

妊婦への RSVpreF ワクチン接種及びモノクローナル抗体(Nirsevimab)による乳児の

RSV 感染予防の経済評価

近藤正英、星淑玲、大久保麗子
庄野あい子

(筑波大学医学医療系 保健医療政策学・医療経済学)
(昭和薬科大学 公衆衛生学)

【研究要旨】

【背景と目的】

乳児早期に生じる下気道疾患の最も一般的な原因は Respiratory syncytial virus (RSV) であり、1 歳までに約 50～70%が、2 歳までにはほぼ 100%が RSV に少なくとも 1 度は感染する。RSV 感染症には特効薬がなく、治療は基本的には対症療法のみであり、臨床上・公衆衛生上のインパクトは大きいと言われている。近年、RSV 感染症から乳幼児を守るための 2 つの製剤が使用可能になった。乳幼児用ニルセビマブ(抗 RSV ヒトモノクローナル抗体製剤)と妊婦用組換えサブユニット RSV プレフュージョン F3 (RSVpreF) ワクチン(妊娠中に胎盤を通して胎児に移行する抗体により、乳児を RSV 関連疾患から守ることができる)である。2024 年両製剤とも本邦で承認された。本研究は、乳幼児の RSV 関連疾患防御のために RSVpreF とニルセビマブを用いた接種プログラムを本邦で実施した場合の経済評価を行い、意思決定に資することを目的とする。

【方法】

費用効果分析の手法を用いて、4 つの代替戦略(対 Status quo(現状ハイリスク乳児に対する palivizumab による標準治療の状況)の増分費用効果比(ICER, incremental cost-effectiveness ratio), すなわち、追加的な 1 質調整生存年(QALY, quality adjusted life year)獲得当たりの費用を求め、代替戦略の効率性について検討を行った。モデルに使用される遷移確率などの疫学データおよび罹患時の治療費は国内の文献から、ワクチン効果と健康状態を示す効用値は国外の文献から、それぞれ引用した。1 回あたりの接種費用は RSVpreF とニルセビマブでそれぞれ ¥33,000 と ¥70,000 とした。

【結果】

Status quo と比較した結果、妊婦への季節性 RSVpreF 接種(RSVpreF_seasonal)、妊婦への通年 RSVpreF 接種(RSVpreF_year round)、乳幼児へのニルセビマブ接種(Nirsevimab)および Combination(RSVpreF_seasonal と Nirsevimab 両戦略の組み合わせ)の ICER はそれぞれ、¥5,103,257、¥9,945,896、¥30,352,411、¥20,095,214/QALY であった。費用対効果の基準値である ¥5,000,000/QALY (WTP, Willingness-to-pay) を ICER がわずかに上回った RSVpreF_seasonal に対する一元感度分析では、入院費用、接種費、入院率、ICU 治療後の死亡確率などのわずかな変動で ICER は WTP を下回ることが示された。

【考察】

四つの代替接種戦略のベース・ケースの ICER は全て支払い意思額(500 万円/QALY)を上回ったが、妊婦に対する季節性 RSVpreF ワクチンの接種費用が 1 回あたり 3.2 万円であれば、接種は費用対効果に優れることが示唆された。

A. 研究目的

乳児早期に生じる下気道疾患の最も一般的な原因は Respiratory syncytial virus (RSV) であり、生まれて最初の一年間で 50~70%の児が、2歳までにはほぼ 100%の児が RSV に少なくとも 1度は感染する[1-4]。また、RSV による肺炎や細気管支炎などの下気道症状は、ほとんどの場合は 3歳以下にみられ、入院事例のピークは月齢 2~5 か月と報告されている。RSV 関連感染症には特効薬がなく、治療は基本的には対症療法のみであり、臨床上・公衆衛生上のインパクトは大きいと言われている[1-4]。流行は通常急激な立ち上がりみせ、2~5 か月間持続する[5]。1998年、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体 (mAb) である Palivizumab は、“Prevention of severe LRTI diseases caused by RSV infection in pediatric patients at high risk of RSV infection”の適応で米国において承認された。以来、我が国を含め 45 カ国以上で承認・使用されている[6-7]。しかし、シーズン前からの投与とシーズン中の月 1回の投与が必要であるため、社会的・経済的負担が大きいと言われている[8]。近年、RSV 感染症から乳幼児を守るための 2つの受動的免疫製剤が使用可能になった。一つは、乳幼児用ニルセビマブ (Palivizumab と同様、mAb であるが、半減期が長く、接種は 1回で済むため、ワクチンのように介入として用いることが可能)、もう一つは、妊婦用組換えサブユニット RSV プレフュージョン F3 (RSVpreF) ワクチン (妊娠中に胎盤を通して胎児に移行する抗体により、乳児を RSV から守ることができる) である。複数の高所得国や地域で、これらの製剤の単体または組み合わせを用いた乳児の RSV 関連疾患防御プログラムが推奨または実施され始めた。例えば、英国は、2024年 9月 1日から世界で初の妊婦 RSVpreF ワクチン接種プログラムをスタートさせた[9]。オーストラリアの一部の州は、小児に対するニルセビマブ接種プログラムの無料化を発表した(2024年 6月 26日)[10]。米国では、2023年 9月 22日に、予防接種実施諮問委員会 (ACIP) が Vaccines for Children Program における RSVpreF ワクチンの使用を承認した[11]。ニルセビマブまたは RSVpreF による乳児の RSV 関連疾患防御の value for money に関する経済評価は複数報告されているが、結果は一貫していない[12-17]。

本邦において、RSVpreF は 2024年 1月に、ニルセビマブは 2024年 3月に承認された。本研究は、これらの製剤が定期接種スケジュール組み入れられる可能性を考え、両製剤の単独または組み合わせ使用

の効率性を検討し、結果を意思決定に資することを目的とする。

B. 研究方法

本研究は費用効果分析の手法を用いて、支払い者の視点から 4つの接種戦略を設定し、現状 (status quo) と比較し、増分費用効果比 (ICER, incremental cost-effectiveness ratio)、すなわち、追加的な 1効果獲得当たりの増分費用を求め、各戦略の効率性を検討した。効果の指標は「質を調整した生存年 (QALY, Quality adjusted life year)」を用いたため、ICER は追加的に 1QALY 獲得するための費用となる。分析は支払者の立場 (国、自治体、被接種者、患者、第三者支払者を含む) から行った。

研究は、文献レビュー、接種戦略の設定、モデルの構築、データの収集・推計、増分費用効果比の推定、感度分析、の順に行った。

本研究は公表された学術論文や公的統計資料から必要なデータを二次的に取扱い、特定個人を対象としたものではないため倫理規定上は特別な審査は不要と考える。

1) 文献レビュー: 医学中央雑誌, 厚生労働科学研究成果データベース, 政府統計資料, Medline, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database, The NHS Economic Evaluation Database を使って行った。

2) RSV シーズンと接種戦略: 本邦における RSV 感染は秋から冬にかけて発生してきたが、2017年以降、RSV 感染の流行シーズンは夏と秋にシフトしていると報告されている[18]。本研究では RSV サーベイランス・データ(2021)に基づき、RSV シーズンを 4月から 9月と定義する[19]。4つの代替戦略は下のように設定した。これらの代替戦略を、Status quo (現状ハイリスク乳児に対する palivizumab による標準治療の状況) と比較した。各戦略の対象者及び接種スケジュールは図 1 に示す。

① RSVpreF_year round strategy: 妊婦を対象とした通年 RSVpreF 接種戦略である。

② RSVpreF_seasonal strategy: 妊婦を対象としたシーズン中の RSVpreF 接種戦略である。

③ Nirsevimab strategy: 流行期に出生した児には出生月に、流行期以外に出生した児には次のシーズンが始まる月に、ニルセビマブを投与する戦略である。

④ Combination strategy: 上述 RSVpreF_seasonal strategy と Nirsevimab strategy を組み合わせたストラ

テジーである。RSV シーズン中に出産予定の妊婦は RSVpreF を接種する。母親が RSVpreF ワクチンを未接種の場合、児は Nirsevimab strategy の接種スケジュールに従って接種する。

なお、妊婦接種に関しては下記の仮定を設けた。1) ワクチン接種の適応は妊娠 24~36 週であるが、より高いワクチン効果を確保するために、妊娠 28~36 週に接種すると仮定する[20]。2) 抗体の胎盤移行を考え、出産 2 週間前に接種を受けると仮定する[18]。3) モデルを単純化するため、すべての妊娠は単胎であると仮定する(日本では多胎妊娠は約 1%程度 [19])。

3) モデルの構築: モデルは判断樹モデルとマルコフ・モデルから構成される。全ての戦略は判断樹モデルからスタートする。年間分娩に占める各月の分娩の割合及び死産の割合は、人口動態調査から引用した[20]。妊婦の RSVpreF 接種率は、H1N1 一価ワクチン接種率に基づき 70%とし[21]、児のニルセビマブ接種率は、小児の定期接種率に基づき 98%とした[22]。この仮定に従えば、Combination strategy ではワクチン未接種の母親(全体の 30%)から生まれた児の 98%がニルセビマブを受け、残りの 2%はニルセビマブを受けないことになる。すなわち、出生児コホートの 6%は母親が RSVpreF 未接種かつ児自身もニルセビマブ未接種となる。ニルセビマブの投与量は、生後 2 ヶ月未満(平均体重 5kg 未満)の乳児に 50mg、生後 2 ヶ月以上(平均体重 5kg 以上)の乳児に 100mg とした[23]。Status quo の接種率は妊婦と児のどちらも 0%とした。判断樹モデルでは、対象コホートの児がワクチン接種(母親または児自身)の有無で分岐され、その後はそれぞれマルコフ・モデルに続く。マルコフ・モデル(図 2)では、母親または児の接種状況にかかわらず、4 つの健康状態で構成した。①RSV 関連疾患なし。②RSV 関連疾患により外来治療を受け、のち回復する。③RSV 関連疾患により入院治療を受け、のち回復する。④RSV 関連疾患で入院治療を受け、のち死亡する。各健康状態の確率は研究データに基づいて推定した。1マルコフ・サイクルは 1 か月とし、児が 12 か月になるまでモデルを回した。生存した児は平均寿命まで生きると仮定する[24]。両製剤の臨床使用期間が短く接種関連の有害事象の調査は現在も継続中であるため[25-26]、有害事象は組み入れなかった。モデルは TreeAge Pro ソフトウェア(TreeAge, Inc, Williamstown, MA)を用いて作成した。将来に発生する費用と獲得する QALY の現在価値へ換算時

の割引率は 3%を用いた。

4) データの収集と推計: 月別・月齢別 RSV 関連疾患(外来・入院)の遷移確率は、Kobayashi ら[27]が報告した月齢階級別罹患率及び、厚生労働省 2023-24 年感染症サーベイランス(NESID)の月別・月齢別 RSV 症例分布データ[28]を用いて推定した。入院患児のうち、ICU 治療および人工呼吸器(IMV)が占める割合は、それぞれ 0.2%~23.5%(月齢別)及び 0.02%~8.0%(月齢別)であり[29]、ICU 治療を受けた患児のうち 12.8%が死亡すると仮定した[30]。再罹患は 1 回目の罹患回復から 3 ヶ月後に起こると仮定し、2 回目の罹患確率は 7.8%とした[30]。両製剤の RSV 関連外来/入院受診抑制効果は海外の文献から引用した。効果は 6 ヶ月間持続すると仮定した[31-33]。QALY の計算に必要な効用値は海外の研究から引用した[34]。1 回あたりの接種費用は RSVpreF が ¥33,000 (ネット調査値)、Nirsevimab が ¥70,000 (海外の価格を参考に設定した。50mg と 100mg 両方向同値)とした。RSV 関連疾患の治療費は先行研究から引用した[35]。すべての変数を表 1 に示す。

5) ICER の推定:

$$\text{ICER} = (\text{Cost alternative strategy} - \text{Cost status quo}) \div (\text{QALY alternative strategy} - \text{QALY status quo})$$

6) 感度分析: モデルの安定性と各パラメーターの結果に対するインパクトを見るために一元感度分析を行った。分析に用いた上限値と下限値は、費用データはベース・ケース±50%を、その他のパラメーター(遷移確率・効用値・効果)はベース・ケース±20%を用いた。

C. 研究結果

ベース・ケース分析の結果を表 2 に示す。Status quo と比較した各戦略の増分効果は RSVpreF_Seasonal, RSVpreF_Year-round, Combination, Nirsevimab の順で、それぞれ 0.00185 QALYs, 0.00204 QALYs, 0.00256 QALYs, 0.00211 QALYs であった。全ての戦略において、RSV 関連疾患の治療費の減少が見られたが、減少された治療費は接種コストを相殺できないため、費用節約(cost-saving)ではなかった。増分費用は、それぞれ 9,457 円, 20,255 円, 51,481 円, 64,172 円であった。増分費用と増分効果から求めた ICER は、それぞれ 5,103,257 円, 9,945,896 円, 20,095,214 円, 30,352,411 円/QALY であった。Nirsevimab strategy は Combination strategy に対して劣位であった(すなわち、増分効果が小さい、増分費用が大きい)。

RSVpreF_Seasonal の ICER(¥5,103,257/QALY)は支払い意思額(willingness-to-pay, WTP, ¥5,000,000/QALY gained)をわずかに上回り, その他の3つの戦略の ICER は WTP を大きく上回った。

一元感度分析の結果を図3に示す。全ての戦略において, ICERをベース・ケースから±100万円/QALY以上変化させた変数は5つ(各戦略共通)あり, Combination strategy では更に2つの変数を加えた。ICER を最も大きく変動させた変数は入院患者の割合であり, ベース・ケースの-50%の入院割合で求めた各戦略の ICER は, RSVpreF_seasonal, RSVpreF_year-round, Combinatio, Nirsevimab の順で¥11,272,797, ¥20,808,051, ¥4,082,377, 61,266,153/QALY gained であった。RSVpreF_seasonal strategy で上述した5つの変数それぞれに対して行った閾値分析(ICERが500万ドル/QALYに下回る値を求める)の結果, それぞれの閾値は下記の通りであった。1)ケースあたりの入院費用がベース・ケースの1.1倍以上, 2)RSVpreFの接種費用が32,000円以下, 3)RSVpreFの入院患者減少効果がベース・ケースの1.03倍以上, 4)ICU治療後死亡の確率がベース・ケースの1.03倍以上, 5)入院確率がベース・ケースの1.2倍以上。

D. 考察

本研究は, 2024年に承認されたRSVpreF及びニルセビマブ両製剤を小児RSV関連疾患の防御に用いた場合の効率性を検討した。費用効果分析の手法を用いて現状のプログラムなしと比較し, 4つの代替戦略の ICER(1QALY獲得あたりの費用)を求めた。1QALY獲得当たり500万円の支払い意思額(WTP)を基準に, 代替戦略の効率性を検討した結果, RSVpreF_seasonal strategy の ICER (¥5,103,257/QALY)はWTPよりわずかに上回り, その他の3つの戦略の ICER は1千万~3千万/QALYで, WTPの2~6倍であった。一元感度分析ではRSVpreFの接種費用の¥1,000減, または, 入院確率/ICU治療後の死亡確率の1.2倍/1.03倍増で ICER はWTPを下回る可能性が示され, RSVpreF_seasonal strategy が費用効果的であることが期待できる。

Nirsevimab strategy はCombination strategyと比較して, QALYの獲得が少なく費用が高いため, 対Combination strategyは劣位であった。その理由は以下のように考えられる。1)Combination strategyは,

70%の児が母子免疫によって生後1日目から免疫効果が期待でき, 残り30%では母親未接種児のうちの98%が生後にニルセビマブを受け(すなわち, 99.4%の児が母子免疫またはニルセビマブによるRSV疾患の防御が期待できる)に対し, Nirsevimab strategyはすべての児のうちの98%がニルセビマブ接種であり, 効果は接種2週間後に現れる。2)ニルセビマブの接種費用はRSVpreFの2倍強である。

乳幼児のRSV関連疾患の防御を目的として妊婦に対するRSVpreF接種または乳幼児に対するニルセビマブ接種の費用効果分析(CEA)は海外で多数報告されており, 本研究では2023~2024年にジャーナルに掲載された高所得国からの先行研究をレビューした[12-17]。6つの先行研究(計11のCEA)のうち, 2つの研究はワクチン接種費用に固定値を用いて分析を行い, 残りの4つの研究(計9CEA)は, ICERがそれぞれの国または地域のWTPを下回る接種費用の閾値を探る研究であった。各先行研究の対象集団は, いずれも妊婦, または新生児・乳児であったが, 更にリスクのレベルや妊娠週数に分けたものもあった。モデルでは動的モデル(1研究)[13], 離散事象シミュレーションモデル(1研究)[16], 静的モデル(4研究, 計9CEA)の3種類が見られた。ほとんどの研究は, 乳児(0~12ヵ月未満)を3~5または12の階級に分け, 階級別罹患率を用いた。RSV感染後の疾病モデルはほぼ同じであり, 外来(診察または救急外来), 入院(ICUを含むかどうか)と死亡であったが, 2つの先行研究は, さらに長期的な健康アウトカム(喘息など)をモデルに組み込んでいた[14,16]。長期的なヘルスアウトカムの組み入れはより小さいICERをもたらすと考えられる。

本研究には限界がある。第一に, 引用したRSV関連疾患(外来及び入院)の罹患率は下気道感染(LTRI)に限ったものではない(効果を報告した研究論文のエンドポイントはRSV-associated lower respiratory tract illnessである)。入院症例におけるRSV関連LTRIの割合は91.6%と報告されていることから[41], ICERは推定値より大きい可能性は否めない。第二に, 喘息などの長期アウトカムの発生が不明であるため, モデルには組み入れなかった。これらの長期ヘルスアウトカムの組み入れによってICERは推定値より小さくなる可能性は否定できない。第三に, 接種関連の有害事象の調査は現在も継続中であるため, 有害事象は組み入れなかった。妊娠24~36週の妊婦を対象とした臨床試験では, RSVワクチン接

種者では、プラセボと比較して早産が多いことが指摘されている。有害事象の組み入れによって、ICERは推定値より大きくなるであろう[42]。

E. 結論

支払い意思額(WTP)が500万/QALYとした場合、季節性RSVpreF strategyは概ね好ましい結果であった。Combination strategyは代替案の中で最も高いQALYを獲得したが、ICERがWTPを大きく上回り、費用対効果は優れなかった。疫学データには不確実性が伴うため、新たなエビデンスが得られた場合には、経済評価の再分析が必要である。

参考文献

- 1) WHO. Guidelines on the quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines, Annex 2, TRS No 1024
- 2) Li Y, Wang X, Blau DM, et al.; Respiratory Virus Global Epidemiology Network; Nair H; RESCEU investigators. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 May 28;399(10340):2047–2064.
- 3) NIID. Respiratory syncytial virus infection, January 2014–September 2018. *IASR Vol. 39* p207–209: December, 2018. <https://www.niid.go.jp/niid/en/iasren/865-iasr/8491-466te.html>
- 4) Kobayashi Y, Togo K, Agosti Y, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in Japan: A nationwide claims database analysis. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1):e14957.
- 5) IDWR 2004年第22号
- 6) Simoes EA, Groothuis JR. Respiratory syncytial virus prophylaxis—the story so far. *Respir Med*. 2002 Apr;96 Suppl B:S15–24.
- 7) Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*. 1998 Sep;102(3):531–7.
- 8) Yu T, Padula WV, Yieh L, Gong CL. Cost-effectiveness of nirsevimab and palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants 29–34 6/7 weeks' gestation in the United States. *Pediatr Neonatol*. 2024 Mar;65(2):152–158.
- 9) A national respiratory syncytial virus (RSV) vaccine programme protecting infants and elderly people will save lives in the UK. <https://www.gov.uk/government/news/national-rsv-vaccination-programme-announced>
- 10) Evaluation of and expected access to new RSV vaccines and long-acting monoclonal antibody (mAB) in Australia as at 13 September 2024. <https://ncirs.org.au/sites/default/files/2024-09/Evaluation%20and%20expected%20access%20to%20new%20RSV%20vaccines%20and%20long-acting%20monoclonal%20antibody%20%28mAB%29%20in%20Australia%20as%20at%2013%20September%202024.pdf>
- 11) CDC Newsroom. Press Release. September 22, 2023. CDC recommends new vaccine to help protect babies against severe respiratory syncytial virus (RSV) illness after birth. <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/p0922-RSV-maternal-vaccine.html#print>
- 12) Álvarez Aldean J, Rivero Calle I, Rodríguez Fernández R, et al. Cost-effectiveness Analysis of Maternal Immunization with RSVpreF Vaccine for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Among Infants in Spain. *Infect Dis Ther*. 2024 Jun;13(6):1315–1331.
- 13) Hodgson D, Wilkins N, van Leeuwen E, et al. Protecting infants against RSV disease: an impact and cost-effectiveness comparison of long-acting monoclonal antibodies and maternal vaccination. *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Jan 8;38:100829.
- 14) Kieffer A, Beuvelet M, Moncayo G, et al. Disease Burden Associated with All Infants in Their First RSV Season in the UK: A Static Model of Universal Immunization with Nirsevimab Against RSV-Related Outcomes. *Infect Dis Ther*. 2024 Oct;13(10):2135–2153. doi: 10.1007/s40121-024-01037-7. Epub 2024 Sep 5. PMID: 39235703; PMCID: PMC11416453.
- 15) Gebretekla GB, Yeung MW, Ximenes R, et al. Cost-effectiveness of RSVpreF vaccine and nirsevimab for the prevention of respiratory

- syncytial virus disease in Canadian infants. *Vaccine*. 2024 Aug 30;42(21):126164.
- 16) Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, et al. Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. *Lancet Reg Health Am*. 2023 Nov 9;28:100629.
 - 17) Getaneh AM, Li X, Mao Z, et al. Cost-effectiveness of monoclonal antibody and maternal immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in infants: Evaluation for six European countries. *Vaccine*. 2023 Feb 24;41(9):1623-1631.
 - 18) 日本産科婦人科学会. RS ウイルス母子免疫ワクチン(アブリスボ®筋注用)を接種した妊婦への注意点. https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20240627_kaiin.pdf
 - 19) Ministry of Health, Labour and Welfare. Vital statistics of Japan 2023. Health and Welfare Statistics Association, Tokyo. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei23/index.html>
 - 20) Ministry of Health, Labour and Welfare. Vital statistics of Japan 2023. Health and Welfare Statistics Association, Tokyo. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei23/index.html>
 - 21) Nakai A, Saito S, Unno N, Kubo T, Minakami H. Review of the pandemic (H1N1) 2009 among pregnant Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res* 2012 ; 38(5):757-62.
 - 22) 定期の予防接種実施者数 <https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>
 - 23) 平成 22 年乳幼児身体発育調査報告書(概要)資料1
 - 24) Ministry of Health, Labour and Welfare. The 22th life tables. Health and Welfare Statistics Association, Tokyo (2012)
 - 25) Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2024 Aug;24(8):817-828. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00215-9. Epub 2024 Apr 30. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2024 Jul;24(7):e419.
 - 26) Vaccine Safety Datalink. <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-06-26-28/03-RSV-Mat-Peds-Moro-508.pdf>]
 - 27) Kobayashi Y, Togo K, Agosti Y, McLaughlin JM. Epidemiology of respiratory syncytial virus in Japan: A nationwide claims database analysis. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1):e14957.
 - 28) 国立感染症IDWR速報データ2024年第6週
 - 29) Goto S, Ispus G. LATE-BREAKING ABSTRACT: Evaluation on RSV disease burden in Japanese Children using a nationwide claims database. *European Respiratory Journal* 2016; 48(suppl 60): PA1324; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA1324>
 - 30) Nagasawa K, Ishiwada N. Disease burden of respiratory syncytial virus infection in the pediatric population in Japan. *J Infect Chemother*. 2022 Feb;28(2):146-157.
 - 31) Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1451-1464.
 - 32) Lassoued Y, Levy C, Werner A, Assad Z, Bechet S, Frandji B, Batard C, Sellam A, Cahn-Sellem F, Fafi I, Lenglard L, Aupiais C, Basmaci R, Cohen R, Ouldali N. Effectiveness of nirsevimab against RSV-bronchiolitis in paediatric ambulatory care: a test-negative case-control study. *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Jul 23;44:101007.
 - 33) Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2024 Aug;24(8):817-828.
 - 34) Roy, Lilla MC. Deriving health utility weights for

infants with Respiratory Syncytial Virus (RSV).

University of British Columbia.

Thesis/Dissertation.

- 35) Igarashi, A., Togo, K., Kobayashi, Y., Kamei, K., Yonemoto, N., & Ishiwada, N. (2023). Inpatient and Outpatient Costs Associated with Respiratory Syncytial Virus in Japanese Infants and Older Adults. *Future Virology*, 18(10), 643-657.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
- 1) 近藤正英、星淑玲、大久保麗子: HPV ワクチンの男性への接種の費用効果分析、第 83 回日本公衆衛生学会総会。札幌 2024.10.29-3

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 各種変数

Variables	Values
Percentage of births by month;%	
January through December	7.98, 7.39, 8.14, 7.90, 8.16, 8.08, 8.55, 9.26, 9.09, 8.77, 8.21, 8.48
Perinatal death rates (per 1 000 total births)	3.274
Percentage to uptake RSVpreF/Nirsevimab	70%/8%
Probabilities of receiving outpatient treatment due to RSV infection by month and by age (per 1000 person on years)	
January through December	
age<2 month	0, 0, 8.14, 28.48, 40.69, 52.90, 97.66, 56.97, 32.55, 4.07, 0, 0
2≤age<5 month	0, 0, 16.05, 56.16, 80.23, 104.30, 192.55, 112.32, 64.18, 8.02, 0, 0
5≤age<11 month	0, 0, 14.86, 52.12, 74.46, 96.80, 178.71, 104.25, 59.57, 7.45, 0, 0
age≥11 month	0, 0, 10.23, 35.81, 51.15, 66.50, 122.77, 71.62, 40.95, 5.12, 0, 0
Probabilities of receiving inpatient treatment due to RSV infection by month and age (per 1000 person year)	
January through December	
age<2 month	0, 0, 5.74, 20.08, 28.69, 37.30, 68.86, 40.17, 22.95, 2.87, 0, 0
2≤age<5 month	0, 0, 5.15, 18.04, 25.77, 33.50, 61.85, 36.08, 20.62, 2.58, 0, 0
5≤age<11 month	0, 0, 2.78, 9.75, 13.92, 18.10, 33.42, 19.49, 11.14, 1.39, 0, 0
age≥11 month	0, 0, 2.15, 7.54, 10.77, 14.00, 25.85, 15.08, 8.62, 1.08, 0, 0
Percentages of ICU* admission and MIV** among hospitalised patients by aged	
Age 0~12 month, respectively	
ICU	23.5, 3.0, 1.0, 0.2, 0.5, 1.0, 0.5, 1.0, 0.1, 0.5, 0.2, 1.0
MIV	8.0, 4.0, 2.5, 1.5, 1.0, 1.0, 1.0, 1.0, 0.2, 0.2, 0.5, 0.2, 1.5
12<Age<24, 24≤Age<36, 36≤Age<48 months	
ICU	0.3, 0.5, 0.7,
MIV	0.5, 1.0, 1.0
Percentage of death among ICU admission patient	12.8%
Percentage of death among hospitalised (withou ICU admission) patient	
Efficacy and effectiveness	
RSVpreF	
To reduce the probablity of hospital admission as sociated with RSV (~90day/91day~)	57.1%/ 51.3%
To reduce the probablity of hospital admission as sociated with RSV (~90day/91day~)	81.8%/ 61.4%
To reduce the probablity of ICU associated with RSV (~90day/91day~)	81.8%/ 61.4%
Nirsevimab	
To reduce the probability or outpatient associated with RSV	79.7%
To reduce the probablity of hospital admission as sociated with RSV	82.0%
To reduce the probablity of ICU admision associated with RSV	86.9%
Utility weights/disease day	
no RSV disease	
outpatient	0.84/7days
hospitalisation	0.59/10days
hospitalized with ICU/intubate	0.38/12days
death	0
Costs Abrysvo vaccination cost	¥33,000
Costs of Nieawvimab 5mg/10mg	¥70,000
Costs for disease treatment (outpatient/hospitalised) percasa	
Outpatient/ Hospialised	0m ¥7007/ ¥601980
	1m ¥9572/ ¥387008
	≥2m ¥10874/ ¥358595

*Intensive care unit. **mechanical invesive ventiation (MIV)

表 2. 費用効果分析の結果

Strategy	Costs (¥)	Incremental costs (¥)	Effectiveness (QALY)	Incremental Effectiveness (QALY)	ICER* (¥/QALY)
Status quo	6,596	-	31.46144	-	
RSVpreF_seasonal	16,053	9,457	31.46329	0.00185	5,103,257
RSVpreF_year round	26,851	20,255	31.46348	0.00204	9,945,896
Combination	58,077	51,481	31.46400	0.00256	20,095,214
Nirsevimab	70,768	64,172	31.46355	0.00211	30,352,411

*Incremental cost-effectiveness ratio

図 1. 接種ストラテジー及び接種スケジュール

strategy	Month of birth											
	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
1) RSVpreF_seasonal	pregnant women gestational age 28-36 week receive RSVpreF											
2) RSVpreF_year round	pregnant women gestational age 28-36 week receive RSVpreF											
3) Nirsevimab	Receive in March		Receive in the birth month of birth						Receive in next year March			
4) Combination	pregnant women gestational age 28-36 week receive RSVpreF											
	Receive in March		Receive in the birth month of birth						Receive in next year March			

* born to mothers who did not receive RSVpreF

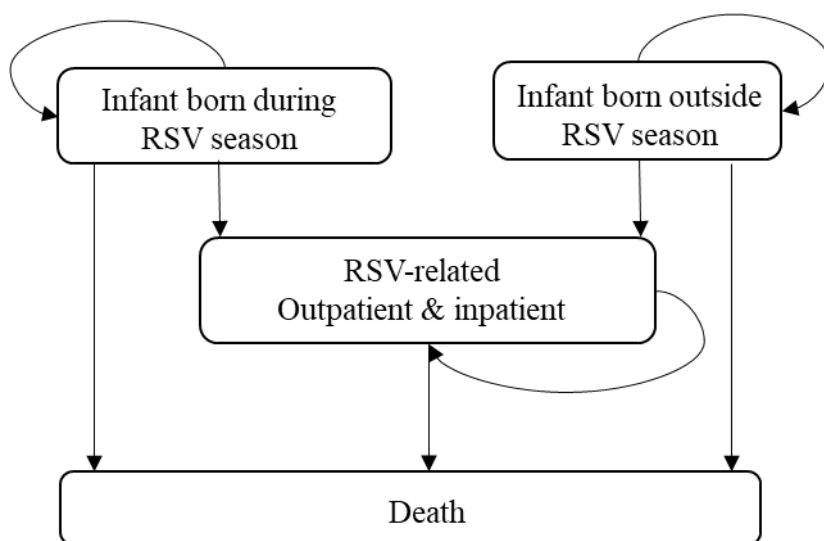
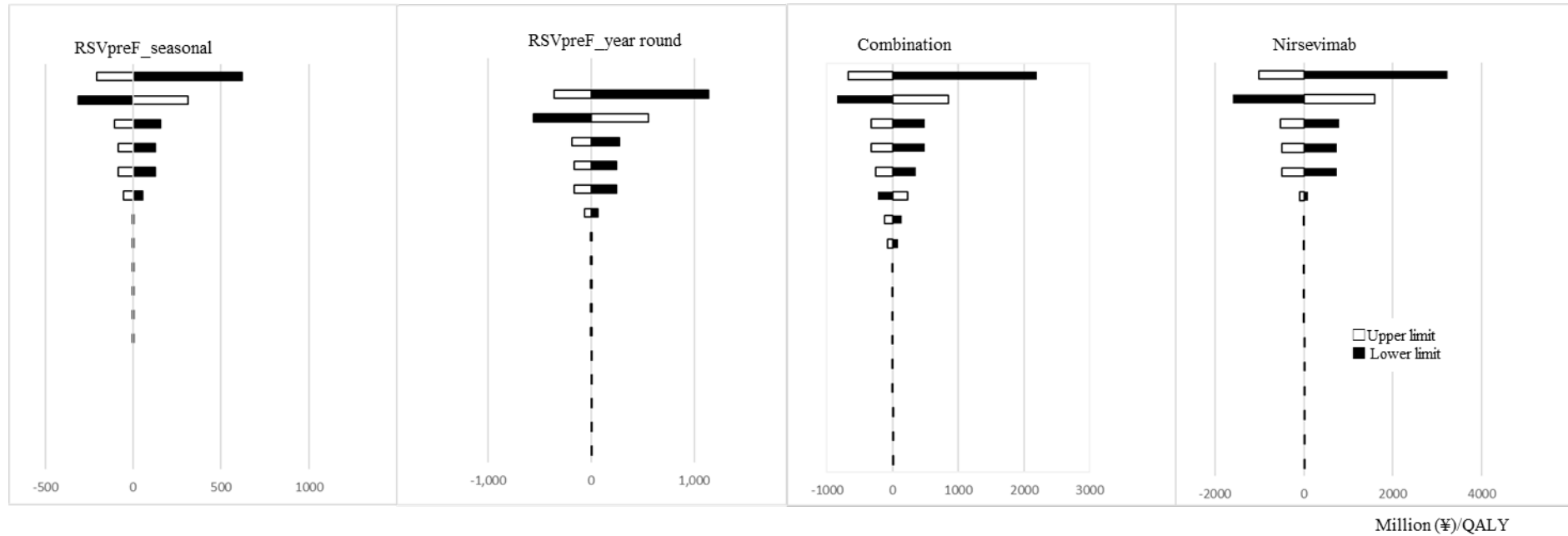


図 2. マルコフ・モデル



Five variables that would change the base-case ICER more than ¥1Million for RSVpreF¥season< RSVpreF_year round, and Nirsevimab strategy:

- 1) Probability of inpatient (-50%)
- 2) Costs pf RSVpreF or of nirsevimab (+50%)
- 3) Effectiveness of RSVpreF or of nirsevimab in reducing inpatient (-20%)
- 4) Probability of utilization of ICU (-20%)
- 5) Probability of death among ICU patients (-20%)

Seven variables that would change the base-case ICER more than ¥1Million for Combination strategy:

- 1) Probability of inpatient (-50%)
- 2) Costs pf RSVpreF or of nirsevimab (+50%)
- 3) Probability of utilization of ICU (-20%)
- 4) Probability of death among ICU patients (-20%)
- 5) Effectiveness of RSVpreF or of nirsevimab in reducing inpatient (-50%)
- 6) Costs of RSVpreF (+50%)
- 7) Effectiveness of nirsevimab in reducing inpatient (-20%)

図3. 一元感度分析の結果(ICERの変動幅が±¥1,000,000/QALYを超える変数のみを示す)