

特集：データに基づく保健医療の計画と展開

<総説>

ワクチンの費用対効果評価における生産性損失の取り扱い

五十嵐中¹⁾，池田俊也²⁾

¹⁾ 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学

²⁾ 国際医療福祉大学薬学部薬学科

Dealing with productivity losses in cost-effectiveness evaluations of vaccination

Ataru IGARASHI¹⁾，Shunya IKEDA²⁾

¹⁾ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

²⁾ Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, International University of Health and Welfare

抄録

ワクチン領域の費用対効果評価に関し、分析の立場、とりわけ生産性損失の取扱いについて、各国の意思決定機関の既存の評価結果やWHOのガイドラインをもとに包括的なレビューを行った。ガイドラインに記載されている内容と、実際の運用状況にはやや乖離があること、推計方法が非常に多岐にわたっていることが明らかになった。

日本で政策応用（定期接種化の検討）向けにワクチンの費用対効果研究を実施する際の指針として、生産性損失の推計法を一意に規定するのではなく、「生産性損失の推計法（接種損失・罹病損失・死亡損失それぞれの組み込みの有無，就業率考慮の有無，プレゼンティーズム部分の組み込みの有無）の明示」「生産性損失を組み込まない場合の結果の提示」の二点は必須としつつ、今後の研究で絞り込みをはかることが重要である。

キーワード：ワクチン，費用対効果，生産性損失

Abstract

With respect to cost-effectiveness evaluations of vaccination, a comprehensive review of the quality of analysis, in particularly, the handling of productivity losses, was conducted based on existing evaluation results of each country's decision-making bodies and the WHO guidelines. The review revealed an extreme diversity of estimation methods as well as a slight discrepancy between the content described in the guidelines and the actual situation.

Instead of prescribing a single method for estimating productivity losses as a guideline when implementing studies on cost-effectiveness of vaccination for policy applications (examination of periodic vaccinations) in Japan, it is important to conduct further research to narrow down the options. In this regard, the following two points are indispensable: (1) specifying the method for estimating productivity losses (whether losses due to vaccinations, morbidity, and death, as well as employment rate considerations and non-absenteeism are included) and (2) presenting results when productivity losses are not included.

連絡先：池田俊也

〒324-8501 栃木県大田原市北金丸2600-1

2600-1, Kitakanemaru, Otawara City, Tochigi, 324-8501, Japan.

Tel: 0287-24-3000

Fax: 0287-24-3100

E-mail: shunya@iuhw.ac.jp

[平成28年12月21日受理]

keywords: vaccination, cost-effectiveness, productivity loss

(accepted for publication, 21th December 2016)

I. 緒言

わが国において、ワクチン接種に関してその有効性や安全性に加え、経済的エビデンスに基づく提言を行うためには、分析手法や前提条件など、さらなる検討が必要である。特に、「どこまでの費用を含めるか」という分析の立場 (perspective) の設定は、とくに費用の推計に関して問題となる。具体的には英国NICEのように公的な医療費・介護費のみを分析対象とする「医療費 (+ 介護費) 支払者の立場」と、より広く費用を組み込む「社会の立場」とに大別される。なお、本来の意味での「社会の立場 (societal perspective)」は、全ての費用を価格ではなく「機会費用 (opportunity cost)」で算出するなどの条件が課せられており、現実的な運用は不可能に近い。

医療費ならびに介護費のみを含めることを推奨する医療技術評価機関 (HTA機関) にはフランスHAS・オーストラリアPBAC・オランダCVZなどが、より広く費用を組み込むことを推奨するHTA機関としてはスウェーデンTLV・韓国HIRA・タイHITAPなどがある。

とりわけ問題になるのは、生産性損失 (productivity loss) の取扱いである。生産性損失については、組み込みを許容するか否かという分析の立場の問題に加え、組み込むことを許容した場合にも「どのような生産性損失を含めるか」「どのように推計するか」など、種々の論点が残る。

あわせて、公式には「医療費以外を組み込まない」とする機関でも、実質的に生産性損失その他の費用を定性的ではあるが考慮している例もある。英国NICEは、医療費 + 介護費支払者の立場を原則としつつも、補助的な分析として「家族介護の時間費用」を組み込むことを許容している [1]。改訂前年の2012年に結果が公表された多発性硬化症治療薬フィンゴリモドの評価では、すでに「再発減少によって、社会復帰の可能性が上昇する」「家族介護の負担減を組み込めば、ICERが減少する」などが言及されている [2]。フィンゴリモドではオーストラリアPBACも、医療費支払者の立場を原則としながらも、「生産性損失や家族介護の負担が組み込まれていないので、この分析は保守的である (ICERを高めに見積もっている)」として生産性損失への影響を暗に考慮している [3]。

あわせてワクチン領域は、小児や高齢者など、もともと介助・補助を必要とする可能性の高い患者集団がターゲットになることが多い。組み込み方にもよるが、生産年齢から逸脱している可能性の高い患者本人よりも、介助者の生産性損失が議論になることが多い。

日本でも、2010-11年の8種9ワクチンの定期接種化の可能性を検討した際に、費用対効果評価の一部として

生産性損失が検討された。それ以降、2013年の13価肺炎球菌ワクチン、2015年のロタウイルスワクチンなど、随時定期接種化の議論の際に費用対効果が議論され、生産性損失を組み入れた結果も報告されている。

本稿では、今後登場するワクチンの費用対効果を考慮する際に論点となり得る生産性損失の組み入れの是非・組み入れ方法に関し、諸外国のHTA機関の評価の実態を整理したうえで、生産性損失に関する研究ガイドライン案を示す。

II. 海外のHTA機関における生産性損失の評価実態

1. フランスHASのワクチンの評価

フランスHASは、“perspective collective (集団の立場)” という、医療費支払者の立場と社会の立場の中間的な立場を推奨する [4]。「介入が影響しうる全ての人々を考慮できる十分広い立場」と定義されているこの立場では、直接費用は医療費に限定されず、患者の交通費その他のコストが広く組み込まれる。しかし生産性損失は「補助的な分析でのみ組み込み可能」とされる。

フランスではワクチンや医療機器も、通常の医薬品と同じガイドラインに基づいた費用対効果評価のデータが要求される。

ただし実際には、生産性損失のような医療費以外の要素を組み込んだ分析は数少ない。2016年3月現在で、13の新薬に関してHASの評価結果が公表されている (C型肝炎治療薬7種・乳がん治療薬・HIV治療薬・肺高血圧症治療薬・喘息治療薬ロタウイルスワクチン2種・帯状疱疹ワクチン) あるが、ワクチン以外の薬剤で医療費以外のコストが考慮されているのは、喘息治療薬オマリズマブの補助的分析のみである [5]。

今回のテーマであるワクチンについては、ロタウイルスワクチン2種 (Rotarix並びにRotaTeq) [6, 7] と帯状疱疹ワクチン (Zostavax) [8] が評価されている。

ロタウイルスワクチン2種では、Rotarixでは経口補水塩の費用 (1人あたり12.4ユーロ)・RotaTeqでは患者の交通費 (外来診療費と合算で1人あたり67.5ユーロ) が組み込まれているが、生産性損失は感度分析を含めても組み込みがない。

HASはRotarixについて「保護者が仕事を休むことなど、介助者の負担は含んでいない (そのため、この分析は控えめな推計になる)」と言及している。

帯状疱疹ワクチンでは、企業側が「対象者が65歳以上の高齢者であるため、生産性損失は考慮しなかった」と述べており、HASもこの点に関して同意している。

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

2. オーストラリアPBACのワクチンの評価

オーストラリアPBACの医療経済評価ガイドライン上では、明示はしていないものの医療費支払者の立場を推奨している。PBACは、表1に示す10種のワクチンの評価結果を公表済みである。このうちロタウイルスワクチンのみ、補助的ではあるが生産性損失を組み込んだ分析が実施されている [9]。

基本分析 (医療費のみを含む) では、ICERの数値はAUD45,000 - AUD75,000/QALYの範囲にある (公表されているPBACの評価結果Public Summary Reportでは、ICERは範囲のみが提示され、正確な金額は得られない)。一方で生産性損失を組み込むと、結果はdominantになる。これに関してPBACは、「臨床試験から得られた休業日数がベースになっているが、オーストラリアのデータではないため、外挿が可能かどうかは不明である」「PBACの評価は、医療費支払者の立場からのものが基本である」とコメントしている。

3. タイHITAPのワクチンの評価

タイHITAPはフランス・オーストラリアとは異なり、もともと評価ガイドライン中で生産性損失の組み込みを推奨している。

現時点で結果が公表中もしくは分析が進行中の7つのプログラムのうち、学童へのインフルエンザ・HPV・小児の肺炎球菌ワクチンの3種で、生産性損失を組み込んだ分析が実施されている。ただし、詳細な分析手法については言及がなされていない。

4. WHOワクチン評価ガイドラインにおける生産性損失の組み込み

WHOは、ワクチンプログラムの経済評価の標準手法となるガイドラインを公表している [10]。この中で、分析の立場・生産性損失の組み込みについての言及がある。原則としては「意思決定者の興味に沿う立場」を推奨している (the person or institution sponsoring the study might want the analysis to reflect their own perspective) もの、理想的には社会の立場をとるべきと言及しており、(Ideally however, analyses should adopt the perspective of society, and include all effects and all related costs,...) 第一選択として医療費支払者の立場・社会の立場のどちらを第一選択とするかについての明確な記述はない。

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 (医療費などと) 分けて記述すべき

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

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にまとめた。

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

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
帯状疱疹	Pellisier 2007	本人のみ	×	○	×	○	69歳
帯状疱疹	Rothberg 2007	双方	×	○	×	○	不明
帯状疱疹	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

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。

III. 生産性損失に関する研究ガイドライン案

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ムティック・レビューを実施している [25]。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週及的に評価可能なアブゼ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 [26] 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、表5に示す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。

本研究は、平成27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「予防接種の費用対効果の評価に関する研究」(研究代表者: 池田俊也) の研究成果の一部である。

文献

- [1] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal 2013. United Kingdom: NICE; 2013.
- [2] NICE. TA254: Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. United Kingdom: NICE; 2012.
- [3] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public summary document Fingolimod. Australia: PBAC; 2011.
- [4] Haute Autorité de Santé (HAS). Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. France: HAS; 2011.
- [5] Haute Autorité de Santé (HAS). Avis d'efficience Xolair (omalizumab). France: HAS; 2014.
- [6] Haute Autorité de Santé (HAS). Avis d'efficience Rotarix (vaccin à Rotavirus humain, souche RIX4414, vivante atténuée). France: HAS; 2014.
- [7] Haute Autorité de Santé (HAS). Avis d'efficience Rotateq (vaccin rotavirus, vivant). France: HAS; 2014.
- [8] Haute Autorité de Santé (HAS). Avis d'efficience Zostavax (Vaccin vivant atténué du virus varicelle-zona). France: HAS; 2014.

表5 生産性損失に関する研究ガイドライン案

<p>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。</p> <p>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)</p> <p>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。</p> <p>4) プレゼンティーイズム (仕事がか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。</p>
--

- [9] PBAC. Public Summary document Rotarix. Australia: PBAC; 2011.
- [10] WHO. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. Swiss: 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):1296-1299.
- [13] Jacobs RJ, Meyerhoff AS. Comparative cost effectiveness of varicella, hepatitis A, and pneumococcal conjugate vaccines. *Prev Med*. 2001;33(6):639-645.
- [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):504-513.
- [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):1548-1558.
- [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):S131-145.
- [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):1220-1232.
- [19] Dhankhar P, Vaidya SA, Fishbien DB, et al. Cost effectiveness of rabies post exposure prophylaxis in the United States. *Vaccine*. 2008;26(33):4251-4255.
- [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):20-28.
- [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):e324-332.
- [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):8326-8337.
- [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):1280-1288.
- [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):317-325.
- [25] 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.
- [26] 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):1805-1814.