

第45回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会	参考 資料4-6
2023(令和5)年3月7日	

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

令和4年9月20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) 対象者の年齢について
 - (2) 接種回数について
 - (3) 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 型) 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。

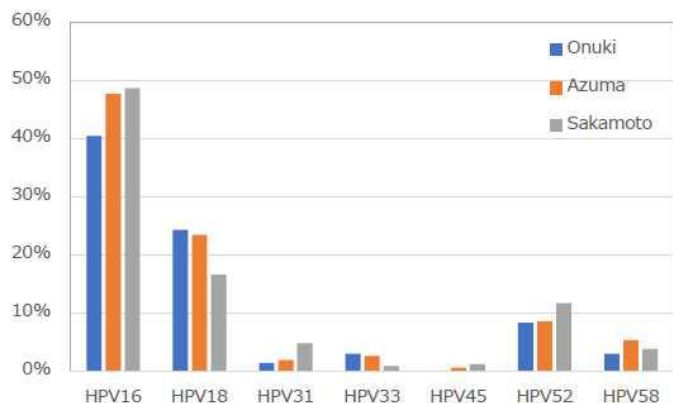
(3) 国民の免疫の保有状況について

<小委員会での議論のポイント>

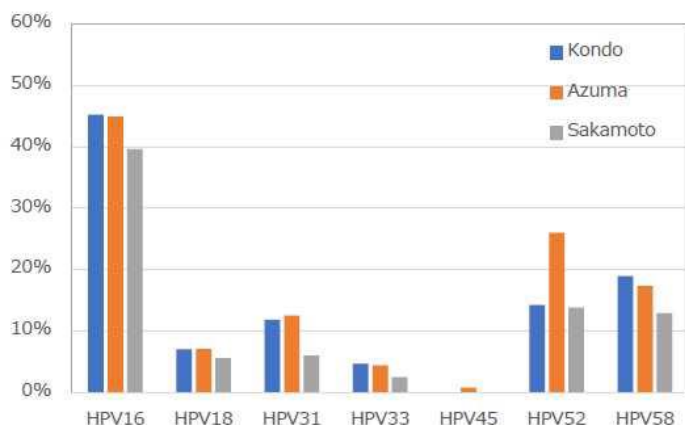
- 免疫誘導による抗体価の自然上昇は期待できず、HPV 感染者の血清中の抗 HPV 抗体価は一般的に低い。
- 年齢別において、ワクチン接種緊急促進事業の調査対象年齢以外の抗体保有率は低い。

- 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

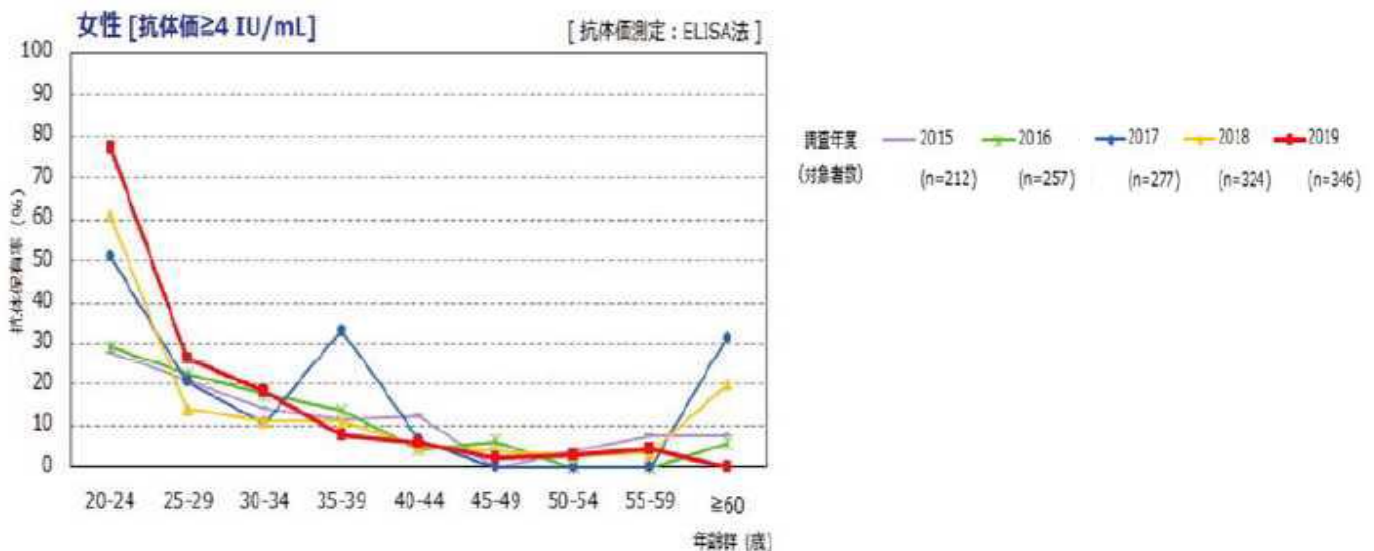


日本人女性の CIN3 での HPV 遺伝子型分布



- 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 (致死性的、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歳女兒と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

(1) 対象者の年齢について

<小委員会での議論のポイント>

- 従来の定期接種である 2 価・4 価ワクチンの対象年齢（小学校 6 年生から高校 1 年生相当）および、キャッチアップ接種の対象年齢（平成 9 年度から平成 17 年度生まれ）を考慮した上で、総合的に 9 価ワクチンの対象年齢の検討を行う必要がある。
- 海外で広く実施されている 2 回接種における対象年齢（9 歳から 14 歳）も参考にしつつ、今後の議論を進めていく必要がある。
- 9 価ワクチンの対象年齢について、技術的な観点からは、現在の定期接種の対象（小学校 6 年生から高校 1 年生相当の学年の女子）から 9 歳程度に引き下げたり、26 歳程度に引き上げたりしても、特段の懸念はない。

➤ 9 価 HPV ワクチンの臨床試験成績

海外での臨床試験（北米・ヨーロッパ中心に、ワクチンの接種回数を 3 回から 2 回に減らした場合の、9 価 HPV ワクチンの免疫原性）において、最後のワクチン接種から 4 週後の血清抗体価を比較すると、2 回接種された 9-14 歳の男女の幾何平均抗体価は、3 回接種された 16-26 歳の女性に比べて同等又はそれ以上であった。

国内での臨床試験（9-15 歳の日本人女性（100 人）を対象とした、9 価 HPV ワクチンに対する免疫原性の報告）において、3 回接種により、被接種者の 100% が、ワクチンのカバーする HPV 型に対して抗体陽性であり、血清抗体価レベルは、16-26 歳の日本人女性を対象とした試験と同等であった。

➤ 海外の予防接種プログラム（NIP）における対象年齢について

各国の HPV ワクチンの定期接種スケジュールにおける対象年齢について、2019 年 12 月 31 日時点（2020 年 10 月 1 日報告）で NIP 導入済みの国のうち、定期接

種スケジュールの初回接種年齢（2回接種のみ）は、9歳が19カ国、10歳が16カ国、11歳が10カ国、12歳が15カ国。初回接種対象を範囲として示している国のうち、11-12歳が9カ国、9-14歳が5カ国、9-13歳を対象としていた国が4カ国であった。

予防接種プログラム（NIP）として導入している国別の対象年齢について、欧州では、9価 HPV ワクチンの接種対象者は9歳以上の男女で、接種回数は年齢に応じて、9-14歳では2回接種、15歳以上では3回接種が推奨されている。

米国では、9価のみが使用可能であり、添付文書上、9-14歳は2回接種、15-45歳は3回接種となっている。NIPの対象は11-12歳の男女だが、9歳から接種の開始が可能であり、18歳までキャッチアップとしてNIPの対象内となっている。

ニュージーランドでは、9価のみが使用可能であり、26歳以下の男女がNIPの対象となっている。適切な接種機会は9-13歳としている。9-14歳は2回接種、15-26歳・9-26歳のHIV患者・移植術後患者は3回接種。9-26歳の化学療法後患者は1回追加接種も公費負担の対象となっている。

（2） 接種回数について

<小委員会での議論のポイント>

- 国内では3回接種のワクチンとして製造販売承認されているが、海外では2回接種が広く実施されている（9歳から14歳）。
- 3回接種と比較した2回接種の有効性については、主に海外の研究で明らかになっている。
- 仮に、製造販売承認を経た上で2回接種が導入されても、技術的な観点から特段の懸念はない。その際、対象者の年齢については、承認事項および海外の知見を踏まえて検討する必要がある。

➤ 海外の導入状況

2回接種スケジュールを導入している国が多い。各国の HPV ワクチンの国の予防接種スケジュールへの導入状況として、2019年12月31日時点（2020年10月1日報告）でNIP導入済みの国（107カ国）のうち、2回接種は96カ国、1回接種が6カ国、3回接種が4カ国、その他1カ国だった。2回接種を導入している国のうち、15歳以上にも接種を推奨している場合、ほとんどの国において15歳以上では3回接種としている。

➤ 海外での HPV ワクチンの2回接種の有効性の評価

2回接種した9-14歳の女兒と、3回接種した15-26歳の女性の幾何平均抗体価の比較・検討において、幾何平均抗体価は同等かそれ以上であった。これに基づきWHOの提言が出され、2014年から2回接種スケジュールが各国で承認・実施されている。（初回接種時に15歳以上の場合は、3回接種が推奨）

北米・ヨーロッパを中心に、ワクチンの接種回数を3回→2回に減らした場合の、9価 HPV ワクチンの免疫原性の研究において、最後のワクチン接種から4週後の血清抗体価を比較すると、2回接種された9-14歳の男女の GMT は、3回接種された16-26歳の女性に比べて同等又はそれ以上であった。

女兒（9-14歳）を対象とした3つの無作為化臨床試験のメタ解析結果において、2価または4価 HPV ワクチンを最初に接種してから7ヶ月の時点で2回接種と3回接種で抗体価に差がなかった。

4価 HPV ワクチンを接種した約70万人を対象としたデンマーク・スウェーデンのコホート研究において、13-19歳の女性に5ヶ月以上の間隔をあけて2回接種した場合、3回接種と比較して CIN2以上の病変を発症するリスクに差がなかった。

(3) 定期接種に用いるワクチンの種類について

<小委員会での議論のポイント>

○ 技術的な観点からは、9価を使用することが望ましいが、HPV ワクチンの国内での製造販売承認の状況や国外も含めた使用状況を考慮する必要があるため、9価ワクチンを定期接種として位置付けた場合でも、当面の間は2価、4価ワクチンも引き続き使用可能としてはどうか。

- 国内においては、令和4年8月現在、いわゆるキャッチアップ接種（※）を含めた定期接種として、子宮頸がん予防のために、2価ワクチンと4価ワクチンが使用されている。

（※）HPV ワクチンの積極的な勧奨の差し控えにより接種機会を逃した平成9年度から平成17年度生まれの女性を対象として、令和4年度から令和6年度末までの期間、予防接種法に基づく接種の対象とする措置。

- 4価ワクチンでは、令和2年に、男女における前がん病変を含む肛門がん等に対して医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）上の適用が拡大された（令和4年8月現在、任意接種として使用可能）。
- 諸外国においては、9価のみを使用している国または、9価の導入後も2価、もしくは4価の使用を可能としている国（英国、カナダなど）があり、HPV ワクチンの使用状況は異なっている。

4. 9価HPVワクチンを予防接種法の対象として追加することについて

○ 9価 HPV ワクチンを予防接種法の対象として追加することは、有効性・安全性・費用対効果等の技術的観点からは問題ないと考えられる。

- 一方で、接種対象者の年齢や接種回数、使用する HPV ワクチンの種類等については、技術的な観点のみならず、予防接種制度全体の状況も勘案しながら総合的な判断が必要であることから、引き続き、予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会等で審議をすることが妥当である。