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)

男性への HPV ワクチン接種の費用対効果

研究分担者 五十嵐中 横浜市立大学

研究目的: 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することを目的とした。

研究方法: 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。

研究結果: 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。

考察: 男性に対する疾患のみを対象とした場合、分母である増分 QALY の値が極めて小さいため、値の不確実性が大きいことには留意すべきである。また、女性への間接的効果を考慮した場合、海外の研究で一般的に用いられているような、50年・生涯などに発症予防期間を設定すれば、ICER はより低下するが、発症予防期間についての明確なエビデンスが無い現状においては、結果の解釈を慎重に行う必要がある。

A. 研究目的

男性への HPV ワクチン接種の費用対効果について、Ngらの9価 HPV ワクチンの費用対効果評価のシステマティックレビュー (2018)[1]では、34件の費用対効果の論文が検討されてお

り、このうち14件が男性接種すなわち“gender-neutral vaccination”の研究である。14件すべての研究で、女性への間接的効果(主に子宮頸がん)が評価に組み込まれている。

「男性」接種による「女性」の子宮頸がんの罹患減少効果を推計する際には、必然的に接種者以外への波及効果を組み込んだモデルが必要になる。そのため、接種者本人以外の罹患減少効果を考慮できるDynamic modelが、14件全ての研究で採用されている。

Dynamic modelは集団への影響評価を前提とするため、通常の罹患率のデータのみならず、性行動の頻度や男女間の感染確率などについてもデータが必要になる。十分な国内データに基づいてDynamic modelを再構築することが困難であることから、PalmerらのDynamic modelによる国内の推計[2] [3]と、KitanoらのMarkov model (Static modelに分類される)に基づいた国内の推計[4]をベースに、i) 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、ii) 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とした。

B. 研究方法

分析にあたっては、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、下記の3つのシナリオに対してそれぞれ評価を行った。

- 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

また、男性の HPV 関連疾患の影響を評価するためには、疾患そのものの罹患率に加えて、

1) 各疾患のうち HPV (より正確には、ワクチンに含まれる HPV 型の HPV) が関与する割合

2) 「HPV が関与している疾患」を、ワクチンによって予防できる期間の検討が必要になる。

1)については、既存の費用対効果の文献[2] [3]から関与割合を求めた。2)については、通常のワクチン効果持続期間に加えて、感染から発症に至るまでの経過時間も考慮する必要がある。しかし、感染から発症までのモデル化が試みられている女性の子宮頸がんとは異なり、男性の疾患では HPV の関与割合 (A) の評価はあるものの、(2)の予防期間について、ワクチンの効果持続期間と HPV 感染から発症までの期間を合わせて評価する必要があるが、後者の HPV 感染後発症までの所要時間(発症プロセス)について援用可能な研究は存在しない。Ngらのレビューに含まれている gender-neutral vaccination を扱った 14 件の論文の発症予防効果をみると、生涯持続が 8 件、残りの 6 件のうち記述なしの 2 件を除いた 4 件では 50 年以上の効果持続を仮定している。実際に有効性の持続期間を評価した研究としては、Goldstone らの研究[5]や、Ferris ら[6]の研究で 4 価 HPV ワクチン接種後の抗体価が 10 年持続するというデータが示されており、その後も一定程度効果が持続すると想定されることか

ら、今回の解析では、Datta らの研究を援用し、発症予防効果の持続期間を接種後 20 年として、その後 5 年かけて発症予防効果が 95% から 0% まで減衰すると仮定した[7]。ただし、Datta の仮定は通常のワクチン効果持続期間そのものについての仮定であり、感染後発症までの所要時間は考慮されていない。そのため、発症予防効果が接種後 30 年持続とした場合の感度分析を実施し、別途示した。

疾患そのものの罹患率は、Kitano らの研究[4]での手法をもとに国内の数値を援用した。肛門がん及び陰茎がんは WHO のデータ[8]から、尖圭コンジローマは Kawado ら[9]の研究から得た。中咽頭がんの罹患率は、頭頸部がん全体の数値をがん統計[10]から取得した上で、日本頭頸部癌学会のがん登録データ[11]から得た頭頸部がんのうちの中咽頭がんの占める割合を乗じて求めた。

公的医療費支払者の立場から、保健医療費(ワクチン接種関連費用と、感染症治療に関わる保険医療費)のみを分析に組み込んだ。1 回 12,000 円の 3 回接種を仮定しており、接種費用 1 回あたり 3,718 円を合わせると、 $15,718 \times 3 = 47,354$ 円となる。医療費のデータは、日本システム技術株式会社(JAST)と DeSC ヘルスケア株式会社のレセプトデータベースの数値を用いた。2022 年までのレセプトが集計対象となった。

効果指標には QALY を用い、1QALY 獲得あたりの増分費用効果比 ICER を算出した。QOL 値のデータは、Palmer らの数値を援用し

た。将来に発生するコストや QALY を現在の価値に調整する割引 (discount) を適用した。割引率は年率 2% とした。年率 2% で調整すると、10 年後・30 年後・50 年後に発生する 100 万円のコストはそれぞれ現在の価値で 82.0 万円・55.2 万円・37.2 万円と換算される。

なお、海外においては男性への 9 価 HPV ワクチンの接種および 2 回が認められているが、国内では認められていないため、4 価 HPV ワクチンの 3 回接種を前提として解析を行った。

(倫理面への配慮)

公表文献等を用いた分析であり、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

ア) 男性に対する疾患のみを対象とした場合

男性に対する疾患のみを対象とした場合、製造販売承認の範囲内である、尖圭コンジローマ・肛門がんを対象とする場合 (A) と、承認の範囲外ではあるが、有効性が推定される中咽頭部周辺のがん・陰茎がんを対象として加えた場合 (B) のシナリオの結果を表 1 に示した。

(A) では、ICER が 2 億 3,459.7 万円/QALY と極めて大きく、また、罹患率が相対的に高い中咽頭部周辺のがんを含んだ (B) のシナリオでは ICER は 9,334.9 万円/QALY に低下するものの、一般的に「費用対効果が良好である」と判断される水準(上

限値)は 500 万円～600 万円で、推計結果はこの基準を大きく上回っていた。

なお、分母である増分 QALY の値が極めて小さいため、値の不確実性が大きいことには留意すべきである。

イ) 男性に対する疾患に加え女性への間接的効果を組み入れた場合

女性への費用対効果分析については、「女性本人に接種したときの影響」に、「男性接種」による「女性の子宮頸がん減少」のインパクトを乗じて推計を行い、(ア) (B) のシナリオで解析した男性への費用対効果に加算して、ICER を算出した。

女性本人に 4 価 HPV ワクチンを接種したときの影響 (医療費削減・QALY 改善) については、9 価ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンファクトシート用に構築したモデルを用いて、効果持続期間 20 年・30 年それぞれの状況下で推計を実施した。20 年の場合は 1 人あたりの医療費削減は 1532.7 円・獲得 QALY は 0.0185、30 年の場合は 1 人あたりの医療費削減は 2167.5 円・獲得 QALY は 0.0256 となった。なおこの数値は間接的効果の推計のために行っているため、ワクチン費用は算入せずに、子宮頸がん関連疾患の医療費削減のみを算入したものである。

「男性接種」による「女性の子宮頸がん減少」のインパクトの推計については、男性女性間の間接的効果についての情報は極めて

限られているものの、Drolet ら (2019) [12] のメタアナリシスにおいて、女性接種にともなう男性の尖圭コンジローマの減少効果について、15 歳～19 歳で 48%、20 歳～24 歳で 32%と推計していることから、この数値を参考に用い、男性接種にともなう女性の子宮頸がん減少効果のレンジを 30～50%と仮定して分析を行った。

また、女性への間接的効果については、女性の接種率が影響し、接種率が高くなれば、間接的効果のインパクトは小さくなる。ここでは、女性の接種率として 20%～80%の間で 4 通りの場合について推計を行った。さらに、女性へのインパクトの持続期間も考慮する必要があるが、男性と同様に 20 年とした。なお、接種後 30 年を発症予防期間とした場合の感度分析については、別に示す。

この前提条件において推計した女性への間接的効果を組み入れた場合の費用対効果を表 2 に示す。間接的効果として 30%～50%を置いた場合の数値で見た場合、もっとも費用対効果が良好となる「女性の接種率 20%・間接的効果 50%」の状況では、ICER は 584.6 万円/QALY となり、500 万円～600 万円/QALY の基準値付近の数値となった。

ウ) 感度分析

上記イ) の解析においては、効果が明らかである発症予防期間を接種後 20 年として、女性の接種率・女性への間接的効果を変動

させて解析を行った。海外の文献においては、有効性の持続期間を生涯としている場合もあることから、男性への直接的効果・女性への間接的効果の発症予防期間を 30 年とした場合においても、同様の解析を行った。男性に対する疾患を対象とした場合、中咽頭部周辺のがん・陰茎がんを対象として加えた場合においても、4,165.3 万円/QALY であった(表 3)。また、女性の子宮頸がん減少の間接的効果を組み入れた場合においては、女性の接種率を 20%に設定し、なおかつ間接的効果を 40%・50%に定めた場合は、ICER の数値は 500 万円/QALY を下回った(表 4)。海外の研究で一般的に用いられているような、50 年・生涯などに発症予防期間を設定すれば、ICER はより低下する。しかし発症予防期間についての明確なエビデンスが無い現状においては、結果の解釈を慎重に行う必要がある。

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、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。

前述の Ng のシステムティックレビューで採用された 14 件の研究は、すべての研究で集団

への影響を捕捉できる Dynamic model を使用している。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)での計算を男女別を実施し、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。

そうした制限がある中で、効果持続期間を 20 年と短期間に設定して行った今回の解析において、男性疾患のみかつ承認範囲の適応症のみに絞ったシナリオ(A)では、ICER が 2 億 3,459.7 万円/QALY と極めて大きく、また、罹患率が相対的に高い中咽頭部周辺のがんを含んだ(B)のシナリオでも ICER は 9,334.9 万円/QALY に低下するものの、一般的な基準値の 500 万円~600 万円/QALY を依然として大きく上回っていた。海外文献で一般的に用いられているような「男性接種」による「女性の子宮頸がん減少」という間接的効果を(B)のシナリオに組み入れた場合、もともと費用対効果が良好となる「女性の接種率 20%・間接的効果 50%」の状況の時には、ICER は 584.6 万円/QALY となり、500 万円~600 万円/QALY の基準値付近の数値となった。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特になし。

参考文献

1. Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine*. 2018;36(19):2529-44.
2. 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;26(1):1546-54.
3. Cody P, Tobe K, Abe M, Elbasha EH. Public health impact and cost effectiveness of routine and catch-up vaccination of girls and women with a nine-valent HPV vaccine in Japan: a model-based study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):11.
4. Kitano T. Risk-Benefit Analysis of the 9-Valent HPV Vaccination for Adolescent Boys from an Individual Perspective. *Jpn J Infect Dis*. 2022;75(2):114-20.
5. Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, Lazcano-Ponce E, Penny ME, Cabello RE, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(3):413-25.
6. Ferris DG, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Mehlsen J, et al. 4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years. *Pediatrics*. 2017;140(6).
7. Datta S, Pink J, Medley GF, Petrou S, Staniszewska S, Underwood M, et al. Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):552.
8. WHO. International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>
9. Kawado M, Hashimoto S, Ohta A, Oba MS, Uehara R, Taniguchi K, et al. Estimating nationwide cases of sexually transmitted diseases in 2015 from sentinel surveillance data in Japan. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):77.

10. Ito Y, Miyashiro I, Ito H, Hosono S, Chihara D, Nakata-Yamada K, et al. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Sci.* 2014;105(11):1480-6.
11. Japan Society for Head and Neck Cancer Cancer Registry Committee. Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan Clinical Statistics of Registered Patients, 2020. Available from:
https://square.umin.ac.jp/~jshnc/pdf/HNCreport_2020.pdf
12. Drolet M, Benard E, Perez N, Brisson M, Group HPVVIS. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019;394(10197):497-509.

表1 男性に対する疾患のみを対象とした場合の費用対効果 (ICER: 万円/QALY)

	ICER (万円/QALY)	組み入れ疾患
(A)	23,459.7	尖圭コンジローマ・肛門がん
(B)	9,334.9	尖圭コンジローマ・肛門がん・中咽頭がん・陰茎がん

表2 女性の子宮頸がん減少の間接的効果を組み入れた場合の費用対効果 (ICER: 万円/QALY)

女性への間接的効果 (%)	女性への間接的効果 (%)		
	30	40	50
女性の接種率 (%)			
20	939.7	721.2	584.6
40	1,214.4	939.7	765.8
60	1,713.1	1,345.1	1,106.7
80	2,898.9	2,356.0	1,983.9

表3 男性に対する疾患を対象とした場合の費用対効果 (ICER: 万円/QALY)

※発症予防期間: 30年

	ICER (万円/QALY)	組み入れ疾患
(A)	8,216.8	尖圭コンジローマ・肛門がん
(B)	4,165.3	尖圭コンジローマ・肛門がん・中咽頭がん・陰茎がん

表4 女性の子宮頸がん減少の間接的効果を組み入れた場合の費用対効果 (ICER: 万円/QALY) ※発症予防期間: 30年

		女性への間接的効果 (%)		
		30	40	50
女性の接種率 (%)	20	633.5	492.3	402.0
	40	805.7	633.5	521.4
	60	1,104.3	885.7	738.9
	80	1,748.6	1,464.4	1,259.3