

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

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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 俊也

令和2（2020）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

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--- 1

池田 俊也

II. 分担研究報告

1. 肺炎球菌ワクチンの費用対効果に関する研究----- 7

五十嵐 中

2. 帯状疱疹ワクチンの費用対効果に関する研究----- 13

白岩 健

III. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 40

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。

<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

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帯状疱疹発症時の 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。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、帯状疱疹 20 名・肺炎 100 名の発症があった。入院前の QOL と比較して、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。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上げます。

<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

带状疱疹ワクチンの費用対効果に関する研究

研究分担者 白岩 健 (国立保健医療科学院 主任研究官)

研究協力者 柴原 秀俊 (国際医療福祉大学大学院 研究生)

研究要旨

【目的】本邦においては弱毒性带状疱疹ワクチン (ZVL) と同様の力価をもつ乾燥弱毒生水痘ワクチン (VVL) が 2016 年 3 月より高齢者の带状疱疹予防目的での使用が可能となり、2018 年 3 月にはアジュバント添加带状疱疹サブユニットワクチン (HZ/su) が承認された。本研究では先行研究をもとに本邦における VVL および HZ/su のワクチン非接種に対する費用対効果を評価した。

【方法】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。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評価した。分析は公的医療費支払い者の立場で実施し、直接医療費のみ考慮した。ワクチン効果は各ワクチンの臨床試験の結果をもとに設定した。ワクチン接種率は肺炎球菌ワクチンと同様と仮定し 40%とし、HZ/su 接種者は全例が 2 回接種するものとした。また、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、神経痛および疾病負担 (HZ pain, discomfort) 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。

【結果】ワクチン非接種に対して VVL は各年齢集団において費用対効果が良好と評されたが、HZ/su は 70 歳集団でのみ費用対効果が良好と評価された。確率的感度分析の結果、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。一次元感度分析では効果減弱率の設定が分析結果に大きな影響を与えることが示された。

【考察】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。分析結果はワクチン接種費用およびワクチン効果の持続性が分析結果に与える影響が大きいことが明らか

となった。

A. 研究目的

帯状疱疹は水痘・帯状疱疹ウイルス初感染後、免疫低下などが誘因となり神経節に潜伏したウイルスが再活性化することにより発症する疾患である。発疹、発熱、痛みなどの症状が特徴であり、合併症である帯状疱疹後神経痛が発生すると皮疹消失後3ヵ月以上疼痛が持続し、長期にわたり苦痛を伴う。

本邦における帯状疱疹の発生頻度は年間1,000人当たり5人程度とされており、加齢に伴い増加する傾向がある。発症率は50歳を境に急激に上昇し、70歳以上では1,000人当たり10人以上となる。高齢化が進行している本邦においては、今後ますます患者の増加が予想される¹⁾。

抗ヘルペスウイルス薬の登場以来、治療成績は向上したが、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ほか²⁾、高額な抗ウイルス薬の使用や長期の神経痛の治療による医療費の増加も懸念される。

帯状疱疹ワクチンについてはEUと米国では2006年から弱毒性帯状疱疹ワクチン(ZVL, Zoster Vaccine Live, Zostavax®)が承認されている。ZVLは米国において60歳以上の成人約4万人を対象に大規模な無作為二重盲検化プラセボ対照試験を実施されており、ワクチン接種群ではプラセボ群に対して帯状疱疹の発生率が51.3%減少、帯状疱疹後の神経痛症状の発生率が66.5%減少し、帯状疱疹の重症度についても61.6%低下したと報告されている³⁾。本邦においてはZVLと同等の力価をもつ乾燥弱毒生水痘ワクチン(VVL, Varicella Vaccine Live)が2016年3月から「50歳以上の者に対する帯状疱疹の予防」として使用可能になっている。

また、新規のワクチンとしてアジュバント添加帯状疱疹サブユニットワクチン(HZ/su, Shingrix®)が

開発されている。HZ/suはZVLや水痘ワクチンといった生ワクチンと異なる遺伝子組み換え型のサブユニットワクチンで、米国・カナダでは2017年に承認されている。本邦においても2018年3月に承認された。HZ/suは日本を含む世界18ヶ国の37,000人超が参加した2つの国際共同プラセボ対照研究において、有効性、安全性および免疫原性が評価されており、帯状疱疹発症阻止率は50歳以上の成人を対象とした試験においては97.2%、70歳以上の成人を対象とした試験においては約90%と報告されている^{4),5)}。

当該ワクチンの費用対効果を評価した先行研究が複数報告されている。米国においてはLeらが60歳以上の人口集団を対象にHZ/suがZVLに対して優位であると評価しており⁶⁾、本邦においてもShiragamiらが65歳以上の人口集団においてHZ/suがワクチン非接種に対して費用対効果が良好と評価している⁷⁾。本邦においても既に帯状疱疹ワクチンの費用対効果が評価されているが、先行研究ではHZ/suのワクチン効果については同様の国際共同プラセボ対照研究の結果を用いているものの、分析モデルの構造やワクチン効果の減弱については異なる設定を行っている部分もある。また、本邦においてHZ/suとVVLを同時に評価した報告はない。

本分析では先行研究をもとに本邦におけるVVLおよびHZ/suのワクチン非接種に対する費用対効果を検討した。

B. 研究方法

本分析では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。分析は

公的医療費支払い者の立場で実施し、直接医療費のみ考慮した。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) を用いた。

分析概要

本分析では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。分析は公的医療費支払い者の立場で実施し、直接医療費のみ考慮した。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) を用いた。

モデル構造

分析モデルはLeらの研究⁶⁾で用いられたモデルを用いた(図.1)。

マルコフモデルでは「健康」、「眼部合併症後の単眼失明」、「耳带状疱疹後の片耳失聴」「単眼失明および片耳失聴」、「死亡」の5つの状態を考慮し、分析サイクルは1年とした。分析対象集団は「健康」の状態からモデルエントリーし、带状疱疹ワクチン接種群は初回サイクルにワクチンを接種する設定とした。なお、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%とした。また、HZ/suは2か月間隔での2回投与が必要となるが、本分析では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。

带状疱疹発症後は带状疱疹による合併症として、「带状疱疹後神経痛」、「眼部合併症」、「耳带状疱疹」、「带状疱疹による入院」、「带状疱疹後の死亡」を考慮した。また、「眼部合併症」

についてはその後の単眼失明、「耳带状疱疹」についてはその後の片耳失聴を考慮し、「眼部合併症後の単眼失明」、「耳带状疱疹後の片耳失聴」の各状態へ移行するとした。また、各状態において他原因の死亡を考慮した。

モデルパラメータ

带状疱疹の疫学情報は带状疱疹ワクチンの費用効果分析の先行研究の設定を用いた

(表.1)。带状疱疹の発症率およびその後の神経痛、带状疱疹による死亡の発生率はShiragamiらの日本人を対象とした先行研究⁷⁾で用いられている疫学情報⁸⁾を用いた。その他の合併症(「眼部合併症」、「単眼失明」、「耳带状疱疹」、「片耳失聴」、「带状疱疹による入院」)の発生率についてはShiragamiらの分析で考慮されていないため、Leらの分析で用いている値⁹⁻¹¹⁾を設定した。

带状疱疹ワクチンの効果はLeらの先行研究⁶⁾の設定を踏襲した。HZ/suの带状疱疹のワクチン効果についてはLeら、Shiragamiら、いずれの分析においても同じ海外の臨床試験の結果^{4,5)}をもとに設定しているが、分析モデルにおける設定方法が異なる。Shiragamiらの分析ではVVLの評価が行われていないため、本分析ではZVLおよびHZ/suの2つのワクチンを評価しているLeらの設定を用い、VVLとZVLの効果は同様とした。

Leらの分析に倣い、本分析ではVVLの効果として带状疱疹の発生率の抑制及び神経痛の合併症発生率の抑制および带状疱疹による疾病負担(BOI; HZ pain、discomfort)の軽減を考慮した。なお、BOIの軽減効果は神経痛によるQOL値の低下を軽減させる設定とした。带状疱疹の発生率の抑制、神経痛の合併症発生率の抑制およびBOIの軽減のVVLの効果は効果減

弱を考慮した推計式を用いて、それぞれ $y = 0.6478 - (0.0544 \times \text{year})$ 、 $y = 1.218 - (0.1 \times \text{year})$ (6年目以降。投与後5年間は固定値 (0.632))、 $y = 0.7083 - (0.0437 \times \text{year})$ により算出した。带状疱疹の発生率の抑制効果については推計式で算出した発生率を接種年齢の尤度比で調整した値を用いた¹⁰⁾ (表.1)。

HZ/su の効果について Le らは带状疱疹の抑制効果に加えての神経痛の合併症および BOI の抑制効果が示されていないという理由から、神経痛の合併症抑制効果および BOI の軽減を考慮していないため、本分析の基本分析では考慮せず、シナリオ分析として HZ/su の PHN 抑制効果、BOI 軽減効果を VVL と同じとした分析を実施した。

带状疱疹の発生率の抑制効果は効果減弱を考慮した接種開始年齢別の推計式 $y = 1.049 - (0.0544 \times \text{year})$ (age 60-69 years)、 $y = 1.008 - (0.0544 \times \text{year})$ (age ≥ 70 years)により算出した。また、シナリオ分析として HZ/su の効果を Shiragami らの設定とした分析を実施した (表.1)。

各状態の QOL 値は一般集団の年齢別 QOL 値に各状態 QOL 値を掛け合わせて設定した。一般集団の QOL 値は Shiragami らに倣い Mizukami らの値¹²⁾の値を用い、各状態 QOL 値およびイベント発生による喪失する QALY は Le らの設定を用いた (表.1)。

費用データは国内研究の文献レビューおよび診療報酬点数、DPC 点数を用いた費用推計により設定した (表.1)。带状疱疹罹患による急性期医療費およびその後の神経痛の費用はレセプトデータを集計した Imafuku らの報告¹³⁾を、带状疱疹による入院費用は患者の診療記録より推計された鎌江ら¹⁴⁾の報告を用いた。眼部

合併症、耳带状疱疹、重篤な副作用の費用については報告が得られなかったため、Le らが設定している費用の定義に基づき、診療報酬点数および DPC 点数を用いて算出した。带状疱疹ワクチン接種費用は国内の先行研究^{7, 15)}で設定されている費用を用いた (表.1)。

分析

带状疱疹ワクチン接種のワクチン非接種に対する費用対効果は増分費用効果比

(incremental cost-effectiveness ratio, ICER) により評価した。併せて VVL と HZ/su を比較した評価も行った。費用対効果が良好であると評価する ICER の閾値は 500 万円/QALY とした。

分析に用いた各パラメータの不確実性を評価するために、一次元感度分析および確率的感度分析を行なった。一次元感度分析では、イベント発生率、費用、及び QOL 値に関して各引用文献の設定範囲に倣って上限および下限を設定した。ただし、95%CI が報告されていない又は推定できない費用パラメータは基本値の 20% 増減値を用いた。確率的感度分析における各パラメータの分布型および分布の範囲についても各引用文献の設定に倣って設定した (表.1)。

各パラメータの分布の範囲は標準誤差 (standard error, SE) を用いて設定したが、SE が報告されていないもしくは推定できないパラメータについては設定値の 10% と仮定した (表.1)。ワクチン接種費用については感度分析に含めず、ワクチン価格を 50%~150% とした分析結果を別途示した。

C. 研究結果

基本分析においてワクチン非接種、VVL 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 VVL 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 (表 2)。また、HZ/su に対する VVL 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 (表 2)。

HZ/su の PHN 抑制効果、BOI 軽減効果を VVL と同じとしたシナリオ分析の結果、HZ/su のワクチン非接種および VVL に対する ICER は 50 歳の集団で 10,386,371 円/QALY、31,609,382 円/QALY、60 歳の集団で 7,709,771 円/QALY、15,969,298 円/QALY、70 歳の集団で 3,760,150 円/QALY、8,189,061 円/QALY であった (表 4)

また、HZ/su のワクチン効果を Shiragami らの設定としたシナリオ分析の結果、HZ/su のワクチン非接種および VVL に対する ICER は 50 歳の集団で 3,175,525 円/QALY、3,009,189 円/QALY、60 歳の集団で 2,587,711 円/QALY、2,386,006 円/QALY、70 歳の集団で 2,936,124 円/QALY、4,720,555 円/QALY であった (表 5)。

ワクチン非接種に対する基本分析に関する一次元感度分析の結果を図. 2 に示した。分析結果に対する影響が大きいパラメータとして共通するものは「ワクチンの帯状疱疹の抑制効果」の係数すなわち効果減弱率であった。また、帯状疱疹後の神経痛症状の継続期間のパラメータが分析結果に与える影響が大きい傾向があった。

ワクチン非接種に対する基本分析に関する確率的感度分析の結果、VVL および HZ/su の ICER が 500 万円/QALY 以下となる確率は 50 歳の集団で 90.03%、0.31%、60 歳の集団で 90.93%、6.58%、70 歳の集団で 99.99%、59.03% であった。各分析結果の散布図及び費用対効果受容曲線を図. 3 に示した。

ワクチン価格を 50%~150% の範囲で動かした分析の結果、ワクチン非接種に対する VVL および HZ/su の ICER は 50 歳の集団で 2,019,283~5,181,519 円/QALY、6,610,830~17,517,465 円/QALY、60 歳の集団で 1,749,709~4,553,073 円/QALY、4,844,385~13,060,714 円/QALY、70 歳の集団で 794,887~2,197,121 円/QALY、2,340,595~6,659,080 円/QALY であった (表 4)。

D. 考察

本分析の結果、ワクチン非接種に対する VVL 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 と評価された。ワクチン非接種に対して VVL は各年齢集団において費用対効果が良好と評されたが、HZ/su は 70 歳集団でのみ費用対効果が良好と評価された。ワクチン非接種に対する基本分析に関する確率的感

度分析の結果においても、VVLは各年齢集団に対してICERが500万円/QALY以下となる確率が90%以上と高い値となったが、HZ/suでは50歳の集団、60歳の集団においてICERが500万円/QALY以下となる確率は10%以下と低く、70歳の集団においても59.03%であった。ワクチン効果は高齢になるほど低くなる設定となっているが、帯状疱疹の発症率が高齢になるほど高いため、70歳集団でより費用対効果が良好となったと推察される。また、ワクチン非接種に対する基本分析に関する一次元感度分析では効果減弱率の設定が分析結果に大きな影響を与えることが示された。

日本におけるHZ/suの費用対効果を評価したShiragamiらの分析⁷⁾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。

VVL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。

海外の先行研究であるLeらの研究⁶⁾では60歳以上の人口集団に対してHZ/suはVVLに対して優位と評価しているが、本分析では異なる評価結果が得られた。本分析では疫学情報や費用データに日本のエビデンスを用いている点や、ワクチン接種率を全体患者の40%としている点（LeらはZVLとHZ/suの初回接種率は100%、HZ/suの2回目の接種率56.2%と設定）などLeらの分析設定と異なる点があるが、とりわけワクチンの接種費用の影響が大きいと考えられる。Leらの分析で設定しているHZ/suのワクチン費用はZVLよりも低い費用を設定しているが（ZVL：USD 212.67/回、HZ/su：USD 140/回）、本分析ではHZ/suのワクチン費用はVVLよりも上回っている（VVL：10,000円/回、HZ/su：16,384円/回）。Leらの2つのワクチンの価格差（USD72.67：約8000円）と同様となる分析の結果は、本分析におけるHZ/su接種費用を50%（8,192円/回）、VVL接種費用を150%（15,000円）とした感度分析の結果から確認できる。各条件の分析結果を比較するとHZ/suはVVLに対して優位なることから、Leらの結果と同様の結論となる。

以上、本分析の結果は先行研究の分析結果と異なる部分もあるが、その原因は検証できるものであり、妥当な分析であると評価した。ただし、本分析の限界点としてワクチン効果や状態QOL値の設定に海外のエビデンスを用いてい

ることが挙げられ、特にワクチンの減弱効果は結果に大きな影響を与えることが示されているため、結果の解釈に留意が必要である。

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。一次元感度分析の結果、分析結果はワクチン接種費用およびワクチン効果の持続性が分析結果に与える影響が大きいことが明らかとなった。

E. 結論

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ZVL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。一次元感度分析の結果、分析結果はワクチン接種費用およびワクチン効果の持続性が分析結果に与える影響が大きいことが明らかとなった。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所. 水痘・带状疱疹の動向とワクチン. IASR. 2018; 39 :141-142.
- 2) Varicella and Herpes Zoster vaccines. WHO position paper position paper, June 2014. Wkly Epidemiol Rec 2014 20;89(25):265-87.
- 3) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med. 2005;352(22):2271-2284.
- 4) Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. ZOE-50 Study Group. Efficacy of an

adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med. 2015;372(22):2087-2096.

- 5) Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. N Engl J Med. 2016;375(11):1019-1032.
- 6) Le P, Rothberg MB. Cost-effectiveness of the Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. JAMA Intern Med. 2018;178(2):248-258.
- 7) Shiragami M, Mizukami A, Kaise T, Curran D, Van Oorschot D, Bracke B, Watanabe D. Cost-Effectiveness of the Adjuvant Recombinant Zoster Vaccine in Japanese Adults Aged 65 Years and Older. Dermatol Ther (Heidelb). 2019 Mar 30. [Epub ahead of print]
- 8) 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.
- 9) Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. BMJ. 2000;321(7264):794-796.
- 10) Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. Clin Infect Dis. 2007;44(10):1280-1288.

- 11) Jackson LA, Reynolds MA, Harpaz R. Hospitalizations to treat herpes zoster in older adults: causes and validated rates. *Clin Infect Dis.* 2008;47(6):754-759.
- 12) Mizukami A, Sato K, Adachi K, Matthews S, Holl K, Matsuki T, et al. Impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life in Japanese adults aged 60 years or older: results from a prospective, observational cohort study. *Clin Drug Investig.* 2018;38(1):29–37.
- 13) Imafuku S, Matsuki T, Mizukami A, Goto Y, de Souza S, Jegou C, Bianco V, Rosillon D, Ito C, Curran D, Holl K. Burden of Herpes Zoster in the Japanese Population with Immunocompromised/Chronic Disease Conditions: Results from a Cohort Study Claims Database from 2005-2014. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9(1):117-133.
- 14) 鎌江 伊三夫, 宮崎 東洋, 川島 眞, 柳澤 振一郎. アシクロビルを対照としたバラシクロビルによる帯状疱疹治療の費用結果分析 *臨床医薬.* 2001;17(3):393-404.
- 15) Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan. *Vaccine.* 2017;35(24):3264-3271.
- 16) Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Shingles Prevention Study Group. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):900-909.
- 17) Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, et al. Shingles Prevention Study Group. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the Shingles Prevention Study and the Short-Term Persistence Substudy. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1320-1328.
- 18) Rohan P. FDA clinical briefing document for Merck & Co, Inc: zoster vaccine live (Oka/Merck): Zostavax. https://www.fda.gov/OHRMS/DOCKET/S/ac/05/briefing/5-4198B2_1.pdf. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting date December 15, 2005. Accessed October 30, 2014.
- 19) Edmunds WJ, Brisson M, Rose JD. The epidemiology of herpes zoster and potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales. *Vaccine.* 2001;19(23-24):3076-3090.
- 20) 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.
- 21) Grant DM, Mauskopf JA, Bell L, Austin R. Comparison of valaciclovir and acyclovir for the treatment of herpes zoster in immunocompetent patients over 50 years of age: a cost-consequence model. *Pharmacotherapy.* 1997 Mar-Apr;17(2):333-41.

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. モデルパラメータ

項目		値	下限 [†]	上限 [†]	SE	分布	出典	
疫学情報								
ワクチンカバー率		40%	-	-	-	-	Shiragami2019 [†]	
HZ 発症率	50-59 歳	0.0092	-	-	-	-	Shiragami2019 (Takao 2015 を引用)	
	60-69 歳	0.0096	0.00768	0.01152	0.00098	beta		
	70-79 歳	0.0129	0.01032	0.01548	0.00132	beta		
	80 歳以上	0.0126	0.01008	0.01512	0.00129	beta		
帯状疱疹後の PHN 発症率	50-59 歳	14.6%	-	-	-	-	Shiragami2019 (Takao 2015 を引用)	
	60-69 歳	14.6%	7.30%	17.52%	0.02610	beta		
	70-79 歳	20.2%	10.10%	24.24%	0.03610	beta		
	80 歳以上	32.9%	16.45%	39.48%	0.05880	beta		
PHN 発症期間	6 ヶ月～12 ヶ月		0.215	0.188	0.247	0.0215	beta	Le2018 (Bouhassira 2012 を引用)
	12 ヶ月以上	70 歳未満	0.31	0.060	0.560	0.031	beta	Le2018 (Helgason2000 を引用)
		70 歳以上	0.52	0.340	0.700	0.052	beta	
眼部合併症		0.022	0.012	0.032	0.0022	beta	Le2018 (Rothberg2007 を引用)	
眼部合併症後の単眼失明		0.039	0.011	0.067	0.0039	beta		
耳帯状疱疹		0.002	0.000	0.005	0.0002	beta		
耳帯状疱疹後の片耳失聴		0.069	0.013	0.120	0.0069	beta		
合併症発症率	帯状疱疹による入院	50-59 歳 ^{*2}	0.013	0.005	0.021	0.0013	beta	Le2018 (Jackson2008 を引用)
		60-69 歳	0.013	0.005	0.021	0.0013	beta	
		70-79 歳	0.018	0.011	0.026	0.0018	beta	
		80 歳以上	0.055	0.042	0.068	0.0055	beta	
帯状疱疹による入院日数		4.8 日	-	-	-	-	Le2018 (米国の公的データを引用)	
帯状疱疹による死亡	50-69 歳	0.0000%	-	-	-	-	Shiragami2019 (Takao2015 を引用)	
	70-74 歳	0.0020%	-	-	-	-		
	75-79 歳	0.0092%	-	-	-	-		
	80-84 歳	0.0210%	-	-	-	-		
	85-89 歳	0.0467%	-	-	-	-		
	90-94 歳	0.1204%	-	-	-	-		
	95-99 歳	0.1960%	-	-	-	-		

		100歳以上	0.9476%	-	-	-	-		
ワクチン効果 (ZVL)									
HZ 抑制効果	推計式	切片	0.6478	0.568	0.727	0.06478	normal	Le2018 (Morrison2015、Oxman2005、Schmader2012を引用)	
		係数	0.0544	0.037	0.072	0.00544	normal		
	尤度比	50-59歳	1.797	-	-	-	-	-	仮定*2
		60-64歳	1.797	-	-	-	-	-	Le2018 (Rohan2005を引用)
		65-69歳	1.582	-	-	-	-	-	
		70-74歳	0.742	-	-	-	-	-	
		75-79歳	0.541	-	-	-	-	-	
80-84歳	0.232	-	-	-	-	-			
85歳以上	0.08	-	-	-	-	-			
PHN 抑制効果	投与開始5年まで		0.632	0.422	0.765	0.0632	normal	Le2018 (Morrison2015、Oxman2005、Schmader2012を引用)	
	推計式	切片	1.218	-	-	-	-		
		係数	0.1	-	-	-	-		
BOI の軽減効果	推計式	切片	0.7083	0.576	0.840	0.07083	normal		
		係数	0.0437	0.019	0.068	0.00437	normal		
ワクチン効果 (HZ/su)									
HZ 抑制効果	推計式	切片	50歳	1.049	0.965	1.054	0.1049	normal	仮定*2
			60歳	1.049	0.965	1.054	0.1049	normal	Le2018 (Lal2015、Cunningham2016を引用)
			70歳以上	1.008	0.963	1.04	0.1008	normal	
		係数	0.054	0.037	0.072	0.0054	normal		
HZ 抑制効果 (シナリオ分析)	ワクチン効果	50歳	0.984	-	-	-	-	Shiragami2019 (Lal2015、Cunningham2016を引用)	
		60歳	0.984	-	-	-	-		
		70歳以上	0.9748	-	-	-	-		
	効果減弱 (/年)	70歳未満 1-4年	0.01	-	-	-	-		
		70歳未満 5年経過以降	0.023	-	-	-	-		
	70歳以上	0.036	-	-	-	-			
ワクチン接種による有害事象									
ワクチン接種による有害事象	ZVL	局所副反応	0.34	0.33	0.36	0.034	beta	Le2018 (Oxman2005を引用)	
		Grade3副反応	0.003	0.000	0.006	0.0003	beta		
		重篤な副反応	0.007	0.001	0.013	0.0007	beta		
	HZ/su	局所副反応	0.791	0.778	0.802	0.0791	beta		

		Grade3 副反応	0.085	0.077	0.094	0.0085	beta	Le2018 (Lal2015 を引用)
		重篤な副反応	0.001	0.000	0.009	0.0001	beta	
QOL 値								
ベースライン QOL 値		50-59 歳	0.962	-	-	-	-	Shiragami2019 (Mizukami2018 を引用)
		60-69 歳	0.975	-	-	-	-	
		70-79 歳	0.942	-	-	-	-	
		80 歳以上	0.883	-	-	-	-	
単眼失明			0.920	0.885	0.948	0.092	beta	Le2018 (Rothberg2007 を引用)
片耳失聴			0.970	0.958	0.982	0.097	beta	
PHN (6 ヶ月後)			0.670	0.618	0.722	0.067	beta	Le2018 (Edmunds2001、 Hornberger2006 を引用)
局所副反応			0.730	0.680	0.780	0.073	beta	Le2018 (Edmunds2001 を引用)
Grade3 副反応			0.470	0.410	0.530	0.047	beta	
短期疾患 (イベント発生により喪失する QALYs)	HZ	60-69 歳	0.013	0.005	0.021	0.0013	Gamma	Le2018 (Oxman2005 を引用)
		70 歳以上	0.022	0.014	0.029	0.0022	Gamma	
	入院		0.013 ^{*3}	0.013	0.015	0.0013	Gamma	Le2018 (米国の公的データを引用)
	重篤な副反応		0.008	0.003	0.016	0.0008	Gamma	
費用								
イベント費用	急性帯状疱疹*4 (円/回)		26,078	25,482	26,674	304.17	Gamma	Imafuku2019
	PHN*4 (円/回)		119,330	101,429	137,231	9133.35	Gamma	
	眼部合併症*5 (円/回)		273,329	218,663	327,995	27332.9	Gamma	2018 診療報酬点数, 2018DPC 点数
	単眼失明 (円/回)		0	-	-	-	-	Le2018
	耳帯状疱疹*5 (円/回)		9,680	7,744	11,616	968	Gamma	2018 診療報酬点数, 医薬品 DB
	片耳失聴 (円/回)		0	-	-	-	-	Le2018
	帯状疱疹による入院*5 (円/入院)		194,026 (40,422 円/日 ×4.8 日)	155,221	232,831	19402.6	Gamma	鎌江 2001
	重篤な副反応*5 (円/入院)		243,235	194,588	291,882	24323.5	Gamma	2018DPC 点数
ワクチン接種費用	ZVL (円/接種 1 回)		10,000	-	-	-	-	Hoshi2017 (ワクチン価格、診察、注射 手技料を含む)
	HZ/su (円/接種 2 回)		16,384	-	-	-	-	Shiragami2019

							(ワクチン価格、診察、注射 手技料を含む) *6
--	--	--	--	--	--	--	-----------------------------

HZ: 帯状疱疹, PHN: 帯状疱疹後神経痛, ZVL: 弱毒性帯状疱疹ワクチン, HZ/su: アジュバント添加帯状疱疹サブユニットワクチン, QOL: quality of life, QALY: 質調整生存年

† 特記のない限り引用文献の設定範囲を踏襲した

*1 厚労省が公開している肺炎球菌ワクチンの受診率 (<https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>) と同等と仮定

*2 Le2018 の分析は 50 歳代の集団は対象としていないため、50 歳代の帯状疱疹による入院率は 60 歳代の値と同値と仮定した

*3 入院日数を 4.8 日として設定

*4 一次元感度分析の上限下限値は 95%CI の範囲を設定

*5 一次元感度分析の上限下限値は±20%の範囲を設定

*6 ワクチン価格を 12,960 円、投与費用を 3,424 円と設定

表 2. 基本分析の結果

	Cost (¥)	QALY	VS ワクチン非接種			VS ZVL		
			Δ Cost (¥)	Δ QALY	ICER (¥/QALY)	Δ Cost (¥)	Δ QALY	ICER (¥/QALY)
ワクチン接種年齢 50 歳集団 (/100 万人)								
ワクチン非接種	15,415,029,229	23,924,250	-	-	-	-	-	-
ZVL	18,409,901,901	23,925,081	2,994,872,673	832	3,600,401	-	-	-
HZ/su	26,883,377,033	23,925,200	11,468,347,804	951	12,064,148	8,473,475,131	119	71,327,007
ワクチン接種年齢 60 歳集団 (/100 万人)								
ワクチン非接種	13,933,592,785	19,113,229	-	-	-	-	-	-
ZVL	16,890,546,125	19,114,168	2,956,953,340	938	3,151,391	-	-	-
HZ/su	25,230,613,587	19,114,491	11,297,020,802	1,262	8,952,550	8,340,067,463	324	25,774,644
ワクチン接種年齢 70 歳集団 (/100 万人)								
ワクチン非接種	12,495,916,582	13,691,863	-	-	-	-	-	-
ZVL	15,302,215,424	13,693,739	2,806,298,842	1,876	1,496,004	-	-	-
HZ/su	23,299,314,774	13,694,264	10,803,398,192	2,401	4,499,838	7,997,099,351	525	15,233,202

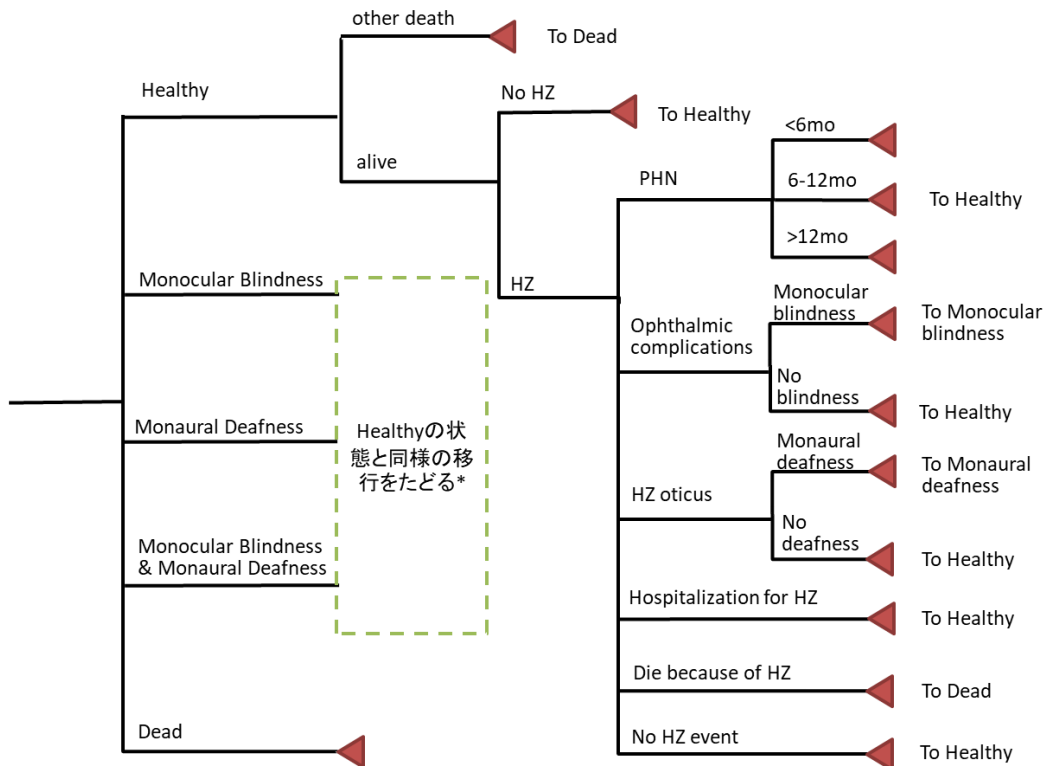
表 3. シナリオ分析 (HZ/su のワクチン効果を Shiragami らの設定としたシナリオ分析)の結果

	Cost (¥)	QALY	VS ワクチン非接種			VS ZVL		
			Δ Cost (¥)	Δ QALY	ICER (¥/QALY)	Δ Cost (¥)	Δ QALY	ICER (¥/QALY)
ワクチン接種年齢 50 歳集団 (/100 万人)								
ワクチン非接種	15,415,029,229	23,924,250	-	-	-	-	-	-
ZVL	18,409,901,901	23,925,081	2,994,872,673	832	3,600,401	-	-	-
HZ/su	24,803,605,861	23,927,206	9,388,576,632	2,957	3,175,525	6,393,703,960	2,125	3,009,189
ワクチン接種年齢 60 歳集団 (/100 万人)								
ワクチン非接種	13,933,592,785	19,113,229	-	-	-	-	-	-
ZVL	16,890,546,125	19,114,168	2,956,953,340	938	3,151,391	-	-	-
HZ/su	23,147,014,187	19,116,790	9,213,421,402	3,560	2,587,711	6,256,468,062	2,622	2,386,006
ワクチン接種年齢 70 歳集団 (/100 万人)								
ワクチン非接種	12,495,916,582	13,691,863	-	-	-	-	-	-
ZVL	15,302,215,424	13,693,739	2,806,298,842	1,876	1,496,004	-	-	-
HZ/su	22,448,714,929	13,695,253	9,952,798,347	3,390	2,936,124	7,146,499,506	1,514	4,720,555

表 4. ワクチン接種費用を 50%~150%の範囲で動かした分析の結果

		VS ワクチン非接種				
ZVL ワクチン接種費用		50% (¥5,000)	75% (¥7,500)	100% (¥10,000)	125% (¥12,500)	150% (¥15,000)
接種年齢 50 歳	Δ Cost (¥)	994,872,673	1,994,872,673	2,994,872,673	3,994,872,673	4,994,872,673
	Δ QALY	832	832	832	832	832
	ICER (¥/QALY)	1,196,024	2,398,213	3,600,401	4,802,589	6,004,777
接種年齢 60 歳	Δ Cost (¥)	956,953,340	1,956,953,340	2,956,953,340	3,956,953,340	4,956,953,340
	Δ QALY	938	938	938	938	938
	ICER (¥/QALY)	1,019,879	2,085,635	3,151,391	4,217,147	5,282,903
接種年齢 70 歳	Δ Cost (¥)	806,298,842	1,806,298,842	2,806,298,842	3,806,298,842	4,806,298,842
	Δ QALY	1,876	1,876	1,876	1,876	1,876
	ICER (¥/QALY)	429,828	962,916	1,496,004	2,029,091	2,562,179
HZ/su ワクチン接種費用		50% (¥8,192)	75% (¥12,288)	100% (¥16,384)	125% (¥20,480)	150% (¥24,576)
接種年齢 50 歳	Δ Cost (¥)	4,914,747,804	8,191,547,804	11,468,347,804	14,745,147,804	18,021,947,804
	Δ QALY	951	951	951	951	951
	ICER (¥/QALY)	5,170,077	8,617,112	12,064,148	15,511,183	18,958,218
接種年齢 60 歳	Δ Cost (¥)	4,743,420,802	8,020,220,802	11,297,020,802	14,573,820,802	17,850,620,802

	Δ QALY	1,262	1,262	1,262	1,262	1,262
	ICER (¥/QALY)	3,759,019	6,355,784	8,952,550	11,549,315	14,146,081
接種年齡 70 歲	Δ Cost (¥)	4,249,798,192	7,526,598,192	10,803,398,192	14,080,198,192	17,356,998,192
	Δ QALY	2,401	2,401	2,401	2,401	2,401
	ICER (¥/QALY)	1,770,128	3,134,983	4,499,838	5,864,692	7,229,547

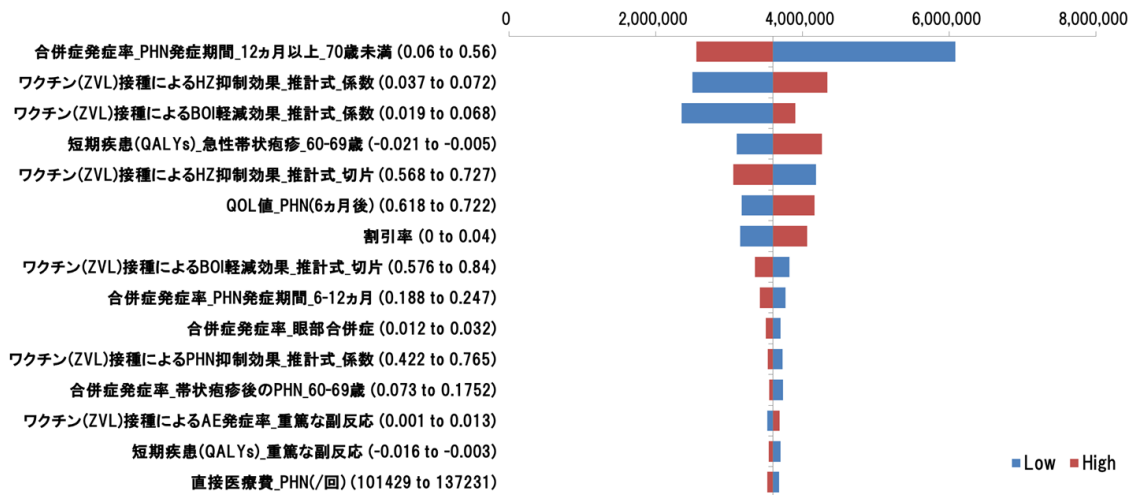


* ターミナルノードの移行先は開始前の状態を反映するため異なる
 (Monocular Blindnessの状態でのHospitalizationが起きた場合次のステートはMonocular Blindnessとなる)

HZ: 帯状疱疹、 PHN: 帯状疱疹後神経痛

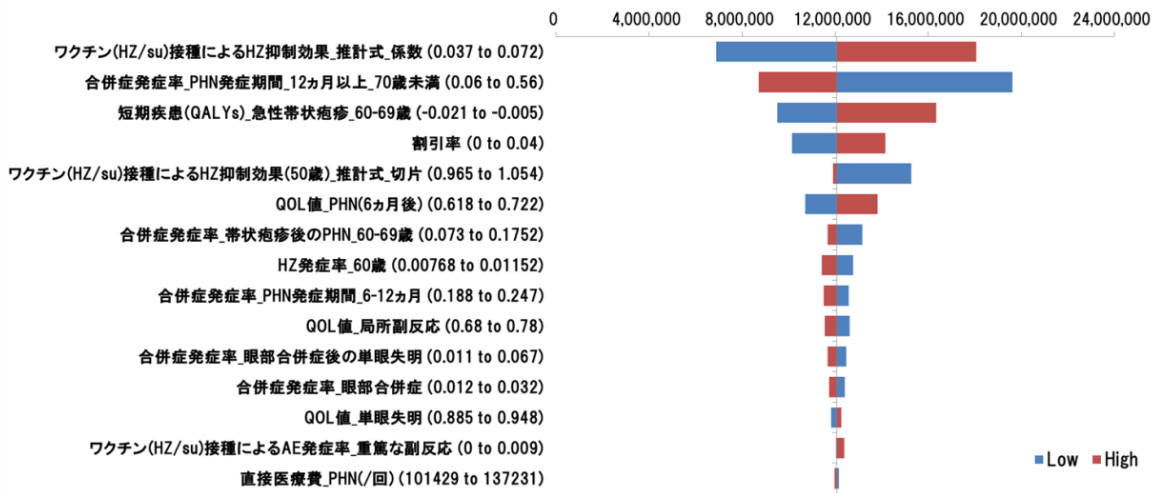
図1 帯状疱疹ワクチンの費用対効果分析モデル

ICER(円/QALY) ZVL vs. No vaccine



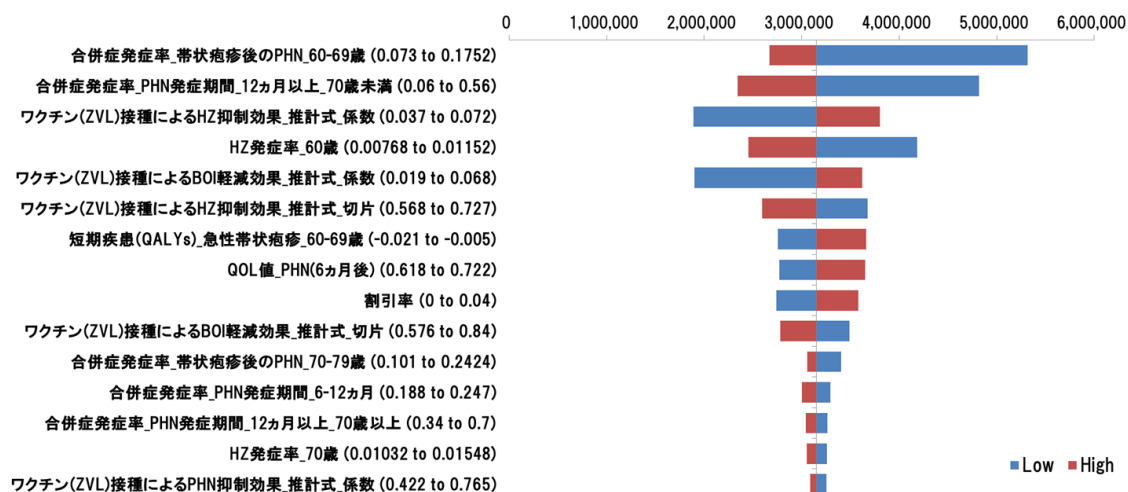
HZ: 帯状疱疹、PHN: 帯状疱疹後神経痛、ZVL: 弱毒性帯状疱疹ワクチン、QALY: 質調整生存年
 図 2-1 一次元感度分析 (ワクチン接種年齢 50 歳 ZVL vs. ワクチン非接種)

ICER(円/QALY) HZ/su vs. No vaccine



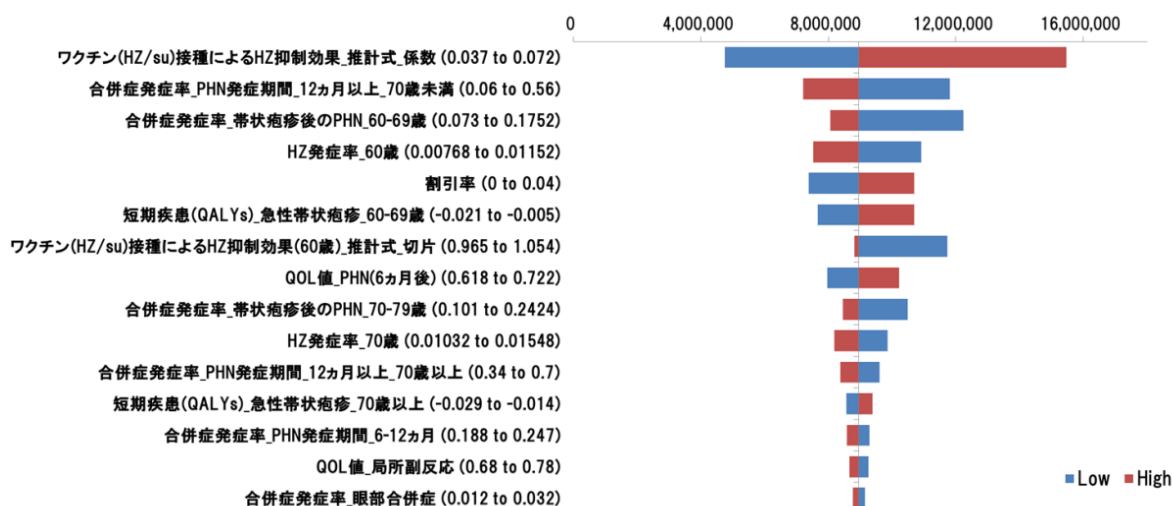
HZ: 帯状疱疹、PHN: 帯状疱疹後神経痛、HZ/su: アジュバント添加帯状疱疹サブユニットワクチン、
 QALY: 質調整生存年
 図 2-2 一次元感度分析 (ワクチン接種年齢 50 歳 HZ/su vs. ワクチン非接種)

ICER(円/QALY) ZVL vs. No vaccine



HZ: 帯状疱疹、PHN: 帯状疱疹後神経痛、ZVL: 弱毒性帯状疱疹ワクチン、QALY: 質調整生存年
 図 2-3 一次元感度分析 (ワクチン接種年齢 60 歳 ZVL vs. ワクチン非接種)

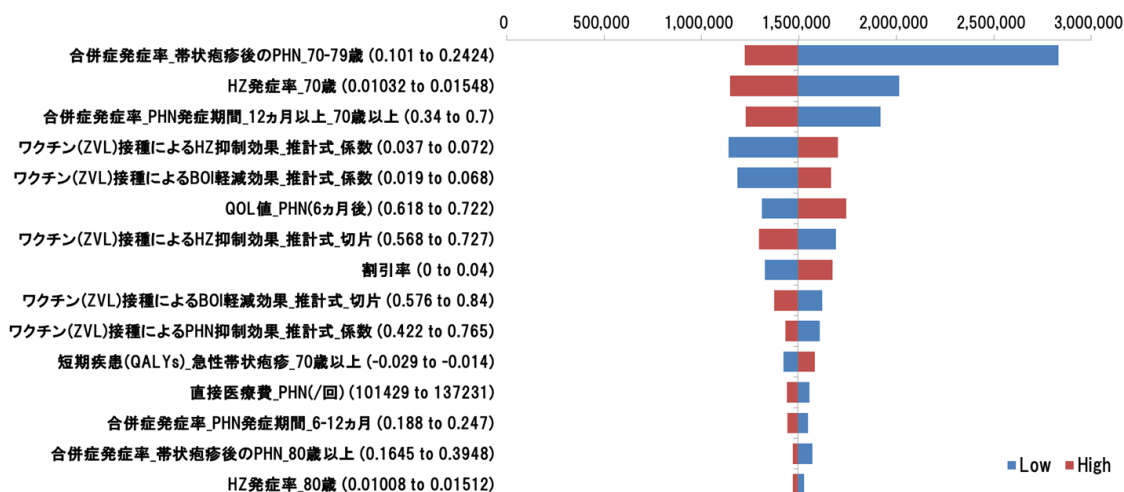
ICER(円/QALY) HZ/su vs. No vaccine



HZ: 帯状疱疹、PHN: 帯状疱疹後神経痛、HZ/su: アジュバント添加帯状疱疹サブユニットワクチン、
 QALY: 質調整生存年

図 2-4 一次元感度分析 (ワクチン接種年齢 60 歳 HZ/su vs. ワクチン非接種)

ICER(円/QALY) ZVL vs. No vaccine



HZ: 帯状疱疹、PHN: 帯状疱疹後神経痛、ZVL: 弱毒性帯状疱疹ワクチン、QALY: 質調整生存年
 図 2-5 一次元感度分析 (ワクチン接種年齢 70 歳 ZVL vs. ワクチン非接種)

ICER(円/QALY) HZ/su vs. No vaccine



HZ: 帯状疱疹、PHN: 帯状疱疹後神経痛、HZ/su: アジュバント添加帯状疱疹サブユニットワクチン、
 QALY: 質調整生存年
 図 2-6 一次元感度分析 (ワクチン接種年齢 70 歳 HZ/su vs. ワクチン非接種)

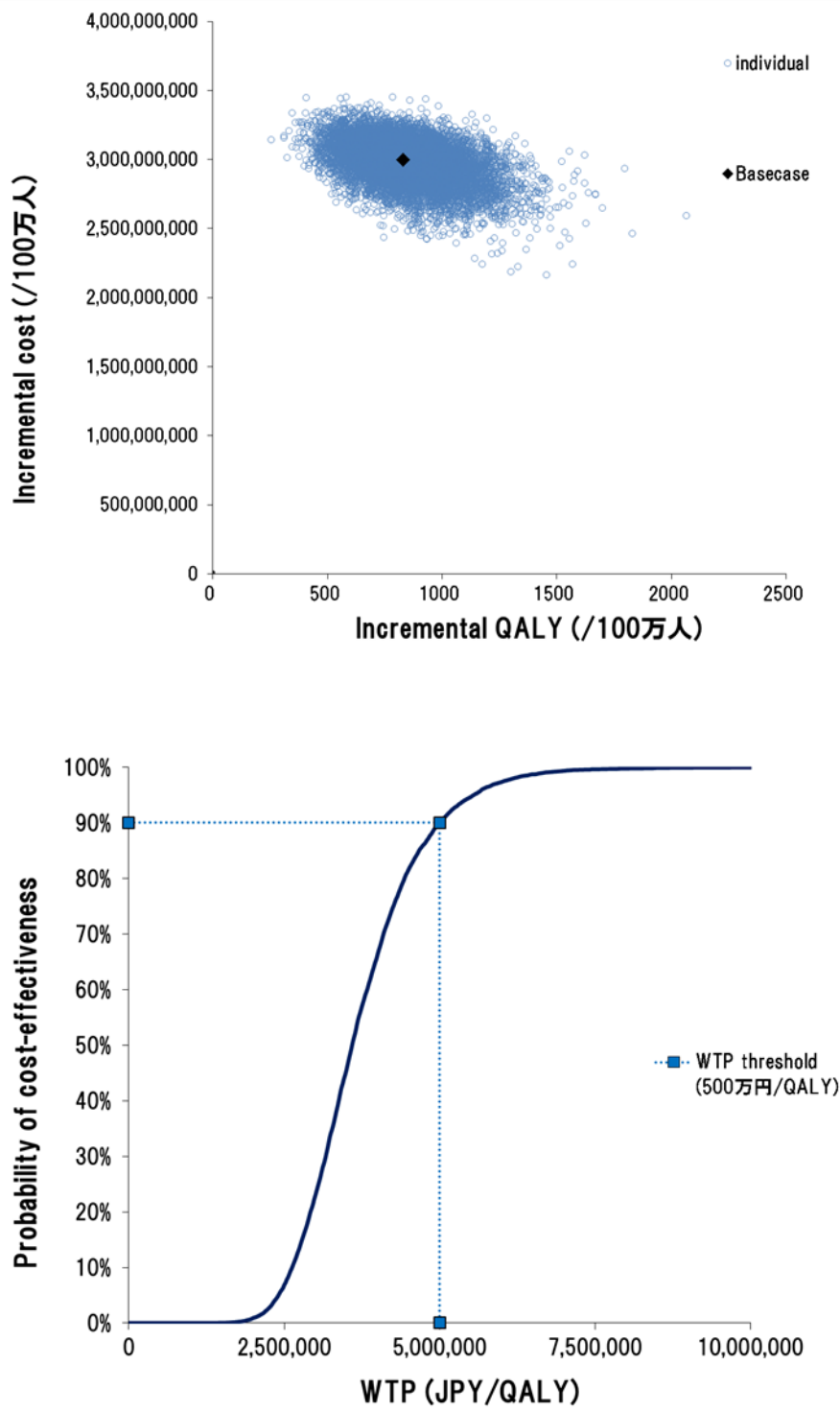


図 3-1 確率的感度分析 (ワクチン接種年齢 50 歳 ZVL vs. ワクチン非接種)

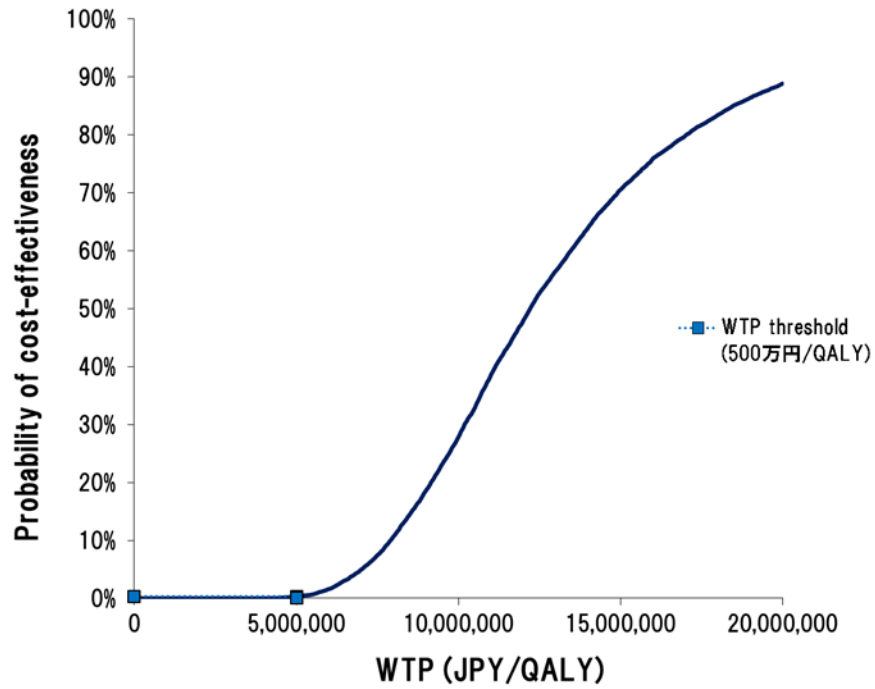
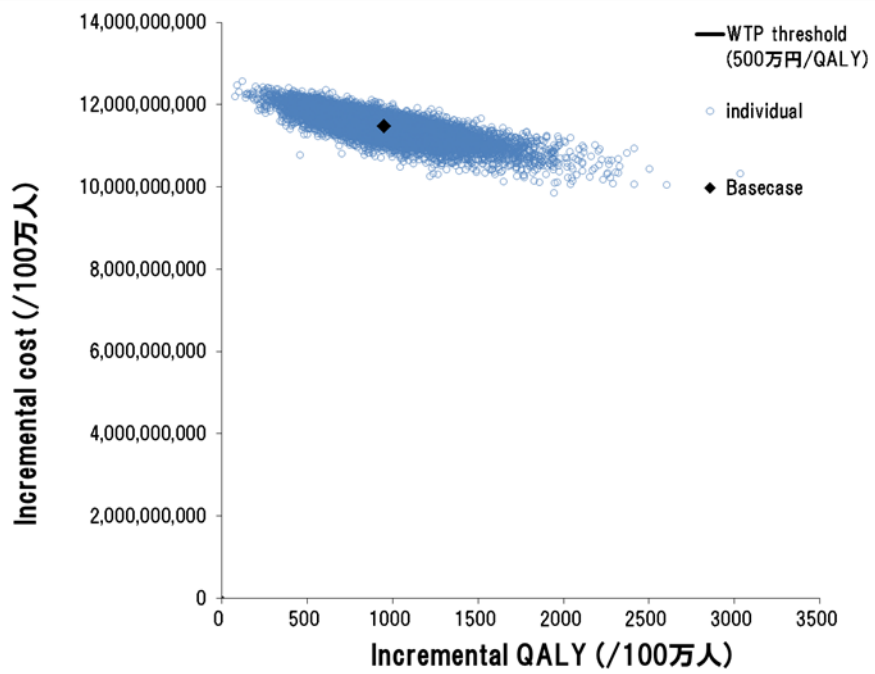


図 3-2 確率的感度分析 (ワクチン接種年齢 50 歳 HZ/su vs. ワクチン非接種)

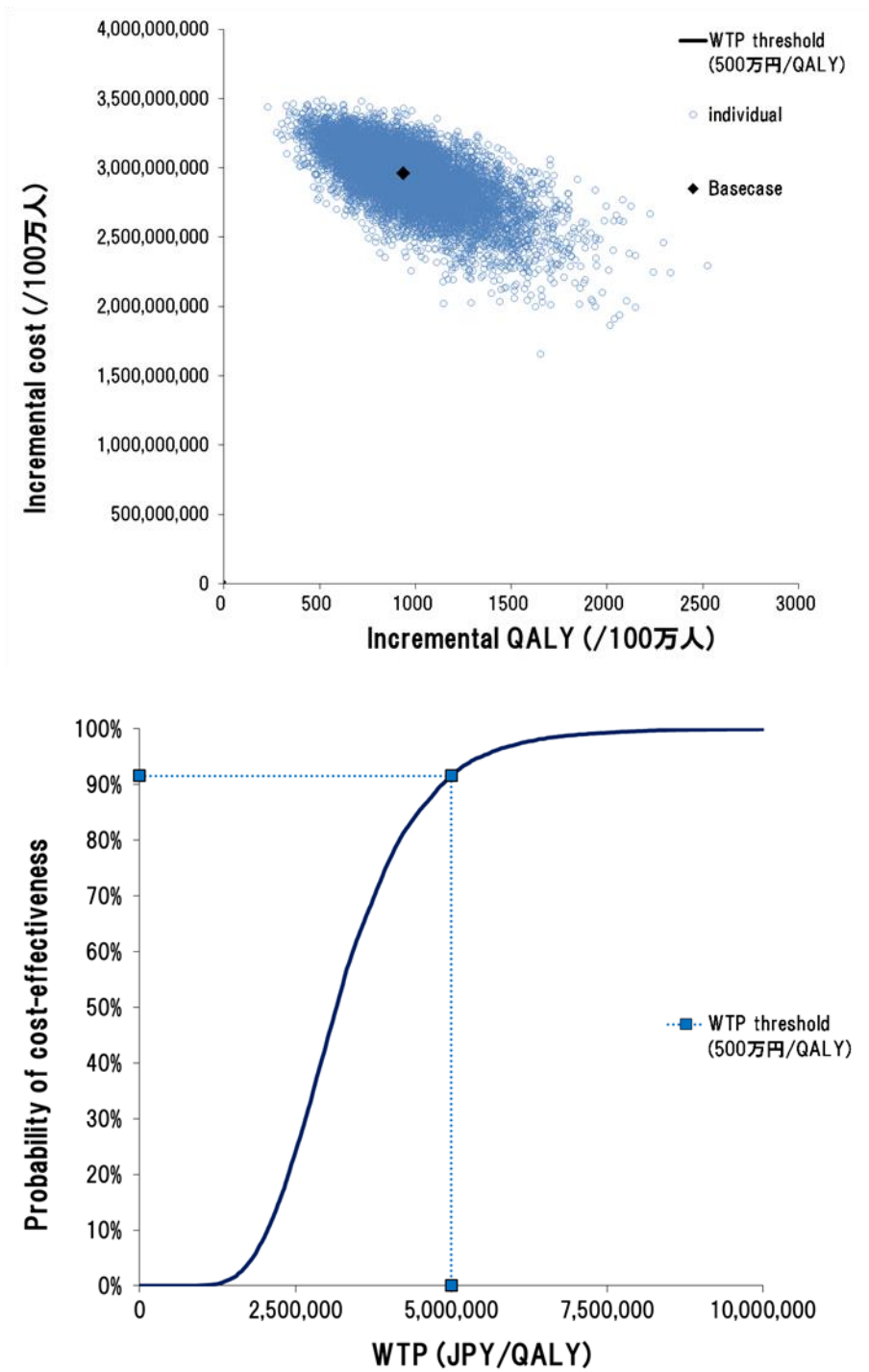


図 3-3 確率的感度分析 (ワクチン接種年齢 60 歳 ZVL vs. ワクチン非接種)

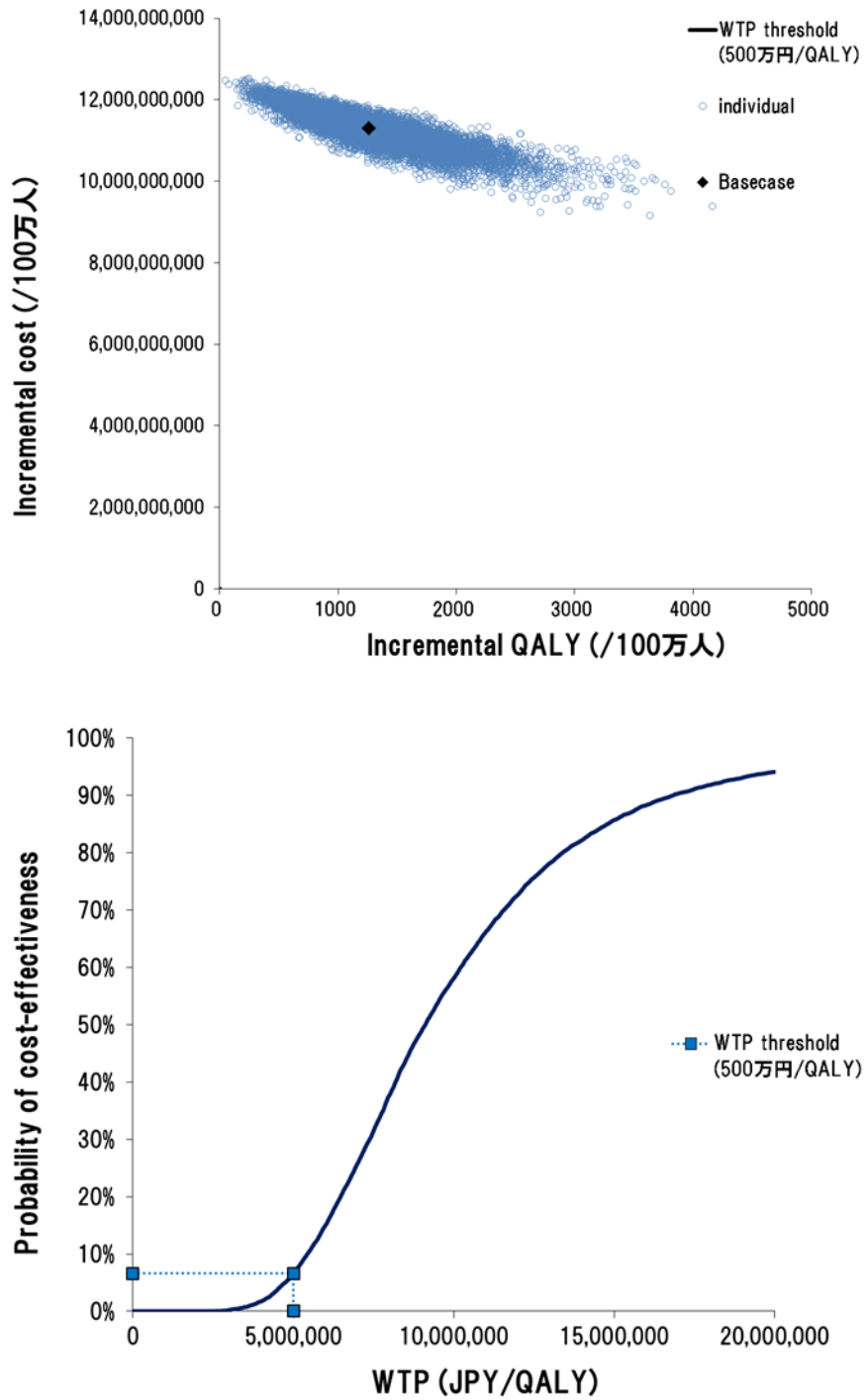


図 3-4 確率的感度分析 (ワクチン接種年齢 60 歳 HZ/su vs. ワクチン非接種)

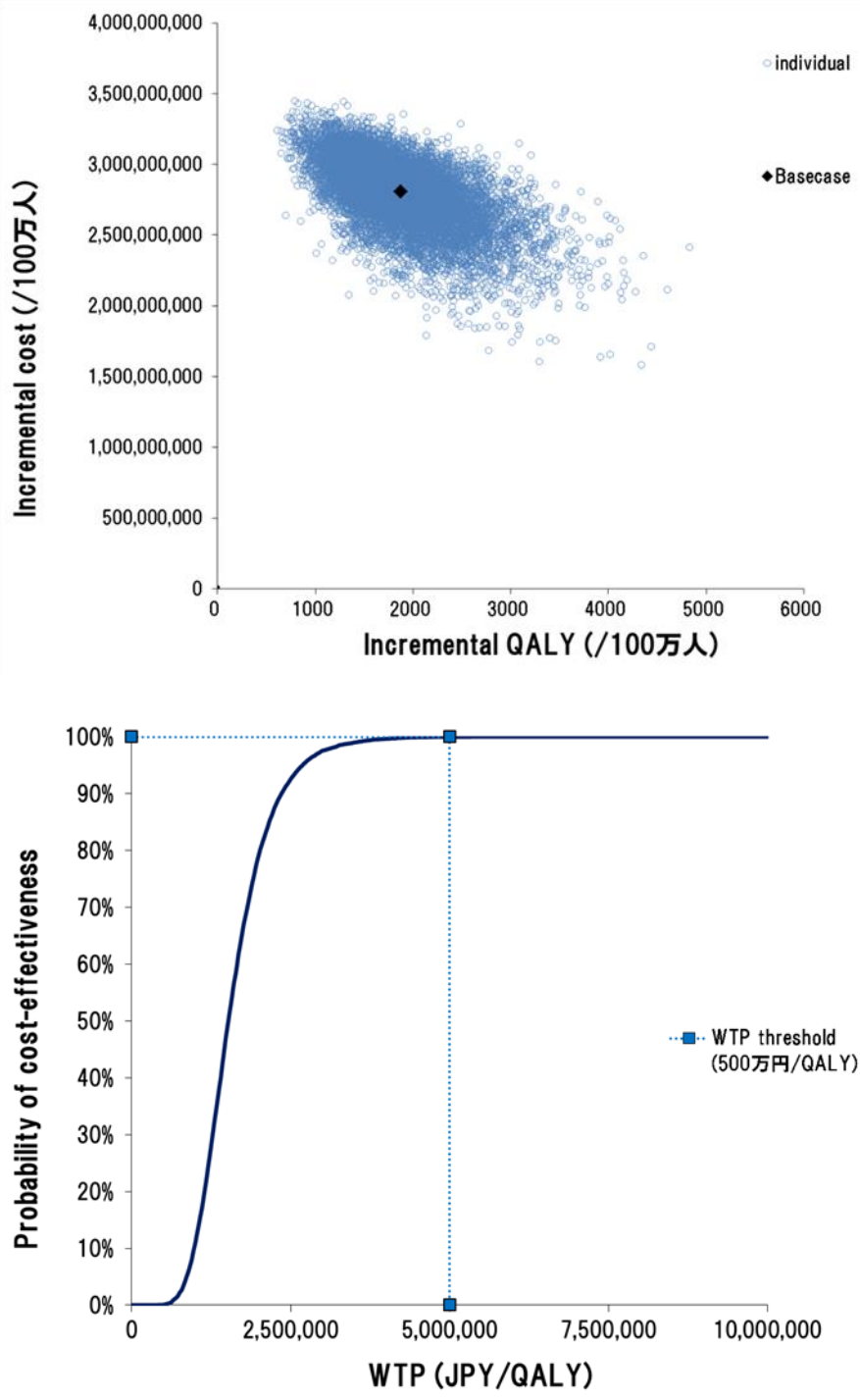


図 3-5 確率的感度分析 (ワクチン接種年齢 70 歳 ZVL vs. ワクチン非接種)

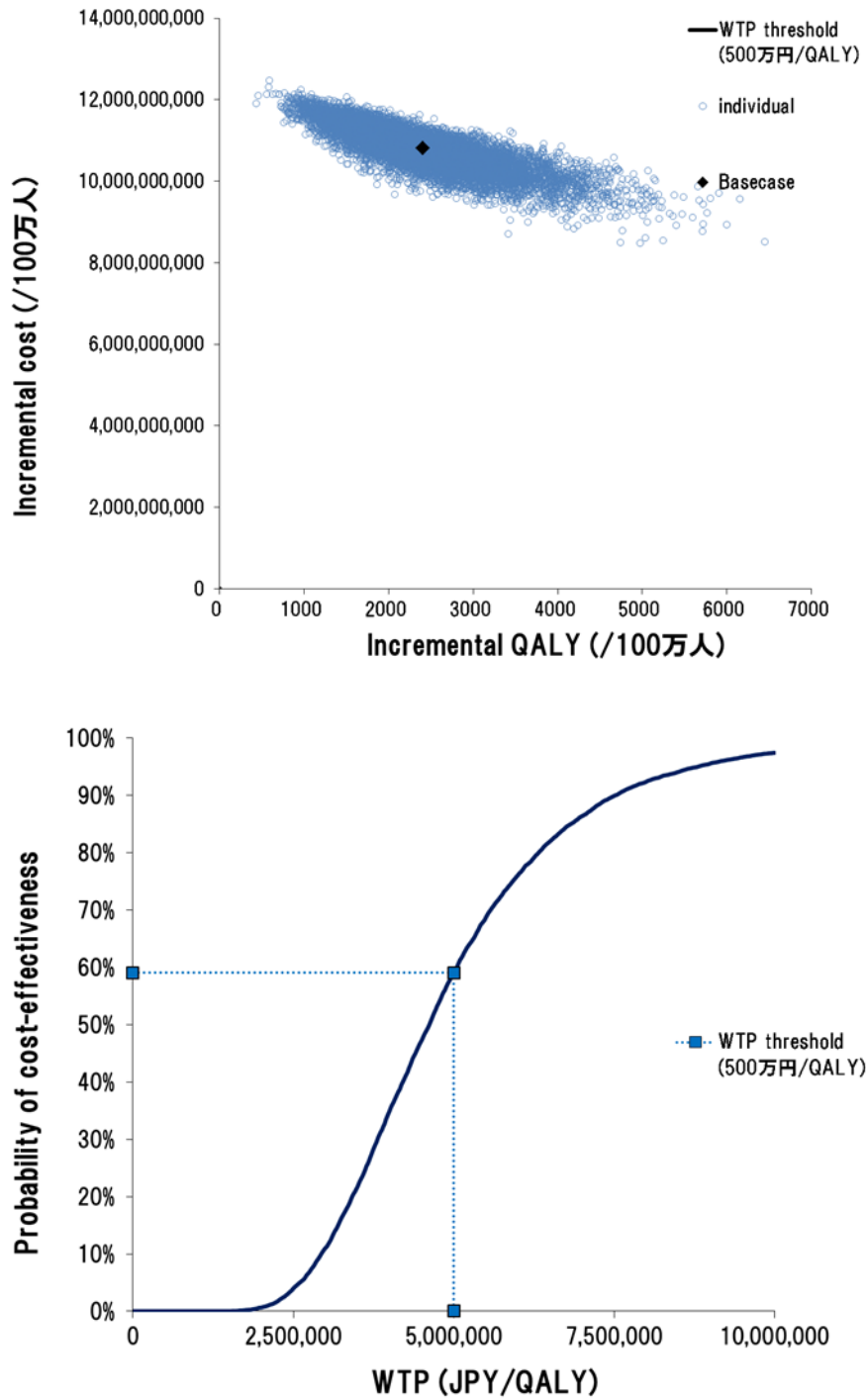


図 3-6 確率的感度分析 (ワクチン接種年齢 70 歳 HZ/su vs. ワクチン非接種)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

なし(投稿準備中)

様式 3

ヒトを対象とする研究倫理審査結果通知書

平成 31 年 1 月 22 日

申請者

藤 麗達 殿

東京大学大学院薬学系研究科長・薬学部長

一條 秀憲 印



受付番号：30-12 変更申請

課 題 名：QOL・医療経済の観点から見た介護施設におけるケアの効率化・最適化に関する研究

先に申請のあった上記課題について、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による審査結果の報告（別紙「様式 2」参照）を受けて、結果をここに通知します。

なお、研究の施行にあたっては該当指針の遵守をよろしくお願い申し上げます。

結 果	平成 31 年 1 月 11 日に提出された上記の申請について、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」規則第 9 条第 1 項 1 号に基づき迅速審査を行い、本件を承認とする。
--------	---