

9価 HPV ワクチンの定期接種化に係る技術的な課題についての 議論のまとめ（案）

令和4年8月4日

厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会
予防接種基本方針部会 ワクチン評価に関する小委員会

1. はじめに

- 令和2年7月に組み換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）（販売名：シルガード9水性懸濁筋注シリンジ）（以下「9価 HPV ワクチン」という。）が新たに製造販売承認されたことを受け、令和2年8月の厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会（以下、「本委員会」という）において、9価 HPV ワクチンに関して予防接種法の定期接種の対象とするかどうかを検討する方針となった。

- 上記を受け、「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」がとりまとめられ、令和3年1月に国立感染症研究所から提出された。

- 本委員会においては、ファクトシートでとりまとめられた内容を踏まえつつ、9価 HPV ワクチンに関して、以下の論点に沿って、技術的な観点での議論を行った。
 - 定期接種化の是非について検討を要する論点
 - （1） 接種の目的について
 - （2） 疾病負荷の大きさ（疾病の蔓延状況、重症度）について
 - （3） 国民の免疫の保有状況について
 - （4） 9価 HPV ワクチンの有効性について
 - （5） 9価 HPV ワクチンの安全性について
 - （6） 9価 HPV ワクチンの費用対効果について

 - 仮に定期接種のワクチンとして用いることになった場合に検討を要する論点
 - （1） 接種対象者について
 - （2） 定期接種に用いるワクチンの種類について

2. ヒトパピローマウイルス感染症について

- ヒトパピローマウイルス (Human papillomavirus: HPV) とは、パピローマウイルス科のうち、ヒトを宿主とするウイルスであり、ヒト以外の動物に感染しない。200 種以上の遺伝子型に分類され、粘膜型と皮膚型に分けられる。
- 粘膜型のうち、少なくとも 15 種の高リスク型 HPV (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) が子宮頸がんの原因となる。HPV16, 18 型が海外及び日本の約 70% の子宮頸がんに関わっている。また高リスク型 HPV は、少なくとも 90% の肛門がん、40% の膣がん・外陰がん・陰茎がんに関わると推定されている。HPV6, 11 型は男性・女性の生殖器にできる良性のいぼ (尖圭コンジローマ) の原因となる。
- 子宮頸がんはウイルス感染が原因の疾患であり、HPV の子宮頸部での持続的な感染が、子宮頸部浸潤がん (扁平上皮がん、腺がん) 及びその前駆病変である子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia: CIN) と上皮内腺がん (adenocarcinoma in situ: AIS) を引き起こす。全世界で年間約 57 万人が子宮頸がん罹患し、約 31 万人が死亡していると推計されている (2018 年)。
- HPV は性行為を介して感染し、一生涯に 80-90% の女性が何らかの HPV に感染すると推定されている。そのうち、CIN1 などの軽度病変は自然治癒することが多いが、一部の女性で HPV が排除されずに持続感染すると、通常 5-10 年以内に CIN2/3 や AIS などの前がん病変が生じる。さらに前がん病変患者の一部から、10 年以上の感染期間を経て、細胞遺伝子に変異が蓄積することで、浸潤性の子宮頸がんに行進すると考えられている。
- 臨床症状として、CIN/AIS 及び初期の子宮頸がんでは通常、ほとんど自覚症状がなく、進行した子宮頸がんでは、無月経時や性行為の際の性器出血、臭いのある帯下、腰痛などが見られる。
- 子宮頸部上皮内腫瘍のうち、CIN1 では経過観察、CIN2 は基本的に経過観察だが一定の条件があれば治療対象となる。CIN3 以上は、浸潤がんの除外診断を兼ねた子宮頸部円錐切除術が行われる。子宮頸がんの治療は、手術療法と放射線療法が主体であり、化学療法が組み合わされる。早期発見治療には、子宮頸部細胞診でのスクリーニングが有効である。尖圭コンジローマの治療は、外科的切除や電気焼灼等の外科的治療法と、薬物療法が行われる。
- HPV ワクチンは、ワクチンに含まれる HPV 型の感染を予防することで、CIN1/2/3、AIS、子宮頸がん、外陰部上皮内腫瘍、膣上皮内腫瘍、肛門がん、肛門上皮内腫瘍、尖圭コンジローマ (4 価、9 価のみ) の発生を予防する。

- 2007年頃からHPVワクチンが導入された北米、北欧、オーストラリアなどでは、ワクチン接種世代において子宮頸部前がん病変の減少が一致して観察され、子宮頸がんの減少も観察され始めている。2020年10月27日現在、WHO全加盟国（194か国・地域）のうち、110か国（57%）、及びWHO非加盟国の21の国と地域（2019年12月現在）でHPVワクチンが国の予防接種スケジュールに導入されている。

3. 本委員会における議論のまとめ

- 定期接種化の是非について検討を要する論点

(1) 接種の目的について

<小委員会での議論のポイント>

- 9価HPVワクチンは、2価・4価より多くのHPV遺伝子型を標的としており、子宮頸がん及びその前がん病変の罹患率の減少、子宮頸がんの死亡率の減少が期待される。
 - 9価HPVワクチンは、子宮頸がんの発生に関連するHPVのうち9種類の遺伝子型へのウイルス様粒子を有効成分として含有し、従来の2価・4価HPVワクチンより多くのHPV遺伝子型を標的としてHPV感染を予防するため、子宮頸がん及びその前がん病変の罹患率を減少させ、子宮頸がんの死亡率を減少させる。
 - 細胞診による子宮頸がん検診は病変の早期発見に有効だが、子宮頸管の奥から発生する病変は検出感度が低い。HPVワクチンによるHPV感染の予防は、子宮頸がん検診の弱点をカバーし、罹患率の減少効果を期待できる。

※ なお、HPVは性交渉を介して感染することから、思春期女子で接種を行うことが重要である。一方、HPV感染から子宮頸がんの発症まで通常10年以上の時間がかかることから、罹患率の減少効果を確認するには高いワクチン接種率の維持が必要である。

(2) 疾病負荷の大きさ（疾病の蔓延状況、重症度）について

<小委員会での議論のポイント>

- 日本の女性の罹患率は20歳代で最多、30歳代で2番目に多い。
- 年齢調整罹患率・死亡率は、諸外国が減少している中、日本は高い水準にある。
 - 子宮頸がんの96%は、HPV感染に起因することが示唆されている。
 - 我が国の子宮頸がんの罹患者数は年間11,012例（2017年全国がん登録）、死亡者数は年間2,871人（2018年人口動態統計）と報告されている。罹患率は、20歳代後半から40歳代がピークである。女性のがん全体の3%であるが、20歳代では最多、30歳代では乳がんに次いで多い。早期治療が可能な前がん病変であるCIN3の段階で発見されることも多い。

- 年齢調整罹患率・死亡率は、減少傾向にある欧米諸国及び韓国と比べて、日本は高い水準にある。

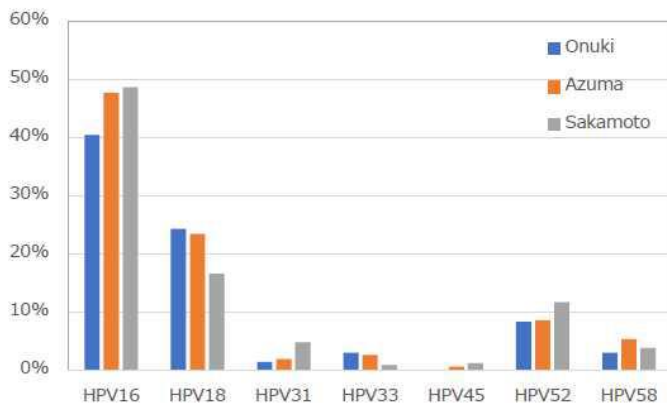
(3) 国民の免疫の保有状況について

<小委員会での議論のポイント>

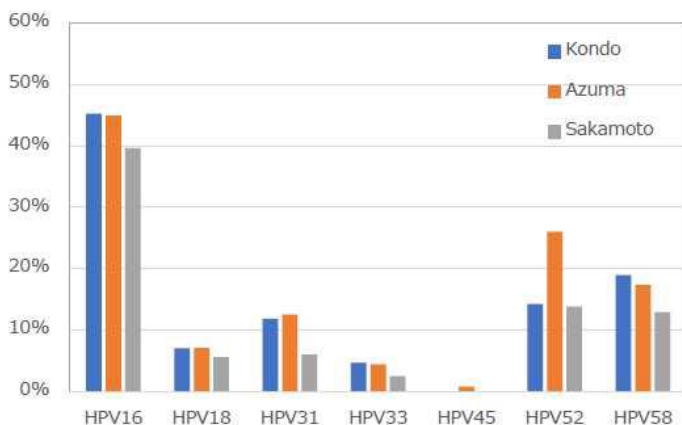
- 免疫誘導による抗体価の自然上昇は期待できず、HPV 感染者の血清中の抗 HPV 抗体価は一般的に低い。
- 年齢別において、ワクチン接種緊急促進事業の調査対象年齢以外の抗体保有率は低い。

- 日本人女性の子宮頸がんにおける HPV 遺伝子型の分布は、HPV16, 18 型が、60-70%、9 価 HPV ワクチンの標的である HPV16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 型の合計が、80-90%であった。
- 日本人女性の CIN3 における HPV 遺伝子型分布は、HPV16, 18 型が、40-50%台、HPV16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 型の合計が、80%台であった。

日本人女性の子宮頸がんでの HPV 遺伝子型分布

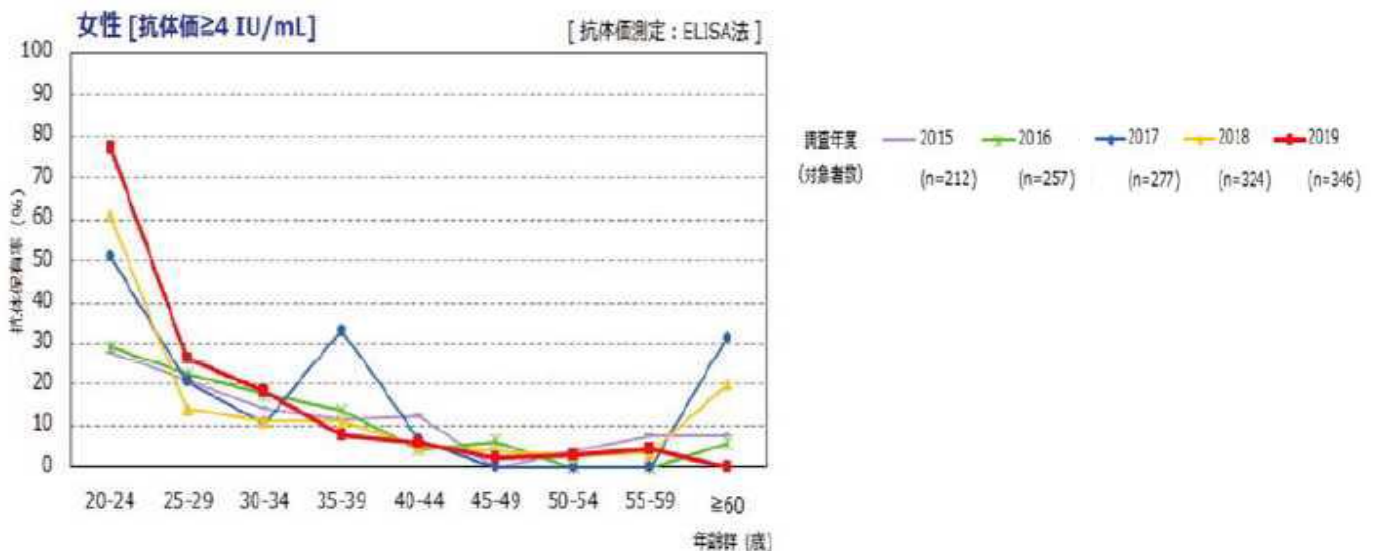


日本人女性の CIN3 での HPV 遺伝子型分布



- 日本人女性の子宮頸がんにおける年齢層別の HPV 感染割合において、HPV16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 型は年齢に依らずほぼ一定であり、40 歳未満の約 90%が 9 価 HPV ワクチンの標的となり得る。
- 病変発生前の潜伏感染状態では HPV 抗原は殆ど産生されないため、免疫誘導により抗体価が自然に上昇することが期待できない。よって、HPV 感染者であっても血清中の抗 HPV 抗体価は一般的に低い。
- 高リスク型の HPV16 型に対する国内の抗体保有調査（平成 27～31 年度）では、20-24 歳群の女性の抗体保有率が経時的に上昇しているが、当該年齢層にはワクチン接種緊急促進事業（平成 23～24 年度）で接種した女性が調査対象に含まれている。

感染症流行予測調査事業に基づく HPV16 に対する ELISA 抗体保有状況(2015-2019 年度比較) 感染症流行予測調査



(4) 9 価 HPV ワクチンの有効性について

＜小委員会での議論のポイント＞

- 9 価 HPV ワクチンは 4 価と比較して HPV6, 11, 16, 18 型に対して免疫原性は非劣性であり、さらに 4 価でカバーできないハイリスク遺伝子型についても有効であった。

➤ 国内・海外での臨床試験

海外の臨床研究において、9-15 歳の女性を対象とした 4 価と 9 価 HPV ワクチンの免疫原性（3 回接種）の比較において、9 価の初回接種 7 ヶ月後の HPV6, 11, 16, 18 型における免疫原性は、4 価に対して非劣性であり、ほぼ全ての対象者でその他の HPV 型（31, 33, 45, 52, 58 型）に対する抗体陽転も認められた。16-26 歳の健康な女性を対象とした 4 価と 9 価の有効性（3 回接種、無作為化二重盲検試験）の比較において、初回接種後 7-42 ヶ月までの期間、9 価の HPV6, 11, 16, 18

型における免疫原性は、4価に対して非劣性であった。その他の HPV 型 (31, 33, 45, 52, 58 型) についても、ワクチン初回接種から最長 6 年 (中央値 4 年) 後の時点で、前がん病変などの発生に対し、9 価で高い有効性が認められた。

国内の臨床研究においては、日本人の 9-15 歳の女性を対象とした 9 価の免疫原性 (3 回接種) は、初回接種から 7 ヶ月後、全被接種者で 9 価が標的とする遺伝子型に対する抗体陽性を示した。3 回目接種から 2 年間、9 価が標的とする遺伝子型に対する抗体応答の持続性も示された。日本人の 16-26 歳の健康な女性を対象とした 4 価と 9 価の有効性 (3 回接種、無作為化二重盲検試験) の比較において、9 価の接種群は、HPV31, 33, 45, 52, 58 型の持続感染の 9 割が抑制された。1 回目の接種から 7 ヶ月後の 9 価の HPV6, 11, 16, 18 型に対する抗体価は 4 価と同等であった。

(5) 9 価 HPV ワクチンの安全性について

<小委員会での議論のポイント>

- 9 価 HPV ワクチンの安全性は一定程度明らかになっている。
- 4 価と比較し接種部位の症状の発現は多いが、全身症状は同程度である。

➤ 接種部位の症状

9 価 HPV ワクチンに関する臨床試験結果では、ワクチン接種後に何らかの接種部位の症状が見られた者の割合は 72-95% で、痛みが最も報告頻度が高く (55-93%)、腫れ (9-49%)、紅斑 (9-42%) が続いた。4 価と比較した試験において、9 価の被接種者における接種部位の症状発現は多かった。

米国における 9 価承認後の有害事象報告 (VAERS) において、ワクチン接種後の接種部位の痛みは有害事象中 4.5%、紅斑が 4.4% であった。米国のワクチンの安全性を評価する制度 (VSD) において、接種部位の症状に関する報告数は想定範囲内であった。

➤ 全身症状

9 価 HPV ワクチンの全身症状に関する臨床試験結果では、9 価の被接種者のうち、全身症状が見られた者の割合は 35-60% で、研究者により HPV ワクチン接種と関連のある全身症状と判断された者の割合は 14-31% であった。報告頻度が高かった症状は頭痛 (2-20%)、発熱 (2-9%)、嘔気 (1-4%)、めまい (1-3%)、疲労感 (0-3%) であった。研究者が重篤と判断した症状 (致死的、重篤な後遺症、入院例など) は 0-3% であり、ワクチンに関連していると判断された症例は 0-0.3% であった。9 価と 4 価の安全性を比較した臨床試験のメタアナリシスでは、9 価の被接種者では 4 価の被接種者と比較して、頭痛、めまい、疲労感、発熱、消化器症状の頻度がそれぞれ、1.07 倍 (95%CI 0.99-1.15)、1.09 倍 (0.93-1.27)、1.09 倍 (0.91-1.3)、1.18 倍 (1.03-1.36)、1.24 倍 (1.09-1.45) であった。9-15 歳女児と 16-26 歳女性における安全性の比較試験において、被接種者における

全身症状の内容と頻度は9価と4価で同様であった。

➤ 自己免疫性疾患を示唆する症状

4価 HPV ワクチンの被接種者と同程度であり、症状の内容も同様であった。報告頻度が高かったのは、関節痛と甲状腺異常（いずれも 1-2%）で、その他の症状は 0.1%未満であった。

➤ 複合性局所疼痛症候群（CRPS）と体位性頻脈症候群（POTS）

9価 HPV ワクチンと複合性局所疼痛症候群（CRPS）と体位性頻脈症候群（POTS）との関連は示唆されなかった。

（6） 9価 HPV ワクチンの費用対効果について

＜小委員会での議論のポイント＞

○ ファクトシートによると、9価 HPV ワクチンの3回接種は、4価 HPV ワクチンの3回接種よりも費用対効果に優れていると試算された。

➤ 9価 HPV ワクチンを予防接種法の定期接種とすることの是非を判断する観点から、ワクチンの費用対効果について、現在使用されている HPV ワクチンとの比較も含めて評価が必要と考えられた。

➤ ファクトシートでは、国内外の先行研究を参考に、HPV 感染から子宮頸がんに至る自然史モデルを構築し、ジェノタイプ分布・QOL データについても国内データを組み込んだ上で、

- 1) ワクチン接種を行わない
- 2) 4価 HPV ワクチンの接種
- 3) 9価 HPV ワクチンの接種

の3つの戦略の比較を実施した。

➤ 費用項目として、ワクチン費用、細胞診費用、CIN 及び子宮頸がんの治療費を下記のように算出し、組み込んだ。

費用項目（ファクトシートp.58 表21より）	費用
ワクチン費用（ワクチン代+接種費用）4価	47,345円
ワクチン費用（ワクチン代+接種費用）9価	71,154円
細胞診費用	6,600円
CIN2/3治療費	270,275円
子宮頸がん治療費（初年度）	1,506,177円
子宮頸がん治療費（2年目以降）	228,879円

➤ 接種なしを比較対照として算出された増分費用効果比（ICER）は、4価 HPV ワクチン接種が 712 万円/ QALY（※）、9価 HPV ワクチン接種が 420 万円/ QALY となっ

た。4価 HPV ワクチンを比較対照とした9価 HPV ワクチンの ICER は 228 万円/QALY であった。

(※) QALY：質調整生存年。生存年数 LY を 1 点満点の QOL 値で重み付けした数値で、費用対効果評価の効果指標として一般的に用いられる。一般的に、費用対効果の基準値は 1 QALY 獲得あたり 500-600 万円と言われており、これを下回ると「費用対効果が良好」とされる。

➤ このように、9価 HPV ワクチンは4価と比較して、接種費用が高い前提であっても、費用対効果に優れているという結果となった。

○ 仮に定期接種のワクチンとして用いることになった場合に検討を要する論点

【本委員会（第19回）での議論を踏まえて追記】

(1) 接種対象者について

(2) 定期接種に用いるワクチンの種類について