

## 带状疱疹ワクチンについて

## 本日の論点

テーマ	論点
【1】帯状疱疹ワクチンについて	(1) これまでの経緯について
	(2) 新たな知見等について
	(3) 必要な知見及び今後の方針について

## 【1】帯状疱疹ワクチンについて

- (1) これまでの経緯について
- (2) 新たな知見等について
- (3) 必要な知見及び今後の方針について

# 带状疱疹ワクチンに係るこれまでの経緯

- 平成28年 3月 阪大微研が製造する『乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」』について、「50歳以上の者に対する带状疱疹の予防」に対する「効果・効能」が追加承認された。
- 平成28年 6月 第4回ワクチン評価に関する小委員会において、带状疱疹ワクチンを定期接種で使用する事の是非に関する検討について、下記の方針で進めることについて了承された。
- ・国立感染症研究所に带状疱疹に関するファクトシートを作成を依頼。
  - ・ファクトシートに基づき、带状疱疹ワクチンを定期の予防接種で使用する事の是非について検討する。
- 平成28年12月 国立感染症研究所によって带状疱疹ワクチンに関するファクトシートが作成された。
- 平成29年 2月 ファクトシートに基づき、带状疱疹の疾病負荷や、带状疱疹ワクチンを定期の予防接種で用いる場合に期待される効果や安全性について議論が行われ、我が国における带状疱疹の疾病負荷が十分に明らかになっていないとされた。
- 平成29年 4月 平成29年度厚生労働科学特別研究事業において、「診療情報データベースを用いた带状疱疹の疫学等に関わる研究」を池田委員に立ち上げていただき、診療報酬データベース（NDB）等を用いて、带状疱疹による全国の疾病負荷の推計、費用対効果の試算等を開始。
- 平成30年 3月 乾燥組換え带状疱疹ワクチン（シングリックス®筋注用）が薬事承認された。
- 平成30年 5月 第8回 ワクチン評価に関する小委員会において、乾燥組換え带状疱疹ワクチンについて、ジャパンワクチンより主要な臨床試験成績等の概要について、報告された。
- 平成30年 6月 第9回ワクチン評価に関する小委員会において、带状疱疹の特徴や疾病負荷、有効性、安全性、带状疱疹ワクチンの医療経済学的評価等について議論し、疾病負荷は一定程度明らかとなったものの、引き続き、期待される効果(有効性の持続期間等)や導入年齢に関しては検討が必要とされた。

# 論点及びそれについて委員からいただいたご意見(事務局によるまとめ)

## 疾病負荷

- 合併症で最も多いのは、その後の神経痛である。改善しない例が一定程度あり、その方々に年余にわたって治療介入を要することが問題ではないか。
- 死亡を防ぐのも大切だが、年余にわたる疼痛がある方の率を下げることも、非常に重要な期待されるべき効果ではないか。

## ワクチンの有効性

- 適正使用を議論する場合には、年齢ごとに罹患率や有効性、更にはワクチンの効果の持続期間を考慮すべきではないか。
- 生ワクチンについて、ファクトシートの知見からは、10年後の発症阻止効果は著しく減弱していると推測されるのではないか。
- 帯状疱疹の発症頻度を減らすことを目的に接種プログラムに位置づけている国が多く、10年、20年後の方針までは、まだ結論が出ていないのではないか。
- 帯状疱疹や神経痛などの発症頻度が70歳ぐらいでピークになるといわれている一方で、ワクチンの有効率は年齢とともに低下する。また、(生ワクチンの)有効性の持続期間が短いといわれていることから、慎重にターゲットの設定をすべきではないか。

## ワクチンの安全性

- 生ワクチンについて、局所反応の報告が多い以外に、重篤な全身反応の報告は国内外でほとんど認めなかったのではないか。

## ワクチンの費用対効果

- 費用や罹患率等のいろいろなデータを組み入れ、シナリオ分析や感度分析を行うことで日本での導入効果をみることであれば良いのではないか。

## 【1】 帯状疱疹ワクチンについて

- (1) これまでの経緯について
- (2) 新たな知見等について
- (3) 必要な知見及び今後の方針について

# 疾患についての知見

## 帯状疱疹について

- 水痘帯状疱疹ウイルスに初感染（いわゆる『水ぼうそう』）後、生涯にわたって神経に潜伏感染しているウイルスが、加齢、疲労、免疫抑制状態などの宿主の免疫力低下によって再活性化※して起こる病態。  
※再帰感染といい、一般に、初感染と比較して感染力が低いとされる。
- 加齢がリスクとされ、50歳代以降で罹患率が高くなる（ピークは70歳代。）。
- 主な症状は、ウイルスが感染した神経が支配する領域の皮膚の疼痛と皮膚病変（水疱形成）。
- 北海道での研究によると、60歳代以上の帯状疱疹患者のうち、3.4%で入院を要したとされる。
- 合併症として、皮膚病変が治癒した後に疼痛が残存し数ヶ月から数年持続する「帯状疱疹後神経痛」等がある。（帯状疱疹患者のうち20%程度が発症し、高齢になるほど罹患率が高いとされている）
- 治療法として、抗ウイルス薬が存在し、発症早期の治療によって合併症の予防効果も期待できる。

## PHNについて

- PHN(帯状疱疹後神経痛) は帯状疱疹の代表的な合併症で、皮膚病変が治癒した後に残存する神経障害性疼痛である。
- 皮疹消失後3か月以上にわたって疼痛が持続する場合を指す。痛みは数か月から数年にわたる。
- 帯状疱疹症例の10-50%でPHNを生じると報告されている。加齢はPHNの重要なリスク因子である。また、年齢の他、帯状疱疹発症時の疼痛の程度、皮疹の数も関与するとされている。
- 特異的な治療法はなく、対症的に薬物療法などが行われる。補助的療法として神経ブロックが考慮されることがある。

# 疫学についての知見：帯状疱疹の発症率

帯状疱疹の罹患率は50歳代から増加し、70歳代がピークとなっている。

## Kimiyasu Shiraki et al.<sup>1</sup> (Open Forum Infectious Diseases)

**研究内容：**2009年6月～2015年12月に宮崎県下の皮膚科46施設（総合病院皮膚科7施設、皮膚科診療所39施設）を受診した者のうち、帯状疱疹患者と初めて診断された者を性・年齢階級別に集計した。

**結果：**調査対象の17年間の初診の帯状疱疹患者総数は34,877人であった。

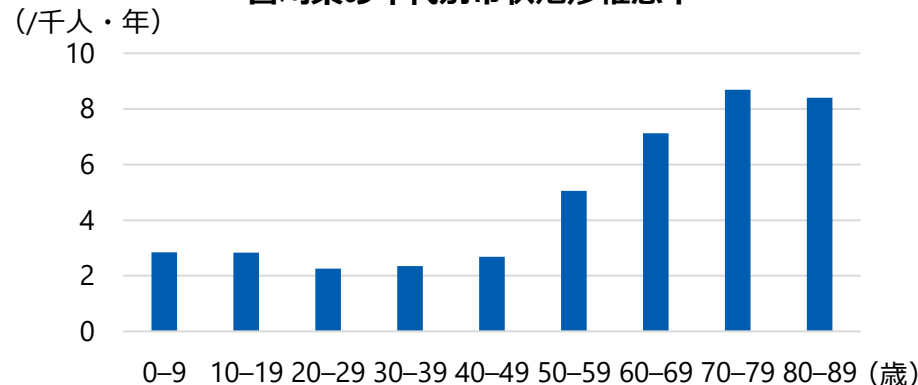
千人・年あたりの帯状疱疹の罹患率は右表のとおり。

宮崎県の年代別人口及び年代別帯状疱疹患者数

年齢	人口	初診の帯状疱疹患者数 (1年あたり)	帯状疱疹罹患率 (/千人・年)
0-9歳	101,061	287	2.84
10-19歳	111,230	315	2.83
20-29歳	96,085	216	2.25
30-39歳	131,587	310	2.35
40-49歳	130,989	351	2.68
50-59歳	154,204	779	5.05
60-69歳	166,032	1,183	7.12
70-79歳	128,461	1,117	8.69
80-89歳	81,828	688	8.40
50歳未満	570,951	1,479	2.59
50歳以上	530,526	3,766	7.10
全年齢	1,101,477	5,245	4.76

※Supplementary Tableのデータより、予防接種課において作成

宮崎県の年代別帯状疱疹罹患率



※Supplementary Tableのデータより、予防接種課において作成



# 疫学についての知見：帯状疱疹、PHNの発症率

帯状疱疹の罹患者数は50歳代から増加し、70歳代がピークとなっている。

PHNの発症率は年齢とともに増加する傾向にあり、特に、50-60歳代と比較して70歳代以降で増加する。

## 小豆島スタディ<sup>1</sup> (J Epidemiol)

**研究内容：**2008年12月～2009年11月に小豆島在住の50歳以上の者12,522人を集め、その後3年間のフォローアップを行った。帯状疱疹が疑われる症状があった場合には協力医療機関において診断を行い、追加調査として性・年齢階級別の帯状疱疹及び帯状疱疹後神経痛の発症率を調べた。4週間ごとに電話調査を行い、発赤や痛み、水痘患者との接触、医療機関への入院がないかを訊いた。

**結果：**帯状疱疹、PHNの発症率は、

50代：9.2/千人・年、1.4 /千人・年

60代：9.6 /千人・年、1.3 /千人・年

70代：12.9 /千人・年、2.6 /千人・年

80歳以上：12.6/千人・年、4.1 /千人・年

50歳以上(再掲)：10.9/千人・年、2.1 /千人・年

であった。

## 年代別の帯状疱疹発症率 (/1,000人・年)

Table 3. Sex- and age-specific incidence rates of herpes zoster and postherpetic neuralgia per 1000 person-years

Age	Men			Women			Total		Hazard ratio (95% CI)		
	Person-years	Cases	Rate per 1000 person-years	Person-years	Cases	Rate per 1000 person-years	Person-years	Cases	Rate per 1000 person-years	vs Men <sup>a</sup>	vs 50-59 years /50-69 years <sup>b</sup>
<b>HZ</b>											
50-59	4547	32	7.0	5110	57	11.2	9656	89	9.2	1.6 (1.0-2.5) <sup>d</sup>	Ref.
60-69	5527	36	6.5	5950	74	12.4	11477	110	9.6	1.9 (1.3-2.8) <sup>e</sup>	1.1 (0.80-1.4)
70-79	4247	48	11.3	5744	81	14.1	9990	129	12.9	1.3 (0.87-1.8)	1.4 (1.1-1.8) <sup>d</sup>
≥80	2120	23	10.8	3687	50	13.6	5807	73	12.6	1.3 (0.78-2.1)	1.3 (1.0-1.8) <sup>c</sup>
Total	16441	139	8.5	20490	262	12.8	36931	401	10.9	1.5 (1.2-1.8) <sup>f</sup>	
<b>PHN</b>											
50-59	4592	7	1.5	5188	7	1.3	9781	14	1.4	1.0 (0.46-2.0)	Ref.
60-69	5570	7	1.3	6059	8	1.3	11629	15	1.3		
70-79	4313	6	1.4	5843	20	3.4	10156	26	2.6	1.6 (0.86-3.0)	2.4 (1.5-3.8) <sup>f</sup>
≥80	2142	8	3.7	3740	16	4.3	5882	24	4.1		
Total	16617	28	1.7	20831	51	2.4	37448	79	2.1	1.3 (0.81-2.1)	

CI, confidence interval; HZ, herpes zoster; PHN, postherpetic neuralgia.

<sup>a</sup>Adjusted for age and history of HZ.

<sup>b</sup>Adjusted for sex and history of HZ.

<sup>c</sup>P < 0.10, <sup>d</sup>P < 0.05, <sup>e</sup>P < 0.01, <sup>f</sup>P < 0.001.

# 疫学についての知見：帯状疱疹の受療率

レセプトデータ（NDB）を用いた分析において、全国的にも帯状疱疹による疾病負荷が存在することが確認された。また、高齢になるほど人口あたりの帯状疱疹の受療率が高かった。

## 厚生労働科学研究<sup>1</sup> (研究代表者：池田俊也 平成29年度)

**研究内容：**2012年1月から3ヶ月ごと、2015年10月までの16ヶ月分のNDB サンプルングデータ（入院外、DPC、入院）及び2010年4月から2017年10月までの91ヶ月分のNDB データ（入院外）の集計表情報より、帯状疱疹及びPHNの患者数、費用、都道府県別の受療率等について分析を行った。

**結果：**2016年11月から2017年10月の1年間の帯状疱疹初診患者数は、右表のとおり。高齢になるほど人口あたりの受療率が高かった。また、全国的にも疾病負荷が存在することが確認された。

## 2016年11月から2017年10月の帯状疱疹の新患受療率 (人口千人当たり)

※予防接種課において、人口千人当たり修正

年齢	男	女
0-19歳	5.24	5.12
20-49歳	6.88	8.68
50-54歳	8.31	13.28
55-59歳	10.08	16.33
60-64歳	12.48	18.58
65-69歳	15.59	20.63
70-74歳	18.16	22.77
75歳以上	21.54	24.45
全年齢	10.20	13.85

1 平成29年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）「診療情報データベースを用いた帯状疱疹の疫学等に関わる研究」（研究代表者：池田俊也）

# 带状疱疹ワクチンの有効性のまとめ

これまでの検討では、ワクチンの有効性に関する知見については、生ワクチンに関するものが主であり、組換えワクチンに関する知見は限られていた。また、有効性の持続期間に関する知見も求められていた。昨今、組換えワクチンに関する知見に加え、生ワクチンについても新たな知見が確認されている。

ワクチン種別・出典	ファクトシート	接種後年数ごとの発症予防効果											
		1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年	11年	
生	Zostavax Levin MJ, 2008 Morrison VA, 2015	収載						39.6%					22.1%
	Zostavax Hung FT 2016 *COI:Novartis,GSK	収載	68.7%	49.5%	39.1%	35.2%	37.1%	32.9%	16.5%	<u>4.2%</u>			
	Zostavax (第4回ワクチン小委(平成28年6月22日)・阪大微研提出資料)	収載	62.0%	48.9%	46.8%	44.6%	43.1%	<u>30.6%</u>	<u>52.8%</u>				
	Zostavax R Baxter, 2018 *COI Merck		67.5%	47.2%	39.3%	41.0%	37.2%	32.6%	29.2%	31.8%			
	Zostavax Hector S. Izurieta, 2017		38%	32%	25%	21%	17%	17%	21%				
組換え	シングリックス A Strezova, 2022		97.7%	92.7%	92.4%	89.8%	—	88.5%	83.3%	84.2%	72.7%	73.2%	

※ただし、各報告における条件や背景因子等が異なることから、有効性の数値を単純に報告間で比較することは適当ではないことに留意。

注 下線を付した数値は、統計的に有意ではない(信頼区間の下限値が0又は負の値。)

# 有効性についての知見（生ワクチンの有効性の経時的推移、免疫状態による効果）

米国の民間医療保険加入者（50歳以上）を対象とした観察研究で、生ワクチンにおける帯状疱疹発症予防効果（VE）は、接種8年後で31.8%まで逡減。また、免疫不全状態の者のVEは、免疫正常の者のVEと類似していた。

## R Baxter et al<sup>1</sup> (Am J Epidemiol 2018)

**研究内容：**米国の民間医療保険カイザーパーマネンテ北カリフォルニアの会員のうち、50歳以上の者として、2007年から2014年までの間、1,355,720人が研究対象となった。研究期間中に392,677人（29%）が弱毒化帯状疱疹生ワクチン（ZOSTAVAX）の接種を受けた。平均の追跡期間は1人あたり4.3年であり、接種を受けた者については平均2.5年であった。

**結果：**生ワクチンの年代別の発症予防効果は右表の通りであった。

また、免疫状態についてスコアリングで評価<sup>2</sup>した上で、背景因子を調整<sup>3</sup>した上でVEを評価したところ、以下の通りであった。

- 免疫不全なし VE 49.0%, 95%CI 47.4, 50.6
- 軽度免疫不全 VE 50.8%, 95%CI 44.3, 56.5
- 高度免疫不全 VE 49.2%, 95%CI 38.7, 57.9

## 2007 – 2014年における帯状疱疹の発症予防効果（VE）の年齢毎の経時的推移

Years Since Vaccination	Age Range, Years								All Ages Combined	
	50–59		60–69		70–79		≥80			
	VE <sup>a</sup>	95% CI	VE <sup>a</sup>	95% CI	VE <sup>a</sup>	95% CI	VE <sup>a</sup>	95% CI	VE <sup>a</sup>	95% CI
<1	64.6	55.1, 72.2	70.6	67.9, 73.2	64.5	60.5, 68.1	63.7	57.3, 69.1	67.5	65.4, 69.5
1 to <2	55.7	43.4, 65.3	48.8	44.5, 52.7	45.2	39.5, 50.3	41.8	31.9, 50.3	47.2	44.1, 50.1
2 to <3	58.1	37.9, 71.8	40.5	35.1, 45.5	36.8	29.9, 43.0	35.4	22.3, 46.3	39.3	35.4, 42.9
3 to <4	35.8	-54.7, 73.3	40.0	33.8, 45.6	44.2	36.9, 50.7	34.7	18.8, 47.5	41.0	36.6, 45.2
4 to <5			39.9	32.8, 46.2	32.6	23.6, 40.5	39.8	21.8, 53.7	37.2	32.1, 42.0
5 to <6			34.3	25.3, 42.2	29.1	18.3, 38.4	35.8	12.0, 53.2	32.6	26.2, 38.5
6 to <7			34.7	22.7, 44.7	26.9	12.3, 39.0	-1.9	-43.5, 27.6	29.2	20.5, 37.0
7 to <8			32.1	8.1, 49.9	21.8	-8.1, 43.5			31.8	15.1, 45.2

Abbreviations: CI, confidence interval; VE, vaccine effectiveness.

<sup>a</sup> VE estimates are adjusted for sex, race, influenza vaccination, immune compromise status, outpatient visit frequency, the cost predictor, the herpes zoster risk score, and for age and calendar date, because risk sets were defined on a calendar timeline and stratified by year of birth.

1 Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Marks M, Hansen J, Lewis E, Aukes L, Chen Y, Klein NP, Saddier P. Long-Term Effectiveness of the Live Zoster Vaccine in Preventing Shingles: A Cohort Study. Am J Epidemiol. 2018 Jan 1;187(1):161-169.

2 免疫状態については、コルチコステロイド又はそれ以外の免疫不全を引き起こす薬剤の使用、癌放射線療法、血液腫瘍、転移性悪性腫瘍、骨髄・造血幹細胞移植、HIV/AIDS、まれな免疫不全疾患について、存在の有無又は程度によりスコアリングして算出した。

3 調整に当たっては、不変共変数として性及び人種を、時変共変数としてインフルエンザワクチンの接種、免疫不全状態、外来受診頻度、コスト予測因子、帯状疱疹リスクスコアを、それぞれ考慮した。

# 有効性についての知見（生ワクチンの有効性）

米国メディケア加入者（65歳以上）を対象とした観察研究で、生ワクチンの帯状疱疹に対する有効性（VE）は接種1年後で38%、7年以上で21%、また、PHNに対するVEは接種1年後で70%、7年以上で60%であった。

## Hector S. Izurieta<sup>1</sup> (Clinical Infectious Diseases)

**研究内容：**65歳以上の米国メディケア加入者を対象として行った後ろ向きコホート研究。2007年1月から2014年7月に弱毒化帯状疱疹生ワクチン（ZOSTAVAX）の接種を受けた者を接種群、接種群に背景をあわせた集団を非接種群として、帯状疱疹及び帯状疱疹後神経痛（PHN）等の発症に対する生ワクチン接種の有効性を評価した。ワクチン接種の日(非接種群は対応する接種群の接種日)の前12か月以内に帯状疱疹と診断された者及び免疫抑制状態にあった者並びに6か月以内に免疫抑制治療を受けた者は除外された。

**結果：**帯状疱疹及びPHNの発症予防効果は以下のとおりであった。

帯状疱疹	／	PHN
接種後1年：38%[95%CI:37-47]		70%[63-76]
接種後2年：32%[29-34]		49%[39-57]
接種後3年：25%[22-28]		50%[39-59]
接種後4年：21%[17-25]		44%[28-56]
接種後5年：17%[12-22]		40%[21-54]
接種後6年：17%[10-23]		52%[31-66]
接種後7年以上：21%[11-31]		60%[28-78]

## 接種後経過年数ごとの帯状疱疹、帯状疱疹による入院、眼科帯状疱疹、PHNの予防効果（VE）

Year of Follow-up	Outpatient Herpes Zoster (No. Outcomes = 56 939)	Hospitalized Herpes Zoster <sup>b</sup> (No. Outcomes = 614)	Outpatient Ophthalmic Zoster (No. Outcomes = 5,282)	Postherpetic Neuralgia (No. Outcomes = 2,033)
	VE (95% CI)	VE (95% CI)	VE (95% CI)	VE (95% CI)
<b>Primary model</b>				
First 3 years	33%** (32%, 35%)	74%** (67%, 79%)	31%** (27%, 36%)	57%** (52%, 61%)
4 or more years	19%** (17%, 22%)	55%** (39%, 67%)	21%** (12%, 29%)	45%** (36%, 53%)
<b>Yearly model</b>				
1	38%** (37%, 40%)	77%** (68%, 84%)	38%** (32%, 44%)	70%** (63%, 76%)
2	32%** (29%, 34%)	68%** (55%, 78%)	28%** (20%, 36%)	49%** (39%, 57%)
3	25%** (22%, 28%)	75%** (60%, 84%)	22%** (11%, 32%)	50%** (39%, 59%)
4	21%** (17%, 25%)	45%* (11%, 66%)	19%** (6%, 31%)	44%** (28%, 56%)
5	17%** (12%, 22%)	52%* (15%, 73%)	21%* (4%, 34%)	40%** (21%, 54%)
6	17%** (10%, 23%)	66%** (30%, 83%)	19% (-3%, 37%)	52%** (31%, 66%)
7+	21%** (11%, 31%)	70%* (25%, 88%)	33% (-1%, 55%)	60%** (28%, 78%)

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; HZ, herpes zoster; VE, vaccine effectiveness.  
<sup>a</sup>Significance: \*\*  $P < .01$ , \*  $P < .05$ .  
<sup>b</sup>Approximately 90% of hospitalized HZ cases were identified in hospital stays lasting  $\geq 2$  nights. VE Formula for All:  $1 - \{(\text{HR in Cohort}) * (\text{HR interaction of Cohort} \times \text{Years of follow-up}) * 100\%$   
 VE Formula for Subgroups:  $1 - \{(\text{HR in Cohort}) * (\text{HR interaction of Cohort} \times \text{Years of follow-up}) * (\text{HR interaction of Cohort} \times \text{Age/Sex/Race}) * 100\%$  Demographic factors, socioeconomic conditions, healthcare utilization characteristics, frailty characteristics, functional immunocompromising chronic conditions, and time-varying immunocompromising drugs were adjusted in the model.

# 有効性についての知見（組換えワクチンの10年間の有効性）

企業による臨床試験データにおいて、組換えワクチン接種から10年後の発症予防効果は73.2%(95%CI 46.9-87.6)であった。

## A Strezova<sup>1</sup> (Open Forum Infectious Diseases)

**研究内容：**組換えワクチンの2つの第III相臨床試験の延長試験として、組換えワクチン接種後6～10年の有効性を評価した研究。7,413例が組み入れられた。

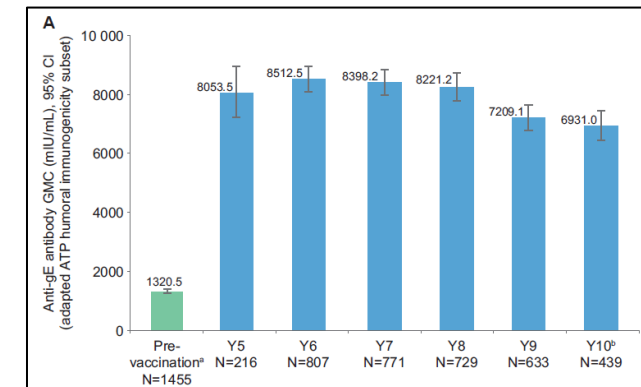
**結果：**接種から10年後の発症予防効果は73.2%(95%CI 46.9-87.6)であった。

### 組換えワクチン接種後の経過期間別の発症予防効果

Table 1. Vaccine Efficacy in the ZOE-50/70 Studies and ZOE-LTFU After at Least 4 Additional Years of Follow-up (mTVC)

	RZV				Historical Control <sup>a</sup> /Placebo Group in ZOE-50/70 <sup>b</sup>				Vaccine Efficacy (95% CI), %	P value
	N	n	Sum of Follow-up Years	Incidence (per 1000 py)	N	n	Sum of Follow-up Years	Incidence (per 1000 py)		
Vaccine efficacy in ZOE-LTFU – primary objective (up to the data lock point for the second interim analysis in ZOE-LTFU)										
Overall <sup>a</sup>	7277	52	32 673.8	1.6	7277	283	32 673.8	8.7	81.6 (75.2–86.6)	P < .0001
Vaccine efficacy from 1 month post-dose 2 – secondary objective (up to the data lock point for the second interim analysis in ZOE-LTFU)										
Overall <sup>a</sup>	13881	84	85 796.7	1.0	13881	765	85 796.7	8.9	89.0 (85.6–91.3)	P < .0001
Year 1 <sup>b</sup>	13881	3	13 744.5	0.2	14 035	130	13 823.3	9.4	97.7 (93.1–99.5)	P < .0001
Year 2 <sup>b</sup>	13569	10	13 415.6	0.7	13 564	136	13 332.5	10.2	92.7 (86.2–96.6)	P < .0001
Year 3 <sup>b</sup>	13185	9	13 016.1	0.7	13 074	116	12 834.0	9.0	92.4 (85.0–96.6)	P < .0001
Year 4 <sup>b</sup>	12757	10	12 946.7	0.8	12 517	95	12 637.4	7.5	89.8 (80.3–95.2)	P < .0001
Gap between ZOE-50/70 and ZOE-LTFU										
Year 6 <sup>a</sup>	7277	7	7210.2	1.0	7277	61	7210.2	8.5	88.5 (74.9–95.6)	P < .0001
Year 7 <sup>a</sup>	7100	10	6995.8	1.4	7100	60	6995.8	8.6	83.3 (67.2–92.4)	P < .0001
Year 8 <sup>a</sup>	6878	9	6762.9	1.3	6878	57	6762.9	8.4	84.2 (67.9–93.1)	P < .0001
Year 9 <sup>a</sup>	6648	15	6487.6	2.3	6648	55	6487.6	8.5	72.7 (51.0–85.7)	P < .0001
Year 10 <sup>a,c</sup>	6258	11	4869.1	2.3	6258	41	4869.1	8.4	73.2 (46.9–87.6)	P < .0001

### 組換えワクチン接種後の抗gE抗体価の推移



1 Ana Strezova, Javier Diez-Domingo, Kamal Al Shawafi, Juan Carlos Tinoco, Meng Shi, Paola Pirrotta, and Agnes Mwakingwe-Omari on behalf of the Zoster-049 Study Group Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination Open Forum Infect Dis. 2022 Oct 23;9(10):ofac485.

# 費用対効果についての知見（生ワクチン、組換えワクチンの費用対効果）

支払者の立場から行った費用対効果分析において、生ワクチンを65～84歳に接種した場合のICERは343万円/QALY、組換えワクチンを65～84歳に接種した場合のICERは628万円/QALYであり、組換えワクチンより生ワクチンの方が費用対効果がよいと結論づけている。

## Shu-ling Hoshi et al.<sup>1</sup> (Vaccine 2019)

**研究内容：**支払者の立場から、マルコフモデルを用いて生ワクチン及び組換えワクチンの帯状疱疹及びPHNの予防についての費用対効果を評価した。

**結果：**使用ワクチン及び各接種プログラムにおけるICERは、生ワクチン、組換えワクチン(2回接種)の接種費用をそれぞれ8,000円、30,000円とし、有効性の持続期間を65～69歳で8年及び19.4年、70～79歳で7年及び18.8年、80歳以上で6年及び18.8年とした場合、以下の通りだった。

### ・生ワクチン

80-84歳に接種：263万円/QALY

75-84歳に接種：290万円/QALY

70-84歳に接種：296万円/QALY

65-84歳に接種：343万円/QALY

### ・組換えワクチン

80-84歳に接種：526万円/QALY

75-84歳に接種：556万円/QALY

70-84歳に接種：563万円/QALY

65-84歳に接種：628万円/QALY

## 用いるワクチン（生ワクチン又は組換えワクチン）と接種年齢の各組み合わせによるICER（円/QALY）

Scenario/Strategies	Vaccination costs (¥)	Disease treatment costs (¥)	Total costs (¥)	Effectiveness (QALY)	Incremental costs (¥)	Incremental effectiveness (QALY)	Incremental cost-effectiveness ratio (¥/QALY)	NMB at certain WTP threshold (¥/QALY)	
								5,000,000	10,000,000
Curative care scenario	0	6,520	6,520	11.81693378	-	-	-	-	-
VVL 80-84	782	6,343	7,125	11.81716358	605	0.000230	2,633,587	544	1,693
VVL 75-84	2,071	6,035	8,106	11.81748032	1,586	0.000547	2,902,059	1,147	3,879
VVL 70-84	2,250	5,992	8,242	11.81751513	1,722	0.000582	2,961,041	1,186	4,093
VVL 65-84	3,200	5,750	8,950	11.81764131	2,430	0.000708	3,434,267	1,108	4,645
RZV 80-84	2,640	6,189	8,826	11.81737193	2,306	0.000438	5,262,227	-115	2,076
RZV 75-84	6,991	5,589	12,580	11.81802341	6,060	0.001090	5,561,451	-612	4,836
RZV 70-84	7,592	5,503	13,096	11.81810179	6,575	0.001168	5,629,590	-735	5,105
RZV 65-84	10,800	5,004	15,804	11.81841243	9,284	0.001479	6,278,557	-1,891	5,503

## 生ワクチン及び組換えワクチンの有効性の持続期間

### ・生ワクチン

Age	65-69	70-79	≥80
Year 1	70.6	64.5	63.7
Year 2	44.8	45.2	41.8
Year 3	40.5	36.8	35.4
Year 4	40.5	44.2	34.7
Year 5	39.9	32.6	39.8
Year 6	34.3	29.1	35.8
Year 7	34.7	26.9	0
Year 8	32.1	0	0
Year 9	0	0	0

### ・組換えワクチン

	65-69	≥70
Initial year	100	97.0
Waning duration	19.4 years	18.8 years
Initial year	90.0	69.0
Waning duration	11.0 years	4.0 years

# 費用対効果についての知見（組換えワクチンの費用対効果）

組換えワクチンの費用対効果は、支払者の立場から見た場合、50, 60, 65, 70歳ではICERが500万円/QALY未満であった。80歳では521万円/QALYであった。

Lida Teng et al.<sup>1</sup> (Vaccine Dermatol Ther. 2022)

**研究内容：**支払者及び社会の立場から、マルコフモデルを用いて組換えワクチンの带状疱疹及びPHNの予防について、日本人における費用対効果を評価した。100万人からなる仮想コホートにおいて、対象者を生涯にわたって追跡した。初回の接種率を40%、2回目の接種率を初回接種者の95%とした。ワクチン有効性の持続期間には、接種後10年後までの臨床試験 (ZOE-LTFU)のデータを用いた。費用及び便益に対する割引率は毎年2%とした。

**結果：**65歳に接種した場合のICERは、

支払者の立場：420万円/QALY

社会の立場：带状疱疹による生産性損失のみ考慮：385万円/QALY

带状疱疹及び接種による生産性損失を考慮：462万円/QALY

であった。接種年齢別の、支払者の立場から見たICERは、

50歳に接種：470万円/QALY

60歳に接種：432万円/QALY

70歳に接種：429万円/QALY

80歳に接種：521万円/QALY

50歳以上に接種：455万円/QALY

であった。ただし、GSK社の資金提供による研究であることに留意が必要。

## 支払者の立場での接種年齢別のICER（円/QALY）

**Table 6** Scenario analysis results for Japanese adults aged 50, 60, 70, 80, and  $\geq 50$  years from a payer perspective

Age group (years)	Incremental costs (discounted) (¥)	Incremental QALYs (discounted)	ICER <sup>a</sup> (Cost per QALY gained)
50	11,594,716,491	2468	4,698,221
60	11,708,310,699	2712	4,317,144
70	12,069,688,584	2813	4,290,994
80	12,913,458,109	2478	5,212,264
$\geq 50$	12,014,765,118	2642	4,547,684

<sup>a</sup>An ICER below the threshold range of ¥5–6 million was considered cost-effective in Japan  
ICER: incremental cost-effectiveness ratio; QALY: quality-adjusted life-year

## ワクチンの有効性及び減衰率

	Age group (years)	Base value	Range for DSA		Standard error for PSA
			Lower limit	Upper limit	
<b>Vaccine efficacy [12, 19, 22]</b>					
Initial RZV efficacy against HZ (one dose)	50–69	0.900	0.589	0.989	0.1587
	$\geq 70$	0.695	0.249	0.891	0.2276
Initial RZV efficacy against HZ (two doses)	50–69	0.989	0.940	1.000	0.0250
	$\geq 70$	0.954	0.897	1.000	0.0291
Initial RZV efficacy against PHN (one dose)	50–69	0.900	0.589	0.989	0.1587
	$\geq 70$	0.695	0.249	0.891	0.2276
Initial RZV efficacy against PHN (two doses)	50–69	0.989	0.940	1.000	0.0250
	$\geq 70$	0.954	0.897	1.000	0.0291
Annual waning of RZV efficacy (one dose)	All ages/years 1–4	0.054	0.010	0.074	0.0224
	All ages/years 4+	0.051	0.036	0.069	0.0077
Annual waning of RZV efficacy (two doses)	50–69	0.015	0.000	0.034	0.0077
	$\geq 70$	0.023	0.003	0.044	0.0102
Vaccination coverage [12, 24]	All ages	40%	0.32	0.48	–
Second-dose compliance [10, 11, 33]	All ages	95%	0.70	1.00	–



## 【1】 帯状疱疹ワクチンについて

- (1) これまでの経緯について
- (2) 新たな知見等について
- (3) 必要な知見及び今後の方針について

# 带状疱疹ワクチンに関する知見等のまとめ

これまでの小委員会でのご議論及び近年明らかになった知見等を整理すると以下のとおり。ワクチンの有効性については一定の知見の集積が見られる一方、費用対効果評価については現在得られている知見には、一定の制限のある報告も見られる。

	検討済みの論点やこれまでの指摘事項	近年、明らかになった事実等
<b>疾病負荷の大きさ</b> (疾病のまん延状況、重症度)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 带状疱疹は、神経節に存在する水痘带状疱疹ウイルスの再帰感染によって発症する。他人への感染はまれだが、80歳までに人口の3分の1が発症するともいわれ、発症者は多い。</li> <li>• 带状疱疹は70歳代、带状疱疹後神経痛（PHN）は80歳以上に発症のピークがある。</li> <li>• 带状疱疹は多くの場合軽症で、抗ウイルス薬による治療が可能。一方で、PHNを続発した場合には数ヶ月から数年にわたる疼痛があり、抗うつ薬などの向精神薬や神経ブロック等の治療を要する場合がある。</li> <li>• 本委員会での指摘として、合併症で最も多いのはその後の神経痛であり、死亡を防ぐのも大切だが、年余にわたる疼痛がある方の率を下げることも、非常に重要な期待されるべき効果とされている。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NDBを用いた評価により、全国的にも疾病負荷が存在することが確認された。</li> <li>• 带状疱疹は、加齢に伴って高い罹患率が見られるものの、死亡に至ることは稀であり、治療薬等も存在する。</li> <li>• 高齢者においては重症化するリスクや、PHNの発症による長期のQOL低下等、一定の疾病負荷が存在。</li> </ul>
<b>国民の免疫の保有状況</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 带状疱疹は加齢等による免疫低下を契機に発症するため、免疫保有の状況を定量的に評価することは困難ではないか。</li> </ul>	-
<b>ワクチンの有効性</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 生ワクチンについては接種後5～10年程度有効性が持続するとの報告がある。</li> <li>• 有効性の持続期間は報告によりばらつきがある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 生ワクチンの持続期間に関する新たな報告がみられる。</li> <li>• 組換えワクチンについては接種後10年以上有効性が持続するとの報告がある。</li> </ul>
<b>ワクチンの安全性</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 生ワクチンについては、免疫不全者等への接種ができない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 生ワクチンについて新たな知見はないと考えられる。</li> <li>• 組換えワクチンは、概して一定の安全性が確保されていると考えられる。</li> </ul>
<b>ワクチンの費用対効果</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 生ワクチンについて、費用対効果は概ね良好であるという報告があるものの、効果の持続期間が長期にわたるという前提の研究も多く、効果の持続期間を短期間とした場合には費用対効果が悪化することに留意が必要。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 生ワクチンについて、組換えワクチンに比べて費用対効果が良好という報告があるが、用いたワクチン価格や有効性の持続期間のデータの妥当性に留意が必要。</li> <li>• 組換えワクチンについて、費用対効果が良好であるという報告があるが、ワクチンメーカーの資金提供による研究であることに留意が必要。</li> </ul>

# 带状疱疹ワクチンに関する論点

## ま と め

- 带状疱疹は、通常ヒトからヒトへ感染せず、かかった場合に重篤化するおそれも大きくないと考えられる。一方で、**一定の頻度で皮疹消失後数か月以上にわたって疼痛が持続する带状疱疹後神経痛（PHN）を合併する。**带状疱疹ワクチンによって、带状疱疹の発症に加え、個人のPHNの発症を予防することが期待できる。
- 带状疱疹ワクチンの有効性に関する知見としては、近年、**生ワクチンについてはメタアナリシスも含めた知見や、組換えワクチンについては接種後長期間経過後の有効性に係る知見**が、それぞれ新たに報告されている。
- ワクチンの費用対効果について、**ワクチンの有効性の持続期間に関する直近の知見を踏まえた評価**や、組換えワクチンについて**中立的な立場での評価**が必要。

## 事 務 局 案

### 【論点1 带状疱疹ワクチンの評価のために必要な知見等について】

- 現時点で得られた疫学的知見や、ワクチンの有効性等に係る科学的知見の他、ワクチンの評価を進めるために必要な知見等はないか。

### 【論点2 带状疱疹ワクチンの検討に関する今後の方針について】

- ワクチンの評価に必要な知見が一定程度、集積していると考えられる場合は、本日のご議論も踏まえ、例えば以下のような観点で、**改めてファクトシートへの追記を検討するよう国立感染症研究所に依頼し、それを踏まえて再度議論を行う**こととしてはどうか。
  - 組換えワクチンに関する知見（有効性、安全性、費用等）
  - 生ワクチンに関する新たな知見（有効性の持続期間等）
  - 組換えワクチンも含めた中立的な費用対効果評価 等

- 参考資料

## (参考) 予防接種法の規定

○予防接種法（昭和23年6月30日号外法律第68号）（抄）

第二条 この法律において「予防接種」とは、疾病に対して免疫の効果をさせるため、疾病の予防に有効であることが確認されているワクチンを、人体に注射し、又は接種することをいう。

2 この法律において「A類疾病」とは、次に掲げる疾病をいう。

- 一 ジフテリア
- 二 百日せき
- 三 急性灰白髄炎
- 四 麻しん
- 五 風しん
- 六 日本脳炎
- 七 破傷風
- 八 結核
- 九 Hib感染症
- 十 肺炎球菌感染症（小児がかかるものに限る。）
- 十一 ヒトパピローマウイルス感染症

十二 新型インフルエンザ等感染症（感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成十年法律第百十四号。以下「感染症法」という。）第六条第七項に規定する新型インフルエンザ等感染症をいう。次項第二号及び第二十九条第一項第一号において同じ。）、指定感染症（感染症法第六条第八項に規定する指定感染症をいう。次項第二号及び第二十九条第一項第二号において同じ。）又は新感染症（感染症法第六条第九項に規定する新感染症をいう。次項第二号及び第二十九条第一項第三号において同じ。）であって、その全国的かつ急速なまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあると認められる疾病として政令で定める疾病

十三 前各号に掲げる疾病のほか、人から人に伝染することによるその発生及びまん延を予防するため、又はかかった場合の病状の程度が重篤になり、若しくは重篤になるおそれがあることからその発生及びまん延を予防するため特に予防接種を行う必要があると認められる疾病として政令で定める疾病

3 この法律において「B類疾病」とは、次に掲げる疾病をいう。

- 一 インフルエンザ
- 二 新型インフルエンザ等感染症、指定感染症又は新感染症であって政令で定める疾病
- 三 前二号に掲げる疾病のほか、個人の発病又はその重症化を防止し、併せてこれによりそのまん延の予防に資するため特に予防接種を行う必要があると認められる疾病として政令で定める疾病

# 疾病類型について

- 予防接種法においては、感染力や重篤性が大きいことからまん延予防に比重を置いた A 類疾病と、個人の発病や重症化予防に比重を置いた B 類疾病に疾病を分類している。
- 一方で、昨今、公衆衛生対策の改善等により、ヒトからヒトへの感染や発生時のインパクトの大きい疾病の制御に成功してきたことから、感染性や重症度が必ずしも高くない疾病に対するワクチンの開発が進んでおり、予防接種法上の位置づけについて検討が必要。
- こうした疾病については特に、疾病負荷の状況（感染性、重症度等）に加え、ワクチンの有効性、安全性及び費用対効果を評価した上で、定期接種とすべきかどうかを判断する必要がある。

## ◇ A 類疾病（公的関与の規定あり）

### ① 人から人に伝染することによるその発生及びまん延を予防するため

- 集団予防目的に比重を置いて、直接的な集団予防（流行阻止）を図る

ジフテリア、百日せき、急性灰白髄炎、麻しん、風しん、結核、痘そう、H i b 感染症、肺炎球菌感染症（小児）、水痘

### ② かった場合の病状の程度が重篤になり、若しくは重篤になるおそれがあることからその発生及びまん延を予防するため

- 致命率が高いことによる重大な社会的損失の防止を図る

日本脳炎、破傷風

- 感染し長期間経過後に、死に至る可能性の高い疾病となることがあり、重大な社会的損失を生じさせる

ヒトパピローマウイルス感染症、B 型肝炎

## ◇ B 類疾病（公的関与の規定なし）

### ③ 個人の発病又はその重症化を防止し、併せてこれによりそのまん延の予防に資するため

- 個人予防目的に比重を置いて、個人の発病・重症化防止及びその積み重ねとしての間接的な集団予防を図る

インフルエンザ（高齢者）、肺炎球菌感染症（高齢者）

## ◇ 任意接種ワクチンの対象疾病（予防接種法上の位置づけなし）

### ④ 海外で流行している疾病など、特定の対象者においてリスクが高い疾病等

- A 型肝炎、髄膜炎菌、黄熱、狂犬病 等

# (参考)有効性についての知見 (リアルワールドでの抗ウイルス薬処方数の減少効果)

オーストラリアにおいて、帯状疱疹に対する抗ウイルス薬の人口あたりの処方数は、1995年から2015年で2.6倍、Zostavaxが公的接種プログラムに位置づけられた2016年から2018年で0.45倍だった。

## Sachin Phakeyet al. <sup>1</sup>(Infect Dis Ther 2023)

**研究内容:** 1994年から2019年の、オーストラリアにおける医薬品処方データを用いて帯状疱疹に対する抗ウイルス薬の処方傾向の変化を評価した記述的研究。

**結果:** 帯状疱疹に対する抗ウイルス薬の人口あたりの処方数は、

1995年から2015年で2.6倍

1995年の処方数: 25.4回/1万人・年 [95%CI 25.2-25.6]

2015年の処方数: 65.3回/1万人・年 [64.9-65.6]

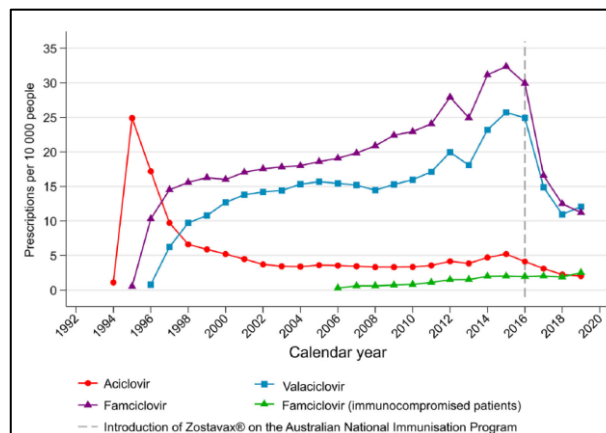
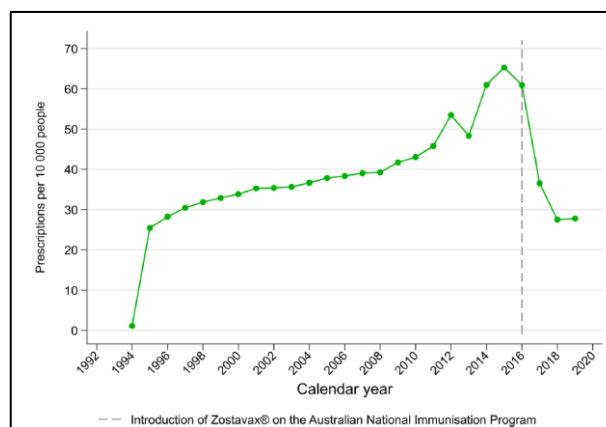
2016年から2018年で0.45倍

2016年の処方数: 60.9回/1万人・年 [60.6-61.2]

2018年の処方数: 27.5回/1万人・年 [27.3-27.9]

であった。筆者らは、2016年にオーストラリアにおいて帯状疱疹予防を目的とした、70歳及び71-79歳の者に対するZostavaxの接種が予防接種プログラムに位置づけられたことが抗ウイルス薬の処方数の減少と関連していると述べている。また、接種プログラムに位置づけられていなかったものの組換えワクチンの接種も同様の処方数の減少に関連している可能性があるとしている。

帯状疱疹に対する抗ウイルス薬の人口あたり処方量



<sup>1</sup> Sachin Phakey, Sophie L. Rogers . Anthony J. Hall, Lyndell L. Lim Reduction in Herpes Zoster Antiviral Use Since the Introduction of the Live-Attenuated Zoster Vaccine on Australia's National Immunisation Program: A Population-Based Study from 1994 to 2019 Infect Dis Ther (2023) 12:711-726