

I. 総括研究報告

総括研究報告書

肺炎球菌ワクチンの費用対効果等についての社会の立場からの評価研究

研究代表者 池田 俊也 (国際医療福祉大学医学部 教授)

研究要旨

目的：肺炎球菌ワクチンおよび带状疱疹ワクチンについて、新たに QOL 調査を実施するとともに、現時点で得られているエビデンスを活用した費用対効果の評価を実施することを目的とした。

方法：首都圏の高齢者施設 44 施設において、肺炎および带状疱疹にともなう発症時に「入院時の QOL」「退院後の QOL」を、EQ-5D-5L 質問票により取得した。肺炎球菌ワクチンの費用対効果については 1) ワクチン接種を行わない、2) PPSV23 の単独接種、3) PCV13 の単独接種、4) PCV13-PPSV23 の連続接種の 4 戦略について費用対効果を推計した。带状疱疹ワクチンについては、免疫正常者のうち 50 歳、60 歳、70 歳の 3 つの年齢区分の集団について費用対効果を推計した。いずれのワクチンも公的医療費支払者の立場から、保健医療費（ワクチン接種関連費用と、感染症治療に関わる保険医療費）のみを分析に組み込んだ。効果指標には QALY を用い、1QALY 獲得あたりの増分費用効果比 ICER を算出した。

結果：入院前の QOL と比較して、带状疱疹では 0.238-0.273 の、肺炎では 0.147-0.150 程度、QOL 値の低下が見られた。肺炎球菌ワクチンの費用対効果については、接種なしと比較して、PCV13 単独接種、PPSV23 単独接種、連続接種ともに ICER は 500 万円/QALY 未満であった。PPSV23 の単独接種と比較した場合も、PCV13 単独ならびに連続接種は ICER は 500 万円/QALY 未満であった。带状疱疹ワクチンでは、ICER が 500 万円/QALY 以下となる確率は VVL では各年齢集団に対して 90% 以上であり、HZ/su では 50 歳の集団、60 歳の集団において 10% 以下、70 歳の集団において 59% であった。

考察：肺炎球菌ワクチンでは、接種なしと比較して、PCV13 単独接種、PPSV23 単独接種、連続接種ともに費用対効果は良好と考えられた。また、現行の日本の戦略（PPSV23 の単独接種）と比較した場合も、PCV13 単独ならびに連続接種は費用対効果が良好であった。带状疱疹ワクチンでは、50 歳以上の免疫正常者に対する带状疱疹ワクチン接種の費用対効果は VVL においては各年齢集団において費用対効果が良好であり、HZ/su では 70 歳の集団で費用対効果が良好であった。

研究分担者

五十嵐 中 (横浜市立大学 特任准教授)

白岩 健 (国立保健医療科学院 主任研究官)

A. 研究目的

本年度は、本年度は肺炎球菌ワクチンに関する米国 ACIP の議論の概要をまとめるとともに、高齢者施設において肺炎および带状疱疹発

症時の QOL 調査を実施した。また、現時点で得られているエビデンスを活用した肺炎球菌ワクチンならびに带状疱疹ワクチンの費用対効果の評価を実施することを目的とした。

B. 研究方法

首都圏の高齢者施設（株式会社らいふ傘下の高齢者施設 44 施設・約 2,200 名）において経時的に QOL・ADL の調査を実施している。これらの施設において、肺炎および带状疱疹にともなう発症時に「入院時の QOL」「退院後の QOL」を、EQ-5D-5L 質問票により取得した。なお入院時の QOL は、入院中に取得することが理想的である。しかし実施フィールドが高齢者施設であることや、治療中に QOL を取得することは困難であることなどから、Bonten らの研究（PCV13 の RCT）で行われたのと同様に、退院後に入院中の QOL を想起して記入するスタイルをとった。入院前の QOL データが存在した発症者に対しては、入院前の数値との比較を実施し、肺炎・带状疱疹の入院にともなう QOL 値の減少度合いを評価した。

肺炎球菌ワクチンの費用対効果については、以下の 4 戦略を質調整生存年（QALY）をアウトカム指標とした費用効用分析による評価を試みた。

- 1) ワクチン接種を行わない
- 2) PPSV23 の単独接種
- 3) PCV13 の単独接種
- 4) PCV13-PPSV23 の連続接種

構築したモデルでは、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD, 菌血症・菌血症を伴う肺炎・髄膜炎の三種を評価）および市中肺炎（NBP, 入院・外来双方を評価）の罹患を考慮し、それぞれのワクチンに関してワクチン効果を仮定した。

带状疱疹ワクチンの費用対効果については、50 歳以上の免疫正常者を対象とした带状疱疹ワクチン接種の費用対効果をマルコフモデルによる生涯シミュレーションにより評価した。分析対象集団は免疫正常者のうち、50 歳、60 歳、70 歳の 3 つの年齢区分の集団とし、それぞれの集団について評価した。带状疱疹のワクチン接種率は肺炎球菌ワクチンのワクチン接種率と同様と仮定し 40%とし、HZ/su を接種する患者については全例が 2 回接種するものと仮定した。薬価の感度分析の設定、ワクチン費用の一次元感度分析の修正、シナリオ分析の追加、サブユニットワクチンの効果について、神経痛および BOI の軽減効果を生ワクチン

（ZVL）と同様とした場合のシナリオ分析についても実施した。

いずれの分析においても、公的医療費支払者の立場から、保健医療費（ワクチン接種関連費用と、感染症治療に関わる保険医療費）のみを分析に組み込んだ。割引率は費用と効果ともに 2%とした。効果指標には quality-adjusted life year（QALY）を用い、1QALY 獲得あたりの増分費用効果比 ICER を算出した。

QOL 調査については、東京大学大学院薬学系研究科・薬学部 ヒトを対象とする研究倫理審査委員会の承認を得て行なった。

C. 研究結果

2019 年 3 月時点で、2,104 名の入所者に対し QOL（EQ-5D）・ADL（Barthel Index）・DBD（Dementia Burden Disturbance, 認知症の介護負担）の調査を実施した。带状疱疹 20 名・肺炎 100 名の発症があつたが、なお発症前時点の QOL は、3 ヶ月ごとのデータ取得のタイミング

と、発症のタイミングから確実に「発症前に取得した」と判定できる数値がある患者の数値のみを用いた（帯状疱疹で9件・肺炎で61件）。入院前のQOLと比較して、帯状疱疹では0.238-0.273の、肺炎では0.147-0.150程度、QOL値の低下が見られた。入院中と退院後のQOL値には、有意な差はなかった。一方で、入院前のQOL値と入院中・退院後のQOL値は、帯状疱疹では退院後と入院前間に(p=0.03)、肺炎では両者ともに有意差があった(p<0.001, Wilcoxonの符号付き順位検定)。

得られた値をもとに、肺炎球菌ワクチンの費用対効果の推計を行なった。肺炎球菌ワクチンの費用対効果については、これまでのQOLデータと今回データ（入院中のみQOL低下を組み込み）の比較では、ICERの変化は10万円以下と非常に小さかった。退院時までQOL低下が持続すると仮定した場合、ICERは30-50万円程度低下した。いずれのQOLデータを用いた場合でも、接種なしと比較して、PCV13単独接種、PPSV23単独接種、連続接種ともにICERは500万円/QALY未満であった。日本の現行の戦略であるPPSV23の単独接種と比較した場合も、PCV13単独ならびに連続接種のICERは500万円/QALY未満であった。

帯状疱疹ワクチンでは、基本分析においてワクチン非接種、ZVLおよびHZ/suの100万人当たりの総費用と獲得QALYはそれぞれ50歳の集団で154億円、184億円、269億円、23,924,250 QALY、23,925,081 QALY、23,925,200 QALY、60歳の集団で139億円、169億円、252億円、19,113,229 QALY、19,114,168 QALY、19,114,491 QALY、70歳の集団で125億円、153億円、233億円、13,691,863 QALY、13,693,739 QALY、

13,694,264 QALYであった。ワクチン非接種に対するZVLおよびHZ/suのICERは50歳の集団で3,600,401円/QALY、12,064,148円/QALY、60歳の集団で3,151,391円/QALY、8,952,550円/QALY、70歳の集団で1,496,004円/QALY、4,499,838円/QALYであった。また、HZ/suに対するZVLのICERは50歳の集団で71,327,007円/QALY、60歳の集団で25,774,644円/QALY、70歳の集団で15,233,202円/QALYであった。

D. 考察

<QOLデータの収集>

国内のQOLに関するデータが不足している環境下において、高齢者施設で調査を行い、その結果を用いた費用対効果を明らかにした。高齢者の場合、肺炎発症がない場合でも状態悪化にともなうQOL値の低下が予想され、今回のように「非発症の対照群」をおいた環境での調査結果が得られたことの意義は大きい。他のワクチンの評価においても、可能な限り国内のデータソースを用いた評価が期待される。

<肺炎球菌ワクチンに関する米国ACIPの動向>

2019年2月のACIPで、現在推奨されているPCV-PPSV連続接種の費用対効果（比較対照はPPSV23単独接種）を再評価した研究が報告された(Leidner 2019)。報告では、CDC・Pfizer社・Pittsburgh大のチームの3者それぞれのモデル分析の結果が報告されている。1QALY獲得あたりのICERは、CDCのものがUSD562,000（セロタイプ3へのワクチン効果を仮定した場合はUSD222,000）、Pfizer社の

ものが USD199,000, Pittsburgh 大グループのものが USD765,000 と、現在米国で一般的に用いられている費用対効果の基準値 USD100,000-150,000 と比較しても高額で、なおかつ実施主体によって大きく結果が変動した。

これをうけた 2019 年 11 月の改訂 Recommendation では、高齢者に対する PCV13 の接種推奨を免疫系のリスク (None・Immunocompetent・Immunocompromised) で層別化し、低リスクと中等度リスク (None および Immunocompetent) の高齢者では医師による” Shared clinical decision making” を経て初めて接種可能とする形に変更された。全員接種推奨のスタンスからは一步後退したと解釈できる一方で、” Shared clinical decision making” を経れば依然として接種は可能である以上、実際の接種状況に変化が生じたか否かはさらなる検討が必要である。

次年度以降も、米国 ACIP のエビデンスレビューの動向を注視しつつ、可能な限り国内のエビデンスを利用したデータの整備と、費用対効果評価の双方を実施していく必要があると考えられる。

<帯状疱疹ワクチンの分析>

日本における HZ/su の費用対効果を評価した Shiragami らの分析では、65 歳以上の人口集団において費用対効果が良好と評価されている。対象集団の年齢分布が異なるため一概に比較はできないが、本分析の 70 歳集団の基本分析の結果および Shiragami らのワクチン効果の設定方法を含めたシナリオ分析の結果と比較しても、モデル構造の違いはあるものの同様の結果が得られた。

一方で Shiragami らの HZ/su のワクチン効

果の設定を用いたシナリオ分析の 50 歳集団、60 歳集団の分析結果と基本分析の結果には開きがあり、特に増分 QALY において顕著であった。基本分析では Le らの推計式より 5.4%/年の効果減弱率を設定しているが、Shiragami らの設定を用いたシナリオ分析では 70 歳未満において 1-4 年まで 1%、それ以降は 2.3% の効果減弱率を設定している。一次元感度分析の結果においても推計式の係数 (効果の減弱) が分析結果に大きな影響を与えることが示されていることから、効果減弱の設定の違いが影響しているものと考えられる。

ZVL と比較した HZ/su の費用対効果は 50 歳の集団で 71,327,007 円/QALY、60 歳の集団で 25,774,644 円/QALY、70 歳の集団で 15,233,202 円/QALY となり、いずれの集団においても費用対効果が良好とはいえない結果であった。

E. 結論

肺炎球菌ワクチンでは、接種なしと比較して、PCV13 単独接種、PPSV23 単独接種、連続接種ともに費用対効果は良好と考えられた。また、現行の日本の戦略 (PPSV23 の単独接種) と比較した場合も、PCV13 単独ならびに連続接種は費用対効果が良好であった。帯状疱疹ワクチンでは、50 歳以上の免疫正常者に対する帯状疱疹ワクチン接種の費用対効果は VVL においては各年齢集団において費用対効果が良好であり、HZ/su では 70 歳の集団で費用対効果が良好であった

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

柴原 秀俊, 井上 幸恵, 池田 俊也 : 本邦における高齢者に対する帯状疱疹ワクチンの費用効果分析. 医療経済学会 第 14 回研究大会.

2019 年 9 月

五十嵐中, 池田俊也 : 成人肺炎球菌ワクチンの費用対効果評価. 医療経済学会 第 14 回研究大会. 2019 年 9 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし