

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）
分担研究報告書

ヒトパピローマウイルス（HPV）の男児への拡大接種に関する費用効果分析

研究分担者 近藤 正英 筑波大学医学医療系 保健医療政策学・医療経済学
研究協力者 星 淑玲 筑波大学医学医療系 保健医療政策学・医療経済学
研究協力者 大久保麗子 筑波大学医学医療系 保健医療政策学・医療経済学

研究要旨

【背景】ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンは、多くの国で子宮頸がんの発生率を減少させた。一方、近年、中咽頭がんや肛門がんなど HPV 関連がんの新規症例の増加が明らかになった。女児への HPV ワクチン接種を行っている国や地域のうち、約三分の一が男児へと接種を拡大した。本邦では、いくつかの自治体が独自に男児への接種助成を開始した。先行研究では、わが国における男児への拡大接種は費用対効果に優れると報告している。本研究は、先行研究とは異なるアプローチで男児への拡大接種の効率性について分析を行い、意思決定者に追加的な情報を提供することを目的とした。【方法】12歳児コホートの男児への拡大接種の増分費用効果比（ICER, incremental cost-effectiveness ratio）、すなわち、追加的に1質調整生存年（QALY, quality adjusted life year）を獲得する当たりの増分費用を求め、拡大接種の効率性について考察を行った。女児9価（9v）・男児4価（4v）使用のF9vM4vと女児9v・男児9v使用のF9vM9vの2つ接種プログラムを女児のみの接種プログラム（F9v）と比較した。接種回数は4vが3回、9vが2回とした。マルコフ・モデルは主要な3つのHPV関連疾患（肛門がん、中咽頭がんと子宮頸がん）を組み入れた。モデルに使用される遷移確率などの疫学データは国内の文献から、ワクチン効果と健康状態を示す効用値は国内外の文献から、それぞれ引用した。罹患時の治療費はDPCデータから積み上げた。1回あたりの接種費用は4vと9vワクチンでそれぞれ¥12,000と¥20,000とした。【結果】F9v接種プログラムと比較した結果、男児への拡大接種のICERは使用ワクチン及び接種率により異なるが、1QALY獲得当たりの費用は約1,461万円～1,602万円であった。一元感度分析では割引率をベース・ケースの3%から2%にするとICERは約650万円/QALYになることが示された。【考察・結論】費用対効果評価制度の基準値である500万円/QALYまたは750万円/QALY（抗がん剤）を支払い意思額（WTP, Willingness-to-pay）の閾値とする場合、男児への拡大接種は、使用するワクチンにかかわらず費用対効果が優れないことが示唆された。しかし、割引率を2%に下げるとICERが650万円/QALYになり、費用対効果に優れるに転じる可能性が示された（WTP=750万円/QALYの場合）。

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス（HPV）は、子宮頸がん、中咽頭がん、肛門がん、陰茎がんなどのがんの原因である[1]。HPVワクチンは、子宮頸がんを予防するために導入され、過去数十年間に多くの国で子宮頸がんの発生率を劇的に減少させた[2]。一方、最近、15歳以上の男性のほぼ3人に1人が少なくとも1種類の性器型HPVに、5人に1人が少なくとも1種類の高リスク型または発癌性型HPVに感染していること[3]と一部の先進国で、中咽頭や肛門のがんを含むHPV関連がんの新たな症例が増

加していることが報告されている[4-6]。男性もHPV感染症に罹患する可能性があることが認識されている。2020年6月までに、子宮頸がん予防のためのHPVワクチン接種は、WHO加盟国194カ国中107カ国（55%）で導入されている。これらの国々のほぼ3分の1（33/107）は、Gender-neutral vaccination program（すなわち、男女両方に接種する）であった[2]。アメリカ、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、欧州連合（EU）は、この33カ国に含まれている[2]。

日本では2013年4月から予防接種法に基づき、

小学校6年生～高校1年生に相当する女兒を対象に定期接種が行われた。しかし、接種部位以外の体の広い範囲で痛みが続く症状などが社会問題となり、政府は2013年6月に積極的な勧奨を中止した。約8年間続いたこの勧奨中止により、ワクチン接種率は70%以上から1%未満に低下した[7-9]。2020年7月女性用9価HPVワクチン(9vワクチン)が承認され、同年12月に男性用4価HPVワクチン(4vワクチン)の使用が追加承認された(HPV6、11、16及び18型の感染に起因する肛門がん(扁平上皮癌)及びその前駆病変並びに男性での尖圭コンジローマの予防適応)。2021年11月、国内外の知見を踏まえ、厚生労働省の審議会はワクチンの安全性に特段の懸念はなく、接種の有効性は副反応のリスクを上回ることから、今後も安全性の評価を続け、接種後の症状を診療する医療体制を整えることで積極的勧奨の再開が妥当と判断し、2022年の4月から、予診票を送るなど積極的勧奨が各自治体で再開された。2023年4月から12～15歳の女兒を対象に、2vワクチンと4vワクチンの3回接種に加え、9vワクチンの2回接種が定期接種に追加された[10, 11]。4vワクチンの男性への使用は承認されたものの、任意接種となっており、男児へのHPVワクチン定期接種が議論されている。2023年8月までに、6つの自治体が独自の助成プログラムを開始している実態がある。男児への拡大接種の理由としては肛門がんや中咽頭がんなどのがんの増加が挙げられている。例えば、罹患数では、子宮頸がん(上皮内がん含まない)の年間約11,000人(2016-2020年)[10-12]に対し、中咽頭がんは約2,300人、[13]、肛門がんは約1,163人であった[12]。

海外におけるHPVワクチンの男児への拡大接種の効率性を報告した先行研究では、費用対効果はワクチン価格、罹患率、割引率などのパラメーターに大きく依存し、一貫していない[14]。本邦における男児への拡大接種の効率性に関する研究は、Dynamic modelを用いて、幅広い対象疾患(子宮頸部異形成(CIN)1～3、子宮頸がん、肛門がん、口腔咽頭がん、陰茎がん、膣がん、外陰がん、肛門性器疣贅、再発性呼吸器乳頭腫症)をモデルに組み入れ、男児への拡大接種は費用対効果に優れる(1質調整生存年あたりの増分費用=4,732,720円)と結論付けている[15]。但しこの研究は対象ワクチン製薬企業によるものである。本研究は、独立した学術的な立場から、先行研究とは異なるアプローチを

用いて男児への拡大接種の効率性について分析を行い、意思決定者に追加的な情報を提供することを目的とした。

B. 研究方法

費用効果分析の手法を用いて、12歳児コホートの男児への拡大接種の増分費用効果比(ICER, incremental cost-effectiveness ratio)、すなわち、追加的に1効果を獲得する当たりの増分費用を求めた。本研究では効果の指標を「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を獲得するための追加費用となる。女兒9価(9v)・男児4価(4v)使用のF9vM4vと女兒9v・男児9v使用のF9vM9vの2つ接種プログラムを女兒のみの接種プログラム(F9v)と比較した。F9vM4vまたはF9vM9vとF9vプログラムの費用の差を分子に、効果(QALY)の差を分母にし、ICERを求めた。なお、我が国では現在、15歳までにHPVワクチンを接種する女兒に、2v、4vの3回接種、または9vの2回接種が推奨されている。本研究は、2vと4vワクチンは米国などの国同様、徐々に9vに置き換えられていくと考え、女兒の2vと4v使用は本研究から除外した[16]。研究は、文献レビュー、モデルの構築、データの収集と推計、増分費用効果比の推定、感度分析の順で行った。

(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) 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。判断樹モデルでは、対象コホートがワクチンの接種を受ける割合で接種者と非接種者に分岐され、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1)には肛門がん、中咽頭がん、子宮頸がんの3つのがんを含む。各がんの病期分布と予後は疫学データに基づいて構築した。接種率は女兒4段階(20%、40%、60%、80%)と男児3段階(20%、40%、60%)とし、女男児接種率の組み合わせが、各予防接種プログラムの接種率となる(但し、男児の接種率は女兒の接種率を上回らないこととした)。

1 マルコフ・サイクルは1年とし、対象者が100歳になるまでモデルを回した。支払者（国、自治体、被接種者、患者、第三者支払者を含む）の視点から費用効果分析を行い、将来に発生する費用と獲得する QALY の現在値へ換算時の割引率は3%とした。次の二つの理由から接種による有害事象はモデルから省略した。1) 女兒はいずれのプログラムも 9v ワクチンを使用するため、有害事象は相殺される。2) 男児については、CDC 及びワクチン分科会の見解“いずれのワクチンも接種集団で重篤な有害事象が報告されなかった [2,17].”

(4) データの収集と推計

モデルに使用した各種疫学データ、費用データおよび罹病の場合の効用値は表 1 に示す [13-39]。集団免疫効果は Brisson らが報告した異なる接種率の 70 年間の集団免疫効果 [40] を用いて推定した。1 回あたりの接種費用は 9v が ¥20,000 (2 回接種)、4v が ¥12,000 (3 回接種) とした。

(5) ICER の推定

$$\text{ICER} = (\text{Cost}_{\text{F9vM4v or F9vM9v}} - \text{Cost}_{\text{F9v}}) \div (\text{QALY}_{\text{F9vM4v or F9vM9v}} - \text{QALY}_{\text{F9v}})$$

(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 (F9vM4v vs. F9v, 接種率女兒 60%、男児 40% の結果のみ示す)。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、割引率は 2% (ベース・ケースは 3%) を、その他のパラメーター (遷移確率・効用値・VE) はベース・ケース ± 20% を用いた。

(倫理面への配慮)

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 2 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。

C. 研究結果

ベース・ケース分析の結果は表 2 に示す。F9vM4v vs. F9v 接種プログラムの ICER は 1 QALY 獲得当たり約 1,595 万円 (接種率: 女兒 40%, 男児 40%) ~ 1,712 万円 (80%, 40%) であり、F9vM9v vs. F9v 接種プログラムは約 1,461 万円 (40%, 20%) ~ 1,602 万円 (80%, 40%) であった。

一元感度分析の結果は図 2 に示す (F9vM4v vs.

F9v (60%, 40%) の結果のみ示す)。ICER に最も大きく影響を与える変数は、ワクチン効果、割引率、および 4v ワクチンの接種費用であった。百歳までワクチン効果が 0 までに減衰する設定になると ICER は約 900 万円増、割引率が 2% になると ICER は約 900 万円減、接種費用が 50% 増 (減) と ICER は約 800 万円増 (減) の変動が見られた。その次にインパクトの大きい変数は、中咽頭がんに対するワクチン効果、Stage I と Stage II 中咽頭がんの効用値と中咽頭がん病期分布の割合であった。これらの変数の ± 20% の変動による ICER の変動は 100 万円 ~ 400 万円であった。その他変数が ICER に与える影響は 100 万円以下であった。集団免疫効果の感度分析 (効果をベース・ケースの 2 倍から 10 倍に増加) では、集団免疫効果が増加するにつれて ICER が増加した (図 3)。

D. 考察

本研究は、費用効果分析の手法を用いて、12 歳女兒のみの HPV 定期接種を 12 歳男児に拡大する際の効率性を分析した。ベース・ケース分析では 1 QALY 獲得当たりの費用 (ICER) は 1,460 万円 (F9vM9v vs. F9v, 接種率女兒 40% 男児 20%) ~ 約 1,712 万円 (F9vM4v vs. F9v, 80%, 40%) であった。費用対効果評価制度の基準値である 500 万円 / QALY または 750 万円 / QALY (抗がん剤) を支払い意思額 (WTP, Willingness-to-pay) の閾値とする場合、この結果は WTP の閾値を大きく上回り、男児への拡大接種は、使用するワクチンにかかわらず費用対効果が優れないことが示唆された。ICER に最も大きな影響を与える変数は、ワクチン効果の減衰 (生涯効果維持から 100 歳まで効果ゼロに)、割引率 (3% から 2% に) および 4 価ワクチンの費用 (12,000 円から 50% 増減に) であり、これらの変数に対する一元感度分析結果では ICER は -900 万円 ~ +800 万円の変動が見られ、特に割引率 2% の場合、ICER は約 660 万 / QALY となり、抗がん剤の WTP 基準値 750 万 / QALY を用いれば、男児への予防接種拡大は費用対効果に優れるに転じる。

F9v 接種プログラムから F9vM4v または F9vM9v 接種プログラムへ拡大する際の ICER を報告した先行研究は 10 あり、1 件は日本から (F9vM4v vs. F9v)、9 件は他の高所得国から (F9vM9v vs. F9v) のものである。それぞれのペー

ス・ケース分析の ICER と WTP の比を比較すると、ICER/WTP 比 <1 が 3 件（日本、香港、スウェーデン）、1 < ICER/WTP 比 < 2 が 5 件（スペイン 2、ベルギー、アイルランド、ドイツ）、残りの 2 件の ICER/WTP 比はそれぞれ、3.2（シンガポール）と 4.6（イギリス）であった。本研究における ICER/WTP 比は基準（500 万円または 750 万円）にもよるが約 2~3.4 であった。多くの先行研究は Dynamic model を用いたことに対して、本研究は Static Markov model を使用した。Dynamic model は、HPV 感染に関するより詳細なデータを要する。データが限られている国で使用する場合には、より多くの仮定を立てなければならない、それに伴う不確実性が大きくなることは容易に想像できる。また、モデルの透明性は複雑さに損なわれる可能性もあり、すべてにおいて Static Markov model より優れるとは言えないであろう。モデルの違いが ICER にどのような影響を与えるかは明らかではないが、以下の 2 点が ICER に大きな影響を与えることはすべての先行研究で指摘されている。1) 組み入れる疾患の違い（例えば、本邦の先行研究の子宮頸部異形成（CIN）1~3、及び子宮頸がん、肛門がん、中咽頭がん、陰茎がん、膣がん、外陰がん、肛門性器疣贅再発性呼吸器乳頭腫症 vs. 本研究肛門がん、中咽頭がん、子宮頸がんの三がんのみ）。2) 将来に発生する費用及び獲得する QALY を現在価値に換算する際に用いた割引率の違い。対象となる疾患が多いほど、割引率が低いほど、ICER が低くなることは明らかである。本研究の感度分析では 2% の割引率（ベース・ケースは 3%）の適用で ICER は 1,600 万円/QALY から約 650 万/QALY、すなわち 750 万円/QALY の WTP を下回ることが示された。

本研究にはいくつかの限界がある。主な限界は、1) 現時点では肛門がんと中咽頭がんの罹患率に関する直接データがないため、推定値を用いた。2) 肛門がんへのワクチン効果は対前癌効果を援用したこと。3) 現時点では HPV 感染と中咽頭がんの関連は明らかではあるが、承認されているワクチンはいずれも HPV 関連中咽頭疾患の予防には適応がない。しかし、海外では HPV ワクチンの接種により、口腔や喉での HPV の感染が減少するというデータが報告されており、米国、カナダなどの国は中咽頭がんの予防のための接種を認め、すでに男性への定期接種も実施されている。また、ほとんどの先行研究も中咽頭がんをモデルに組み入れていたため、本

研究もモデルに組み入れた。

E. 結論

12 歳女兒のみの HPV ワクチン接種プログラムを同年齢男児に拡大接種の費用対効果は、使用するワクチンに関わらず、費用対効果に優れないことが示唆された。

参考文献

1. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022 Weekly Epidemiological Record No 50, 2022, 97, 645-672.
2. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010-2019. *Prev Med.* 2021 Mar;144:106399.
3. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*;2023 September 2023, e1345-e1362.
4. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, et al. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers – United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:918-924.
5. Liao CI, Francoeur AA, Kapp DS, et al. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers, Demographic Characteristics, and Vaccinations in the US, 2001-2017. *JAMA Netw Open.* 2022 Mar 1;5(3):e222530.
6. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, et al. Incidence Trends and Burden of Human Papillomavirus-Associated Cancers Among Women in the United States, 2001-2017. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Jun 1;113(6):792-796.
7. Tanaka Y. Time to resume active recommendation of the HPV vaccine in Japan. *Lancet Oncol.* 2020 Dec;21(12):1552-1553. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30608-2. PMID: 33271087.
8. Yagi A, Ueda Y, Nakagawa S, et al. Potential for cervical cancer incidence and death resulting from Japan's current policy of

- prolonged suspension of its governmental recommendation of the HPV vaccine. *Sci Rep.* 2020 Sep 29;10(1):15945.
9. Ueda Y, Yagi A, Abe H, et al. The last strategy for re-dissemination of HPV vaccination in Japan while still under the suspension of the governmental recommendation. *Sci Rep.* 2020 Sep 30;10(1):16091.
 10. 厚生労働省健康局長. ヒトパピローマウイルス感染症に係る定期接種の対象者等への周知について. 健発1009第1号. 令和2年10月9日. https://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2020/files/20201020_2_G.pdf
 11. 厚生労働省健康局長. ヒトパピローマウイルス感染症に係る定期接種の今後の対応について. 健発1126第1号. 令和3年11月26日. <https://www.mhlw.go.jp/content/000858761.pdf> 日本の HPV ワクチンの現状 | 解説コラム | MSD Connect
 12. 子宮頸がんその他のヒトパピローマウイルス (HPV) 関連がんの予防 ファクトシート 2023 Prevention of cervical cancer and other HPV-related cancers Factsheet 2023. 2023.0602公表、国立がんセンター -
 13. Report of head and neck cancer registry of Japan clinical statistics of registered patients 2019. Japan Society for Head and neck cancer cancer registry committee 2022.3.2 出版
 14. 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 Sep;75(9):910-916.
 15. 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 Jan-Dec;26(1):1546-1554. doi: 10.1080/13696998.2023.2282912. Epub 2023 Nov 27. PMID: 37962015.
 16. HPV Vaccine Safety and Effectiveness Data | CDC
 17. HPV Vaccination Recommendations. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>
 18. [厚生労働省2022年6月10日-10月7日第80-85回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会資料
 19. Cancer statistic
 20. 婦人科腫瘍委員会報告2020年患者年報
 21. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Science* 2014; 105: 1480-6
 22. Onuki M, Matsumoto K, Iwata T, et al. Human papillomavirus genotype contribution to cervical cancer and precancer: Implications for screening and vaccination in Japan. *Cancer Sci.* 2020 Jul;111(7):2546-2557.
 23. Saito Y, Hayashi R, Iida Y, et al. Optimization of therapeutic strategy for p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: Multi-institutional observational study based on the national Head and Neck Cancer Registry of Japan. *Cancer.* 2020 Sep 15;126(18):4177-4187.
 24. Cancer registry committee, Japan society for head and neck cancer. Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan: Clinical statistics of registered patients, 2019. Published in March 2, 2022
 25. 人口統計2019
 26. Hama T, Tokumaru Y, Fujii M, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer: a multicenter study in Japan. *Oncology.* 2014;87(3):173-82. doi: 10.1159/000360991. Epub 2014 Jul 12. PMID: 25033838.
 27. Okuyama A, Saika K. International comparison of colorectal and anus cancers incidence by detailed sites. *Jpn J Clin Oncol.* 2019 Dec 18;49(11):1065-1066.
 28. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol.* 2017 Jun 1;46(3):924-938.
 29. Yamada K, Saiki Y, Komori K, et al. Characteristics of anal canal cancer in Japan. *Cancer Med.* 2022 Jul;11(14):2735-2743.

30. Yamada K, Shiraishi K, Takashima A, et al. Characteristics of anal canal squamous cell carcinoma as an HPV-associated cancer in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2023 Aug;28(8):990-998.
31. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1340-1348.
32. Health technology assessment (HTA) of extending the national immunisation schedule to include HPV vaccination of boys. <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2018-12/HTA-for-HPV-Vaccination-boys.pdf>
33. The Public Health Agency of Sweden. Health economic evaluation of universal HPV vaccination within the Sweden nation vaccination programme for children. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/a56471aac0d144c291cc3e61928790b8/health-economic-evaluation-universal-hpv-vaccination-swedish-national-vaccination-programme-children.pdf>
34. 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課。ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ審議結果報告書。令和2年12月9日 https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20201224002/170050000_22300AMX00601_A100_1.pdf
35. Murasawa H, Konno R, Okubo I, Arakawa I. Evaluation of health-related quality of life for hypothesized medical states associated with cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(22):9679-85.
36. de Almeida JR, Villanueva NL, Moskowitz AJ, et al. Preferences and utilities for health states after treatment for oropharyngeal cancer: transoral robotic surgery versus definitive (chemo)radiotherapy. *Head Neck*. 2014 Jul;36(7):923-33.
37. Sauter C, Peeken JC, Borm K, et al. Quality of life in patients treated with radiochemotherapy for primary diagnosis of anal cancer. *Sci Rep*. 2022 Mar 15;12(1):4416. doi: 10.1038/s41598-022-08525-1. PMID: 35292732; PMCID: PMC8924204.
38. Bentzen AG, Balthesgard L, Wanderås EH, et al. Impaired health-related quality of life after chemoradiotherapy for anal cancer: late effects in a national cohort of 128 survivors. *Acta Oncol*. 2013 May;52(4):736-44.
39. Diagnosis Procedure Combination per diem payment system (DPC/PDPS)
40. Pooled model predict reduction in HPV prevalence for different strategies after 70 years of vaccination among women and men [Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health*. 2016
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし、
3. その他

表 1 各種変数

Variable	Value	Reference
Epidemiological data		
1. Cervical cancer (carcinoma in situ not included)		
Incidence rate (per 100,000)		19
<15, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84,	0, 0.356, 5.291, 16.157, 26.726, 27.784, 27.796, 26.016, 23.996, 20.919,	
Stage distributions at diagnosis: Local/Regional/Distant (%)		
<29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80+	81.5/16.3/2.2, 79.4/17.0/3.6, 66.2/25.9/7.9, 46.2/39.5/14.3, 39.6/44.5/16.0, 32.9/49.5/18.6, 22.2/57.3/20.5	20
5-year survival rate (local/regional/distant)	97.5/55.8/22.5	21
Percentage of HPV positive among cervical cancer	91.2	22
Percentage of HPV genotype cover in 4v/9v vaccine	85.0/93.8	22
2. Oropharyngeal cancer (estimated as No. of oropharyngeal cancer cases (2019)×2.6/population)		
Incidence rate (per 100,000)		23-25
<10, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59,	Male Female	
Stage distributions at diagnosis: stage I/II/III/IV(%)	49.9/30.5/18.0/1.6	23
5-year survival rate: stage I/II/III/IV (%)	86.2/80.2/65.4/50.5	23
Percentage of HPV positive among oropharyngeal cancer	50.3	26
Percentage of HPV genotype cover in 4v/9v vaccine	92.9/99.3	26
3. Anal cancer		
Incidence rate (per 100,000)		19,27,28
<15, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34,	Male Female	
Percentage of squamous cell carcinoma among anal cancer	Male:11.2; Female:32.9	27
Cancer stage distributions at diagnosis; %		
Stage 0, I, IIa, IIb, IIIA, IIIB, IIIC, IV	3.0, 15.3, 20.4, 3.3, 18.0, 7.8, 15.9, 16.2	29
5-year survival rate (stage I, IIa, IIb, IIIA, IIIB, IIIC, IV)	93.1, 81.1, 71.6, 71.1, 61.0, 60.0, 45.2	29
Percentage of HPV positive among anal cancer	85.0	30
Percentage of HPV genotype cover in 4v/9v vaccine	81.6/89.5	30
Vaccine effectiveness; %		
Protect HPV-related invasive cervical cancer	88.0	31
Protect HPV-related oropharyngeal cancer	50.0	32-33
Protect HPV-related squamous cell anal cancer	63.7	34
Utility weights		
Cervical cancer		35
1st year: local/regional/distant	0.688/0.661/0.540	
2nd to 10th year: local/regional/distant	0.732/0.668/0.48	
Oropharyngeal cancer		36
local (stage I & II requiring surgery/XRT)	0.85	
regional (stage III)	0.94	
distant (stage IV)	0.495	
Anal cancer		
stage I-III	0.57	37,38
stage IV	0.300	
Vaccination costs per dose (JPN)		Assumed
4v/9v/administration costs	12,000/200,000/3,718	
Disease treatment cost (JPN)		39, Estimated
Cervical cancer; local/regional/distant		
1st year	658,983/629,603/1,134,205	
2nd-3rd year (all stage)	625,000	
4th-5th year (all stage)	48,100	
Oropharyngeal cancer; stage I&II/stage III&IV		
1st year	343,838/708,580	
2nd-3rd year (all stage)	52,570	
4th-5th year (all stage)	38,170	
Anal cancer; stage I/ stage II-IV		
1st year	499,391/641,691	
2nd-3rd year (all stage)	68,070	
4th-5th year (all stage)	53,670	

* =大腸がん×a; a=大腸がんに占める肛門癌の割合) 男性0.7% 女性1.0%

表 2. 費用効果分析の結果：接種率別 ICER（単位：円/QALY）

Vaccine coverage among girls	Vaccine used	Vaccine coverage among boys			
		20%	40%	60%	80%
40%	G9M4	16,191,486	15,954,845	-	-
	G9M9	14,606,709	14,834,088	-	-
60%	G9M4	16,397,980	16,368,582	16,472,890	-
	G9M9	14,765,158	15,284,898	15,398,372	-
80%	G9M4	16,759,836	17,116,194	17,098,355	16,899,340
	G9M9	14,714,080	16,022,742	15,973,183	15,808,004

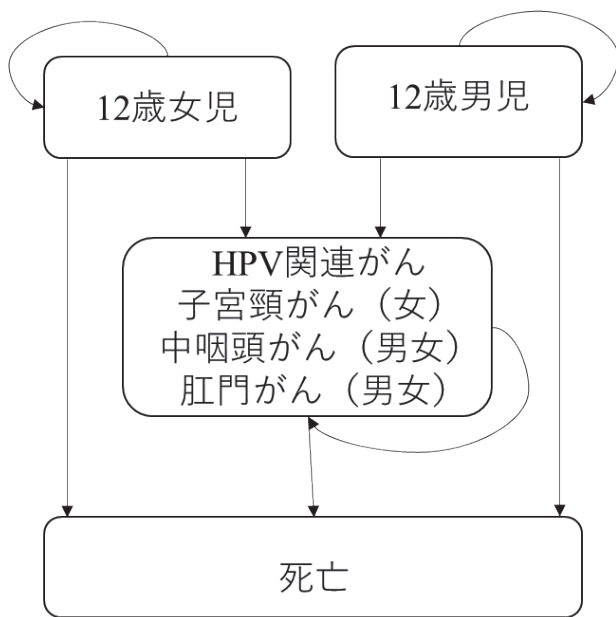


図 1. マルコフ・モデル
1cycle=1年；100歳まで回す；割引率：3%

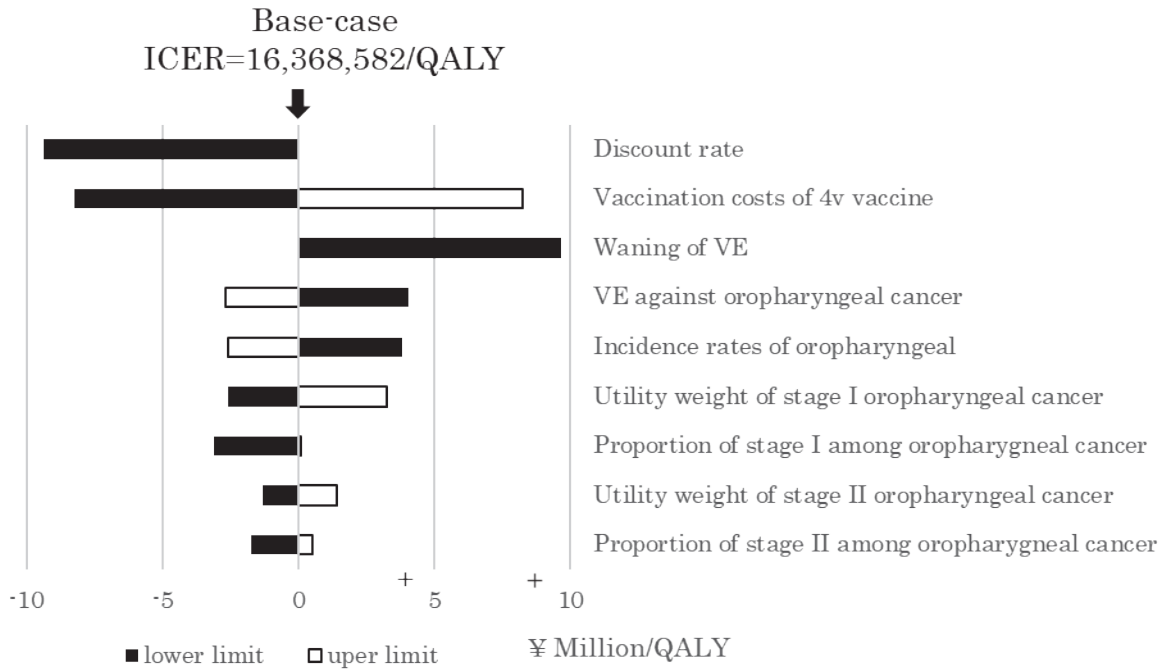


図 2. 一元感度分析の結果 (ICER の変動幅が±¥1,000,000/QALY を超える変数のみ示す)

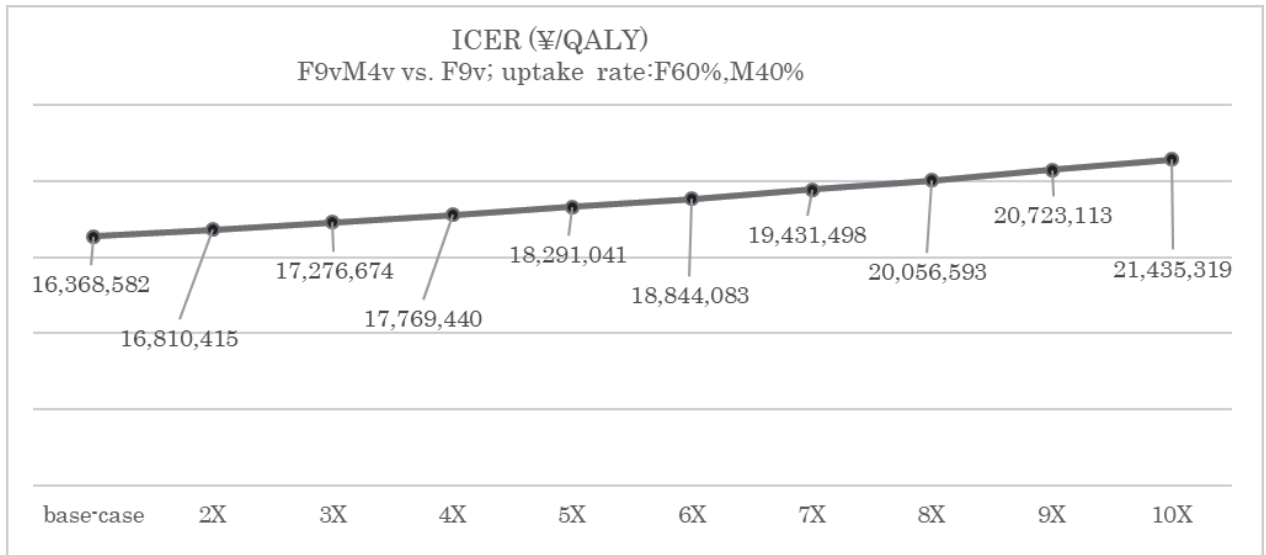


図 3. 集団便益効果に対する感度分析の結果
X:ベース・ケースの集団免疫の強度。