

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

公的医療及び社会の立場からのワクチンの費用対効果の評価法及び
分析方法の確立のための研究

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 俊也

令和6（2024）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

公的医療及び社会の立場からのワクチンの費用対効果の評価法及び 分析方法の確立のための研究-----	2
池田 俊也	

II. 分担研究報告

1. HPVワクチン接種の男児への拡大に関する費用対効果に関する先行文献レビュー-----	9
白岩 健	
2. 帯状疱疹ワクチンの費用効果分析に関する文献レビュー-----	18
小林 美亜	
3. COVID-19 ワクチンの費用対効果評価に関する国内エビデンスの構築-----	30
五十嵐 中	
4. 男性への HPV ワクチン接種の費用対効果-----	47
五十嵐 中	
5. ワクチンの有用性評価における Target Trial Emulation の利用状況と課題-----	58
森脇 健介	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	98
--------------------------	----

I. 総括研究報告

公的医療の立場及び社会の立場からのワクチンの費用対効果の評価研究
総括研究報告書

研究代表者 池田 俊也 国際医療福祉大学医学部医学科 教授

研究要旨

我が国における各種ワクチンの定期接種化に向けた検討に資する情報を提供するため、HPV ワクチンの男性接種および帯状疱疹の費用対効果について国内外の先行研究のレビューを行うとともに、COVID-19 ワクチンおよび HPV ワクチンの男性接種の我が国における費用対効果の推計を実施した。また、ワクチンの有用性評価における非ランダム化研究の利用状況として Target Trial Emulation (TTE) のアプローチの利用状況と課題について調査した。

HPV ワクチンの男性接種および帯状疱疹ワクチンの費用対効果の先行研究では、推計の際に使用したデータソースや疾病推移モデル、生産性損失の算出方法などについて、さまざまな方法が用いられていた。HPV ワクチン男性接種の推計では、男性の疾病の予防効果に限定して分析した場合、費用対効果は基準値を大きく超えていた。女性への間接的効果を考慮した場合も、女性の接種率が向上した場合には男性接種の費用対効果が悪い可能性が示唆された。TEE 等のワクチン評価への利用については26例が把握でき、そのほとんどがCovid-19のワクチンの評価に関するものであった。

研究分担者

小林美亜(山梨大学大学院 特任教授)
五十嵐中(横浜市立大学医学部 准教授)
白岩健(国立保健医療科学院上席主任研究官)
森脇健介(立命館大学生命科学部 准教授)

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。

本研究では、現在、厚生科学審議会において定期接種化の必要性について検討中又は薬事申請中で、今後の定期接種化が見込まれているワクチン等について費用対効果の推計を行うとともに、諸外国の研究動向を調査し我が国における分析方法の確立に資する研究を行うことを目的とした。

B. 研究方法

(1) HPV ワクチン接種の男児への拡大に関する費用対効果に関する先行文献レビュー

2021 年以降に発表された性別を問わない HPV ワクチン接種プログラムと女兒のみのワクチン接種プログラムを比較した費用対効果に関する文献を収集し、レビューを行った。文献データベースは PubMed を用い、検索キーワードは「HPV AND male AND cost AND QALY」とした。

(2) 帯状疱疹ワクチンの費用効果分析に関する文献レビュー

帯状疱疹ワクチンの費用効果分析に関する最近の研究をシステマティックに収集し、生産性損失の考慮を中心に分析内容を整理するため、厚生労働科学研究において 2016 年度に実施された帯状疱疹ワクチンを対象とした文献レビュー（検索実施日：2017 年 1 月 18 日）について、対象期間を前回検索実施日以降に設定したアップデートを実施した。

(3) 男性への HPV ワクチン接種の費用対効果

男性の HPV 関連各種疾患への直接的効果を Markov model により推計し、女性への間接的効果（子宮頸がんの予防効果）を女性接種に関する評価モデルを通して推計することにより、男性への HPV ワクチン接種の費用対効果を推計した。受益者の視点、製造販売承認の範囲内かどうかという視点から、A) 男性に対する尖圭コンジローマ・肛門がんを対象とした場合、B) A) に加えて、中咽頭部周辺のがん・陰茎がんを対象とした場合、C) B) に

加えて女性への間接的効果を組み入れた場合、の 3 つのシナリオに対して評価を行った。

(4) COVID-19 ワクチンの費用対効果評価に関する国内エビデンスの構築

「感染の有無」「入院の有無」「重症化の有無」「死亡の有無」の 4 ステップからなる状態移行モデルを設定し、1) 2024 年度は接種を行わない 2) 2024 年度秋に 1 回接種を行う 3) 2024 年度春・秋に 2 回接種を行う、の 3 つのケースを設定し、費用対効果を求めた。組み込んだパラメータは、可能な限り国内かつオミクロン蔓延期以降のデータを使用した。

(5) ワクチンの有用性評価における Target Trial Emulation の利用状況と課題

ランダム化比較試験(Randomized controlled trial: RCT)のエビデンスは、長期的な効果を把握できないことや関連する比較対照技術やアウトカムを必ずしも含まないことから、医療技術評価(HTA: Health technology assessment)のニーズを満たさないことが多い。これを補完するソースとして、リアルワールドデータが注目されているが、患者の選択や交絡によるバイアスが懸念される。リアルワールドデータを用いた非ランダム化研究において、RCT のデザインの原則を適用する方法として、Target Trial Emulation(TTE)のアプローチが開発されている。本研究では、ワクチンの有用性評価における TTE をはじめとする非ランダム化研究の利用状況と課題を整理した。

(倫理面への配慮)

いずれも公表文献等を用いた研究であり、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

(1) HPV ワクチン接種の男児への拡大に関する費用対効果に関する先行文献レビュー
該当する文献は、5 件だった。分析対象国は、それぞれフランス、スペイン、香港、シンガポールおよび日本だった。すべての研究で、女性の子宮頸癌（子宮頸部上皮内腫瘍を含む）・膣癌・外陰癌、肛門癌の予防効果について推計を行っていた。両性の頭頸部癌（中咽頭癌）と男性の陰茎癌の予防効果は、4 件では基本分析に含めていたが、1 件では基本分析には含めずシナリオ分析で扱っていた。両性の尖圭コンジローマ・再発性呼吸器乳頭腫症の予防効果は 4 件で含めていた。5 件のうち 3 件では、基本分析において費用対効果が良好との結果が得られており、これらはすべてワクチンの製造承認業者から資金提供を受けている研究であった。

(2) 带状疱疹ワクチンの費用効果分析に関する文献レビュー

25 件の文献がレビュー対象となった。このうち生産性損失を考慮した研究は 19 件であったが、その算出方法はさまざまであった。例としては、ワクチン接種・带状疱疹罹患による患者およびその介護者の労働損失時間の文献値をもとに年齢別賃金と雇用率から計算したもの、带状疱疹の治療に要した時間

のデータをもとに労働参加率・失業率・月収から計算したもの、带状疱疹による入院及び外来治療に要した時間のデータをもとに、年齢・性別ごとの就業率、失業率、月給中央値を用いて摩擦費用法により推定したもの、带状疱疹による欠勤日数とプレゼンティーイズムの質問紙調査をもとに就業率を考慮した 1 時間あたり損失額から計算したもの、などがあった。

(4) COVID-19 ワクチンの費用対効果評価に関する国内エビデンスの構築

医療費のみを算入した場合、1 回接種はすべての年齢集団で ICER は 500 万円/QALY を下回り、費用対効果は良好であった。ICER の数値が最大となる 5-11 歳でも、数値はワクチン価格 10,000 円の場合は 206 万円/QALY・15,000 円の場合は 310 万円/QALY となった。2 回接種と 1 回接種を比較した場合は、費用対効果は相対的に悪化した。1 回接種と比較した場合の ICER は、70 歳以上を除くと 500 万円/QALY を上回り、費用対効果に劣る結果となった。

生産性損失を組み込んだ分析では、接触者の生産性損失を組み込んだ場合には費用対効果が大きく改善した。5 類移行以降の自宅待機の状態や、接種そのものにもなう生産性損失をどのように組み込むかが、今後の課題となることが示唆された。

(5) ワクチンの有用性評価における Target Trial Emulation の利用状況と課題

文献検索の結果、ワクチンの有用性評価における TTE 等の利用事例 26 件が特定された。米国からの報告が大半を占め(14/26、53.85%)、ほとんどが Covid-19 のワクチンの評価に関するものであった(24/26、92.31%)。また、データソースは、米国退役軍人データや国民健康保険のデータベース、ローカルの電子カルテデータなどの各国で利用可能なリアルワールドデータを活用していた。すべての研究で、潜在的な交絡因子を選定し、これらについて傾向スコアを用いたマッチングや重みづけの解析を実施していた。流行株の状況や接種方法に依存して、結果の違いはあるものの、おおむね Covid-19 ワクチンの有用性を支持する結論が確認された。

D. 考察

男性への HPV ワクチン接種に対する費用対効果については、諸外国では費用対効果が良いとする報告と悪いとする報告があった。日本の HPV ワクチン（ガーダシル®/シルガード®9）の適応は、子宮頸癌、外陰上皮内腫瘍（VIN）、尖圭コンジローマのみであるが、その分析には、日本の効能効果に含まれていない疾病予防がモデルに含まれていた。医療経済評価は、モデルによる推計であることから、前提条件や仮定の設定が、結果に大きく影響する。特に、ワクチン製造承認業者が分析等に関わる場合には、分析の前提条件や仮定を詳細に明示することは、結果の信頼性を評価する上においても重要である。

帯状疱疹ワクチンの費用効果分析に関する先行研究では、生産性損失の算出方法がさまざまであった。2023 年 4 月にカナダの予防接

種に関する諮問委員会(The National Advisory Committee on Immunization; NACI)から公表されたガイドライン(Guidelines on the Economic Evaluation of Vaccination Programs in Canada)では、基本分析(reference case analysis)における分析の立場として公的医療の立場(publicly-funded health system perspective)と社会の立場(societal perspective)の両者を実施すべきとしている。生産性損失は罹患者と介護者の両者について、有給労働と無給労働の両方を対象とし、男女とも同じ単価を用いるべきとしている。原則、人的資本法を用い、感度分析として摩擦費用法を用いる。なお、absenteeism を推計し、presenteeism は含める必要がない。

個人はフォーマルケアとインフォーマルケアを混合して受ける可能性があるため、介護者の生産性損失については、機会費用アプローチではなく代替費用アプローチにて有給の介護者を雇うための推定費用を用いるべきとしている。

2022 年に中国において 19 名の専門家により作成されたワクチンの経済評価ガイドラインでは、分析の立場は社会の立場を推奨し、患者本人と介護者の両者の生産性損失を考慮し、人的資本法と摩擦費用法の両者を用いるべきとしている。

我が国においても諸外国の経済評価ガイドラインを参考に、生産性損失の算出法の標準化が必要であると考えられる。

わが国における HPV ワクチン男性接種の費用対効果の推計では、組み込み疾患の種類に影響を受けた。特に、中咽頭がんの組み込みの有無が大きく影響する。あわせて、女性への間接的効果の組み込みの有無によって結果は大きく変動するため、間接的効果や対象疾患、さらに効果持続期間に関するさらなる検討が不可欠である。

Gender neutral vaccination の評価の場合、「女性のみ接種」と「男女双方の接種」を比較することになるので、Dynamic model のニーズは必然的に高くなる。しかし今回の分析は、Static model（個人への影響を評価する状態推移モデル）での計算を男女別に実施し、女性への直接接種の効果と男性接種の間接的効果の effect size の比を推定する形のものであり、探索的な手法であることは限界点といえる。これらの限界点を踏まえたうえで、より広い影響を捉えられるモデルの構築と、有効性・安全性双方の観点からのさらなる追加的国内データの収集が必要と考えられる。

ワクチンの有用性評価における Target Trial Emulation の課題としては、研究デザインとして疫学分野ではかなり前から使用されているが、HTA（医療技術評価）では比較的新しいコンセプトであること、因果推論の分析手法の一部は HTA ではなじみがないこと、HTA での関心データとリアルワールドで収集されるデータにギャップがあること、最も豊富な情報を持つリアルワールドデータへのアクセスを得るには、長い時間を要する傾向があり、非常にコストがかかること、デー

タ生成メカニズムを十分に理解することが必要であるが、HTA の人間はこれに精通していないことが多いこと、などが考えられた。

E. 結論

我が国における各種ワクチンの定期接種化に向けた検討に資する情報を提供するため、HPV ワクチンの男性接種および帯状疱疹の費用対効果について国内外の先行研究のレビューを行うとともに、COVID-19 ワクチンおよび HPV ワクチンの男性接種の我が国における費用対効果の推計を実施した。HPV ワクチン男性接種は、男性の疾病の予防効果に限定して分析した場合、費用対効果は基準値を大きく超えていた。女性への間接的効果（子宮頸癌等の予防効果）を考慮した場合も、女性の接種率が向上した場合には男性接種の費用対効果が悪い可能性が示唆された。

COVID-19 ワクチンの年 1 回接種は、非接種と比較してどの年齢集団・ワクチン価格設定でも費用対効果は良好であった。年 2 回接種は、年 1 回接種と比較して、高齢者（80 歳以上）に限って費用対効果は良好であった。増分費用効果比 ICER の数値上は、「接種対象年齢層の拡大」が「高齢者への 2 回接種」よりも優先順位が高くなることが示された。

また、ワクチンの有用性評価における TTE をはじめとする非ランダム化研究の利用状況と課題を整理した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kohli M, Maschio M, Lee A, Igarashi A. Projections of the incidence of COVID-19 in Japan and the potential impact of a Fall 2023 COVID-19 vaccine. Vaccine. 2024 Apr 2;42(9):2282-2289.
2. Saito N, Igarashi A, Morimoto K, et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infections during the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 epidemic in Japan: vaccine effectiveness real-time surveillance for SARS-CoV-2 (VERSUS). Expert Rev Vaccines. 2023 Jan-Dec;22(1):288-98.

2. 学会発表

1. 五十嵐中, 前田遥, 池田俊也. 日本における新型コロナワクチン定期接種化の費用効用分析. 第61回 日本医療・病院管理学会学術総会 2023.11.4, 東京.
2. 五十嵐中, 前田遥, 森本浩之輔. COVID-19の医療費・重症化率推計. 第27回日本ワクチン学会, 静岡, 2023.10.21
3. 前田遥, 五十嵐中, 桑満おさむ, 森本浩之輔. 発熱外来受診者の長期症状とQOL- COVID19陽性・陰性者の東京都内クリニックでの比較研究. 第6回日本臨床疫学会年次学術大会. 東京, 2023.11.11.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告

公的医療及び社会の立場からのワクチンの費用対効果の評価法及び
分析方法の確立のための研究
分担研究報告書(令和5年度)

HPV ワクチン接種の男児への拡大に関する費用対効果に関する先行文献レビュー

研究分担者	白岩 健	国立保健医療科学院
研究協力者	伊藤 かおる	産業医科大学

研究目的: 2021年以降に発表された性別を問わないHPVワクチン接種プログラムと女兒のみのワクチン接種プログラムを比較した費用対効果に関する文献を収集し、レビューを行うことを目的とした。

研究方法: 文献データベースはPubMedを用い、検索キーワードは「HPV AND male AND cost AND QALY」として、2021 年以降に発表された文献を収集した。

研究結果: 該当する文献は 5 件であり、対象国はそれぞれフランス、スペイン、香港、シンガポールおよび日本だった。5 件のうち 3 件では基本分析において費用対効果が良好との結果が得られており、いずれもワクチン製造承認業者が分析等に関わっていた。

考察: 日本の HPV ワクチン(ガーダシル®/シルガード®9)の適応は、子宮頸癌、外陰上皮内腫瘍(VIN)、尖圭コンジローマのみであるが、海外の分析には、日本の効能効果に含まれていない疾病予防がモデルに含まれていた。医療経済評価は、モデルによる推計であることから、前提条件や仮定の設定が、結果に大きく影響する。特に、ワクチン製造承認業者が分析等に関わる場合には、分析の前提条件や仮定を詳細に明示することは、結果の信頼性を評価する上においても重要である。

結語: HPV ワクチン接種を男児に拡大することの費用対効果に関するエビデンスは、現在のところ少なかった。分析にも曖昧な点もあり、現時点で HPV ワクチン接種プログラムを男児に拡大することの費用対効果を明確に結論づけることは困難と考えられた。

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス(HPV)感染は、以前として女性が最大の罹患者であるが、男性にもかなりの罹患者がいることが確認されている。

この集団では、HPVは肛門癌、口腔咽頭癌、陰茎癌、および尖圭コンジローマの原因になっている[1]。日本では、毎年HPV感染が原因で約24,600～27,300人の女性が子宮頸癌に

なり、約5,000人が亡くなっている[2,3]。20歳代から増え始め、30歳代までに癌の治療で子宮を失い、妊娠・出産ができなくなってしまう人も1年間に約1,000人いる[4]。男性がHPVワクチンを接種することで、HPVが原因となる中咽頭癌、肛門癌、尖圭コンジローマなどの予防効果が期待でき、性交渉によるHPV感染から女性を守り、子宮頸癌の予防にもつながる。

Linertováら[5]は、2020年6月までに出版された、女性への接種と男女両性への接種とを比較した費用効果分析のシステマティックレビューを行った。ワクチンの種類は2価、4価、9価が含まれており、接種回数は2回接種の研究に限定していた。該当文献は9件で、日本の文献は含まれていなかった。9件のうち4件は、男女両性への接種の費用対効果が、良好との結果だった。他の4件は、基本分析では費用対効果が悪かったが、シナリオ分析によっては費用対効果が良好になる場合があった。費用対効果が改善したケースは、割引率を小さくした場合、頭頸部癌(中咽頭癌)や陰茎癌の予防効果もあると仮定した場合、女性2価接種と男女9価接種とを比較した場合などだった。残りの1件はカナダにおける4価ワクチンの女性接種と4価ワクチンの男女両性への接種を比較した研究であり、費用対効果が悪いとの結果だった。

日本で使用されているHPVワクチンには2価、4価、9価の3種類がある。そのうち、2020年12月に4価HPVワクチン(ガーダシル®)のみが、男性への任意接種が承認され、3回(初

回、2ヶ月後、6ヶ月後)の接種を行うことができるようになった。しかし、男児に対するHPVワクチン予防接種は任意予防接種であり、接種するかしないかは、接種対象者の希望と医師の判断による。現在、厚生労働省が男性に対するHPVワクチンの無料接種を検討しており、他国のワクチンによって削減できる医療費や社会的損失に関する評価・結果を把握することは、ワクチン導入による費用負担を考えるうえで参考となる。ワクチン検討会においても、費用対効果の概念を考慮することの重要性が認識されている。

本報告書では、Linertová ら[5]のレビューに含まれていない2021年以降に発表された性別を問わないHPVワクチン接種プログラムと女兒のみのワクチン接種プログラムを比較した費用対効果に関する文献を収集し、レビューした内容をまとめた。

B. 研究方法

方法は、医学領域の検索エンジンであるPubMed を用いて行った。検索キーワードは「HPV AND male AND cost AND QALY」とし、下記の条件を満たす文献対象とした。

- ・ 女性への接種と男女両性への接種とを比較している
- ・ 質調整生存年(QALY; Quality-Adjusted Life Year)を効果指標として増分費用効果比(ICER; Incremental Cost-Effectiveness Ratio)を算出している

なお、低・中所得国のみを対象とした研究ならびに頭頸部癌(中咽頭癌)の予防効果のみを対象とした研究は、レビューの対象から除外

した。

使用言語は、英語のみとし、検索は、2023 年 12 月に行った。

(倫理面への配慮)

公表文献のレビューであり、倫理的な問題は無い。

C. 研究結果

レビューの結果を表 1～表 4 にまとめた。該当する文献は、5 件だった[6-10]。分析対象国は、それぞれフランス、スペイン、香港、シンガポールおよび日本だった。

<分析の方法>

4 件[6,8-10]の研究は、9 価 HPV ワクチンによる評価をしていた。Wahab ら (シンガポール) [7]は、2019 年に 12 歳から 14 歳の女兒を対象とした 2 価ワクチンによるシンガポール国内の HPV ワクチン接種プログラムを展開している。一方で、性別を問わないワクチン接種のベネフィットを調べた研究はないことから、2 価 HPV ワクチンによる評価を行なった。Palmer ら (日本) [8]は、女兒が 9 価、男性が 4 価の HPV ワクチンによる接種を想定していた。すべての研究[6-10]が、動的感染モデルを使用して感染伝搬をシミュレーションしており、質調整生存年 (QLAY) をアウトカムとした費用対効果分析を保険者の視点で行なっていた。

女兒・男児のワクチン接種率は、各国のワ

クチン接種プログラムの状況や過去の女兒の接種率を用いていた。それらの値は、研究によって大きく異なっており、フランス、香港、シンガポールでは、男児・女兒で同じ接種率を想定していた。割引率は、その国で推奨されている割引率 (3%~5%) が用いられていた。割引率の低い値 (0%~1.5%) が、感度分析で使用されていた。

HPV ワクチンは、頭頸部癌の予防を目的としており、すべての研究で、女性の子宮頸癌 (子宮頸部上皮内腫瘍を含む)・陰癌・外陰癌、肛門癌の予防効果について推計を行っていた。両性の頭頸部癌 (中咽頭癌) と男性の陰茎癌の予防効果は、4 件[7-10]では基本分析に含めていたが、1 件[6]では基本分析には含めずシナリオ分析で扱っていた。両性の尖圭コンジローマ・再発性呼吸器乳頭腫症の予防効果は 4 件[6,8-10]で含めていた。

3 件[8-10]の研究は、評価対象となった 4 価と 9 価 HPV ワクチンの製造承認業者から資金提供を受けていた。

<研究の結果>

5 件のうちフランス、香港、日本の研究 3 件[8-10]では、基本分析において費用対効果が良好との結果が得られていた。残りの 2 件は、スペインとシンガポールの文献で、費用対効果の結果が悪かった。

9 価ワクチンの女性接種と 9 価ワクチンの男女接種を比較したスペインの文献[6]で

は、男性の陰茎癌の予防効果を基本分析で含めずに、シナリオ分析で取り扱っていた。結果は、ICER の値が€34,040/QALY で閾値の€25,000/QALY を上回り、費用対効果が悪かった。男性の陰茎癌の予防効果を含めたシナリオ分析では、平均リスクを 50%に軽減した場合に、ICER の値 (€21,323/QALY) が改善していた。2 価ワクチンの女性接種と 2 価ワクチンの男女接種を比較したシンガポールの文献[7]では、尖圭コンジローマ・再発性呼吸器乳頭腫症の予防効果が、基本分析に含まれていなかった。結果は、閾値 (SGD45,000/QALY) を上回っていたが、割引率を 1.5%に変化させた場合、ICER が SGD19,007/QALY と閾値を下回り、費用対効果が改善していた。

日本人を対象にした Palmer ら[8]の基本分析 (接種率女兒 30%、男児 15%) では、ICER の値が 4,732,320 円/QALY で、閾値の 5,000,000/QALY を下回り、費用対効果が良好だった。但し、接種率が上昇すると、費用対効果が悪化した。また、基本分析には、日本で承認された効能・効果に含まれない疾病の予防効果を考慮しており、承認されている疾病 (子宮頸癌、子宮頸部上皮内腫瘍、尖圭コンジローマ) に限定した場合には、ICER の値 (6,044,256 円/QALY) は上昇し、費用対効果が悪化した。

HPV ワクチンの製造承認業者から資金提供を受けた研究とそうでない研究では、分析結果に差がみられた。

D. 考察

5 件のうち 3 件で HPV ワクチンの性別を問わないワクチン接種プログラムは、女性のみの接種プログラムと比較して、費用対効果が良好と評価していた。一方で、自国のワクチン接種率の正確なデータや HPV 有病率などの疫学データがないために、女兒と男児の HPV ワクチンの接種率を同じに設定している文献が 3 件 [7,9,10]あった。すでに性別を問わないワクチン接種が導入されている国の経験を考慮すると、男児の接種率は女兒の接種率より低い方が現実的であると思われる。このように、分析には曖昧な点が含まれていたことなどから、今回の調査結果から性別を問わない HPV ワクチン接種プログラムの費用対効果を明確に結論づけることは難しいと考えられた。

対象文献すべてで、女性の子宮頸癌 (子宮頸部上皮内腫瘍を含む) をモデル化していたが、すべての研究で子宮頸癌病変に関連する新生児罹患や死亡については、分析において考慮していなかった。また、保険者の立場で分析されていたため、費用は医療費だけが考慮されていた。分析の費用を医療費のみならず非医療費や生産性損失などの間接費用を含めるか否かは、結果に影響を与える。今回レビュー対象となった研究では、それらの項目は考慮していなかったため、ワクチン接種のベネフィットを過小評価している可能性がある。

今回対象となった 5 文献のうち 3 件が HPV ワクチンの製造承認業者による資金提供を受け

ており、性別を問わないHPVワクチン接種プログラムは、費用対効果が良好であるという結果が示されていた。Palmer C ら[8]の研究は、MSD による資金提供を受けて行なった分析である。日本のHPVワクチン(ガーダシル®/シルガード®9)の適応は、子宮頸癌、外陰上皮内腫瘍(VIN)、尖圭コンジローマのみであるが、その分析には、日本の効能効果に含まれていない疾病予防がモデルに含まれていた。医療経済評価は、モデルによる推計であることから、前提条件や仮定の設定が、結果に大きく影響する。特に、ワクチン製造承認業者が分析等に関わる場合には、分析の前提条件や仮定を詳細に明示することは、結果の信頼性を評価する上においても重要である。

E. 結論

HPV ワクチン接種を男児に拡大することの費用対効果に関するエビデンスは、現在のところ少ない。分析にも曖昧な点もあり、現時点でHPV ワクチン接種プログラムを男児に拡大することの費用対効果を明確に結論づけることは難しい。ただし、HPV ワクチン接種に男児を含めることは、性別に関連した不公平を軽減する。HPV に関連する疾患の予防につながるのであれば、性別にとらわれないワクチン接種プログラムについても検討すべき課題と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

参考文献

- [1] de Sanjose S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Loveras BL, Quiros B, et al. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPV's 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. JNCI Cancer Spectr. 2018;2(4):1-11.
- [2] Sekine M, Yamaguchi M, Kudo R, Hanley SJB, Ueda Y, Adachi S, et al. Suspension of proactive recommendations for HPV vaccination has led to a significant increase in HPV infection rates in young Japanese women: real-world data. Lancet Reg Heal - West Pacific [Internet]. 2021;16:100300. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100300>
- [3] Yagi A, Ueda Y, Ikeda S, Miyagi E, Sekine M, Enomoto T, et al. The looming health hazard: A wave of HPV-related cancers in Japan is becoming a reality due to the continued suspension of the governmental recommendation of HPV vaccine. Lancet Reg Heal - West Pacific [Internet]. 2022;18(December 2021):100327. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100327>
- [4] 厚生労働省. HPVワクチンについて知ってください 子宮頸がん予防の最前線 [Internet]. 広報誌「厚生労働」2022年5月号. 2022 [cited 2024 May 13]. p. 1-10. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou_kouhou/kouhou_shuppan/magazine/202205_00001.html
- [5] Linertová R, Guirado-Fuentes C, Mar

- Medina J, Imaz-Iglesia I, Rodríguez-Rodríguez L, Carmona-Rodríguez M. Cost-effectiveness of extending the HPV vaccination to boys: A systematic review. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75(9):910-6.
- [6] Linertová R, Guirado-Fuentes C, Mar-Medina J, Teljeur C. Cost-effectiveness and epidemiological impact of gender-neutral HPV vaccination in Spain. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2022;18(6). Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2127983>
- [7] Wahab MT, Tan RKJ, Cook AR, Prem K. Impact of including boys in the national school-based human papillomavirus vaccination programme in Singapore: A modelling-based cost-effectiveness analysis. *Vaccine* [Internet]. 2023;41(12):1934-42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.02.025>
- [8] Palmer C, Tobe K, Negishi Y, You X, Chen YT, Abe M. Health impact and cost effectiveness of implementing gender-neutral HPV vaccination in Japan. *J Med Econ* [Internet]. 2023;26(1):1546-54. Available from: <https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2282912>
- [9] Majed L, Bresse X, El Mouaddin N, Schmidt A, Daniels VJ, Pavelyev A, et al. Public health impact and cost-effectiveness of a nine-valent gender-neutral HPV vaccination program in France. *Vaccine* [Internet]. 2021;39(2):438-46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.089>
- [10] Cheung TH, Cheng SSY, Hsu D, Wing-Lei Wong Q, Pavelyev A, Sukarom I, et al. Health impact and cost-effectiveness of implementing gender-neutral vaccination with the 9-valent HPV vaccine in Hong Kong. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2023;19(2). Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2184605>

表1. レビュー対象文献

	文献タイトル	公表年	筆頭著者名	雑誌名	評価対象国
1	Public health impact and cost-effectiveness of a nine-valent gender-neutral HPV vaccination program in France	2021 年	Majed L.	Vaccine	フランス
2	Cost-effectiveness and epidemiological impact of gender-neutral HPV vaccination in Spain	2022 年	Linertová R	Human Vaccines & Immunotherapeutics	スペイン
3	Health impact and cost-effectiveness of implementing gender-neutral vaccination with the 9-valent HPV vaccine in Hong Kong	2023 年	Cheung TH	Human Vaccines & Immunotherapeutics	香港
4	Health of Including Boys in the National School-based Human Papillomavirus Vaccination Program in Singapore: A Modeling-based Cost-effectiveness Analysis	2023 年	Wahab MT	Vaccine	シンガポール
5	Health impact and cost-effectiveness of implementing gender-neutral HPV vaccination in Japan	2023 年	Palmer C	Journal of Medical Economics	日本

表 2. 費用対効果分析の方法

	筆頭著者名	ワクチン型	ワクチン接種率	対象患者	分析の視点	割引率	分析期間
1	Majed L (フランス)	9 価	26.2% (シナリオ分析 60%)	11-14 歳の男女児	保険者	4%	100 年
2	Linertová R (スペイン)	4 価、9 価	女児: 80% 男児: 70.2%	12 歳の男女児	保険者	3%	99 年
3	Cheung TH (香港)	9 価	男女ともに 70%	10~12 歳の男女	保険者	3%	100 年
4	Wahab MT (シンガポール)	2 価 非 2 価	男女ともに 80%	13 歳の男女	保険者	3%	100 年
5	Palmer C (日本)	女児: 9 価 男児: 4 価	女児: 30% 男児: 15%	12~16 歳の男女	保険者	5%、0%	100 年

表 3. 費用対効果分析の結果

	筆頭著者名	ワクチン価格	ICER	閾値	結果
1	Majed L (フランス)	EUR116.62	24,763 EUR/QALY	GDP の 1 倍未満 (EUR37,993) であれば、非常に費用対効果が高い GDP の 3 倍以下 (EUR113,979) であれば、費用対効果を考慮できる	良好
2	Linertová R (スロバキア)	4 価: EUR29.16 9 価: EUR45.00	EUR34,040/QALY	EUR25,000/QALY	よくない ※シナリオ分析では、平均リスクを 50% 軽減し、ICER EUR21,323/QALY で良好
3	Cheung TH (香港)	HKD1,390	HKD248,354/QALY	HKD382,046 (GDP の 1 倍)	良好
4	Wahab MT (シンガポール)	2 価ワクチン: SGD123 非 2 価ワクチン: SGD376	2 価ワクチン: SGD50,944/QALY 非 2 価ワクチン: SGD143,721/QALY	SGD45,000/QALY	よくない ※割引率 1.5 % では ICER が SGD19,007/QALY で良好
5	Palmer C (日本)	女兒: ¥3,887.91 男児: ¥5,795.64	USD35,741/QALY (4,732,320 円/QALY)	JPY 5,000,000 (USD 38,023)/QALY	良好 ※女性の VCR が低い場合に限り GNV は良好な戦略

ICER; incremental cost-effectiveness ratio, EUR; eurocurrency, HKD; Hong Kong dollar, SGD; Singapore dollar, JPY; Japanese yen, QALY; quality adjusted life year, USD; Unite State dollar, GDP; gross domestic product, VCR; vaccine coverage rate, GNV; gender neutral vaccination

表 4. 分析モデルに含まれた HPV 関連疾患

	筆頭著者名	子宮頸部癌	肛門癌	陰茎癌	膽癌	外陰部癌	尖圭コンジローマ	再発性呼吸器 乳頭腫症	頭頸部癌
1	Majed L (フランス)	含む	含む	含む	含む	含む	含む	含む	含む
2	Linertová R (スペイン)	含む	含む	シナリオ分析 で検討	含む	含む	含む	含む	シナリオ分析 で検討
3	Cheung TH (香港)	含む	含む	含む	含む	含む	含む	含む	含む
4	Wahab MT (シンガポール)	含む	含む	含む	含む	含む			含む
5	Palmer C (日本)	含む	含む	含む	含む	含む	含む	含む	含む

公的医療及び社会の立場からのワクチンの費用対効果の評価法及び
分析方法の確立のための研究
分担研究報告書(令和5年度)

带状疱疹ワクチンの費用効果分析に関する文献レビュー

研究分担者 小林 美亜 山梨大学大学院

研究目的: 带状疱疹ワクチンの費用効果分析に関する最近の研究をシステムティックに収集し、生産性損失の考慮を中心に分析内容を整理することを目的とした。

研究方法: 2016 年度に実施した带状疱疹ワクチンを対象とした文献レビュー(検索実施日: 2017 年 1 月 18 日)について、対象期間を前回検索実施日以降に設定したアップデートを実施した。

研究結果: 25件の文献がレビュー対象となり、このうち生産性損失を考慮した研究は 19 件であったが、その算出方法はさまざまであった。

考察: 諸外国のワクチンの経済評価ガイドラインでは、生産性損失も含めた社会の立場の分析を推奨するものが多く見られ、算出方法の標準化に向けた取り組みが進んでいる。

結語: 我が国において社会の立場からの費用効果分析を意思決定に用いるためには、諸外国の動向を踏まえた上で生産性損失の算出法の標準化が必要であると考えられた。

A. 研究目的

带状疱疹ワクチンの費用効果分析に関する
先行研究をシステムティックに収集し、生産性
損失の考慮を中心に分析内容を整理すること
を目的として文献レビューを実施する。

本文献レビューでは、厚生労働科学研究に
おいて2016年度に実施した带状疱疹ワクチン
を対象とした文献レビュー(検索実施日:2017
年1月18日)について、対象期間を前回検索

実施日以降に設定したアップデートを実施す
る。

B. 研究方法

文献検索は下記に示すデータベースを用い
て実施する。

- ・ MEDLINE
- ・ 医中誌 Web

検索キーワードは介入、研究デザインより構

成する。項目内の検索ワードは「or」検索、項目間の検索ワードは「and」検索を実施する。データベース間で共通のキーワードによる検索を基本とし、各データベースの仕様に応じてMeSH タグを用いる。

システマティックレビューにおける組み入れ基準及び除外基準を図表 1 に示す。それぞれのデータベースで使った検索式を図表 2 に示す。

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 声明の推奨 [1] に準じて、システマティックレビューを実施する。最終的に 30 報を目安としてデータ抽出を行う。

タイトル/アブストラクトレビューは 2 名のレビューアーが実施し、あらかじめ定めた評価基準に則って採否を評価する。両者の採否結果に乖離があった場合は、協議により最終判定を行う。

2nd スクリーニングは 2 名のレビューアーが実施し、あらかじめ定めた評価基準に則って採否を評価する。両者の採否結果に乖離があった場合は、協議により最終判定を行う。また、必要に応じて原著を取り寄せ評価を行う。

論文の採否基準を以下に示す。

①～⑤の採否基準に合致し除外する場合、最も小さい数字を除外理由として記録する。

- ① 言語不適
- ② 介入不適
- ③ 研究デザイン不適
- ④ 論文タイプ不適
- ⑤ アウトカム不適

予め作成したデータ抽出フォーマットに沿ってデータ抽出を行う。2 名体制で実施し、1 名が抽出したデータをもう 1 名が確認し、両者の意見に乖離があった場合は、協議により最終的な抽出データを確定する。データ抽出項目を図表 3 に示す。

(倫理面への配慮)

公表文献のレビューであり、倫理的な問題は無い。

C. 研究結果

今回の文献採用フローチャートを図表 4 に示した。最終的に 25 件の文献がレビュー対象となった。

レビューの結果を図表 5 に示した。分析対象国は、米国が最も多く 9 件、日本が 3 件、カナダ、ドイツ、中国が各 2 件、ベルギー、ノルウェー、香港、スイス、スウェーデン、オランダ、イタリアが各 1 件であった。

生産性損失を考慮した研究は 19 件であったが、その算出方法はさまざまであった。例としては、ワクチン接種・带状疱疹罹患による患者およびその介護者の労働損失時間の文献値をもとに年齢別賃金と雇用率から計算したもの、带状疱疹の治療に要した時間のデータをもとに労働参加率・失業率・月収から計算したもの、带状疱疹による入院及び外来治療に要した時間のデータをもとに、年齢・性別ごとの就業率、失業率、月給中央値を用いて摩擦費用法により推定したもの、带状疱疹によ

る欠勤日数とプレゼンティーズムの質問紙調査をもとに就業率を考慮した1時間あたり損失額から計算したもの、などがあった。

D. 考察

諸外国のワクチンの経済評価ガイドラインでは、生産性損失も含めた社会の立場の分析を推奨するものが多く見られる。

2023年4月にカナダの予防接種に関する諮問委員会(The National Advisory Committee on Immunization; NACI)から公表されたガイドライン(Guidelines on the Economic Evaluation of Vaccination Programs in Canada)では、基本分析(reference case analysis)における分析の立場として公的医療の立場(publicly-funded health system perspective)と社会の立場(societal perspective)の両者を実施すべきとしている。生産性損失は罹患者と介護者の両者について、有給労働と無給労働の両方を対象とし、男女とも同じ単価を用いるべきとしている。原則、人的資本法を用い、感度分析として摩擦費用法を用いる。なお、absenteeismを推計し、presenteeismは含める必要がない。

個人はフォーマルケアとインフォーマルケアを混合して受ける可能性があるため、介護者の生産性損失については、機会費用アプローチではなく代替費用アプローチにて有給の介護者を雇うための推定費用を用いるべきとしている。

2022年に中国において19名の専門家により作成されたワクチンの経済評価ガイド

ラインでは、分析の立場は社会の立場を推奨し、患者本人と介護者の両者の生産性損失を考慮し、人的資本法と摩擦費用法の両者を用いるべきとしている。

我が国においても諸外国の経済評価ガイドラインを参考に、生産性損失の算出法の標準化が必要であると考えられた。

E. 結論

带状疱疹のワクチンを対象とした近年の費用効果分析では、その多くが生産性損失を考慮していたが、その算出方法はさまざまであった。諸外国では生産性損失の算出法を定めた経済評価ガイドラインが作成されている。我が国においても社会の立場からの費用効果分析を意思決定に用いるためには、諸外国の動向を踏まえた上で生産性損失の算出法の標準化が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

参考文献

1. National Advisory Committee on Immunization (NACI): Guidelines for the economic evaluation of vaccination programs in Canada, 2023.

<https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/methods-process/incorporating-economic-evidence-federal-vaccine->

recommendations/guidelines-evaluation-vaccination-programs-canada.html

2. Fang H, Chen C, Fang Y, et al. A guideline for economic evaluations of vaccines and immunization programs in China. *Hum Vaccin Immunother*. 2022 Nov 30;18(6):2132802.

図表 1 システマティックレビューの組み入れ基準及び除外基準

項目	組み入れ基準	除外基準
Patients	－	－
Intervention	带状疱疹ワクチン	－
Comparator	－	－
Outcome	- 生産性損失の種類 - 生産性損失データの収集方法 - 分析期間 - 結果(生産性損失なし、生産性損失あり)	－
Study type	費用効果分析、費用効用分析	－
言語	英語及び日本語	－
論文タイプ	原著論文	- 抄録 - エディトリアル - レビュー
期間	2017 年 1 月 18 日以降	－

図表 2 使用する検索式

A. MEDLINE

検索実施日: 2024 年 2 月 13 日

項目	#	検索ワード	件数
介入(ワクチン)	1	"Herpes Zoster Vaccine"[MeSH Terms] OR "Herpes Zoster Vaccine"	1,277
	2	"zoster vaccine" OR "varicella vaccine" OR "herpes zoster vaccine" OR "Shingles Vaccine"	3,132
	3	varivax OR zostavax	5,103
	4	"Chickenpox Vaccine"[MeSH Terms] OR "chicken pox vaccine"	3,393
	5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	5,419
研究デザイン (費用効果分析)	6	"cost-effectiveness analysis"[MeSH Terms] OR "cost effectiveness" OR CEA	132,418
	7	"cost utility"	6,618
	8	"cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR "cost benefit"	102,004
	9	#6 OR #7 OR #8	195,088
ALL	10	#5 AND #9	326
ケースレポート、コメント、エディトリアル、レター、レビューを除外	11	#10 AND (casereports[Filter] OR comment[Filter] OR editorial[Filter] OR letter[Filter] OR review[Filter])	88
	12	#10 NOT #11	238
2017/1/18 以降	13	#12 AND (2017/1/18:3000/12/31[pdat])	97

B. 医中誌 Web

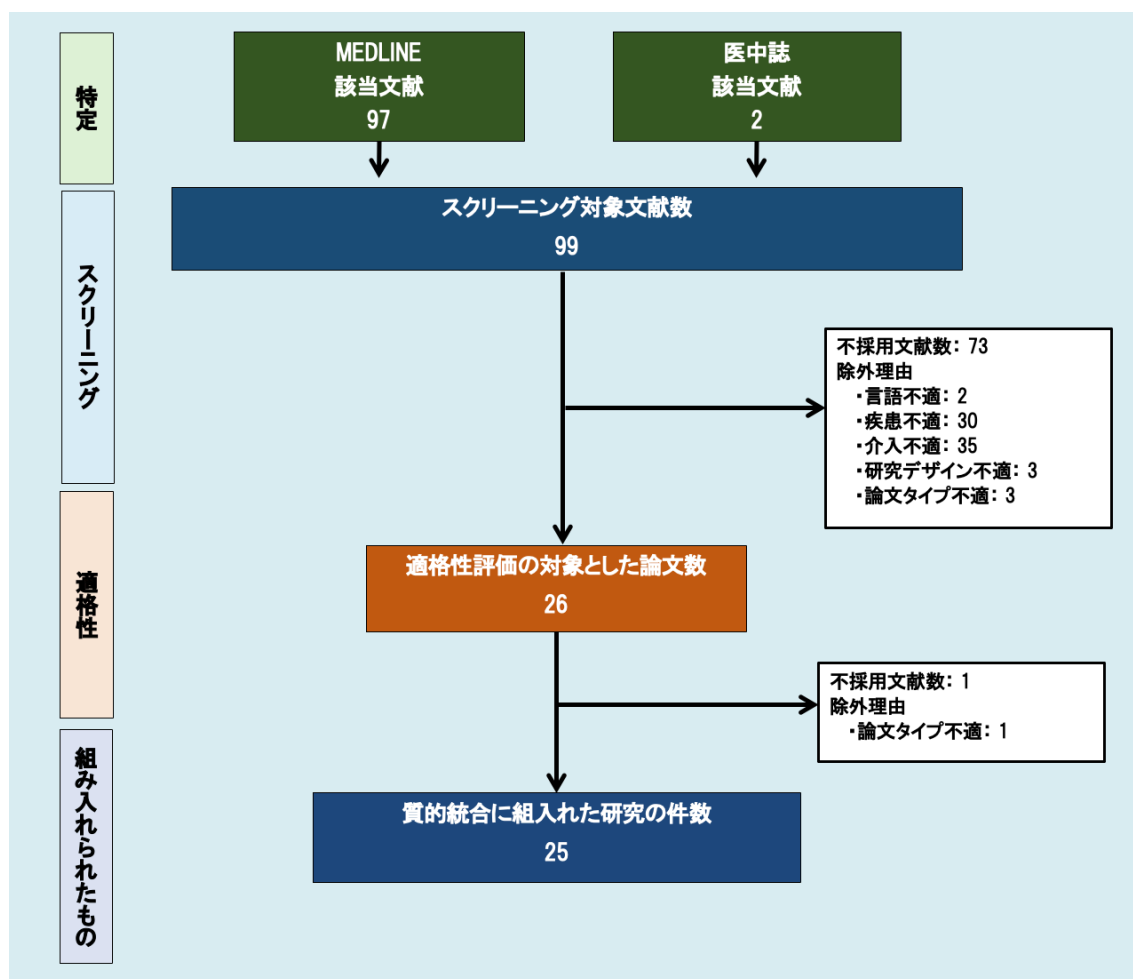
検索実施日: 2024 年 2 月 13 日

項目	#	検索ワード	件数
介入(ワクチン)	1	带状疱疹ワクチン/TH or 带状疱疹ワクチン/AL	409
	2	水痘ワクチン/TH or 水痘ワクチン/AL	2,165
	3	zostavax/AL	5
	4	#1 or #2 or #3	2,175
研究デザイン (費用効果分析)	5	費用効果分析/TH or 費用効果分析/AL	6,389
	6	費用便益分析/TH or 費用便益分析/AL	634
	7	費用効用分析/TH or 費用効用分析/AL	342
	8	#5 or #6 or #7	7,156
ALL	9	#4 and #8	23
原著論文に限定	10	(#9) and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=原著論文))	5
2017/1/18 以降	11	(#10) and (IDAT=2017/01/18:3000/12/31)	2

図表 3 データ抽出項目

- 書誌情報(著者、雑誌名、タイトル、発表年)
- 分析国
- 分析対象・比較対照
- 分析対象集団
- 分析モデル
- 生産性損失考慮の有無
- 生産性損失の種類
- 生産性損失データの収集方法
- 分析期間
- 結果(生産性損失なし、生産性損失あり)

図表 4 文献採用フローチャート



図表5 レビュー結果

番号	著者	雑誌名	タイトル	発表年	分析国	分析対象	比較対照	1:小児/2:成人	分析対象集団 (接種対象)	分析モデル
1	Pietens Z, Ogurjimi B, Beutels P, Blieke J.	Pharmacoeconomics.	Cost-Effectiveness Analysis of Herpes Zoster Vaccination in 50- to 85-Year-Old Immunocompetent Belgian Cohorts: A Comparison between No Vaccination, the Adjuvanted Subunit Vaccine, and Live-Attenuated Vaccine.	2022	Belgium	・アジュバント添加H2サブユニットワクチン(HZ/su) ・生ワクチン(ZVL)単回 ・ZVL(ブーストあり) ・ワクチン接種なし		2	・50歳 ・60歳 ・70歳 ・80歳 ・85歳	マルコフ・ディシジョンツリー
2	McGirr A, Van Oorschot D, Widenmaier R, Stokes M, Ganz ML, Jung H, Varghese L, Curran D.	Appl Health Econ Health Policy.	Public Health Impact and Cost-Effectiveness of Non-live Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Canadian Adults.	2019	Canada	・遺伝子組み換えH2ワクチン(RZV) ・生ワクチン(ZVL) ・ワクチン接種なし		2	60歳以上	マルコフモデル
3	Hoshi SL, Seposo X, Shono A, Okubo I, Kondo M.	Vaccine.	Cost-effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine (RZV) and Varicella Vaccine Live (VVL) against herpes zoster and post-herpetic neuralgia among adults aged 65 and over in Japan.	2019	日本	・生水痘ワクチン(VVL) ・遺伝子組み換えH2ワクチン(RZV) ・生ワクチン(ZVL)	Curative care scenario(ワクチン接種なし)	2	・65-84歳 ・70-84歳 ・75-84歳 ・80-84歳	ディシジョンツリー、マルコフモデル
4	Prosser LA, Hargaz R, Rose AM, Gebremariam A, Guo A, Ortega-Sanchez JR, Zhou F, Dooling K.	Ann Intern Med.	A Cost-Effectiveness Analysis of Vaccination for Prevention of Herpes Zoster and Related Complications: Input for National Recommendations.	2019	US	・遺伝子組み換えH2ワクチン(RZV) ・生ワクチン(ZVL)	ワクチン接種なし	2	・50-59歳 ・60-69歳 ・70-79歳 ・80-89歳 ・90-99歳	State-transition simulation model(マルコフモデル)
5	Le P, Rothberg MB.	J Gen Intern Med.	Determining the Optimal Vaccination Schedule for Herpes Zoster: a Cost-Effectiveness Analysis.	2017	US	H2ワクチン接種あり ・単回接種 ・ブースト1回 ・ブースト2回	ワクチン接種なし	2	・60歳 ・65歳 ・70歳 ・75歳 ・80歳	マルコフモデル
6	Jiang M, Yao X, Peng J, Feng L, Ma Y, Shi X, Fang Y, Fang H.	Am J Prev Med.	Cost-Effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine for Adults Aged ≥50 Years in China.	2023	中国	・遺伝子組み換えH2ワクチン(RZV)	ワクチン接種なし	2	・50-59歳 ・60-69歳 ・70-79歳 ・80歳以上	マルコフモデル
7	Singer D, Salem A, Stempniewicz N, Ma S, Poston S, Curran D.	Vaccine.	The potential impact of increased recombinant zoster vaccine coverage on the burden of herpes zoster among adults aged 50-59 years.	2023	US	・遺伝子組み換えH2ワクチン(RZV)	ワクチン接種なし	2	・50-59歳 ・60-64歳 ・65-69歳 ・70-79歳 ・80歳以上	マルコフモデル
8	Teng L, Mizukami A, Ng C, Giannelos N, Curran D, Sato T, Lee C, Matsuki T.	Dermatol Ther (Heidelb).	Cost-Effectiveness Analysis Update of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Japanese Older Adults.	2022	日本	・遺伝子組み換えH2ワクチン(RZV)	ワクチン接種なし	2	65歳	マルコフモデル
9	Flem E, Graham J, Yi Z, Wisloff T, Johnson KD.	Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.	Cost and health impact analysis of herpes zoster vaccination in Norway.	2022	Norway	・生ワクチン(ZVL)	ワクチン接種なし	2	・60歳 ・65歳 ・70歳	マルコフモデル
10	Curran D, Van Oorschot D, Matthews S, Hain J, Salem AE, Schwarz M.	Hum Vaccin Immunother.	Long-term efficacy data for the recombinant zoster vaccine: impact on public health and cost effectiveness in Germany.	2021	Germany	・遺伝子組み換えH2ワクチン(RZV)	ワクチン接種なし	2	・50-59歳 ・60-64歳 ・65-69歳 ・70-79歳 ・80歳以上	マルコフモデル
11	Shiragami M, Mizukami A, Kaise T, Curran D, Van Oorschot D, Bracke B, Watanabe D.	Dermatol Ther (Heidelb).	Cost-Effectiveness of the Adjuvant Recombinant Zoster Vaccine in Japanese Adults Aged 65 Years and Older.	2019	日本	・遺伝子組み換えH2ワクチン(RZV)	ワクチン接種なし	2	65歳以上	マルコフモデル
12	Curran D, Patterson BJ, Van Oorschot D, Buck PO, Camico J, Hicks KA, Lee B, Yassin BP.	Hum Vaccin Immunother.	Cost-effectiveness of an adjuvanted recombinant zoster vaccine in older adults in the United States who have been previously vaccinated with zoster vaccine live.	2019	US	・生ワクチン(ZVL)再接種 ・遺伝子組み換えH2ワクチン(RZV)接種	・追加接種なし	2	ZVL接種済み ・60-64歳 ・65-69歳 ・70-79歳 ・80歳以上	マルコフモデル
13	Van Oorschot D, Anastassopoulou A, Poulsen Neufuss B, Varghese L, von Krempelhuber A, Neine M, Lorenc S, Curran D.	Hum Vaccin Immunother.	Cost-effectiveness of the recombinant zoster vaccine in the German population aged ≥60 years old.	2019	Germany	・遺伝子組み換えH2ワクチン(RZV)	ワクチン接種なし	2	60歳以上	マルコフモデル
14	Harvey MJ, Denton BT, Prosser LA, Hutton DW.	Vaccine.	Determining the optimal strategy for the live-attenuated herpes zoster vaccine in adults.	2018	US	H2ワクチン接種あり ・単回接種 ・2回接種	ワクチン接種なし	2	水痘ワクチン接種済みの49歳	マルコフモデル(単回接種モデルと2回接種モデル)

番号	生産性損失考慮 1:あり/0:なし	生産性損失の種類	生産性損失データの収集方法	分析期間	結果		備考
					生産性損失なし	生産性損失あり	
1	0	-	-	生涯	1) €87,412/QALY 2) €107,951/QALY 3) €98,226/QALY 4) €97,522/QALY 5) €125,938/QALY 6) 劣位 7) 劣位	-	・HZ/su接種後の免疫が対数関数的に減衰すると仮定した場合 1) HZ/su vs ワクチン接種なし-50歳 2) HZ/su vs ワクチン接種なし-60歳 3) HZ/su vs ワクチン接種なし-70歳 4) HZ/su vs ワクチン接種なし-80歳 5) HZ/su vs ワクチン接種なし-85歳 6) ZVL vs HZ/su-全年齢区分 7) ZVL+ブーストあり vs HZ/su-全年齢区分 ※HZ/su接種後の免疫が指数関数的に減衰すると仮定した場合のICERも記載あり
2	0	-	-	生涯	1) \$Can28,360/QALY 2) \$Can2,396/QALY	-	1) RZV vs ワクチン接種なし 2) RZV vs ZVL
3	0	-	-	生涯	1) ¥2,633,587/QALY 2) ¥2,902,059/QALY 3) ¥2,961,041/QALY 4) ¥3,434,267/QALY 5) ¥5,262,227/QALY 6) ¥5,561,451/QALY 7) ¥5,629,590/QALY 8) ¥6,278,557/QALY	-	1) VVL 80-84歳 2) VVL 75-84歳 3) VVL 70-84歳 4) VVL 65-84歳 5) RZV 80-84歳 6) RZV 75-84歳 7) RZV 70-84歳 8) RZV 65-84歳
4	1	生産性損失(患者)	HZによる生産性損失の文献値(詳細不明)	生涯	-	1) RZV vs ワクチン接種なし 50-59歳 2) ZVL vs RZV 50-59歳 3) RZV vs ワクチン接種なし 60-69歳 4) ZVL vs RZV 60-69歳 5) RZV vs ワクチン接種なし 70-79歳 6) ZVL vs RZV 70-79歳 7) RZV vs ワクチン接種なし 80-89歳 8) ZVL vs RZV 80-89歳 9) RZV vs ワクチン接種なし 90-99歳 10) ZVL vs RZV 90-99歳	
5	1	生産性損失(患者)	HZによる生産性損失の推計値(労働力人口割合の反映のため年齢調整済み、推計方法は詳細不明)	生涯	-	1) 拡張優位 2) 劣位 3) 拡張優位 4) 劣位 5) 劣位 6) \$29,832/QALY 7) 劣位 8) \$36,648/QALY 9) 拡張優位 10) \$153,734/QALY	次に効果の高いstrategyとの比較 1) 単回接種, 80歳 vs ワクチン接種なし 2) 単回接種, 60歳 vs ワクチン接種なし 3) 単回接種, 75歳 vs ワクチン接種なし 4) 単回接種, 65歳 vs ワクチン接種なし 5) ブースト1回, 75歳 vs ワクチン接種なし 6) 単回接種, 70歳 vs ワクチン接種なし 7) ブースト1回, 60歳 vs 単回接種, 70歳 8) ブースト1回, 70歳 vs 単回接種, 70歳 9) ブースト1回, 65歳 vs ブースト1回, 70歳 10) ブースト2回, 60歳 vs ブースト1回, 70歳
6	1	不明	HZによる間接費用の文献値(詳細不明)	生涯	-	1) \$42,705.0/QALY 2) \$43,348.5/QALY 3) \$41,772.1/QALY 4) \$38,606.4/QALY 5) \$48,467.1/QALY 6) \$51,002.7/QALY 7) \$34,465.5/QALY 8) \$37,653.5/QALY 9) \$47,832.7/QALY	1) 全体 2) 男性 3) 女性 4) 都市部 5) 農村部 6) 50-59歳 7) 60-69歳 8) 70-79歳 9) 80歳以上
7	1	生産性損失(患者)	HZによる労働損失時間の電話調査をもとに推定時給と雇用率から計算	生涯	-	効果: 5,230QALY増加, 合計費用: \$143,059,299削減	
8	1	生産性損失(患者と介護者)	ワクチン接種、HZ罹患による患者およびその介護者の労働損失時間の文献値をもとに年齢別賃金と雇用率から計算	生涯	¥4,205,515/QALY	HZによる生産性損失を考慮 ¥3,854,192/QALY HZとワクチン接種による生産性損失を考慮 ¥4,622,212/QALY	
9	1	生産性損失(患者)	HZによる年齢別欠勤時間の文献値をもとに年齢別の時給と雇用率から推計	40年	1) NOK259,818/QALY 2) NOK248,637/QALY 3) NOK316,207/QALY 4) NOK274,701/QALY 5) NOK253,105/QALY 6) NOK317,281/QALY	1) NOK247,076/QALY 2) NOK245,459/QALY 3) NOK312,962/QALY 4) NOK259,559/QALY 5) NOK249,898/QALY 6) NOK314,066/QALY	1) 60-70歳, キャッチアップ(1年目)あり 2) 65-70歳, キャッチアップ(1年目)あり 3) 70-80歳, キャッチアップ(1年目)あり 4) 60歳, キャッチアップなし 5) 65歳, キャッチアップなし 6) 70歳, キャッチアップなし
10	1	間接費用	HZによる間接費用の値(詳細不明)	生涯	-	1) €29,547/QALY 2) €25,536/QALY 3) €26,116/QALY 4) €34,663/QALY	1) 50歳 2) 60歳 3) 65歳 4) 70歳
11	1	生産性損失(患者と介護者)	HZに対する診察回数と入院日数のデータをもとに時給と雇用率から計算	生涯	¥4,316,457/QALY	¥4,036,020/QALY	
12	1	生産性損失(患者)	HZによる労働損失時間の電話調査をもとに推定時給と雇用率から計算	生涯	-	1) \$58,793/QALY 2) 費用削減	1) RZV vs 追加接種なし 2) RZV vs ZVL再接種
13	1	生産性損失(患者)	HZによる欠勤と自己負担の文献値をもとに計算	生涯	-	1) €37,025/QALY 2) €43,969/QALY	1) 60歳以上 2) 70歳以上
14	1	生産性損失(患者)	HZによる生産性損失時間の文献値を引用	50年	-	・支払い意思額(WTP)を10万ドルと仮定した場合、女性では66歳から77歳の間に、男性では66歳から74歳の間にワクチンを接種するのが最適であることが示された ・女性が66歳(1回接種モデルでワクチン接種が最適とされた最初の年齢)で初回接種を受けた場合、2回目接種は75から77歳が最適である ・男性が66歳で初回接種を受けた場合、どの時点でも2回目接種を推奨しない	

番号	著者	雑誌名	タイトル	発表年	分析国	分析対象	比較対照	1:小児/2:成人	分析対象集団 (接種対象)	分析モデル
15	Curran D, Patterson B, Varghese L, Van Oorschot D, Buck P, Carrico J, Hicks K, Lee B, Yawn B.	Vaccine.	Cost-effectiveness of an Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in older adults in the United States.	2018	US	・遺伝子組み換えHZワクチン (RZV)	・ZVL ・ワクチン接種なし	2	60歳以上	マルコフモデル
16	You JHS, Ming WK, Lee CF, Tsang OT, Chan PK.	Vaccine.	Potential cost-effectiveness of adjuvanted herpes zoster subunit vaccine for older adults in Hong Kong.	2018	香港	・50歳でアジュバント添加 HZサブユニットワクチン (HZ/su)接種 ・接種延期して60歳で HZ/su接種 ・接種延期して70歳で HZ/su接種	ワクチン接種なし	2	50歳以上	マルコフモデル
17	Le P, Rothberg MB.	JAMA Intern Med.	Cost-effectiveness of the Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults.	2018	US	・生ワクチン (ZVL) (単回) ・アジュバント添加 HZサブユニットワクチン (HZ/su) (2回)	ワクチン接種なし	2	・60歳 ・70歳 ・80歳	マルコフモデル
18	Le P, Rothberg MB.	Am J Prev Med.	Cost Effectiveness of a Shingles Vaccine Booster for Currently Vaccinated Adults in the U.S.	2017	US	ブースター接種あり	ブースター接種なし	2	HZワクチンを1回接種済みの80歳以上	マルコフモデル
19	Blank PR, Ademi Z, Lu X, Szucs TD, Schwenkglenks M.	Hum Vaccin Immunother.	Herpes zoster vaccine: A health economic evaluation for Switzerland.	2017	Switzerland	HZワクチン接種あり	ワクチン接種なし	2	65-79歳	マルコフモデル
20	Wolff E, Widgren K, Scalia Tomba G, Roth A, Lep T, Andersson S.	PLoS One.	Cost-effectiveness of varicella and herpes zoster vaccination in Sweden: An economic evaluation using a dynamic transmission model.	2021	Sweden	・水痘ワクチン接種あり ・HZワクチン接種あり ・水痘ワクチンあり+HZワクチン接種あり	ワクチン接種なし	1, 2	・小児 (水痘ワクチン接種年齢: 12ヶ月、18ヶ月) ・成人 (HZワクチン接種年齢: 65歳)	マルコフモデル
21	Drolet M, Zhou Z, Sauvageau O, DeWals P, Gigué V, Annini R, Bénard É, Brisson M.	CMAJ.	Effectiveness and cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in Canada: a modelling study.	2019	Canada	・弱毒生 HZワクチン接種あり ・組換えサブユニット HZワクチン接種あり	ワクチン接種なし	1	・50歳 ・60歳 ・65歳 ・70歳 ・75歳 ・80歳 ・85歳	Static cohort model (マルコフモデル)
22	Carpenter CF, Aljassam A, Stassinopoulos J, Pisacreta G, Hutton D.	Open Forum Infect Dis.	A Cost-effectiveness Analysis of an Adjuvanted Subunit Vaccine for the Prevention of Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia.	2019	US	・弱毒生 HZワクチン接種あり ・2回接種のアジュバントサブユニット HZワクチン接種あり	ワクチン接種なし	1	・50歳 ・60歳 ・70歳	マルコフモデル
23	You JHS, Ming WK, Tsang OT, Chan PK.	PLoS One.	Optimal gender-specific age for cost-effective vaccination with adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in Chinese adults.	2019	中国	アジュバントサブユニット HZ (HZ/su) ワクチン接種あり	ワクチン接種なし	1	50-80歳	マルコフモデル
24	de Boer PT, van Lier A, de Melker H, van Wijk AJM, Wilschut JC, van Hoek AJ, Postma MJ.	BMC Med.	Cost-effectiveness of vaccination of immunocompetent older adults against herpes zoster in the Netherlands: a comparison between the adjuvanted subunit and live-attenuated vaccines.	2018	オランダ	・アジュバントサブユニット HZ (HZ/su) ワクチン接種あり ・生 HZ ワクチン接種あり (1回接種) ・生 HZ ワクチン接種あり (1回接種+10年後ブースター接種)	ワクチン接種なし	1	・50歳 ・60歳 ・70歳 ・80歳	マルコフモデル
25	Melegaro A, Marziano V, Del Fava E, Poletti P, Tirani M, Rizzo C, Merler S.	BMC Med.	The impact of demographic changes, exogenous boosting and new vaccination policies on varicella and herpes zoster in Italy: a modelling and cost-effectiveness study.	2018	イタリア	・定期水痘ワクチン接種 ・定期 HZ ワクチン接種 ・定期 HZ ワクチン接種+HZ キャッチアップキャンペーン ・定期水痘+定期 HZ ワクチン接種+HZ キャッチアップキャンペーン	ワクチン接種なし	1, 2	・小児 (水痘ワクチン接種年齢: 15ヶ月、5-6歳) ・成人 (HZ ワクチン接種年齢: 65歳、HZ キャッチアップキャンペーン接種年齢: 66-74歳)	stochastic individual-based model

番号	生産性損失考慮 1あり/0なし	生産性損失の種類	生産性損失データの収集方法	分析期間	結果		備考
					生産性損失なし	生産性損失あり	
15	1	生産性損失(患者)	HZによる労働損失時間の文献値をもとに推定時給と雇用率から計算	生涯	-	1) \$11,863/QALY 2) 費用削減	1) RZV vs ワクチン接種なし 2) RZV vs ZVL
16	1	生産性損失(患者)、死亡による生涯収入損失	生産性損失: HZの治療に要した時間のデータをもとに労働参加率、失業率、月収から計算	50年	-	1) \$64,341/QALY 2) \$47,442/QALY 3) \$46,267/QALY	1) 50歳で接種 vs ワクチン接種なし 2) 60歳で接種 vs ワクチン接種なし 3) 70歳で接種 vs ワクチン接種なし
17	1	生産性損失(患者)	HZによる生産性損失: 年齢別賃金と労働参加率で調整した文献値を使用 HZワクチン2回目接種による生産性損失: 2時間分の時間損失として推定	生涯	-	1) \$30,084/QALY 2) 劣位 3) \$20,038/QALY 4) 劣位 5) \$21,726/QALY 6) 劣位	1) 60歳で接種, HZ/su vs ワクチン接種なし 2) 60歳で接種, ZVL vs HZ/su 3) 70歳で接種, HZ/su vs ワクチン接種なし 4) 70歳で接種, ZVL vs HZ/su 5) 80歳で接種, HZ/su vs ワクチン接種なし 6) 80歳で接種, ZVL vs HZ/su
18	1	生産性損失(患者)	HZによる生産性損失: HZによる平均労働損失時間の文献値から推計	生涯	-	1) \$32,950/QALY 2) \$40,150/QALY 3) \$63,591/QALY	1)初回接種60歳, 10年後にブースター接種 vs ブースター接種なし 2)初回接種70歳, 10年後にブースター接種 vs ブースター接種なし 3)初回接種80歳, 10年後にブースター接種 vs ブースター接種なし
19	0	-	-	生涯	CHF29,814/QALY	-	
20	1	生産性損失(患者、親の介護)	HZによる欠勤日数(患者、親)のデータをもとに平均月給・雇用主負担割合(公的データ)から推計	生涯	-	1)雇位 2)€267,596/QALY 3)€1,564,923/QALY	1)水痘ワクチン接種あり(vs ワクチン接種なし) 2)HZワクチン接種あり(vs ワクチン接種なし) 3)水痘ワクチンあり+HZワクチン接種あり(vs 水痘ワクチン接種あり)
21	0	-	-	生涯	50歳接種の場合 1)\$45,022/QALY 2)\$61,145/QALY 3)\$78,412/QALY 4)\$95,690/QALY 5)\$113,230/QALY 6)\$130,587/QALY 7) 費用削減 8)\$4,058/QALY 9)\$9,381/QALY 10)\$14,962/QALY 11)\$20,450/QALY 12)\$25,881/QALY	-	*30,000回のモデルシミュレーション結果の中央値 1)弱毒生HZワクチン接種あり ワクチン費用\$100 2)弱毒生HZワクチン接種あり ワクチン費用\$120 3)弱毒生HZワクチン接種あり ワクチン費用\$140 4)弱毒生HZワクチン接種あり ワクチン費用\$160 5)弱毒生HZワクチン接種あり ワクチン費用\$180 6)弱毒生HZワクチン接種あり ワクチン費用\$200 7)組換えサブユニットHZワクチン接種あり ワクチン費用\$100 8)組換えサブユニットHZワクチン接種あり ワクチン費用\$120 9)組換えサブユニットHZワクチン接種あり ワクチン費用\$140 10)組換えサブユニットHZワクチン接種あり ワクチン費用\$160 11)組換えサブユニットHZワクチン接種あり ワクチン費用\$180 12)組換えサブユニットHZワクチン接種あり ワクチン費用\$200
22	1	生産性損失(患者)	HZによる損失時間のデータをもとに平均時給から計算(重症度別に層別化)	生涯	-	50歳接種の場合 1)\$118,535/QALY 2)\$91,156/QALY 60歳接種の場合 1)\$42,712/QALY 2)\$19,300/QALY 70歳接種の場合 1)\$88,251/QALY 2)\$1,407/QALY	1)弱毒生HZワクチン接種あり 2)2回接種のアジュバントサブユニットワクチン接種あり
23	1	生産性損失(患者)	HZによる入院及び外来治療に要した時間のデータをもとに、年齢・性別ごとの就業率、失業率、月給中央値を用いて摩擦費用法により推定	生涯	-	HZ/suワクチンの性年齢別ICERは、60-70歳で最も低かった	*ICERは図の掲載のみで値の報告なし
24	1	生産性損失(患者)	HZによる欠勤日数とプレゼンティーズムの質問紙調査をもとに就業率を考慮した1時間あたり損失額から計算	15年	-	50歳接種の場合 1)€63.68 2)€29.59 3)€27.09 4)€146.91 5)€67.29 6)€65.51	*1QALYあたり€20,000の閾値まで費用対効果を維持するための最大ワクチン費用 1)アジュバントサブユニットHZ (HZ/su) ワクチン接種あり 2)生HZワクチン接種あり(1回接種) 3)生HZワクチン接種あり(1回接種+10年後ブースター接種) *1QALYあたり€50,000の閾値まで費用対効果を維持するための最大ワクチン費用 4)アジュバントサブユニットHZ (HZ/su) ワクチン接種あり 5)生HZワクチン接種あり(1回接種) 6)生HZワクチン接種あり(1回接種+10年後ブースター接種)
25	0	-	-	・25年 ・50年 ・85年	分析期間25年の場合 1)€2,219/QALY 2)優位(Weak) 3)優位(Weak) 4)優位(Weak) 5)€12,989/QALY 6)優位(Weak) 7)優位(Weak) 8)優位(Weak) 9)優位(Weak) 10)€10,175/QALY	-	Model temporary immunity 1)定期水痘ワクチン接種 2)定期HZワクチン接種 3)定期HZワクチン接種+HZキャッチアップキャンペーン 4)定期水痘+定期HZワクチン接種 5)定期水痘+定期HZワクチン接種+HZキャッチアップキャンペーン Model progressive immunity 6)定期水痘ワクチン接種 7)定期HZワクチン接種 8)定期HZワクチン接種+HZキャッチアップキャンペーン 9)定期水痘+定期HZワクチン接種 10)定期水痘+定期HZワクチン接種+HZキャッチアップキャンペーン

令和5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

公的医療及び社会の立場からのワクチンの費用対効果の評価法及び
分析方法の確立のための研究 分担研究報告書(令和5年度)

COVID-19 ワクチンの費用対効果評価に関する国内エビデンスの構築

研究分担者 五十嵐中 横浜市立大学医学部 准教授
研究協力者 前田遥 長崎大学熱帯医学研究所 呼吸器ワクチン分野 特任研究員
森本浩之輔 長崎大学熱帯医学研究所 呼吸器ワクチン分野 教授
吉原浩之 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学 特任研究員
正路章子 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学 博士課程
滝沢治 横浜市立大学大学院データサイエンス研究科 修士課程
幡鎌暁子 DeSC ヘルスケア株式会社
市原泰介・山田雄也 日本システム技術株式会社
岩崎宏介 ミリマン・インク
福士岳歩 東京大学大学院薬学系研究科 特任研究員・ハルモ株式会社

研究目的:年齢階級別・接種戦略別に新型コロナワクチンの費用対効果を評価し、さらに今後の課題を抽出・整理することを目的とした。

研究方法:「感染の有無」「入院の有無」「重症化の有無」「死亡の有無」の4ステップからなる状態移行モデルを設定し、1)2024年度は接種を行わない 2)2024年度秋に1回接種を行う 3)2024年度春・秋に2回接種を行う、の3つのケースを設定し、費用対効果を求めた。組み込んだパラメータは、可能な限り国内かつオミクロン蔓延期以降のデータを使用した。

研究結果:医療費のみを投入した場合、1回接種の場合、すべての年齢集団でICERは500万円/QALYを下回り、費用対効果は良好であった。2回接種を1回接種と比較した場合は、費用対効果は相対的に悪化した。接触者の生産性損失を組み込んだ場合には費用対効果が大きく改善した

考察:5類移行以降の自宅待機の状況や、接種そのものにもなう生産性損失をどのように組み込むかが、今後の課題となることが示唆された。

結語:増分費用効果比ICERの数値上は、「接種対象年齢層の拡大」が「高齢者への2回接種」よりも優先順位が高くなることが示された。

A. 研究目的

ワクチンの費用対効果については、2015年12月のワクチン小委員会の成人肺炎球菌ワクチンの議論において、(1)市中肺炎の発生頻度と血清型分布 (2) 免疫原性のデータ (ワクチン効果) (3) 肺炎治療の医療費 (4)肺炎発症時の QOL の低下の4つのデータギャップが指摘されており、これらを充足しうる国内データの整備が強く求められている¹⁾。1)はワクチン対象疾患の発症率、2)は国内のワクチン効果、3)および 4)は感染症発症時の費用と、健康アウトカムへの影響と整理が可能である。

2023年度まで、新型コロナワクチンについては臨時接種(の特例)という枠組みで全額公費負担がなされてきたが、パンデミック期からエンデミック期への移行に際して、通常の定期接種化の議論のために、費用対効果のデータが求められている。

昨年度の本研究では、今後国内でコロナワクチンの費用対効果や財政インパクトを推計する際の基礎となるデータを整理することを目指した。具体的には、分析に不可欠となる i)新型コロナウイルス感染症の疾病費用推計 ii) コロナワクチンの有効性について国内のデータをアップデートしつつ、iii)罹患時の QOL 低下についてのデータ整備を行った。さらに、既存のデータで補完できない部分について、継続的にデータを取得出来る環境の整備をあわせて実施した。本年度は、これらのデータを用いて、年齢階級別・接種戦略別に新型コロナワクチンの費用対効果を評価し、さらに今後の課題を抽出・整理することを目的とした。

B. 研究方法

i) 分析モデルの構築

図1に示すように、「感染の有無」「入院の有無」「重症化の有無」「死亡の有無」の4ステップからなる状態移行モデルを設定した。組み込んだパラメータは、可能な限り国内かつオミクロン蔓延期以降のデータを使用した。

後述のように、感染の有無に関わる COVID-19 の罹患率については、集団内の相互間の感染を考慮する別モデルで計算した数値を用いている。

ii) 罹患率の推計

Kohli et al. (2023)の、SEIR モデルに基づいた感染者数予測の数値を用いた。Kohliらのモデルでは、年齢別の人口分布と人流データ(人流及びマスク着用率の変化)・ワクチン接種率・自然感染にともなう免疫獲得を考慮しつつ、月単位での罹患患者数を年齢別に推計している。このモデルで2024年以降ワクチンを接種しなかった場合の罹患患者数を求め、ベースライン(非接種時)の罹患患者数を設定した。表1-1に、推計した罹患率(年率)を示す。分析では、「2023年秋の接種率が、それまでと比較して25%減少した場合」の数値を基本分析の数値として用いた。

iii) 新型コロナウイルス感染症の費用と入院率・重症化率推計

(医療費の推計)

継続的に取得している商用レセプトデータベースのデータを用いて、新型コロナウイルス感染症の医療費を入院・外来別、さらに重症度別に推計した。データソースとしては、組合健保の加入者(約800万人)を対象とする日本システム技術株式会社

(JAST) のデータベースと、組合健保に加えて後期高齢者医療制度・国保のデータを保持する DeSC ヘルスケア株式会社 (DeSC) を主として使用した。

2020 年 2 月以降に「新型コロナウイルス感染症」もしくは「COVID-19」関連の病名がついた患者を対象として、入院・外来別、さらに重症度別の医療費を月別に 2022 年月まで算出した。重症度の定義は、実際に診療に従事している研究協力者らとの議論をもとに、COVID 治療ガイドラインに従い、「レベル 1: 酸素吸入あり」「レベル 2: ハイフローセラピーあり」「レベル 3: 間歇的陽圧吸入法もしくは鼻マスク式補助換気法あり」「レベル 4: 人工呼吸もしくは気管挿管」「レベル 5: ECMO の使用」の 5 段階と、別途「レベル 9: ICU の使用」「レベル 0: レベル 4 とレベル 5 とレベル 9 のいずれかが含まれるもの（一般的な重症化の定義に近いもの）」を診療行為マスターから定義した。

表 1-2 に、昨年度の研究で推計したオミクロン蔓延期 (2022 年 1 月以降) の、両データベースにおける医療費を年齢階級別・重症度別に示すとともに、入院率ならびに重症化率を示した。年齢階級により、入院率および重症化率は大きく変動した。0-19 歳・20-39 歳・40-59 歳・60-74 歳・75 歳以上それぞれについて、入院率は 0.78%・0.89%・1.01%・7.26%・18.08%、重症化率は対入院で見た際に 18.4% (0-19 歳) から 38.8% (75 歳以上) まで変化した。非入院の 1 件あたりの医療費は 3.2 万円 (0-19 歳) から 4.5 万円 (75 歳以上) まで、非重症者の入院医療費は 41.1 万円 (0-19 歳) から 63.2 万円 (75 歳以上) まで、非重症者の入院医療費は 76.9 万円 (0-19 歳) から 130.1 万円 (60-74 歳) まで変化した。

黄色で示した部分が、モデルに組み込んだ数値である。59 歳までの若年層は JAST のデータを、60 歳以上の高齢者では DeSC のデータを使用した。

(生産性損失の推計)

本人と濃厚接触者について、さまざまな形で生産性損失の組み込みを行った。

他のワクチンの評価の際にとられた手法と同様に、人的資本法に基づいて全年齢の平均賃金を用い、本人ではオミクロン蔓延期の 7 日間・濃厚接触者では自宅待機期間の 5 日間を組み込んだ。入院例については、年齢別の平均入院期間と、退院後の仕事復帰までの所要期間 (非重症例 2 日・重症例 7 日) を合算した数値を罹病損失の発生期間と定めた。

その上で、以下の 4 つのケースを想定して推定を実施した。

- A) 生産性損失を組み込まず、医療費のみ算入
- B) 生産性損失として、COVID-19 罹患にともなう休業の損失を組み込み。18-64 歳は本人+介助者 (濃厚接触者) それぞれ 1 人ずつの損失、5-17 歳と 64 歳以上は介助者の損失のみ組み込み
- C) 生産性損失として、B) と同じ COVID-19 罹患にともなう休業損失に加え、接種にともなう損失も算入。接種者全員に 0.5 日分の休業損失を組み込んだ上で、副反応発生者 (伊藤班データから 33%) は +0.5 日、合計 1 日分を組み込み
- D) C) と同様の仮定を置いた上で、2022 年に実施した DeSC ヘルスケア社のアンケート結果 (平均の濃厚接触者数 2.8 人) をもとに、18-64 歳は本人+介助者 2 人・5-17 歳と 64 歳は介助者 2 人の損失を組み込み

iv) コロナワクチンの有効性推計と潜在的削減費用推計

長崎大学を中心に構築された、多施設共同研究(Vaccine Effectiveness Real-Time Surveillance for SARS-CoV-2 (VERSUS Study) のデータ⁴⁾を用いた。VERSUS Study は検査陰性症例対照研究 (Test-Negative Case-Control study, TNCC) のデザインによるもので、発熱などの症状があつて(すなわち、新型コロナウイルス感染症を疑われる症状があつて) 医療機関を受診した患者を対象集団として、ワクチン接種歴を含んだ患者情報を収集する。そのうえで検査陽性者を症例群・検査陰性者を対照群と設定して接種の有無(あるいは接種回数)と陽性割合との関係性を評価し、ワクチン効果をオッズ比として算出するものである。TNCCのデザインは、i) 罹患率が低い状況で、前向き研究でワクチン効果を算出するためには症例数を確保できないことと、ii) 通常の症例対照研究のデザイン(単純に発症者と非発症者を比較する)では、接種者と非接種者での受診可能性の違いがバイアスになりうることの双方に対処可能な手法として、ワクチン効果の推計では一般的に用いられている手法である⁵⁾。

検査結果(陽性・陰性)に接種歴を含む種々の要因が与える影響を、混合効果ロジスティック回帰モデルを構築して調整オッズ比と95%信頼区間を算出して評価した。ワクチンの有効性は、 $(1 - \text{調整オッズ比}) \times 100\%$ で算出した。回帰モデルには、検査結果(陽性・陰性)を被説明変数、新型コロナウイルスワクチン接種歴、年齢、性別、基礎疾患の有無、カレンダー週、新型コロナウイルス

感染症患者との接触の有無を固定効果(fixed effect)、受診医療機関を変量効果(random effect)の説明変数として組み込み、ワクチン効果を算出している。

今回の分析では、「2024 年秋にワクチンを追加接種した場合」と「追加接種しなかった場合(すなわち、最終接種から時間が経過した状態)」を比較するために、VERSUS 研究のオミクロン蔓延期以降のデータから「接種直後(接種後 14 日～45 日) vs 最終接種後 6 ヶ月・12 ヶ月以上経過」のワクチン効果を再解析し、2024 以降の追加接種のワクチン効果と設定した。65 歳未満の発症予防効果は接種後 1 年以上(13 ヶ月以上)経過した者を比較対照に設定できたが、65 歳以上の発症予防・入院予防・重症化予防については、12 ヶ月以上経過者が十分な数存在しない(とくに高齢者は、ほぼ 6 ヶ月ごとに接種している)ため、6 ヶ月以上経過した者を比較対照に設定した。ワクチン効果は時間とともに減衰するため、「6 ヶ月以上経過」を比較対照とした場合のワクチン効果は、「12 ヶ月以上経過」を比較対照とした場合よりも小さな数値になる。(すなわち、ワクチン導入に控えめな推計となる)

VERSUS 研究における 1 ヶ月ごとのワクチン効果の減衰率を計算した上で、指数関数をあてはめて推計した。組み込んだ数値を表 1-3 に示した。

シナリオ分析として、米国での Lin et al. の有効性データを使用した分析も実施した。

v) COVID-19 罹患時の QOL 評価

東京都内のクリニック(五本木クリニック)において、発熱外来の受診者を対象に LONG-COVID の各種症状の有無と、その

持続期間を質問する web 調査を実施している。この中で、「療養期間中症状がもっともひどかった時点」「療養終了から 3 ヶ月後まで」「3-6 ヶ月後まで」「6-12 ヶ月後まで」「現時点」の 5 つのタイミングで、症状の有無に加えて EQ-5D-5L による QOL 値の評価を実施している。繰り返し測定を考慮した一般化線形モデルを使用した解析で、発熱外来受診かつコロナ陽性者 (N=275) については、「療養期間中症状がもっともひどかった時点」「療養終了から 3 ヶ月後まで」の 2 点で、QOL 値の有意な低下が見られた (-0.4139 および -0.0726)。このデータと、罹病期間をもとに損失 QALY を計算し、分析に組み込んだ。

v) 副反応の考慮

接種時の副反応を、前述の五本木クリニック研究で測定された QOL 値を考慮して組み込んだ。分析では、陰性者の QOL 値低下 (もっともひどかった時点で -0.21) を組み込みつつ、「新規新型コロナウイルスワクチンを含むコホート調査 並びに副反応シグナル全国調査 (研究代表者・伊藤澄信)」のデータをもとに発症率を組み込んだ (0-39 歳 32.7%, 40-64 歳 21.2%, 65-74 歳 10.1%, 75 歳以上 3.8%)。シナリオ分析として、自発報告にもとづくデータ (harmo ワクチンケア with コロナのスマホアプリにおける、2 価ワクチン接種者の「気になる症状」のデータ) を使用した分析も実施した。この場合の発症率は、0-19 歳 46.2%・20-39 歳 4.0%・40-64 歳 35.8%・65 歳以上 17.2%となる。

以上のデータソースをもとに、1)2024 年度は接種を行わない 2)2024 年度秋に 1 回

接種を行う 3)2024 年度春・秋に 2 回接種を行う、の 3 つのケースを設定し、費用対効果を求めた。結果は、1QALY 獲得あたりの増分費用効果比 ICER で提示した。ワクチン価格は 10,000 円もしくは 15,000 円で設定し、接種にかかる費用 (診療報酬上の初診料や手技料に相当する部分) は 3,400 円とした。

(倫理面への配慮)

公表資料等を用いた分析であり、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

図 1A と図 1B に、「秋 1 回接種 vs 接種なし」「春秋 2 回接種 vs 秋 1 回接種」それぞれについて、ワクチン価格 10,000 円および 15,000 円に設定した場合の結果を示す。この結果は、医療費のみを算入したものである。1 回接種の場合 (図 1A)、すべての年齢集団で ICER は 500 万円/QALY を下回り、費用対効果は良好であった。ICER の数値が最大となる 5-11 歳でも、数値はワクチン価格 10,000 円の場合は 206 万円/QALY・15,000 円の場合は 310 万円/QALY となった。2 回接種と 1 回接種を比較した場合は (図 1B)、2 回接種の場合に分析期間が限定される (接種による罹患減少を捕捉できる期間が、後の接種では 6 か月間に制限される) こともあり、費用対効果は相対的に悪化した。1 回接種と比較した場合の ICER は、70 歳以上を除くと 500 万円/QALY を上回り、費用対効果に劣る結果となった。

表 2-1 から 2-3 に、さまざまシナリオを変更した分析結果と、生産性損失を組み込

んだ結果を示す。US の有効性データを使用した場合や COVID-19 の罹患率を 50%減少させる保守的な仮定を置いた場合でも、ワクチン価格 10,000 円の場合では 18 歳以上の集団の ICER は 500 万円を下回っていた。同様のケースでワクチン価格を 15,000 円に設定した場合、「US の有効性仮定で 60 歳未満」のケースでは ICER は 500 万円を上回った。

生産性損失を組み込んだ分析では、接触者の生産性損失を組み込んだ場合（シナリオ D）には費用対効果が大きく改善した。5 類移行以降の自宅待機の状況や、接種そのものにもなう生産性損失をどのように組み込むかが、今後の課題となることが示唆された。

D. 考察

新型コロナウイルス感染症およびコロナワクチンに関し、これまで構築したデータソースを活用しつつ、国内の最新のデータを用いた費用対効果の評価を行った。

年 1 回接種は、非接種と比較してどの年齢集団・ワクチン価格設定でも費用対効果は良好であった。年 2 回接種は、年 1 回接種と比較して、高齢者（80 歳以上）に限って費用対効果は良好であった。増分費用効果比 ICER の数値上は、「接種対象年齢層の拡大」が「高齢者への 2 回接種」よりも優先順位が高くなることが示された。なお、今回の分析は COVID-19 の医療費およびワクチン接種費用を 100%算入している「医療費支払者の立場」を採用しているが、仮にワクチン接種が定期接種 B 類での対応になった場合、国側の負担割合は原則 3 割となる。今回の分析は、「全額支払者（≒国や自治体な

ど）が負担した場合の費用対効果」を評価していることには留意が必要である。支払者の立場だけを純粹に考慮した場合、接種費用が 3 割、罹患時の治療費は 7 割から 9 割であることを考えると、費用対効果はさらに改善することが見込まれる。

感染初期（2020 年）とデルタ株蔓延期（2021 年 7-9 月）、さらにオミクロン株蔓延期（2022 年以降）とで、病態は大きく変化しており、またワクチンの有効性も変化している。それゆえ、COVID-19 関連の介入の評価では、単にエビデンスレベルのみでデータの有用性を判断することは誤りで、できる限り臨床実態を反映した分析を行うべきなのは、当然の帰結といえる。今後の政策決定に際しても、可能な限り最新のデータ（あるいは、その時点で「直近」の感染拡大時のデータ）を用いることが肝要であり、代表性を確保するため、レセプトデータについては随時アップデートしたデータを用いた補完的検証を、フィールドを用いた経時的なワクチン効果研究についても参加施設を拡大した上での国内での入院予防効果・重症化予防効果の検証を進めるとともに、アプリや自治体データなどを活用した広汎な推計を実施する予定である。昨年度の将来の課題として述べたように、ワクチン種ごとの有効性・安全性プロファイルの比較も、次年度以降の重要な課題となる。諸外国では、各ワクチンの相対的有效性に関するシステマティックレビュー・メタアナリシスが整備されつつある。このようなデータと、アプリその他の方法で経時的に収集した安全性データを総合的に評価しつつ、臨床的なリスクとベネフィットを衡量できる解析を実施予定である。

あわせて、今回は罹患率の設定について集団内での感染伝・集団免疫効果を加味したモデルを活用した評価を実施した。コロナのように変異と流行の波が不規則に繰り返される疾患については、個人の感染のみを評価できるマルコフモデルのような古典的モデルのみならず、集団内での感染伝播や、集団免疫効果などを加味できるモデルによる評価が望ましく、今後も実態に合わせたキャリブレーションが肝要となる。

昨年度の将来の課題として述べたように、ワクチン種ごとの有効性・安全性プロファイルの比較も、次年度以降の重要な課題となる。諸外国では、各ワクチンの相対的有效性に関するシステマティックレビュー・メタアナリシスが整備されつつある。このようなデータと、アプリその他の方法で経時的に収集した安全性データを総合的に評価しつつ、臨床的なリスクとベネフィットを衡量できる解析を実施予定である。

E. 結論

新型コロナウイルス感染症およびコロナワクチンに関し、これまで構築したデータソースを活用しつつ、国内の最新のデータを用いた費用対効果の評価を行った。1回接種の場合、すべての年齢集団で ICER は 500 万円/QALY を下回り、費用対効果は良好であった。増分費用効果比 ICER の数値上は、「接種対象年齢層の拡大」が「高齢者への2回接種」よりも優先順位が高くなることが示された。

F. 健康危険情報

特になし。

参考文献

1. 厚生労働省. 平成 27 年 5 月 13 日 第 13 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会提出資料「広く接種を促進する疾病・ワクチンに関する検討の進め方について (抜粋)」
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000092664.pdf>
2. Kohli M, Maschio M, Lee A, Igarashi A. Projections of the incidence of COVID-19 in Japan and the potential impact of a Fall 2023 COVID-19 vaccine. *Vaccine*. 2024 Apr 2;42(9):2282-2289..
3. 長崎大学熱帯医学研究所. Vaccine Effectiveness Real-Time Surveillance for SARS-CoV-2 (VERSUS) Study、第 9 報. [URL: <https://www.tm.nagasaki-u.ac.jp/versus/results/20230725.html>]
4. 厚生労働行政推進調査事業費補助金新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「新規新型コロナワクチンを含むコホート調査並びに副反応シグナル全国調査」 (研究代表者: 伊藤澄信)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kohli M, Maschio M, Lee A, Igarashi A. Projections of the incidence of

- | | |
|--|--------------------|
| COVID-19 in Japan and the potential impact of a Fall 2023 COVID-19 vaccine. Vaccine. 2024 Apr 2;42(9):2282-2289. | なし
3. その他
なし |
|--|--------------------|
2. Saito N, Igarashi A, Morimoto K, et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infections during the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 epidemic in Japan: vaccine effectiveness real-time surveillance for SARS-CoV-2 (VERSUS). Expert Rev Vaccines. 2023 Jan-Dec;22(1):288-298.

2. 学会発表

1. 五十嵐中, 前田遥, 池田俊也. 日本における新型コロナワクチン定期接種化の費用効用分析. 第 61 回 日本医療・病院管理学会学術総会 2023.11.4, 東京.
2. 五十嵐中, 前田遥, 森本浩之輔. COVID-19 の医療費・重症化率推計. 第 27 回 日本ワクチン学会, 静岡, 2023.10.21
3. 前田遥, 五十嵐中, 桑満おさむ, 森本浩之輔. 発熱外来受診者の長期症状と QOL-COVID19 陽性・陰性者の東京都内クリニックでの比較研究. 第 6 回日本臨床疫学会年次学術大会. 東京, 2023.11.11.

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

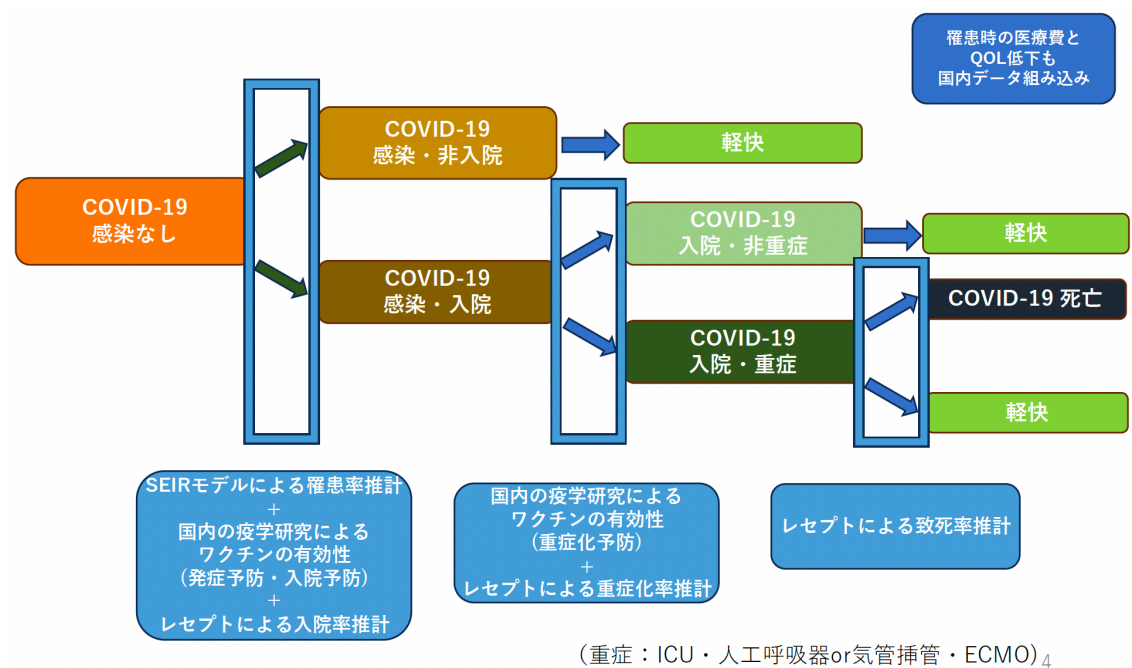


図 1 モデルの概形

表 1-1 推計した罹患率（年率）

	モデルの仮定別の2024年1年間の罹患率			
	(2024年度に全く接種しない場合の罹患率)			
	2023年秋の接種率*			
	現状維持	25%減少	50%減少	接種ゼロ
0Y-11Y	36.39%	36.49%	36.84%	37.06%
12Y-17Y	41.91%	41.73%	42.02%	42.23%
18Y-29Y	39.77%	40.01%	40.48%	41.07%
30Y-39Y	43.48%	43.77%	44.19%	44.71%
40Y-49Y	43.91%	44.25%	44.83%	45.76%
50Y-59Y	36.59%	36.70%	37.80%	39.94%
60Y-64Y	34.09%	35.22%	36.98%	40.72%
65Y-74Y	34.08%	35.40%	37.36%	41.56%
75Y以上	30.70%	32.07%	34.10%	38.50%

表1-2 COVID-19の医療費（年齢階級・重症度別）

	非入院			入院			入院割合	入院・非重症			入院・重症			重症化率 (対入院)	重症化率 (対全体)
(JAST)	N	Mean	標準偏差	N	平均	標準偏差		平均	標準偏差	N	平均	標準偏差			
01 0-19Y	303,803	32,487	42,039	2,137	476,867	573,474	0.70%	1,744	411,060	484,153	393	768,596	803,113	18.4%	0.13%
02 20-39Y	305,851	31,144	44,087	2,740	518,561	531,898	0.89%	2,327	438,179	400,002	413	971,464	857,564	15.1%	0.13%
03 40-59Y	251,270	35,123	52,162	2,557	673,723	656,657	1.01%	2,048	559,175	525,839	509	1,134,614	878,995	19.9%	0.20%
04 60Y or more	33,819	44,820	88,169	939	837,159	855,128	2.70%	708	694,016	692,105	231	1,275,880	1,119,545	24.6%	0.66%

(DSC)	N	平均	標準偏差	N	平均	標準偏差	入院割合	入院・非重症			入院・重症			重症化率 (対入院)	重症化率 (対全体)
01 0-19Y	51,615	32,382	26,838	407	428,049	353,193	0.78%	332	357,754	230,942	75	739,221	570,565	18.4%	0.14%
02 20-39Y	56,676	32,399	52,079	634	565,513	621,242	1.11%	512	447,206	384,242	122	1,051,622	1,047,878	19.2%	0.21%
03 40-59Y	52,267	37,293	50,005	1,195	649,287	530,304	2.24%	943	526,664	337,949	252	1,108,151	800,782	21.1%	0.47%
04 60-74Y	34,385	51,312	77,875	2,691	819,766	813,424	7.26%	1,851	601,165	405,912	840	1,301,470	1,191,788	31.2%	2.27%
05 75Y or More	40,425	71,761	82,394	8,923	839,476	652,920	18.08%	5,463	631,190	411,606	3,460	1,168,339	809,548	38.8%	7.01%

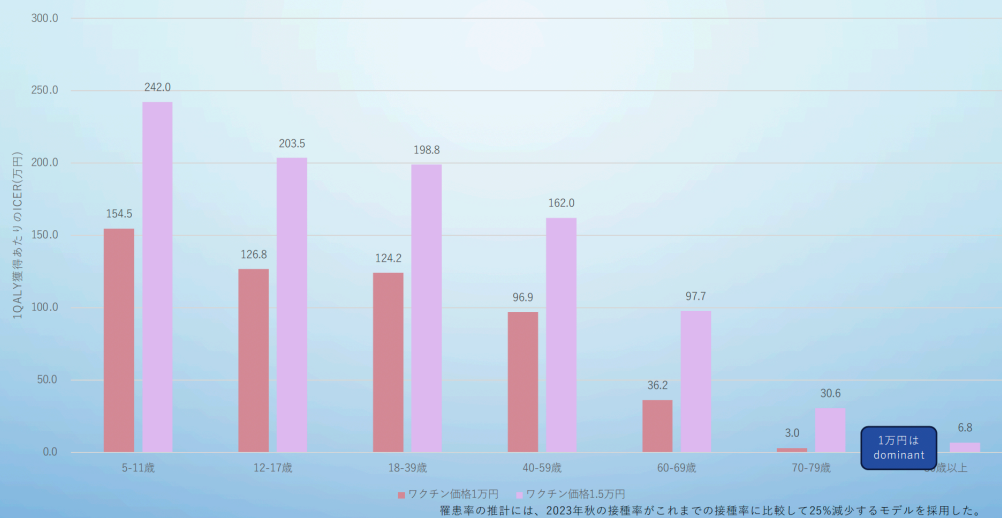
表1-3 ワクチン有効性データ

項目		データソース
発症予防効果 (65歳未満) 初期値	オッズ比0.437 (0.307-0.622) ワクチン効果 0.563 (0.378 – 0.693)	VERSUS暫定データ (2023.8) 追加接種直後vs 最終接種から1年以上経過 ^{A)}
発症予防効果 (65歳以上) 初期値	オッズ比0.479 (0.239-0.699) ワクチン効果 0.521 (0.301 – 0.761)	VERSUS暫定データ (2023.8) 追加接種直後vs最終接種から6ヶ月以上経過 ^{A)}
入院予防効果 (全年齢) 初期値	オッズ比0.741 (0.396-1.388) ワクチン効果 0.259 (-0.388 – 0.644)	VERSUS暫定データ (2023.8) 追加接種直後vs最終接種から6ヶ月以上経過
重症化予防効果 (全年齢) 初期値	オッズ比0.359 (0.148-0.871) ワクチン効果 0.641 (0.129 – 0.852)	VERSUS暫定データ (2023.8) 追加接種直後vs最終接種から6ヶ月以上経過
ワクチン効果減衰	発症：月6.6% (64歳まで)13.6% (65歳以上) 入院：月2.6%	VERSUS1ヶ月ごとの減衰データから 指数関数あてはめて推計 ^{B)}

A) VERSUS研究は、国内多施設での検査陰性症例対照研究 (TNCC)によってワクチン効果を算出している。今回の分析では、「2024年秋にワクチンを追加接種した場合」と「追加接種しなかった場合（すなわち、最終接種から時間が経過した状態）」を比較するために、VERSUS研究のオミクロン蔓延期以降のデータから「接種直後（接種後14日～45日）vs 最終接種後6ヶ月・12ヶ月以上経過」のワクチン効果を再解析し、2024以降の追加接種のワクチン効果と設定した。65歳未満の発症予防効果は接種後1年以上（13ヶ月以上）経過した者を比較対照に設定できたが、65歳以上の発症予防・入院予防・重症化予防については、12ヶ月以上経過者が十分な数存在しない（とくに高齢者は、ほぼ6ヶ月ごとに接種している）ため、6ヶ月以上経過した者を比較対照に設定した。ワクチン効果は時間とともに減衰するため、「6ヶ月以上経過」を比較対照とした場合のワクチン効果は、「12ヶ月以上経過」を比較対照とした場合よりも小さな数値になる。（すなわち、ワクチン導入に控えめな推計となる）

B) VERSUS研究における1ヶ月ごとのワクチン効果の減衰率を計算した上で、指数関数をあてはめて推計した。

図1A: 秋1回 VS 接種なしの費用対効果
(ワクチン効果: 国内VERSUS研究データ, 18-64歳のワクチン効果12ヶ月)



年1回接種はすべての年齢集団で費用対効果良好 (ICER<500万)

図1B: 春秋2回 VS 秋1回の費用対効果
(ワクチン効果: 国内VERSUS研究データ)



罹患率の推計には、2023年秋の接種率がこれまでの接種率に比較して25%減少するモデルを採用した。

分析期間 (12ヶ月)の限界があるが、2回接種 vs 1回接種の費用対効果は相対的に悪化

表2-1
シナリオ分析の結果（ワクチン価格10,000円,年1回VSなし,万円表示）

		ワクチン接種に対して保守的（控え目）な推定を実施した場合				別のデータソースを用いて 分析した場合	
	ベースラインの 推計値	モデルの罹患率 -25% ^a	モデルの罹患率 -50% ^a	医療費-50% ^b	行動制限の影響 +10% ^c	US有効性データ ^d 使用	副反応データ harmo使用 ^e
5-11歳	154.5	216.7	342.3	194.2	175.2	579.4	157.5
12-17歳	126.8	177.2	278.2	166.0	138.0	497.7	128.1
18-39歳	124.2	176.8	276.4	157.6	137.9	431.0	122.3
40-59歳	96.9	131.9	224.4	135.4	110.6	427.3	105.7
60-69歳	36.2	80.9	155.0	90.8	27.3	45.2	38.1
70-79歳	3.0	23.1	65.3	39.2	2.5	dominant	6.4
80歳以上	dominant	2.4	29.7	16.9	dominant	dominant	dominant

- a) 推計モデルから得た罹患患者数のデータ（月別・年齢別）を、25%減（0.75倍）・50%減（0.50倍）して分析。罹患患者数のものが減るので、ワクチンに不利な推計になる
b) COVID-19罹患時の医療費のデータ（非入院・入院）を、50%減少させて分析。感染時の医療費が減るので、ワクチンに不利な推計になる
c) 推計モデルに組み込んでいる行動制限（マスク着用率・人流減少）の影響を10%強化させて分析。感染機会の減少を通して罹患患者数が減るので、ワクチンに不利な推計になる
d) USの有効性データ（Lin et al.）を使用した分析
e) 副反応データについて、自発報告にもとづくデータ（harmoワクチンケアwithコロナのスマホアプリにおける、2価ワクチン接種者の「気になる症状」データ）を使用した分析

表2-2
シナリオ分析の結果（ワクチン価格15,000円,年1回VSなし）

		ワクチン接種に対して保守的（控え目）な推定を実施した場合				別のデータソースを用いて 分析した場合	
	ベースラインの 推計値	モデルの罹患率 -25% ^a	モデルの罹患率 -50% ^a	医療費-50% ^b	行動制限の影響 +10% ^c	US有効性データ ^d 使用	副反応データ harmo使用 ^e
5-11歳	242.0	327.9	501.2	281.4	269.6	815.8	246.1
12-17歳	203.5	272.7	412.7	242.6	218.7	702.9	205.4
18-39歳	198.8	272.0	410.6	230.1	217.8	611.9	195.2
40-59歳	162.0	209.4	339.1	200.3	182.9	614.2	177.2
60-69歳	97.7	161.6	259.3	145.6	76.6	121.1	97.0
70-79歳	30.6	57.9	115.6	67.2	31.1	19.3	38.3
80歳以上	6.8	25.3	63.5	33.7	2.7	dominant	8.2

- a) 推計モデルから得た罹患患者数のデータ（月別・年齢別）を、25%減（0.75倍）・50%減（0.50倍）して分析。罹患患者数そのものが減るので、ワクチンに不利な推計になる
b) COVID-19罹患時の医療費のデータ（非入院・入院）を、50%減少させて分析。感染時の医療費が減るので、ワクチンに不利な推計になる
c) 推計モデルに組み込んでいる行動制限（マスク着用率・人流減少）の影響を10%強化させて分析。感染機会の減少を通して罹患患者数が減るので、ワクチンに不利な推計になる
d) USの有効性データ（Lin et al.）を使用した分析
e) 副反応データについて、自発報告にもとづくデータ（harmoワクチンケアwithコロナのスマホアプリにおける、2価ワクチン接種者の「気になる症状」データ）を使用した分析

表2-3 生産性損失を組み込んだ分析

	ワクチン価格10,000円				ワクチン価格15,000円			
	(A)ベースライン 推計値	(B)罹患損失のみ	(C)接種損失+ 罹患損失	(D)罹患損失+接種 損失+接触者損失	(A)ベースライン 推計値	(B)罹患損失のみ	(C)接種損失+ 罹患損失	(D)罹患損失+接種 損失+接触者損失
5-11歳	154.5	102.8	319.6	99.0	242.0	190.5	407.3	186.2
12-17歳	126.8	56.5	248.2	31.7	203.5	133.3	325.4	108.3
18-39歳	124.2	58.0	241.4	dominant	198.8	133.0	316.6	dominant
40-59歳	96.9	43.2	200.9	dominant	162.0	111.7	271.0	dominant
60-69歳	36.2	17.1	140.5	dominant	97.7	70.8	197.7	0.1
70-79歳	3.0	2.0	65.3	2.1	30.6	28.0	95.5	32.3
80歳以上	dominant	dominant	16.4	dominant	6.8	2.2	33.2	dominant

A) 生産性損失を組み込まず、医療費のみ算入
 B) 生産性損失として、COVID-19罹患にともなう休業の損失を組み込み。18-64歳は本人のみの損失、5-17歳と64歳以上は介助者1人の損失のみ組み込み
 C) 生産性損失として、B)と同じCOVID-19罹患にともなう休業損失に加え、接種にともなう損失も算入。接種者全員に0.5日分の休業損失を組み込んだ上で、副反応発生者（伊藤症データから33%）は+0.5日、合計1日分を組み込み
 D) C)と同様の仮定を置いた上で、2022年に実施したDeSCヘルスケア社のアンケート結果（平均の濃厚接触者数2.8人）をもとに、18-64歳は本人+介助者2人・5-17歳と64歳は介助者2人の損失を組み込み

介助者・接触者の損失の組み込み方によって結果は大きく変動

公的医療及び社会の立場からのワクチンの費用対効果の評価法及び
分析方法の確立のための研究
分担研究報告書(令和5年度)

男性への HPV ワクチン接種の費用対効果

研究分担者 五十嵐中 横浜市立大学

研究目的: 男性の HPV 関連各種疾患への直接的効果を Markov model により推計し、女性への間接的効果(子宮頸がんの予防効果)を女性接種に関する評価モデルを通して推計することにより、男性への HPV ワクチン接種の費用対効果を推計することを目的とした。

研究方法: 受益者の視点、製造販売承認の範囲内かどうかという視点から、A)男性に対する尖圭コンジローマ・肛門がんを対象とした場合、B) A)に加えて、中咽頭部周辺のがん・陰茎がんを対象とした場合、C) B)に加えて女性への間接的効果を組み入れた場合、の3つのシナリオに対して評価を行った。

研究結果: HPV ワクチン男性接種は、男性の疾病の予防効果に限定して分析した場合、費用対効果は基準値を大きく超えていた。女性への間接的効果(子宮頸癌等の予防効果)を考慮した場合も、女性の接種率が向上した場合には男性接種の費用対効果が悪い可能性が示唆された。

考察: 男性に対する疾患のみを対象とした場合、分母である増分 QALY の値が極めて小さいため、値の不確実性が大きいことには留意すべきである。また、女性への間接的効果を考慮した場合、海外の研究で一般的に用いられているような、50年・生涯などに発症予防期間を設定すれば、ICER はより低下するが、発症予防期間についての明確なエビデンスが無い現状においては、結果の解釈を慎重に行う必要がある。

A. 研究目的

男性へのHPVワクチン接種の費用対効果について、Ngらの9価HPVワクチンの費用対効果評価のシステマティックレビュー (2018)[1]では、34件の費用対効果の論文が検討されてお

り、このうち14件が男性接種すなわち“gender-neutral vaccination”の研究である。14件すべての研究で、女性への間接的効果(主に子宮頸がん)が評価に組み込まれている。

「男性」接種による「女性」の子宮頸がんの罹患減少効果を推計する際には、必然的に接種者以外への波及効果を組み込んだモデルが必要になる。そのため、接種者本人以外の罹患減少効果を考慮できるDynamic modelが、14件全ての研究で採用されている。

Dynamic modelは集団への影響評価を前提とするため、通常の罹患率のデータのみならず、性行動の頻度や男女間の感染確率などについてもデータが必要になる。十分な国内データに基づいてDynamic modelを再構築することが困難であることから、PalmerらのDynamic modelによる国内の推計[2] [3]と、KitanoらのMarkov model (Static modelに分類される)に基づいた国内の推計[4]をベースに、i) 男性のHPV関連各種疾患への直接的効果をMarkov modelにより推計し、ii) 女性への間接的效果(子宮頸がんの予防効果)を女性接種に関する評価モデルを通して推計することとした。

B. 研究方法

分析にあたっては、受益者の視点、製造販売承認の範囲内かどうかという視点から、下記の3つのシナリオに対してそれぞれ評価を行った。

- A) 男性に対する尖圭コンジローマ・肛門がんを対象とした場合
- B) A)に加えて、中咽頭部周辺のがん・陰茎がんを対象とした場合
- C) B)に加えて、女性への間接的效果

を組み入れた場合

また、男性の HPV 関連疾患の影響を評価するためには、疾患そのものの罹患率に加えて、

1) 各疾患のうち HPV (より正確には、ワクチンに含まれる HPV 型の HPV) が関与する割合

2) 「HPV が関与している疾患」を、ワクチンによって予防できる期間
の検討が必要になる。

1)については、既存の費用対効果の文献[2] [3]から関与割合を求めた。2)については、通常のワクチン効果持続期間に加えて、感染から発症に至るまでの経過時間も考慮する必要がある。しかし、感染から発症までのモデル化が試みられている女性の子宮頸がんとは異なり、男性の疾患では HPV の関与割合 (A) の評価はあるものの、(2)の予防期間について、ワクチンの効果持続期間と HPV 感染から発症までの期間を合わせて評価する必要があるが、後者の HPV 感染後発症までの所要時間(発症プロセス)について援用可能な研究は存在しない。Ng らのレビューに含まれている gender-neutral vaccination を扱った 14 件の論文の発症予防効果をみると、生涯持続が 8 件、残りの 6 件のうち記述なしの 2 件を除いた 4 件では 50 年以上の効果持続を仮定している。実際に有効性の持続期間を評価した研究としては、Goldstone らの研究[5]や、Ferris ら[6]の研究で 4 価 HPV ワクチン接種後の抗体価が 10 年持続するというデータが示されており、その後も一定程度効果が持続すると想定されることか

ら、今回の解析では、Datta らの研究を援用し、発症予防効果の持続期間を接種後 20 年として、その後 5 年かけて発症予防効果が 95% から 0% まで減衰すると仮定した[7]。ただし、Datta の仮定は通常のワクチン効果持続期間そのものについての仮定であり、感染後発症までの所要時間は考慮されていない。そのため、発症予防効果が接種後 30 年持続するとした場合の感度分析を実施し、別途示した。

疾患そのものの罹患率は、Kitano らの研究[4]での手法をもとに国内の数値を援用した。肛門がん及び陰茎がんは WHO のデータ[8]から、尖圭コンジローマは Kawado ら[9]の研究から得た。中咽頭がんの罹患率は、頭頸部がん全体の数値をがん統計[10]から取得した上で、日本頭頸部癌学会のがん登録データ[11]から得た頭頸部がんのうちの中咽頭がんの占める割合を乗じて求めた。

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。1 回 12,000 円の 3 回接種を仮定しており、接種費用 1 回あたり 3,718 円を合わせると、 $15,718 \times 3 = 47,354$ 円となる。医療費のデータは、日本システム技術株式会社(JAST)と DeSC ヘルスケア株式会社のレセプトデータベースの数値を用いた。2022 年までのレセプトが集計対象となった。

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。QOL 値のデータは、Palmer らの数値を援用し

た。将来に発生するコストや QALY を現在の価値に調整する割引 (discount) を適用した。割引率は年率 2% とした。年率 2% で調整すると、10 年後・30 年後・50 年後に発生する 100 万円のコストはそれぞれ現在の価値で 82.0 万円・55.2 万円・37.2 万円と換算される。

なお、海外においては男性への 9 価 HPV ワクチンの接種および 2 回が認められているが、国内では認められていないため、4 価 HPV ワクチンの 3 回接種を前提として解析を行った。

(倫理面への配慮)

公表文献等を用いた分析であり、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

ア) 男性に対する疾患のみを対象とした場合

男性に対する疾患のみを対象とした場合、製造販売承認の範囲内である、尖圭コンジローマ・肛門がんを対象とする場合 (A) と、承認の範囲外ではあるが、有効性が推定される中咽頭部周辺のがん・陰茎がんを対象として加えた場合 (B) のシナリオの結果を表 1 に示した。

(A) では、ICER が 2 億 3,459.7 万円 /QALY と極めて大きく、また、罹患率が相対的に高い中咽頭部周辺のがんを含んだ (B) のシナリオでは ICER は 9,334.9 万円 /QALY に低下するものの、一般的に「費用対効果が良好である」と判断される水準(上

限値)は 500 万円～600 万円で、推計結果はこの基準を大きく上回っていた。

なお、分母である増分 QALY の値が極めて小さいため、値の不確実性が大きいことには留意すべきである。

イ) 男性に対する疾患に加え女性への間接的効果を組み入れた場合

女性への費用対効果分析については、「女性本人に接種したときの影響」に、「男性接種」による「女性の子宮頸がん減少」のインパクトを乗じて推計を行い、(ア) (B) のシナリオで解析した男性への費用対効果に加算して、ICER を算出した。

女性本人に 4 価 HPV ワクチンを接種したときの影響 (医療費削減・QALY 改善) については、9 価ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンファクトシート用に構築したモデルを用いて、効果持続期間 20 年・30 年それぞれの状況下で推計を実施した。20 年の場合は 1 人あたりの医療費削減は 1532.7 円・獲得 QALY は 0.0185、30 年の場合は 1 人あたりの医療費削減は 2167.5 円・獲得 QALY は 0.0256 となった。なおこの数値は間接的効果の推計のために行っているため、ワクチン費用は算入せずに、子宮頸がん関連疾患の医療費削減のみを算入したものである。

「男性接種」による「女性の子宮頸がん減少」のインパクトの推計については、男性女性間の間接的効果についての情報は極めて

限られているものの、Drolet ら (2019) [12] のメタアナリシスにおいて、女性接種にともなう男性の尖圭コンジローマの減少効果について、15 歳～19 歳で 48%、20 歳～24 歳で 32%と推計していることから、この数値を参考に用い、男性接種にともなう女性の子宮頸がん減少効果のレンジを 30～50%と仮定して分析を行った。

また、女性への間接的効果については、女性の接種率が影響し、接種率が高くなれば、間接的効果のインパクトは小さくなる。ここでは、女性の接種率として 20%～80%の間で 4 通りの場合について推計を行った。さらに、女性へのインパクトの持続期間も考慮する必要があるが、男性と同様に 20 年とした。なお、接種後 30 年を発症予防期間とした場合の感度分析については、別に示す。

この前提条件において推計した女性への間接的効果を組み入れた場合の費用対効果を表 2 に示す。間接的効果として 30%～50%を置いた場合の数値で見た場合、もっとも費用対効果が良好となる「女性の接種率 20%・間接的効果 50%」の状況では、ICER は 584.6 万円/QALY となり、500 万円～600 万円/QALY の基準値付近の数値となった。

ウ) 感度分析

上記イ) の解析においては、効果が明らかである発症予防期間を接種後 20 年として、女性の接種率・女性への間接的効果を変動

させて解析を行った。海外の文献においては、有効性の持続期間を生涯としている場合もあることから、男性への直接的効果・女性への間接的効果の発症予防期間を 30 年とした場合においても、同様の解析を行った。男性に対する疾患を対象とした場合、中咽頭部周辺のがん・陰茎がんを対象として加えた場合においても、4,165.3 万円/QALY であった(表 3)。また、女性の子宮頸がん減少の間接的効果を組み入れた場合においては、女性の接種率を 20%に設定し、なおかつ間接的効果を 40%・50%に定めた場合は、ICER の数値は 500 万円/QALY を下回った(表 4)。海外の研究で一般的に用いられているような、50 年・生涯などに発症予防期間を設定すれば、ICER はより低下する。しかし発症予防期間についての明確なエビデンスが無い現状においては、結果の解釈を慎重に行う必要がある。

D. 考察

男性への HPV ワクチン接種に対する費用対効果については、組み込み疾患の種類に影響を受けた。特に、中咽頭がんの組み込みの有無が大きく影響する。あわせて、女性への間接的効果の組み込みの有無によって結果は大きく変動するため、間接的効果や対象疾患、さらに効果持続期間に関するさらなる検討が不可欠である。

前述の Ng のシステマティックレビューで採用された 14 件の研究は、すべての研究で集団

への影響を捕捉できる Dynamic model を使用している。Gender neutral vaccination の評価の場合、「女性のみ接種」と「男女双方の接種」を比較することになるので、Dynamic model のニーズは必然的に高くなる。しかし今回の分析は、Static model (個人への影響を評価する状態推移モデル)での計算を男女別に実施し、女性への直接接種の効果と男性接種の間接的効果の effect size の比を推定する形のものであり、探索的な手法であることは限界点といえる。これらの限界点を踏まえたうえで、より広い影響を捉えられるモデルの構築と、有効性・安全性双方の観点からのさらなる追加的国内データの収集が必要と考えられる。

そうした制限がある中で、効果持続期間を 20 年と短期間に設定して行った今回の解析において、男性疾患のみかつ承認範囲の適応症のみに絞ったシナリオ(A)では、ICER が 2 億 3,459.7 万円/QALY と極めて大きく、また、罹患率が相対的に高い中咽頭部周辺のがんを含んだ(B)のシナリオでも ICER は 9,334.9 万円/QALY に低下するものの、一般的な基準値の 500 万円～600 万円/QALY を依然として大きく上回っていた。海外文献で一般的に用いられているような「男性接種」による「女性の子宮頸がん減少」という間接的効果を(B)のシナリオに組み入れた場合、もっとも費用対効果が良好となる「女性の接種率 20%・間接的効果 50%」の状況の時には、ICER は 584.6 万円/QALY となり、500 万円～600 万円/QALY の基準値付近の数値となった。

E. 結論

HPV ワクチン男性接種は、男性の疾病の予防効果に限定して分析した場合、費用対効果は基準値を大きく超えていた。

女性への間接的効果(子宮頸癌等の予防効果)を考慮した場合も、女性の接種率が向上した場合には男性接種の費用対効果が悪い可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

参考文献

1. Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine*. 2018;36(19):2529-44.
2. Palmer C, Tobe K, Negishi Y, You X, Chen YT, Abe M. Health impact and cost effectiveness of implementing gender-neutral HPV vaccination in Japan. *J Med Econ*. 2023;26(1):1546-54.
3. Cody P, Tobe K, Abe M, Elbasha EH. Public health impact and cost effectiveness of routine and catch-up vaccination of girls and women with a nine-valent HPV vaccine in Japan: a model-based study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):11.
4. Kitano T. Risk-Benefit Analysis of the 9-Valent HPV Vaccination for Adolescent Boys from an Individual Perspective. *Jpn J Infect Dis*. 2022;75(2):114-20.
5. Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, Lazcano-Ponce E, Penny ME, Cabello RE, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(3):413-25.
6. Ferris DG, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Mehlsen J, et al. 4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years. *Pediatrics*. 2017;140(6).
7. Datta S, Pink J, Medley GF, Petrou S, Staniszewska S, Underwood M, et al. Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):552.
8. WHO. International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>
9. Kawado M, Hashimoto S, Ohta A, Oba MS, Uehara R, Taniguchi K, et al. Estimating nationwide cases of sexually transmitted diseases in 2015 from sentinel surveillance data in Japan. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):77.

10. Ito Y, Miyashiro I, Ito H, Hosono S, Chihara D, Nakata-Yamada K, et al. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Sci.* 2014;105(11):1480-6.
11. Japan Society for Head and Neck Cancer Cancer Registry Committee. Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan Clinical Statistics of Registered Patients, 2020. Available from: https://square.umin.ac.jp/~jshnc/pdf/HNCreport_2020.pdf
12. Drolet M, Benard E, Perez N, Brisson M, Group HPVVIS. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019;394(10197):497-509.

表 1 男性に対する疾患のみを対象とした場合の費用対効果 (ICER: 万円/QALY)

	ICER (万円/QALY)	組み入れ疾患
(A)	23,459.7	尖圭コンジローマ・肛門がん
(B)	9,334.9	尖圭コンジローマ・肛門がん・中咽頭がん・陰茎がん

表 2 女性の子宮頸がん減少の間接的効果を組み入れた場合の費用対効果（ICER: 万円/QALY）

女性への間接的効果（%） 女性接種率（%）			
	30	40	50
20	939.7	721.2	584.6
40	1,214.4	939.7	765.8
60	1,713.1	1,345.1	1,106.7
80	2,898.9	2,356.0	1,983.9

表3 男性に対する疾患を対象とした場合の費用対効果 (ICER: 万円/QALY)

※発症予防期間: 30 年

	ICER (万円/QALY)	組み入れ疾患
(A)	8,216.8	尖圭コンジローマ・肛門がん
(B)	4,165.3	尖圭コンジローマ・肛門がん・中咽頭がん・陰茎がん

表 4 女性の子宮頸がん減少の間接的効果を組み入れた場合の費用対効果（ICER: 万円/QALY） ※発症予防期間: 30 年

女性への間接的効果（%） 女性接種率（%）	30	40	50
20	633.5	492.3	402.0
40	805.7	633.5	521.4
60	1,104.3	885.7	738.9
80	1,748.6	1,464.4	1,259.3

令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

公的医療及び社会の立場からのワクチンの費用対効果の評価法及び
分析方法の確立のための研究
分担研究報告書(令和5年度)

ワクチンの有用性評価における Target Trial Emulation の利用状況と課題

研究分担者 森脇健介 立命館大学 生命科学部 生命医科学科

ランダム化比較試験(Randomized controlled trial: RCT)のエビデンスは、長期的な効果を把握できないことや関連する比較対照技術やアウトカムを必ずしも含まないことから、医療技術評価(HTA: Health technology assessment)のニーズを満たさないことが多い。これを補完するソースとして、リアルワールドデータが注目されているが、患者の選択や交絡によるバイアスが懸念される。リアルワールドデータを用いた非ランダム化研究において、RCT のデザインの原則を適用する方法として、Target Trial Emulation(TTE)のアプローチが開発されている。本研究では、ワクチンの有用性評価における TTE をはじめとする非ランダム化研究の利用状況と課題を整理した。

A. 研究目的

医療技術評価のプロセスにおいて、医療技術の追加的有用性と費用対効果の評価は重要な2つの柱である。これらの検証において、ランダム化比較試験は内的妥当性の観点から最も重要なエビデンスであることは周知の事実である。一方で、RCTは必ずしもHTAの文脈で意思決定者のニーズを満たさないことが多い。例えば、目標となる対象集団への一般化可能性や長期的な効果における不確実性、関連する比較対照技術やアウトカムが含まれない可能性などが課題として挙げられる。こうした課題をクリアするために、リアルワールドデータ

(Real world data: RWD)の活用に期待が寄せられるが、非ランダム化研究に特有の、患者の選択や交絡といったバイアスの問題が不可避である。近年、臨床・薬剤疫学の分野では、RWDを用いた非ランダム化研究において、RCTデザインの原則を適用する方法として、Target trial emulation(TTE)のアプローチが開発されている。HTAの分野でもTTEのコンセプトを応用した評価手法の提案や事例の蓄積が進んでおり、今後、本邦でもこうした国際的潮流を踏まえた評価体制や方法論の整理を行う必要がある。本研究では、ワクチンの有用性評価におけるTTEの利用状況や具体的事例を

把握することと方法論上の留意点を整理することを目的とした文献調査を実施した。

B. 研究方法

PubMed および Google scholar を利用して、”Health technology assessment”と”Target trial emulation”等をキーワードとした文献検索を実施し、諸外国の HTA 機関における TTE や RWD の活用に関する報告やワクチンの有用性評価における事例を特定し、記載事項の要約・整理を行った。

(倫理面への配慮)

公表文献のレビューであり、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

1. RCT の限界

NICE では、HTA において RCT が利用できないケースを、以下のように整理している[1]。

＜RCT が実施できない状況＞

1. ランダム化が、例えばアンメット・ニーズが高いなどの理由で、倫理的に問題があると考えられる。
2. 患者が試験中の介入のいずれかに割り付けられることを望まない場合。
3. 医療専門家は、患者を効果が低いと思われる介入にランダムに割り付けたがらない。
4. 少数の対象患者
5. 研究の財政的または技術的制約
6. すべての治療の組み合わせ(治療順

序を含む)を直接評価できるわけではない。

＜RCT があっても利用できない状況＞

1. NHS における標準治療を代表しない比較対照(プラセボ対照を含む)の使用
2. 検証されていない代替アウトカムの使用
3. 限定的なフォローアップ
4. 対象集団の除外(例えば、合併症のある人、妊婦、小児など)
5. NHS の対象集団への結果の移植性に影響を与える集団、ケア経路、設定の違い
6. 患者の技術使用の違い
7. 日常診療とは異なる臨床支援
8. 学習効果(すなわち、ユーザーが経験を積むにつれて、介入の効果が時間とともに変化すること)
9. 治療法の切り替え、追跡不能、データの欠落などのランダム化後の事象に対処するために使用された方法。

2. TTE とは

Target trial emulation は、観察研究などの非ランダム化研究のデータを用いて、目標とする試験(関心のあるリサーチクエスチョンに解を与えるであろう仮想の RCT を模倣することにより、因果推論を行う方法である[2]。一般に、TTE では目標とする試験のデザインと解析に関してプロトコルを事前に規定する。その上で、目標試験で収集されるであろうデータを模倣するように、このプロトコルを RWD に適用する。表

1 に TTE のプロトコルのイメージを示す。

TTE を利用することの強みとしては、以下が挙げられている。

- ・非ランダム化試験でよく見られるデザインの欠陥や明らかなパラドックスを回避できる。例えば、適格性評価と治療割り付けのずれに起因する選択バイアスである。

- ・非ランダム化試験の潜在的な限界を特定し、トレードオフを明確にするための構造化されたプロセスを提供する。特に、RWD には無作為化をエミュレートするための交絡因子に関する十分な情報が含まれていない可能性がある。割り付け手順を明確に指定することで、TTE は測定されていない交絡を探索したり、意味のある方法で対象試験を再定義するための適切な分析戦略を考えるのに役立つ。

- ・TTE は非ランダム化試験のデザインと解析を対象試験と明示的に結びつけることで、その基礎となる仮定と結果の解釈を容易にする。

- ・十分な質の大規模 RWD を利用することで、TTE は仮想の RCT と比較して、より大規模で多様な集団を含み、より長い追跡調査が可能である。加えて、RCT に含まれる患者と比較して、臨床の日常診療で観察される患者のタイプやケアをより忠実に反映させることができる。

先行研究のレビュー報告によると、TTE より RCT の結果を近似可能であることが

実証されている[2]。異なる研究チームが同じ目標試験をエミュレーションした取り組みや、RCT の結果が判明する前に試験のエミュレーションが完了した取り組みがある[2]。また、RCT と TTE で乖離した事例は、その原因を明らかにするとともに、RWD の限界を理解するのに役立つものと考察されている。例えば、RCT のすべての適格基準をエミュレートすることは困難であるが、できる範囲や方法を明らかにすることは可能である。また、いくつかの研究では、エミュレーション研究と RCT の結果の違いは、未測定交絡の存在ではなく、ゼロ時点(ベースライン)の定義など、デザインの特徴の違いによるものであることが示された。ただし実際には、非ランダム化試験は測定不能な交絡の可能性を排除できないため、TTE は十分に実施された RCT を補完するものとして捉えるのが最善である。

3. TTE や RWD の活用状況

Griffiths EA らによると、2010～2015 年の NICE の技術評価(Technology appraisal: TA)の 38%(118 件中 45 件)は、追加的有用性の評価において、非ランダム化研究を考慮していることが示されている[3]。これは、単群試験のデータと外部対照としてのレジストリーデータを利用するような分析を含んでいる。また、カナダでは Canadian Real-world Evidence for Value of Cancer Drugs(CanREValue)共同研究の下で、カナ

ダの各州が一貫した統合的な方法で、抗がん剤の給付のためのリアルワールドエビデンス(RWE)の作成と利用の枠組みを開発し、検証している[4]。大規模な RWD の連結など、利用環境の改善に沿ってこのような動きは加速化するものと予想される。

特に外部対照(External control arm: ECA)の評価において、非ランダム化研究の活用が進んでおり、Jaska らは 7 つの技術評価の事例(ブリナツモマブ 2 適応、アベルマブ、エルダフィチニブ、エントレクチニブ、トラスツズマブ・デルクスステカン、イデカブタゲン・ビクリューセル)を特定し、規制当局・HTA 機関における論点を整理した[5]。その結果、おおむね以下の論点に集約された。

- ・一般化可能性の問題：標準治療が時代や地域によって異なることや関心となる対象集団が異なることによる一般化可能性に対する批判。

- ・交絡の問題：Naïve な比較に対する批判。未測定あるいは未調整の交絡因子に対する批判。

- ・その他の問題：選択バイアス、不適切な調整解析、不適切なアウトカム定義、情報量不足に対する批判。

なお、選択バイアスと交絡が最も共通する論点であった。一方、規制当局と HTA 機関の間における批評の一致は低かった。また、これら外部対照の論点が意思決定に与える影響も様々であった。

また、Campbell らは FDA ガイダンスで

求められる科学的頑健性に加えて、RWD が許容されうる条件を考察・整理し、企業向けにチェックリストを作成している[6]。それによると、以下の条件が重要とされている。

- ・致命的疾患であるか？アンメット・ニーズがあるか？

- ・RCT が倫理的に実施できないのか？

- ・RWD でエンドポイントを適切かつ客観的に評価できるか？

- ・疾患の自然史が十分に理解されているか？

- ・意思決定を支援するその他のエビデンスはあるか？

- ・治療効果が十分に大きいことを示すエビデンスがあるか？

4. NICE の RWD 利用のフレームワーク

近年、NICE は、エビデンスギャップの解消とイノベーションへのアクセス改善を目指し、RWD を活用するための枠組みを整理している[1]。本枠組みの狙いは、不確実性を減らし、ガイダンスを改善するために、リアルワールドのデータをどのような場合に使用できるかを特定することにある。また、エビデンスの質と透明性を向上させるために、リアルワールド研究を計画、実施、報告するためのベストプラクティスを示すことを意図して作成されている。その基本原則は表 2 に要約される。

なお、NICE では、一般的に使用されうる RWD の情報源も属性ごとに整理したうえ

で、提示している(表 3)。

さらに、RWD を用いた研究の計画、分析、報告に際して、特に考慮すべき事項を以下の通り示している。

○研究デザイン

- ・望ましいランダム化比較試験を模倣した試験をデザインする(ターゲットトライアルアプローチ)。

- ・患者の適格基準が満たされ、治療が割り当てられ、フォローアップが開始されるまでの間の差に起因する時間に関連したバイアスを避ける。

- ・外部統制を用いる研究では、主要な研究変数の利用可能性と運用上の定義、データ収集プロセス、患者の特徴、治療設定、ケア経路、期間など、データソース間の差異を最小限にするようデータを選択し、キュレーションし、研究の質と妥当性への影響を考慮する。

○分析

- ・系統的なアプローチにより潜在的交絡因子(時変交絡因子を含む)を同定し、因果関係の仮定を明確にする。

- ・観察された交絡因子と観察されていない交絡因子を考慮した交絡に対処する統計的方法を用いる。

- ・情報打ち切り、欠損データ、測定誤差によるバイアスの影響を考慮し、必要であれば適切に対処する。

- ・感度分析とバイアス分析を用いて、バイアスの主なリスクや不確実なデータキュレ

ーションと分析の決定に対する結果の頑健性を評価する。

○報告

- ・非ランダム化エビデンスの必要性を正当化する。

- ・最終的な解析を行う前に、試験プロトコルと統計解析計画を提供する。

- ・独立した研究者が研究を再現し、何が行われなかったかを理解できるよう、研究を十分に詳細に報告する。

- ・バイアスのリスクと研究課題との関連性を評価する。

※ただし、許容されるエビデンスの質は、用途や様々な文脈的要因に依存する可能性がある。

4-4. ワクチンの有用性評価における事例

文献検索の結果、ワクチンの有用性評価における TTE 等の利用事例 26 件を特定し、表 4-4-1 に要約した。米国からの報告が大半を占め(14/26、53.85%)、ほとんどが Covid-19 のワクチンの評価に関するものであった(24/26、92.31%)。また、データソースは、米国退役軍人データや国民健康保険のデータベース、ローカルの電子カルテデータなどの各国で利用可能なリアルワールドデータを活用していた。すべての研究で、潜在的な交絡因子を選定し、これらについて傾向スコアを用いたマッチングや重みづけの解析を実施していた。流行株の状況や接種方法に依存して、結果の違いはあるものの、おおむね Covid-19 ワクチンの有用性

を支持する結論が確認された。

D. 考察

1. HTA における活用の方向性

今後、HTA の文脈で想定される TTE/RWD の活用の方法としては、主に以下の 4 点が想定される。

- ・単群試験と外部対照との比較:レジストリーから比較対照群のデータを得て、マッチングする際に、適格性や時間ゼロ、追跡開始の正しい調整など、見落とされがちなデザイン上の要点を TTE のアプローチにより認識することができる。

- ・間接比較法の改善:NMA など従来の間接比較法の仮定(試験間の効果修飾因子の分布がそろっているか等)の妥当性を評価できる。

- ・HTA の再評価:RWD における効果の迅速な評価・再評価が可能となる。

- ・複雑な治療戦略の評価:長期にわたり動的に変化するような治療戦略(糖尿病など)の評価を可能にする。

また、現状では Covid-19 のワクチン評価事例が大半であるが、既存のワクチン接種プログラムの再評価などでの活用も考えられた。

2. HTA における活用のハードル

一方で、HTA の文脈で想定される TTE/RWD の活用のハードルとして、以下の 5 点が挙げられる。

- ・研究デザイン:疫学分野ではかなり前から使用されているが、HTA では比較的新しいコン

セプトである。

- ・因果推論手法:因果推論の分析手法の一部は、HTA ではなじみがない。

- ・情報の範囲:HTA での関心データとRWで収集されるデータにギャップがある。

- ・データへのアクセス:最も豊富な情報を持つRWD へのアクセスを得るには、長い時間を要する傾向があり、非常にコストがかかる。

- ・データ管理:データ生成メカニズムを十分に理解することが必要であるが、HTA の人間はこれに精通していないことが多い。

E. 結論

医療技術の追加的有用性や費用対効果を評価する際に、RCT だけでは意思決定を十分に支援することが困難になっている。関心の対象集団・比較対照技術での有効性・安全性のエビデンスを創出するために、TTE, ECA などを含む因果推論のための新しい考え方・方法が使用されるようになっている。内的・外的妥当性における一定の限界を認識しつつも、利用可能な RWD をフルに活用して、ステークホルダー同士が知恵を出し合い評価を進める必要がある。今後の公的分析では、とくに疫学・臨床疫学・薬剤疫学分野の専門家の関与が重要になると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

参考文献

- [1] The National Institute for Health and Care Excellence. NICE real-world evidence framework. Corporate document Published: 23 June 2022 www.nice.org.uk/corporate/ecd9 2022.
- [2] Gomes, M., et al., Target Trial Emulation for Transparent and Robust Estimation of Treatment Effects for Health Technology Assessment Using Real-World Data: Opportunities and Challenges. *Pharmacoeconomics*, 2022. 40(6): p. 577-586.
- [3] Griffiths, E.A., et al., The Role of Noncomparative Evidence in Health Technology Assessment Decisions. *Value Health*, 2017. 20(10): p. 1245-1251.
- [4] Chan, K., et al., Developing a framework to incorporate real-world evidence in cancer drug funding decisions: the Canadian Real-world Evidence for Value of Cancer Drugs (CanREValue) collaboration. *BMJ Open*, 2020. 10(1): p. e032884.
- [5] Jaksa, A., et al., A Comparison of Seven Oncology External Control Arm Case Studies: Critiques From Regulatory and Health Technology Assessment Agencies. *Value Health*, 2022. 25(12): p. 1967-1976.
- [6] Campbell, U.B., N. Honig, and N.M. Gatto, SURF: A Screening Tool (for Sponsors) to Evaluate Whether Using Real-World Data to Support an Effectiveness Claim in an FDA Application Has Regulatory Feasibility.

Clin Pharmacol Ther, 2023. 114(5): p. 981-993.

表 1. TTE のプロトコルのイメージ[2]

要素	target trial のプロトコル	具体的な取り扱い
リサーチクエスション：メトホルミンが奏効しなかった 2 型糖尿病患者に対する治療強化の戦略間で HbA1c、死亡や心血管疾患(CVD)のリスク、コストは異なるか？		
適格基準	選択基準： 2 型糖尿病の診断がある成人 (18 歳以上) - 少なくとも 3 か月のメトホルミン使用歴がある - 血糖コントロールが不十分である(HbA1c $\geq 7.5\%$) - 過去に治療強化を行っていない 除外基準： - メトホルミン不耐性のもの	選択基準：同左 除外基準：同左。ただし、ベースライン時点の前 6 か月における治療に関するデータが利用できないものも除外する。
治療戦略	3 つの治療戦略を設定する： - SU 剤によって治療強化を開始 - DPP-4 阻害薬によって治療強化を開始 - SGLT-2 阻害薬によって治療強化を開始	ベースライン時点での治療に関するデータが左記の治療強化戦略と一致する場合、該当する治療戦略に割付けられる。異なる患者(例えばインスリンを開始しているなど)は不適格となる。
割付け方法	参加者はベースライン時点でランダムに各治療戦略へ割付けられ、その内容を知っている(非盲検)。	全ての交絡因子のばらつきが群間で調整されることによってランダム化する。
追跡	開始：治療戦略が割付けられた時点(ランダム化時点)	開始：各治療戦略の開始時点

	終了：ランダム化後 2 年経過、死亡、CVD イベントの発生、脱落のいずれか最も早い時点	終了：同左
アウトカム	HbA1c、全死亡、CVD イベント、コスト	同左
Estimands	intention-to-treat(ITT)effect：いずれかの治療戦略に割付けられたときの治療効果 per-protocol(PP)effect：いずれかの治療戦略を 2 年間継続的に受けたときの治療効果	ITT effect：異なる治療戦略を導入した群間での比較 PP effect: 割付けられた治療戦略を遵守した患者間での比較
分析方法	ITT analysis: ランダム化された群間でのリスクを比較 PP analysis: ベースライン時点と追跡期間中のアドヒアランスに関する因子を調整したもとでのリスクを比較 双方の分析ともに、追跡が不十分な場合は脱落に関する調整が必要となる。	ITT analysis: 同左。ただしベースライン時点での交絡因子の調整が必要となる。 PP analysis: 同左。ただしベースライン時点と追跡期間中の脱落に関する因子の調整も必要となる。 双方の分析ともに、未測定の交絡因子がないことを仮定する。

表 2. RWD 活用の基本原則

エビデンス 作成の段階	主な検討事項
計画	- 研究課題を明確に定義し、関連する場合は、集団の適格基準、介入、アウトカム、推計対照量の定義を含む。 - 事前に研究を計画し、プロトコル(データ分析計画を含む)を公開する。 - 十分な実績があり、研究課題を解決するのに十分な品質と関連性のあるデータを選択する - 一次データ収集を計画する際には、患者や医療従事者の負担を最小限に抑えつつ、患者中心の方法で収集を実施する方法を検討する。 - 現地の法律、データガバナンスプロセス、行動規範、およびデータ管理者の要件に従ってデータを使用する。
実施	- バイアスの主要なリスクを考慮し、研究課題に適した研究デザインと統計的手法を使用する。 - 感度分析及び／又はバイアス分析を用いて、バイアスの主要なリスクや不確実なデータキュレーション又は分析上の決定に対する研究の頑健性を評価する。 - 研究の完全性と質を保証するための品質保証基準とプロトコルを作成し、実施する。

報告	• 独立した研究者が、何がなぜ行われたかを十分に理解し、研究を批判的に評価し、再現できるように、研究デザインと分析方法を十分に詳細に報告すること。 • 報告書はまた、それをカバーするものでなければならない： ○ データの出所、品質、関連性 ○ データキュレーション ○ 初期データから最終解析までの患者の減少 ○ 患者の特徴(欠測データを含む)、全体および主要集団におけるフォローアップの詳細 ○ 計画され実施されたすべての解析の結果(事前に計画されていなかった解析は明確に示すこと) ○ バイアスのリスクと NHS の対象集団への一般化可能性の評価 ○ 研究の限界と結果の意味の解釈
----	--

表3 イギリスにおける一般的な RWD の情報源

データソース	説明	例
電子カルテ	コンピュータ化された個々の患者の記録。これらは通常、患者の臨床管理に利用される。	Clinical Practice Research Datalink (CPRD) GOLDには、英国内の一般診療所に登録された患者の人口統計学的情報と臨床情報が含まれている。
	検査室、ゲノム、画像システムなど、他の情報システムからのデータを統合することもある。	
行政データ	医療・福祉サービスによって管理目的で収集されたデータ。	Hospital Episode Statistics (HES) Admitted Patient Care データセットには、NHS の病院に入院したすべての患者、あるいは NHS の資金で私立病院で治療を受けたすべての患者の診断と処置に関する情報が含まれている。HES の主な目的は、PBP(payment by results)やその他の運営活動を通じて、病院の診療報酬に反映させることである。
クレームデータ	医療サービスの利用に関する行政データの一つで、保険システムから収集されることが多い。	メデイケア&メデイケイブサービスセンターのデータ には、払い戻し情報または請求書の支払いから得られたメデイケアサービスを受けた個人に関するデータが含まれる。 NHS Business Services Authority は、イングランド

表 3 イギリスにおける一般的な RWD の情報源

データソース	説明	例
電子カルテ	コンピュータ化された個々の患者の記録。これらは通常、患者の臨床管理に利用される。 検査室、ゲノム、画像システムなど、他の情報システムからのデータを統合することもある。	Clinical Practice Research Datalink (CPRD) GOLD には、英国内の一般診療所に登録された患者の人口統計学的情報と臨床情報が含まれている。
行政データ	医療・福祉サービスによって管理目的で収集されたデータ。	Hospital Episode Statistics (HES) Admitted Patient Care データセットには、NHS の病院に入院したすべての患者、あるいは NHS の資金で私立病院で治療を受けたすべての患者の診断と処置に関する情報が含まれている。HES の主な目的は、PBP(payment by results)やその他の運営活動を通じて、病院の診療報酬に反映させることである。
クレームデータ	医療サービスの利用に関する行政データの一種で、保険システムから収集されることが多い。	メデイケア&メデイケイドサービスセンターのデータ には、払い戻し情報または請求書の支払いから得られたメデイケアサービスを受けた個人に関するデータが含まれる。 NHS Business Services Authority は、イングランド

		のプライマリークアで調剤された医薬品に関するデータを提供している。
患者登録	登録は、特定の疾患、状態、または曝露によって定義された集団の特定の結果を特定するために、統一されたデータ(臨床およびその他)を収集する組織化されたシステムである。 登録には、研究、臨床ケア、政策などいくつかの目的がある。 登録には介入研究も含まれる。	Systemic Anti-Cancer Therapy(SACT)データセット には、NHS イングランドのフロバイダーから抗がん剤治療を受けた全患者の情報が含まれている。このデータはNICE内で広く使用され、Cancer Drugs Fund内で使用が承認された薬剤に関する情報を提供している。 UK Cystic Fibrosis Registry は、英国内の嚢胞性線維症の専門センターにおいて、同意を得た嚢胞性線維症患者のデータを収集しています。登録データは、研究を促進し、ケアセンターにおける質の向上を導き、新薬の安全性を監視することで、嚢胞性線維症の人々の健康を改善するために使用されます。
患者が作成した健康データ	ウェアラブル医療 instrument や個人用 instrument、モバイルアプリ、ソーシャルメディア、その他のインターネットベースのツールから、患者やその介護者が直接生成したデータ。データは、能動的に(例えば、人々がフォームにデータを入力することによって)収集されることもあれば、受動的に(例えば、人々の活動レベルを測定するスマートウォッチによって)収集されることもある。	入院の必要性を警告するため、在宅で治療を受けているCOVID-19 患者のモニターにパルスオキシメーターが使用されている(Greenhalghら、2021年)。 ZOE アプリ から得た COVID-19 と long-COVID 症状に関する自己申告データ。

カルテレビュー	患者の医療記録(紙または電子記録を含む)のレビューからシトロスペクテイクに抽出されたデータ。 カルテレビューは自然史研究において広く用いられている。ルーチンのデータソースでは報告されていないデータを抽出することができる。	シトロスペクテイク・カルテレビューは、疾患の自然史や治療経路をモデル化するために、希少疾患の研究では特によく行われる(Garbade et al.)
監査とサービ ス 評価	臨床監査は、現在の医療水準がベストプラクティスや設定された基準に照らしてどのようなものであるかを理解し、質の改善につなげるために行われる。データは前向きに収集されることもあれば、後向きに収集されることもある。 サービス評価は、現在のケアを定義し判断するために行われる。	医療の質向上パートナーシップ は、 センチネル脳卒中全国監査プログラム(SSNAP) などの全国臨床監査プログラムを管理している。SSNAPは、イングランド、ウェールズ、北アイルランドにおける集学的脳卒中入院医療サービスの組織と提供の質を評価するために使用される。
一次データ収集 による観察コホ ート	1 つ以上の研究課題に答えるためにデザインされた伝統的な前向き研究。	英国バイオバンク は、患者の病歴と遺伝学に関するデータを収集している。健康アウトカムについては患者の記録とリンクしている。特定の研究課題のために設計されたのではなく、疫学研究を可能にするためである。 EMBRACE-I は、局所進行子宮頸部腫瘍に対してMRIを用いた画像誘導適応ブラキセラピーを受けた患者の局所腫瘍制御と罹患率を評価する多施設共同前向きコホート研究である。

健康調査、インタビュー、フォーカス・グループ	健康調査とは、調査を通じて、ある集団における健康と病気に関するデータを系統的に収集することである。集団の健康状態の傾向を把握したり、患者の医療体験を理解したりするなど、さまざまな目的がある。 インタビューやフォーカスグループは、患者の認識や経験などの質的データを収集するために行われる。	イングランド健康調査 は、イングランドにおける健康の傾向を測定するために毎年行われる代表的な世帯調査である。 患者チャリティ団体 Lipedema UK による 'Living with Lipedema'2021 年調査 は、脂肪浮腫患者の体験データを収集するものである。この調査は、脂肪浮腫のために美容整形以外の脂肪吸引やその他の治療を受けた患者の経験を評価するものである。
------------------------	--	--

表 4 ワクチン評価における TTE の利用状況

id	Ref	Country	Disease	Population	Intervention	Comparator	Outcome	Data	Adjustment	Results
1	Andersson, N.W., et al., Comparative effectiveness of bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA booster vaccines among adults aged ≥ 50 years in Nordic countries: nationwide cohort study. BMJ, 2023. 382: p. e075286.	北欧	Covid-19	50 歳以上 の成人	4 回目ワクチ ン接種	3 回目ワクチン 接種	入院、死 亡のリス ク	北欧 4 か国の 全国統計デー タ	プロベンシテイスコア で年齢、3 回目接種時 期をマッチング	4 回目は 3 回目に 比して入院・死亡 リスクの低下につ ながる。ワクチン 間に差は無し。

2	Butt, A.A., et al., Relative Vaccine Effectiveness of a Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Messenger RNA Vaccine Booster Dose Against the Omicron Variant. Clin Infect Dis, 2022. 75(12): p. 2161-2168.	USA	Covid-19	mRNA ワ クチンを 2 回接種した 感染のない 生存者	ブースター接 種	ブースター非接 種	感染、入 院、 ICU、死 亡のリス ク	米国退役軍人 データ	年齢、性別、人種、等 でマッチングして解析	ブースター接種の 感染予防効果は低 いが、入院・重症 化への効果は高い
3	Catala, M., et al., Observational methods for COVID-19 vaccine effectiveness	UK	Covid-19	SARS- Cov-2に 感染してお らず、ワク チン接種も 受けていな	ワクチン接種	ワクチン非接種	ワクチン の有効性	英国のプライ マリケア記録 [Clinical Practice Research DataLink	重複重み付け、逆確率 治療重み付け、傾向ス コア (PS) マッチン グの性能比較。場所、 年齢、先行観察時間、 地域別ワクチン接種	オーバーラップ加 重は最も良好であ り、欧州で承認さ れた最初の 2 つの COVID-19 ワクチ ンに関する過去の

research : an empirical evaluation and target trial emulation. Int J Epidemiol, 2024. 53(1).			い75 歳以上の成人				(CPRD) AURUM]	率、検査努力、および指標日で調整。	主要臨床試験を再現するものであった。
Chemaitelly, H., et al., Protection from previous natural infection compared with mRNA vaccination against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in Qatar: a retrospective	カタール	Covid-19	SARS-CoV-2 の一次感染（初感染）が証明された集団（自然感染コホート）	2 回目ワクチン接種	ワクチン非接種	再感染のリスク	カタールの全国連合データベース	性別、10 歳階級、国籍、合併症数、一次感染または初回ワクチン接種の時期でマッチング	SARS-CoV-2 の自然感染歴は、変異型にかかわらず、mRNA 一次シリーズのワクチン接種よりも低い発症率と関連していた。ワクチン接種は、過去の感染状況にかかわらず、感染および COVID-19 に関連した入院や死亡を予防した

cohort study. Lancet Microbe, 2022. 3(12): p. e944-e955.								めの最も安全で最 適な手段である。
Choi, M.J., et al., Comparative safety analysis of mRNA and adenoviral vector COVID-19 vaccines: a nationwide cohort study using an emulated target trial approach. Clin Microbiol Infect, 2023.								COVID-19 ワクチ ンの安全性プロフ ァイルには、特に 心筋炎や心膜炎、 ギラン・バレー症 候群において、ワ クチ ンラットフ ォームに依存した 顕著な差が認めら れた。しかし、 AESI の全体的リス クは両ワクチンブ ラットフォームと も低かった
5	韓国	Covid-19	ワクチンを 少なくとも 1 回接種し た 18~85 歳の成人	ChAdOx1 ワ クチン接種	mRNA ワクチ ン接種	有害事象 のリスク	国民健康保険 サービス (National Health Insurance Service) のデ ータベース	年齢、性別、医療利 用、併用薬剤の数、併 存疾患などでマッチン グ

	Dickerman, B.A., et al., Comparative effectiveness of third doses of mRNA-based COVID-19 vaccines in US veterans. Nat Microbiol, 2023. 8(1): p. 55-63.									
6		USA	Covid-19	重篤な Covid-19 のリスクが高い 18 歳以上の成人	BNT162b2 ワクチン 3 回目接種	mRNA-1273 ワクチン 3 回目接種	SARS-CoV-2 感染の証明、Covid-19 の症候性の証明、Covid-19 に関連した入院、ICU 入室、死亡	米国退役軍人 データ	3 回目の投与の暦日、2 回目の投与の暦月、年齢、性別、人種、居住地の都市性、地理的位置、過去 12 カ月間に実施された SARS-CoV-2 検査の回数でマッチング	mRNA-1273 ワクチンの 3 回目の投与のレジリエントでは、BNT162b2 ワクチンの 3 回目の投与のレジリエントと比較して、Covid-19 関連の転帰の 16 週間リスクが低いという証拠が得られた。
7	Dickerman, B.A., et al., Comparative Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273	USA	Covid-19	重篤な Covid-19 のリスクが高い 18 歳以上の成人	BNT162b2 ワクチン 2 回目接種	mRNA-1273 ワクチン 2 回目接種	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-	米国退役軍人 データ	暦日、年齢、性別、人種、居住地の都市性、地理的位置でマッチング	Covid-19 転帰の 24 週リスクは、mRNA-1273 または BNT162b2 のワクチン接種後に低かったが、リスク

Vaccines in U.S. Veterans. N Engl J Med, 2022. 386(2): p. 105-115.									は mRNA-1273 の方が BNT162b2 よりも低かった
						Cov-2) 感染、症候性 Covid-19、Covid-19 による入院、Covid-19 による集中治療室 (ICU) への入院、Covid-19 による死亡			

Gazit, S., et al., Hybrid immunity against reinfection with SARS-CoV-2 following a previous SARS- CoV-2 infection and single dose of the BNT162b2 vaccine in children and adolescents: a target trial emulation. Lancet Microbe, 2023. 4(7): p. e495-e505.									ハイブリッド免疫 は、小児および青 少年において、デ ルタ変異体または BA.1 および BA.2 オミクロン亜変異 体による再感染に 対して統計的に有 意な防御を与える が、BA.4 および BA.5 オミクロン亜 変異体に対しては 防御を与えないこ とが判明した。
8	イスラ エル	Covid-19	ワクチン未 接種の 5～ 16 歳の青 少年	ワクチン接種	ワクチン未接種	ワクチン の有効性	マッカビ・ヘ ルスケア・サ ービス (Maccabi Healthcare Services) : 臨床データも 利用可能	性別、社会経済的状 態、併存疾患（心血管 疾患、糖尿病、炎症性 腸疾患、がん）、前回 感染時の症状の有無、 前回の PCR 検査回数 （ゼロ時点で算出）を 調整	

Gazit, S., et al., The Incidence of SARS-CoV-2 Reinfection in Persons With Naturally Acquired Immunity With and Without Subsequent Receipt of a Single Dose of BNT162b2 Vaccine : A Retrospective Cohort Study. Ann Intern Med, 2022. 175(5): p. 674-681.									
9	イスラエル	Covid-19	SARS-CoV-2 感染の経験がある人	ワクチン接種	ワクチン未接種	SARS-CoV-2 に関連する感染、症候性疾患、入院、死亡	マッカビ・ヘルスケア・サービス (Maccabi Healthcare Services) : 臨床データも利用可能	人口統計学的特性、すなわち年齢、性別、社会経済的地位、およびコード化された地理的統計地域によってワクチンが与えられた。マッカビ変数には、肥満、心血管疾患、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病、がん、炎症性腸疾患、免疫抑制状態などの基礎疾患も含まれた。	過去に SARS-CoV-2 に感染した人は、その後の BNT162b2 ワクチンの単回接種により、再感染および COVID-19 に対する防御が追加された。それにもかかわらず、ワクチン接種がなくても再感染は比較的まれであった。

	Gravenstein, S., et al., Durability of immunity and clinical protection in nursing home residents following bivalent SARS-CoV-2 vaccination. medRxiv, 2023.	USA	Covid-19	最近の感染はないが SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のあるナースিংホーム入所者	ワクチン接種	ワクチン未接種	SARS-CoV-2 感染が確認されてから 30 日以内の死亡、または 14 日以内の入院、あるいはこれらの間隔での入院または死亡の組み合わせ	オハイオ州とロードアイランド州の地域老人ホームと 2 つの州の退役軍人ホームから入所者を抽出	初回ブースター論文、その後のワクチン接種および観察された人口統計学的データおよび診断データに関する先験的な経験に基づいて調整	2 価ワクチン接種後 6 ヶ月までは 2 価ワクチン接種によりかなりの予防効果が得られることが示唆された。しかし、この期間中に防御レベルは低下しており、6 ヶ月を経過することで、次の更新ワクチンが利用可能になる前に、感染に対する脆弱性が増す可能性がある。
--	---	-----	----------	--	--------	---------	---	--	--	---

Hanberg, J.S., et al., Effectiveness of a fourth dose of COVID-19 mRNA vaccine in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases using disease-modifying antirheumatic drugs: an emulated target trial. Lancet Rheumatol, 2024. 6(1): p. e21-e30.					SARS-CoV-2 感染であり、副次的転帰は重症 SARS-CoV-2 感染 (すなわち、陽性反応から-3~+14 日以内の入院または死亡)		電子カルテから得た年齢、性別、人種、民族を含む)、間質性肺疾患を含む併存疾患、および ICD-10 コードで定義された Charlson Comorbidity Index の全構成要素、喫煙歴、BMI を含むベースライン特性についてのプロペンティスコア	COVID-19 mRNA ワクチンの 4 回目の接種により、オミクロン時代に DMARDs を使用していた全身性自己免疫性リウマチ疾患患者の SARS-CoV-2 感染と重症 COVID-19 のリスクが減少した。
11	USA	Covid-19 (リウマチ患者)	全身性自己免疫性リウマチ疾患で DMARDs の処方を受ける患者	4 回目ワクチン接種	4 回目ワクチン接種なし	Mass General Brigham ヘルスケアシステムの観察データ		

	Hulme, W.J., et al., Challenges in Estimating the Effectiveness of COVID-19 Vaccination Using Observational Data. Ann Intern Med, 2023. 176(5): p. 685-693.	UK	Covid-19	英国の 70 歳以上の人	ワクチン接種	ワクチン未接種	ワクチン の有効性	OpenSAFELY-TPP データベース (英国の一般診療クリニックに登録された 2,400 万人のデータ)	年齢 (3 年以内)、予防接種合同委員会の年齢帯 (70~74 歳、75~79 歳、80 歳以上)、性別、地理的地域、臨床的脆弱性の指標を用いてマッチング	観察データ解析の異なるアプローチに基づく推定ワクチン効果のさらなる比較により、これらのアプローチの利点と欠点が明らかにになり、将来の公衆衛生緊急事態における迅速で確実な解析が促進されるであろう。
12	Ioannou, G.N., et al., Effectiveness of mRNA COVID-19 Vaccine Boosters Against Infection, Hospitalization, and Death: A	USA	Covid-19	少なくとも 5 ヶ月前に mRNA COVID-19 ワクチンを 2 回接種した成人	ブースター接種	ブースター非接種	SARS-CoV-2 感染、入院、死亡	米国退役軍人データ	VISN、年齢、Charlson Comorbidity Index (CCI) スコア、一次 COVID-19 ワクチンの種類、一次ワクチン接種終了日までマッチングし、さらにその他の	ブースター mRNA ワクチン接種は、オミクロン時代には死亡予防に高い効果を示し、投与後 4 ヶ月までの感染および入院予防には中等度の効果

Target Trial Emulation in the Omicron (B.1.1.529) Variant Era. Ann Intern Med, 2022. 175(12): p. 1693-1706.								共変量に関するプロベ ンシテイスコアマッチ ングも実施	を示した。SARS- CoV-2 感染の罹患 率と死亡率を抑え るためには、特に 合併症の多い患者 において、現在最 適とはいえないブ ースターワクチン 接種の普及を進め るべきである。
Ioannou, G.N., et al., Comparison of Moderna versus Pfizer- BionTech COVID- 19 vaccine outcomes: A target trial emulation study in the U.S.	USA	Covid-19	1 回の COVID-19 ワクチンを 接種した成 人	Moderna (mRNA- 1273) ワク チン接種	Pfizer- BionTech (BNT162b2) ワクチン接種	ワクチン の有効性	米国退役軍人 データ	暦週、VA 統合サービ スネットワーク、年齢 バケット、Charlson comorbidity index バケットによるマツチ ングとプロベンシテイ スコアマッチングを併 用	結論として、両ワ クチン群における 感染、入院、死亡 の絶対率は、どの ワクチンを接種し ても低かったが、 BNT162b2 と比較 して、mRNA- 1273 によるワクチ ン接種では、

Veterans Affairs healthcare system. EClinicalMedicine, 2022. 45: p. 101326.							SARS-CoV-2 感染 および SARS- CoV-2 関連入院の 割合が有意に低い ことが示唆され た。	
Ioannou, G.N., et al., COVID-19 Vaccination Effectiveness Against Infection or Death in a National U.S. Health Care System : A Target Trial Emulation Study. Ann Intern Med, 2022. 175(3): p. 352-361.	USA	Covid-19	退役軍人医 療制度でケ アを受けて いる人で、 1 回以上の COVID-19 ワクチンを 接種した成 人	ワクチン接種	ワクチン未接種	ワクチン の有効性 米国退役軍人 データ	年齢および Charlson Comorbidity Index (CCI) でのワッチン グとプロペンシテイス コアワッチングを併用	高齢で多様性に富 み、合併症の多い 集団において、 COVID-19 の感染 に対する VE はこれ までの報告よりか なり低かったが、 死亡に対する VE は 高かった。

	Kelly, J.D., et al., Comparative mRNA booster effectiveness against death or hospitalization with COVID-19 pneumonia across at-risk US Veteran populations. Nat Commun, 2023. 14(1): p. 2976.	USA	Covid-19	3 回のワク チン接種を 受けた成人	Moderna (mRNA- 1273) ワク チン接種	Pfizer- BioNTech (BNT162b2) ワクチン接種	死亡または Covid- 19 肺炎 入院	米国退役軍人 データ	プロペンチイスコア を用いた IPTW	COVID-19 肺炎に よる死亡または入 院のリスクは、 BNT162b2 ワクチ ンの代わりに mRNA-1273 ワク チンを 3 回接種し た高リスク集団で 低かった。
17	Kildegaard, H., et al., Effectiveness of the quadrivalent live attenuated influenza vaccine against	デンマ ーク	Influenza	2～6 歳の 小児	4 価弱毒生イ ンフルエンザ ワクチン (LAIV-4)	ワクチン未接種	インフルエ ンザによ る病院受 診、12 時間以上 のインフ ルエンザ	デンマークの 全国医療レジ ストリー	人口統計学的特徴およ びインフルエンザのリ スク群に応じてマツチ ング	低年齢児に広範な ワクチン接種スケ ジュールを実施し た場合、LAIV-4 が インフルエンザ関 連転帰に対して中 等度のワクチン効

influenza-related hospitalisations and morbidity among children aged 2 to 6 years in Denmark: a nationwide cohort study emulating a target trial. Lancet Child Adolesc Health, 2023. 7(12): p. 852-862.						関連入院を、副次アウトカムとして、呼吸器感染症、喘鳴・喘息による入院、抗生物質処方を評価			果を示すという試験エビデンスが裏付けられた。
--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------

Kishimoto, T., et al., Vaccination, regular exercise, and prevention of chronic lung disease reduce exacerbation of COVID-19 severity in northern Okinawa, Japan: A cross-sectional study. Environ Health Prev Med, 2023. 28: p. 73.							性別、年齢、病院受診年（2020 年、2021 年、2022 年：それぞれアルファ型、デルタ型、オミクロン型の変種が優勢）、予防接種回数、肥満度、喫煙習慣、併存疾患（高血圧、脂質異常症、糖尿病、慢性肺疾患、慢性腎疾患、心疾患、悪性腫瘍を含む）、免疫抑制状態による調整解析	COVID-19 重症度を増悪させる因子として性別、年齢、慢性肺疾患の併存を同定し、重症度を軽減させる因子として病院受診年、予防接種回数、定期的な運動が挙げられた。
18	COVID-19 severity in northern Okinawa, Japan: A cross-sectional study. Environ Health Prev Med, 2023. 28: p. 73.	日本	Covid-19	調査期間中に受診した COVID-19 患者	重症度に影響する背景因子の特定	—	重症度分類「中等症または重症」	沖縄県北部医師会病院で実施された。COVID-19 と診断された患者を対象とした横断研究

	Li, G., et al., Comparison of the Test-negative Design and Cohort Design With Explicit Target Trial Emulation for Evaluating COVID-19 Vaccine Effectiveness. Epidemiology, 2024. 35(2): p. 137-149.								VAヘルスケアシス テムからの豊富な 情報を用いた場 合、明示的標的試 験エミュレーショ ンを用いたコホー トデザインと試験 否定的デザインに よるワクチン効果 推定値は類似して いたが、限られた データセットを用 いた場合には正反 対の方向に乖離し た。交絡因子や他 の重要な変数に関 する十分な情報が あるわれわれのよ うな環境では、絶 対リスクの推定を 可能にし、効果推
19		USA	Covid-19	Covid-19 感染および ワクチン接 種歴のない 成人	BNT162b2 ワクチン接種	ワクチン接種な し	ワクチン の有効性	米国退役軍人 データ	ベースラインの暦日、 年齢、性別、人種、居 住区、喫煙の状態、 BMIなどでマッチング

								定値の解釈を容易にする原則的なアプローチとして、明示的標的試験エミュレーションを用いたコホートデザインが望ましいかもしれない。	
McConeghy, K.W., et al., Infections, Hospitalizations, and Deaths Among US Nursing Home Residents With vs Without a SARS-CoV-2 Vaccine Booster. JAMA Netw	USA	Covid-19	米国のナースングホーム入居者	SARS-CoV-2 ワクチンのブースター接種	接種なし	ワクチンの有効性	地域特別養護老人ホームと退役軍人健康管理局地域生活センターのデータ	各データベースに登録されている人口統計学的背景因子で、アラトカムとの関連が示唆されたものを選定し、IPTW に使用。	デルタ型とオミクロン型が循環していた時期に、米国の大規模な老人ホーム 2 施設でブースター接種を行ったところ、SARS-CoV-2 感染と入院のリスクが低下した。

	Open, 2022. 5(12): p. e2245417.									
	McConeghy, K.W., et al., Early Mortality After the First Dose of COVID- 19 Vaccination: A Target Trial Emulation. Clin Infect Dis, 2024. 78(3): p. 625- 632.	USA	Covid-19	18 歳以上 の成人	ワクチン接種	ワクチン未接種	死亡	米国退役軍人 データ	ベースラインの心血管 疾患の診断、年齢、前 年度のインフルエンザ ワクチン接種歴、30 日前の検査値、ホーム レス、アフリカ系アメ リカ人の人種、最近の 体重減少歴、糖尿病、 腎疾患、神経症状など を考慮した IPTW	COVID-19 に対す るワクチン接種 は、最初の 60 日間 の死亡リスクの低 下と関連していた が、統計学的有意 差はなかった。
22	Monteiro, H.S., et al., Impact of CoronaVac on Covid-19 outcomes of	ブラジ ル	Covid-19	60 歳以上 の成人	ワクチン接種	ワクチン未接種	Covid- 19に関 連した重 篤な転帰 (入院、	ブラジル・フ ォルタレザ市 のワクチン接 種とサーベイ ランスデータ	年齢、性別、居住地域 の人間開発指数のベ ースライン共変量につ いてマッチングされた	ワクチン納入の決 定的な遅れや有効 性試験の推定にお ける限られたエビ デンスにもかかわ

elderly adults in a large and socially unequal Brazilian city: A target trial emulation study. Vaccine, 2023. 41(39): p. 5742-5751.					ICU 入室、死亡)	に関する大規模な観察データベース		らず、CoronaVac が高齢者の Covid-19 による死亡や重篤な罹患の予防に貢献したことを示している	
Rosen, J.B., et al., JYNNEOS post-exposure prophylaxis against mpox: Challenges using real-world outbreak data. Vaccine, 2024.	USA	mpox	mpox 症例患者に曝露された人	JYNNEOSTM ワクチン接種	接種なし	最後の曝露から症状発現までの期間 (潜伏期間)	ニューヨーク州 (NYS) 電子臨床検査報告システム (ECLRS)	曝露リスクおよび人種 / 民族で調整	ニューヨークでの PEP までの時間と観察された潜伏期間が相まって、従来の方法では PEP の有効性が過大評価された。 標的試験のエミュレーションでは、サンゾルサイズが小さいため信頼区間が広

42(3): p. 548-555.								くなくなったが、不死時間/バイアスは回避された。これらの評価結果は、PEPの有効性の信頼できる推定値として使用することはできないが、今後の評価において重要な方法論的考察を示すものである。
Shioda, K., et al., Comparative effectiveness of alternative intervals between first and second doses of the mRNA	USA	Covid-19	mRNA COVID-19 ワクチンを 少なくとも 1回接種した人	1回目と2回 目の投与感覚 の違い	—	SARS- CoV-2 感 染	米国ジョージ ア州の電子カルテデータ	人口統計学的特徴（年齢、性別、人種、民族性）、居住地の保健所地区、ワクチン接種前の COVID-19 感染の報告の有無などを調整
24								2回目の接種時期を約 1～2 週間遅らせることで、特にファイザー・バイオンテックワクチンの場合、長期的に SARS-CoV-2 感染のリスクを低減

COVID-19 vaccines. Nat Commun, 2024. 15(1): p. 1214.								できる可能性がある。複数回接種キャンペーンの評価は、アラトブレイクの進展に伴いつクチンの有効性を示す証拠を提供するため、早期に定期的に実施すべきである。	
Tran, V.T., et al., Efficacy of first dose of covid-19 vaccine versus no vaccination on symptoms of patients with long covid: target trial emulation based	フランス	Covid-19	SARS-Cov-2 感染が確定または疑われ、症状が発症後 3 週間以上持続し、ペースライン時に少なくとも	ワクチン接種	ワクチン未接種	Long-covid の数、寛解割合など	ComPaRe long covid cohort: フランスにおける長期の covid 患者を対象とした全国規模の e-コホート	性別；年齢；教育レベル（中等教育後 2 年以上-高学歴 vs 低学歴）；合併症の数などを考慮したプロペンジティスコアマッチング	COVID-19 のワクチン接種により、感染症状が持続している患者において、症状の重症度が軽減され、120 日後の患者の社会生活、職業生活、家庭生活に対する長期 COVID

on ComPaRe e-cohort. BMJ Med, 2023. 2(1): p. e000229.			1 つの症状が Long-Covid に起因すると報告された患者					の影響が軽減された。
Wei, J., et al., Comparative effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccines against COVID-19. BMC Med, 2023. 21(1): p. 78.	UK	Covid-19	COVID-19 ワクチンを少なくとも 1 回接種した人	BNT162b2 (ファイザー・バイオンテック) 接種	ChAdOx1 nCoV-19 (オックスフォード・アストラゼネカ) 接種	IMRD における SARS-CoV-2 感染の確定診断、COVID-19 による入院、COVID-19 による死亡	年 年齢、性別、Townsend Deprivation Index、地理的位置、人種、体格指数 (BMI)、ライフスタイル要因 (アルコール使用や喫煙状況など)、指標日以前過去 1 年間のインフルエンザ ワクチン接種歴、指標日以前の併存疾患で調整、プロペンシティスコアを使用	RS-CoV-2 感染と COVID-19 による入院に対して、BNT162b2 ワクチンは ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンよりも有効であると思われるが、COVID-19 による死亡に対しては有効ではなかった。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kohli M, Masch io M, Lee A, Ig arashi A.	Projections of the inc idence of COVID-19 in Japan and the po tential impact of a F all 2023 COVID-19 v accine.	Vaccine	42(9)	2282-2289	2024
Saito N, Igaras hi A, Morimoto K, et al.	Effectiveness of mRN A COVID-19 vaccine s against symptomat ic SARS-CoV-2 infect ions during the SAR S-CoV-2 Omicron B A.1 and BA.2 epide mic in Japan: vaccin e effectiveness real-ti me surveillance for SARS-CoV-2 (VERS US).	Expert Rev Vaccines.	42(9)	288-298	2023

