

I. 総合研究報告

平成29年度～令和元年度厚生労働科学研究費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
総合研究報告書
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：肺炎等の疾患罹患時のQOL調査を実施するとともに、肺炎球菌ワクチンおよび带状疱疹ワクチンについて、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：初年度は在宅医療機関1箇所、次年度からは高齢者施設44施設において、QOLの調査を実施した。肺炎球菌ワクチンの費用対効果については、文献レビューならびに米国ACIPにおける検討状況について情報収集するとともに、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対効果比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の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

厚生労働省により平成26年3月に示された予防接種基本計画では、国は、予防接種施策の推進の科学的根拠として、ワクチンの有効性、安全性及び費用対効果に関するデータについて可能な限り収集を行い、客観的で信頼性の高い最新の科学的知見に基づき、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会及び同分科会に設置さ

れた三つの部会の意見を聴いた上で、予防接種施策に関する評価及び検討を行うこととされている。

沈降13価肺炎球菌結合型ワクチンについては、平成27年12月に開催された第2回ワクチン評価に関する小委員会において、モデル解析による費用対効果等の分析・評価を実施することとされた。

また、带状疱疹ワクチンについては、平成26年3月予防接種に関する基本的な計画において、開発優先度の高いワクチンに位置付けられた。平成29年2月に開催された第6回ワクチン評価に関する小委員会において、「带状疱疹ワクチンファクトシート」が報告されたが、その際、引き

続き議論すべき論点として、帯状疱疹の疾病負荷とともに、国内における医療経済学的評価が十分に明らかになっていないことが指摘された。

そこで本研究では、高齢者の肺炎や帯状疱疹等のワクチン予防可能疾患におけるQOL評価を実施するとともに、肺炎球菌ワクチンおよび帯状疱疹ワクチンの導入に伴う費用対効果の推計に資する研究を行うことを目的とした。

B. 研究方法

<QOL 調査>

平成29年度は、在宅医療を専門に行っている一医療機関と協力し、高齢患者に対するQOL調査を実施した。平成30年度か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）において経時的に実施しているQOL・ADLの調査結果を用いて、肺炎および帯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・帯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>

肺炎球菌ワクチンの費用対効果については、平成29年度に国内外の文献の詳細なレビューを実施した。これらの結果ならびに米国ACIPにおける検討状況をもとに、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。

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。

<帯状疱疹ワクチンの費用対効果>

帯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帯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。帯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。

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。

<倫理的配慮>

QOL調査については、国際医療福祉大学倫理審査委員会ならびに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

<QOL 調査>

在宅医療機関における調査では、肺炎の発生は見られなかった。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。全体の患者背景は表1に示すとおりである。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の間に(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)。

<肺炎球菌ワクチンの費用対効果>

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 vs 0.15QALY)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。

<带状疱疹の費用対効果>

带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。

<肺炎球菌ワクチンの費用対効果>

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。

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費用対効果>

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

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 带状疱疹・肺炎発症者の各時点での QOL 値

带状疱疹 (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