

II. 分担研究報告

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
分担研究報告書

肺炎球菌ワクチンの費用対効果に関する研究

研究分担者 五十嵐 中 (東京大学大学院薬学系研究科)

研究要旨

目的：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。調査の結果を用いてモデルを更新し、成人肺炎球菌ワクチンの費用対効果を再検討した

方法：首都圏の高齢者施設 44 施設ににおいて、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。また、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 の連続接種の 4 戦略について、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費用対効果を推計した。

結果：観察期間の 1 年間で、2,111 名の入所者から、带状疱疹 20 名・肺炎 100 名の発症があった。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。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、带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。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。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。

考察：今回のモデルでは、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。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。

A. 研究目的

米国の予防接種諮問委員会 (ACIP : Advisory Committee on Immunization Practices) は、2014 年 9 月に高齢者の肺炎球菌感染症ワクチ

ンの推奨を PPSV23 単独接種から PCV13-PPSV23 の連続接種に変更した。この中で、費用対効果評価の結果も参考にされている。ただしこれは最終決定ではなく、一定期間経過後に改めて新たなエビデンスを用いた再評価を行う

とされてきた。

昨年度の研究では、過去に構築したモデルをもとに現時点で得られているエビデンスを活用した連続接種の費用対効果の評価を実施した。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。調査の結果を用いてモデルを更新し、成人肺炎球菌ワクチンの費用対効果を再検討した。

B. 研究方法

分担研究者らは、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。

本研究は、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。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 名の発症があった。带状疱疹・肺炎それぞれの入院者について、発症前時点の QOL・入院中の QOL・退院後の QOL は表 2 の通りである。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（带状疱疹で 9 件・肺炎で 61 件）。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。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、带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再計算を試みた。モデルは昨年度までに構築したものを用い、PPSV23 単独接種・PCV13 単独接種・両ワクチンの連続接種・接種なしの 4 戦略を比較した。肺炎による入院期間は、Konomura らの商用レセプトデータ分析では中央値 14 日であった。退院後の QOL の低下を考慮しない場合（入院中の 14 日間のみ QOL 低下が発生すると仮定した場合）、肺炎入院による損失 QALY は $0.150 \times 2/52=0.00577\text{QALY}$ となる。Mangen らの CAPITA 試験に付随して行われた QOL 調査では 0.13QALY、渡辺らの PCV13 の費用対効

果研究で引用されている数値は 0.0103QALY である。退院後の QOL 低下までを考慮して、1 年間 QOL の低下が続くと仮定した場合、Mangen らの数値 (0.13QALY vs0.15QALY) と近い値になる。

3 つの仮定を置いた際の結果を表 3 に示す。これまでの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い。退院時まで QOL 低下が持続すると仮定した場合、ICER は 30-50 万円程度低下する。全体として費用対効果は改善するが、結論には変化はないことが確認された。

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。

D. 考察

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。

今回の推計では、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。

<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歩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。

E. 結論

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。観察期間の 1 年間で、2,111 名の入所者から、带状疱疹 20 名・肺炎 100 名の発症があった。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。

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、带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

謝辞

QOL データの収集にご協力頂いた株式会社らいつ取締役 小林司様をはじめとする皆様に厚く御礼申しあげます。

<reference>

1. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *NEJM* 2015; 372 (12): 1114-25.
2. Mangen MJ, Huijts SM, Bonten MJ, de Wit GA. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. *BMC Infect Dis.*

2017;17(1):208. Published 2017 Mar 14.

3. Konomura K, Nagai H, Akazawa M. Economic burden of community-acquired pneumonia among elderly patients: a Japanese perspective. *Pneumonia (Nathan)* 2017; 5; 9-19.
4. Matanock A. Evidence to Recommendations and GRADE for PCV13 Use Among Immunocompetent Adults ≥ 65 Years Old. ACIP meeting Feb 2019.
5. Matanock A, Lee G, Gierke R, et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥ 65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2019; 68(46):1069-75.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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

表 1 調査対象者全体 (N=2,111)の背景

性別 (女性)	70.2% (1482/2111)		MMSE	16.1±9.3
年齢	86.4±7.8 歳		23 点以下	78.9% (1223/1678)
要介護度			Barthel Index	57.6±34.4
要支援	5.7% (121 人)		DBD	43.8±14.7
要介護	92.1% (1945 人)		EQ-5D	0.61±0.27
要介護 3 以上	42.1% (889 人)		QOL 値 1.0	15.1% (286/1891)

表 2 帯状疱疹・肺炎発症者の各時点での QOL 値

帯状疱疹 (N=20)		肺炎 (N=100)	
入院前 QOL	0.779±0.328 (N=9)	入院前 QOL	0.622±0.258 (N=61)
入院中 QOL	0.503±0.285 (N=18)	入院中 QOL	0.429±0.295 (N=98)
退院後 QOL	0.493±0.356 (N=18)	退院後 QOL	0.414±0.315 (N=97)

表 3 QOL 値について 3 通りの仮定を置いた際の費用対効果の結果

渡辺らの数値 (0.0103QALY)	ICER (vs 接種なし)	ICER (vsPPSV23)	ICER (vs PCV13)
PPSV23	448.2		
PCV13	286.5	129.1	
連続接種	472.0	491.2	2258.9

今回データ・入院中のみ (0.00577QALY)	ICER (vs 接種なし)	ICER (vsPPSV23)	ICER (vs PCV13)
PPSV23	446.9		
PCV13	285.8	128.8	
連続接種	470.8	490.1	2253.8

今回データ・退院後持続 (0.15QALY)	ICER (vs 接種なし)	ICER (vsPPSV23)	ICER (vs PCV13)
PPSV23	411.0		
PCV13	265.0	120.4	
連続接種	436.9	458.2	2109.5