

## II. 分担研究報告

公的医療及び社会の立場からのワクチンの費用対効果の評価法及び  
分析方法の確立のための研究  
分担研究報告書(令和5年度)

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

研究分担者	白岩 健	国立保健医療科学院
研究協力者	伊藤 かおる	産業医科大学

**研究目的:**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、レビューを行うことを目的とした。

**研究方法:** 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」として、2021 年以降に発表された文献を収集した。

**研究結果:**該当する文献は 5 件であり、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。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、いずれもワクチン製造承認業者が分析等に関わっていた。

**考察:**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、海外の分析には、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。

**結語:**HPV ワクチン接種を男児に拡大することの費用対効果に関するエビデンスは、現在のところ少なかった。分析にも曖昧な点もあり、現時点で HPV ワクチン接種プログラムを男児に拡大することの費用対効果を明確に結論づけることは困難と考えられた。

**A. 研究目的**

ヒトパピローマウイルス(HPV)感染は、以前として女性が最大の罹患患者であるが、男性にもかなりの罹患患者がいることが確認されている。

この集団では、HPVは肛門癌、口腔咽頭癌、陰茎癌、および尖圭コンジローマの原因になっている[1]。日本では、毎年HPV感染が原因で約24,600～27,300人の女性が子宮頸癌に

なり、約5,000人が亡くなっている[2,3]。20歳代から増え始め、30歳代までに癌の治療で子宮を失い、妊娠・出産ができなくなってしまう人も1年間に約1,000人いる[4]。男性がHPVワクチンを接種することで、HPVが原因となる中咽頭癌、肛門癌、尖圭コンジローマなどの予防効果が期待でき、性交渉によるHPV感染から女性を守り、子宮頸癌の予防にもつながる。

Linertováら[5]は、2020年6月までに出版された、女性への接種と男女両性への接種とを比較した費用効果分析のシステムティックレビューを行った。ワクチンの種類は2価、4価、9価が含まれており、接種回数は2回接種の研究に限定していた。該当文献は9件で、日本の文献は含まれていなかった。9件のうち4件は、男女両性への接種の費用対効果が、良好との結果だった。他の4件は、基本分析では費用対効果が悪かったが、シナリオ分析によっては費用対効果が良好になる場合があった。費用対効果が改善したケースは、割引率を小さくした場合、頭頸部癌(中咽頭癌)や陰茎癌の予防効果もあると仮定した場合、女性2価接種と男女9価接種とを比較した場合などだった。残りの1件はカナダにおける4価ワクチンの女性接種と4価ワクチンの男女両性への接種を比較した研究であり、費用対効果が悪いとの結果だった。

日本で使用されているHPVワクチンには2価、4価、9価の3種類がある。そのうち、2020年12月に4価HPVワクチン(ガーダシル®)のみが、男性への任意接種が承認され、3回(初

回、2ヶ月後、6ヶ月後)の接種を行うことができるようになった。しかし、男児に対するHPVワクチン予防接種は任意予防接種であり、接種するかしないかは、接種対象者の希望と医師の判断による。現在、厚生労働省が男性に対するHPVワクチンの無料接種を検討しており、他国のワクチンによって削減できる医療費や社会的損失に関する評価・結果を把握することは、ワクチン導入による費用負担を考えるうえで参考となる。ワクチン検討会においても、費用対効果の概念を考慮することの重要性が認識されている。

本報告書では、Linertováら[5]のレビューに含まれていない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、レビューした内容をまとめた。

## B. 研究方法

方法は、医学領域の検索エンジンであるPubMedを用いて行った。検索キーワードは「HPV AND male AND cost AND QALY」とし、下記の条件を満たす文献対象とした。

- ・ 女性への接種と男女両性への接種とを比較している
- ・ 質調整生存年(QALY; Quality-Adjusted Life Year)を効果指標として増分費用効果比(ICER; Incremental Cost-Effectiveness Ratio)を算出している

なお、低・中所得国のみを対象とした研究ならびに頭頸部癌(中咽頭癌)の予防効果のみを対象とした研究は、レビューの対象から除外

した。

使用言語は、英語のみとし、検索は、2023 年 12 月に行った。

(倫理面への配慮)

公表文献のレビューであり、倫理的な問題は無い。

### C. 研究結果

レビューの結果を表 1～表 4 にまとめた。該当する文献は、5 件だった[6-10]。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。

<分析の方法>

4 件[6,8-10]の研究は、9 価 HPV ワクチンによる評価をしていた。Wahab ら (シンガポール) [7]は、2019 年に 12 歳から 14 歳の女兒を対象とした 2 価ワクチンによるシンガポール国内の HPV ワクチン接種プログラムを展開している。一方で、性別を問わないワクチン接種のベネフィットを調べた研究はないことから、2 価 HPV ワクチンによる評価を行なった。Palmer ら (日本) [8]は、女兒が 9 価、男性が 4 価の HPV ワクチンによる接種を想定していた。すべての研究[6-10]が、動的感染モデルを使用して感染伝搬をシミュレーションしており、質調整生存年 (QLAY) をアウトカムとした費用対効果分析を保険者の視点で行なっていた。

女兒・男児のワクチン接種率は、各国のワ

クチン接種プログラムの状況や過去の女兒の接種率を用いていた。それらの値は、研究によって大きく異なっており、フランス、香港、シンガポールでは、男児・女兒で同じ接種率を想定していた。割引率は、その国で推奨されている割引率 (3%~5%) が用いられていた。割引率の低い値 (0%~1.5%) が、感度分析で使用されていた。

HPV ワクチンは、頭頸部癌の予防を目的としており、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)・陰癌・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[7-10]では基本分析に含めていたが、1 件[6]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[6,8-10]で含めていた。

3 件[8-10]の研究は、評価対象となった 4 価と 9 価 HPV ワクチンの製造承認業者から資金提供を受けていた。

<研究の結果>

5 件のうちフランス、香港、日本の研究 3 件[8-10]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いた。残りの 2 件は、スペインとシンガポールの文献で、費用対効果の結果が悪かった。

9 価ワクチンの女性接種と 9 価ワクチンの男女接種を比較したスペインの文献[6]で

は、男性の陰茎癌の予防効果を基本分析で含めずに、シナリオ分析で取り扱っていた。結果は、ICER の値が€34,040/QALY で閾値の€25,000/QALY を上回り、費用対効果が悪かった。男性の陰茎癌の予防効果を含めたシナリオ分析では、平均リスクを 50%に軽減した場合に、ICER の値 (€21,323/QALY) が改善していた。2 価ワクチンの女性接種と 2 価ワクチンの男女接種を比較したシンガポールの文献[7]では、尖圭コンジローマ・再発性呼吸器乳頭腫症の予防効果が、基本分析に含まれていなかった。結果は、閾値 (SGD45,000/QALY) を上回っていたが、割引率を 1.5%に変化させた場合、ICER が SGD19,007/QALY と閾値を下回り、費用対効果が改善していた。

日本人を対象にした Palmer ら[8]の基本分析 (接種率女兒 30%、男児 15%) では、ICER の値が 4,732,320 円/QALY で、閾値の 5,000,000/QALY を下回り、費用対効果が良好だった。但し、接種率が上昇すると、費用対効果が悪化した。また、基本分析には、日本で承認された効能・効果に含まれない疾病の予防効果を考慮しており、承認されている疾病 (子宮頸癌、子宮頸部上皮内腫瘍、尖圭コンジローマ) に限定した場合には、ICER の値 (6,044,256 円/QALY) は上昇し、費用対効果が悪化した。

HPV ワクチンの製造承認業者から資金提供を受けた研究とそうでない研究では、分析結果に差がみられた。

#### D. 考察

5 件のうち 3 件で HPV ワクチンの性別を問わないワクチン接種プログラムは、女性のみの接種プログラムと比較して、費用対効果が良好と評価していた。一方で、自国のワクチン接種率の正確なデータや HPV 有病率などの疫学データがないために、女兒と男児の HPV ワクチンの接種率を同じに設定している文献が 3 件 [7,9,10]あった。すでに性別を問わないワクチン接種が導入されている国の経験を考慮すると、男児の接種率は女兒の接種率より低い方が現実的であると思われる。このように、分析には曖昧な点が含まれていたことなどから、今回の調査結果から性別を問わない HPV ワクチン接種プログラムの費用対効果を明確に結論づけることは難しいと考えられた。

対象文献すべてで、女性の子宮頸癌 (子宮頸部上皮内腫瘍を含む) をモデル化していたが、すべての研究で子宮頸癌病変に関連する新生児罹患や死亡については、分析において考慮していなかった。また、保険者の立場で分析されていたため、費用は医療費だけが考慮されていた。分析の費用を医療費のみならず非医療費や生産性損失などの間接費用を含めるか否かは、結果に影響を与える。今回レビュー対象となった研究では、それらの項目は考慮していなかったため、ワクチン接種のベネフィットを過小評価している可能性がある。

今回対象となった 5 文献のうち 3 件が HPV ワクチンの製造承認業者による資金提供を受け

ており、性別を問わないHPVワクチン接種プログラムは、費用対効果が良好であるという結果が示されていた。Palmer C ら[8]の研究は、MSD による資金提供を受けて行なった分析である。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。

## E. 結論

HPV ワクチン接種を男児に拡大することの費用対効果に関するエビデンスは、現在のところ少ない。分析にも曖昧な点もあり、現時点でHPV ワクチン接種プログラムを男児に拡大することの費用対効果を明確に結論づけることは難しい。ただし、HPV ワクチン接種に男児を含めることは、性別に関連した不公平を軽減する。HPV に関連する疾患の予防につながるのであれば、性別にとらわれないワクチン接種プログラムについても検討すべき課題と考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし。

参考文献

- [1] de Sanjose S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Loveras BL, Quiros B, et al. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPV6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(4):1-11.
- [2] Sekine M, Yamaguchi M, Kudo R, Hanley SJB, Ueda Y, Adachi S, et al. Suspension of proactive recommendations for HPV vaccination has led to a significant increase in HPV infection rates in young Japanese women: real-world data. *Lancet Reg Heal - West Pacific* [Internet]. 2021;16:100300. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100300>
- [3] Yagi A, Ueda Y, Ikeda S, Miyagi E, Sekine M, Enomoto T, et al. The looming health hazard: A wave of HPV-related cancers in Japan is becoming a reality due to the continued suspension of the governmental recommendation of HPV vaccine. *Lancet Reg Heal - West Pacific* [Internet]. 2022;18(December 2021):100327. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100327>
- [4] 厚生労働省. HPVワクチンについて知ってください 子宮頸がん予防の最前線 [Internet]. 広報誌「厚生労働」2022年5月号. 2022 [cited 2024 May 13]. p. 1-10. Available from: [https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou\\_kouhou/kouhou\\_shuppan/magazine/202205\\_00001.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou_kouhou/kouhou_shuppan/magazine/202205_00001.html)
- [5] 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;75(9):910-6.
- [6] Linertová R, Guirado-Fuentes C, Medina J, Teljeur C. Cost-effectiveness and epidemiological impact of gender-neutral HPV vaccination in Spain. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2022;18(6). Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2127983>
- [7] Wahab MT, Tan RKJ, Cook AR, Prem K. Impact of including boys in the national school-based human papillomavirus vaccination programme in Singapore: A modelling-based cost-effectiveness analysis. *Vaccine* [Internet]. 2023;41(12):1934-42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.02.025>
- [8] 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* [Internet]. 2023;26(1):1546-54. Available from: <https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2282912>
- [9] Majed L, Bresse X, El Mouaddin N, Schmidt A, Daniels VJ, Pavelyev A, et al. Public health impact and cost-effectiveness of a nine-valent gender-neutral HPV vaccination program in France. *Vaccine* [Internet]. 2021;39(2):438-46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.089>
- [10] Cheung TH, Cheng SSY, Hsu D, Wing-Lei Wong Q, Pavelyev A, Sukarom I, et al. Health impact and cost-effectiveness of implementing gender-neutral vaccination with the 9-valent HPV vaccine in Hong Kong. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2023;19(2). Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2184605>

表1. レビュー対象文献

	文献タイトル	公表年	筆頭著者名	雑誌名	評価対象国
1	Public health impact and cost-effectiveness of a nine-valent gender-neutral HPV vaccination program in France	2021年	Majed L	Vaccine	フランス
2	Cost-effectiveness and epidemiological impact of gender-neutral HPV vaccination in Spain	2022年	Linertová R	Human Vaccines & Immunotherapeutics	スペイン
3	Health impact and cost-effectiveness of implementing gender-neutral vaccination with the 9-valent HPV vaccine in Hong Kong	2023年	Cheung TH	Human Vaccines & Immunotherapeutics	香港
4	Health of Including Boys in the National School-based Human Papillomavirus Vaccination Program in Singapore: A Modeling-based Cost-effectiveness Analysis	2023年	Wahab MT	Vaccine	シンガポール
5	Health impact and cost-effectiveness of implementing gender-neutral HPV vaccination in Japan	2023年	Palmer C	Journal of Medical Economics	日本

表 2. 費用対効果分析の方法

筆頭著者名	ワクチン型	ワクチン接種率	対象患者	分析の視点	割引率	分析期間
1 Majed L (フランス)	9 価	26.2% (シナリオ分析 60%)	11-14 歳の男女児	保険者	4%	100 年
2 Linertová R (スペイン)	4 価、9 価	女児:80% 男児:70.2%	12 歳の男女児	保険者	3%	99 年
3 Cheung TH (香港)	9 価	男女ともに 70%	10~12 歳の男女	保険者	3%	100 年
4 Wahab MT (シンガポール)	2 価 非 2 価	男女ともに 80%	13 歳の男女	保険者	3%	100 年
5 Palmer C (日本)	女児:9 価 男児:4 価	女児:30% 男児:15%	12~16 歳の男女	保険者	5%、0%	100 年

表 3. 費用対効果分析の結果

筆頭著者名	ワクチン価格	ICER	閾値	結果
1 Majed L (フランス)	EUR116.62	24,763 EUR/QALY	GDP の 1 倍未満 (EUR37,993) であれば、非常に費用対効果が高い GDP の 3 倍以下 (EUR113,979) であれば、費用対効果を考慮できる	良好
2 Linertová R (スロバキア)	4 価: EUR29.16 9 価: EUR45.00	EUR34,040/QALY	EUR25,000/QALY	よくない ※シナリオ分析では、平均リスクを 50% 軽減し、ICER EUR21,323/QALY で良好
3 Cheung TH (香港)	HKD1,390	HKD248,354/QALY	HKD382,046 (GDP の 1 倍)	良好
4 Wahab MT (シンガポール)	2 価ワクチン: SGD123 非 2 価ワクチン: SGD376	2 価ワクチン: SGD50,944/QALY 非 2 価ワクチン: SGD143,721/QALY	SGD45,000/QALY	よくない ※割引率 1.5 % では ICER が SGD19,007/QALY で良好
5 Palmer C (日本)	女兒: ¥3,887.91 男児: ¥5,795.64	USD35,741/QALY (4,732,320 円/QALY)	JPY 5,000,000 (USD 38,023)/QALY	良好 ※女性の VCR が低い場合に限り GNV は良好な戦略

ICER: incremental cost-effectiveness ratio, EUR: eurocurrency, HKD: Hong Kong dollar, SGD: Singapore dollar, JPY: Japanese yen, QALY: quality adjusted life year, USD: United State dollar, GDP: gross domestic product, VCR: vaccine coverage rate, GNV: gender neutral vaccination

表 4. 分析モデルに含まれた HPV 関連疾患

	筆頭著者名	子宮頸部癌	肛門癌	陰茎癌	膽癌	外陰部癌	尖圭コンジローマ	再発性呼吸器 乳頭腫症	頭頸部癌
1	Majeed L (フランス)	含む	含む	含む	含む	含む	含む	含む	含む
2	Linertová R (スペイン)	含む	含む	シナリオ分析 で検討	含む	含む	含む	含む	シナリオ分析 で検討
3	Cheung TH (香港)	含む	含む	含む	含む	含む	含む	含む	含む
4	Wahab MT (シンガポール)	含む	含む	含む	含む	含む			含む
5	Palmer C (日本)	含む	含む	含む	含む	含む	含む	含む	含む