

巻末のチェックリストでは、「生産性損失を組み込む場合は、推計結果は（医療費など）分けて記述すべきである」「どのような手法によって生産性損失を計算したのかを詳細に記述すべきである」と指摘しており、一定の条件のもとに生産性損失の組み込みを許容している。

#### 5) 米国 ACIP のワクチンの評価

米国 CDC の下部組織である ACIP (Advisory Committee on Immunization Program) は、各種ワクチンの推奨の有無を決定する組織である。いわゆる「オバマケア」法案である Affordable Care Act (2010) では、ACIP が推奨した予防接種プログラムはすべての保険者がカバーすること、さらに患者自己負担を求めないこと (shall not impose any cost sharing requirements) を課している【11, 12】。

この ACIP も費用対効果評価のガイドラインを設定しており、ガイドライン上は“The study must be conducted from the societal perspective unless strong justification is provided for doing otherwise”との記述で、社会の立場からの分析を必須としている。

ただし、すべてのワクチンに関して費用対効果の評価が実施され、なおかつ生産性損失が組み込まれているわけではない。表 2 に、ACIP の評価結果が公表されているワクチンのリストを示した。19 ワクチンのうち費用対効果について言及があるのは 12 ワクチンで、HPV ワクチンと日本脳炎ワクチンを除いた 10 ワクチンで生産性損失が考慮されている。

生産性損失の推計法について、ACIP のガイドラインはとくに推奨を設けていない。この点に関し、それぞれのワクチンの評価結果のうち、費用対効果の項の中で引用されている文献を抽出し、生産性損失の推計法を精査した。具体的

には、以下の 6 項目について検討した【13-24】。

- 1) 本人・介助者それぞれの組み入れ状況
  - 2) 接種損失（予防接種に連れて行くために仕事を休むことによる損失。通常とは逆に、ワクチン導入によって増大する）
  - 3) 罹病損失（感染症にかかって仕事を休むことによる損失）
  - 4) 死亡損失（感染症による早期死亡にともなう生産性損失）
  - 5) 就業率の考慮の有無（非就業者の生産性損失を組み込むか否か）
  - 6) 生産性損失の上限年齢設定の有無
- 結果を表 3 にまとめる。

表に示したように、ワクチン種によって推計法はまちまちで、特に接種損失に関しては 5 つの文献でそもそも記載がない（組み込んだかどうか不明）。ACIP 自体が明確な基準に言及しておらず、基本的には各ワクチンごとに抽出した論文のレビューをもとに推奨を出すことも一因と思われた。

#### 6) 日本のガイドラインにおける生産性損失の検討状況

2010 年から 2011 年に 8 種 9 ワクチンの評価を実施した際に廣田班報告書の中で作成された「ワクチンの費用対効果推計法」に関する指針では、ワクチン種別によって費用効果分析・費用比較分析・費用便益分析の 3 種の評価を実施することを基本としていた。このうち費用効果分析では、生産性損失は含めない。主に幼児期のワクチンを対象とする費用比較分析では、介助者の生産性損失のみを含めていた。費用便益分析では、本人・介助者の生産性損失の双方を含めていた。

2014 年に公表された一般的な費用対効果評価に関するガイドライン（福田班ガイドライン）、

および 2015 年に中央社会保険医療協議会の場で公表された費用対効果評価の医療保険制度への試行的導入のためのガイドライン（中医協ガイドライン）でも生産性損失の組み込み可能性が議論されている。どちらのガイドラインも医療費（+介護費）支払者の立場からの分析を基本としつつ、補助的な分析として生産性損失の組み込みを許容している。

ワクチン指針および中医協ガイドライン・福田班ガイドラインの生産性損失に関する差異を、表 4 にまとめた。

中医協ガイドラインでは、組み込みが認められている生産性損失は介入を受けることそのものによる損失（例えば注射薬 A は入院での投与が必要、経口薬 B は外来で可の場合の入院期間減少分）のみで、罹病損失・死亡損失は組み込み不可となり、適応範囲がかなり狭められている。その一方で、生産可能年齢を考慮してワクチン指針では 18-64 歳に限定した組み込み可能年齢については、とくに言及がない。

#### <ファクトシートの批判的吟味>

題材として、2016 年 3 月にファクトシート案が討議された 10 価肺炎球菌ワクチンを例に取った。このファクトシートで言及されている論文（GSK ファンディングの Shiragami et al.

【25】）では、PCV10 が PCV13 に対して dominant（費用が安く、効果が改善）になると主張されている。この論文を批判的吟味した結果を以下に述べる。なおファクトシート上の「費用対効果」の項は、Shiragami et al. について独自の評価は加えず、論文の概要のみに触れているため、本体の論文について吟味を行った。

#### 1) 全体の結果に影響を与える要因について

論文では、PCV10 が PCV13 に対して費用は安く効果に優れる dominant になると主張している。新生児全員（104.2 万人）に投与した時の費用削減幅は医療費のみを組み込んだ場合 19 億円・生産性損失を入れた場合 39 億円、効果改善幅（QALY 増大）は 433QALY である。Table 5 に述べられた両群の費用の差に着目すると、髄膜炎・肺炎が数千円～数十万円の範囲にあるのに対し（すべて合計すると PCV10 が 700 万円費用増大）、中耳炎の医療費が 20.3 億円の削減である。

感度分析の結果とも呼応するが、実質的に IPD への効果は結果への関与がほとんどなく、中耳炎の罹患減少効果のみで最終結果の医療費削減が導かれている。

なお「433QALY 増大（1 人あたりで 0.0004QALY）」に関しても中耳炎への罹患減少が原動力となっているが、現在定期接種となっている PCV13/PCV7 の分析の際には、中耳炎罹患による QOL の低下はそもそも考慮されていない。

健康局 2 月 26 日付資料「沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチンについて」－「ファクトシートの概要」では、「急性中耳炎に対して予防効果を発揮することで費用対効果を増加させる可能性がある（改善の意?）」とあるが、実際にはモデル上中耳炎への予防効果がなければ PCV10 は劣位（費用増加・効果減少）となり、中耳炎への予防効果を前提とする以外に費用対効果がよくなる要因はない。

#### 2) 中耳炎罹患に対する PCV10/PCV13 の効果について

中耳炎の罹患減少で両ワクチンに「差が出ている」のは、鼓膜切開・チューブ挿入なしの中

耳炎（以下、軽症中耳炎）のうち無莢膜型インフルエンザ菌に起因するもの（ワクチン効果 21.5% vs 0%）と、両手術ありの中耳炎（以下、重症中耳炎）全体（ワクチン効果 40.4 vs 27.0%）の2つである。

しかし、無莢膜型インフルエンザ菌へのワクチン効果は別種ワクチン PCV11 に関する臨床試験から得られたもので、PCV10 の RCT（COMPAS 試験、ファクトシート文献番号 37）の結果では、無莢膜型インフルエンザ菌への有意な効果はない（点推定値 21.5%，95%CI：-43.4～57.0%）。また重症中耳炎のワクチン効果の差は、PCV10 の臨床試験（Palmu et al.）と PCV7 の臨床試験（Fireman et al.）の結果をそのまま間接比較で用いており、間接比較の問題点に加えて PCV7 と PCV13 の効果を同一に扱っていることの問題点も生じうる。

COMPAS 試験の無莢膜型インフルエンザ菌への効果は、サブグループ解析のため十分な症例数が確保できていないことが一因とも考えられる。しかし健康局資料で「PCV10 の急性中耳炎に対する有効性は立証されていない」とあるとおり、両群の費用対効果に差が出ている根幹部分のエビデンスに不確実性が大きいことは、最終結果へも大きな影響を及ぼすもので、慎重な議論が必要である。

論文中の一次元感度分析は、構造的に動かす変数が一つに限定される以上、「軽症中耳炎のうち無莢膜型インフルエンザ菌に対する効果の差」「重症中耳炎に対する効果の差」のいずれかは元の推定値のまま保持されることになる。それゆえ、どちらか一方の仮定は残存したままの推計となり、不確実性が十分に考慮されたとはいえない。

一発症あたりの通院回数が軽症中耳炎で 9.5

日・重症中耳炎で 4.3 日と高頻度になっていることも、生産性損失の推計に関しては PCV10 に有利に働くものであり、診療実態と合致しているかについての検討が必要であろう。

3) 6A および 19A に対する PCV10 の効果について

フィンランド・ブラジル（PCV10 が導入されている）では、19A および 3/6A/19A 由来の IPD 罹患率が上昇しており、同等の効果があると仮定することにはやや問題がある。

もっとも現状のモデル分析では、論文中の感度分析でもあったように 6A・19A に対する効果が全体の結果に与える影響は非常に小さい。IPD の罹患率自体が低く、実質的に IPD を予防するワクチンでなく「中耳炎予防ワクチン」となっていることに起因するものであり、今後精緻な検討をする際には、前述のような「中耳炎に対するエビデンスが十分でないこと」への対応を優先すべきと考える。

#### D. 考察

ワクチン領域における生産性損失の評価について、各国の HTA 機関の評価実態を中心にレビューを行った。組み込みの有無自体はある程度ガイドラインの推奨が反映されているが、実際にどのような推計法を用いているかについては、統一的な運用がなされていない実態が明らかになった。

今回のレビューで抽出された文献はいずれも「逸失賃金×休業時間」を生産性損失とする人的資本法（human capital method）を用いていたが、休業時間すべてを算入することは、失業者が発生している（すなわち、労働力が過剰の状態にある）環境下では過大推計となるという指摘も多く、代わりの人が見つかるまでの期間の

みを算入する摩擦費用法 (friction cost method) を推奨する向きもある。代表的な HTA 機関ではオランダがこの摩擦費用法による推計をガイドライン上で求めているものの、推計の困難さもあって、現実の適用例は多くない。Kigozi らは、ワクチンに限らず、医療技術全般について摩擦費用法で費用推計を行った論文のシステマティック・レビューを実施している【26】。46 件の文献が抽出されたが、そのうち 28 件はオランダのもので、2 件以上の文献が見つかったのも英国 (7 件) と米国 (2 件) のみであった。公表されているオランダの HTA 機関の評価結果でも、通常の医薬品を含めて生産性損失を推計しているもの自体に限られており、ガイドラインの記述と現実には若干の乖離がある。

生産性損失に関するもう一つの重要な論点が、休業しなくても仕事の効率が低下するプレゼンティーイズムの取扱いである。休業日数や勤務状況の変化など、ある程度客観的かつ遡及的に評価可能なアブセンティーイズムと比較すると、プレゼンティーイズムが計量自体が難しいことも多く、また Zhang らの研究【27】で指摘されているように、どの調査票を用いるかによっても結果が変動する。仕事効率の低下自体は重要な問題となりうるが、不確実性が大きいことを踏まえると、「どのような調査表を用いて推計したか」「どこまでの範囲を推計に組み込んだか」を明示することは、不可欠とも言える。

ガイドラインで示されていることと実態にやや乖離が見られること、さらに論文相互でも推計方法にばらつきが見られることから、生産性損失の組み入れに関して一意に基準を定めることはやや困難と考えられた。単一の基準を指定するよりも、多種多様な推計手法のうちどの手法を選択したかを明示することや、生産性損失

を組み込まない結果も合わせて提示することを担保するのが、ガイドラインの実効性を高める意味では有用と思われる。

以上を踏まえて、以下のガイドライン案を作成した。今後、より日本の実態に近い形での精査を実施する予定である。

- 1) 生産性損失や、非保健医療費を組み込んだ分析も認める。ただし、保健医療費のみを組み込んだ分析結果も合わせて提示する。
- 2) 生産性損失を組み込む場合、接種にともなう損失・感染症の罹患にともなう損失・後遺障害にともなう損失・早期死亡にともなう損失の 4 項目につき、本人・介助者の損失の組み込みの有無を明示し、項目別に算出する。(原則は接種損失と罹病損失のみを組み込むものとする)
- 3) 算定方法は人的資本法を基本とする。就業率は考慮せず、全年齢の平均賃金を用いる。なお、65 歳以上の高齢者の生産性損失は考慮しない。
- 4) プレゼンティーイズム (仕事がかたどらないことに伴う損失) の組み込みも可能だが、プレゼンティーイズムの測定方法を詳細に記述する。また、プレゼンティーイズム部分を除いた結果も提示する。

ファクトシートの批判的吟味では、単一の疾患に複数のワクチンが存在する際の評価手法に関する課題が抽出された。相対的有用性データが不足する問題は、ワクチン以外の領域にも共通するものである。またワクチンを含む予防介入では、接種の効果が出るまで比較的時間がかかる介入も多く、何らかの形でのモデル分析が不可欠となる。どのようなデータが不足しており、また最終結果に影響しうるのかを、適切な感度分析によって評価することが、公費助成の可否を判断する際には非常に重要であろう。

## E. 結論

海外研究その他のレビューにより、ワクチン領域における生産性損失の組み入れ方に関する検討を実施した。推計法は非常に多岐にわたっており、「接種損失・罹病損失・死亡損失それぞれの組み込みの有無を明示すること」「生産性損失を含まない分析結果も提示すること」の二つを担保することが、最低限の基準として必要であると考えられた。

## 文献

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal 2013. NICE; 2013.
2. NICE. TA254: Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. NICE; 2012.
3. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public summary document Fingolimod. PBAC; 2011.
4. Haute Autorité de Santé (HAS). Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. HAS; 2011.
5. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis d'efficience Xolair (omalizumab). HAS; 2014.
6. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis d'efficience Rotarix (vaccin à Rotavirus humain, souche RIX4414, vivante atténuée). HAS; 2014.
7. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis d'efficience Rotateq (vaccin rotavirus, vivant). HAS; 2014.
8. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis d'efficience Zostavax (Vaccin vivant atténué du virus varicelle-zona). HAS; 2014.
9. PBAC. Public Summary document Rotarix. PBAC; 2011.
10. WHO. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. WHO; 2008.
11. The Patient Protection and Affordable Care Act "Sec. 2713. Coverage of preventive health status", P.L. 111-148, 23 March 2010.
12. Howard KK, Kathleen GS. Promoting Prevention through the Affordable Care Act. *NEJM* 2010; 363 (14): 1296-9.
13. Jacobs RJ, Meyerhoff AS. Comparative cost effectiveness of varicella, hepatitis A, and pneumococcal conjugate vaccines. *Prev Med.* 2001; 33(6): 639-45.
14. Miriti MK, Billah K, Weinbaum C, et al. Economic benefits of hepatitis B vaccination at sexually transmitted disease clinics in the U.S. *Public Health Rep.* 2008; 123(4): 504-13.
15. Luce BR, Zangwill KM, Palmer CS, et al. Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children. *Pediatrics.* 2001; 108(2): E24.
16. Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, et al. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(10):1548-58.
17. Zhou F, Reef S, Massoudi M, et al. An economic analysis of the current universal 2-dose measles-mumps-rubella vaccination program in the United States. *J Infect Dis.* 2004;189 Suppl 1:S131-45.
18. Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott RD 2nd, et al. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics* 2005;115(5):1220-32.
19. Dhankhar P, Vaidya SA, Fishbien DB, et al. Cost effectiveness of rabies post exposure prophylaxis in the United States. *Vaccine.* 2008; 26(33): 4251-5.
20. Purdy KW1, Hay JW, Botteman MF, et al. Evaluation of strategies for use of acellular

pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(1): 20-8.

21. Stoecker C, Hampton LM, Link-Gelles R, et al. Cost-effectiveness of using 2 vs 3 primary doses of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2013; 132(2): e324-32.

22. Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ. Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Vaccine*. 2007; 25(49):8326-37.

23. Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ, et al. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(10):1280-8.

24. Hornberger J, Robertus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Ann Intern Med*. 2006; 145(5): 317-25.

25. Shiragami M, Mizukami A, Leeuwenkamp O, et al. Cost-Effectiveness Evaluation of the 10-Valent Pneumococcal Non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine and 13-Valent Pneumococcal Vaccine in Japanese Children. *Infect Dis Ther*. 2014.

26. Kigozi J, Jowett S, Lewis M, et al. Estimating productivity costs using the friction cost approach in practice: a systematic review. *Eur J Health Econ*. 2016; 17(1): 31-44.

27. Zhang W1, Gignac MA, Beaton D, et al. Productivity loss due to presenteeism among patients with arthritis: estimates from 4 instruments. *J Rheumatol*. 2010; 37(9):1805-14.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 オーストラリア PBAC で評価結果が公表されているワクチン

DTaP (ジフテリア・破傷風・百日咳)	MMRV (麻疹・ムンプス・風疹・水痘)
六種混合 (DTaP・B型肝炎・ポリオ・Hib)	髄膜炎
Hib	肺炎球菌
HPV	ロタウイルス
インフルエンザ	帯状疱疹

表 2 米国 ACIP で評価結果が公表されているワクチンと費用対効果評価の実施状況

ワクチン種	費用対効果評価	生産性損失
炭疽菌	なし	なし
DTaP*	なし	なし
A 型肝炎	あり	あり
B 型肝炎	あり	あり
Hib	なし	なし
HPV	あり	なし
インフルエンザ	あり	あり
日本脳炎	あり	なし
MMR*	あり	あり
MMRV*	あり (MMR)	あり
ポリオ	なし	なし
狂犬病	あり	あり
ロタウイルス	あり	あり
天然痘	なし	なし
Tdap*	あり	あり
チフス	なし	なし
水痘	あり	あり
黄熱病	なし	なし
帯状疱疹	あり	あり

DTaP: ジフテリア・破傷風・百日咳三種混合 (乳児)

Tdap: 三種混合の青年以降

MMR: 麻疹・ムンプス・はしか三種混合

MMRV: 麻疹・ムンプス・はしか・水痘四種混合



表 3 ACIP が参照した費用対効果研究における生産性損失の組み込み方

		本人/介助者	接種損失	罹病損失	死亡損失	就業率	上限
A 型肝炎	Jacobs 2001	双方	不明	○	○	○	64 歳
B 型肝炎	Miriti 2008	双方	○	○	○	○	不明
インフルエンザ	Luce 2001	介助者のみ	○	○	×	○	不明
インフルエンザ	Prosser 2006	介助者のみ	○	×	×	×	不明
MMR	Zhou 2004	双方	○	○	○	×	不明
髄膜炎菌	Shepard 2005	双方	不明	○	○	×	不明
狂犬病	Dhankhar 2008	本人のみ	不明	○	○	×	75 歳
Tdap	Purdy 2004	双方	不明	○	○	×	不明
肺炎球菌	Stoecker 2013	双方	不明	○	○	×	不明
带状疱疹	Pellisier 2007	本人のみ	×	○	×	○	69 歳
带状疱疹	Rothberg 2007	双方	×	○	×	○	不明
带状疱疹	Hornberger 2006	本人のみ	×	○	×	○	75 歳

○：組み込み      ×：組み込まず

表 4 日本のガイドラインにおける生産性損失の取扱い

生産性損失	中医協 ガイドライン	福田班 ガイドライン	池田班 ワクチン指針
受療そのもの (接種損失)	言及なし	言及なし	組み込むべき
介入を受けるこ とに伴う損失	組み込み可能	組み込み可能	組み込み可能
病状悪化 (罹病損失)	組み込み不可	組み込み可能	一部組み込み可 能
死亡 (死亡損失)	組み込み不可	組み込み可能	一部組み込み可 能
組み込み年齢	言及なし	言及なし	18-64 歳まで

## ワクチンの医療経済評価における割引率について

研究協力者 白岩 健（国立保健医療科学院）

**研究要旨：**医療経済評価においては、費用と効果を一定の割引率(discount rate)で割り引くことが一般的である。しかし、ワクチンの医療経済評価における割引率の設定は研究によって様々であり統一的な見解はない。そこで、今回は、ワクチンの医療経済評価において割引率を設定する際の論点について、先行研究をもとに検討を行った。その結果、費用と効果を同率で指数型関数を用いて割り引くという基本的な方法以外にも、様々なものが提案されているが、現在のところ実際に意思決定のための分析に用いられている例は少なく、今後の検討が必要なものが多いことが明らかとなった。それぞれの指摘はワクチンの医療経済評価を実施する際に重要と思われるものも多いことから、結果を解釈するにはこれらをあわせて考慮する、あるいは感度分析等によって検討するなどの必要があると考えられた。

### A. 研究目的

医療経済評価においては、費用と効果を一定の割引率(discount rate)で割り引くことが一般的である。この割引率は、現在 100 万円もらえる方が 10 年後に 100 万円もらえるよりも好ましいという時間選好(time preference)を分析に反映するために行うとされている。割引を行ったあとの現在価値に換算された費用  $C_p$  は、 $i$  年後の費用  $C_i$  と割引率  $d$  を用いて

$$C_p = \frac{C_i}{(1+d)^{i-1}}$$

によって計算される。

ワクチンの医療経済評価において、感染罹患後の合併症が長期的な経過をたどる場合や、ワクチン接種の長期間経過後にがんなどの疾病減少などの健康改善が得られる場合などには割引率の設定により結果に大きな影響を与えること

となる。ワクチンの経済評価における割引の考え方も原則としては、その他の医療技術と同様であろうが、ワクチンという技術の特性上、配慮が必要なものもある。

今回は、ワクチンの医療経済評価において割引率を設定する際の論点について、先行研究をもとに検討し考察を行った。

### B. 研究方法

各国の研究ガイドラインにおける割引率の設定状況を調査するとともに、Jit ら<sup>1</sup>にしたがい、医療経済評価における割引率の設定に関する論点について整理を行った。

（倫理面への配慮）公開資料のレビューであり、倫理的な問題はない。

### C. 研究結果

## (1) 研究ガイドラインにおける割引率

割引率の値は各国で異なっており、医療経済評価のガイドライン等においてその率が提示されていることが多い。例えばアメリカのワシントンパネルのリファレンスケース分析では費用・効果ともに年率 3%で割り引くことが推奨されている<sup>2</sup>。

一方、イギリスの NICE(National Institute for Clinical and Health Excellence)では 2004 年より年率 3.5%が用いられている<sup>3</sup>。このイギリスの 3.5%は以下のようなイギリスの経済学者 Ramsey のモデル<sup>4</sup>に基づいている。

割引率  $d$  は以下のように分解できる。

$$d = \rho + \varepsilon \cdot g \quad \dots(1)$$

$\rho$  は将来において消費量が増加しないと仮定したときの時間選好率であり、 $\varepsilon$  は消費による限界効用の弾定性、 $g$  は消費の成長率を表している。すなわち、(1)式の右辺第 1 項は時点の影響のない時間選好率であり、第 2 項では時点の影響(消費の増加)を考慮している。

ここで  $\rho$  はカタストロフィ・リスク(L)と純粋な時間選好率(pure rate of time preference,  $\delta$ )に分解できるとされるので、(1)式は

$$d = L + \delta + \varepsilon \cdot g \quad \dots(2)$$

とあらわすことができる。イギリス財務省ではこのラムゼイ式に基づき公共事業の割引率を年率 3.5%と定めており、NICE の割引率 3.5%もそれにしている。3.5% は(2)式の各パラメータの値として  $L : 1.0 \sim 1.2\%$ 、 $\delta : 0.5\% \sim 1\%$ 、 $\varepsilon : 1\%/年$ 、 $g : 2\%/年$ を代入して

$$d = 1.5 + 1 \cdot 2 = 3.5$$

により推計されている。

世界各国のガイドラインでも用いられている割引率を表 1 に示すが、利回りの高い資源国などで割引率も高い傾向が見られる。

表 1 各国の医療経済評価ガイドラインにおける  
における推奨割引率

割引率	国
5%	オーストラリア、カナダ、韓国
4%	フランス、ノルウェー、日本(公共事業)
3.5%	イギリス、アイルランド、ニュージーランド
3%	ドイツ、スウェーデン、フィンランド、台湾

日本では、ワシントンパネルに従い慣習的に年率 3%が用いられることが多かったが、厚生労働科学研究班で作成された「医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン」では、年率 2%が採用されており、感度分析を 0 から 4%で実施すべきことが記載されている<sup>5</sup>。割引率の設定根拠としては、様々な考え方があ<sup>6</sup>が、国債等リスクの小さい債券の実質利回りを用いる方法が一つの考え方である<sup>7</sup>。

## (2) 費用とアウトカムは同率で割り引くべきなのか?

アウトカムの割引については費用と同率で割引が行われることが多い。これは費用のみを割り引いて効果を割り引かないと、治療を先延ばしする方が費用対効果が改善してしまうという矛盾が生じるためである。同じ 1QALY を得られる治療であれば、現在よりも例えば 5 年後に行った方が費用の現在価値は小さくなる。よって「同じアウトカムが得られれば 5 年後の治療の方が、現在の治療よりも費用対効果がよい」という奇妙な結論が得られてしまう。これは Keeler-Cretin のパラドクスと呼ばれる。

しかし、近年アウトカム(健康)の価値が時とともに大きくなっていくのならば、費用とアウトカムを異なった率で割り引く方がよいのでは

ないかという議論もなされている。これはワクチンの分野のみに該当する話しではなく、医療技術一般に該当する議論ではあるが、ここで取り上げる。実際にオランダやベルギーの医療経済評価ガイドラインでは、費用とアウトカムを異なる率(アウトカムの方を小さい率)で割り引くことを推奨している。

Gravelle ら<sup>8</sup>は健康の価値が所得の増加とともに将来大きくなるのであれば、アウトカムの割引率を費用よりも小さくすることを提案している。まずはアウトカムを金銭化して評価する費用便益分析で考えればこのことは自明である。すなわち、アウトカムの割引率  $d_h$  を

$$d_h = d_c - g_v$$

のように費用の割引率  $d_c$  から健康価値の成長率  $g_v$  を引いたものを用いるべきとしている。時点 0 と時点 1 の健康価値が  $v_0, v_1$  として、 $g_v$  は

$$g_v = (v_1 - v_0) / v_0$$

と表すことができる。

実際にオランダやベルギーにおける医療経済評価ガイドラインでは費用とアウトカムに対して異なった割引率を用いることを推奨しており、費用は 3%、アウトカムは 1.5%としている。

### (3) 個人内 vs 個人間における時点のトレードオフ

ワクチンの長期効果を検討する際には、個人間と個人内における時点のトレードオフの問題が生じる。2 つの異なる割引率を下記のように定義しよう。

割引後                  割引前

年齢	時点	年齢	時点	
a	t	a+1	t+1	intra-generational discounting
a	t	a	t+1	inter-generational discounting

この区別はワクチンの評価にとって重要なものがある。非感染性の疾患における多くの経済評価において、介入を受けるコホートの動向を示す必要があるのみである。つまり、intra-generational discounting が問題となる。一方で、ワクチンの経済評価においては、未来の他のコホートを分析に含めて、群効果のような間接的なベネフィットを反映させることもある。

群効果を通じた未来のコホートの健康増加は、以前のコホートにおける決定に依存する。一方で、治療の評価においては、未来のコホートの健康増加は以前のコホートとは独立である。これらの区別をするために、Lipscomb<sup>9</sup> は “2 段階割引(two stage discounting)” を提唱している。これは、同一個人における健康効果は、個人の時間選好の推定値において共通の年齢まで割り引く。その後、社会的な時間選好率を用いて、健康効果を共通の時点まで割り引くものである。ただし、社会における時間選好率を決定することは難しい。社会における時間選好率は、将来の消費に対する現在の社会の選好と関係しており、社会における時間選好率を計算する簡単な方法は、個人の時間選好の平均である。しかし、研究によれば、表明された個人の選好はしばしば社会的な割引率より大きくなることが知られている。

### (4) 割引率は一定か?

一般的に医療経済評価では指数型の割引が用いられる。これは、割引率は時間とともに不変であり、1.で示したように割引率を  $d$  とすると  $1/(1+d)^{t+1}$  を費用とアウトカムにかけることにより割引を行う。このような定常性(stationarity)の仮定は、選好の安定性を保証する、すなわちある人におけるイベントの時間選好は時間によって変化しないということを意味している。しかし、定常性の仮定は実際の先行研究では、必ずしも観察されない。

その他の割引方法としては、時間とともに割引率を小さくするものがある。その結果として、主に将来世代の獲得する遠い将来のベネフィットは割引の影響を受けにくくなる。これは、遠い将来のアウトカムの時間選好率は減少する、すなわち「遠い将来なら待てるが、近い将来ならば待てない」ことを意味する。このことは、いくつかの実証的な研究によっても示されている。

割引率として提案されている時間依存性の関数としては、ステップワイズ、比例、双曲( $1/(1+\alpha^{t+1})$ )、準双曲( $\beta \gamma^{t+1}$ )などがある。どのように割引率を時間とともに逡減させていくかについては、現在のところ必ずしもコンセンサスがなく、指数型以外の割引法を推奨している医療経済評価のガイドラインも存在しない。ただし、フランスでは、通常の割引率は4%であるが、30年を超える分については2%で実施することを推奨している。

## (5) 割引のタイミング

ワクチン接種においてはそのベネフィットである感染リスクの減少、死亡リスクの減少、期待余命の変化のイベントが生じるタイミングが時間的に異なっている。

通常の評価では、実際の生存年や効用が獲得

できた時点(すなわち疾患が予防できたとき)から、割引を行う。しかし、Bosら<sup>10</sup>はワクチン接種(あるいはその他の予防技術)にともなう健康の改善においては、感染リスクの減少から介入までの割引を実施すべきとしている。なぜなら、ワクチン接種は将来のリスクを回避するためのものであり、生存年が獲得できるのは、その統計的な帰結であるからである。

## D. 考察

文献レビューに基づき、ワクチンの医療経済評価において割引率を設定する際の論点についてまとめた。割引率に関しては、費用と効果を同率で指数型関数を用いて割り引くという基本的な方法以外にも様々なものが提案されている。しかし、現在のところ実際に意思決定のための分析に用いられている例は少なく、今後の検討が必要なものが多いと考えられた。

厚生労働科学研究班で作成された「医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン」では、年率2%が採用されており、感度分析を0から4%で実施すべきことが記載されていることから、無用な混乱を避けるためにはワクチンの経済評価においても原則としてこの値を基本とすることが望ましい。しかし、本研究で示したそれぞれの指摘はワクチンの医療経済評価を実施する際に重要と思われるものも多いことから、結果を解釈する際にはこれらをあわせて考慮する、あるいは感度分析等によって検討するなどの必要があると考えられた。

また、現在は日銀の金融緩和政策により長期金利がマイナスの水準となっている。このようなマイナス金利下であっても割引率を負の値にすることは一般的には考えがたく、今後はこのようなマイナス金利下での割引率をどのように

設定するかには検討が必要である。

#### E. 結論

割引率に関しては、費用と効果を同率で指数型関数を用いて割り引くという基本的な方法以外にも様々なものが提案されているが、現在のところ実際に意思決定のための分析に用いられている例は少なく、今後の検討が必要なものが多かった。しかし、それぞれの指摘はワクチンの医療経済評価を実施する際に重要と思われるものも多いことから、結果を解釈するにはこれらをあわせて考慮する、あるいは感度分析等によって検討するなどの必要があると考えられた。

#### 文献

1. 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.
2. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine*. 1996, Oxford University Press, New York.
3. National Institute for Clinical and Health Excellence. *Guide to the methods of technology appraisal*. 2008.
4. Ramsey FP. A mathematical theory of saving. *The Economic Journal* 1928; 38: 543-55.
5. 福田敬, 白岩健, 池田俊也ら. 医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン. *保健医療科学* 2013;62(6):625-40.
6. 白岩健, 葛西美恵, 池田俊也, 下妻晃二郎. 医療経済評価における割引率をどのように設定すべきか? *薬剤疫学*. 2012;17(1):33-38.
7. Paulden M, Claxton K. Budget allocation

and the revealed social rate of time preference for health. *Health Econ*. 2012;21(5):612-8.

8. Gravelle H, Smith D. Discounting for health effects in cost-benefit and cost-effectiveness analysis. *Health Econ*. 2001;10(7):587-99.
9. Lipscomb J. Time preference for health in cost-effectiveness analysis. *Med Care*1989;27:S233-53.
10. Bos JM, Postma MJ, Annemans L. Discounting health effects in pharmacoeconomic evaluations: current controversies. *Pharmacoeconomics*2005;23:639-49.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## ワクチンの医療経済評価で用いられるアウトカム指標について

研究協力者 森脇 健介（神戸薬科大学）

**研究要旨：**ワクチンの費用対効果評価ではワクチン接種による子供の健康への影響を考慮する必要があるため、子供の質調整生存年(QALY)を推定することが必要となる。しかしながら、子供のQALYを算出するにあたっては、QOL値を測定する方法において様々な課題が存在する。そこで今回は、諸外国のガイドラインや先行研究等の文献レビューを行い、ワクチンの医療経済評価において推奨されるアウトカム指標について整理した。その結果、ワクチンの費用対効果評価を医療資源の配分上の意思決定に活用する場合、疾患や技術が異なっても共通して用いることができるアウトカム指標であるQALYやDALYの使用が望ましいと考えられた。しかし、子供を対象に直接法を適用してQOL値を測定する場合、対象者の理解力においてハードルがあること、年齢によるリスクの捉え方の違いなどに関する基礎的な研究が必要であること、代理人による評価は対象者の評価と乖離する可能性があることなどに留意する必要があると考えられた。今後、我が国においてQALYを用いたワクチンの費用対効果評価を推進するためには、子供のQOL値の評価尺度の開発、評価方法の標準化に関する研究が必要である。

### A. 研究目的

医療技術評価（Health technology assessment：HTA）とは医薬品を含む医療技術の導入が社会に与える短期的あるいは長期的な影響を検討する政策分析の方法であり、その目的は意思決定者に対して、選択肢についての客観的・科学的な判断材料を提供することである。中でも医療技術の費用対効果は、医療費膨張の問題に直面した先進諸国において大きな関心事となっており、近年、多くの欧米諸国でHTA機関が設立され、医療技術の費用対効果評価が数多く実施されるに至っている。費用対効果のエビデンスは、医療技術の償還可否判断など医療政策上の意思決定において、各国の医療制度

に組み込む形で活用されるようになっている。医療技術の費用対効果評価におけるアウトカム指標には、疾患や技術によらず使用できる共通尺度である質調整生存年（Quality-adjusted life year：QALY）を用いることが推奨される。QALYとは、生存期間をQOL値（0（死亡の状態）から1（完全な健康状態）の範囲をとるスコア）で重み付けした指標である。ワクチンの費用対効果評価ではワクチン接種による子供の健康への影響を考慮する必要があるため、子供のQALYを推定することが必要となる。しかしながら、子供のQALYを算出するにあたっては、QOL値を測定する方法において様々な課題が存在する。



今回は、ワクチンの医療経済評価において推奨されるアウトカム指標について整理し、子供の QOL 値を測定する方法と課題について要約を行うことを目的とした。

## B. 研究方法

諸外国のガイドラインを対象に、アウトカム指標に関するレビューを行った。具体的には、Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) の経済評価のワーキンググループが作成したガイダンス、WHO が公表しているワクチンプログラムの医療経済評価の標準化のためのガイドライン、ヨーロッパ諸国においてワクチンの費用対効果評価を行うための方法に関するコンセンサス形成、英国の NICE による医療経済評価のための分析ガイドライン、オーストラリアの PBAC による医療経済評価のための分析ガイドラインと対象とした。

その他、小児の QOL 評価に関連した文献を収集しレビューを行った。

(倫理面への配慮) 公開資料のレビューであり、倫理的な問題はない。

## C. 研究結果

### (1) ワクチンの費用対効果評価のガイドラインにおけるアウトカム指標

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) の経済評価のワーキンググループが作成したガイダンス[1]では、アウトカム指標に関して次のように記載している。

- ① 健康アウトカムは明確に定義されるべきであること (例: 死亡件数、入院件数、外来診療回数、QALY など)、
- ② 設定した健康アウトカムは分析の立場

と関連していること (ほとんどの健康アウトカムは社会の立場と関連するが、ある健康アウトカムはその他の立場とは関連しないかもしれない)

また、WHO が公表しているワクチンプログラムの医療経済評価の標準化のためのガイドライン[2]では、ワクチンのアウトカム評価の方法と特徴について、より詳細に記載されている。このガイドラインでは、効果 (Effectiveness) を、リアルワールドで観測される測定可能なエンドポイント上の影響と定義している。この定義から、ワクチン接種の効果の推定は、接種者と非接種者の両方における感染の発生や疾患イベントの発生にも影響に依存することになる。なお、本ガイドラインでは、ワクチンの効果を推定する上での注意点を記述している。ひとつは、ワクチンの供給・接種方法の問題である。ワクチンの効果は、熱や凍結によるワクチンの効能の潜在的な損失や有効期限が切れたワクチンの使用、不適切な投与などその他の管理上のエラーといった供給に関する要因にも依存することが考えられる。通常、免疫プログラムの展開にあたっては、ワクチンの効能と安全性を維持するため、ワクチン製造工場から遠隔の健康センターまでをつなぐ低温流通体系を確立している。これには、ワクチンを過度の熱から守り、また凍結に敏感なワクチンを零下の温度から守るための低温保管・輸送の体系を構築し、維持する訓練を受けた資格を持った医療従事者が必要となる。しかしながら、発展途上国では低温流通体系が十分に機能していない場合もあり、ワクチンにとって適切な温度 (2~8°C) で保管されない可能性もある。このような場合、予期しない熱や凍結によってワクチンの効能が損なわれる可能性がある。したがって、輸送にともなっ

損失したワクチンの量を推定し、それらを分析の考慮することが必要となる。また、ワクチン接種におけるスケジュールの遵守は、ワクチンの効果に大きく影響するため、この点も考慮される必要がある。

2つ目の注意点は、効果推定に用いる統計データにおける潜在的なバイアスの可能性である。ワクチンプログラムを評価するために国際的に用いられるデータ源としてWHOとUNICEFによる統計データが挙げられる。各国は毎年のワクチン接種状況について、WHOとUNICEFに報告することが求められ、データは公表されている。なお、これらのデータの収集・報告の方法は各国独自のものである。公的報告書のためのデータ源は登録データベース、調査、あるいは両者の組み合わせでもよいとされている。ワクチン接種状況の評価における対象集団は、年間出生数やある特定の年齢層における子供の数等を考慮するため、国によって異なる。また、統計データの集計方法等を年によって変えるかもしれない。こうしたデータ源や収集法における標準化の欠如は公的な報告データを異なる国の間で、あるいは、異なる時点間で比較する場合に問題となりうる。こうした公的な報告データはワクチンの費用対効果評価の情報源となることがあるため、これらの妥当性を検討することが重要となる。これらのデータのバイアスの可能性を減じるため、WHOとUNICEFは各国の公的な報告データを各種文献や専門家の知識など利用可能な情報源とともに毎年レビューを行っている。3つ目は、ワクチンに伴う有害事象である。ワクチン接種に伴う有害事象は、QOLに対する負の影響だけでなく、費用の増加にもつながる。有害事象が分析結果に影響をもつと考えられる場合、分析の費用と効果の両面において含むべ

きである。例えば、生ワクチンは、不活性化ワクチンにはない副作用の可能性がある。また、ワクチンが認可される段階では、全ての有害事象が確認されているわけではないことを認識する必要がある。例えば、RotaShield（ロタウィルスワクチン）は米国での認可後、腸重積と関連することが分かり、結果、市場から撤退している。コクランによるワクチンの評価では有害事象のリスクのデータを含むことから、ワクチンの費用対効果評価における情報源として有用と考えられる。

本ガイドラインでは、ワクチンの費用対効果評価で用いられる様々なアウトカム指標についてそれらの強みと弱みとともに表1のとおり整理している。

医療技術の費用対効果評価におけるアウトカム指標にはQALYが用いられることが多い。ワクチンの費用対効果評価においてアウトカム指標にQALYを用いる場合、ワクチンによって予防可能な疾患の多くが子供のものであることから、子供のQOL値を推定することが必要となる。しかしながら、若年の子供（特に4歳未満）における短期的な疾患に関連したQOL値のデータは実質的に存在せず、その適切な推定方法をめぐっては多くの議論がある。加えて、子供の疾患（癌など致命的で症状が重い慢性疾患）が家族等介助者のQOLに与える影響は報告されているが、そのような間接的なQOLの損失は費用対効果評価において一般に考慮されない。WHOのガイドラインはワクチンの費用対効果評価におけるアウトカム指標としてQALYの利用を推奨しているが、QALY算出の適切データが利用可能でない場合には、代替のアウトカム指標として障害調整生存年（Disability-adjusted life year : DALY）の利用を推奨している。具体的に

は、まず DALY の計算に必要となる疾患負担を自然単位で提示することを推奨している。これには、イベント件数、死亡数、障害生存年数 (Years lived with disability : YLD) 、損失生存年数 (Years Lost due to Disability : YLL) が挙げられる。つぎに DALY を用いた疾患の負担は年齢による重みを考慮する場合としない場合について計算することを推奨している。

Ultsch ら[3]は、ヨーロッパ諸国においてワクチンの費用対効果評価を行うための方法に関するコンセンサス形成を行っており、アウトカム指標である QALY の推定に関連して、以下の2点を議論している。

① 家族等介助者の健康関連 QOL に与える影響を含むべきか

② ワクチンに対する期待や有害事象に対する不安に伴う健康関連 QOL の変化を考慮すべきか

これらについては、適切なデータが利用可能であれば感度分析において考慮すべきと記載されている。

## (2) 子供の QOL 値の測定方法と課題

前項の通り、ワクチンの費用対効果評価のための方法に関するガイドラインでは、アウトカム指標として、疾病あるいは技術間での比較が可能な QALY の利用が推奨されている。

QALY を算出するために必要な QOL 値を測定する方法は直接法と間接法に大別されるが、子供の QOL 値を測定する場合、様々な課題が存在する。

直接法はインタビュー形式で対象者の QOL 値を直接測定する方法であり、標準賭け (Standard gamble : SG) 法と時間得失 (Time trade off : TTO) 法が利用できる。子供に対して SG 法や TTO

法を適用する場合の課題として、対象者が時間や確率の概念を理解することが難しいことや測定のために大人の場合以上の時間と労力を要することなどが挙げられる[4]。小さな子供は、時間や確率の概念を理解することができないため、ある状態で生存する時間に対するリスクのトレードができない。慢性的な健康状態に対する QOL はその状態で過ごされる時間に依存しないという QALY の原則も小児には理解しにくいものと考えられる。また、リスクの捉え方も年齢により異なることが考えられる。例えば、十代の若者はよりリスクの高い選択をするかもしれない。

小児患者または代理人を対象に SG 法や TTO 法を用いて QOL 値を評価した事例はきわめて限定的である。Saigal ら[5]は、高リスク妊娠の母親と未熟児をもつ母親の2つのコホートを対象に SG 法を実施し、異なる程度の障害を持つ小児の仮想シナリオに対する QOL 値を推定している。母親が仮想シナリオの状態に対して評価した QOL 値は、出産前、出産直後、出産1年後において近い値を示しており、安定していることが示された。Sung ら[6]は慢性疾患を有する小児患者とその両親を対象に SG 法を適用し、患者自身の健康状態と仮想シナリオの健康状態の QOL 値を評価した。患者の疾患は、がん、リウマチ、血友病等であり、年齢は12歳以上であった。結果、患者本人と両親の SG 法による QOL 値はそれぞれ、 $0.92 \pm 0.09$ 、 $0.92 \pm 0.10$  であり、両者がほぼ近い値を示したことが報告されている。なお、青年期の患者は SG 法に対する回答において特段の問題はなかったとされる。なお、子供の両親を対象に SG 法を適用して評価する場合の課題について検討しており、天井効果が確認されたことを報告している。すなわち、SG 法では死の確率に基づいて QOL 評価を行うことから、

自分の子供の死を考えることを避けたい親の考え方が影響し、結果として QOL 値が高めに測定されることが考えられる。こうした天井効果の影響を緩和するために、死の代わりに重篤な障害があり改善の見込みがない状態をアンカーとした修正版の SG 法が提案されている [7]。

また、Sung ら [6] は、慢性疾患を有する小児患者とその両親を対象に TTO 法を適用した QOL 評価を報告している。評価の結果、患者本人と両親の TTO 法による QOL 値はそれぞれ、 $0.92 \pm 0.11$ 、 $0.77 \pm 0.31$  であり、両親が評価した QOL 値が患者本人による QOL 値よりも低くなること が示された。代理人の評価が患者本人よりも低くなることは、他のプロフィール型の QOL 評価尺度を用いた場合でも確認されている [8, 9]。また、慢性疾患の場合、患者自身の当該健康状態に対する適応から、患者による QOL の評価値が高くなることが指摘されている [10, 11]。

子供の QOL 値を間接的に測定するために用いられる評価尺度には EuroQol-5Dimension-Youth (EQ-5D-Y) [12] や Health utility index (HUI) [13] などが挙げられる (表 2)。EQ-5D は対象者の年齢が 12 歳を超えている場合に利用することができる。近年、より幼い子供 (8 歳程度) に対しても利用できるように、ドメインの定義を修正し、年齢に応じた言い回しに変更した EQ-5D-Y が開発されている。現在、バリューセットは利用可能ではないため、EQ-5D のバリューセットで代用することが推奨されている。なお、年齢別の EQ-5D の使い分けは表 3 の通りである。

HUI には、Health utility index mark 2 (HUI2) と Health utility index mark 3 (HUI3) がある。HUI2 は癌を克服した小児の健康状態を評価するために開発され、尺度は 7 つの属性から構

成される。HUI3 は 1990 年にカナダのオンタリオ州の人口を対象に用いられたもので 8 つの属性で構成される。HUI2 と HUI3 により評価できる健康状態はそれぞれ、24,000、972,000 通りである。HUI による QOL 値を推定する関数はオンタリオ、ハミルトンの成人標本集団を対象とした SG 法による QOL 値をベースとしている。HUI の parent report module は 5 歳以上の子供に適用可能である。ただし、いくつかの項目については 8 歳未満の子供が理解しにくいことがあり、5~8 歳の代理人による回答が推奨されている [4]。

その他、小児のための選好に基づく間接的な QOL 評価尺度として、Child Health Utility-9D (CHD-9D) [14, 15] や Assessment of Quality of Life (AQoL-2) [16] が開発されている (表 2)。CHD-9D は 9 つの属性で構成される (心配、悲しみ、痛み、疲れ、憤慨、学業、睡眠、日課、活動)。基礎となるデータは英国の成人を対象とした SG 法による QOL 値であり、7~11 歳の子供で利用可能である。AQoL-2 は青少年の心の健康状態の QOL 評価に特化した尺度である。基礎データは青少年を対象とした TTO 法による QOL 値である。

このように、小児の QOL 評価のための多様な尺度が開発されているが、同じ健康状態でも測定法によって異なる QOL 値が得られる場合、経済評価においてバイアスが生じる原因となるため注意が必要である。例えば、成人を対象とした研究事例であるが、同じ健康状態を HUI と EQ-5D で評価した場合に両者に差があることが報告されている [17-19]。このため小児疾患における QALY 計算でも同様の注意が必要と考えられる。

なお、英国の NICE による医療経済評価のため