

乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (RZV) 及び乾燥弱毒生水痘ワクチン (VVL) による 帯状疱疹予防接種の費用効果分析

研究分担者 近藤 正英 筑波大学医学医療系
研究協力者 庄野あい子 明治薬科大学薬学部
研究協力者 星 淑玲 筑波大学医学医療系

研究要旨

2016年3月国産乾燥弱毒生水痘ワクチン (VVL, Varicella Vaccine Live) の「効能・効果」に「50歳以上の者に対する帯状疱疹の予防」が追加承認され、我々は高齢者に対する帯状疱疹予防接種の費用対効果に関する分析を行った。高齢者に対する VVL 予防接種は接種年齢にかかわらず費用対効果に優れ、中でも 65～84 歳接種ストラテジーの増分費用効果比が最も好ましいことを報告した (Vaccine 2017;35(24):3264-71)。2018年3月、乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (RZV, Recombinant Zoster Vaccine) がわが国で承認されたことによって、本邦で使用できる帯状疱疹ワクチンが2種類となった。これら二つのワクチンは効果、接種回数及び接種費用が異なるため、本研究は当該二つのワクチンをそれぞれ用いた接種プログラムの費用効果分析を行った。その結果、接種費用が 8,000 円 (VVL 1回接種計) と 30,000 円 (RZV 2回接種計) に、1 QALY 獲得に対する支払い意思額 (WTP, Willingness-to-pay) が 5,000,000 円/QALY に設定した場合、用いたワクチンの種類に関わらず、全ての接種プログラムの ICER は WTP を下回り、費用効果的であった。

A. 研究目的

帯状疱疹は水痘・帯状疱疹ウイルス初感染後、神経節に潜伏したウイルスが免疫力の低下に伴い再活性化され、発症する疾患であり、発疹、発熱、痛みなどの症状が特徴である^{1,2)}。発症率は年齢に伴って高くなり、50歳以上は50歳未満の2倍強と報告されている³⁾。抗ウイルス薬による治療は有効であるが、早期投薬のタイミングを逃す場合は重症化しやすいと報告されている³⁾。帯状疱疹のワクチンについて、EUと米国は2006年から帯状疱疹ワクチン (ZVL, Zoster Vaccine Live, Zostavax[®]) が承認されており、既に高齢者を対象に定期接種を導入した国もある³⁾。日本ではZVLは承認されていないが、国産乾燥弱毒生水痘ワクチン (VVL, Varicella Vaccine Live, ビケン[®]) はZVLと同様「Oka株」であり、かつ、力価も同程度である⁴⁾。2016年3月に国産水痘ワクチンの「効能・効果」に「50歳以上の者に対する帯状疱疹の予防」が追加承認された。これを受けて、我々は自治体が帯状疱疹予防の助成接種の導入を検討する際の議論に資することを目的に、我が国において国産水痘ワクチンを用いて

65歳の成人の帯状疱疹予防接種プログラムの費用対効果について分析を行い、接種プログラムの実施によって、追加的に1 QALY 獲得のための追加費用は約280万円を報告した (Vaccine 2017;35(24):3264-71)⁵⁾。その後、新たに乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (RZV, Recombinant Zoster Vaccine, Shingrix[®]) がカナダと米国 (2017年10月)、欧州 (2018年1月)、日本 (2018年3月) で承認された。このことによって、本邦で使用できる帯状疱疹ワクチンはVVLとRZVの2種類となった。VVLとRZVは効果、接種回数及び接種費用等が異なるため、本研究は当該二つのワクチンの費用効果分析を行い、予防接種プログラムの導入する際の議論に資することを目的とした。

B. 研究方法

費用効果分析の手法を用いて評価したいプログラム X (VVL 接種プログラムまたは RZV 接種プログラム) と「プログラムなし」の費用の差を分子に効果の差を分母にし、増分費用効果比 (ICER, Incremental cost-effectiveness ratio) を求めた。

効果の指標を「質を調整した生存年 (QALY, Quality adjusted life year)」とし、ICER を、追加的に 1 QALY を獲得するための追加費用とした。研究は、文献レビュー、接種戦略の設定、モデルの構築、データの収集と推計、増分費用効果比の推定、感度分析の順で行った。本研究は公表された学術論文や公的統計資料から必要なデータを二次的に取扱い、特定個人を対象としたものではないため倫理規定上は特別な審査は不要と考える。

(1) 文献レビュー

医学中央誌、厚生労働科学研究成果データベース、政府統計資料、Medline, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment database, The NHS Economic Evaluation Database を使って行った。

(2) 接種プログラム

- 1) VVL 接種プログラム
- 2) RZV 接種プログラム

(3) ストラテジー

接種年齢の異なる 4 つの接種戦略を設定した。1) 65~84 歳に接種する、2) 70~84 歳に接種する、3) 75~84 歳に接種する、4) 80~84 歳に接種する。

(4) モデルの構築

マルコフ・モデルには 6 つのヘルス・ステータスを設定した (図 1)。ステータスからステータスへは遷移確率に従って移動する。1 マルコフ・サイクルは 1 年とし、モデルは生存対象者が 100 歳になるまで回した。2 年目以降に発生する費用や獲得する QALY は年率 3% の割引率で現在価値に換算した。

(5) データの収集と推計

モデルに使用される各種疫学データと費用データは表 1 に示す。65 歳以上高齢者の性・年齢別人口分布は人口推計から引用した⁶⁾。接種費用はそれぞれ 8,000 円 (VVL 1 回接種計) と 30,000 円 (RZV 2 回接種計)、接種率はそれぞれ 40.8%⁷⁾ (但し、RZV 2 回目の接種率は 32.6% (=0.408 × 0.8)) と仮定した。性・年齢別帯状疱疹の発症率、帯状疱疹後神経痛へ移行する割合は、それぞれ宮崎県大規模疫学調査及び小豆郡帯状疱疹疫学調査から得た⁸⁻¹¹⁾。ワクチン効果について、VVL は米国 Kaiser group の ZVL に関する cohort study の結果を用いた¹²⁾。一方、RZV は発売してまだ日が浅いため、接種年数の増加につれての効果の減衰については Dr.

Prosser が ACIP で行ったプレゼンテーションのデータを引用した¹³⁻¹⁵⁾。モデルに使用されるパラメーターは表 1 に示す。

(6) 増分費用効果比 (ICER) の推定

$$\text{増分費用効果比} = (\text{費用}_{Sx} - \text{費用}_{Sy}) \div (\text{効果}_{Sx} - \text{効果}_{Sy})$$

Sx = 接種プログラム (VVL プログラム, RZV プログラム)

Sy = 接種プログラムなし (比較に用いるストラテジー)

(7) 感度分析

モデルの安定性と各パラメーターの結果に対するインパクトを見るために一元感度分析を行った。分析に用いた上限値と下限値は表 1 に示す。

C. 研究結果

対象人口 (65 歳以上) 1 人当たりの接種費用、罹病時の医療費および質を調整した生存年 (QALY) を表 2 に示す。プログラムなしに比べ 8 つの接種プログラムは全て QALY の増加と罹病のための医療費の減少が見られた。しかし、接種に要する費用が減少した医療費を上回ったため、全体としては費用の増加 (増分費用) を要することとなった。プログラムなしに比べ、VVL を用いた 4 つの接種プログラムの ICER は 220 万円~250 万円 / QALY であり、一方、RZV を用いた 4 つの接種プログラムの ICER は 450 万円~480 万円 / QALY であった。原点にプログラムなしを、横軸と縦軸はそれぞれ各プログラムの増分費用と増分効果をプロットした費用効果平面図 (図 2) では、70-84 歳、75-84 歳、80-84 歳の 3 つの RZV 接種プログラムは他の接種プログラムに比べ劣位 (dominated) であること示す。一元感度分析の結果、ICER を 100 万円増減させる変数は、VVL 接種プログラムの場合は接種費用のみであるが、RZV 接種プログラムはさらにワクチン効果の減衰期間が加わった (図 3)。

D. 考察

高齢者の帯状疱疹予防に、国産乾燥弱毒生水痘ワクチン (VVL) 及び乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (RZV) がある。当該両ワクチンの効果、接種回数及び接種費用が異なるため、本研究は意思決定のための参考情報の一つとして両ワクチンをそれぞれ用いた接種プログラムの効率性について費用効果分析の手法を用いて分析を行った。その結果、接種費用が 8,000 円 (VVL, 1 回接種計) と 30,000 円 (RZV,

2 回接種計) に設定した場合、プログラムなしに比べ、VVL を用いた 4 つの接種プログラム (65-84 歳、70-84 歳、74-84 歳、80-84 歳) の ICER は 220 万円～250 万円/QALY であり、一方、RZV を用いた場合は 450 万円～480 万円/QALY であった。1 QALY 獲得に対する支払い意思額 (WTP) が ¥5,000,000/QALY に設定した場合、用いるワクチンの種類に関わらず全ての接種プログラムの ICER は WTP を下回り、費用効果的であると言える。しかし、70-84 歳、75-84 歳、80-84 歳、の 3 つの RZV 接種プログラムは他の接種プログラムに dominated されるため、接種プログラムの選択肢から除外すべきことが示された。

本研究 VVL と RZV 両ワクチンの費用効果を分析した国内最初の研究であるため、比較できる本邦の先行研究はなかった。海外では 60 歳以上の成人を対象に RZV 接種プログラムと ZVL 接種プログラムを比較した先行研究は 2 つあった^{14,15)}。いずれも米国からの研究であり、それぞれ RZV は ZVL に比べ優位 (より低い費用でより多い QALY を獲得できる) であると報告した。本研究における VVL 接種プログラムの ICER (220 万円～250 万円/QALY) は RZV 接種プログラムの ICER (450 万円～480 万円/QALY) より低い、すなわち、本研究の結果は先行研究の結果と一致しない。VVL と ZVL の接種費用の違い (8,000 円 vs. 217～239USD) が本研究と海外の先行研究の結果に不一致をもたらす最大な理由と考えられる。

E. 結論

VVL (1 回接種) と RZV (2 回接種) の接種費用をそれぞれ 8,000 円と 30,000 円に、1 QALY 獲得に対する WTP を 5,000,000 円/QALY に設定した場合、用いるワクチンの種類と接種対象者の年齢に関わらず、全ての接種プログラムの ICER は WTP を下回り、費用効果的であると言えるが、70-84 歳、75-84 歳、80-84 歳の 3 つの RZV 接種プログラムは、VVL の 4 つの接種プログラム及び 65-84 RZV 接種プログラムに比べて劣位 (dominated) であるため、接種プログラムの議論から除外されるべきことが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Hoshi S, Kondo M, Okubo I. Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan. *Vaccine*. 2017;35(24):3264-71.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

- Whitley RJ. Varicella zoster virus. In: Mandell GC, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2015. p.1731-7.
- Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58(1):9-20.
- Varicella and Herpes Zoster vaccines. WHO position paper position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014 20;89(25):265-87.
- 神谷齊, 浅野喜造, 尾崎隆男, 他. 水痘ワクチンの力価と流通時のワクチン力価の安定性. *感染症誌* 2011; 85: 161-5.
- Hoshi S, Kondo M, Okubo I. Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan. *Vaccine*. 2017;35(24):3264-71.
- Ministry of Internal Affairs and Communications. *Population estimates of Japan*. Statistics Bureau, Tokyo (2002)
- Murakami Y, Nishiwaki Y, Kanazu S, Oba M, Watanabe A. [A nationwide survey of PPSV23 vaccine coverage rates and their related factors among the elderly in Japan, 2016]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi*. 2018;65(1), 20-4. [In Japanese]
- Shiraki K, Toyama N, Daikoku T, Yajima M; Miyazaki Dermatologist Society. Herpes Zoster and Recurrent Herpes Zoster. *Open*

- Forum Infect Dis. 2017;4(1):ofx007.
- 9) Toyama N, Shiraki K. Society of the Miyazaki Prefecture Dermatologists. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *J Med Virol* 2009;81(12):2053-8.
 - 10) Takao Y, Miyazaki Y, Okeda M, Onishi F, Yano S, Gomi Y, et al. Incidences of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Japanese adults aged 50 years and older from a community-based prospective cohort study: the SHEZ study. *J Epidemiol* 2015;25(10):617-25.
 - 11) Sato K, Adachi K, Nakamura H, Asano K, Watanabe A, Adachi R, et al. Burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Japanese adults 60 years of age or older: results from an observational, prospective, physician practice-based cohort study. *J Dermatol*. 2017;44:414-22.
 - 12) Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Marks M, Hansen J, Lewis E, et al. Long-Term Effectiveness of the Live Zoster Vaccine in Preventing Shingles: A Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2018;187(1):161-9.
 - 13) Prosser LA. Economic Evaluation of Vaccination for Prevention of Herpes Zoster and Related Complications. Presentation to the Advisory Committee on Immunization Practices October 25th, 2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2017-10/zoster-03-prosser.pdf> [Last accessed 2018 Oct 15]
 - 14) Le P, Rothberg MB. Cost-effectiveness of the Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *JAMA Intern Med*. 2018;178(2):248-58.
 - 15) Curran D, Patterson B, Varghese L, Van Oorschot D, Buck P, Carrico J, et al. Cost-effectiveness of an Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in older adults in the United States. *Vaccine*. 2018;36(33):5037-45.

表1. Model inputs.

Base case			One-way sensitivity analyses			
			Low		High	
Target Population of alternative strategies (x1000)						
Age 65-84 strategy	29,389					
Age 70-84 strategy	19,115					
Age 75-84 strategy	11,707					
Age 80-84 strategy	5,181					
Male and female population in different age strata (x1000)						
Age	Male	Female				
65-59	4,971	5303				
70-74	3,452	3,956				
75-79	2,906	3,620				
80-84	2,096	3,085				
Age-specific incidence rates of HZ (per 1000 persons)						
Age	Male	Female	Male	Female	Male	Female
60-69	6.25	8.08	5.0	6.46	7.5	9.70
70-79	8.44	8.89	6.75	7.11	10.13	1.067
80-89	8.45	8.30	6.76	6.64	10.14	9.96
90+	6.78	6.51	5.42	5.21	8.14	7.81
Percentage of PHN cases among HZ cases						
Age	Male	Female	Male	Female	Male	Female
60-69	19.4%	10.8%	15.5%	8.6%	23.3%	8.6%
70-79	12.5%	24.7%	10.0%	19.8%	15.0%	19.8%
80+	34.8%	32.0%	27.8%	25.6%	41.8%	25.6%
Percentage of HZ recurrence; %						
Age	Male	Female	Male	Female	Male	Female
60-69	4.32	10.77	3.46	8.62	5.18	12.92
70-79	6.87	9.56	5.50	7.65	8.24	11.47
80-89	6.27	9.04	5.02	7.23	7.52	10.85
90+	5.60	5.84	4.48	4.67	6.72	7.01
General death (per 100,000 persons)						
Age	Male	Female				
65	1,315.6	538.8				
70	2,111.2	896.4				
75	3,354.6	1,550.6				
80	6,124.0	3,114.3				
85	11,144.9	6,326.7				
90	18,771.1	12,624.0				
95	31750.7	23,627.2				
100	44,611.1	39,319.3				

Vaccine effectiveness for VVL (%)				Sensitivity analyses (Low, High)		
Base-case						
Age	65-69	70-79	≥80	65-69	70-79	≥80
Year 1	70.6	64.5	63.7	67.9, 73.2	60.5, 68.1	57.3, 69.1
Year 2	44.8	45.2	41.8	44.5, 52.7	39.5, 50.3	31.9, 50.3
Year 3	40.5	36.8	35.4	35.1,45.5	29.9, 43.0	22.3, 46.3
Year 4	40.5	44.2	34.7	33.8,45.6	36.9, 50.7	18.8, 47.5
Year 5	39.9	32.6	39.8	32.8,46.2	23.6, 40.5	21.8, 53.7
Year 6	34.3	429.1	35.8	25.3,42.2	18.3, 38.4	12.0, 53.2
Year 7	34.7	26.9	0	22.7, 44.7	12.3, 39.0	-
Year 8	32.1	0	0	8.1,49.9	-	-
Year 9	0	0	0	-	-	-

Vaccine effectiveness for 2-dose RZV (%) ^{b)}				
	65-69	≥70	65-69	≥70
Initial year	100	97.0	95.0–1	92.0, 1
Waning duration	19.4 year	18.8 year	10,30	10,30

Vaccine effectiveness for 1-dose RZV (%)				
Initial year	90.0	69.0	0.85,0.95	0.64, 0.74
Waning duration	11.0 year	4.0 year	1,17.5	1,13.4

Grade 3 solicited systemic events (myalgia, fatigue, headache, shivering, fever, and gastrointestinal symptoms)

VLV	2%
RZV	10.8%

Utility weights

Age	HZ	PHN	HZ (L)	HZ (H)	PHN (L)	PHN (H)
65-69	0.97086	0.87983	0.95480	0.98700	0.79000	0.89400
70-79	0.96744	0.82597	0.95440	0.97800	0.76000	0.84400
80+	0.96573	0.76567	0.95440	0.97800	0.76000	0.84400

Costs per vaccination VZV (1-dose) ¥8,000; RZV (2-doses) ¥30,000

Treatment costs

Age	HZ	PHN	SD (HZ)	SD (PHN)
65-69	36,615	123,988	35,418	147,992
70-79	38,414	82,502	25,151	74,362
80+	33,853	113,304	20,418	60,806

表2. Results of base-case analyses

strategies	vaccination costs (¥)	Disease		Effectiveness (QALY)	Incremental cost (¥)	Incremental effectiveness (QALY)	ICER (¥/QALY)	NMB at specific WTP thresholds (¥/QALY)	
		treatment costs (¥)	total costs (¥)					5,000,000	10,000,000
no immunization programme	0	6,520	6,520	11.814974	-	-	-	-	-
VVL 80-84	782	6,343	7,125	11.815250	605	0.000276	2,192,108	775	2,156
VVL 75-84	2,071	6,035	8,106	11.815664	1,586	0.000691	2,296,009	1,868	5,322
VVL 70-84	2,250	5,992	8,242	11.815715	1,722	0.000741	2,322,657	1,985	5,692
VVL 65-84	3,200	5,750	8,950	11.815935	2,430	0.000962	2,526,351	2,379	7,188
RZV 80-84	2,640	6,189	8,829	11.815492	2,309	0.000519	4,452,348	284	2,877
RZV 75-84	6,991	5,602	12,593	11.816310	6,073	0.001336	4,544,008	609	7,291
RZV 70-84	7,592	5,518	13,110	11.816416	6,590	0.001442	4,569,917	620	7,830
RZV 65-84	10,800	5,024	15,824	11.816906	9,304	0.001933	4,814,349	359	10,021

Incremental cost, incremental effectiveness, and ICER are all compared to no programme.

ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life years.

NMB: net monetary benefits

WTP: willingness-to-pay

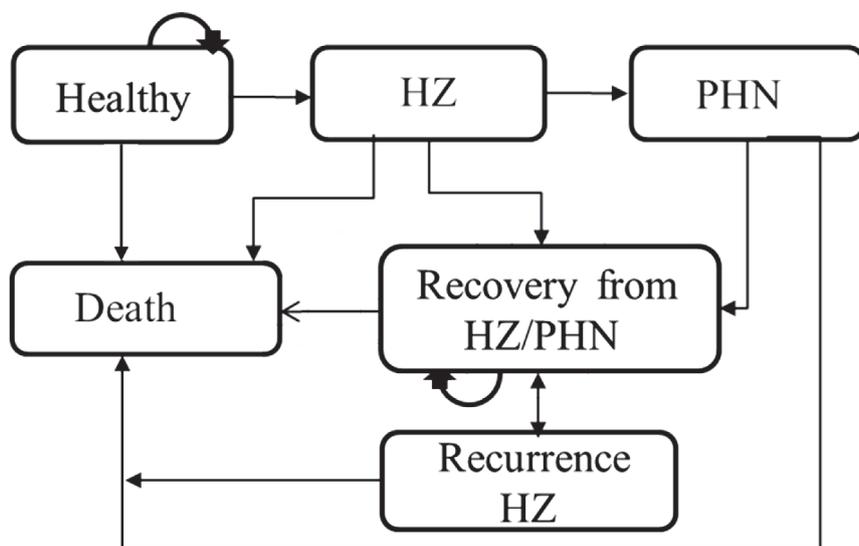


図1. マルコフ・モデル

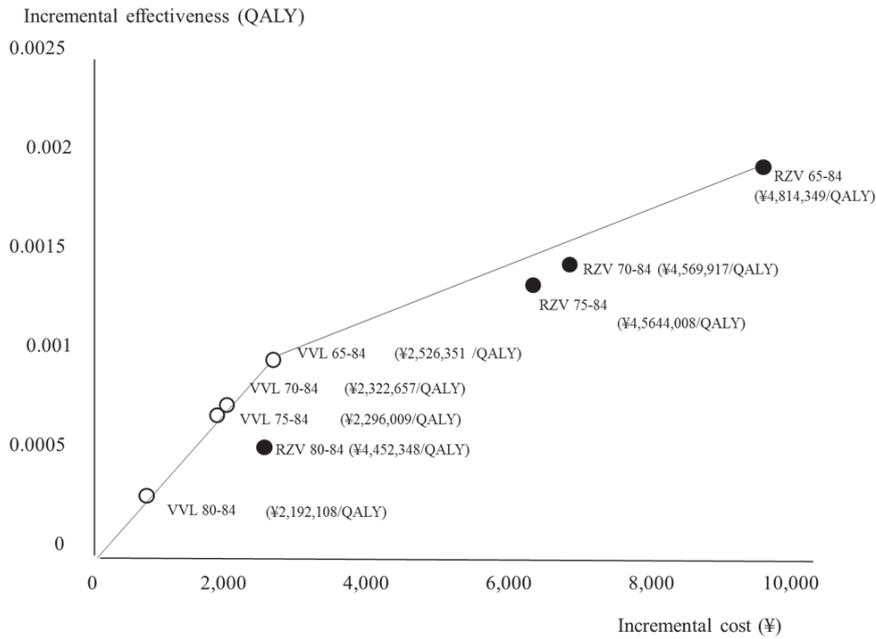


図 2. 費用効果平面図

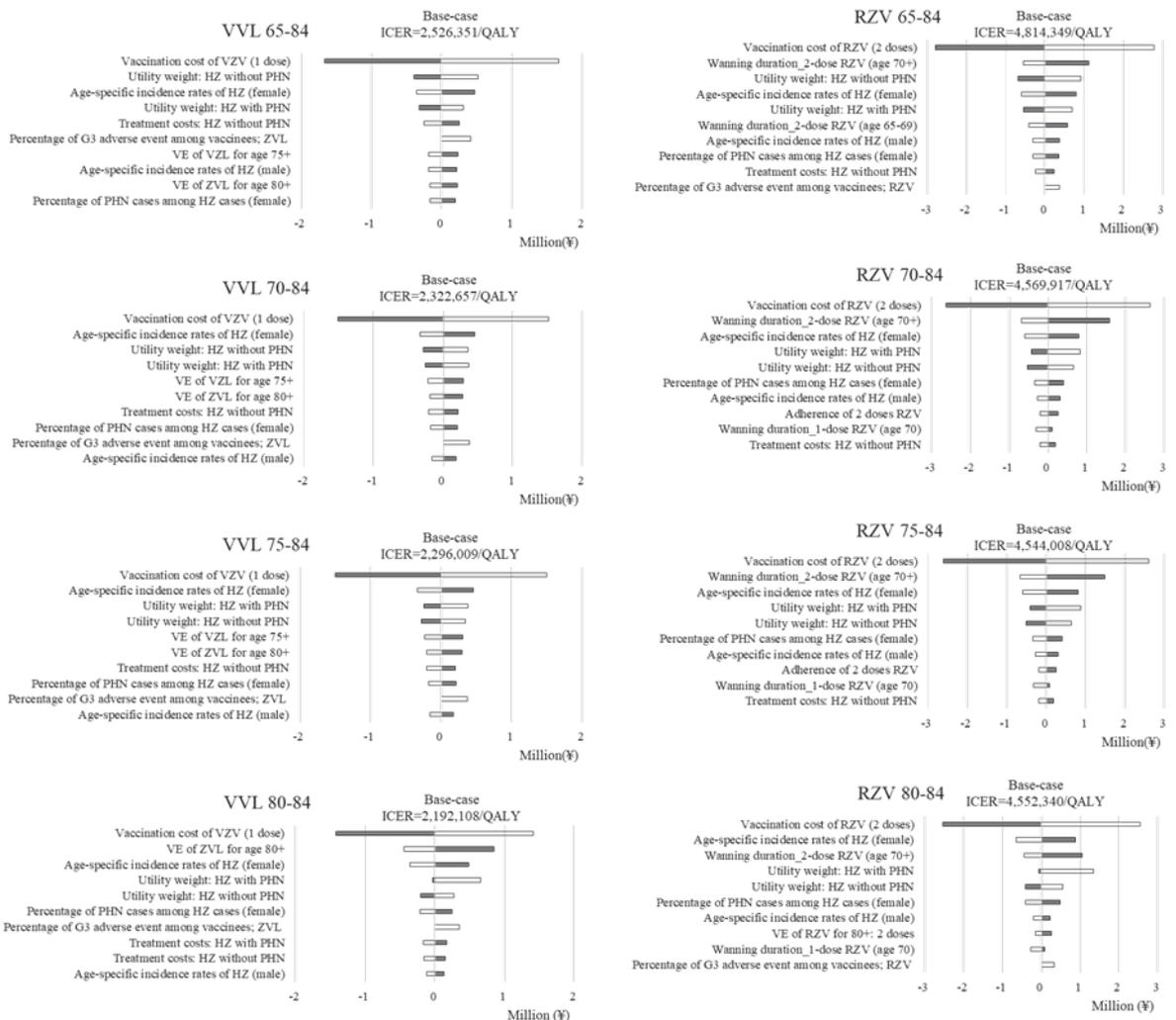


図 3. 一元感度分析の結果