

HPVワクチンの男性接種の 費用対効果に係る論点について

令和6年度 厚生労働科学研究（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
「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」

研究代表者 池田 俊也

本日も説明させていただく内容

1. 令和6年度の研究成果を踏まえた、予防接種の費用対効果の評価における分析の立場及び生産性損失の取扱いの課題について
2. HPVワクチンの男性接種の費用対効果分析のモデリングについて

本日も説明させていただく内容

1. 令和6年度の研究成果を踏まえた、予防接種の費用対効果の評価における分析の立場及び生産性損失の取扱いの課題について
2. HPVワクチンの男性接種の費用対効果分析のモデリングについて

医薬品およびワクチンの費用対効果評価に関する 経済評価ガイドラインのレビュー

- 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究「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」（研究代表者：池田俊也）において、医薬品およびワクチンの費用対効果評価に関する経済評価ガイドラインについて、諸外国の制度的・技術的特徴についてレビューを行った。
- 欧州の主要国（ドイツ・フランス・スペイン・英国・ベルギー・オランダ）、北米（アメリカ・カナダ）、オセアニア（オーストラリア）及び国際機関（WHO）の合計10か国・機関が発行する経済評価ガイドラインを対象とした。なお、医療技術全般の「一般的ガイドライン」と、ワクチンに特化した「ワクチンガイドライン」の両方を対象とした。
- これらの経済評価ガイドラインを対象に、確認された本文から、分析の立場、費用の範囲及び算出方法、公的介護費・生産性損失などの間接費用の取扱い等のガイドラインで規定される主要な評価項目を抽出し、整理を行い、各国の指針の特徴を分析した。

研究結果

- 本レビューでは、一般ガイドライン 8 件、ワクチン関連ガイドライン 9 件の合計17件のガイドライン文書を収集した。
- 比較対照の設定や、評価指標、不確実性の対応、モデル構築と透明性などは各国の経済評価ガイドラインにおいて概ね共通していた。
- 一方で、分析の立場、費用項目の範囲、割引率の設定、ワクチン評価における特殊事項などが異なっていた。

分析の立場について

- 経済評価をどの立場から行うかについて、国によって優先される立場が異なっていた。

【英国（NICE）・ベルギー・カナダ（CADTH）】

- ・ 「公的医療の立場」を基準とし、保険財政に直接関連する医療費のみを主分析に含めると規定していた。

【ドイツのワクチン指針（STIKO）・オランダ】

- ・ いわゆる「社会の立場」から費用と便益を評価することを原則としており、医療介入が社会にもたらすあらゆる費用と効果を含める包括的評価が推奨されていた。

【カナダのワクチン指針（NACI）・米国（ACIP）など】

- ・ 「公的医療の立場」といわゆる「社会の立場」の両方から結果を提示することが推奨・要求されていた。

費用項目の範囲について

- 経済評価に含める費用項目にも国ごとの方針の違いがみられた。特に生産性損失や公的介護費などの間接費用の取扱いが分かれていた。

【英国（NICE）・ベルギー】

- ・ 生産性損失（患者の労働損失による費用）を基準ケースに含めないことを明確にしていた。

【ドイツのワクチン指針（STIKO）・オランダ・カナダのワクチン指針（NACI）】

- ・ いわゆる「社会の立場」から分析する際に、患者や介護者の生産性損失、介護に関わる費用を含めることを認めていた。
- ・ ただし、それら进行评估する方法として、多くのガイドライン（ドイツ・カナダなど）では、摩擦コスト法（※）等による保守的な推計を推奨しており、間接費用を算出する場合でも過大評価にならないよう配慮が示されていた。

※ 疾病による生産性損失を金銭的に評価するための方法の一つで、労働市場における人員の補充・調整が完了するまでの「摩擦期間」だけを損失をみなす考え方

諸外国の経済評価ガイドラインにおける ワクチン評価に係る特殊事項

【感染症モデルについて】

- ・ ワクチン接種による間接効果（集団免疫効果）を適切に評価するため、動的モデル（※）の使用が推奨されている。
- ・ 例えば、ドイツ（STIKO）や、WHOのガイドラインにおいては、可能な限り動的モデルを構築し、直接効果と間接効果の双方を評価することが求められている。

※ 感染症の伝播をシミュレートする数理モデル

- ・ 一方で、動的モデルの構築・解析には高度な専門性が必要とされるため、ドイツ（STIKO）や、カナダ（NACI）では「動的モデルにおけるPSA（確率的感度分析）の実施には技術的課題がある」と言及し、構造的不確実性への対応として、シナリオ分析で静的モデルとの比較を行うなど、代替手法で評価することを推奨している。

【その他】

- ・ 免疫学的サロゲート指標の取扱いについても、妥当性について規制当局が認めた基準に従い検証することや、臨床アウトカムとの関係が不確実性な場合には代替指標を用いた場合と用いなかった場合とでシナリオの比較することなどの取扱いを勧告するガイドラインもあった。
- ・ 長期的なワクチン効果の減衰や、ブースター接種の効果持続期間などといったワクチン固有の不確実性について、感度分析により広範に検討することが求められている。

本レビューを踏まえた、予防接種の費用対効果の評価における 分析の立場及び生産性損失の取扱いの課題について

- 諸外国における医療技術全般の「一般的ガイドライン」と、ワクチンに特化した「ワクチンガイドライン」においても、「分析の立場」や、「生産性損失や公的介護費などの間接費用の取扱い」について異なっていた。
- いわゆる「社会の立場」から分析し、生産性損失を算出する場合、どのような生産性損失を含めるか、どのように推計するか、などの種々の論点が生じるが、諸外国における経済評価ガイドラインの多くでは、生産性損失が過大評価とならないよう、保守的な推計を推奨していた。
- なお、諸外国の多くの経済評価ガイドラインにおいては、生産性損失を推計する際に「摩擦コスト法」という保守的な推計方法が推奨されている。しかし、「摩擦コスト法」においても、具体的な組み込む内容や方法については多種多様な方法があり、アカデミアにおいてもコンセンサスが得られている方法はない。

本日も説明させていただく内容

1. 令和6年度の研究成果を踏まえた、予防接種の費用対効果の評価における分析の立場及び生産性損失の取扱いの課題について
2. **HPVワクチンの男性接種の費用対効果分析のモデリングについて**

諸外国の経済評価ガイドラインにおける ワクチン評価に係る特殊事項（再掲）

【感染症モデルについて】

- ・ ワクチン接種による間接効果（集団免疫効果）を適切に評価するため、動的モデル（※）の使用が推奨されている。
- ・ 例えば、ドイツ（STIKO）や、WHOのガイドラインにおいては、可能な限り動的モデルを構築し、直接効果と間接効果の双方を評価することが求められている。
※ 感染症の伝播をシュミレートする数理モデル
- ・ 一方で、動的モデルの構築・解析には高度な専門性が必要とされるため、ドイツ（STIKO）や、カナダ（NACI）では「動的モデルにおけるPSA（確率的感度分析）の実施には技術的課題がある」と言及し、構造的不確実性への対応として、シナリオ分析で静的モデルとの比較を行うなど、代替手法で評価することを推奨している。

【その他】

- ・ 免疫学的サロゲート指標の取扱いについても、妥当性について規制当局が認めた基準に従い検証することや、臨床アウトカムとの関係が不確実性な場合には代替指標を用いた場合と用いなかった場合とでシナリオの比較することなどの取扱いを勧告するガイドラインもあった。
- ・ 長期的なワクチン効果の減衰や、ブースター接種の効果持続期間などといったワクチン固有の不確実性について、感度分析により広範に検討することが求められている。

HPVワクチンファクトシート追補版作成時に 用いた静的モデルについて

- 令和6年3月のHPVワクチンファクトシート追補版の作成時は、先行研究^{1,2)}をベースに、男性のHPV関連各種疾患への直接的効果をマルコフモデルにより推計し、男性接種による女性の子宮頸がんに対する間接的な予防効果については、女性接種に関する評価モデルを組み合わせ、4価HPVワクチンを3回接種するという前提で、HPVワクチンの男性接種についての費用対効果の分析を行った。
- 分析を行うにあたり、男性女性間の間接効果については、情報が極めて限られていることから、男性接種に伴う女性の子宮頸がん減少効果を30%～50%の幅を設けた。
- また、女性への間接効果については、女性の接種率が影響し、接種率が高くなれば、間接効果のインパクトは小さくなることから、女性の接種率についても20%～80%の幅を設けた。



- 男性接種に伴う女性の子宮頸がん減少効果として引用しうる最新のエビデンスや、女性のHPVワクチンの接種率、その他の疾病の罹患率等の情報を更新することができれば、HPVワクチンファクトシート追補版の作成時と同様のモデルを用いて、より精緻な分析を実施することが可能。

1. Palmer C et al. Health impact and cost effectiveness of implementing gender-neutral HPV vaccination in Japan. J Med Econ. 2023; 26(1): 1546 - 54.
2. 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):114-120. WHO. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>

動的モデルについて

- 令和6年3月に作成したHPVワクチンファクトシート追補版において引用した、男性へのHPVワクチン接種の費用対効果についてのシステマティックレビューにおいて、動的モデルが多く用いられていた。
- しかし、HPVワクチンファクトシート追補版においては、十分な国内データに基づいた動的モデルの再構築が困難であった。
- 今後、ダイナミックモデルの再構築に必要な国内データの整備が進むことが期待される。

参考資料

分析方法の概要

- 先行研究(文献1,2)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により推計した。
 - 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した。

1. Palmer C et al. Health impact and cost effectiveness of implementing gender-neutral HPV vaccination in Japan. J Med Econ. 2023; 26(1): 1546 - 54.
2. 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):114-120. WHO. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>

公的医療の立場からの分析結果

基本分析（発症予防期間 接種後20年と仮定）

	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
(C)	584.6～2,898.9	(B) に女性への間接的効果も追加

女性への間接的効果（%） 女性接種率（%）	30	40	50
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

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。