

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) 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

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・帯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、帯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、帯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、帯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