

带状疱疹ワクチンについて

本日も議論いただきたい内容

テーマ	内容
【1】帯状疱疹ワクチンについて	(1) これまでの経緯
	(2) ファクトシートにおける知見等
	(3) 今後の方針

【1】 带状疱疹ワクチンについて

(1) これまでの経緯

(2) ファクトシートにおける知見等

(3) 今後の方針

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ものの是非に関する検討について、下記の方針を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的予防接種で使用するもの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的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。
- 令和5年11月 第21回ワクチン評価に関する小委員会において、知見の一定の集積を踏まえ、「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」等の観点で、ファクトシートへの追記を国立感染症研究所に依頼した。

【1】 带状疱疹ワクチンについて

- (1) これまでの経緯
- (2) ファクトシートにおける知見等**
- (3) 今後の方針

带状疱疹について

- 水痘带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歳以上の带状疱疹患者のうち、3.4%が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「带状疱疹後神経痛」等がある。
- 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。

带状疱疹後神経痛について

- 带状疱疹後神経痛（PHN）は带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。
- 带状疱疹症例の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、带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、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。

- ・ 国内における帯状疱疹の疫学についての大規模調査には、「宮崎スタディ」と「SHEZスタディ」がある。
- ・ いずれの調査においても、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（SHEZスタディ）。

年代別の帯状疱疹／PHN発症率（SHEZスタディ¹）

年齢	男性		女性		男女計		ハザード比 (95%CI)				
	人・年	症例数	罹患者率 (千人・年)	人・年	症例数	罹患者率 (千人・年)	人・年	症例数	罹患者率 (千人・年)	対男性 ^a	対 50-59歳群 (HZ) 対 50-69歳群 (PHN) ^b
帯状疱疹 (HZ)											
50-59	4,547	32	7.0	5,110	57	11.2	9,656	89	9.2	1.6 (1.0-2.5) ^d	基準
60-69	5,527	36	6.5	5,950	74	12.4	11,477	110	9.6	1.9 (1.3-2.8) ^e	1.1 (0.80-1.4)
70-79	4,247	48	11.3	5,744	81	14.1	9,990	129	12.9	1.3 (0.87-1.8)	1.4 (1.1-1.8) ^d
≥80	2,120	23	10.8	3,687	50	13.6	5,807	73	12.6	1.3 (0.78-2.1)	1.3 (1.0-1.8) ^c
合計	16,441	139	8.5	20,490	262	12.8	36,931	401	10.9	1.5 (1.2-1.8) ^f	
帯状疱疹後神経痛 (PHN)											
50-59	4,592	7	1.5	5,188	7	1.3	9,781	14	1.4	1.0 (0.46-2.0)	基準
60-69	5,570	7	1.3	6,059	8	1.3	11,629	15	1.3		
70-79	4,313	6	1.4	5,843	20	3.4	10,156	26	2.6	1.6 (0.86-3.0)	2.4 (1.5-3.8) ^f
≥80	2,142	8	3.7	3,740	16	4.3	5,882	24	4.1		
合計	16,617	28	1.7	20,831	51	2.4	37,448	79	2.1	1.3 (0.81-2.1)	

^a 年齢および帯状疱疹罹患歴で調整, ^b 性別および帯状疱疹罹患歴で調整

^c p<0.10, ^d p<0.10, ^e p<0.10, ^f p<0.10

生ワクチンの安全性についての知見

○生ワクチンの安全性について、国内臨床試験において確認されている。

- 50歳以上の健康成人259人に対して実施された国内臨床試験¹において、重篤な有害事象（喘息）が1人で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。
- 生ワクチンであるため、免疫不全の者への接種はできない。

2%以上に認められた有害事象及び副反応（国内臨床試験）

事象名	N=259				
	有害事象		副反応		
	n	%	n	%	
注射部位	注射部位紅斑	114	44.0	114	44.0
	注射部位そう痒感	71	27.4	71	27.4
	注射部位熱感	48	18.5	48	18.5
	注射部位腫脹	44	17.0	44	17.0
	注射部位疼痛	38	14.7	38	14.7
	注射部位硬結	35	13.5	35	13.5
注射部位以外	鼻咽頭炎	9	3.5	0	0.0

副反応発現割合（国内臨床試験）

	5%以上	1～5%未満	1%未満
局所症状 (注射部位)	発赤、そう痒感、熱感、腫脹、疼痛、硬結	—	—
皮膚	—	発疹	紅斑、そう痒
筋・骨格系	—	—	関節痛、筋骨格痛
その他	—	倦怠感	動悸、疼痛

組換えワクチンの安全性についての知見

○組換えワクチンの安全性について、国内臨床試験において確認されている。

- 70歳以上を対象とした組換え帯状疱疹ワクチンの第Ⅲ相無作為化プラセボ対照比較試験の日本人集団のサブ解析において、
 - ワクチン群で最も頻度の高い局所性特定有害事象は注射部位疼痛（89.2%）、全身性特定有害事象は倦怠感（5.4%）だった。副反応は年齢にかかわらず一過性だった。
 - ワクチン接種後 4.2年間の追跡期間中、重篤な有害事象はワクチン群の15.1%、プラセボ群の13.4%で生じ、免疫介在疾患はワクチン群の1.7%、プラセボ群の2.2%で発症し、両群で同程度であった。
 - 治験責任者によりワクチンと関連ありと判断された重篤な有害事象、ワクチンと関連ありと判断された死亡例はなかった。

プラセボ群とワクチン群における有害事象(国内臨床試験)

有害事象	ワクチン群 (N=186)		プラセボ群 (N=187)	
	症例数/合計	% (95% CI)	症例数/合計	% (95% CI)
安全性評価サブグループ				
(接種7日以内)				
接種部位の反応				
疼痛				
全ての有害事象	166	89.2 (83.9-93.3)	31	16.6 (11.6-22.7)
Grade3の有害事象 [†]	7	3.8 (1.5-7.6)	0	0.0 (0.0-2.0)
発赤				
全ての有害事象	140	75.3 (68.4-81.3)	10	5.3 (2.6-9.6)
Grade3の有害事象 [†]	34	18.3 (13.0-24.6)	0	0.0 (0.0-2.0)
腫脹				
全ての有害事象	120	64.5 (57.2-71.4)	5	2.7 (0.9-6.1)
Grade3の有害事象 [†]	14	7.5 (4.2-12.3)	0	0.0 (0.0-2.0)
全身反応				
倦怠感				
全ての有害事象	100	53.8 (46.3-61.1)	23	12.3 (8.0-17.9)
Grade3の有害事象 [†]	10	5.4 (2.6-9.7)	0	0.0 (0.0-2.0)
ワクチンに関連あり	93	50.0 (42.6-57.4)	19	10.2 (6.2-15.4)
消化器障害				
全ての有害事象	40	21.5 (15.8-28.1)	13	7.0 (3.8-11.6)
Grade3の有害事象 [†]	2	1.1 (0.1-3.8)	0	0.0 (0.0-2.0)
ワクチンに関連あり	34	18.3 (13.0-24.6)	5	2.7 (0.9-6.1)

有害事象	ワクチン群 (N=186)		プラセボ群 (N=187)	
	症例数/合計	% (95% CI)	症例数/合計	% (95% CI)
頭痛				
全ての有害事象	82	44.1 (36.8-51.5)	15	8.0 (4.8-12.9)
Grade3の有害事象 [†]	4	2.2 (0.6-5.4)	0	0.0 (0.0-2.0)
ワクチンに関連あり	77	41.4 (34.2-48.8)	9	4.8 (2.2-8.9)
筋肉痛				
全ての有害事象	109	58.6 (51.2-65.8)	23	12.3 (8.0-17.9)
Grade3の有害事象 [†]	6	3.2 (1.2-6.9)	0	0.0 (0.0-2.0)
ワクチンに関連あり	100	53.8 (46.3-61.1)	17	9.1 (5.4-14.2)
悪寒				
全ての有害事象	63	33.9 (27.1-41.2)	6	3.2 (1.2-6.9)
Grade3の有害事象 [†]	7	3.8 (1.5-7.6)	0	0.0 (0.0-2.0)
ワクチンに関連あり	59	31.7 (25.1-38.9)	3	1.6 (0.3-4.6)
発熱				
全ての有害事象	47	25.3 (19.2-32.1)	3	1.6 (0.3-4.6)
Grade3の有害事象 [†]	0	0.0 (0.0-2.0)	0	0.0 (0.0-2.0)
ワクチンに関連あり	45	24.2 (18.2-31.0)	2	1.1 (0.1-3.8)

出典：帯状疱疹ワクチン ファクトシート（表15、文献147）

生ワクチン及び組換えワクチンの有効性についての知見

- 生ワクチン、組換えワクチンのいずれにおいても、帯状疱疹、PHNに対する有効性が確認されている。
- 有効性の持続期間について、生ワクチンでは数年～10年程度でワクチン効果が減衰すると考えられる。

生ワクチン

- ZOSTAVAX接種後4～7年間では帯状疱疹発症及びPHN発症がそれぞれ39.6%、60.1%減少した。接種後7～11年間では、帯状疱疹発症とPHN発症が、それぞれ21.1%、35.4%減少した。
- 60歳以上の176,078人を対象とした研究では、接種後1年以内の帯状疱疹発症阻止効果は68.7%だったが、接種8年目ではその効果は4.2%に低下した。

※ZOSTAVAXは我が国で流通している生ワクチンと同じウイルス株（Oka株）のワクチンであり、同等の有効性が期待される。

組換えワクチン

- 日本を含む18か国で実施された組換えワクチンの第III相臨床試験（ZOE-50, ZOE-70）のフォローアップ調査（ZOE-LTFU）によると、2回目接種後の追跡期間1年目の帯状疱疹予防効果は97.7%、2年目92.7%、3年目92.4%、4年目89.8%だった。8年、9年及び10年におけるワクチン効果は、それぞれ \geq 83.3%、72.7%、73.2%だった。
- 10年後においても高いレベルでの抗gE抗体や、gEに対するCD4陽性細胞が確認された。

生ワクチン及び組換えワクチンの費用対効果

○50歳から80歳までの5歳刻みの各年齢では、いずれの年代においても、生ワクチン、組換えワクチンの少なくとも一方の費用対効果が良好だった。

○ファクトシートの基本シナリオにおける非接種と比較した生ワクチン・組換えワクチンの増分費用効果比：ICER（万円/QALY）は下表のとおり。（500万円/QALY以上を色塗り）

接種対象	非接種対 生ワクチン	非接種対 組換えワクチン
50歳の者	257	322
55歳の者	242	265
60歳の者	284	202
65歳の者	348	256
70歳の者	355	493
75歳の者	345	568
80歳の者	320	566

（万円/QALY）

- ・令和6年度厚生労働科学研究費補助金（池田班）による分析結果。
- ・マルコフモデルを用いた先行研究をベースに「带状疱疹の発症」「带状疱疹後神経痛（PHN）の発症」「PHN以外の合併症の発症」「带状疱疹死亡」を組み込んで評価した。
- ・带状疱疹及び带状疱疹後神経痛その他の合併症の罹患率は、SHEZ studyの罹患率データと宮崎スタディの推計データを用いた。50歳以上の带状疱疹の罹患率として、1,000人年あたり9.2人～12.9人の数値を組み込んでいる。
- ・罹患時のQOLの低下は、PHN合併の有無ごとに区分した先行研究の年代別データを用いた。PHN合併なしの場合の損失は0.014-0.017QALY、合併ありの場合は0.118-0.179QALYであった。
- ・ワクチン費用は、生ワクチン10,000円・組換えワクチン40,000円（いずれもワクチンそのもののコストと接種費用（手技料等）を合算したもの）とした。
- ・带状疱疹罹患後の医療費は、先行研究のデータをもとに、合併症なしが37,494円・PHN合併が123,852円・PHN以外の合併症併発例が70,941円とした。
- ・保健医療費支払者の立場として、ワクチン接種費用及び医療費を自己負担割合にかかわらず100%分析に組み込んだ。

ワクチンの供給について

- 阪大微生物病研究会（生ワクチンの製造業者）、グラクソ・スミスクライン株式会社（組換えワクチンの製造販売業者）のいずれも、早ければ令和7年4月からの定期接種に向けた供給の意向を示している。

生ワクチン（乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」）

- 企業として、令和7年度から定期接種化された場合の供給について、対応する意向が示されており、企業の想定する接種プログラム・接種率の場合、現時点で必要量の製剤を供給可能。
- 製造量を増やすことで令和6年度末～令和7年度にかけて供給量を増加させることが可能。

組換えワクチン（シングリックス筋注用）

- 企業として、令和7年度から定期接種化された場合の供給について、対応する意向が示されており、企業の想定する接種プログラム・接種率の場合、現時点で必要量の製剤を供給可能。
- 輸入量を増やすことで令和7年4月以降供給量を増加させることが可能。

※事務局において各企業にヒアリングを行い作成。

【1】 带状疱疹ワクチンについて

- (1) これまでの経緯
- (2) ファクトシートにおける知見等
- (3) 今後の方針

带状疱疹ワクチンに関する論点

事務局案

論点1 带状疱疹ワクチンの評価について

- 带状疱疹の疾病負荷、ワクチンの有効性・安全性に係る知見及び費用対効果評価の結果を踏まえ、带状疱疹ワクチンの評価についてどのように考えるか。

論点2 技術的論点について

- 論点1の評価を踏まえ、以下のような技術的論点についてどのように考えるか。

① 接種の目的

- 接種の主な目的は、带状疱疹やその合併症による重症化予防と考えてよいか。

② 対象年齢

- 带状疱疹への罹患やPHNの発症等の疾病負荷が70歳頃に増加することや、ワクチンの有効性の持続期間等を考慮し、対象年齢については、70歳頃に十分なワクチン効果が発揮できるよう、タイミングを設定することが適当ではないか。

③ 用いるワクチン

- 費用対効果評価の結果から、いずれの年齢に接種する場合においても、生ワクチン及び組換えワクチンの少なくともいずれか一方は費用対効果は良好とされたことを踏まえ、用いるワクチンについて、どのように考えるか。

論点3 今後の対応方針について

- 本委員会における論点1及び2の検討結果を踏まえつつ、具体的な運用を含め、さらに予防接種基本方針部会において検討することとしてはどうか。

- 参考資料



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、費用対効果評価についても概ね良好とする結果が得られた。

	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
疾病負荷の大きさ (疾病のまん延状況、重症度)	<ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 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。 • 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。 • 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。 	<ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 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。 • 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。
国民の免疫の保有状況	<ul style="list-style-type: none"> • 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。 	-
ワクチンの有効性	<ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 有効性の持続期間は報告によりばらつきがある。 	<ul style="list-style-type: none"> • 生ワクチンの持続期間に関する新たな報告がみられる。 • 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。
ワクチンの安全性	<ul style="list-style-type: none"> • 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。 	<ul style="list-style-type: none"> • 生ワクチンについて新たな知見はないと考えられる。 • 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。
ワクチンの費用対効果	<ul style="list-style-type: none"> • 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。 	<ul style="list-style-type: none"> • 生ワクチン及び組換えワクチンについて、中立的な立場から、いずれも費用対効果が一部の年代を除き良好であるという評価が得られた。

带状疱疹ワクチンの有効性のまとめ

2023(令和5)年11月9日

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 Tseng 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%まで遞減。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 al¹(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²した上で、背景因子を調整³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 ^a	95% CI	VE ^a	95% CI	VE ^a	95% CI	VE ^a	95% CI	VE ^a	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.

^a 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）

2023(令和5)年11月9日

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. Izurieta¹ (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 ^b (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)
Primary model				
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%)
Yearly model				
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.
^aSignificance: ^{**} P < .01, * P < .05.
^bApproximately 90% of hospitalized HZ cases were identified in hospital stays lasting ≥ 2 nights. VE Formula for All: 1—[(HR in Cohort) * (HR interaction of Cohort × Years of follow-up) * 100%]
 VE Formula for Subgroups: 1—[(HR in Cohort) * (HR interaction of Cohort × Years of follow-up) * (HR interaction of Cohort × 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 Strezova¹ (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。

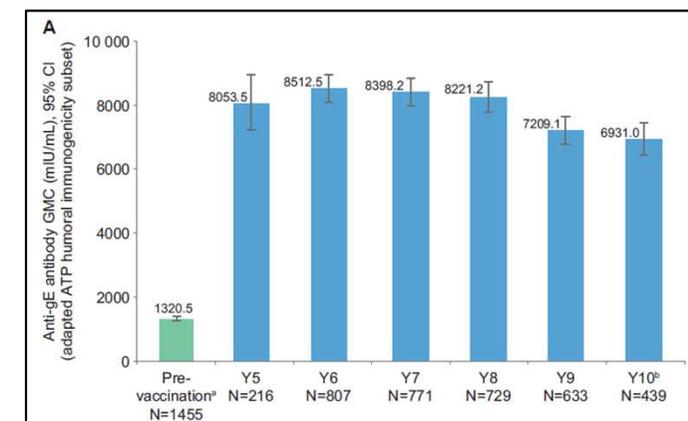
結果：接種から10年後の発症予防効果は73.2%(95%CI 46.9-87.6)であった。

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 ^a /Placebo Group in ZOE-50/70 ^b				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 ^a	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 ^a	13 881	84	85 796.7	1.0	13 881	765	85 796.7	8.9	89.0 (85.6–91.3)	P < .0001
Year 1 ^b	13 881	3	13 744.5	0.2	14 035	130	13 823.3	9.4	97.7 (93.1–99.5)	P < .0001
Year 2 ^b	13 569	10	13 415.6	0.7	13 564	136	13 332.5	10.2	92.7 (86.2–96.6)	P < .0001
Year 3 ^b	13 185	9	13 016.1	0.7	13 074	116	12 834.0	9.0	92.4 (85.0–96.6)	P < .0001
Year 4 ^b	12 757	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 ^a	7277	7	7210.2	1.0	7277	61	7210.2	8.5	88.5 (74.9–95.6)	P < .0001
Year 7 ^a	7100	10	6995.8	1.4	7100	60	6995.8	8.6	83.3 (67.2–92.4)	P < .0001
Year 8 ^a	6878	9	6762.9	1.3	6878	57	6762.9	8.4	84.2 (67.9–93.1)	P < .0001
Year 9 ^a	6648	15	6487.6	2.3	6648	55	6487.6	8.5	72.7 (51.0–85.7)	P < .0001
Year 10 ^{a,c}	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



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)

2023(令和5)年11月9日

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.¹ (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带状疱疹及び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)

Table 2
Result of cost-effectiveness analysis.

(a). Costs, effectiveness, incremental costs, incremental effectiveness, and incremental cost-effectiveness ratio (compared to curative care scenario) in Japanese context

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	11.8175153	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

Vaccine effectiveness for VVL (%)			
Base-case			
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

Vaccine effectiveness for 2-dose RZV (%) ^b		
	65-69	≥70
Initial year	100	97.0
Waning duration	19.4 years	18.8 years
Vaccine effectiveness for 1-dose RZV (%)		
	65-69	≥70
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.¹ (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 ≥ 50 years from a payer perspective

Age group (years)	Incremental costs (discounted) (¥)	Incremental QALYs (discounted)	ICER ^a (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
≥ 50	12,014,765,118	2642	4,547,684

^aAn 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	
Vaccine efficacy [12, 19, 22]					
Initial RZV efficacy against HZ (one dose)	50–69	0.900	0.589	0.989	0.1587
	≥ 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
	≥ 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
	≥ 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
	≥ 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
	≥ 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	–

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。
- 帯状疱疹の宮崎県における罹患率は増加傾向である。

宮崎スタディ（ファクトシートより）

研究内容：調査期間により参加施設数が変動しているが、宮崎県下の皮膚科43～46施設（総合病院皮膚科7～10施設、皮膚科診療所33～39施設）を1997年以降に受診した者のうち、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。

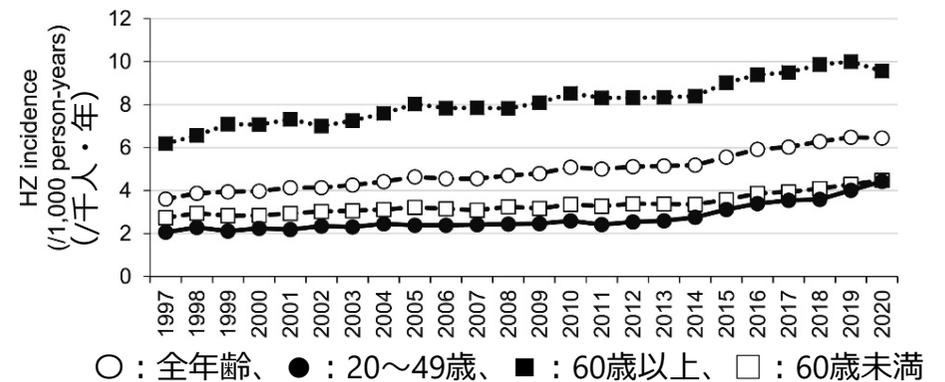
結果：帯状疱疹の発生率は、

- ・1997年から2006年のデータでは、男女とも10歳代に小さなピークがあり、20～30歳代でやや低下し、50歳代で急上昇し、70歳代で最も大きなピークがみられた。
- ・2016年以降のデータでは10歳代のピークはほとんど確認されず、50歳代から70歳代まで一貫して頻度が増加し、その後、80歳代以上で低下する傾向が観察されている。

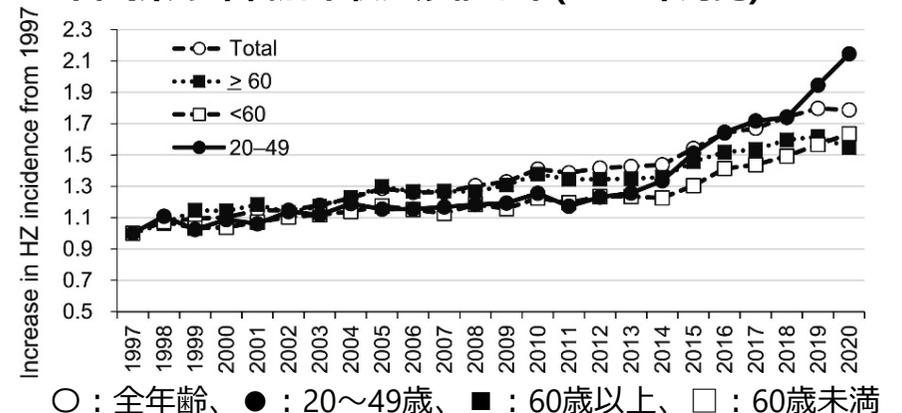
罹患率（/千人・年）は1997年に全体で3.61/千人・年であったものが2017年には6.07/千人・年、2020年には6.50/千人・年に上昇した。

1997年と比較した帯状疱疹罹患率の比は1997年以降常に1を超えていた。

宮崎県の年代別帯状疱疹罹患率(人口千対)



宮崎県の年代別帯状疱疹罹患率(1997年対比)



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。

SHEZスタディ (ファクトシートより)

研究内容：2009年から2012年にかけて行われた香川県小豆郡（小豆島）に住む50歳以上の者を対象としたcommunity-baseの前向きコホート研究。

結果：調査対象の12,522人（男性5,587人、女性6,935人）のうち、調査期間中に帯状疱疹と診断されたのは401人（うち97.8%はVZV DNAの検出による診断）であり、帯状疱疹罹患率（/千人・年）は10.9であった。

年齢別の帯状疱疹罹患率は70歳代（12.9）で最も高く、次いで80歳以上（12.6）で高かった。

それぞれ50歳代（9.2/千人・年）と比較すると、

- ・70歳代（ハザード比1.4、95%CI: 1.1~1.8）
- ・80歳代（同1.3、同1.0~1.8）であった。

PHNの罹患率は

- ・50歳代 1.4/千人・年
- ・60歳代 1.3 /千人・年
- ・70歳代 2.6 /千人・年
- ・80歳代 4.1 /千人・年であった。

年代別の帯状疱疹／PHN発症率

年齢	男性			女性			男女計		ハザード比 (95%CI)		
	人・年	症例数	罹患率 (千人・年)	人・年	症例数	罹患率 (千人・年)	人・年	症例数	罹患率 (千人・年)	対男性 ^a	対 50-59歳群 (HZ) 対 50-69歳群 (PHN) ^b
帯状疱疹 (HZ)											
50-59	4,547	32	7.0	5,110	57	11.2	9,656	89	9.2	1.6 (1.0-2.5) ^d	基準
60-69	5,527	36	6.5	5,950	74	12.4	11,477	110	9.6	1.9 (1.3-2.8) ^e	1.1 (0.80-1.4)
70-79	4,247	48	11.3	5,744	81	14.1	9,990	129	12.9	1.3 (0.87-1.8)	1.4 (1.1-1.8) ^d
≥80	2,120	23	10.8	3,687	50	13.6	5,807	73	12.6	1.3 (0.78-2.1)	1.3 (1.0-1.8) ^c
合計	16,441	139	8.5	20,490	262	12.8	36,931	401	10.9	1.5 (1.2-1.8) ^f	
帯状疱疹後神経痛 (PHN)											
50-59	4,592	7	1.5	5,188	7	1.3	9,781	14	1.4	1.0 (0.46-2.0)	基準
60-69	5,570	7	1.3	6,059	8	1.3	11,629	15	1.3		
70-79	4,313	6	1.4	5,843	20	3.4	10,156	26	2.6	1.6 (0.86-3.0)	2.4 (1.5-3.8) ^f
≥80	2,142	8	3.7	3,740	16	4.3	5,882	24	4.1		
合計	16,617	28	1.7	20,831	51	2.4	37,448	79	2.1	1.3 (0.81-2.1)	

^a 年齢および帯状疱疹罹患歴で調整, ^b 性別および帯状疱疹罹患歴で調整

^c p<0.10, ^d p<0.10, ^e p<0.10, ^f p<0.10