

第18回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

令和4年3月4日(金)

16:00～18:00

中央合同庁舎5号館 専用第21会議室

議 事 次 第

1 開会

2 議題

- (1) 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(9価HPVワクチン)について
- (2) 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(DTaP)を含む混合ワクチンについて

3 閉会

資料 1 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について

資料 2 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DTaP) を含む混合ワクチン

参考資料 1-1 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について (第 17 回ワクチン評価に関する小委員会資料 2-1)

参考資料 1-2 MSD 株式会社 説明資料 (第 17 回ワクチン評価に関する小委員会資料 2-2)

参考資料 1-3 9 価 HPV ワクチンファクトシート

参考資料 2-1 ワクチンの開発状況等について (報告) (第 47 回予防接種基本方針部会資料 2)

参考資料 2-2 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DTaP) (第 15 回ワクチン評価に関する小委員会資料 1)

参考資料 2-3 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DTaP) (第 14 回ワクチン評価に関する小委員会資料 1-2)

参考資料 2-4 百日せきワクチン ファクトシート

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

【委員】

- | | |
|---------|--|
| 池田 俊也 | 国際医療福祉大学公衆衛生学教授 |
| 氏家 無限 | 国立研究開発法人国立国際医療研究センター
国際感染症センタートラベルクリニック医長 |
| ◎大西 真 | 国立感染症研究所 副所長 |
| 大藤 さとこ | 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 准教授 |
| 近藤 正英 | 筑波大学医学医療系教授 |
| 菅沼 明彦 | 新古賀病院 総合診療科 部長 |
| 多屋 馨子 | 国立感染症研究所感染症疫学センター予防接種総括研究官 |
| 原 めぐみ | 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野准教授 |
| ◎ : 委員長 | |

【参考人】

- | | |
|-------|----------------------------|
| 岡田 賢司 | 福岡看護大学基礎・基礎看護部門基礎・専門基礎分野教授 |
| 鈴木 基 | 国立感染症研究所感染症疫学センター長 |

(50音順・敬称略)

2022(令和4)年3月4日

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 (9価HPVワクチン)について

1. 9価HPVワクチンの定期接種化に係る検討の経緯
2. 前回以降のHPVワクチンをめぐる議論について
3. 今回ご議論いただきたい内容について
 - 3-1. 9価HPVワクチンの定期接種化の是非について
 - 3-2. 仮に9価HPVワクチンを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について

1. 9価HPVワクチンの定期接種化に係る検討の経緯

2. 前回以降のHPVワクチンをめぐる議論について

3. 今回ご議論いただきたい内容について

3-1. 9価HPVワクチンの定期接種化の是非について

3-2. 仮に9価HPVワクチンを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について

9 価HPVワクチンの定期接種化に向けた検討の経緯

- 平成22年7月 第11回感染症分科会予防接種部会において「ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンに関するファクトシート」が報告。
- 平成22年11月 子宮頸がん等ワクチン接種緊急対策促進事業開始。
- 平成25年4月 2 価・4 価HPVワクチンの定期接種開始。
- 令和2年7月 9 価HPVワクチンの製造販売が承認。
- 令和2年8月 第16回ワクチン評価に関する小委員会において、下記の方針が了承。
・ 9 価HPVワクチンを定期接種で使用するものの是非に関する検討。
・ 国立感染症研究所への9 価HPVワクチンに関するファクトシートの作成依頼。
- 令和3年1月 国立感染症研究所より、「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」が提出
- 令和3年4月 第17回ワクチン評価に関する小委員会において、下記について議論。
・ 9 価HPVワクチンの概要（MSD株式会社）
・ 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（多屋委員、池田委員）
・ 9 価HPVワクチンの定期接種化に向けて検討を要する論点の整理

第17回ワクチン評価に関する小委員会での議論

9価HPVワクチンの概要について（MSD株式会社）

9価HPVワクチンの製造販売業者であるMSD株式会社より、ワクチンの概要について説明の上、以下の議論が行われた。

- 安全性について：日本人の治験での安全性についての委員からの質問に対し、MSD社より、「国内の臨床試験では、安全性の大きな懸念は認められていない」との回答があった。
- 供給量について
 - ・安定供給の時期はいつごろになるか、という委員からの質問に対して、MSD社より、「定期接種化のための安定的な供給量が確保できるのは2023年頃になる」との回答があった。
 - ・安定的な供給量とは、どの年齢層のカバーを想定しているのか、という委員からの質問に対して、MSD社より、「過去の実績等を踏まえた上で想定しているが、積極的勧奨の状況を踏まえ、今後厚生労働省と協議していきたい」との回答があった。
- 2回接種について：世界的にはほとんど2回で接種されているが、日本での接種回数についてどう考えるか、という委員からの質問に対して、MSD社より、「現在開発途中である」との回答があった。
- 男性接種について：日本での開発状況についての委員からの質問に対し、MSD社より、「現在臨床試験を実施中である」との回答があった。

「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」について

ファクトシートの内容について、執筆担当の多屋委員と池田委員からご説明いただいた。

- 多屋委員より、ファクトシート中の以下の項目についてご説明いただいた。
 - ・対象疾患の基本的知見、疾患の特性（p.7～p.12）
 - ・国内外の疫学状況（p.12～p.29）
 - ・有効性（p.31～p.44）
 - ・安全性（p.44～p.53）
 - ・諸外国の導入状況（p.64～p.80）
- 池田委員より、ファクトシート中の医療経済学的な観点（費用対効果）（p.54～p.63）についてご説明いただいた。

第17回ワクチン評価に関する小委員会での議論

9価HPVワクチンの定期接種化に向けて検討すべき論点の整理

定期接種化の是非について検討を要する論点

接種の目的	9価HPVワクチンの接種の目的は何か。
疾病負荷の大きさ (疾病の蔓延状況、重症度)	日本でのHPV感染によって生じる疾病の特徴や疾病負荷をどのように考えるか。
国民の免疫の保有状況	わが国のHPV遺伝子型の分布、抗体保有率より期待される9価HPVワクチンの効果はあるのか。
ワクチンの有効性	9価HPVワクチンによる子宮頸がん等への期待される効果が明らかとなっているか。
ワクチンの安全性	9価HPVワクチンの安全性について、一定程度明らかになっていると考えられるか。2価・4価HPVワクチンと比較し、特に留意すべき点はあるか。
費用対効果	国内で9価HPVワクチンを導入した場合の医療経済学的評価について、明らかとなっているか。費用対効果は良好か。

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

接種対象者	2価・4価HPVワクチンと同様として良いか。
定期接種に用いる ワクチンの種類	定期接種にどのワクチン（2価・4価・9価）を用いるべきか。

※第17回ワクチン評価に関する小委員会
資料2-1より抜粋、追記修正あり

第17回ワクチン評価に関する小委員会

今後これらの論点について議論していくことが了承された。

1. 9価HPVワクチンの定期接種化に係る検討の経緯

2. 前回以降のHPVワクチンをめぐる議論について

3. 今回ご議論いただきたい内容について

3-1. 9価HPVワクチンの定期接種化の是非について

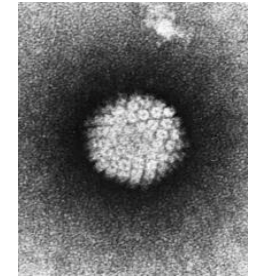
3-2. 仮に9価HPVワクチンを定期接種のワクチンとして用いることになった場合に検討を要する論点について

HPVワクチンに関するこれまでの経緯と課題

2021年10月1日副反応検討部会・安全対策調査会資料1-1より

【子宮頸がんについて】

- 日本で年間約1.1万人が罹患、約2,800人が死亡。
- 40歳までの女性でがん死亡の第2位。
- ほとんどの子宮頸がんはHPV（ヒトパピローマウイルス）への感染が原因。



ヒトパピローマウイルス

【HPVワクチンについて】

- HPVワクチンは、HPVへの感染を防ぐことで、子宮頸がんの罹患を予防。
- HPVワクチンは、子宮頸がんの原因の50～70%を占める2つのタイプ（HPV16型と18型）のウイルスの感染を防ぐ。
※ 子宮頸がんの予防に当たっては、併せてがん検診を受診することが重要。

【海外の状況】

- 世界保健機関（WHO）が接種を推奨。
- 米、英、独、仏等の先進各国において公的接種として位置づけられている。

平成22年11月26日～平成25年3月31日	平成22、23年度補正予算により、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業（基金）を実施
平成25年4月1日	予防接種法の一部を改正する法律が施行され、HPVワクチンの定期接種が開始された
⇒ 以降、疼痛又は運動障害を中心とした多様な症状が報告され、マスコミ等で多く報道された	
平成25年6月14日	厚生労働省の審議会※で、「ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛の発生頻度等がより明らかになり、国民に適切な情報提供ができるまでの間、定期接種を積極的に勧奨すべきではない」とされ、 積極的勧奨差し控え （厚生労働省健康局長通知） ※ 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会と薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の合同開催

⇒ 以降、

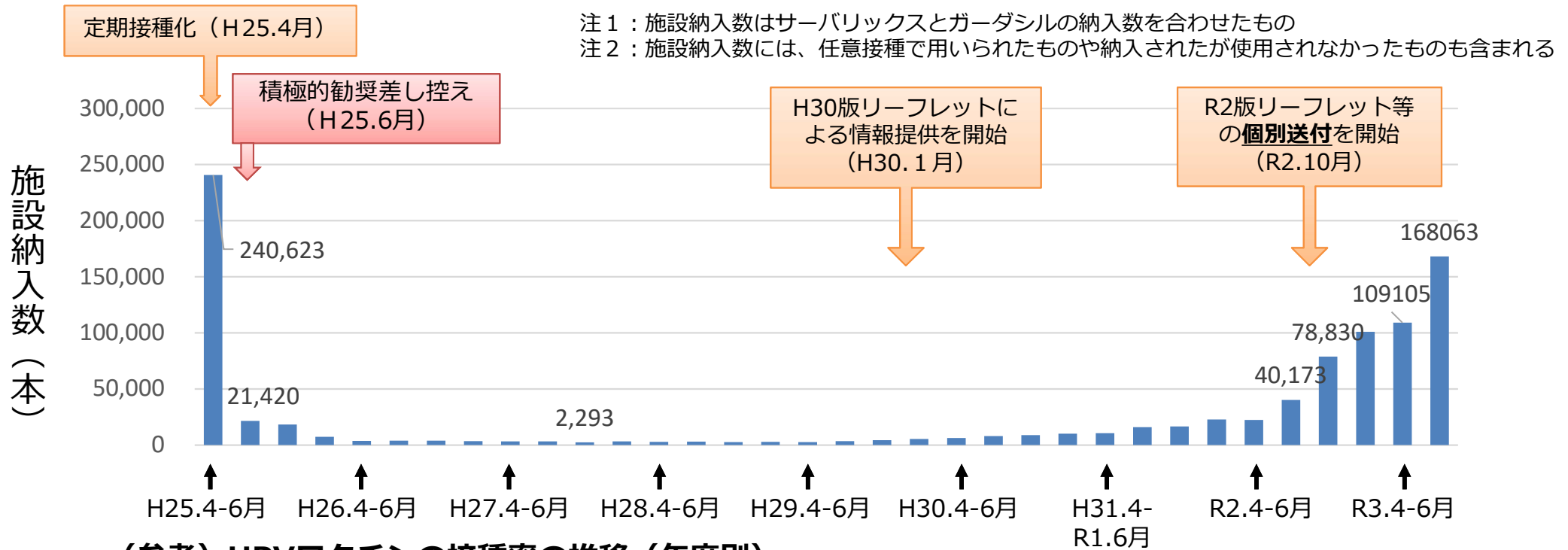
- ① HPVワクチンのリスク（安全性）とベネフィット（有効性）を整理
- ② HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援をどう進めていくのか
- ③ HPVワクチンの安全性・有効性等に関する情報提供をどう進めていくのか

審議会において検討

HPVワクチンの接種状況の推移

2021年10月1日副反応検討部会・安全対策調査会資料1-1より（一部改変）

- HPVワクチンは、積極的勧奨の差し控え以降、接種数が低い状態が続いていたが、過去2～3年間に徐々に接種数が増加してきている。



(参考) HPVワクチンの接種率の推移（年度別）

注：納入数はサーバリックスとガーダシルの納入数を合わせたもの

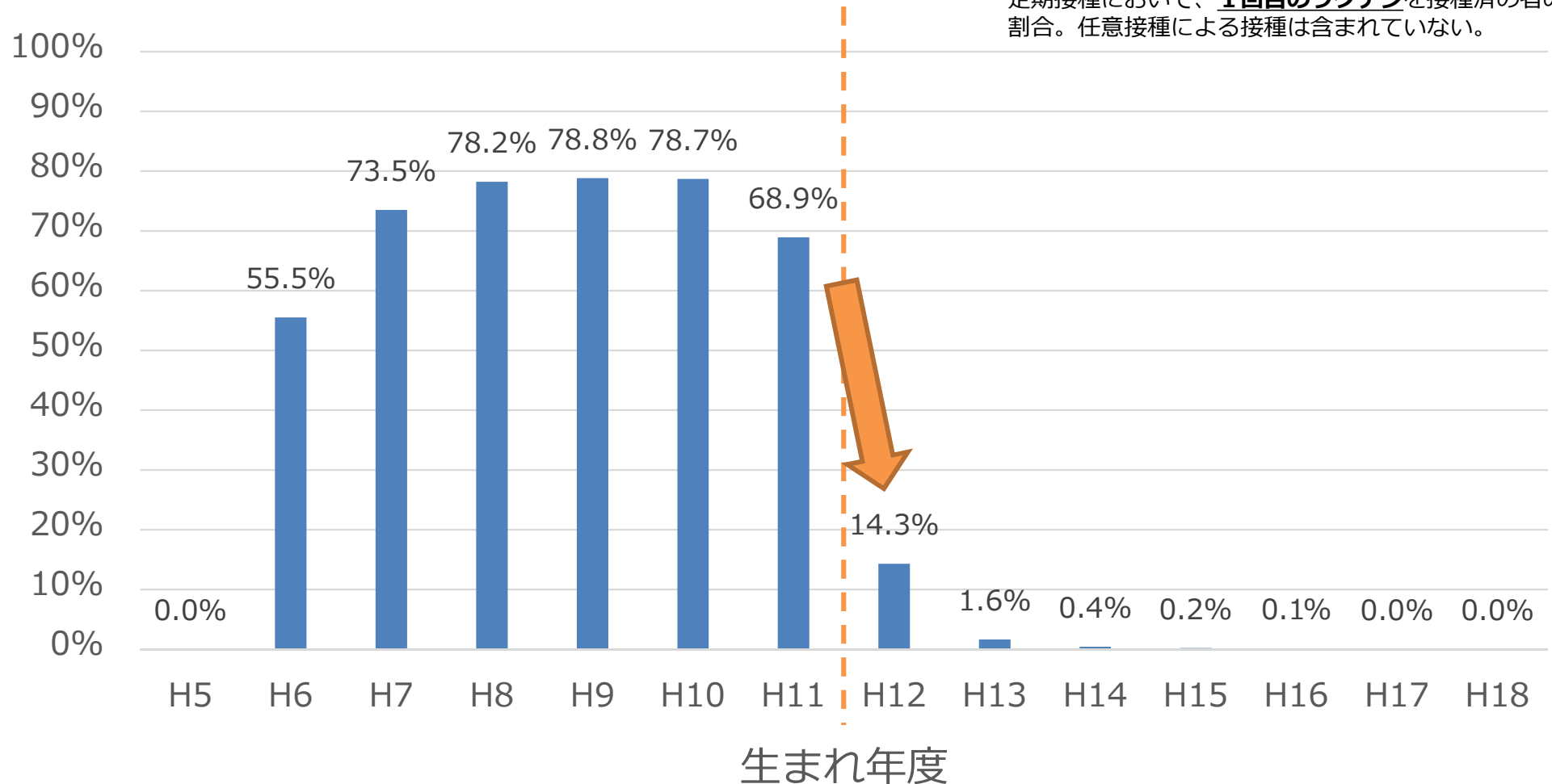
		H25	H26	H27	H28	H29	H30	R1
1回目	接種者数	98,656	3,895	2,711	1,834	3,347	6,810	17,297
	接種率 (%)	17.2%	0.7%	0.5%	0.3%	0.6%	1.3%	3.3%
2回目	接種者数	66,568	4,172	2,669	1,805	2,666	5,746	13,571
	接種率 (%)	11.6%	0.7%	0.5%	0.3%	0.5%	1.1%	2.6%
3回目	接種者数	87,233	6,238	2,805	1,782	1,847	4,184	9,701
	接種率 (%)	15.2%	1.1%	0.5%	0.3%	0.3%	0.8%	1.9%

※接種率は接種者数（地域保健・健康増進事業報告の「定期の予防接種被接種者数」より計上）を対象人口（標準的な接種年齢期間の総人口を総務省統計局推計人口（各年10月1日現在）から求め、これを12ヶ月相当人口に推計したもので除して算出。

- ワクチン接種緊急促進事業の対象であったH11年度以前の生まれの世代では接種率が7割程度である一方、定期接種の積極的な勧奨が差し控えられたH25年度以降に標準的な接種期間（13歳の学年）であったH12年度生まれ以降の世代では接種率が低くなっている。

推定接種率※

※ 平成22～29年度にワクチン接種緊急促進事業及び定期接種において、**1回目のワクチン**を接種済の者の割合。任意接種による接種は含まれていない。



HPVワクチンの積極的勧奨の取扱いに関する議論と結論

令和4年1月27日第47回予防接種
基本方針部会資料1より

1. HPVワクチンの安全性・有効性に関する最新のエビデンスについて

- 安全性・有効性に関する近年の主要なエビデンスが示され、現在のエビデンスによれば、ワクチンの安全性についての特段の懸念は認められない。今後も、合同会議において新たなエビデンスを収集しつつ、安全性の評価を行っていく。

2. HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援について

- 協力医療機関において必要な診療を提供するための体制が維持されている一方で、近年、ワクチン接種後に生じた症状で受診する患者がいない医療機関も多い。これまでも実施してきた協力医療機関向けの研修会について、ニーズ等を踏まえ内容の充実を行っていく。また、協力医療機関同士の相談体制の構築、協力医療機関と都道府県等が必要な情報を共有できるような連携の強化を行っていく。併せて、協力医療機関の診療実態を把握するための調査を継続的に実施していく。
- 地域の医療機関がワクチン接種後に生じた症状への適切な対応や協力医療機関等への紹介を円滑に実施できるよう、また、学校医に他の医療機関や都道府県等と必要な連携を取っていただけるよう、地域の医療機関に必要な情報の周知を行っていく。
- 地域における相談支援体制について衛生部局と教育部局との連携が重要であり、関係機関との一層の連携を図っていく。

3. HPVワクチンに関する情報提供について

- 接種対象者等が情報に接する機会を確保し、接種について検討・判断できるよう、自治体からの情報提供資材（リーフレット等）の個別送付が広がった結果、国民の理解が進み、接種者数が増えてきている。
- 最新のエビデンス等を踏まえてリーフレットを改訂する。

積極的勧奨を差し控えている状態を終了させることが妥当との結論

厚生労働省として、来年度からの積極的な勧奨の再開を決定

（令和3年11月26日に健康局長通知＊を发出）

＊通知の概要

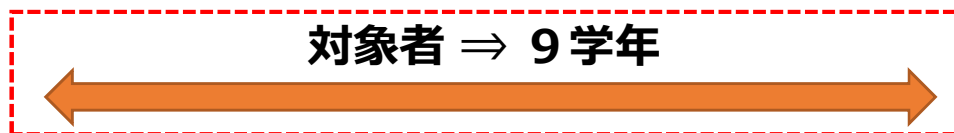
- ・ 個別勧奨を、基本的に令和4年4月から順次実施すること。（準備が整った場合には今年度中に実施可）
- ・ 積極的勧奨差し控えの間に接種の機会を逃した方への接種機会の提供について、審議会で検討すること。

- 予防接種法においては、疾病の発生及びまん延の予防という観点から、接種した場合のリスクとベネフィットを比較考量した上で、**投与することでベネフィットがリスクを最も上回ると期待できる者を定期接種の対象者**として定めており、HPVワクチンについては、12歳から16歳になる年度中の女子とされている。
- 一方で、キャッチアップ接種については、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方に対して**公平な接種機会を確保する観点**から、時限的に、従来の定期接種の対象年齢を超えて接種を行うこととなる。

HPVワクチンのキャッチアップ接種の対象者、期間、周知・勧奨の取扱いについて

令和3年12月23日第28回厚生科学審議会
予防接種・ワクチン分科会資料4より改訂

対象者	H9年度生まれ～H17年度生まれの <u>9学年</u>
期間	<u>3年間（令和4年4月～令和7年3月）</u>
周知・勧奨	対象者が接種について検討・判断できるよう、 <u>ワクチンの有効性・安全性について丁寧な情報提供を実施。情報提供資材等を個別送付するなど対象者への確実な周知に努める。</u>



	H9生	H10生	H11生	H12生	H13生	H14生	H15生	H16生	H17生	H18生	H19生	H20生	H21生
推定接種率※	78.8%	78.7%	68.9%	14.3%	1.6%	0.4%	0.2%	0.1%	0.0%	0.0%			
H22	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳	7歳	6歳	5歳	4歳	3歳	2歳	1歳
H23	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳	7歳	6歳	5歳	4歳	3歳	2歳
H24	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳	7歳	6歳	5歳	4歳	3歳
H25	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳	7歳	6歳	5歳	4歳
H26	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳	7歳	6歳	5歳
H27	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳	7歳	6歳
H28	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳	7歳
H29	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳
H30	21歳	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳
R1	22歳	21歳	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳
R2	23歳	22歳	21歳	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳
R3	24歳	23歳	22歳	21歳	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳
R4	25歳	24歳	23歳	22歳	21歳	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳
R5	26歳	25歳	24歳	23歳	22歳	21歳	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳
R6	27歳	26歳	25歳	24歳	23歳	22歳	21歳	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳

緊急促進事業

積極的勧奨差し控え
定期接種

キャッチアップ接種

期間 ⇒ 3年間

○歳 緊急促進事業の接種対象者。
12歳は例外として対象とされた場合

○歳 定期接種の接種対象者。
13歳は標準的接種期間にある者

※年齢については、各年度生まれの者が当該年度内に達する年齢を記載（例：13歳→中1）

※接種機会の確保の観点から、キャッチアップ接種の期間中に定期接種の対象から新たに外れる世代についても、順次キャッチアップ接種の対象者とする

1. 9価HPVワクチンの定期接種化に係る検討の経緯

2. 前回以降のHPVワクチンをめぐる議論について

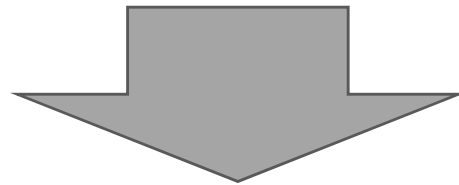
3. 今回ご議論いただきたい内容について

3-1. 9価HPVワクチンの定期接種化の是非について

3-2. 仮に9価HPVワクチンを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について

今回ご議論いただきたい内容

- 第17回ワクチン評価に関する小委員会で整理された論点のうち、「定期接種化の是非について検討を要する論点」については、ファクトシートの内容を基に検討が可能。
- 「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」については、「接種対象者」や「定期接種に用いるワクチンの種類」について議論していくこととされていたが、最近のHPVワクチンをめぐる議論の中で改めて論点を整理する必要がある。



- **まず「定期接種化の是非について検討を要する論点」について、ファクトシートをベースに議論することとしてはどうか。**
- 「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」について、どのような論点が想定されるか、改めて整理してはどうか。

1. 9価HPVワクチンの定期接種化に係る検討の経緯

2. 前回以降のHPVワクチンをめぐる議論について

3. 今回ご議論いただきたい内容について

3-1. 9価HPVワクチンの定期接種化の是非について

3-2. 仮に9価HPVワクチンを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について

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」 ②「疾病負荷の大きさ」

- 9価HPVワクチンの接種の目的は何か。
- 日本でのHPV感染によって生じる疾病の特徴や疾病負荷をどのように考えるか。

9価HPVワクチンの接種の目的、疾病負荷の大きさ（ファクトシートより）

9価HPVワクチンの接種の目的（p.12,30-31）

- 対象となる遺伝子型のHPV感染を予防し、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**させること。
- 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。
- さらに、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**とすることができる。

※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。

疾病負荷の大きさ（p.7-21）

- 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歳代まで増加した後、徐々に下がる傾向がある。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。



9価HPVワクチンは、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、**子宮頸がんの死亡率の減少に寄与する可能性がある。**

定期接種化の是非について検討を要する論点③「国民の免疫の保有状況」

- わが国のHPV遺伝子型の分布、抗体保有率より期待される9価HPVワクチンの効果はあるのか。

HPV遺伝子型の分布、国民の免疫の保有状況（ファクトシートより）

HPV遺伝子型の分布（p.23~28）

世界における地理的分布

- 軽度扁平上皮内病変（n=8,308）の55報の研究論文を元にしたメタアナリシスでは、世界におけるHPV遺伝子型の分布には地理的な違いを認め、北米では病変の80%にHPVを認めたが、他の地域では70%未満であった。（ファクトシート文献54）
- 浸潤子宮頸がん（n=10,575）の調査では、病変の85%にHPV感染を確認し、その91%がHPV16,18,31,33,35,45,52,58型に関連していた。（ファクトシート文献58）

国内の年齢分布

- 日本人女性の子宮頸がんにおけるHPV遺伝子型の分布は、2価・4価HPVワクチンの標的であるHPV16,18型の割合を合計すると、64.9%（文献60）、71.2%（文献62）、65.4%（文献63）であった。9価HPVワクチンの標的であるHPV16,18,31,33,45,52,58型の割合を合計すると、81.0%（文献60）、90.7%（文献62）、88.3%（文献63）であった。（ファクトシート図18、文献60、62、63）
- 日本人女性のCIN3におけるHPV遺伝子型分布は、HPV16,18型の割合を合計すると、45.3%（文献63）、50.6%（文献65）であった。HPV16,18,31,33,45,52,58型の割合を合計すると、80.9%（文献63）、84.1%（文献65）であった。（ファクトシート図19、文献63、65）
- 日本人女性の子宮頸がんにおける年齢層別のHPV感染割合は、HPV16,18型は年齢とともに低下する一方、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ことが示唆された。（ファクトシート文献66）

国民の免疫の保有状況（p.12,29）

- 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。（ファクトシート文献16）
- 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。（ファクトシート図20）

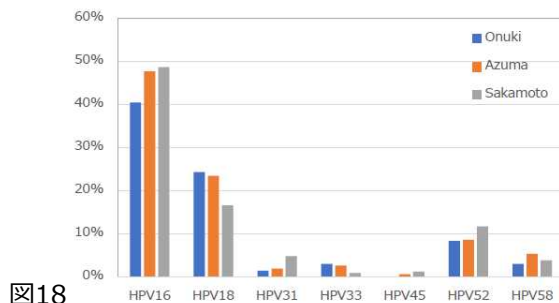


図18 日本人女性の子宮頸がんでの HPV 遺伝子型分布

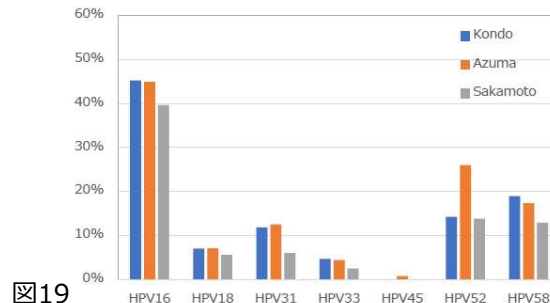


図19 日本人女性の CIN3 での HPV 遺伝子型分布

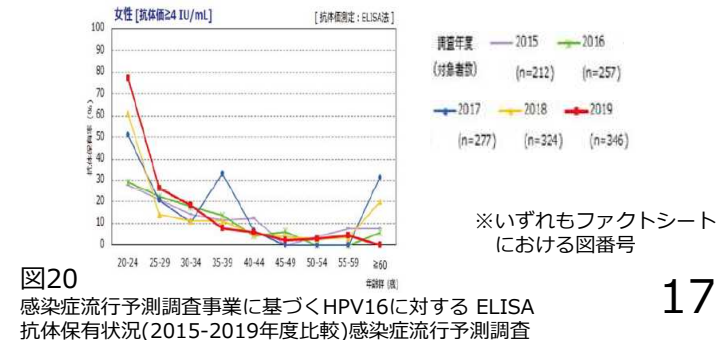


図20 感染症流行予測調査事業に基づく HPV16 に対する ELISA 抗体保有状況(2015-2019年度比較)感染症流行予測調査

※いずれもファクトシートにおける図番号

定期接種化の是非について検討を要する論点④「ワクチンの有効性」

- 9価HPVワクチンによる子宮頸がん等への期待される効果が明らかとなっているか。

9価HPVワクチンの臨床試験成績（ファクトシートより）

海外での臨床試験（p.36~38）

- （北欧を中心とした6カ国で9-15歳の女性を対象とした4価HPVワクチンと9価HPVワクチンの免疫原性の比較（3回接種））
- 4価HPVワクチンと比較して、初回接種7ヶ月後のHPV6,11,16,18型に対する9価HPVワクチンの免疫原性の非劣性が認められ、ほぼ全ての対象者でその他のHPV型（31,33,45,52,58型）に対する抗体陽転が認められた。（ファクトシート文献90）
- （日本を含む18カ国で16-26歳の健康な女性を対象とした4価HPVワクチンと9価HPVワクチンの有効性の比較（3回接種、無作為化二重盲検試験））
- 初回接種後7-42ヶ月までの期間、4価HPVワクチンと比較して、両ワクチンで共通のHPV型（6,11,16,18型）に対する9価HPVワクチンの免疫原性の非劣性が認められ、9価HPVワクチンで追加された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HPVワクチンで高い有効性が認められた。（ファクトシート文献89）

国内での臨床試験（p.39）

- （日本人の9-15歳の女性を対象とした9価HPVワクチンの免疫原性の検討（3回接種））
- 初回接種から7ヶ月後、被接種者の全てで9価HPVワクチンが標的とする遺伝子型に対する抗体陽性を示し、血清抗体価のレベルは下記の16-26歳の日本人女性を対象とした試験と同等であった。3回目接種から2年間、9価HPVワクチン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。（ファクトシート文献95）
- （日本人の16-26歳の健康な女性を対象とした4価HPVワクチンと9価HPVワクチンの有効性の比較（3回接種、無作為化二重盲検試験））
- 4価HPVワクチンと比較して、9価HPVワクチンの接種群において、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HPVワクチンのHPV6,11,16,18型に対する抗体価は4価HPVワクチンと同等であった。（ファクトシート文献94）

定期接種化の是非について検討を要する論点⑤「ワクチンの安全性」

- 9価HPVワクチンの安全性について、一定程度明らかになっていると考えられるか。
- 2価・4価HPVワクチンと比較し、特に留意すべき点はあるか。

9価HPVワクチンの安全性の評価（ファクトシートより）

接種部位の症状（p.44）

（9価HPVワクチンに関する臨床試験結果（複数の研究結果のまとめ））

- 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HPVワクチンと比較した試験において、9価HPVワクチン被接種者における接種部位の症状発現は多かった。

（ファクトシート文献90, 106,108,113）

（米国における9価HPVワクチン承認後の有害事象報告）

- 米国における9価HPVワクチン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。

（ファクトシート文献116,117）

全身症状（p.45~46）

（9価HPVワクチンの全身症状に関する臨床試験結果（複数の研究結果のまとめ））

- 9価HPVワクチン被接種者のうち、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（致命的、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。

（ファクトシート文献90,94,95,106-113）

（9価HPVワクチンと4価HPVワクチンの安全性を比較した臨床試験のメタアナリシス（複数の研究結果のまとめ））

- 9価HPVワクチン被接種者では4価HPVワクチン被接種者に比較して、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、全身症状の内容と頻度は9価HPVワクチン被接種者と4価HPVワクチン被接種者で同様であった。
- 自己免疫性疾患を示唆する症状は4価HPVワクチン被接種者と同程度に認められ、症状の内容も2つのワクチンで同様であった。報告頻度が高かったのは、関節痛、甲状腺の異常（いずれも1-2%）で、その他の症状は0.1%未満であった。
- 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。（ファクトシート文献106）

定期接種化の是非について検討を要する論点⑥「費用対効果」

- 国内で9価HPVワクチンを導入した場合の医療経済学的評価について、明らかとなっているか。
- 費用対効果は良好か。

9価HPVワクチンの費用対効果（ファクトシートより）

- 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。
- 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）（※1）は、4価HPVワクチン接種が712万円/ QALY（※2）、9価HPVワクチン接種が420万円/ QALYとなった。（※3）
- 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。

⇒ **接種なしと比較して、9価HPVワクチンの3回接種の方が、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。**

（※1） 介入ごとの費用の差分を、効果（獲得QALY）の差分で割り算することで得られる費用対効果の指標。費用には、ワクチン費用、細胞診費用、CIN及び子宮頸がんの治療費を組み込んだ。（下記）

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

（※2） 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。

（※3） 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。

定期接種化の是非について検討を要する論点

定期接種化の是非について検討を要する論点

接種の目的	9価HPVワクチンの接種の目的は何か。
疾病負荷の大きさ (疾病の蔓延状況、重症度)	日本でのHPV感染によって生じる疾病の特徴や疾病負荷をどのように考えるか。
国民の免疫の保有状況	わが国のHPV遺伝子型の分布、抗体保有率より期待される9価HPVワクチンの効果はあるのか。
ワクチンの有効性	9価HPVワクチンによる子宮頸がん等への期待される効果が明らかとなっているか。
ワクチンの安全性	9価HPVワクチンの安全性について、一定程度明らかになっていると考えられるか。2価・4価HPVワクチンと比較し、特に留意すべき点はあるか。
費用対効果	国内で9価HPVワクチンを導入した場合の医療経済学的評価について、明らかとなっているか。費用対効果は良好か。

※第17回ワクチン評価に関する小委員会
資料2-1より抜粋、追記修正あり



9価HPVワクチンを定期接種化することの是非について、どのように考えられるか。

1. 9価HPVワクチンの定期接種化に係る検討の経緯

2. 前回以降のHPVワクチンをめぐる議論について

3. 今回ご議論いただきたい内容について

3-1. 9価HPVワクチンの定期接種化の是非について

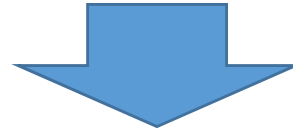
3-2. 仮に9価HPVワクチンを定期接種のワクチンとして用いることになった場合に検討を要する論点について

仮に9価HPVワクチンを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

接種対象者	2価・4価HPVワクチンと同様として良いか。
定期接種に用いる ワクチンの種類	定期接種にどのワクチン（2価・4価・9価）を用いるべきか。

※第17回ワクチン評価に関する小委員会
資料2-1より抜粋、追記修正あり



**キャッチアップ接種の導入など、今般のHPVワクチン（2価・4価）をめぐる議論を
踏まえ、追加で検討すべき論点としてどのようなものが考えられるか。**