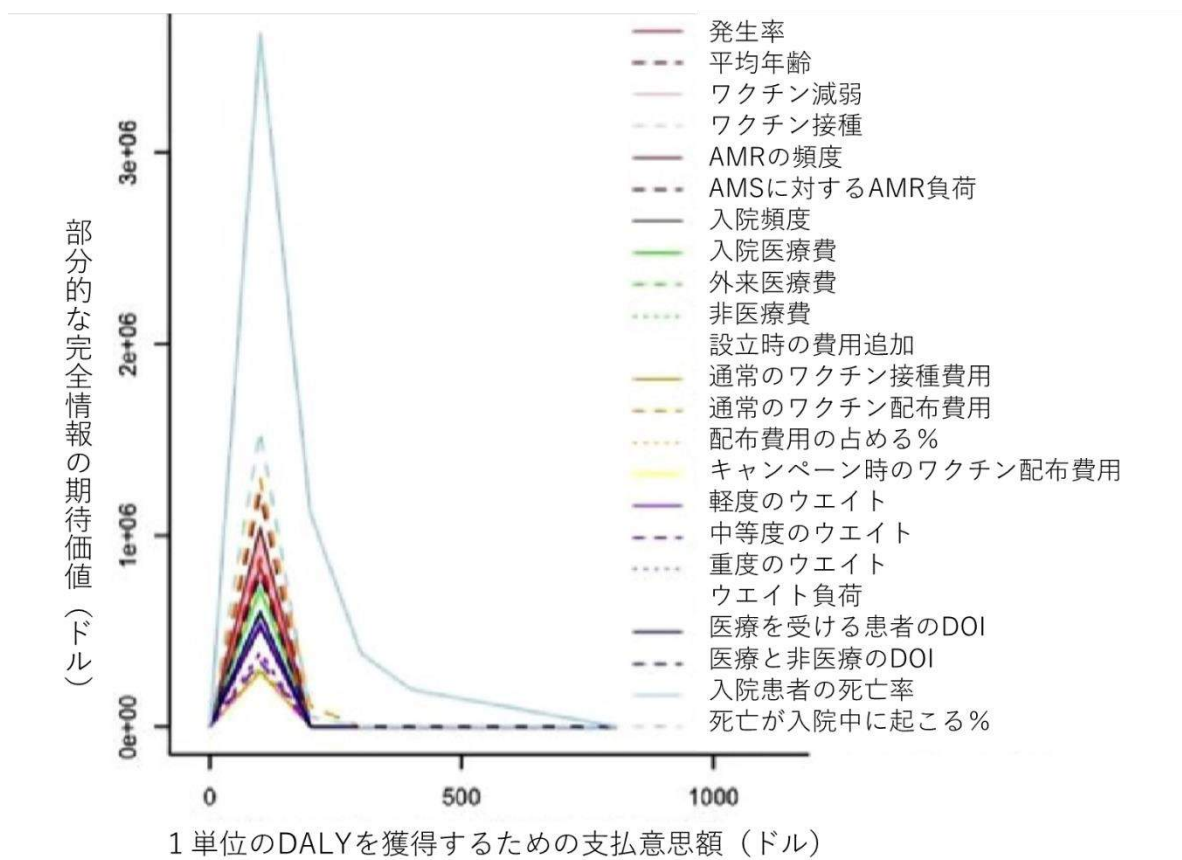
値が大きければ、入力パラメータの不確実性は、増分費用、増分効果、費用対効果の不確実性により大きく影響する。

8.6.4 研究対象の疾病や介入における不確実な特徴のうち、意思決定の不確実性に最も大きな影響を与えるのはどれか？

8.5.2.5 で説明した完全情報の期待額(EVPI)と標本情報の期待額(EVSI)は、1 つもしくは複数の入力パラメータの不確実性から計算される(部分完全情報の期待額(EVPPI)や部分標本情報の期待額(EVPSI))。これらにより、研究対象の疾病や介入について、より詳細な根拠を得ることの意義を知ることが出来る。

図 14 は 3 つの異なるワクチン対策の経済評価における入力パラメータの不確実性に関する EVPPI を示した。各入力パラメータの不確実性について、支払意思額の範囲で EVPPI を推定した(各色線で表示)。仮に、意思決定者の DALY 1 単位当たりの支払意思額が \$125 だとした場合に、どの対策が最高の純便益(高い EVPPI の値)を生み出すのかを決めるためには、多くの種類の不確実性を考慮する必要がある。この不確実性は、腸チフスによって入院している患者が死亡する確率に関する不確実性の影響が大きい(図 14 の青い実線)。もし、意思決定者が DALY 1 単位当たり \$500 まで支払えるのであれば、入院患者の腸チフスによる死亡の不確実性によって生じる意思決定に関する不確実性は大きく減少する(他の入力パラメータの不確実性の EVPPI は \$0 になる)。

図 14 入力パラメータの範囲における支払意思額による部分的な完全情報の期待値の例



8.7 標準的手法と意思決定者に対する結果の提示

一次元感度分析を実施し、個々の入力パラメータの不確実性に関する変数重要度や情報価値を得ることにより、個別の変数/モデルによる影響の確認することから始めることを推奨する。これにより自らのモデルを理解出来るが、意思決定者には特に提示しなくても良い。しかし、分析者は、複数のパラメータやモデルを同時に変化させたことの結果について頑健性を評価するために、極端な値を使った分析を示す必要がある。つまり、その結果の不確実性に関する可能性のある範囲を示すことである。最悪最善モデル分析で結論が変わるのであれば、分析者は、確率論的感度分析を行い、支払意思額の範囲で最も高い純便益が期待できる最善の対策を決める。追加的検討として、情報の価値に関する分析を行う。分析者は、より広い視野に基づいて結果を解釈するために、同国もしくは類似国で実施された他の経済評価の結果(例えば購買力やインフレーションなどの、比較に必要な調整をした上で)と比較することを推奨する。

8.8 推奨

- 分析者は、分析で考慮した(考慮しなかった)全ての不確実性に関する詳しい説明が必要である。そして、不確実性をどのように考慮したかの合理的な説明と、不確実性を考慮できない理由付けが必要である。
- 方法論的な不確実性はシナリオ分析によって、モデルやパラメータに関しての不確実性は確率論的な方法で確認することが好ましい。もし特定のモデルやパラメータについてもシナリオ分析が妥当と考えるなら、その正当な理由が必要である。。
- 分析者は、少なくとも最善最悪のシナリオ分析、可能であれば全てのパラメータを変化させた確率論的感度分析によって、可能性のある全範囲での費用対効果の結果を示すこと。
- 支払意思額の範囲内で費用対効果が最も好ましい対策は、期待される(または平均の)純便益が最も高いものとする。
- 分析者は、支払意思額の範囲における費用対効果を示すべきである(地域の嗜好に応じて)。
- 分析者は、少なくとも、割引率、ワクチンの効果(未知もしくは不確定なもの)、疾病の発症率(必要であれば合併症も含む)、致命率(発症した疾病による死亡)、ワクチン価格については、感度分析を行うこと。
- 分析者は、より広い視野に基づいて結果を解釈するために、同国もしくは類似国で実施された他の経済評価の結果と、購買力やインフレーションを調整した上で、比較すること。

第9章 経済評価と意思決定過程

本章では、意思決定の過程についてより広い視野に立つ。初めに、実施や政策における経済評価に使用するエビデンスについて検討する。次に、公平性について特に注意を払いつつ、健康における優先順位の設定に関係する他の基準の範囲について解説する。最後に、従来のワクチンの経済評価では利益の配慮についてあまりにも還元主義的であることを示している文献の要約を行う。

9.1 政策と実用における経済評価の使用

ヘルスケア分野における意思決定を行うために経済評価が使用される機会がますます増えていることは疑いの余地がない。当初はいくつかの高所得国で制度化されたが、政策決定を行う過程で必要かつ影響力のある要素としての経済評価の受け入れ、導入が広がっている。経済評価の影響の多くは学術文献としては発表されていないが、ワクチンに関してはいくつかの例が存在する。肯定的な推奨(Welteら169))と否定的な推奨(Bosら225)の両方が政策に影響を与えた(BOX4を参照)。現在、多くの医療技術評価機関が、そうした推奨内容と最終的な決定との関係を調査している(226)。

それにもかかわらず、経済評価によって提供されたエビデンスに従った政策の例がある一方で、政策でそうしなかった例がまだある。

経済評価を行い、その結果を提示するための方法とツールは継続的に進歩しているため、こうした方法やツールを意思決定者とそのアドバイザーの知識水準に合わせることも重要となる。したがって、こうした政策アドバイザーには、経済評価の方法と結果の解釈に関する定期的なトレーニングを受ける能力と機会が必要である。経済評価などエビデンスに基づいて意思決定を行うために、その過程を変更する必要があることは明らかである。でなければ、経済評価(予防接種プログラムを含む)は、意思決定者によって単なる学術演習に過ぎないと見なされる危険を孕むからである。

BOX 4 政策と実用における経済評価の使用-オランダの例

Welteら(169)は14ヶ月から18歳までの全ての人の1回限りのワクチン接種(キャッチ・アップ・プログラム)と小児ワクチンの定期接種の費用対効果の評価を、生後2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月の乳幼児、同じく5ヶ月、6ヶ月の乳幼児、髄膜炎菌性C結合型ワクチンの接種を受けた同14ヶ月の乳幼児を対象に、社会および支払者の立場から評価を行った。結果は、全てのワクチ

ン接種の選択肢が大幅な健康増進をもたらすこと、およびキャッチアッププログラムとワクチン定期接種が生後 14 ヶ月の時点で行われた場合、費用効果比は好ましいものであった。生後 14 ヶ月でのワクチン接種と比較して、1 歳までに行う小児ワクチンの定期接種は、費用対効果はるかに低いことが示された。こうした結果は、髄膜炎菌 C ワクチン接種を生後 14 か月の小児期の定期接種プログラムに追加し、2002 年のオランダでのワクチン接種のキャッチアッププログラムの実施を決定するにあたり、大きな役割を果たした。

Bos ら(225)は 7 価の小児用肺炎球菌ワクチンを用いた全小児を対象にしたプログラムの費用対効果の評価を行った。オランダでは、その時点で、LYG または QALY あたり 20,000 ユーロ未満の費用効果比が、支払意思額の閾値と見なされていた。彼らのモデルは、LYG あたり 82 ユーロまたは QALY あたり 71 ユーロで、費用効果比が高く、どちらもこの閾値を上回っていた。こうした結果に一部基づいて、オランダ保健評議会は、小児用肺炎球菌ワクチンをオランダの従来のワクチンプログラムに組み込むのが理想的ではあるが、費用対効果があまり好ましくないこと、予算への影響が大きいことを考慮して、導入を見送る決定がなされた。

9.2 意思決定機関

加盟国の中には、予防接種戦略の費用対効果に関するエビデンスに基づき、政策に大きな影響を与える独立した予防接種諮問機関(NITAG)を有する国が増えてきている。例えば英国には予防接種に関する共同委員会(Joint Committee on Vaccination and Immunisation: JCVI)、米国には予防接種諮問委員会(Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP)²⁰があるが、他の多くの国々にはそのような機関がないか、または財政的支援のみで、文献や特定の目的のための専門家の意見に基づいて助言を提供する程度である。しかし、ワクチンと予防接種のための世界同盟(GAVI)の加盟国のほとんどは、予防接種データの確認や政府へのアドバイスを提供するために、正式な諮問機関に協力を仰ぐことがほとんどできないか、制限されている状態である。

予防接種や健康一般に関するエビデンスに基づく意思決定を広めるためには、国または地域レベルでの意思決定のしくみを確立する支援が必要である。それによって、第 3 章で取り扱った、新しい

²⁰ 例として、予防接種諮問委員会は、予防接種の実践、公衆衛生、臨床実践におけるワクチンの使用、ワクチンの安全性と有効性の評価、消費者の視点、および/または予防接種の社会的側面とコミュニティ側面の専門家で構成される。(消費者代表は 1 人)。食品医薬品局、国立ワクチンプログラム事務局からは投票権のない非公式メンバーが 8 名、約 20 の組織(例えば米国医師会、業界団体、英国保健省、およびメキシコとカナダの同等の組織)からは投票権のない連絡員が多数参加している。

ワクチンを導入するか否か、いつ、どのようにするか、という研究課題について定期的かつ正式に取り組むことができる。情報に基づく意思決定を行うにあたっては、各国は必要なエビデンスと透明性のあるプロセスの両方を兼ね備える必要がある。それぞれの国では必要なエビデンスを確立するために、多くの取り組みがなされて来た。(例えば、ラテンアメリカ諸国については Jauregui ら(227)と iDSI については Wilkinson ら(8)を参照)。しかし、これまでのところ、各国がこうした情報を評価および使用するための取り組みを確実なものにしていく努力は少なくなってきた。この文脈では、NITAGs がエビデンス(モデルベース、経済評価を含む)を個別に検討して、各国の保健省(厚生労働省)との対話型プロセスを通じてワクチン政策の推奨案を策定できるようにする環境づくりが重要である。低所得国における NITAGs の確立や強化は段階的に進んできた一方で、今までのところ、こうした取り組みにおいて費用対効果のエビデンスに対する配慮は限られている(228)。

優先順位の設定と意思決定において、費用対効果の情報を使用することは困難を伴うものだが、必要なものと言える。なぜなら、ユニバーサルヘルスカバレッジ(UHC)の取り組みに資する一方で、医療制度の効率性を高めるからである。しかしながら、費用対効果だけでは償還の決定を行うには十分とは言えない。各国は、立法によって裏付けされ、利害関係者の賛同を得、透明性、一貫性、公正性を備えた意思決定のためのそれぞれの状況に応じたプロセスの確立を検討すべきである。費用対効果は、支払った金額に見合う価値があるのかを評価する上で有益なのは疑う余地はない。しかし、こうした費用対効果は、実現可能性や予算への影響などの他の量的指標および公平性などの価値に基づく項目と併せて検討する必要がある(202)。

9.3 公平性に関連する基準

この指針では、支払った金額に対する価値があるのか、つまりワクチン政策に投資する価値があるかどうか重点を置いており、誰が金銭を支払うかではない。目的が公的資金の使い方を決定することである場合、経済評価は健康における優先順位設定に関連する少なくとも 9 つある基準の 1 つにすぎない(229)。費用だけ、つまり潜在的な受益者の介入に対する支払い能力もまた問題となる。優先順位に影響を与える可能性のある他の基準には、水平公平性(平等な状況にある人々に対する平等な扱い)、垂直公平性(問題がより深刻な人々の優先順位を高くすること)、需要の妥当性、国民の受け止め方と要望が含まれる。2 つの基準、介入が公益に資するのか、またはそれが実質的な外部性をもたらすかについては、民間市場ではいずれも効率的に供給され得ないため、公的な介入を正当化するための昔からある根拠である。

公平性、貧困、健康を害したことによる窮乏化のリスクも、優先事項に影響を与える可能性がある。同様に、利用可能な予算にも当てはまり、介入を実行するための費用にどれだけ割り当てができるのかの決定についても影響する。最後に、介入の有効性、つまりどの程度の優先度なのかは、恩恵を受ける対象の人々にとって文化的に適切であるか、または許容範囲であるかどうかで決まる。技術的に言えば、同一の介入でも、対象集団が異なると使用や遵守が異なることがあり、潜在的な結果を完全に達成するには、異なる情報と動機付けが必要になる場合がある。

二つの基準に互換性がないことから、特に効率性と公平性のどちらかを選択するという、難しい選択を迫られることがあるかもしれない。より多くの人々に同じワクチンを投与するよりも新しいワクチンを導入する方が効率的かもしれない。その一方、子供のレベルでの不公平な分配は、新しいワクチンを導入することで、既存の介入ですでにカバーされている子供に真っ先に利益をもたらす可能性を高める結果となる(230)。更に、新しいワクチン接種によってカバーされる集団は、同じ疾病に罹患する可能性があるワクチン接種を受けていない集団とは本質的な違いがあるかもしれない。例えば、より裕福で、都会に住み、教育、宗教、またはワクチン投与を受けられる可能性を高める他のいかなる特徴も異にしているかもしれない。貧困などの不平等さに加え、ワクチンによってカバーされていない集団が、カバーされている集団よりも同等もしくはそれ以上の危険がある限り、費用対効果の結果に関係なく、ユニバーサルカバレッジに向けた動きは、公平性を高める可能性が高い。そのため、分析者には、ワクチンの普及に対する影響を検討し、その導入が公平性にどのような影響を与えるかについて留意するよう求められる。

公平性が社会福祉に固有の目的であると考えられる場合、政策立案者の目的は、全ての人に十分な水準を確保し、不公正や不平等をなくすべく、より幅広い取り組みの観点から理解される社会正義を達成することとなるかもしれない。この場合、政策立案者は公平性のみ、または公平性と効率性を別々に分析することで慎重に検討することができる。後者は、いわゆる拡張費用効果分析(ECEA)(41)を行えば明らかになる。公平性は、人口全体の福祉を最大化するという目標に対する制約と見なすこともできるため、人口全体の効率と公平性の間の相殺を定量化する包括的な分析の枠組みは有効である。これは、医療経済の比較的最近の進歩である分布費用効果分析(DCEA)を使用して明らかにすることができる(231-233)。

9.4 ワクチンの「より幅広い」潜在的利益

ワクチンは大規模で投与されることが多く、乳幼児期に蔓延する感染症に対して効果を示すことが多いため、特殊な分類の医薬品と考えることができる。感染症は短期および長期の健康と不健康への影響をもたらす可能性がある。こうした理由により、ワクチン接種のさまざまな影響の範囲は、

他の医療技術の影響よりも広い場合がある(149)。この項で簡単に説明する利点は、経済評価では無視されることが多く、予防接種の「幅広い」恩恵と呼ばれ、そのような恩恵は従来の医療経済分析の範囲外であることを強調している(25, 51, 52, 234)。

従来の医療経済評価では、ワクチン接種者の健康増進だけでなく、少なくとも避けることのできた直接ヘルスケア費用を含むことは当然である。第3章では、社会の視点に立ち、患者とそのケア提供者に生じる、失われた(生産的な)時間の間接費用の回避も含める必要があることを示しながら、異なった視点について説明を行った。この原則は経済理論においては十分に確立されているが、ほとんどの国はより狭い意味の視点を採用することを好み、ヘルスケア予算の保有者に生じる費用のみが政策に関連すると見なされる。介入による疾病と介護関連の生産性の向上を含めることは、ワクチンに限った問題ではなく、医療経済についてのより幅広い文献で論争の的となっている(235, 236)。第3章で説明したように、この指針は社会の視点に立つことを提唱している。しかし、この指針では政策に適時反映されるように分析を行うには、分析を依頼した意思決定者が指定した視点に立って分析を行うことを分析者に助言している。社会とより狭い視点に立った結果を表示することは、こうした状況での最優良事例と考えられる。第3章では、またワクチンのより広範な経済的影響を組み込むことができるかどうか、これが政策の文脈と首尾一貫しているかどうかを検討することもはっきりと推奨している。

第5章と第6章で説明したように、病原体の伝播性に対するワクチンの潜在的な影響は、ワクチン接種を受けた人とワクチンを受けていない人の両方で、集団レベルでの健康への影響を慎重に検討する必要がある。これらの間接的な感染の依存効果には、暴露リスクの変化が含まれ、年齢による感染のリスク、臨床疾病のリスク、医療資源の使用の変化(入院など)、自然感染の拡大、抗菌剤の使用(およびそれ故の抗菌剤耐性の発生)に変化をもたらす。こうした直接および間接的影響は、一般に長い間ワクチンに起因する現象として認められてきたという事実にもかかわらず、このような間接的影響の一部、つまり集団免疫効果がワクチンの経済評価の一部として頻繁に量化されたのは21世紀に入ってからだった。それでも、集団免疫効果がないモデルよりも強い仮定が通常必要であるため、抗菌剤耐性の低下に対する特定のワクチンの寄与など、こうした間接的な影響のいくつかは、今日まで大部分が量化されていない。診断ツールによって抗生物質のより適切な処方が促され抗菌剤耐性(AMR)が低下する可能性がある一方で、広範囲に提供される肺炎球菌やインフルエンザなどの小児ワクチン接種によって、同じことが起こる可能性を否定することはできない。しかし、医療経済評価では、特定のワクチンの広範囲にわたる使用から得ることができるAMRへの影響が含まれることは稀である(237)。なぜなら、それがワクチン接種からの利益であることは疑いの余地はないが、そうした利益を見積ることは困難であり、正当化は困難なためである(例えば(237)を参照)。

同様に、高い致死率を伴うパンデミックのように、潜在的に破壊的な出来事、例えば国際的な懸念を引き起こす公衆衛生上の緊急事態といったマクロ経済的影響は、めったに定量化されておらず、資金拠出を決定する医療経済評価の一部として考慮されることはほとんどない。こうした定量化によって、壊滅的事態の抑制、または防止に貢献する場合であってもである(46, 238)。第3章では、マクロ経済分析も、この点で政策を導くのに役立つ例外的な可能性として一覧に追加された。

さらに、ワクチン接種による他の利点には、有効で安全なワクチン接種をできる社会に住んでいて、助成金もあることを知り安心することで高まる未使用の価値が含まれている。そして集団免疫によって生成された社会的セイフティーネットは、ワクチン接種によって保護することができない人々(例:免疫不全の患者)のために維持されている。さらに、致命的となりうる疾病に対するワクチン接種を受けたことによる安心感によって、日常的に除外されている使用価値、または積極的な有用性もある(42, 146)。認可されたワクチンによって予防される疾病の数々は、平均して同じワクチンによる悪影響のリスクをはるかに上回るはずではあるものの、こうした心の平安は、ワクチンが100%効果的であり、それを接種された特定の人にとって100%安全かどうか確信を持たないことによって引き起こされる不安による負の効用によって部分的に相殺されてしまう。

ワクチンプログラムを立ち上げ、そして維持することは複雑な事業であるが、この事業は後続のワクチンの導入を含む、ワクチンを提供するために必要な社会制度への様々な予防、治療、または更なる社会的な取り組みを促進することによって、規模と広がりを経済を達成する機会をもたらしてくれる。医療経済評価の対象である場合(239, 240)、このような構造上の利益は(第4章で説明したように)、費用が含まれていても、特定のワクチンプログラムを導入することの価値に起因することはほとんどない。

ワクチン接種による健康増進の結果を評価するとなると、ワクチン接種を受け、健康増進を得た人々から直接結果を得られるのか、ワクチン未接種であっても、集団免疫を通じて健康増進を得た人々から間接的に結果を得られるのか、こうした点は他の多くの予防措置と異なる可能性があると言われている。なぜならそのような恩恵は、多くの人々に、人生の早い時期に一次予防措置の結果として同時に発生するのはよくあることだからである。こうした健康増進はさらなる恩恵をもたらすと主張され、根本的なメカニズムは、以下の例を見れば明らかになる。こうした例は、Jitら(241)や Deogaonkarら(242)によるレビューで他の例とともに考察されている。

- 子供が健康になるほど、学校に通うことができ、授業中で効果的に学ぶことができる。
- 労働者が健康であるほど、肉体的にも精神的にもより恵まれて、仕事を休むことが減り、労働生産性が高まる。コミュニティ全体がより健康になれば、労働者は他者のケアによって、通常活動を阻害されることが減るため、この傾向はより顕著なものとなる。

- 健康の見通しが良くなるほど、出生率や子供 1 人あたりにかける消費と投資に関する家庭での選択肢が増え、女性の労働参加と扶養の割合が改善する。
- 健康の見通しが良くなるほど、引退を控えるようになり、寿命が伸びることで退職までの時間は長くなる。そして、投資と雇用の状況が改善する。

こうした影響の妥当性は、健康の改善から経済成長への繋がりを実証する研究を見れば明らかである(243)。この研究は、成長を実現するための健康への予防措置の重要性を示している。健康改善による富の生産は、健康が富と幸福を生み出し、より多くの健康につながる循環的なプロセスであり、生産性を刺激するものである。ワクチン接種は、低所得国でこうしたプロセスを確立するための主要な役割の 1 つを果たしている可能性が高く、コミュニティや国が成長し、富と健康を生み出し続けている間、その勢いを維持している。しかし、このプロセスには限界利益減少の法則も当てはまる。要約すると、現在実施されている経済評価は、感染症の予防を目的としたあらゆる予防措置の経済全体の利益を過小評価している可能性があり、特に低中所得国では顕著である(25)。また、こうした国々では、健康格差を改善するワクチン接種の再分配を行えば、結果としてより良い平均人口健康につながるだろう(前項も参照)。

こうした定量化が困難な、広範な影響の多くは否定できないように思われるため、政策立案者は、かかる影響が従来の経済評価では考慮されていないことを認識することが重要である。そのようなより広範な影響を推定するためのさらなる研究(例えば(244, 245)を参照)、つまりそうした異なる予防措置に対してどの程度発生するか(例えば、ワクチン/感染症予防と他の予防措置との違いは何なのか?)の研究、そして政策立案者の意識を高めるためのさらなる努力は、たとえ最新手法を適用した経済評価の一部として(まだ)完全に定量化できなくても、政策決定におけるこうした利益のより広い受け入れにつながるであろう。

9.5 財政への影響と複数製品の分析

政策立案者が新しいヘルスケア技術を採用する際の最大のハードルの 1 つは、支払う側の予算、中でもヘルスケア予算に与える影響、特に短期的な影響である。

このガイドの焦点は経済評価であり、財政影響分析のための専用のガイダンスを作成を試みるものではない。なぜなら、主としてこの類の分析がワクチンにおいて異なる可能性は低いためである。これは正に他のヘルスケア技術とは対照的である(34, 36)。しかし、特別に関心のある分野が少なくとも 2 つある。

- 1) 例えば、同じ会社からさまざまな製品(ワクチンを含む)を同時に購入するなど、政府が「パッケージ取引」を提供されている場合、特筆すべき困難が生じる可能性がある。各国が共同(複数製品)経済評価を実行し、決められた制約を前提として、異なる製品と価格の組み合わせの間で相殺を行う必要がある。最も一般的には、額が決まっているヘルスケア予算があげられるだろう(ワクチンの経済分析に関する 2018 年 ISPOR ガイドも参照。同ガイドではこのような制約のある最適化分析を提唱している(10))。製品群の完全多岐にわたる分析が実際に実行されることはほとんどないが、モデルがより高度になり、データの可用性がより詳細で拡張性を増すにつれて、複数の病原体の同時モデル化が行われる。そしてそこから、共同経済評価と財政影響分析が研究者にとってより実現可能になり、政策立案者にとってより受け入れやすく有用になる。
- 2) 新しいワクチンの予想価格の変遷(ほとんどの新しい革新的なヘルスケア技術と同様)は、競争の進展(特許保護の存続期間、でなければより革新的な製品が現れるか、あるいはその両者によって決まる)、疾病負荷(血清型の変異など)、そして世界的な需要(製品とその代替品および補足品の需要)によって決まるので、予測できない部分がある。こうした価格の変化は、時間の経過とともに、特により長い期間(5 年以上)にわたって、費用対効果と予算への影響に大きな影響を与える可能性がある。

9.6 第三者によって作成されたモデルの評価

モデルによる経済評価が政策立案者に提示されるとき、政策立案者は提出されたモデルについて、その仮定の透明性が担保されているのか、どのように検証されているのか、そして不確実性に対処するのかを確認しなければならない。一部のモデルでは異なるアプローチを使用している可能性があるため、その違いを理解し、意思決定者の視点に関する規範的なガイドラインにどの程度一致しているかを理解することが重要である。このガイドラインでは、地域のガイドラインを策定することを推奨する(意思決定者のレベル、例えば国や自治体のレベル)。社会やヘルスケアにおける介入の策定にあたり、全体で一貫した政策を作成できるように規範的な選択がなされる。こうした選択には、その費用と効果やその割引に関連して、処方視点とその範囲を最低限含める必要がある。つまり どの費用と効果を考慮に入れるべきか、あるいは考慮に入れるべきでないか、そして政策立案者がどのようにして各種介入につき時間をかけて比較するかを説明する必要がある。異なるモデルが異なる結論に達した場合、政策立案者は、第 10 章で提供されているチェックリストを各モデルに当てはめて検討することにより、その理由を理解する必要がある。それは、想定されるワクチン価格、有効性、比較対照の選択などによるものか？ 政策立案者は、結果を評価するとき、

モデル策定者のバイアスや利益相反に注意する必要がある。バイアスのかかった結果は、例えば、配布費用、有効期間、QALY または DALY の影響、現対策の価値の低さ(比較対照として)について過度に楽観的な仮定に基づく結果として生じる。したがって、モデルが構造化され、不確実性が処理される方法は、HTA でますます重要性を増してくる。理想的には、全てのパラメータがデータによって定義され、データが存在しない場合、パラメータの分布は高い不確実性を反映する必要がある。モデル比較のための有益なガイドは参照文献から得られる(192)。

9.7 推奨

結果を政策立案者に伝える時は、検討中の重要な要因についても議論すべきである。技術的な問題に加え、このような要因には、公平性に関すること、広範な経済利益について、財政影響などが含まれる。

第 10 章 結論並びに推奨の要約

ワクチンに関する意思決定は、より複雑になってきている。それは、他の競合する医療技術と共に、ワクチンがより高価になってきたためである。新しくより高価な製品が出現することで、多くの国で困難な意思決定に直面している。それらの製品の相対的な費用対効果に関するデータは意思決定において考慮すべき重要な基準の一つである。このガイドは、経済評価に関する一般的なガイドラインの変更を提案するものでなく、単にワクチン接種に関する特有な解釈を示し、伝播性などワクチンで予防可能な疾病に特有な疫学のおよび経済的な特徴に配慮しながら、より厳密な手順を推奨するものである。

ワクチンで予防可能な疾病に関する経済評価は、多くの要因や仮定によって複雑になりがちなので、明確かつ透明なものでなくてはならない。全ての仮定は明確に定義し、正当化される必要がある。方法や仮定の決定には、分析に関する全ての欠点を明確かつ詳細に示す必要がある。

表 17 は、各章で示された推奨をまとめた一覧である。推奨は質問形式で提示されており、分析者が行う評価の質を高めるだけでなく、経済評価の利用者が評価を批判的に吟味できるような構成になっている。表 18 は、予防接種プログラムについての公表済みの経済評価を使って、どのようにチェックリストを使うかの実例を示している。

表 17 予防接種プログラムの経済評価の質を評価するためのチェックリスト

項目	良い事例の決定要因	批判的吟味のための質問
分析の枠組み(第3章)	研究課題は適切に定義され、対象読者が直面する決定に関連し、解決可能な形式で示すべきである。	研究課題は適切に示されているか？
	評価の比較対照は明確に示されるべきである。新規ワクチンに最も関連する比較対照は、現行の対策である。もし、現行の対策が、代替可能な対策と比較して費用対効果に問題がある場合、分析者は他の選択肢も分析に含めるべきである。それには、利用可能な最善の対策、最も費用のかからない対策、何もしないなどの選択肢がある。非ワクチン介入も同じ疾病対策に有効であれば、可能な限り考慮すべきで、現在の対策もしくは他の選択肢として比較対照に含めるべきである。	比較すべき対照群は明確に示されているか？
	経済評価の分析手法は、その妥当性と共に明確に示されるべきである。費用効用分析(効果指標としての DALYs または QALYs を用いる)は好ましい方法として推奨される。一方、検討するワクチンの効果測定に適した指標を用いる費用効果分析(CEA)もまた推奨される。	費用効用分析が行われているか？もし違う場合、その選択は妥当なものか？
	分析の立場は、国レベルの意思決定を行う場合は、その国のガイドラインに従うべきである。それ以外の場合、社会の立場を採用し、誰が便益を得るか、誰が費用負担するかに関係なく、全ての関連する効果と費用を考慮すべきである。ただし、資金提供者(例えば、寄付者や政府)、患者とその家族、その他が負担する費用は区別する。そうすれば、判断をさまざまな意思決定者の視点によって実施できる。	分析の立場は明確か？もし社会もしくは多様な立場が使われている場合、費用や効果は区別され、他の分析の立場を使った場合でも評価できるようになっているか？報告されている費用や効果は、分析の立場と一致しているか？
	研究自体や研究立案者への資金提供組織は明確に示すべきである。	研究自体並びに研究者への資金提供組織は明記されているか？
	時間枠と分析地平は明確に示すべきである。それぞれの期間は、評価されるワクチンのタイプ、介入および対象集団、そして分析に用いるモデルのタイプに依存する。	時間枠並びに分析地平は適切か？
	ワクチンへの資金提供と意思決定者の目的が一致すれば、健康の改善、ヘルスケア費用の削減、短期的な生産性の向上に加えて、より広範な経済的便益を考慮することが可能である。	ヘルスケア費用の削減、短期の生産性向上に加え、健康改善以外のより広範囲の経済利益なども考慮しているか？もしそうなら、それはワクチンへの資金

		提供者や意思決定者の意向に即しているか？
費用 (第4章)	費用推計に使用する方法を明記すること。	費用を推計するための方法は明確に示されているか？
	各代替案で予想される資源利用と単価の概要を記述すること。これには費用計算のための仮定も明確にする必要がある。例えば、代替案の有無による医療サービス利用量や種類などである。また、代替案の利用範囲やそれぞれの推定値とその範囲も含まれる。	各代替案の予想される資源利用並びにその単価はまとめて示されているか？また、その費用を計算するために必要となる仮定は明確になっているか？
	全ての費用を測定する総費用研究は、正確な推計が必要であり、追加の労力を投じる価値がある場合のみ行うことを推奨する。そうでない場合は、WHO-CHOICEによって標準化された推計値を使用する。もしくは、可能であれば既存の国別費用データを利用すること。	費用推計に用いられた情報源は示されているか？
	生産性損失を含む場合、患者とその家族が負担する費用を別途報告すること。本ガイドでは、生産性損失の評価方法がいくつか存在すると説明している。そのため分析者は、特定の方法を選択する理由やその長所と短所を明らかにすること。	生産性損失が推計されている場合、それは分けて報告されているか？それらの関連性は考察されているか？その推計方法は示され、妥当であるか？
	将来の非関連費用は分析に含めないこと。それは、推計することが実際難しいこと、また、所得が異なるという概念的、倫理的問題があるためである。そのため、分析を行う地域の政策立案者がレファレンスケースとしての提示を求めない限り含めないこと。また、こうした費用を含む場合と含まない場合の両方の結果を提示することを推奨する。	将来の非関連医療費は分析に含まれているか？もしそうなら、分析結果を必要とする地域の政策立案者がレファレンスケースとして求めており、その結果は、それらの将来費用を含む場合と含まない場合を区別して示されているか？
	費用は現地通貨単位で報告すること。この場合、直近年を基準として使用し、当該基準年の公式為替レートを用いて米国ドルに換算するか、または地域および世界を比較するために購買力平価(PPP)為替レートを用いて国際ドルに変換することが理想である。	通貨は示されているか？その場合、モデルに使用した通貨や費用はいつの時点のものが、その調整方法や変換方法と共に示されているか？
効果 (第5章)	ワクチンの効果推定は、病原菌の生物学的特性と試験結果より得られた効果が感染性にどう影響するかを考慮しながら、関連論文のシステムティックレビューに可能な限り基づくべきである。	ワクチン効果に関するエビデンスは系統的に選ばれているか？また、それは病原菌の生物学的特性や臨床試験によって推計された有効性が感染性にどう影響するかを考慮しているか？
	ワクチンの効果範囲は、非遵守率を考慮した上でのワクチン接種率(プログラム希望	ワクチンの効果範囲は、ワクチン接種率(非遵守率を考慮)とワ

	に基づく予算希望に応じて)と熱や凍結などによる効果減弱を考慮した上のワクチン効果をかけ合わせて、可能な限り計算すべきである。	ワクチン効果(熱や凍結による効果減弱を考慮)をかけ合わせて計算しているか？
	ワクチンによる集団効果(影響)は、ワクチンプログラムの直接的、間接的な効果に関する経験的根拠に基づいて可能な限り計算すべきである。そして数理モデルによる確認が必要である(第6章参照)。	ワクチンの集団効果(影響)は、ワクチンプログラムの直接並びに間接効果の経験的証拠に基づき計算されているか？そして、それは数理モデルに組み込まれているか？
	もしワクチンによる副反応が、分析結果に大きな影響を与える可能性がある場合には、費用と効果の両方において分析に含めるべきである。影響の大きさは、ワクチン接種によって起こり得る結果とその重症度による。	ワクチンによる副反応は分析結果に大きな影響を与えるものか？その場合、費用と効果の分析の両方に含まれているか？
	臨床研究から推測されるワクチン効果の持続性は、ワクチンプログラムの効果や費用対効果に影響するので、感染防御期間は、出来るだけデータに基づき、透明性を担保して決定し、感度分析によって確認すべきである(第8章参照)。	ワクチンによる効果持続期間は、データに基づき、透明性を担保し、感度分析など不確実性の確認項目になっているか？
	疾病負荷についての推計は、臨床指標である感染者数、死亡者数、生存期間(YLL)などで示すべきである。更に、障害生存年数(YLD)や健康関連生活の質が低下した状態での生存年数は有益なので、疾病負荷の最終指標として推奨されている障害調整生命年(DALY)や質調整生存年(QALY)の損失を推計することも必要である。	疾病負荷の推計に、感染者数、死亡者数、生存期間(YLL)などの臨床指標が使われているか？疾病負荷の最終指標である障害調整生命年(DALY)や質調整生存年(QALY)の損失は推計されているか？
	仮に QALY を計算するための重み付け情報がない場合は、費用効用分析に DALY を使うことが推奨される。	もし、適切な QALY の重み付けが使えない場合、費用効用分析に DALY が使われているか？
	DALY を使って費用効用分析を行う場合、QALY のように社会の重み付け(年齢による重み付けなど)を使うべきでない。ただし、政策立案者が使用すべきと明確に指示している場合はその限りでない。	DALY が費用効用分析に使われる場合、年齢による重み付けなど、社会の重みづけを使っていないか？使う場合は、政策立案者によって、それを使用することが好ましいと推奨されているか？
モデル分析(第6章)	モデル構造並びに明示的・非明示的な仮定が明確に示されているよう透明性が大切である。	
	ワクチン接種により感受性者の感染力が変化する可能性が低い場合、あるいは、間接的効果が全体的に悪影響を及ぼす可能性	モデル構造や仮定(明示的・非明示的)は明確に示されているか？

	<p>がない場合に保守的な推定を行うための手段として静的でなければならない。</p> <p>ワクチン接種により感受性者の感染力を変化させる可能性が高い場合、または、静的モデルでは保守的な推定を行うことができない可能性がある場合、もしくは、静的モデルによる保守的な推定に関して意思決定者が好ましいと捉えられない結果となる場合、動的でなければならない。</p> <p>病原体の伝播過程において偶然性が重要な役割を果たしている場合、確率論的でなければならない。</p>	
	<p>モデルは妥当でなくてははいけない。バリデーションの多くの側面(検証、校正、表面的妥当性、予測可能性)において、可能な限り妥当性の検証をしなければならない。</p>	<p>モデルタイプ(静的、動的、確率論的)は明確に示され、感染力の変化や伝播過程の偶然性を鑑み妥当なものか？モデルの利点や欠点は議論されているか？</p>
割引 (第7章)	<p>(地域の意志決定者が役立てるための評価であれば)最初はその国の割引率を使って費用と効果を割り引く。そして、WHOが提唱している(i)基本では消費は3%、健康は0%の割引、そして(ii)健康と消費の両方について3%の割引を使う。</p>	<p>割引率は明確で妥当なものか？WHOの推奨である i) 費用は3%、健康は0%の割引率(基本ケース)もしくは ii)健康も費用も両方3%の割引率が使われているか？</p>
不確実性 (第8章)	<p>分析者は、分析で考慮した(考慮しなかった)全ての不確実性に関する詳しい説明が必要である。そして、不確実性をどのように考慮したかの合理的な説明と、不確実性を考慮できない理由付けが必要である。</p>	<p>考慮されていない全ての既知の不確実性は可能な限り正当に説明されているか？</p>
	<p>方法論的な不確実性はシナリオ分析によって、モデルやパラメータに関しての不確実性は確率論的な方法で確認することが好ましい。もし特定のモデルやパラメータについてもシナリオ分析が妥当と考えるなら、その正当な理由が必要である。</p>	<p>方法論的な不確実性はシナリオ分析で、モデルやパラメータの不確実性は確率論的感度分析で確認されているか？</p>
	<p>分析者は、少なくとも最善最悪のシナリオ分析、可能であれば全てのパラメータを変化させた確率論的感度分析によって、可能性のある全範囲での費用対効果の結果を示すこと。</p>	<p>可能性のある費用対効果の結果全てが示されているか？好ましくは確率論的に、少なくとも最善最悪のシナリオ分析によって示されているか？</p>
	<p>支払意思額の範囲内で費用対効果が最も好ましい対策は、期待される(または平均の)純便益が最も高いものとする。</p>	<p>介入は、最も費用対効果に優れ、平均純便益が高いものが選択されているか？</p>

	分析者は、支払意思額の範囲における費用対効果を示すべきである(地域の嗜好に応じて)。	結果は支払意思額の全範囲で示されているか？
	分析者は、少なくとも、割引率、ワクチンの効果(未知もしくは不確定なもの)、疾病の発症率(必要であれば合併症も含む)、致死率(発症した疾病による死亡)、ワクチン価格については、感度分析を行うこと。	割引率、ワクチンの効果(不明もしくは不確実な場合)、発症率(必要なら合併症を含む)、感染者の死亡率、ワクチン費用について感度分析は行っているか？
	分析者は、より広い視野に基づいて結果を解釈するために、同国もしくは類似国で実施された他の経済評価の結果と、購買力やイン플레이ションを調整した上で、比較すること。	分析結果は、同国もしくは類似国で実施された他の経済評価の結果と比較しているか？
その他 (第9章)	結果を政策立案者に伝える時は、検討中の重要な要因についても議論すべきである。技術的な問題に加え、このような要因には、公平性に関すること、広範な経済利益について、財政影響などが含まれる。	他の重要な要因についても考察されているか？
結論	研究課題に対する結果は示されるべきである。	研究課題には答えているか？
	結論はデータを示した上で、行われるべきである。	結論は、データを示した上で、述べられているか？
	結論には、適切な補足説明が必要である。	結論には、適切な補足説明が添えられているか？

表 18 Antillon らの論文(文献 246)に対するチェックリストを用いた批判的吟味
(はい、いいえ、一部、不明、該当しないの 5 択で回答する)

項目	批判的吟味のための質問	答え
分析の枠組み(第 3 章)	研究課題は適切に示されているか?	はい、研究課題は感染率の異なる 3 つの都市(インドのデリーとコルカタ、ケニアのナイロビ)並びに 2 つの郊外地域(ケニアのルワック、ベトナムのドンタップ)において実施する 5 種類の腸チフスワクチン(TCV)接種対策の費用対効果を評価することである(3506-7 頁)。
	比較すべき対照群は明確に示されているか?	はい、次の 5 つである(3507 頁)。 1)9 ヶ月時点での定期接種とそれに個人を対象にした 1 回の追加接種キャンペーンを行う。 2)9 ヶ月から 5 歳までを対象 3)9 ヶ月から 15 歳までを対象 4)9 ヶ月から 25 歳までを対象 5)9 ヶ月以後の全ての年齢対象
	費用効用分析が行われているか?もし違う場合、その選択は妥当なものか?	はい、DALY を健康結果として使用している。ただし、費用効用分析とは特に言及していない。
	分析の立場は明確か?もし社会もしくは多様な立場が使われている場合、費用や効果は区別され、他の分析の立場を使った場合でも評価できるようになっているか?報告されている費用や効果は、分析の立場と一致しているか?	はい、保健・医療支払者の視点で、ケアを求める個人での DALY 減少並びに保健医療で生じる直接費用とワクチン費用のみを分析に含んでいる(3507 頁)。
	研究自体並びに研究者への資金提供組織は明記されているか?	はい、2.5 節「資金提供者の役割」がある(3513 頁)
	時間枠並びに分析地平は適切か?	はい、分析期間は 10 年に設定。ただし、理由は書かれていない。
	ヘルスケア費用の削減、短期の生産性向上に加え、健康改善以外のより広範囲の経済利益なども考慮しているか?もしそうなら、それはワクチンへの資金提供者や意思決定者の意向に即しているか?	該当しない
費用(第 4 章)	費用を推計するための方法は明確に示されているか?	はい、添付資料 6
	各代替案の予想される資源利用並びにその単価はまとめて示されているか?ま	はい、既存研究のデータを二次的に利用している。(3508 頁、3510 頁、添付資料 6)

	た、その費用を計算するために必要となる仮定は明確になっているか？	
	費用推計に用いられた情報源は示されているか？	はい、各国の費用データを出来る限り使用している。それ以外はWHO-CHOICE ツールに基づく入院並びに外来利用の単価を使って各国の費用に転換しているか、仮定している。(3508 頁、3510 頁、添付資料 6)
	生産性損失が推計されている場合、それは分けて報告されているか？それらの関連性は考察されているか？その推計方法は示され、妥当であるか？	該当しない
	将来の非関連医療費は分析に含まれているか？もしそうなら、分析結果を必要とする地域の政策立案者がレファレンスケースとして求めており、その結果は、それらの将来費用を含む場合と含まない場合を区別して示されているか？	該当しない
	通貨は示されているか？その場合、モデルに使用した通貨や費用はいつの時点のものかが、その調整方法や変換方法と共に示されているか？	はい、2015 年時点の国際ドルを使用している。(3507 頁) 詳細は添付資料 6 に記載あり。
効果 (第5章)	ワクチン効果に関するエビデンスは系統的に選ばれているか？ また、それは病原菌の生物学的特性や臨床試験によって推計された有効性が感染性にどう影響するかを考慮しているか？	一部、腸チフスワクチンに関する有効性研究の一覧は添付資料4にある。
	ワクチンの効果範囲は、ワクチン接種率(非遵守率を考慮)とワクチン効果(熱や凍結による効果減弱を考慮)を掛け合わせて計算しているか？	なし
	ワクチンの集団効果(影響)は、ワクチンプログラムの直接並びに間接効果の経験的証拠に基づき計算されているか？そして、それは数理モデルに組み込まれているか？	一部、ワクチン有効性のパラメータは数理モデルを使った推計を行っている(添付資料4)。ワクチン接種計画の直接効果と間接効果は疾病拡散の数理モデルによって説明している。
	ワクチンによる副反応は分析結果に大きな影響を与えるものか？その場合、費用と効果の分析の両方に含まれているか？	いいえ、最新のエビデンスによると新規の腸チフスワクチンには重篤な副反応がないと考えられている。
	ワクチンによる効果持続期間は、データに基づき、透明性を担保し、感度分析など不確実性の確認項目になっているか？	一部、数理モデルに長期のワクチン有効性を予測して予防持続期間を推計している。これは明確に追加資料4で説明してある。減衰率に関する不確実性は確率的感度分析にて確認しているが、それ

		以上のシナリオ分析は行っていない。
	疾病負荷の推計に、感染者数、死亡者数、生存期間(YLL)などの臨床指標が使われているか？疾病負荷の最終指標である障害調整生命年(DALY)や質調整生存年(QALY)の損失は推計されているか？	はい、感染者数、入院数、死亡者数、生存期間減少、障害生存年数、障害調整生存年(DALY)が示されている。(表 2)
	もし、適切な QALY の重み付けが使えない場合、費用効用分析に DALY が使われているか？	はい、障害調整生存年(DALY)が費用効用分析に使われている。
	DALY が費用効用分析に使われる場合、年齢による重み付けなど、社会の重みづけを使っていないか？使う場合は、政策立案者によって、それを使用することが好ましいと推奨されているか？	いいえ、障害調整生存年(DALY)は社会の重み付けとは関係ない。
モデル分析 (第6章)	モデル構造や仮定(明示的・非明示的)は明確に示されているか？	はい、参考資料1
	モデルタイプ(静的、動的、確率論的)は明確に示され、感染力の変化や伝播過程の偶然性を鑑み妥当なものか？モデルの利点や欠点は議論されているか？	はい、チフス感染は年齢で層別したコンパートメントモデルを使って集団での接種が増えた場合の感染率低下を説明している(集団免疫)。(3507 頁、3511 頁)モデルの利点と弱点について考察している。(3511 頁、3513 頁)
	モデルは妥当なものか？その場合、妥当性の確認はなされているか？	一部、5 箇所を観察された腸チフスの発生率をモデルは適切に予測している。
割引 (第7章)	割引率は明確で妥当なものか？WHO の推奨である i) 費用は3%、健康は0%の割引率(基本ケース)もしくは ii)健康も費用も両方3%の割引率が使われているか？	はい、ゲイツ標準ケース(Gates Reference Case)に従い、費用と DALY の両方を年率 3%で割引している。
	考慮されていない全ての既知の不確実性は可能な限り正当に説明されているか？	いいえ
不確実性 (第8章)	方法論的な不確実性はシナリオ分析で、モデルやパラメータの不確実性は確率論的感度分析で確認されているか？	一部、衛生状態の改善、治療や隔離能力の拡大など、分析期間における腸チフス発生率に影響する不確実性については説明されていないが、考察されている。(3513 頁)
	可能性のある費用対効果の結果全てが示されているか？好ましくは確率論的に、少なくとも最善最悪のシナリオ分析によって示されているか？	一部、パラメータの不確実性は確率的感度分析で確認されている。(3507 頁) しかし、方法やモデルに関する不確実性は考慮されていない。

	介入は、最も費用対効果に優れ、平均純便益が高いものが選択されているか？	はい(3510-11 頁)
	結果は支払意思額の全範囲で示されているか？	はい(3509 頁)
	割引率、ワクチンの効果(不明もしくは不確実な場合)、発症率(必要なら合併症を含む)、感染者の死亡率、ワクチン費用について感度分析は行っているか？	はい(3509 頁と図 3)
	分析結果は、同国もしくは類似国で実施された他の経済評価の結果と比較しているか？	はい、ただし、割引率は行われていない。
	他の重要な要因についても考察されているか？	はい、しかし、デリーとコルカタでは 2 歳未満の幼児が対象外の他種ワクチンの研究結果と比較している。
その他 (第9章)	研究課題には答えているか？	一部、考慮されていない3つの技術的事項は介入に関する支払い意思額(WTP)を引き上げるだろうと考察されていた。それら3つは、発生率の高い都会のスラム地域だけが含まれていたこと、腸チフスの発生率は時間とともに変化すること、新型ワクチン(TCV)には副反応は発生しないと仮定していること、である。
結論	結論は、データを示した上で、述べられているか？	はい(3511 頁)
	結論には、適切な補足説明が添えられているか？	はい(3511 頁)
	研究課題は適切に示されているか？	はい、いくつかのパラメータ(生年月日、効果、治療費など)に関して重大な不確実性があるが、それは大きな影響はないとされている。(3511-13 頁)

引用文献

- 1) Global Vaccine Action Plan 2011–2020: World Health Organization; 2013 (https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/, accessed 14 October 2019).
- 2) Midterm review of the global vaccine action plan: Strategic Advisory Group of Expert on Immunization (SAGE). Geneva: World Health Organization; 2016 (https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/SAGE_GVAP_Assessment_Report_2016_EN.pdf, accessed 14 October 2019).
- 3) Vaccine Introduction Guidelines. Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. Geneva: World Health Organization; 2005 (https://www.who.int/immunization/hpv/plan/vaccine_introduction_guidelines_who_2005.pdf, accessed 14 October 2019).
- 4) Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme: from decision to implementation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111548/1/9789241506892_eng.pdf, accessed 14 October 2019).
- 5) WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. Geneva: World Health Organization; 2008 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69981/WHO_IVB_08.14_eng.pdf, accessed 14 October 2019).
- 6) Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M et al. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 2016;316(10):1093–103. Epub 2016/09/14. doi: 10.1001/jama.2016.12195. PubMed PMID: 27623463.
- 7) The Gates Reference Case: What it is, why it's important, and how to use it. Bill and Melinda Gates Foundation. Methods for Economic Evaluation Project (MEEP). A partnership between Bill and Melinda Gates Foundation, NICE International, the Health Intervention and Technology Assessment Program (Thailand), and the University of York, Centre for Health Economics; 2014 (<https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-International/projects/Gates-Referencecase-what-it-is-how-to-use-it.pdf>, accessed 14 October 2019).
- 8) Wilkinson T, Sculpher MJ, Claxton K, Revill P, Briggs A, Cairns JA et al. The international decision support initiative reference case for economic evaluation: an aid to thought. *Value Health*. 2016;19(8):921–8. Epub 2016/12/19. doi: 10.1016/j.jval.2016.04.015. PubMed PMID: 27987641.
- 9) Guidance on the economic evaluation of influenza vaccination. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250086/WHO-IVB-16.05-eng.pdf>, accessed 14 October 2019).
- 10) Mauskopf J, Standaert B, Connolly MP, Culyer AJ, Garrison LP, Hutubessy R et al. Economic analysis of vaccination programs: an ISPOR Good Practices for Outcomes

Research Task Force Report. *Value Health*. 2018;21(10):1133–49. Epub 2018/10/14. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.005. PubMed PMID: 30314613

11) Ramaekers BL, Joore MA, Grutters JP. How should we deal with patient heterogeneity in economic evaluation: a systematic review of national pharmacoeconomic guidelines. *Value Health*. 2013;16(5):855–62. Epub 2013/08/21. doi: 10.1016/j.jval.2013.02.013. PubMed PMID: 23947981.

12) Guide to the methods of technology appraisal 2013. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013 (<https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>, accessed 14 October 2019).

13) Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada, 3rd edition. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006 (https://www.cadth.ca/media/pdf/186_EconomicGuidelines_e.pdf, accessed 14 October 2019).

14) Guide for the economic evaluation of health technologies: Croatia. In: Agency for Quality and Accreditation in Health Care, Department for Development, Research and Health Technology Assessment. *The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting*, 1st edition Zagreb, February 2011 (http://aaz.hr/sites/default/files/hrvatske_smjernice_za_procjenu_zdravstvenih_tehnologija.pdf, accessed 14 October 2019).

15) Guideline for economic evaluations in healthcare. Netherlands: National Health Care Institute (ZIN); 2016 (https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/Netherlands_Guideline_for_economic_evaluations_in_healthcare.pdf, accessed 14 October 2019).

16) Guidelines for health technology assessment in Thailand, 2nd edition. *J Med Assoc Thai*. 2014;97 Suppl 5:S4–9. PubMed PMID: 24964693.

17) Guidelines for pharmacoeconomic submissions. Country/Region: South Africa. National Department of Health; 2013 (https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/PEGazette_February2013_SouthAfrica.pdf, accessed 14 October 2019).

18) Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Ver. 4.3). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; 2008 (<https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/Australia-Guidelines-for-preparingsubmissions-to-the-Pharmaceutical-Benefits-Advisory-Committee-2008.pdf>, accessed 14 October 2019).

19) Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica [Methodological Guidelines: Economic Evaluation of Health Technologies]. Brazil Ministry of Health; 2014 (in Portuguese) (https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/Avaliacao_Economica_Brazil2014.pdf, accessed 14 October 2019).

20) Ultsch et al. Methods for health economic evaluation of vaccines and immunization decision frameworks: a consensus framework from a European Vaccine Economics Community. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(3):227–44. Epub 2015/10/20. doi: 10.1007/s40273-015-0335-2. PubMed PMID: 26477039. PubMed Central PMCID: PMC4766233.

- 21) Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) – explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health*. 2013; 16(2):231–50. Epub 2013/03/30. doi: 10.1016/j.jval.2013.02.002. PubMed PMID: 23538175.
- 22) Bilcke J, Beutels P, Brisson M, Jit M. Accounting for methodological, structural, and parameter uncertainty in decision-analytic models: a practical guide. *Med Decis Making*. 2011;31(4):675–92. Epub 2011/06/10. doi: 10.1177/0272989X11409240. PubMed PMID: 21653805.
- 23) Mohiuddin S, Payne K, Fenwick E, O'Brien K, Bruce I. A model-based cost-effectiveness analysis of a grommets-led care pathway for children with cleft palate affected by otitis media with effusion. *Eur J Health Econ*. 2015;16(6):573–87. Epub 2014/06/08. doi: 10.1007/s10198-014-0610-8. PubMed PMID: 24906214.
- 24) Minelli C, Baio G. Value of information: a tool to improve research prioritization and reduce waste. *Plos Med*. 2015;12(9):e1001882. Epub 2015/09/30. doi: 10.1371/journal.pmed.1001882. PubMed PMID: 26418866. PubMed Central PMCID: PMC4587808.
- 25) Jit M, Hutubessy R, Png ME, Sundaram N, Audimulam J, Salim S et al. The broader economic impact of vaccination: reviewing and appraising the strength of evidence. *BMC Med*. 2015;13:209. Epub 2015/09/04. doi: 10.1186/s12916-015-0446-9. PubMed PMID: 26335923. PubMed Central PMCID: PMC4558933.
- 26) Drummond M, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4th edition. Oxford: Oxford University Press; 2015.
- 27) Keogh-Brown MR, Smith RD, Edmunds JW, Beutels P. The macroeconomic impact of pandemic influenza: estimates from models of the United Kingdom, France, Belgium and The Netherlands. *Eur J Health Econ*. 2010;11(6):543–54. Epub 2009/12/10. doi: 10.1007/s10198-009-0210-1. PubMed PMID: 19997956.
- 28) Smith RD, Keogh-Brown MR, Barnett T, Tait J. The economy-wide impact of pandemic influenza on the UK: a computable general equilibrium modelling experiment. *BMJ*. 2009;339:b4571. Epub 2009/11/21. doi: 10.1136/bmj.b4571. PubMed PMID: 19926697. PubMed Central PMCID: PMC4558933.
- 29) Walker D, Fox-Rushby JA. Economic evaluation of communicable disease interventions in developing countries: a critical review of the published literature. *Health Econ*. 2000;9(8):681–98. Epub 2001/01/04. PubMed PMID: 11137950.
- 30) Neumann PJ, Thorat T, Shi J, Saret CJ, Cohen JT. The changing face of the cost-utility literature, 1990–2012. *Value Health*. 2015;18(2):271–7. Epub 2015/03/17. doi: 10.1016/j.jval.2014.12.002. PubMed PMID: 25773562.
- 31) Neumann PJ, Greenberg D, Olchanski NV, Stone PW, Rosen AB. Growth and quality of the cost-utility literature, 1976–2001. *Value Health*. 2005;8(1):3–9. Epub 2005/04/22. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.04010.x. PubMed PMID: 15841889.

- 32) Mauskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: review of the state of the art. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2005;5(1):65–79. Epub 2005/02/01. doi: 10.1586/14737167.5.1.65. PubMed PMID: 19807561.
- 33) Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices – budget impact analysis. *Value Health.* 2007;10(5):336–47. Epub 2007/09/25. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x. PubMed PMID: 17888098
- 34) Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health.* 2014;17(1):5–14. Epub 2014/01/21. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.2291. PubMed PMID: 24438712.
- 35) WHO-UNICEF Guidelines for comprehensive multi-year planning for immunization. Update September 2013. Geneva: World Health Organization; 2014 (WHO/IVB/14.01; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/100618/WHO_IVB_14.01_eng.pdf, accessed 14 October 2019).
- 36) Carvalho N, Jit M, Cox S, Yoong J, Hutubessy RCW. Capturing budget impact considerations within economic evaluations: a systematic review of economic evaluations of rotavirus vaccine in low- and middle-income countries and a proposed assessment framework. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(1):79–90. Epub 2017/09/15. doi: 10.1007/s40273-017-0569-2. PubMed PMID: 28905279. PubMed Central PMCID: PMC5775390.
- 37) Jit M, Hutubessy R. Methodological challenges to economic evaluations of vaccines: is a common approach still possible? *Appl Health Econ Health Policy.* 2016;14(3):245–52. Epub 2016/02/03. doi: 10.1007/s40258-016-0224-7. PubMed PMID: 26832145. PubMed Central PMCID: PMC4871927.
- 38) Coast J. Is economic evaluation in touch with society's health values? *BMJ.* 2004;329(7476):1233–6. Epub 2004/11/20. doi: 10.1136/bmj.329.7476.1233. PubMed PMID: 15550430. PubMed Central PMCID: PMC529373.
- 39) Marsh K, M IJ, Thokala P, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z et al. Multiple criteria decision analysis for health care decision making – emerging good practices: report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health.* 2016;19(2): 125–37. Epub 2016/03/30. doi: 10.1016/j.jval.2015.12.016. PubMed PMID: 27021745.
- 40) Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z et al. Multiple criteria decision analysis for health care decision making – an introduction: report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health.* 2016;19(1): 1–13. Epub 2016/01/23. doi: 10.1016/j.jval.2015.12.003. PubMed PMID: 26797229.
- 41) Verguet S, Kim JJ, Jamison DT. Extended cost-effectiveness analysis for health policy assessment: a tutorial. *Pharmacoeconomics.* 2016;34(9):913–23. Epub 2016/07/05. doi: 10.1007/s40273-016-0414-z. PubMed PMID: 27374172. PubMed Central PMCID: PMC4980400.
- 42) Luyten J, Beutels P. The social value of vaccination programs: beyond cost-effectiveness. *Health Aff (Millwood).* 2016;35(2):212–8. Epub 2016/02/10. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1088. PubMed PMID: 26858372.

- 43) Meeyai A, Praditsitthikorn N, Kotirum S, Kulpeng W, Putthasri W, Cooper BS et al. Seasonal influenza vaccination for children in Thailand: a cost-effectiveness analysis. *Plos Med*. 2015;12(5):e1001829; Epub 2015/05/27. doi: 10.1371/journal.pmed.1001829. PubMed PMID: 26011712. PubMed Central PMCID: PMC4444096.
- 44) Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Brenzel L, Walker DG. Return on investment from childhood immunization in low- and middle-income countries, 2011–2020. *Health Aff (Millwood)*. 2016;35(2):199–207. Epub 2016/02/10. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1086. PubMed PMID: 26858370.
- 45) van de Wetering EJ, Stolk EA, van Exel NJ, Brouwer WB. Balancing equity and efficiency in the Dutch basic benefits package using the principle of proportional shortfall. *Eur J Health Econ*. 2013;14(1):107–15. Epub 2011/08/27. doi: 10.1007/s10198-011-0346-7. PubMed PMID: 21870179. PubMed Central PMCID: PMC3535361.
- 46) Beutels P, Edmunds WJ, Smith RD. Partially wrong? Partial equilibrium and the economic analysis of public health emergencies of international concern. *Health Econ*. 2008;17(11):1317–22. Epub 2008/02/05. doi: 10.1002/hec.1339. PubMed PMID: 18246542.
- 47) Cantor SB, Ganiats TG. Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(6):517–22. Epub 1999/07/17. PubMed PMID: 10408990.
- 48) Tan-Torres-Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB et al. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization; 2003 (<https://www.who.int/choice/book/>, accessed 14 October 2019).
- 49) Lieu TA, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breiman RF et al. Projected costeffectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA*. 2000;283(11):1460–8. Epub 2000/03/25. PubMed PMID: 10732936.
- 50) Carrat F, Lavenu A, Cauchemez S, Deleger S. Repeated influenza vaccination of healthy children and adults: borrow now, pay later? *Epidemiol Infect*. 2006;134(1):63–70. Epub 2006/01/18. doi: 10.1017/S0950268805005479. PubMed PMID: 16409652. PubMed Central PMCID: PMC2870374.
- 51) Bloom DE, Brenzel L, Cadarette D, Sullivan J. Moving beyond traditional valuation of vaccination: Needs and opportunities. *Vaccine*. 2017;35 Suppl 1:A29–A35. Epub 2016/12/27. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.001. PubMed PMID: 28017436.
- 52) Barnighausen T, Bloom DE, Cafiero ET, O'Brien JC. Economic evaluation of vaccination: capturing the full benefits, with an application to human papillomavirus. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 5:70–6. Epub 2012/08/14. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03977.x. PubMed PMID: 22882176.
- 53) Park M, Jit M, Wu JT. Cost-benefit analysis of vaccination: a comparative analysis of eight approaches for valuing changes to mortality and morbidity risks. *BMC Med*. 2018;16(1):139. Epub 2018/09/06. doi: 10.1186/s12916-018-1130-7. PubMed PMID: 30180901. PubMed Central PMCID: PMC6123970.
- 54) Expanded programme on immunization: Costing guidelines. Geneva: World Health Organization; 1979 (WHO/EPI/GEN79/5).

- 55) Kou U. Guidelines for estimating costs of introducing new vaccines into the national immunization system. Geneva: World Health Organization; 2002 (<https://archives.who.int/vaccines-documents/DocsPDF02/www665.pdf>, accessed 14 October 2019).
- 56) Adam T, Koopmanschap MA, Evans DB. Cost-effectiveness analysis: can we reduce variability in costing methods? *Int J Technol Assess Health Care*. 2003;19(2):407–20. Epub 2003/07/17. PubMed PMID: 12862197.
- 57) Hutton G, Baltussen R. Cost valuation in resource-poor settings. *Health Policy Plan*. 2005;20(4):252–9. Epub 2005/06/21. doi: 10.1093/heapol/czi025. PubMed PMID: 15965037.
- 58) Little M, Mirrlees J. *Manual of Industrial Project Analysis in Developing Countries*. Paris: Development Centre of the Organisation for Economic Cooperation and Development; 1969.
- 59) Turner H, Lauer J, Xuan Tran B, Teerawattananon Y, Jit M. Adjusting for inflation and currency changes within health economic studies. *Value Health*. 2019;22(9):1026–1032. doi:10.1016/j.jval.2019.03.021.
- 60) Wolfson LJ, Gasse F, Lee-Martin SP, Lydon P, Magan A, Tibouti A et al. Estimating the costs of achieving the WHO-UNICEF Global Immunization Vision and Strategy, 2006–2015. *Bull World Health Organ*. 2008;86(1):27–39. Epub 2008/02/01. PubMed PMID: 18235887. PubMed Central PMCID: PMCPMC2647343.
- 61) Pecenka C, Munthali S, Chunga P, Levin A, Morgan W, Lambach P et al. Maternal influenza immunization in Malawi: Piloting a maternal influenza immunization program costing tool by examining a prospective program. *PLoS One*. 2017;12(12):e0190006. Epub 2017/12/28. doi: 10.1371/journal.pone.0190006. PubMed PMID: 29281710. PubMed Central PMCID: PMCPMC5744963.
- 62) Hutubessy R, Levin A, Wang S, Morgan W, Ally M, John T et al. A case study using the United Republic of Tanzania: costing nationwide HPV vaccine delivery using the WHO Cervical Cancer Prevention and Control Costing Tool. *BMC Med*. 2012; 10:136. Epub 2012/11/14. doi: 10.1186/1741-7015-10-136. PubMed PMID: 23146319; PubMed Central PMCID: PMCPMC3520749.
- 63) Botwright S, Holroyd T, Nanda S, Bloem P, Griffiths UK, Sidibe A et al. Experiences of operational costs of HPV vaccine delivery strategies in Gavi-supported demonstration projects. *PLoS One*. 2017;12(10):e0182663. Epub 2017/10/11. doi: 10.1371/journal.pone.0182663. PubMed PMID: 29016596. PubMed Central PMCID: PMCPMC5634534.
- 64) Jit M, Hutubessy R, Png ME, Sundaram N, Audimulam J, Salim S et al. The broader economic impact of vaccination: reviewing and appraising the strength of evidence. *BMC Med*. 2015;13:209. doi: 10.1186/s12916-015-0446-9.
- 65) Meltzer D. Accounting for future costs in medical cost-effectiveness analysis. *J Health Econ*. 1997;16(1):33–64. Epub 1997/01/07. PubMed PMID: 10167344.
- 66) van Baal P, Meltzer D, Brouwer W. Future costs, fixed healthcare budgets, and the decision rules of cost-effectiveness analysis. *Health Econ*. 2016;25(2):237–48. Epub 2014/12/24. doi: 10.1002/hec.3138. PubMed PMID: 25533778.

- 67) Wiseman V, Conteh L, Matovu F. Using diaries to collect data in resource-poor settings: questions on design and implementation. *Health Policy Plan.* 2005;20(6): 394–404. Epub 2005/09/27. doi: 10.1093/heapol/czi042. PubMed PMID: 16183737.
- 68) Koopmanschap MA, Rutten FF, van Ineveld BM, van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ.* 1995;14(2):171–89. Epub 1995/05/08. PubMed PMID: 10154656.
- 69) Kigozi J, Jowett S, Lewis M, Barton P, Coast J. Estimating productivity costs using the friction cost approach in practice: a systematic review. *Eur J Health Econ.* 2016 Jan;17(1):31–44. doi: 10.1007/s10198-014-0652-y. Epub 2014 Nov 12. Review. PubMed PMID: 25387561.
- 70) Tang K. Estimating productivity costs in health economic evaluations: a review of instruments and psychometric evidence. *Pharmacoeconomics.* 2015 Jan;33(1):31–48. doi: 10.1007/s40273-014-0209-z. Review. PubMed PMID: 25169062.
- 71) Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics.* 2013 Jul;31(7):537–49. doi:10.1007/s40273-013-0056-3. Review. PubMed PMID: 23620213.
- 72) Grosse SD, Pike J, Soelaeman R, Tilford JM. Quantifying Family Spillover Effects in Economic Evaluations: Measurement and Valuation of Informal Care Time. *Pharmacoeconomics.* 2019 Apr;37(4):461–473. doi: 10.1007/s40273-019-00782-9. PubMed PMID: 30953263. PubMed Central PMCID: PMC6529092.
- 73) Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Stack ML, Sinha A et al. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001–2020. *Bull World Health Organ.* 2017 Sep 1;95(9):629–638. Epub 2017 Jun 27. doi: 10.2471/BLT.16.178475. PubMed PMID: 28867843. PubMed Central PMCID: PMC5578376.
- 74) Brenzel L, Schutte C, Gogvadze K, Valdez W, Le Gargasson JB, Guthrie T. EPIC studies: governments finance, on average, more than 50 percent of immunization expenses, 2010–11. *Health Aff (Millwood).* 2016;35(2):259–65. Epub 2016/02/10. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1121. PubMed PMID: 26858378.
- 75) Brenzel L, Young D, Walker DG. Costs and financing of routine immunization: approach and selected findings of a multi-country study (EPIC). *Vaccine.* 2015;33 Suppl 1:A13–20. Epub 2015/04/29. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.12.066. PubMed PMID: 25919153.
- 76) Elbasha EH, Messonnier ML. Cost-effectiveness analysis and health care resource allocation: decision rules under variable returns to scale. *Health Econ.* 2004;13(1):21–35. Epub 2004/01/16. doi: 10.1002/hec.793. PubMed PMID: 14724891.
- 77) Over M. The effect of scale on cost projections for a primary health care program in a developing country. *Soc Sci Med.* 1986;22(3):351–60. Epub 1986/01/01. PubMed PMID: 3083511.
- 78) Valdmanis V, Walker D, Fox-Rushby J. Are vaccination sites in Bangladesh scale efficient? *Int J Technol Assess Health Care.* 2003;19(4):692–7. Epub 2004/04/21. PubMed PMID: 15095775.

- 79) Fine PEM. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev.* 1994;15: 265–302. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036121. PubMed PMID: 8174658.
- 80) Elbasha EH, Gumel AB. Theoretical assessment of public health impact of imperfect prophylactic HIV-1 vaccines with therapeutic benefits. *Bull Math Biol.* 2006;68(3):577–614. Epub 2006 Apr 7. doi: 10.1007/s11538-005-9057-5. PubMed PMID: 16794946.
- 81) Greenland S, Frerichs RR. On measures and models for the effectiveness of vaccines and vaccination programmes. *Int J Epidemiol.* 1988;17(2):456–63. doi: 10.1093/ije/17.2.456. PubMed PMID: 3403141.
- 82) Smith PG, Rodrigues LC, Fine PE. Assessment of the protective efficacy of vaccines against common diseases using case-control and cohort studies. *Int J Epidemiol.* 1984;13(1):87–93. doi: 10.1093/ije/13.1.87. PubMed PMID: 6698708.
- 83) Lietman T, Blower SM. Potential impact of tuberculosis vaccines as epidemic control agents. *Clin Infect Dis.* 2000;30 Suppl 3:S316–22. doi: 10.1086/313881. PubMed PMID: 10875909.
- 84) Amanna IJ, Slifka MK. Contributions of humoral and cellular immunity to vaccine-induced protection in humans. *Virology.* 2011;411(2):206–15. Epub 2011/01/11. doi: 10.1016/j.virol.2010.12.016. PubMed PMID: 21216425. PubMed Central PMCID: PMC3238379.
- 85) Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17(7):1055–65. Epub 2010/05/14. doi: 10.1128/CVI.00131-10. PubMed PMID: 20463105. PubMed Central PMCID: PMC32897268.
- 86) Plotkin SA, Gilbert PB. Nomenclature for immune correlates of protection after vaccination. *Clin Infect Dis.* 2012;54(11):1615–7. Epub 2012/03/23. doi: 10.1093/cid/cis238. PubMed PMID: 22437237. PubMed Central PMCID: PMC3348952.
- 87) Plotkin SA. Complex correlates of protection after vaccination. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(10):1458–65. Epub 2013/02/07. doi: 10.1093/cid/cit048. PubMed PMID: 23386629. 88) Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet.* 2002;359(9300):57–61. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07283-5. PubMed PMID: 11809203.
- 89) Becker N, Lefevre C, Utev S. Estimating protective vaccine efficacy from large trials with recruitment. *Journal of Statistical Planning and Inference.* 2007;137(3):907–14. doi: 10.1016/j.jspi.2006.06.016.
- 90) Becker NG, Britton T. Estimating vaccine efficacy from small outbreaks. *Biometrika.* 2004;91(2):363–82. doi: 10.1093/biomet/91.2.363.
- 91) Becker NG, Britton T, O'Neill PD. Estimating vaccine effects on transmission of infection from household outbreak data. *Biometrics.* 2003;59(3):467–75. PubMed PMID: 14601747.
- 92) Becker NG, Britton T, O'Neill PD. Estimating vaccine effects from studies of outbreaks in household pairs. *Stat Med.* 2006;25(6):1079–93. doi: 10.1002/sim.2236. PubMed PMID: 16287206.

- 93) Becker NG, Utev S. Protective vaccine efficacy when vaccine response is random. *Biometrical Journal*. 2002;44(1):29–42. doi: 10.1002/1521-4036(200201)44:1<29::AIDBIMJ29>3.0.CO;2-8.
- 94) Davis XM, Haber M. Estimating vaccine efficacy from household data observed over time. *Stat Med*. 2004;23(19):2961–74. doi: 10.1002/sim.1865. PubMed PMID: 15351955.
- 95) Haber M, Longini IM, Jr., Halloran ME. Measures of the effects of vaccination in a randomly mixing population. *Int J Epidemiol*. 1991;20(1):300–10. doi: 10.1093/ije/20.1.300. PubMed PMID: 2066239.
- 96) Halloran ME, Haber M, Longini IM Jr. Interpretation and estimation of vaccine efficacy under heterogeneity. *Am J Epidemiol*. 1992;136(3):328–43. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116498. PubMed PMID: 1415152.
- 97) Halloran ME, Haber M, Longini IM, Jr., Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol*. 1991;133(4):323–31. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115884. PubMed PMID: 1899778.
- 98) Hernandez-Suarez CM, Castillo-Chavez C. Urn models and vaccine efficacy estimation. *Stat Med*. 2000;19(6):827–35. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(20000330)19:6<827::aidsim382>3.0.co;2-b. PubMed PMID: 10734286.
- 99) Longini IM, Jr., Halloran ME, Nizam A. Model-based estimation of vaccine effects from community vaccine trials. *Stat Med*. 2002;21(4):481–95. doi: 10.1002/sim.994. PubMed PMID: 11836731.
- 100) Longini IM, Jr., Hudgens MG, Halloran ME, Sagatelian K. A Markov model for measuring vaccine efficacy for both susceptibility to infection and reduction in infectiousness for prophylactic HIV vaccines. *Stat Med*. 1999;18(1):53–68. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19990115)18:1<53::aid-sim996>3.0.co;2-0. PubMed PMID: 9990692.
- 101) Svensson A. Analyzing effects of vaccines. *Math Biosci*. 1991;107(2):407–12. PubMed PMID: 1806125.
- 102) Halloran ME, Struchiner CJ, Longini IM, Jr. Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines. *Am J Epidemiol*. 1997;146(10):789–803. PubMed PMID: 9384199.
- 103) Longini IM, Jr., Sagatelian K, Rida WN, Halloran ME. Optimal vaccine trial design when estimating vaccine efficacy for susceptibility and infectiousness from multiple populations. *Stat Med*. 1998;17(10):1121–36. PubMed PMID: 9618773.
- 104) Clemens J, Shin S, Ali M. New approaches to the assessment of vaccine herd protection in clinical trials. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(6):482–7. Epub 2011/05/28. doi:10.1016/S1473-3099(10)70318-2. PubMed PMID: 21616458.
- 105) Halloran ME. The Minicommunity Design to Assess Indirect Effects of Vaccination. *Epidemiol Methods*. 2012;1(1):83–105. Epub 2013/04/20. doi:10.1515/2161-962X.1008. PubMed PMID: 23599908. PubMed Central PMCID: PMC3627501.

- 106) DerSimonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update. *Contemporary clinical trials*. 2007;28(2):105–14. doi: 10.1016/j.cct. 2006.04.004. PubMed PMID: 16807131.
- 107) DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*. 1986;7(3):177–88. PubMed PMID: 3802833.
- 108) Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama*. 2000;283(15):2008–12. PubMed PMID: 10789670.
- 109) Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Sheldon TA, Song F. Systematic reviews and meta-analysis: a structured review of the methodological literature. *Journal of health services research & policy*. 1999;4(1):49-55. PubMed PMID: 10345567.
- 110) Malagon T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(10):781–9. Epub 2012/08/28. doi:10.1016/S1473- 3099(12)70187-1. PubMed PMID: 22920953.
- 111) Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006;368(9546):1495–502. Epub 2006/10/31. doi:10.1016/S0140-6736(06)69637-2. PubMed PMID: 17071283.
- 112) Hanna JN, Hills SL, Humphreys JL. Impact of hepatitis A vaccination of Indigenous children on notifications of hepatitis A in north Queensland. *Med J Aust*. 2004;181(9):482–5. Epub 2004/11/02. PubMed PMID: 15516191.
- 113) Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine*. 2013;31(48):5634–42. Epub 2013/07/17. doi:10.1016/j.vaccine.2013.07.006. PubMed PMID: 23856332.
- 114) Abramson JS, Baker CJ, Fisher MC, Gerber MA, Meissner HC, Murray DL et al. Possible association of intussusception with rotavirus vaccination. *American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Pediatrics*. 1999;104(3 Pt 1):575. Epub 1999/09/02. PubMed PMID: 10469790.
- 115) Tormans G, Van Doorslaer E, van Damme P, Clara R, Schmitt HJ. Economic evaluation of pertussis prevention by whole-cell and acellular vaccine in Germany. *Eur J Pediatr*. 1998;157(5):395–401. PubMed PMID: 9625337.
- 116) Tucker AW, Isaacs D, Burgess M. Cost-effectiveness analysis of changing from live oral poliovirus vaccine to inactivated poliovirus vaccine in Australia. *Aust N Z J Public Health*. 2001;25(5):411–6. PubMed PMID: 11688618.
- 117) Bileke J, Ogunjimi B, Hulstaert F, Van Damme P, Hens N, Beutels P. Estimating the age-specific duration of herpes zoster vaccine protection: a matter of model choice? *Vaccine*. 2012;30(17):2795–800. Epub 2011/10/04. doi:10.1016/j.vaccine.2011.09.079. PubMed PMID: 21964056.

- 118) Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Analysis of varicella vaccine breakthrough rates: implications for the effectiveness of immunisation programmes. *Vaccine*. 2000;18(25):2775–8. Epub 2000/05/17. PubMed PMID: 10812218.
- 119) Andraud M, Lejeune O, Musoro JZ, Ogunjimi B, Beutels P, Hens N. Living on three time scales: the dynamics of plasma cell and antibody populations illustrated for hepatitis a virus. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(3):e1002418. Epub 2012/03/08. doi:10.1371/journal.pcbi.1002418. PubMed PMID: 22396639. PubMed Central PMCID: PMC3291529.
- 120) Neumann PJ, Anderson JE, Panzer AD, Pope EF, D'Cruz BN, Kim DD et al. Comparing the cost-per-QALYs gained and cost-per-DALYs averted literatures. *Gates Open Res*. 2018;2:5. Epub 2018/02/13. doi:10.12688/gatesopenres.12786.1. PubMed PMID: 29431169. PubMed Central PMCID: PMC5801595.
- 121) Devleeschauwer B, Havelaar AH, Maertens de Noordhout C, Haagsma JA, Praet N, Dorny P et al. Calculating disability-adjusted life years to quantify burden of disease. *Int J Public Health*. 2014;59(3):565–9. Epub 2014/04/23. doi:10.1007/s00038-014-0552-z. PubMed PMID: 24752429.
- 122) Sassi F. Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. *Health Policy Plan*. 2006;21(5):402–8. Epub 2006/08/01. doi:10.1093/heapol/czl018. PubMed PMID: 16877455.
- 123) Larson BA. Calculating disability-adjusted-life-years lost (DALYs in discrete-time. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013;11(1):18. Epub 2013/08/10. doi:10.1186/1478-7547-11-18. PubMed PMID: 23927817. PubMed Central PMCID: PMC3776440.
- 124) Fox-Rushby JA, Hanson K. Calculating and presenting disability adjusted life years (DALYs) in cost-effectiveness analysis. *Health Policy Plan*. 2001;16(3):326–31. Epub 2001/08/31. PubMed PMID: 11527874.
- 125) Devleeschauwer B, Havelaar AH, Maertens de Noordhout C, Haagsma JA, Praet N, Dorny P et al. DALY calculation in practice: a stepwise approach. *Int J Public Health*. 2014;59(3):571–4. Epub 2014/04/22. doi:10.1007/s00038-014-0553-y. PubMed PMID: 24748107.
- 126) Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford: Oxford University Press; 1991.
- 127) Bailey NJT. *The mathematical theory of infectious diseases*. New York: Macmillan; 1975.
- 128) Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol*. 2004; 160(6):509–16. PubMed PMID: 15353409.
- 129) Diekmann O, Heesterbeek JA, Metz JA. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *J Math Biol*. 1990;28(4):365–82. Epub 1990/01/01. PubMed PMID: 2117040.
- 130) Heesterbeek JAP. A brief history of R_0 and a recipe for its calculation. *Acta Biotheoretica*. 2002;50(3):189–204. PubMed PMID: ISI:000177037000004.
-

- 131) Muench H. Catalytic models in epidemiology. Cambridge: Harvard University Press; 1959.
- 132) Grenfell BT, Anderson RM. The estimation of age-related rates of infection from case notifications and serological data. *J Hyg (Lond)*. 1985;95(2):419–36. PubMed PMID: 4067297.
- 133) Grandolfo M, Medda E, Lauria L, Bucciarelli M, Andreozzi S, Salinetti S. L'incidenza del morbillo in Italia nel periodo 1985–1994 [Measles incidence in Italy, 1985–1994]. *Ann Ist Super Sanità*. 1999 (in Italian);35(2):335–40.
- 134) Ramsay M, Gay N, Miller E, Rush M, White J, Morgan-Capner P et al. The epidemiology of measles in England and Wales: rationale for the 1994 national vaccination campaign. *Commun Dis Rep CDR Rev*. 1994;4(12):R141–6. PubMed PMID: 7529089.
- 135) Hens N, Aerts M, Faes C, Shkedy Z, Lejeune O, Van Damme P et al. Seventyfive years of estimating the force of infection from current status data. *Epidemiol Infect*. 2010;138(6):802–12. Epub 2009/09/22. doi:10.1017/S0950268809990781. PubMed PMID: 19765352.
- 136) Hens N, Shkedy Z, Aerts M, Faes C, Van Damme P, Beutels P. Modeling infectious disease parameters based on serological and social contact data. *A Modern statistical perspective*. New York: Springer; 2012 (Statistics for Biology and Health, Vol. 63).
- 137) Keeling MJ, Rohani P. Modeling infectious diseases in humans and animals. Princeton: Princeton University Press; 2007.
- 138) Vynnycky E, White R. An introduction to infectious disease modelling. Oxford: Oxford University Press; 2010.
- 139) Anderson RM, May RM. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *J Hyg (Lond)*. 1983;90(2):259–325. PubMed PMID: 6833747.
- 140) Schenzle D. An age-structured model of pre- and post-vaccination measles transmission. *IMA J Math Apl Med Biol*. 1984;1:169–91.
- 141) Yorke JA, Nathanson N, Pianigiani G, Martin J. Seasonality and the requirements for perpetuation and eradication of viruses in populations. *Am J Epidemiol*. 1979;109(2):103–23. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112666 PubMed PMID: 218446.
- 142) Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(4):355–71. PubMed PMID: 16605282.
- 143) Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value Health*. 2003;6(1):9–17. PubMed PMID: 12535234.
- 144) Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task

- Force-3. *Med Decis Making*. 2012;32(5):690–700. Epub 2012/09/20. doi:10.1177/0272989X12455463. PubMed PMID: 22990084.
- 145) Beutels P, Edmunds WJ, Antonanzas F, De Wit GA, Evans D, Feilden R et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(1):1–7. PubMed PMID: 11817988.
- 146) Beutels P, Van Doorslaer E, Van Damme P, Hall J. Methodological issues and new developments in the economic evaluation of vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2003;2(5):649–60. PubMed PMID: 14711326.
- 147) Pitman R, Fisman D, Zaric GS, Postma M, Kretzschmar M, Edmunds J et al. Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-5. *Med Decis Making*. 2012;32(5):712–21. Epub 2012/09/20. doi:10.1177/0272989X12454578. PubMed PMID: 22990086.
- 148) Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ. Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Stat Med*. 1999;18(23):3263–82. Epub 1999/12/22. PubMed PMID: 10602150.
- 149) Beutels P, Scuffham PA, MacIntyre CR. Funding of drugs: do vaccines warrant a different approach? *Lancet Infect Dis*. 2008;8(11):727–33. Epub 2008/11/11. doi:10.1016/S1473-3099(08)70258-5. PubMed PMID: 18992409.
- 150) Ultsch B, Damm O, Beutels P, Bilcke J, Bruggenjurgen B, Gerber-Grote A et al. Methods for Health Economic Evaluation of Vaccines and Immunization Decision Frameworks: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(3):227–44. Epub 2015/10/20. doi:10.1007/s40273-015-0335-2. PubMed PMID: 26477039. PubMed Central PMCID: PMC4766233.
- 151) Jit M, Brisson M. Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: a primer. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(5):371–86. Epub 2011/04/21. doi:10.2165/11539960-000000000-00000. PubMed PMID: 21504239.
- 152) Kim SY, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes: a focused review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(3):191–215. Epub 2008/02/20. PubMed PMID: 18282015.
- 153) Brisson M, Edmunds WJ. Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. *Med Decis Making*. 2003;23(1):76–82. Epub 2003/02/14. doi:10.1177/0272989X02239651. PubMed PMID: 12583457.
- 154) Rothman K, Greenland S. *Modern epidemiology*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
- 155) Willem L, Verelst F, Bilcke J, Hens N, Beutels P. Lessons from a decade of individual-based models for infectious disease transmission: a systematic review (2006–2015). *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):612. Epub 2017/09/13. doi:10.1186/s12879-017-2699-8. PubMed PMID: 28893198. PubMed Central PMCID: PMC5594572.
- 156) Funk S, Salathe M, Jansen VA. Modelling the influence of human behaviour on the spread of infectious diseases: a review. *J R Soc Interface*. 2010;7(50):1247–56. Epub

2010/05/28. doi:10.1098/rsif.2010.0142. PubMed PMID: 20504800. PubMed Central PMCID: PMCPMC2894894.

157) Verelst F, Willem L, Beutels P. Behavioural change models for infectious disease transmission: a systematic review (2010–2015). *J R Soc Interface*. 2016;13(125). Epub 2016/12/23. doi:10.1098/rsif.2016.0820. PubMed PMID: 28003528. PubMed Central PMCID: PMCPMC5221530.

158) Koopman J. Modeling infection transmission. *Annu Rev Public Health*. 2004; 25:303–26. Epub 2004/03/16. doi:10.1146/annurev.publhealth.25.102802.124353. PubMed PMID: 15015922.

159) Geynisman DM, Chien CR, Smieliauskas F, Shen C, Shih YC. Economic evaluation of therapeutic cancer vaccines and immunotherapy: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(11):3415–24. Epub 2014/12/09. doi:10.4161/hv.29407. PubMed PMID: 25483656. PubMed Central PMCID: PMCPMC4514043.

160) Ding D, Kilgore PE, Clemens JD, Wei L, Zhi-Yi X. Cost-effectiveness of routine immunization to control Japanese encephalitis in Shanghai, China. *Bull World Health Organ*. 2003;81(5):334–42. Epub 2003/07/12. PubMed PMID: 12856051. PubMed Central PMCID: PMCPMC2572455.

161) Kermode M, Yong K, Hurley S, Marmion B. An economic evaluation of increased uptake in Q fever vaccination among meat and agricultural industry workers following implementation of the National Q Fever Management Program. *Aust N Z J Public Health*. 2003;27(4):390–8. Epub 2004/01/07. PubMed PMID: 14705300.

162) Jacobs RJ, Gibson GA, Meyerhoff AS. Cost-effectiveness of hepatitis A–B vaccine versus hepatitis B vaccine for healthcare and public safety workers in the western United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(7):563–9. Epub 2004/08/11. doi:10.1086/502440. PubMed PMID: 15301028.

163) Thiry N, Beutels P, Tancredi F, Romano L, Zanetti A, Bonanni P et al. An economic evaluation of varicella vaccination in Italian adolescents. *Vaccine*. 2004;22(27-28):3546-62. Epub 2004/08/19. doi:10.1016/j.vaccine.2004.03.043. PubMed PMID: 15315834.

164) van Hoek AJ, Gay N, Melegaro A, Opstelten W, Edmunds WJ. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine*. 2009;27(9):1454–67. Epub 2009/01/13. doi:10.1016/j.vaccine.2008.12.024. PubMed PMID: 19135492.

165) Blommaert A, Billeke J, Vandendijck Y, Hanquet G, Hens N, Beutels P. Costeffectiveness of seasonal influenza vaccination in pregnant women, health care workers and persons with underlying illnesses in Belgium. *Vaccine*. 2014;32(46):6075–83. Epub 2014/09/23. doi:10.1016/j.vaccine.2014.08.085. PubMed PMID: 25239481.

166) Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(7):e406–14. Epub 2014/08/12. doi:10.1016/S2214-109X(14)70237-2. PubMed PMID: 25103394.

167) Jit M, Brisson M. Potential lives saved in 73 countries by adopting multi-cohort vaccination of 9–14 year old girls against human papillomavirus. *Int J Cancer*. 2018. Epub 2018/02/16. doi:10.1002/ijc.31321. PubMed PMID: 29446090.

- 168) Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2004;22(31-32):4203–14. PubMed PMID: 15474710.
- 169) Welte R, van den Dobbelsteen G, Bos JM, de Melker H, van Alphen L, Spanjaard L et al. Economic evaluation of meningococcal serogroup C conjugate vaccination programmes in The Netherlands and its impact on decision-making. *Vaccine*. 2004;23(4):470–9. Epub 2004/11/09. doi:10.1016/j.vaccine.2004.06.019. PubMed PMID: 15530695.
- 170) Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, Hinrichsen VL, Meltzer MI, Molinari NA et al. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(10):1548–58. Epub 2006/12/21. doi:10.3201e1d1210.051015. PubMed PMID: 17176570. PubMed Central PMCID: PMCPMC3290928.
- 171) White T, Lavoie S, Nettleman MD. Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school-aged children. *Pediatrics*. 1999;103(6):e73. Epub 1999/06/03. PubMed PMID: 10353970.
- 172) Brisson M, Edmunds WJ. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis. *Arch Dis Child*. 2003;88(10):862–9. Epub 2003/09/23. PubMed PMID: 14500303; PubMed Central PMCID: PMCPMC1719324.
- 173) Beutels P, Gay NJ. Economic evaluation of options for measles vaccination strategy in a hypothetical Western European country. *Epidemiol Infect*. 2003;130(2):273–83. Epub 2003/05/06. PubMed PMID: 12729196. PubMed Central PMCID: PMCPMC2869963.
- 174) Gay NJ. Modeling measles, mumps, and rubella: implications for the design of vaccination programs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19(8):570–3. Epub 1998/10/03. PubMed PMID: 9758057.
- 175) Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ*. 2008;337:a769. Epub 2008/07/22. doi:10.1136/bmj.a769. PubMed PMID: 18640957. PubMed Central PMCID: PMCPMC2500202.
- 176) Baguelin M, Camacho A, Flasche S, Edmunds WJ. Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. *BMC Med*. 2015;13:236. Epub 2015/10/16. doi:10.1186/s12916-015-0452-y. PubMed PMID: 26459265. PubMed Central PMCID: PMCPMC4604076.
- 177) Hutubessy R, Henao AM, Namgyal P, Moorthy V, Hombach J. Results from evaluations of models and cost-effectiveness tools to support introduction decisions for new vaccines need critical appraisal. *BMC Med*. 2011;9:55. Epub 2011/05/17. doi:10.1186/1741-7015-9-55. PubMed PMID: 21569407. PubMed Central PMCID: PMCPMC3117725.
- 178) Beutels P, Thiry N, Van Damme P. Convincing or confusing? Economic evaluations of childhood pneumococcal conjugate vaccination – a review (2002–2006). *Vaccine*. 2007;25(8):1355–67. Epub 2007/01/09. doi:10.1016/j.vaccine.2006.10.034. PubMed PMID: 17208339.
- 179) Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press; 2006.

- 180) Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *Plos Med*. 2008;5(3):e74. Epub 2008/03/28. doi:10.1371/journal.pmed.0050074. PubMed PMID: 18366252. PubMed Central PMCID: PMCPMC2270306.
- 181) Keeling MJ, Eames KT. Networks and epidemic models. *J R Soc Interface*. 2005;2(4):295–307. Epub 2006/07/20. doi:10.1098/rsif.2005.0051. PubMed PMID: 16849187. PubMed Central PMCID: PMCPMC1578276.
- 182) Fumanelli L, Ajelli M, Manfredi P, Vespignani A, Merler S. Inferring the structure of social contacts from demographic data in the analysis of infectious diseases spread. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(9):e1002673. Epub 2012/10/03. doi:10.1371/journal.pcbi.1002673. PubMed PMID: 23028275. PubMed Central PMCID: PMCPMC3441445.
- 183) Prem K, Cook AR, Jit M. Projecting social contact matrices in 152 countries using contact surveys and demographic data. *PLoS Comput Biol*. 2017;13(9):e1005697. Epub 2017/09/13. doi:10.1371/journal.pcbi.1005697. PubMed PMID: 28898249. PubMed Central PMCID: PMCPMC5609774.
- 184) Vemer P, Corro Ramos I, van Voorn GA, Al MJ, Feenstra TL. AdViSHE: A validation-assessment tool of health-economic models for decision makers and model users. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(4):349–61. Epub 2015/12/15. doi:10.1007/s40273-015-0327-2. PubMed PMID: 26660529. PubMed Central PMCID: PMCPMC4796331.
- 185) de Boer PT, Frederix GW, Feenstra TL, Vemer P. Unremarked or unperformed? Systematic review on reporting of validation efforts of health economic decision models in seasonal influenza and early breast cancer. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(9):833–45. Epub 2016/05/01. doi:10.1007/s40273-016-0410-3. PubMed PMID: 27129572. PubMed Central PMCID: PMCPMC4980411.
- 186) Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994–2000). *Health Econ*. 2001;10(8):751–74. PubMed PMID: 11747055.
- 187) Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *Am J Epidemiol*. 2005; 162(1):89–100. PubMed PMID: 15961591.
- 188) Brisson M, Laprise JF, Chesson HW, Drolet M, Malagon T, Boily MC et al. Health and economic impact of switching from a 4-valent to a 9-valent HPV vaccination program in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(1). Epub 2015/10/07. doi:10.1093/jnci/djv282. PubMed PMID: 26438574.
- 189) Damm O, Ultsch B, Horn J, Mikolajczyk RT, Greiner W, Wichmann O. Systematic review of models assessing the economic value of routine varicella and herpes zoster vaccination in high-income countries. *BMC Public Health*. 2015;15:533. Epub 2015/06/05. doi:10.1186/s12889-015-1861-8. PubMed PMID: 26041469. PubMed Central PMCID: PMCPMC445277.
- 190) Ben Hadj Yahia MB, Jouin-Bortolotti A, Dervaux B. Extending the human papillomavirus vaccination programme to include males in high-income countries: a systematic review of the cost-effectiveness studies. *Clin Drug Investig*. 2015;35(8): 471–85. Epub 2015/07/19. doi:10.1007/s40261-015-0308-4. PubMed PMID: 26187455.

- 191) Thompson KM, Odahowski CL. Systematic review of health economic analyses of measles and rubella immunization interventions. *Risk Anal.* 2016;36(7):1297–314. Epub 2014/12/30. doi:10.1111/risa.12331. PubMed PMID: 25545778.
- 192) den Boon S, Jit M, Brisson M, Medley G, Beutels P, White R et al. Guidelines for multi-model comparisons of the impact of infectious disease interventions. *BMC Medicine.* 2019;17(1):163. doi: 10.1186/s12916-019-1403-9.
- 193) Brown JD, Sheer R, Pasquale M, Sudharshan L, Axelsen K, Subedi P, et al. Payer and Pharmaceutical Manufacturer Considerations for Outcomes-Based Agreements in the United States. *Value Health.* 2018;21(1):33–40. Epub 2018/01/07. doi:10.1016/j.jval.2017.07.009. PubMed PMID: 29304938.
- 194) Newall AT, Reyes JF, Wood JG, McIntyre P, Menzies R, Beutels P. Economic evaluations of implemented vaccination programmes: key methodological challenges in retrospective analyses. *Vaccine.* 2014;32(7):759–65. Epub 2013/12/04. doi:10.1016/j.vaccine.2013.11.067. PubMed PMID: 24295806.
- 195) Jit M, Mibe W. Discounting in the evaluation of the cost-effectiveness of a vaccination programme: A critical review. *Vaccine.* 2015;33(32):3788–94. Epub 2015/07/07. doi:10.1016/j.vaccine.2015.06.084. PubMed PMID: 26144897.
- 196) Claxton K, Paulden M, Gravelle H, Brouwer W, Culyer AJ. Discounting and decision making in the economic evaluation of health-care technologies. *Health Econ.* 2011;20(1):2–15. Epub 2010/12/15. doi:10.1002/hec.1612. PubMed PMID: 21154521.
- 197) Tinghog G. Discounting, preferences, and paternalism in cost-effectiveness analysis. *Health Care Anal.* 2012;20(3):297–318. Epub 2011/09/13. doi:10.1007/s10728-011-0188-6. PubMed PMID: 21909720.
- 198) Lipscomb J. Time preference for health in cost-effectiveness analysis. *Med Care.* 1989;27(3 Suppl):S233–53. Epub 1989/03/01. PubMed PMID: 2493538.
- 199) Brouwer WB, Niessen LW, Postma MJ, Rutten FF. Need for differential discounting of costs and health effects in cost effectiveness analyses. *BMJ.* 2005;331(7514):446–8. Epub 2005/08/20. doi:10.1136/bmj.331.7514.446. PubMed PMID: 16110075. PubMed Central PMCID: PMC1188116.
- 200) Tasset A, Nguyen VH, Wood S, Amzian K. Discounting: technical issues in economic evaluations of vaccination. *Vaccine.* 1999;17 Suppl 3:S75–80. Epub 1999/11/24. doi: 10.1016/s0264-410x(99)00298-4. PubMed PMID: 10559540.
- 201) O'Mahony JF, de Kok IM, van Rosmalen J, Habbema JD, Brouwer W, van Ballegooijen M. Practical implications of differential discounting in cost-effectiveness analyses with varying numbers of cohorts. *Value Health.* 2011;14(4):438–42. Epub 2011/06/15. doi:10.1016/j.jval.2010.09.009. PubMed PMID: 21669368.
- 202) Bertram MY, Stenberg K, Brindley C, Li J, Serje J, Watts R et al. Disease control programme support costs: an update of WHO-CHOICE methodology, price databases and quantity assumptions. *Cost Eff Resour Alloc.* 2017;15:21. Epub 2017/11/02. doi:10.1186/s12962-017-0083-6. PubMed PMID: 29089861. PubMed Central PMCID: PMC5658944.

- 203) Claxton K. Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):781–98. doi:Doi 10.2165/00019053-200826090-00008. PubMed PMID: WOS:000259794300008.
- 204) Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: A new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making*. 1998;18(2):S68–S80. doi:Doi 10.1177/0272989x9801800209. PubMed PMID: ISI:000073088900009.
- 205) Li X, Zhang JH, Betts RF, Morrison VA, Xu R, Itzler RF et al. Modeling the durability of ZOSTAVAX(R) vaccine efficacy in people ≥ 60 years of age. *Vaccine*. 2015;33(12):1499–505. doi:10.1016/j.vaccine.2014.10.039. PubMed PMID: 25444784.
- 206) Jackson CH, Bojke L, Thompson SG, Claxton K, Sharples LD. A framework for addressing structural uncertainty in decision models. *Med Decis Making*. 2011;31(4): 662–74. Epub 2011/05/24. doi:10.1177/0272989X11406986. PubMed PMID: 21602487.
- 207) Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value Health*. 2012;15(6):835–42. doi: 10.1016/j.jval.2012.04.014. PubMed PMID: 22999133.
- 208) Billeke J, Chapman R, Atchison C, Cromer D, Johnson H, Willem L et al. Quantifying parameter and structural uncertainty of dynamic disease transmission models using MCMC: an application to rotavirus vaccination in England and Wales. *Med Decis Making*. 2015;35(5):633–47. doi:10.1177/0272989X14566013. PubMed PMID: 25623063.
- 209) Baguelin M, Flasche S, Camacho A, Demiris N, Miller E, Edmunds WJ. Assessing optimal target populations for influenza vaccination programmes: an evidence synthesis and modelling study. *Plos Med*. 2013;10(10). doi:ARTN e1001527 10.1371/journal.pmed.1001527. PubMed PMID: WOS:000330370600007.
- 210) Claxton K. The irrelevance of inference: a decision-making approach to the stochastic evaluation of health care technologies. *J Health Econ*. 1999;18(3):341–64. PubMed PMID: 10537899.
- 211) Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny MP et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ*. 2016;94(12): 925–30. Epub 2016/12/21. doi:10.2471/BLT.15.164418. PubMed PMID: 27994285. PubMed Central PMCID: PMC5153921.
- 212) Black WC. The Ce plane – a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making*. 1990;10(3):212–4. doi:Doi 10.1177/0272989x9001000308. PubMed PMID: WOS:A1990DN45600008.
- 213) Musgrove P and Fox-Rushby J. Cost-effectiveness for priority setting. *Disease Control Priorities in Developing Countries*, 2nd edition. New York: Oxford University Press; 2006. p. 271–86.
- 214) Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien BJ. Probabilistic analysis of costeffectiveness models: Choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Making*. 2002;22(4):290–308. doi:10.1177/0272989X0202200408. PubMed PMID: 12150595.

- 215) Baio G, Dawid AP. Probabilistic sensitivity analysis in health economics. *Statistical methods in medical research*. 2015;24(6):615–34. doi:10.1177/0962280211419832. PubMed PMID: 21930515.
- 216) Eckermann S, Briggs A, Willan AR. Health technology assessment in the cost-disutility plane. *Med Decis Making*. 2008;28(2):172-81. doi:10.1177/0272989X07312474. PubMed PMID: 18356312.
- 217) van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FF. Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Econ*. 1994;3(5):309–19. PubMed PMID: 7827647.
- 218) Fenwick E, Claxton K, Sculpher M. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ*. 2001;10(8):779–87. PubMed PMID: 11747057.
- 219) Claxton K. Bayesian approaches to the value of information: implications for the regulation of new pharmaceuticals. *Health Econ*. 1999;8(3):269–74. PubMed PMID: 10348422.
- 220) Expected Value of Sample Information (EVSI) [website]. York: York Health Economics Consortium; 2016. (<https://www.yhec.co.uk/glossary/expected-value-of-sample-information-evsi/>, accessed 14 October 2019)
- 221) Gold MR et al. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press; 1996.
- 222) Chaiyakunapruk N, Somkrua R, Hutubessy R, Henao AM, Hombach J, Melegaro A et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccines: a comparative assessment of decision-making tools. *BMC Med*. 2011;9:53. Epub 2011/05/17. doi:10.1186/1741-7015-9-53. PubMed PMID: 21569402. PubMed Central PMCID: PMC3117724.
- 223) Briggs A, Sculpher M and Buxton M. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. *Health Economics* 1994,3(2):95–104.
- 224) Postma MJ, Jit M, Rozenbaum MH, Standaert B, Tu HA, Hutubessy RC. Comparative review of three cost-effectiveness models for rotavirus vaccines in national immunization programs; a generic approach applied to various regions in the world. *BMC Med*. 2011;9:84. Epub 2011/07/12. doi:10.1186/1741-7015-9-84. PubMed PMID: 21740545. PubMed Central PMCID: PMC3158747.
- 225) Bos JM, Rumke H, Welte R, Postma MJ. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Clin Ther*. 2003;25(10):2614-30. Epub 2003/12/12. PubMed PMID: 14667962.
- 226) Schuller T, Soderholm Werko S. Insights from the Front Lines: A Collection of Stories of Hta Impact from Inahta Member Agencies. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017;33(4):409–10. Epub 2017/12/16. doi:10.1017/S0266462317001076. PubMed PMID: 29241477.
- 227) Jauregui B, Janusz CB, Clark AD, Sinha A, Garcia AG, Resch S, et al. ProVac Global Initiative: a vision shaped by ten years of supporting evidence-based policy decisions.

Vaccine. 2015;33 Suppl 1:A21–7. Epub 2015/04/29. doi:10.1016/j.vaccine.2014.12.080. PubMed PMID: 25919164.

228) Howard N, Walls H, Bell S, Mounier-Jack S. The role of National Immunisation Technical Advisory Groups (NITAGs) in strengthening national vaccine decision-making: A comparative case study of Armenia, Ghana, Indonesia, Nigeria, Senegal and Uganda. *Vaccine*. 2018;36(37):5536–43. Epub 2018/08/05. doi:10.1016/j.vaccine.2018.07.063. PubMed PMID: 30076103. PubMed Central PMCID: PMC6143477.

229) Musgrove P. Public spending on health care: how are different criteria related? *Health Policy*. 1999;47(3):207–23. Epub 1999/10/28. PubMed PMID: 10538919.

230) Restrepo-Mendez MC, Barros AJ, Wong KL, Johnson HL, Pariyo G, Wehrmeister FC et al. Missed opportunities in full immunization coverage: findings from low- and lower-middle-income countries. *Glob Health Action*. 2016;9:30963. Epub 2016/05/06. doi:10.3402/gha.v9.30963. PubMed PMID: 27146444. PubMed Central PMCID: PMC4856841.

231) Love-Koh J, Cookson R, Gutacker N, Patton T, Griffin S. Aggregate distributional cost-effectiveness analysis of health technologies. *Value Health*. 2019;22(5):518–526. doi:10.1016/j.jval.2019.03.006. PubMed PMID: 31104729. Asaria M, Griffin S, Cookson R. Distributional cost-effectiveness analysis: a tutorial. *Med Decis Making*. 2016;36(1):8–19. Epub 2015 Apr 23. doi: 10.1177/0272989X15583266. PubMed PMID: 25908564. PubMed Central PMCID: PMC4853814

232) Dawkins BR, Mirelman AJ, Asaria M, Johansson KA, Cookson RA. Distributional cost-effectiveness analysis in low- and middle-income countries: illustrative example of rotavirus vaccination in Ethiopia. *Health Policy Plan*. 2018;33(3):456–463. doi:10.1093/heapol/czx175. PubMed PMID: 29309581.

233) Bloom DE, Fan VY, Sevilla JP. The broad socioeconomic benefits of vaccination. *Sci Transl Med*. 2018;10(441). Epub 2018/05/18. doi:10.1126/scitranslmed.aaj2345. PubMed PMID: 29769285.

234) Bobinac A, van Exel NJ, Rutten FF, Brouwer WB. Caring for and caring about: disentangling the caregiver effect and the family effect. *J Health Econ*. 2010;29(4):549–56. Epub 2010/06/29. doi:10.1016/j.jhealeco.2010.05.003. PubMed PMID: 20579755.

235) Brouwer WB, Koopmanschap MA, Rutten FF. Patient and informal caregiver time in cost-effectiveness analysis. A response to the recommendations of the Washington Panel. *Int J Technol Assess Health Care*. 1998;14(3):505–13. Epub 1998/10/22. PubMed PMID: 9780537.

236) Sevilla JP, Bloom DE, Cadarette D, Jit M, Lipsitch M. Toward economic evaluation of the value of vaccines and other health technologies in addressing AMR. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(51):12911–9. Epub 2018/12/19. doi:10.1073/pnas.1717161115. PubMed PMID: 30559203. PubMed Central PMCID: PMC6305008.

237) Bennett B, Carney T. Public Health Emergencies of International Concern: Global, Regional, and Local Responses to Risk. *Med Law Rev*. 2017;25(2):223–39. Epub 2017/04/06. doi:10.1093/medlaw/fwx004. PubMed PMID: 28379440.

238) Gandhi G, Lydon P. Updating the evidence base on the operational costs of supplementary immunization activities for current and future accelerated disease control,

elimination and eradication efforts. *BMC Public Health*. 2014;14:67. Epub 2014/01/24. doi:10.1186/1471-2458-14-67. PubMed PMID: 24450832. PubMed Central PMCID: PMC3907144.

239) Suwanthawornkul T, Praditsitthikorn N, Kulpeng W, Haasis MA, Guerrero AM, Teerawattananon Y. Incorporating economies of scale in the cost estimation in economic evaluation of PCV and HPV vaccination programmes in the Philippines: a game changer? *Cost Eff Resour Alloc*. 2018;16:7. Epub 2018/02/28. doi:10.1186/s12962-018-0087-x. PubMed PMID: 29483848. PubMed Central PMCID: PMC5819712.

240) Jit M, Laprise JF, Choi YH, Brisson M. Fewer than three doses of HPV vaccine. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):e423-e4. Epub 2015/09/16. doi:10.1016/S1470-2045(15)00229-6. PubMed PMID: 26370345.

241) Deogaonkar R, Hutubessy R, van der Putten I, Evers S, Jit M. Systematic review of studies evaluating the broader economic impact of vaccination in low and middle income countries. *BMC Public Health*. 2012;12:878. Epub 2012/10/18. doi:10.1186/1471-2458-12-878. PubMed PMID: 23072714. PubMed Central PMCID: PMC3532196.

242) Bloom DE, Canning D, Hu L, Liu Y, Mahal A, Yip W. The Contribution of Population Health and Demographic Change to Economic Growth in China and India. *J Comp Econ*. 2010;38(1):17–33. Epub 2010/04/27. doi:10.1016/j.jce.2009.11.002. PubMed PMID: 20419074. PubMed Central PMCID: PMC32857320.

243) Nandi A, Shet A, Behrman JR, Black MM, Bloom DE, Laxminarayan R. Anthropometric, cognitive, and schooling benefits of measles vaccination: Longitudinal cohort analysis in Ethiopia, India, and Vietnam. *Vaccine*. 2019;37(31):4336-43. Epub 2019/06/23. doi:10.1016/j.vaccine.2019.06.025. PubMed PMID: 31227354. PubMed Central PMCID: PMC6620502.

244) Nandi A, Deolalikar AB, Bloom DE, Laxminarayan R. Haemophilus influenzae type b vaccination and anthropometric, cognitive, and schooling outcomes among Indian children. *Ann N Y Acad Sci*. 2019. Epub 2019/06/11. doi:10.1111/nyas.14127. PubMed PMID: 31180594.

245) Antillon M, Bilcke J, Paltiel AD, Pitzer VE. Cost-effectiveness analysis of typhoid conjugate vaccines in five endemic low- and middle-income settings. *Vaccine*. 2017;35(27):3506–14. doi:10.1016/j.vaccine.2017.05.001. PubMed PMID: 28527687. PubMed Central PMCID: PMC5462484.

付録 1 : 情報源 (2019 年 10 月現在の全てのサイト)

- 重要な健康指標(例えば、集団サイズ、出生時の平均余命、死亡率など)

World Health Organization

<https://www.who.int/gho/>

<https://www.who.int/healthinfo/>

United Nations Population Division

<https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/database/index.asp>

- ワクチンの効能

<https://www.cochranelibrary.com>

- 接種率データ

World Health Organization/United Nations Children's Fund

https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/

- 障害係数

WHO Burden of Disease Project

<https://www.who.int/healthinfo/paper54.pdf>(添付の表 1、5a 参照)

- 予防接種の支出および資金調達データ(国家レベル)

World Health Organization

https://www.who.int/immunization/programmes_systems/financing/

- 単価データ

PRICES FOR VACCINES

Global Alliance for Vaccines and Immunization/The United Nation's Children's Fund:

https://www.unicef.org/supply/index_57476.html

Pan American Health Organization Revolving Fund

https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=396&Itemid=42192

Unit costs for patient services:

https://www.who.int/choice/costs/unit_regions/

Prices for local (non-traded) goods

https://www.who.int/choice/costs/prog_costs/

Prices for traded goods

https://www.who.int/choice/costs/traded_items/

Management Sciences for Health International Drug Price Indicator Guide

<https://www.msh.org/resources/international-medical-products-price-guide>

■ 資金調達データ

International Monetary Fund

<https://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2018/02/weodata/index.aspx>

World Bank

<https://datacatalog.worldbank.org>

■ 1人あたりの国民総所得

World Bank

<https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=NY.GNP.A.TLS.CD>

■ 購買力平価為替レート

World Bank

<https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=NY.GDP.M.KTP.PP.CD>

■ 公式為替レート

OANDA

<https://www1.oanda.com>

付録 2 : 有用なウェブサイト一覧

この一覧は完全なものではないことに注意してほしい。

■ 概要

Centers for Disease Control & Prevention (CDC)

<https://www.cdc.gov>

Cochrane Library

<https://www.cochranelibrary.com>

Gavi, the Vaccine Alliance

<https://www.gavi.org>

International Vaccine Institute

<https://www.ivi.int>

PATH

<https://www.path.org>

The United Nations Children's Fund

<https://www.unicef.org>

World Health Organization, Immunization, Vaccination & Biologicals

<https://www.who.int/immunization/>

■ ワクチンイニシアチブ

Aeras Global TB Vaccine Foundation

<http://www.aeras.org>

Cholera Vaccine Initiative

<https://www.stopcholera.org>

Dengue Vaccine Initiative

<https://www.sabin.org/programs/vaccine-advocacy/dengue-vaccine-initiative>

Global Initiative against HPV and cervical cancer

<https://giahc.org>

Hib Initiative

<https://www.gavi.org/library/news/roi/2010/hib-initiative--a-gavi-success-story/>

Human Hookworm Vaccine Initiative

<https://www.sabin.org/programs/hookworm>

International AIDS Vaccine Initiative

<https://www.iavi.org>

Japanese Encephalitis project

<https://www.path.org/japanese-encephalitis/>

Malaria Vaccine Initiative

<https://www.malariavaccine.org>

Measles and rubella Initiative

<https://measlesrubellainitiative.org>

Rotavirus Vaccine support

<https://www.gavi.org/support/nvs/rotavirus/>

■ ワクチン供給および融資

Immunization Financing Website

https://www.who.int/immunization/programmes_systems/financing/

このサイトは GAVI アライアンスの後援の下で作成され、パートナー、国際的な寄付者、政策立案者、医療計画担当者、予防接種プログラムのマネージャー、最貧国における予防接種の資金調達に関する情報を探して共有する研究者らなどにとって、このサイトがオンラインリソースとなることを目的としている。

- GAVI パートナー、国際的な寄付者、研究者、その他のグループは、予防接種の資金調達に関する各国の情報、並びに最貧国における予防接種の支出と資金調達に関する最近のデータや指標を提供できるよう作成された予防接種の資金調達データベースから利益を得るこ

とができる。

- 政策立案者や医療計画担当者は、国家の予防接種プログラムの資金調達に利用可能な選択肢についてさらに知ることができる。その選択肢に関するブリーフィングシートに、予防接種の資金調達に利用できる選択肢の主な利点と欠点についての最新の知識をまとめている。
- 国家の予防接種プログラムのマネージャーは、包括的な複数年計画(cMPY)による予防接種の戦略的計画の価値について、または担当プログラムの財政上持続可能な計画の発展方法や実施方法、および既存の予防接種の原価計算や資金調達の指針、ツール、関連するリソースについてさらに知ることができる。

WHO-UNICEF guidelines for developing a comprehensive multi-year plan (cMYP)

https://www.who.int/immunization/programmes_systems/financing/tools/cmyp/

予防接種の戦略的計画には、プログラムの費用や資金調達についての信頼できる情報が必要となる。予防接種プログラムの財政上の持続可能性を評価するには、以下のような基本的な質問に答える必要がある。

- プログラムの目的を満たすのに必要なリソースの量はどのくらいか。
- 資金調達の手段はどのようなものか、また、計画期間中に予想される資金の量はどのくらいか。
- 資金調達のギャップはどのくらいの量か、また、予防接種プログラムのどの要素に資金調達の不足が生じているのか。
- 利用可能な資金に基づいてどのような優先順位で活動すべきか。

こうした理由から、国家の予防接種プログラムの費用や資金調達の推計は、予防接種の包括的な複数年計画(cMYP)を発展させる上で重要なステップなのである。

International Finance Facility for Immunization Company (IFFIm)

<https://www.iffim.org>

EPIC

<http://immunizationeconomics.org/about>

■ ワクチンの経済学

Bulletin of the World Health Organization: special issue on the economics of

immunization

<https://www.who.int/bulletin/volumes/82/9/>

Health Affairs: special issue on the economics of vaccines

<https://www.healthaffairs.org/toc/hlthaff/35/2>

■ 費用対効果/医療経済学

Commission on Macroeconomics and Health

(低中所得国における医療介入の費用対効果についてのエビデンスをまとめたダウンロード可能な複数のディスカッションペーパー)

<https://www.who.int/macrohealth/>

Copenhagen Consensus

<https://www.copenhagenconsensus.com/?ID=675>

Disease Control Priorities Project

<http://dcp-3.org>

Idsi

<https://www.idsihealth.org>

International Health Economics Association

<https://www.healtheconomics.org/>

ISPOR

<https://www.ispor.org>

■ 費用対効果研究のデータベース:

Cost-effectiveness Analysis Registry

<https://cevr.tuftsmedicalcenter.org/databases/cea-registry>

Centre for Reviews and Dissemination

<https://www.york.ac.uk/crd/#NHSEED>

Covers also peer-reviewed health technology assessment agency reports that are not offered for publication to journals

Cochrane economic methods group

<https://methods.cochrane.org/economics/welcome>

■ 医療経済分野の主要な専門誌

Cost-Effectiveness and Resource Allocation

<https://resource-allocation.biomedcentral.com>

European Journal of Health Economics

<https://link.springer.com/journal/10198>

Health Affairs

<https://www.healthaffairs.org/topics>

Health Economics

<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/10991050>

Journal of Health Economics

<https://www.journals.elsevier.com/journal-of-health-economics>

Medical Decision Making

<https://journals.sagepub.com/home/mdm>

Value in Health

<https://www.valueinhealthjournal.com>