

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

**ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン
作業チーム報告書（案）**

**予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会
ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン作業チーム**

「ファクトシート追加編」

1. 世界での子宮頸がんの疫学状況

全世界での子宮頸がんによる死亡数は年間約 27 万人と推定されており (2002 年)、女性では 2 番目に多いがんである。発展途上国に限ると女性では最も多いがんとなり、全世界の死亡数の約 80% を占める。

2. 我が国での子宮頸がんの疫学状況

子宮頸がんの罹患数は 9,252 人 (2004 年)、死亡数は 2,486 人 (2008 年) であり、全年齢でみると女性ではそれぞれ 9 番目、12 番目に多いがんである⁴³⁾。罹患率 (2004 年) は人口 10 万人あたり 14.1、死亡率 (2008 年) は人口 10 万人あたり 3.9 であり、全年齢の女性でそれぞれ 9 番目、12 番目に高いがんである。この傾向は、40 歳以上に限った場合も認められる。しかし、40 歳未満に限ると、罹患率は乳房について 2 番目に、死亡率は乳房、胃について 3 番目に高いがんとなる⁴³⁾。

年齢階級別罹患率 (2004 年、5 歳階級) では、25~29 歳から急激に上昇し始め、40 歳前後でピークに達する。その後は 70~74 歳まで緩やかな減少傾向を示し、75 歳以上で上昇に転ずる (図 13)。年齢階級別死亡率 (2008 年、5 歳階級) では、25~29 歳から上昇し始め、35~49 歳でやや急な上昇となる。50~74 歳で横ばいとなった後、75 歳以上で再び上昇する (図 14)⁴³⁾。

人口 10 万対

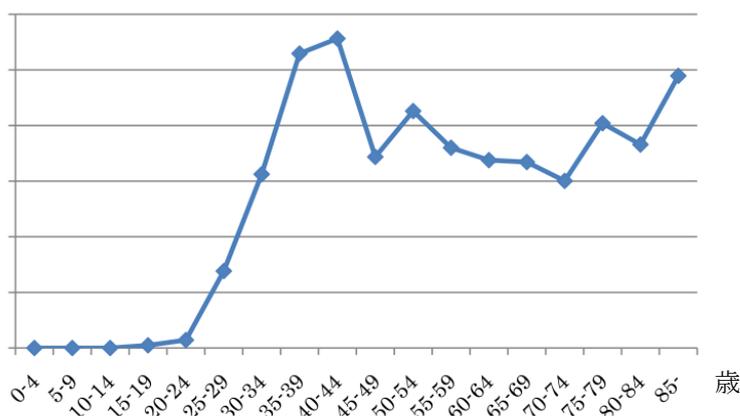


図 13 年齢階級別子宮頸がん罹患率 (2004 年)

人口 10 万対

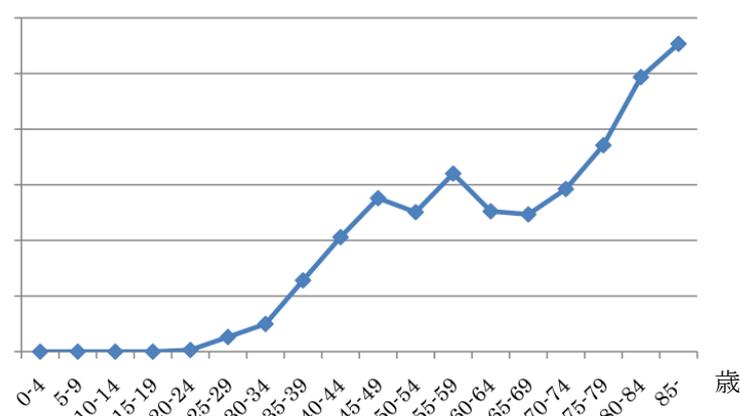


図 14 年齢階級別子宮頸がん死亡率 (2008 年)

1
2
3 年齢階級別罹患率・死亡率（5歳階級）の推移を最近20年間でみると、罹患
4 率は25～44歳で上昇し、45歳以上で減少している（図15）。死亡率は35～49
5 歳で上昇し、50～59歳でほぼ変わらず、60歳以上で減少している（図16）⁴³⁾。

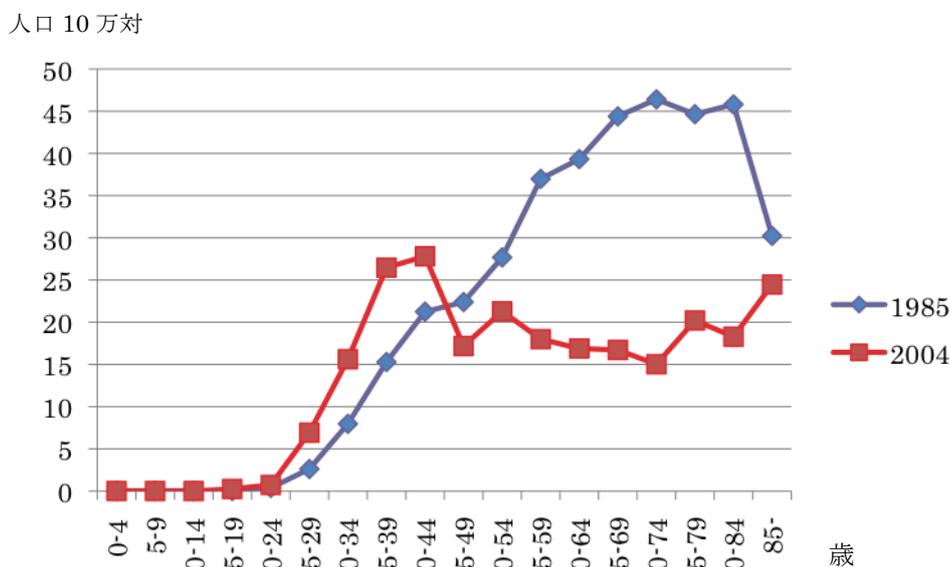


図15 年齢階級別子宮頸がん罹患率の経年比較

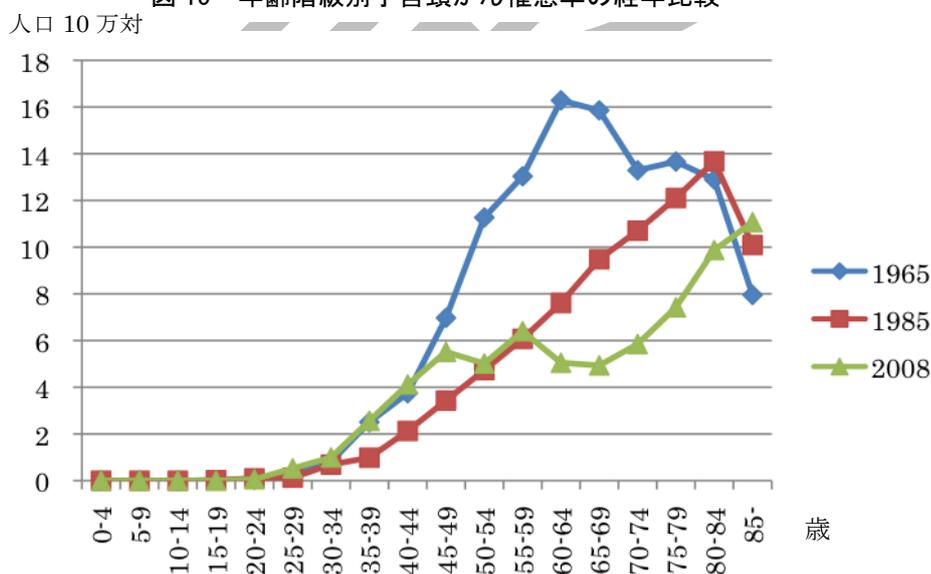


図16 年齢階級別子宮頸がん死亡率の経年比較

36

37

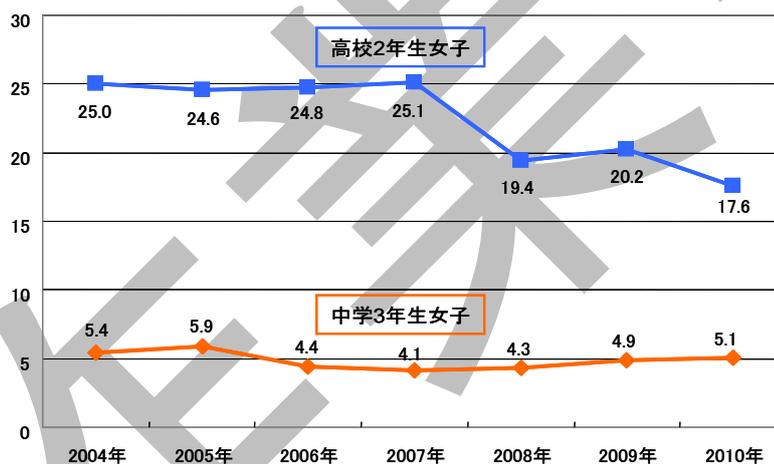
38 地域がん登録による子宮頸がんの5年相対生存率（1997～1999診断例）は71.5%
39 である。診断時の臨床病期別にみると、「限局」で92.3%、所属リンパ節に転移
40 があるか隣接臓器・組織に浸潤している「領域」で53.1%、さらに進展した「遠
41 隔」は10.2%である。なお、診断時の臨床進行度は「限局」が50%を占める⁴⁴⁾。

3. HPV 遺伝子型の分布

1 日本人を対象とした研究に限定したメタアナリシス⁴⁵⁾では、PCR法を用いて少な
2 くとも16種類のHPV型を分析した14編の結果を統合している。対象者総数は
3 7,262人(子宮頸部細胞診正常:4,941人、LSIL:475人、HSIL:720人、浸潤
4 がん:1,126人)であり、HPV陽性率は細胞診正常で10.2%、LSILで79.4%、HSIL
5 で89.0%、浸潤がんでは87.4%であった。子宮頸部浸潤がん患者におけるHPV型別
6 の頻度は、上位からHPV16(44.8%)、HPV18(14.0%)、HPV52(7.0%)、HPV58(6.7%)、
7 HPV33(6.3%)、HPV31(5.1%)、HPV35(2.3%)、HPV51(1.0%)、HPV56(0.9%)で
8 あり、HPV16/HPV18が58.8%を占めた。一方、HPV52/HPV58の占める割合は13.7%
9 であり、東南アジア、北アフリカ、欧州および北アメリカよりも頻度が高いと
10 考察されている。

11 4. 若年者の性行動

12 これまでに実施された27万人近い中高生を対象とした性行動調査においては、
13 平成16年から平成22年にかけて、中学3年生女子の性経験率はこの間5%前
14 後で推移し、高校2年生女子の性経験率は25%をピークに年々減少傾向にある
15 (図) ⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾⁵²⁾。



17 図 中学生・高校生女子の性経験率の年次推移

1 中学校3年生女子の性経験率の年次動向

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
2 性経験率(女子)	5.40%	5.90%	4.40%	4.10%	4.30%	4.90%	5.10%
3 参加都道府県総数	12県	12県	21県	31県	38県	36県	32県
4 参加校数	45校	30校	88校	71校	101校	101校	95校
5 参加者総数(男女)	12,615人	3,052人	8,044人	9,012人	11,737人	12,109人	11,949人
6 女子生徒数	5,988人	1,559人	3,984人	4,404人	5,775人	5,865人	5,788人

7 高校2年生女子の性経験率の年次動向

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
8 性経験率(女子)	25.0%	24.6%	24.8%	25.1%	19.4%	20.2%	17.6%
9 参加都道府県総数	10県	9県	17県	26県	28県	26県	30県
10 参加校数	29校	26校	52校	44校	53校	78校	74校
11 参加者総数(男女)	6,422人	4,166人	7,901人	8,026人	9,768人	13,555人	12,767人
12 女子生徒数	3,905人	2,472人	4,276人	4,468人	5,480人	6,720人	6,454人

13 4. 子宮頸がん予防対策としての観点

14 HPV ワクチン導入の目的は子宮頸がんとその前がん病変の罹患を減少させ、子宮頸がんの死亡率を減少させることにある。感染症対策としての観点でも述べたように、HPV 感染から子宮頸がん発症まで 10 年以上が必要であり、このワクチンが使用可能になった 2006 年から日が浅いため、ワクチン接種した集団において子宮頸がんが減少するという効果が期待されるものの実際に達成されたという証拠は未だなく、慎重にモニタリングして子宮頸がん罹患が減少するか否かについて把握する必要がある。WHO は 2006 年の Preparing for the introduction of HPV vaccines Policy and programme guidance for countries. において、ワクチン導入時には、CIN1-2 など検診で早期から検出されるものをターゲットとしたモニタリングを、また長期間のモニタリングとして子宮頸がん罹患率および死亡率のモニタリングを行うことを提唱し、結果が判明するまでに 10-30 年といったスパンが必要であることを述べている。また子宮頸がんの罹患や死亡の減少の効果判定ができるまでは、前がん病変でのモニタリングの必要性を述べている⁴⁶⁾。実際、オランダやニュージーランド、オーストラリア、カナダ、アメリカなどでは HPV ワクチン接種者登録と前がん病変を含むがん登録との照合や、ワクチンのカバー率と子宮頸がんの罹患率の解析などが国ごとに計画されている⁴⁷⁻⁵¹⁾。一方、子宮頸部擦過細胞診による子宮頸がん検診は罹患率・死亡率の減少効果が実証され、かつそのインパクトが大きく、すでに諸外国でも大きな成果を上げている。HPV ワクチンの効果は特定のタイプに限定的と考えられるので、ワクチン導入は現在の子宮頸がん検診の実施を前提として行う必要がある。さらに、HPV ワクチンの子宮頸がん予防対策としての短期的な効果判定の指標となる前がん病変あるいは早期がんは、無症状の疾患であることから、これらを遺漏なく検出して適確なワクチン効果のモニタリングを可能にするためには十分カバー率の高い検診を実施することが不可欠である。

36 5. 海外での臨床試験の成績

37 これまでに開発されたサーバリックスとガーダシルについて、海外で実施された無作為二重盲検比較試験の成績は、これらのワクチンが HPV16/HPV18 感染を防御し、HPV16/HPV18 関連の子宮頸部前がん病変 (CIN2/3) の発生を減少させ

1 ることを示している。

2 調査期間およびエンドポイント：HPV 感染から子宮頸がんの発生までは 10 年
3 以上の期間がかかるのに対して、これらの試験の観察期間は平均 3 年間である
4 ため、エンドポイントは HPV16/HPV18 感染の頻度または HPV16/HPV18 による
5 CIN2/3 以上の病変発生の頻度をみている。

6 対象：これらの試験の多くは、若い女性（15-26 歳）を対象とし、かつ生涯セ
7 ックspartnerの数を 4 ないし 6 人未満とする制限を加えるか、HPV-16/18 に
8 対する抗体陰性（血清）および/または DNA 陰性（子宮頸管細胞）であることを
9 確認している。24-45 歳の比較的年長の女性を対象とした研究もあり、ここでは
10 生涯セックspartnerの数や HPV-16/18 感染の有無も限定することなく
11 enroll している。その代わりに、解析の段階で年齢や enroll 時点での感染の有無
12 などが及ぼす影響を解析している。

13
14 A) サーバリックスの大規模第 III 相無作為二重盲検試験³¹⁾

15 (1) 15-25 歳で生涯セックspartnerが 6 人未満の女性が enroll され、そ
16 の時点で HPV-16/18 感染の有無がチェックされた。

17 (2) 0, 1, 6 か月に合計 3 回の接種を行い、3 回目の接種から平均 34.9 か月
18 の時点で解析された。

19 (3) 解析は「Total Vaccinated Cohort (TVC)：少なくとも 1 回は接種され、
20 効果判定用のデータが取れたワクチン群 9,319 名+プラセボ群 9,325 名」、「TVC
21 for efficacy (TVC-E)：TVC の中で enroll の段階で子宮頸管細胞診が正常また
22 は低グレードだったワクチン群 9,258 名+プラセボ群 9,267 名」、「TVC-naïve：
23 TVC の中で enroll の段階で細胞診が正常、かつ HPV-16/18 に未感染だったワク
24 チン群 5,822 名+プラセボ群 5,819 名」、そして「According-to-Protocol Cohort
25 for Efficacy (ATP-E)：全てのプロトコルを終了（3 回の接種完了）し、効果
26 判定用のデータが取れ、enroll の段階で細胞診が正常または低グレードだった
27 ワクチン群 8,093 名+プラセボ群 8,069 名」について、各々なされた。

28 (4) ATP-E 群では、HPV-16/18 による CIN2 以上の病変に対して 98.1% (96.1%
29 信頼区間：88.4-100)、CIN3 以上の病変に対して 100% (36.4-100) の予防効果
30 が認められた。TVC-E 群ではそれぞれ 97.7% (91.0-99.8)、100% (78.1-100) だ
31 った。また ATP-E 群では、HPV-16/18 の持続感染を防ぐ効果も認められた：6 か
32 月以上の持続感染に対して 94.3% (91.5-96.3)、12 か月以上の持続感染に対し
33 て 91.4% (86.1-95.0)。

34 (5) 一方、enroll の段階で HPV-16/18 感染が認められた女性ではワクチン効
35 果は認められなかった。

36 (6) さらに ATP-E 群において、その他の高リスク型 HPV (HPV-31/33/45/52/58)
37 に対する効果を調べると、HPV-31/33/45 に対する持続感染およびこれらの型に
38 による CIN2 以上の病変に対しての予防効果も認められた：6 か月以上の持続感染
39 に対して HPV-31 では 77.5% (68.3-84.4)、HPV-33 では 45.1% (21.7-61.9)、HPV-45
40 では 76.1% (59.1-86.7)；12 か月以上の持続感染に対して HPV-31 では 80.5%
41 (66.1-89.5)、HPV-33 では 41.0% (-4.0-67.3)、HPV-45 では 60.0% (1.5-85.5)；
42 CIN2 以上の病変に対して HPV-31 では 92.0% (66.0-99.2)、HPV-33 では 51.9%
43 (-2.9-78.9)、HPV-45 では 100% (-67.8-100)、HPV-16/18 以外の高リスク型 HPV

1 全体では 54.0% (34.0-68.4)、そして全ての高リスク型 HPV に対して 61.9%
2 (46.7-73.2)。

3 (7) TVC-naïve 群では、HPV-16/18 による CIN2 以上および CIN3 以上の病変に
4 対しての予防効果は 98.4%(90.4-100; $p < 0.0001$) と 100%(64.7-100; $p < 0.0001$)
5 であり、病変内の HPV の型にかかわらず CIN2 以上および CIN3 以上の病変に対
6 しての予防効果は 70.2% (54.7-80.9; $p < 0.0001$) と 87.0% (54.9-97.7; $p <$
7 0.0001)であった。

8 (8) 一方 TVC 群としてみた場合には、以上の効果は半減またはそれ以下とな
9 る：HPV-16/18 による CIN2 以上および CIN3 以上の病変に対しての予防効果は、
10 それぞれ 52.8% (37.5-64.7; $p < 0.0001$) と 33.6% (-1.1 - 56.9; $p = 0.0422$)、
11 そして HPV の型にかかわらず CIN2 以上および CIN3 以上の病変に対しての予防
12 効果は、それぞれ 30.4% (16.4-42.1; $p < 0.0001$) と 33.4% (9.1 - 51.5; $p =$
13 0.0058)。

14 B) ガーダシルの大規模第 III 相無作為二重盲検試験³⁰⁾

15 (1) 15-26 歳で生涯セックスパートナーが 4 人未満の女性が enroll され、そ
16 の時点で HPV-16/18 感染の有無がチェックされた。

17 (2) 0, 2, 6 か月に合計 3 回の接種を行い、1 回目の接種から平均 36 か月の
18 時点で解析された。

19 (3) 解析は「Subjects in per-protocol susceptible population: 上記研究
20 の ATP-E 群に相当するワクチン群 5,305 名 + プラセボ群 5,260 名」、「Subjects in
21 unrestricted susceptible population: 上記研究の TVC-naïve 群に相当するワ
22 クチン群 5,865 名 + プラセボ群 5,863 名」、「そして「Subjects in
23 intention-to-treat population: 上記研究の TVC 群に相当するワクチン群 6,087
24 名 + プラセボ群 6,080 名」について、各々なされた。

25 (4) Subjects in per-protocol susceptible population では、HPV-16/18 に
26 よる CIN2 以上の病変に対して 100% (95%信頼区間: 86-100)、CIN3 以上の病変
27 に対して 97% (79-100) 上皮内腺がん (AIS) に対して 100% (<0-100) の予防効
28 果が認められた。Subjects in unrestricted susceptible population ではそれ
29 ぞれ 97% (85-100)、95% (82-99)、100% (<0-100) だった。Subjects in
30 intention-to-treat population ではそれぞれ 57% (38-71)、45% (23-61)、28%
31 (<0-82) だった。

32 (5) Subjects in intent-to-treat population において、HPV の型にかかわ
33 らず CIN2 以上、CIN3 以上、および AIS の病変に対しての予防効果は、それぞれ
34 22% (3-38)、21% (<0-38)、そして 37% (<0-84) であった。

35 C) ガーダシルの大規模第 III 相無作為二重盲検試験 (年長女性に対して)³²⁾

36 (1) 24-45 歳女性が生涯セックスパートナーの数を問わず enroll され、その
37 時点で HPV-16/18 感染の有無がチェックされた。

38 (2) 0, 2, 6 か月に合計 3 回の接種を行い、1 回目の接種から平均 2.2 年の時
39 点で解析された。

40 (3) 解析は「Per-protocol population: 上記研究の ATP-E 群に相当するワク
41 チン群 1,601 名 + プラセボ群 1,579 名」、「Naïve to the relevant type
42
43

1 population : 上記研究の TVC-naive 群に相当するワクチン群 1,823 名+プラセ
2 ボ群 1,803 名」、そして「Intention-to-treat population : 上記研究の TVC 群
3 に相当するワクチン群 1,886 名+プラセボ群 1,883 名」について、各々年齢層
4 を 24-34 歳と 35-45 歳に分けてなされた。ワクチンの有効率は、6 か月以上の持
5 続感染の予防効果と CIN 病変の予防効果を足したものとして表された。

6 (4) Per-protocol population では、HPV-16/18 感染または関連病変に対して、
7 24-34 歳では 85.0% (33.8-98.4)、35-45 歳では 80.6% (9.1-97.9) の予防効果
8 が認められた。Naïve to the relevant type population ではそれぞれ 73.0%
9 (42.3-88.6)、68.0% (7.3-90.9) だった。Intention-to-treat population で
10 はそれぞれ 17.7% (-18.4-43.0)、28.9% (-13.9-56.1) だった。

11 (5) HPV-16/18 に対する抗体価の上昇度や抗体陽転率を比較すると、24-34 歳
12 に比べて 35~45 歳では少ない傾向があった。

13 14 D) ワクチン効果の持続 (追跡調査) ³⁴⁾

15 サーバリックスの無作為二重盲検試験の追跡調査として、HPV-16/18 に対する
16 抗体価が最長 6.4 年まで測定された。ワクチンによって誘導された抗体価
17 (ELISA) は自然感染の場合よりも 12 倍以上高く、数学的モデルでの予測では
18 少なくとも 20 年は自然感染で得られる抗体価より数倍以上高いレベルを維持す
19 ると考えられた。

20 21 6. 国内での臨床試験の成績 ^{35, 41, 52)}

22 国内では、サーバリックスに対する第 II 相 (IIb) 試験の結果が報告された ^{35,}
23 ^{41, 52)}。20-25 歳の女性を対象にした無作為二重盲検比較試験であり、HPV-16/18
24 の持続感染の防止効果は 100% (95%信頼区間 71-100; $p < 0.0001$)、高リスク型
25 HPV (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) 全体で
26 の持続感染の防止効果は 50.6% (19.3-70.5; $p = 0.0022$) となっている。また
27 同じく高リスク型 HPV による CIN1 以上の病変の防止効果は 64.9% (4.9-89; $p =$
28 0.02) であったが、CIN2 以上の病変の防止効果は対象群の数の少なさから統計
29 学的な有意差には達していない (75.1% [-28.4-97.6]; $p = 0.0618$)。

30 31 7. ワクチンの安全性

32 2 種のワクチンともに、人工的に生成された HPV 殻 (ウイルス様粒子 : VLP
33 [virus-like particle]) を免疫原とする VLP ワクチンであり、HPV の本体であ
34 るウイルス DNA を含まないことから、感染性のないワクチンである。

35 WHO のワクチンの安全性に関する世界諮問委員会 (WHO's Global Advisory
36 Committee on Vaccine Safety; GACVS) は、2007 年 6 月、2 種の HPV ワクチンの
37 安全性に大きな問題はない ("good safety profiles") との結論を出し ²⁴⁾、さら
38 に 2008 年 12 月には 4 価ワクチンの市販後調査をレビューし、その結論に変化
39 のないことを報告した。また、本見解は、2009 年 4 月に発表された HPV ワクチ
40 ンに関する WHO position paper でも繰り返し述べられている ²⁵⁾。米国 CDC
41 (Centers for Disease Control and Prevention) は、2010 年 5 月、FDA による 2
42 価ワクチンの認可および HPV ワクチンに関する ACIP (Advisory Committee on
43 Immunization Practices) 推奨を報告しているが、HPV ワクチンによる有害事象

1 は対照群と比べて有意差がなく、接種の推奨に変化がないことが述べられてい
2 る²⁶⁾。

3 HPV ワクチンの安全性については、その有害事象の解析から、安全性は高いと
4 されている。まず、ワクチン接種の主な有害事象は局所の疼痛・発赤・腫脹で
5 あり、HPV ワクチン固有の重篤な全身性反応は少ない。まず局所反応についてみ
6 ると、2 価ワクチンに関する海外臨床試験において、局所の疼痛(90%)、発赤(47%)、
7 腫張(43%)であり、その頻度は対照ワクチン群よりもやや高いという結果が得ら
8 れている。国内臨床試験でも、612 例中、疼痛 606 例(99%)、発赤 540 例(88%)、
9 腫張 482 例(79%)と高頻度であった²⁷⁾。しかし、これらの局所反応はいずれも一
10 過性であり、重篤なものではない。なお、4 価ワクチンにおいても、局所の疼痛
11 (84%)、発赤(25%)、腫張(25%)と、2 価ワクチンよりもやや低い頻度で局所反応
12 が起こることが報告されている²⁸⁾²⁹⁾。

13 次に、全身性の症状を呈する副反応についてみると、2 価ワクチンの国内臨床
14 試験において、疲労 353 例(58%)、筋痛 277 例(45%)、頭痛 232 例(38%)、悪心・
15 嘔吐・下痢・腹痛などの胃腸症状 151 例(25%)、関節痛 124 例(20%)、発疹 35 例
16 (5.7%)、発熱 34 例(5.6%)、蕁麻疹 16 例(2.6%)などが報告されているが、接種
17 スケジュールの変更を必要とするほどの有害事象は認められなかった²⁷⁾。また
18 海外臨床試験でも、疲労(36%)、筋痛(35%)、頭痛(30%)、悪心・嘔吐・下痢・腹
19 痛などの胃腸症状(14%)、関節痛(14%)、発疹(5.5%)、発熱(7.1%)、蕁麻疹(3.1%)
20 などの全身性反応が認められるが、多くは軽症～中等度であり、その頻度も対
21 照ワクチン群との間に有意差は認められない²⁷⁾。なお、4 価ワクチンの全身性反
22 応も報告されているが、2 価ワクチンとほぼ同等、あるいはやや低い頻度で認め
23 られている²⁸⁾²⁹⁾。

24 全身性の副反応として注意すべきは、疼痛に対する迷走神経反射によると考
25 えられる失神であり、特に思春期女子に多いという特徴がある。これは 4 価ワ
26 クチンの市販後に、米国 FDA の VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System)
27 への報告で注目されることとなった。VAERS に報告された有害事象 12,424 報告
28 (2006 年 7 月～2008 年 12 月)のうち、1,896 報告が失神やめまいに関するもの
29 であり、このうち 293 例が実際に失神 (fall)に至り、転倒や外傷に繋がってい
30 る³⁰⁾。したがって、ワクチン接種後 15～30 分はその場で観察することが推奨さ
31 れることとなった。2 価ワクチンの国内市販後調査では、接種約 11 万人のうち、
32 失神 3 例、失神寸前の状態 2 例、めまい 16 例が報告されているが、転倒、皮下
33 血腫は 1 例のみであり、接種後の観察が徹底されていることが推察される³¹⁾。

34 アナフィラキシーなどの重篤な全身性アレルギー反応の頻度は、2 価および 4
35 価ワクチンともに 0.1%未満と稀であり²⁸⁾、また対照ワクチン群との間に有意差
36 は認められない。しかしながら過敏症に十分な注意を払うことはワクチン接種
37 共通の課題であり、接種前には十分な問診を行い、過去にワクチン接種で過敏
38 症状を呈した既往のある場合は接種すべきでない。2 価ワクチンではシリンジに
39 天然ゴム(ラテックス)を使用しているため、ラテックス過敏症がある場合には
40 厳重な注意が必要である²⁶⁾²⁷⁾。また 4 価ワクチンは酵母を使用して作製され
41 た薬剤であり、酵母過敏症がある場合には厳重な注意が必要である²⁶⁾。

42 ワクチン接種後に種々の慢性疾患を発症した例が報告されている。海外臨床
43 試験においては、これらの発症頻度について対照ワクチン群との間に有意差は

認められていない²⁸⁾。4価ワクチン市販後に VAERS に報告されている疾患としては、深部静脈血栓症、ギランバレー症候群、自己免疫疾患、横断性脊髄炎、膵炎などがあげられているが、その最終診断やワクチン接種との因果関係については調査が必要である³⁰⁾。特に自己免疫疾患はワクチン接種以外でも若年女性に比較的多いため、慎重な評価を要する。なお、ワクチン接種を受けた女性の死亡例では、接種直後の死亡はなく、交通事故、自殺、悪性腫瘍などによるものであり、いずれもワクチン接種と直接の因果関係は否定的である。なお、2価ワクチンの国内市販後調査では、接種を受けた約 11 万人で死亡報告は現時点で認められない³¹⁾。

ワクチンに添加されているアジュバントとして、2価ワクチンには水酸化アルミニウム Al(OH)₃ 500 μg と 3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A 50 μg が添加され (AS04 システム)、また 4価ワクチンにはアルミニウム 225 μg が含まれている。2価ワクチンの AS04 システムは比較的新しく開発されたアジュバントであり³²⁾、自己免疫疾患などの発症について慎重に評価する必要がある。現時点における、AS04 アジュバント添加ワクチン (HPV ワクチン、B 型肝炎ワクチン、単純ヘルペスウイルスワクチン) の安全性解析では、対照としてのアジュバント非添加やアルミニウムアジュバント添加ワクチン群との比較で有意差はなく、また自己免疫事象の発現率も一般集団の若年女性における発現率と差異がないことが示されている³³⁾。

妊娠との関連性については明瞭な結論が得られている。もともとワクチン接種は妊娠が判明すれば接種しない、あるいは 3 回接種の 6 ヶ月間は妊娠を避けることとなっているが、海外臨床試験において、2価ワクチン、4価ワクチンともにワクチン接種プロトコル中の妊娠例が多数報告された。その妊娠転帰 (流産率、早産率、児の出生体重や先天異常) については、いずれも対照群との間に有意差はなく、妊娠に対する悪影響はないと推定される²⁸⁾³⁴⁾。

以上、総合すると、HPV ワクチンは他のワクチンと同等の安全性をもつワクチンであると結論できる。

8. HPV ワクチンの費用対効果推計

(1) 文献レビュー

費用対効果は、罹患に係る負担 (医療費、QOL への影響、家族の看護の負担など) の減少と予防接種に係る費用 (予防接種費、家族の付添の負担など) の増加を比較して、増分便益費用比 (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) や 1QALY 獲得あたり費用などにより評価する。その際、分析の視点は、①支払者の視点 (生産性損失を算出に含めない) と②社会の視点 (生産性損失を算出に含める) に分けられる。

HPV ワクチンの費用対効果を評価する研究は海外で相次いで報告されており、PubMed では 50 件以上が該当する。これらの文献の多くは、HPV ワクチンを接種しない場合の長期予後と接種した場合の長期予後をシミュレーションモデルにより予測し、支払者の視点で、1QALY 獲得あたり費用を算出したものである。

Armstrong (2010)⁵⁵⁾ は米国のデータを用いて推計された 11 文献についてレビューを実施しており、予後予測モデルや分析の前提条件により結果が異なるも

1 のの、12歳女児全員への接種は概ね費用対効果に優れるとの結果が得られている
 2 ことが、21歳女性まであるいは26歳女性までキャッチアップ接種を行った
 3 場合には費用対効果は良好といえないと報告している。また、ワクチンの接種
 4 率や持続期間・減弱率が想定条件よりも下回るとしたら、費用対効果の推計値
 5 がさらに悪化することを指摘している。

	今野ら ⁵³⁾	荒川ら ⁵⁴⁾	Konno et al., ²⁸⁾
基本分析の対象	12歳女児589000人 全員へのワクチン 接種	12歳女児589000人 全員へのワクチン 接種	12歳女児589000人 全員へのワクチン 接種
分析の立場	社会の立場	20～30代女性の立 場	保健医療支払者の 立場
費用項目	ワクチン費用およ び医療費、生産性損 失(検診、外来受診、 入院、死亡に伴う逸 失所得)	患者自己負担分の 医療費、生産性損失 (育児、家事) 10歳～40歳の費用 に限定	ワクチン費用およ び医療費
ワクチンの効 果	75.28%	記載なし	75.28%
病態移行確率	3論文とも同じ	3論文とも同じ	3論文とも同じ
割引率	年率1% <30年後の1万円 は、現在価値に換算 すると7419円とな る>	年率3% <30年後の1万円 は、現在価値に換算 すると4120円とな る>	年率3% <30年後の1万円 は、現在価値に換算 すると4120円とな る>
増分費用の算 出結果	ワクチン費用は 212.0億円増加 医療費は168.2億 円減少 間接費用は233.7 億円減少 差し引き189.9億 円減少	医療費自己負担は 0.6億円減少 育児費用は0.6億 円減少 家事費用は10.5億 円減少 合計11.8億円減少 <ワクチン費用は 算出対象外>	ワクチン費用は 212.0億円増加 医療費は64.7億円 減少 差し引き147.3億 円増加 <間接費用は算出 対象外>
増分効果の算 出結果	記載なし	算出せず	8139QALYs増加

6 わが国では、今野ら(2008)⁵³⁾、荒川ら(2009)⁵⁴⁾、Konno et al. (2010)²⁸⁾の分
 7 析結果が報告されている。いずれも12歳女児589000人全員へのワクチン接種
 8 について同一の予後予測モデルを用いて分析を行っているが、分析の立場、算
 9 出対象とした費用項目、割引率等の設定が異なっている(表1)。

10

1 (2) 厚生労働科学研究班による分析

2 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班*が作成した「ワク
3 チン接種の費用対効果推計法」にしたがい、先行研究を参考として HPV ワクチ
4 ンの医療経済性を評価した。

5 13 歳女兒に接種したワクチンの効果が生涯有効であると仮定したとき、ワク
6 チンを接種しない場合の期待 QALY は 29.52QALY・期待コストは 21,206 円。接種
7 した場合の期待 QALY は 29.54QALY・期待コストは 54,825 円となった。結果とし
8 て、1QALY 獲得あたりの増分費用は $(54,825-21,206) \div (29.54-29.52)=190.2$ 万
9 円となり、費用対効果は良好と考えられた(支払者の立場の分析、割引率年率 3%
10 の場合)。割引率を年率 0%とした場合には、1QALY 獲得あたり 12.1 万円となる。

11 将来、ワクチンの再接種が必要となる場合にはさらに接種費用が生じること
12 となるが、仮に 20 年後に行う場合には 1QALY 獲得あたり 331.1 万円、10 年後に
13 行う場合には 1QALY 獲得あたり 379.5 万円となり、これらの場合でも費用対効
14 果は良好と考えられた。

15 その他、割引率(ベース年率 3%, 変動幅 0%-5%)・ワクチン効果(ベース 67.8%,
16 変動幅 58.3%-77.3%)・ワクチンの効果持続期間(ベースは生涯、ワーストケー
17 スでは 20 年で消失)・ワクチン接種費用(接種のコストを含んでベース 45,000
18 円, 変動幅 36,000 - 54,000 円)・検診の受診率(ベース 20%, 変動幅
19 20%-50%)・検診の感度(ベース 68%, 変動幅 50-100%)・ワクチン接種年齢(ベ
20 ース 13 歳, 変動幅 12-15 歳)について、値を変動させて最終結果への影響を評
21 価する感度分析を実施した。

22 ICER の変動幅は以下の通りで、いずれの場合も費用対効果は良好と考えられた。

23
24

1QALY 獲得あたりの増分費用:ICER (万円)

	ワースト	ベースライン	ベスト
割引率	436.3	190.2	12.1
(年率 0%-5%)	(5%)	(3%)	(0%)
ワクチン効果	257.9	190.2	144.1
(58.3%-77.3%)	(58.3%)	(67.8%)	(77.3%)
効果持続期間	355.6	190.2	190.2
(20 年-生涯)	(20 年で消失)	(生涯)	(生涯)
ワクチン費用	241.1	190.2	139.2
(3.6 万-5.4 万)	(54,000 円)	(45,000 円)	(36,000 円)
検診受診率	306.6	190.2	190.2
(20%-50%)	(50%)	(20%)	(20%)
検診感度	201.6	190.2	181.2
(50%-100%)	(100%)	(68%)	(50%)
接種年齢	197.9	190.2	178.8
(12 歳-15 歳)	(12 歳)	(13 歳)	(15 歳)

25

26 2009 年の 13 歳女兒 (n=572,000) 全員にワクチンを投与した場合、投与費用と

1 して1人あたり45,000円、全員で4.5万×57.2万=257.4億円が発生する。
 2 しかしワクチン投与によって子宮頸がん関連の医療費を65.1億円削減できる
 3 (56.2億円 vs. 121.3億円) ため、総コストの増分は257.4-65.1=192.3億円と
 4 なる。

5 この一方で、子宮頸がんの罹患者を3,293人(3,229人 vs. 6,521人)、子宮
 6 頸がんによる死亡者を635人(606人 vs. 1,241人)削減でき、全体で11,600QALY
 7 (1689.8万 vs. 1688.7万)を獲得できる。

8
 9 13歳女児全体(n=572,000)への費用比較分析(億円)

	ワクチン接種 費用	医療費	総保健医療費
接種	257.4	56.2	313.6
非接種	0.0	121.3	121.3
差分	257.4	△65.1	192.3

10

11 13歳女児全体(n=572,000)へのインパクト(健康アウトカム)

	子宮頸がん罹患	子宮頸がん死亡	獲得 QALY
投与	3,229	606	16,897,900
非投与	6,521	1,241	16,887,800
差分	△3,293	△635	10,100

12

13 *厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価についての研究」研究班

- 14 赤沢 学 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学)
 15 ○五十嵐 中 (東京大学大学院 薬学系研究科)
 16 ◎池田 俊也 (国際医療福祉大学 薬学部)
 17 ○小林 美亜 (国立病院機構本部総合研究センター)
 18 白岩 健 (立命館大学 総合理工学院)
 19 須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)
 20 杉森 裕樹 (大東文化大学 スポーツ・健康科学部)
 21 種市 摂子 (早稲田大学 教職員健康管理室)
 22 ○田倉 智之 (大阪大学 医学部)
 23 平尾 智広 (香川大学 医学部)
 24 和田 耕治 (北里大学 医学部)
 25 佐藤 敏彦 (北里大学医学部附属臨床研究センター)
 26 (◎班長、○HPV ワクチン担当)

27

28 9. 子宮頸がん検診

29 子宮頸がん検診の手法としては、世界各国で子宮頸部擦過細胞診が行われて
 30 いる。わが国では1960年代から一部地域で実施が始まり、1983年に老人保健法
 31 によるがん検診として導入された。またそれまで30歳以上を対象とした逐年検
 32 診であったものが、2005年からは20歳以上に引き下げられ、2年に1回の検診

1 となった。わが国では 20 歳代を含む若年者に子宮頸がんの増加傾向がみられ、
2 また英国の報告によると浸潤がん予防効果については検診間隔が 1 年と 2 年と
3 では大差がないが、20 歳代、30 歳代では 3 年以上に延長されると効果が期待で
4 きないとされている³⁹⁾。表 2 には、わが国の老人保健事業、健康増進事業とし
5 て行われた子宮頸がん検診における過去 5 年間の対象者数、受診者数（率）、要
6 精検者数（率）、がん発見者数（率）、陽性反応適中率を示す。

7 擦過細胞診の有効性については多くの直接証拠がある。すなわち様々な時代
8 の異なる地域で行われたコホート研究や症例対照研究、地域相関・時系列研究
9 などによって、いずれも一致して擦過細胞診による検診によって子宮頸がん死
10 亡率・罹患率の減少が示されている⁴⁰⁾。米国国立がん研究所(NCI)では従来法に
11 よって子宮頸がん死亡および罹患がそれぞれ少なくとも 80%は減少するとして
12 いる⁴¹⁾。一方、新たな細胞診である液状検体法についてはまだ歴史が浅く、有
13 効性についての直接証拠がないものの、感度・特異度の両者において従来法と
14 比較してほぼ同等もしくは若干上回る⁴⁰⁾ことから、従来法と同等の効果を上げ
15 ることが期待されている。

16 子宮頸がん検診のもう 1 つの新たな手法として HPV DNA 検査が各国で検討さ
17 れている。HPV DNA 検査は細胞診従来法に比較して感度が高いが特異度が低い⁴⁰⁾。
18 そのため検診への導入に際しては、有効性において細胞診従来法を上回ること
19 を示す必要がある。近年イタリアで子宮頸がん罹患の減少が認められたとの報
20 告が 1 編あり⁴²⁾、また、偽陽性の弊害を減らすために細胞診によるトリアージ
21 の効果についても研究されていることから、今後の有効性の報告によっては新
22 たな検診手法として取り入れられる可能性があり、疫学的研究報告の推移を見
23 守る必要がある。

24 子宮頸がん検診の実施についてはより効果的な検診手法の追求以外に、高い
25 受診率の確保という課題がある。すでに受診率が高いほど罹患率や死亡率の減
26 少効果が高いことが示されており、北欧や北米では 70%以上の受診率であるの
27 に対して、わが国では 20%程度に留まっている（表 2）。The International
28 Agency for Research on Cancer (IARC) は受診率向上のために個人が自由に受
29 けられる任意型検診を廃して、地域ごとに対象者を把握して管理する対策型検
30 診の実施を勧めており⁴³⁾、英国での call recall system の実施など積極的な個
31 別受診勧奨を行って効果を上げている国もある。わが国では低迷する受診率の
32 改善が急務である。

33

- 1
2 参考文献（文献番号は整理中）
3 43. 国立がん研究センターがん対策情報センター
4 <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index.html> (2010.9.27.アクセス)
5 44. がんの統計' 09. 財団法人がん研究振興財団
6 http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2009_jp.html
7 45. Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, Taketani Y, Yoshikawa
8 H. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia?
9 *Int J Cancer*. 2006 Dec 1;119(11):2713-5.
10 46. Preparing for the introduction of HPV vaccines Policy and programme guidance for
11 countries. P15 Monitoring and evaluation. World Health Organization 2006.
12 47. Vaccination against cervical cancer. 2008
13 <http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/vaccination-against-cervical-cancer>
14 -0
15 48. The HPV (Human Papillomavirus) Immunisation Programme National Implementation
16 Strategic Overview. June 2008
17 49. Hamers FF; European Centre for Disease Prevention and Control. European Centre for
18 Disease Prevention and Control issues guidance for the introduction of human
19 papillomavirus (HPV) vaccines in European Union countries. *Euro Surveill*. 2008 Jan
20 24; 13(4). pii: 8022.
21 50. Shefer A, Markowitz L, Deeks S, Tam T, Irwin K, Garland SM, Schuchat A. Early
22 experience with human papillomavirus vaccine introduction in the United States, Canada
23 and Australia. *Vaccine*. 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K68-75.
24 51. Koulova A, Tsui J, Irwin K, Van Damme P, Biellik R, Aguado MT. Country
25 recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes
26 among high-income countries, June 2006-January 2008. *Vaccine*. 2008 Dec 2; 26(51):
27 6529-41.
28 52. Konno R et al. Efficacy of human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted vaccine
29 in Japanese women aged 20 to 25 years: final analysis of a phase 2 double-blind,
30 randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:847-55.
31 53. 今野良、笹川寿之、福田敬、Van Krieking G, Demarteau N.: 日本人女性における子宮
32 頸癌予防ワクチンの費用効果分析、産婦人科治療 2008; 97: 530-542
33 54. 荒川 一郎、新野 由子: 若年女性の健康を考える子宮頸がん予防ワクチン接種の意義と
34 課題、厚生指標 2009; 56(10): 1-6.
35 55. Armstrong EP: Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review
36 of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *J Manag Care*
37 *Pharm*. 2010; 16: 217-30.

1
2
3 1 対象疾病の影響について

4 (1) 対象疾病の個人及び社会に対する影響はどうか

5 ◆ 疫学状況

6 「HPV 感染」の疫学を明らかにすることは極めて難しい。その理由として、①感染
7 者であっても血清中の抗 HPV 抗体価は一般に低いこと¹⁾、②HPV が生殖器粘膜の基底
8 細胞に侵入した潜伏状態にある場合、子宮頸部からの細胞採取で HPV DNA が検出さ
9 れなくても感染を完全に否定できないこと²⁾、があげられる。

10 一方、HPV は子宮頸がん（扁平上皮がん、腺がん）及びその前駆病変（CIN 2 及び
11 3）のリスク因子であることから、子宮頸がんの疫学を把握することにより、HPV に
12 よる疾病負担を推定することが可能である。

13
14 ①わが国における子宮頸がんの罹患・死亡

15 子宮頸がんの罹患・死亡を全年齢の女性でみた場合、他の部位のがんと比較した
16 相対的順位は高いとはいえない。しかし、40 歳未満に限ると、罹患率は 2 位、死亡
17 率は 3 位であり、上位となる。また、年齢階級別罹患率・死亡率はそれぞれ 25～39
18 歳、25～49 歳にかけて上昇し、当該年齢層の罹患率・死亡率は最近 20 年間で改善
19 することなく、むしろ上昇している⁴⁾。子宮頸がん対策として、最大のリスク因子
20 である HPV 感染そのものを予防する「一次予防」を考える場合、罹患率の急激な上
21 昇を認める 40 歳未満の若年層に着目するとともに、HPV 感染率が極めて低い、つま
22 り性経験率が極めて低いと考えられる年齢を対象に重点的な対策を進める必要がある。
23

24 HPV の潜伏・持続感染から前駆病変を経て子宮頸がんに至るまでの経過は長期に
25 渡ると考えられており、診断時の臨床進行度が 50%で「限局」であることと合致す
26 る。また、子宮頸がんが「限局」で発見された場合、生存率は極めて良好である⁵⁾。
27 子宮頸部の細胞診によるスクリーニング検査で早期発見・早期治療につなげる「二
28 次予防」の機会、年齢にかかわらず十分に存在する。

29 国際比較でみると、年齢調整死亡率の年次推移は米国、英国、韓国と日本で差を
30 認め、前者三国はわずかながら、あるいは明らかに減少傾向であるのに対し、日本
31 のみ横ばいである。この差を説明しうる背景因子として、日本における子宮頸がん
32 の検診受診率が極めて低いことがあげられる⁵⁾。

33
34 ②子宮頸部浸潤がん患者を対象とした HPV 遺伝子型の分布

35 海外の研究としては、国際がん研究機関（International Agency for Research on
36 Cancer, IARC）による 2 報告が大規模であり信頼性も高い^{7,8)}。1 報は 85 件の研究
37 によるメタアナリシスであり、もう 1 報は 25 カ国のデータをまとめた世界規模の研

1 究である。いずれの報告も、子宮頸部浸潤がん患者から検出される HPV 遺伝子型は
2 HPV16 と HPV18 で約 70%を占めることを示している。

3 一方、日本人を対象とした報告では、子宮頸部浸潤がん患者における HPV16/HPV18
4 の割合に 50～70%の幅があり、14 件の研究によるメタアナリシスでは 59%である⁹⁻¹¹⁾。
5 現行の HPV ワクチンの対象である HPV16/HPV18 がカバーし得る割合は、わが国では
6 低めに見積もることが必要かもしれない。いずれにしても、現行の HPV ワクチンで
7 は子宮頸がんの原因となりうる HPV 遺伝子型を 100%カバーすることはできない。

8 9 ③子宮頸がんの妊娠・出産への影響

10 子宮頸がんの罹患は他のがん種と異なり、20 歳台から上昇し始めることが特徴的
11 であり、2005 年には、20～24 歳では 10 万人あたり 1.4 人、25～29 歳では 8.2 人、
12 30～34 歳では 11.5 人、特に罹患率の高い 35～39 歳、40～44 歳ではそれぞれ 21.0
13 人、22.9 人の罹患と推計されている
14 (<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index.html>)。一方、出産率は 25
15 ～34 歳で 10 万人あたり 8,500～9,500 (平成 21 年人口動態統計より計算) とピー
16 クを迎え、35～39 歳での出産率は 10 万人あたり 4,500 程度に低下する。このよう
17 に、子宮頸がん罹患のピーク年齢は、出産のピーク年齢より若干高年齢にある。し
18 たがって、20 歳代、30 歳代に見られる子宮頸がん罹患の増加傾向が今後も継続す
19 れば、わが国における出生率に対して何らかの影響を与える可能性もある。

◆ 対象疾病の治療法

HPV の感染によって引き起こされる疾病として子宮頸部上皮内病変と子宮頸がん
とがある。子宮頸部上皮内病変および初期の子宮頸がんはほぼ無症状であり、検診
などが発見の機会である。一方、進行した子宮頸がんでは性器出血や臭いのある帯
下、腰痛など、その症状は病変の進展によって多種多様である。子宮頸部上皮内病
変のうち、cervical intraepithelial neoplasia 1 (CIN1)と呼ばれ、その大部分が
自然消退する軽度異形成については通常加療は行われず、経過観察される。一方、
CIN3 と呼ばれる高度異形成および上皮内がんに相当する段階では、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。LEEP(loop electrosurgical excision
procedure) 法と呼ばれる高周波電流を用いた切除法もあるが、切除標本が断片化す
るため病変の同定が困難な場合がある。CIN2 と呼ばれる中等度異形成に関しては経
過観察をする場合や冷凍凝固やレーザー蒸散法による治療が行われることがあるが、
その適応については一定の見解は得られていない。さらに冷凍凝固やレーザー蒸散
法は最高病変に対する組織学的な確認ができないという問題点がある。

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、それらに化学療法が組
み合わされる場合がある。微小浸潤扁平上皮がんである Ia1 期ではリンパ節郭清を
伴わない単純子宮全摘術の対象であるが、妊孕性温存を希望する場合には厳重なフ
ォローアップを条件に子宮頸部円錐切除術を行なって子宮を温存することが可能と
されている。一方、同じ微小浸潤扁平上皮がんでも、Ia1 期より浸潤の程度が深い
Ia2 期では 0~10%のリンパ節転移が認められることから、骨盤内リンパ節郭清を含
む準広汎子宮全摘出術以上の規模の手術が行われる¹²⁾。組織型が腺がんの場合に
は、Ia 期(微小浸潤腺がん；Ia1 期と Ia2 期とに細分類しない)であっても子宮摘
出を行うことが推奨されている。

Ib~II 期ではわが国では広汎子宮全摘出術が行われることが多いが、放射線療法
も選択肢として考慮される。腫瘍径が大きい場合には放射線療法に化学療法を組み
合わせた同時化学放射線療法が選択されることもある。

III 期、IV 期については放射線療法が選択される。しかも放射線単独療法よりも
同時化学放射線療法が推奨されている。

適切な治療が行われた場合の子宮頸がんの治療成績は次のとおりである。上皮内
がんの腫瘍制御率は 100%に近いと考えられており、早期浸潤がんである Ia1 期の 5
年生存率は 95%以上¹³⁾、I 期全体では 70.3%、II 期 49.1%、III 期 28.3%、IV 期
11.3%の 5 年生存率が報告されている¹⁴⁾。

また、悪性度の低い HPV の感染によって発症する尖圭コンジローマに対しては、
外科的切除や電気焼灼、凍結療法、レーザー治療など外科的治療法がある。また薬
物療法としてはポドフィリン、フルオロウラシル (5-FU) 軟膏、インターフェロン
に加え、近年ではイミキモド(ベセルナクリーム：持田製薬)が開発され使用され
ている。

2 予防接種の効果・目的・安全性等について

(1) 予防接種の効果はどうか

HPV ワクチンは、子宮頸がん全体の 50～70%の原因を占めると言われている HPV 16 型および 18 型の感染予防を主目的としたもので、現在、HPV 16 型、18 型の 2 種に対応する 2 価ワクチンと、HPV 6 型、11 型、16 型、18 型の 4 種に対応し、良性病変の尖圭コンジローマの発症も予防できる 4 価ワクチンがある。いずれも世界 100 か国以上で認可され、わが国では平成 21 年 10 月に 2 価ワクチンがすでに承認され、4 価ワクチンは承認申請中である。このワクチン（1 回 0.5 ml）を 3 回にわたって筋肉内注射することにより HPV に対する高い抗体価が得られることで、HPV 感染を予防できる。

サーバリックスとガーダシルについて、海外で実施された無作為二重盲検比較試験の成績は、これらのワクチンが HPV-16/18 感染を防御し、HPV-16/18 関連の子宮頸部前がん病変（CIN2/3）の発生を減少させることを示している。

HPV 感染から子宮頸がんの発生までは 10 年以上かかるのに対して、これらの試験の観察期間は平均 3 年間であるため、エンドポイントは HPV-16/18 感染の頻度または HPV-16/18 による CIN2/3+の頻度をみている。多くの試験は生涯セックスパートナーの数が少ない若い女性（15～26 歳）を対象とし、HPV-16/18 感染の有無を確認している。

これまでの国外・国内臨床試験の成績に基づく考察を以下に示す。

1. サーバリックスもガーダシルも未感染者に対して極めて効率的に HPV-16/18 持続感染を防ぎ、CIN への進展を妨げる。当然、これらの型による子宮頸がんを防ぐことが期待される。
2. しかし既感染の場合は効果が期待できない。また高年齢では抗体応答が比較的弱い。従って、若年でセックスパートナーも少なく未感染のうちに接種する必要がある。
3. サーバリックスによる抗体は 6 年以上高値を保ち、計算上 20 年以上は自然感染よりも高いレベルを維持するが、それが防御レベルであるかどうか明らかでないため、ワクチンによって培われた免疫応答がどれくらい持続するか確立していない。若年で接種した後、追加接種が必要になるのかどうか検討が必要。
4. HPV-16/18 以外の型であっても、一部交差免疫が期待できる。
5. 国内での臨床試験は、まだ対象数も少なく追跡期間も短く、CIN2 以上の病変への効果も統計学的な有意差は示されていないが、海外の成績とほぼ同様であることが推測される。
6. 子宮頸がん全体に対する効果を見る上で、ワクチンによって確実にカバーできる HPV-16/18 がどれくらいの割合を占めているのか、そして他の型への交差免疫が

1 どの程度期待できるのかが問題となり、その見極めが重要である。

3 (2) この予防接種の目的は何か

4 HPV ワクチンは、子宮頸がんの原因ウイルスの感染予防に伴う子宮頸がん及びそ
5 の前がん病変の発症防止について一定の効果が期待できるものの、社会における感
6 染蔓延防止の効果は保証されていない。本ワクチンの接種の目的は、子宮頸がんに
7 による死亡者や重症者の発生をできる限り減らすことであり、今後社会防衛に係る影
8 響は知見を重ねる必要がある。

10 (3) 予防接種の安全性はどうか

11 HPV ワクチンはウイルス DNA を含まないため感染性がなく、また主たる副反応は
12 局所の疼痛・発赤・腫張であり、安全性は他のワクチンと同等といえる。しかし、
13 実際の接種にあたっては、迷走神経反射による失神に注意するとともに、稀に起こ
14 りうる全身性の副反応に対する適切な対応が重要である。

16 (4) 費用対効果はどうか

17 HPV ワクチンの費用対効果を評価する研究は国内外で多数報告されており、その
18 多くは、HPV ワクチンを接種しない場合および接種した場合における将来の子宮頸
19 がんの罹患率や死亡率をシミュレーションモデルにより予測し、支払者の視点で、1
20 質調整生存年 (QALY) 獲得あたり費用を算出したものである。これらの研究では、
21 13 歳女子全員への接種は概ね費用対効果に優れるとの結果が得られている。

22 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班 (班長 池田俊也) が定
23 めた費用対効果推計方法に基づき実施した分析においても、わが国における 12 歳～
24 15 歳の女兒へのワクチン接種は費用対効果が良好であるとの結果が得られている。

26 3 予防接種の実施について

27 (1) 予防接種の目的を果たすためにどの程度の接種率が必要か

28 我が国の全人口レベルでの子宮頸がん罹患・死亡者を減少させるためには、推奨
29 接種対象の女性に対して 100%に近い接種率が求められる。

31 (2) ワクチンは導入可能か

32 ◆ 需給状況

34 4 総合的な評価

35 対象疾病の影響、予防接種の効果・目的・安全性等、予防接種の実施について評
36 価・分析し、またWHO勧告や海外先進諸国における取組等を踏まえた結果、実施
37 に当たって以下に示す点を留意の上、わが国における子宮頸がん予防ワクチンの定
38 期接種化を進めるべきである。

1 また、予防接種実施要領案を別添に示す。

3 【実施に当たっての留意点】

4 ○実施に当たっての安全性に関する留意点

5 ワクチン接種にあたっては、ワクチン接種における一般的事項について十分な注
6 意が必要であり、接種前に十分な問診を行い、また接種を実施する場合には、接種
7 後 30 分の観察を徹底し、またアナフィラキシー様症状など重篤な副反応に対して適
8 切な処置が行えるよう準備が必要である。

9 また、接種プロトコール中に妊娠が判明した場合は接種を延期することが推奨さ
10 れている²⁵⁾²⁸⁾。なお、授乳婦に関しては、有益性がある場合のみとされている。

12 ○ワクチンに関する被接種者等に対する説明に当たっての留意点

13 (1) ワクチン接種年齢が中学 3 年生未満の場合

14 日本産婦人科学会等が推奨する 11-14 歳（小学生および中学生初期）の女子生
15 徒に対して、HPV ワクチン接種を行う場合、その理由を HPV の性感染予防とし
16 て説明するのは困難と思われる。それは第一に、これらの年齢では性行為の意味
17 さえ知らない生徒が少なからず存在しているからであり（参考：平成 15 年実施の
18 某市の全公立中学校 22 校の全数調査によれば、中学 1 年で性行為の意味を知らな
19 い女子生徒は 17.1%）⁴⁵⁾、第二に、小学校学習指導要領及び中学校学習指導要領
20 （いずれも平成 20 年 3 月告示）には、中学 3 年生未満の生徒に対する指導内容の
21 中に、性感染症に関する項目が存在しないからである（性感染症については中学
22 3 年生で扱うものとするとして指導学年が明記されている）。したがって、中学 3 年生
23 未満の生徒に対して HPV ワクチン接種を実施する場合には、その必要性を、HPV
24 の性感染予防の観点からではなく、がん予防の観点を中心に説明する方が実施可
25 能性があると考えられる。その際、がんの発生原因も含めた保護者への説明は十
26 分になされることが望まれるが、これについては他のワクチンと同様である。

28 (2) ワクチン接種年齢が中学 3 年生以上の場合

29 HPV ワクチン接種実施対象を、中学 3 年生以上にする場合には、中学校学習指
30 導要領（平成 20 年 3 月告示、第 2 章第 7 節、第 5 章）、高等学校学習指導要領（平
31 成 21 年 3 月告示、第 5 章）において、中学校 3 年生および高校生に対しては、性
32 感染症の主な感染経路、予防にも触れることと記されているため、HPV ワクチン
33 接種の理由を、子宮頸がん予防とその背景となる発がん性 HPV の性感染予防の観
34 点から説明をすることは指導要領の視点からは不可能ではないと考えられる。し
35 かしながら、一般に性感染症患者に対する社会の差別偏見意識は根強く、今回の
36 HPV ワクチンに関する指導内容によっては子宮頸がん患者への差別偏見を生じる
37 懸念も否めない。加えて 1999 年に解禁された経口避妊薬に対しても、平成 22 年
38 度に実施した高校 2 年生に対する全国調査（男子 6313 人、女子 6454 人、30 都道

1 府県 74 校が参加)⁴⁶⁾によれば、「(経口避妊薬)ピルは HIV や性感染症の予防にな
2 らない」という質問に対する正解率が男子 58.1%、女子 62.6%にとどまるなど、
3 いまだに基本的な誤解をしている生徒が相当の割合にのぼる。以上のことから、
4 HPV 予防ワクチンに関する教育に際しては、①子宮頸がん患者に対する差別偏見
5 が生じないように指導内容について患者団体等と十分な事前協議が必要であるこ
6 と、②このワクチンは全ての性感染症を予防するものではなく、かつ全ての HPV
7 感染が予防されない場合もありうることを明確にする必要があること、③ゆえに
8 予防接種を受けても子宮頸がん定期検診を受ける必要があることを徹底させる必
9 要があること、に留意する必要がある。

10 ○検診に関する留意点

11 HPV ワクチンを接種した集団において子宮頸がんが減少するという効果が期待さ
12 れているものの実際に達成されたという証拠は未だないことから、現時点では、罹
13 患率・死亡率の減少効果が確認されている細胞診による子宮頸がん検診を適正な体
14 制で行うべきである。WHO は 2006 年の Preparing for the introduction of HPV
15 vaccines policy and programme guidance for countries. において、HPV ワクチン
16 導入時には CIN1, 2 など、検診で早期から検出される前がん病変のモニタリングを、
17 また長期間のモニタリングとして子宮頸がん罹患率および死亡率のモニタリングを
18 行うことを提唱している。したがって、わが国においても HPV ワクチンの効果判定
19 という視点から、がん登録はもとより、検診制度のなかでの前がん病変の把握・集
20 計の実施について検討を行う必要がある。

1 HPV（ヒトパピローマウイルス）の予防接種実施要領（試案）

3 (1) 対象者及び接種方法

4 HPV の予防接種は、中1から高1（又は中1から高1相当の年齢）までの期間を標準的な接
5 種期間として3回行うこと。特に、中1（又は中1相当の年齢）の間に3回接種することを推
6 奨する。

7 なお、接種間隔は、通常、0、1、6ヶ月後に上腕の三頭筋部に筋肉内注射する。また、他
8 のワクチン製剤との接種間隔として、生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、ま
9 た他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて接種すること。

11 (2) 接種方式

12 個別接種を原則とすること。

13 但し、予防接種の実施に適した施設において集団を対象にして行う集団接種によることも差
14 し支えない。なお、市区町村長は、学校施設等を利用して予防接種を行う場合は、市区町村教
15 育委員会等関係機関と緊密な連携を図り実施する必要があること。

17 (3) 接種時の注意

18 接種者が以下に該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適
19 否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意
20 を確実に得た上で、注意して接種すること。

- 21 (1) 血小板減少症や凝固障害を有する者
- 22 (2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- 23 (3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者
- 24 (4) 過去に痙攣の既往がある者
- 25 (5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 26 (6) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人

27 なお、ワクチン接種後に血管迷走神経反射として失神があらわれることがあるので、接種後
28 30分程度は被接種者の状態を観察することが望ましい。

30 (4) 保護者等への情報提供

31 市区町村長は、保護者及び被接種者に対し、ヒトパピローマウイルスに関する感染経路を含
32 めた基本的な基礎情報、当該ワクチンの有効性や副反応等、及び将来の子宮がん検診の有用性
33 と受診勧奨等に関して、十分な情報提供を行うこと。

1
2 (文献) (文献番号は整理中)

- 3 1. Ochi, H., et al., Neutralizing antibodies against human papillomavirus
4 types 16, 18, 31, 52, and 58 in serum samples from women in Japan with
5 low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Vaccine Immunol*, 2008.
6 15(10): p. 1536-1540.
- 7 2. Woodman, C.B., S. I. Collins, and L. S. Young, The natural history of cervical
8 HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*, 2007. 7(1): p. 11-22.
- 9 3. Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines - key points
10 for policy-makers and health professionals. WHO/RHR/08.14 Geneva,
11 Switzerland: WHO Press, 2007.
- 12 4. 国立がん研究センターがん対策情報センター
13 <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index.html> (2010.9.27.
14 アクセス)
- 15 5. がんの統計 '09. 財団法人がん研究振興財団 .
16 http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2009_jp.html
- 17 6. Munoz, N., et al., Epidemiologic classification of human papillomavirus
18 types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003. 348(6): p.
19 518-527.
- 20 7. Clifford, G.M., et al., Human papillomavirus types in invasive cervical
21 cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 2003. 88(1): p. 63-73.
- 22 8. Munoz, N., et al., Against which human papillomavirus types shall we
23 vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*, 2004.
24 111(2): p. 278-285.
- 25 9. Onuki, M., et al., Human papillomavirus infections among Japanese women:
26 age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer*
27 *Sci*, 2009. 100(7): p. 1312-1316.
- 28 10. Asato, T., et al., A large case-control study of cervical cancer risk
29 associated with human papillomavirus infection in Japan, by nucleotide
30 sequencing-based genotyping. *J Infect Dis*, 2004. 189(10): p. 1829-1832.
- 31 11. Matsukura, T. and M. Sugase, Human papillomavirus genomes in squamous cell
32 carcinomas of the uterine cervix. *Virology*, 2004. 324(2): p. 439-449.
- 33 12. 日本婦人科腫瘍学会編: 子宮頸癌治療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2007.
- 34 13. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT,
35 Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6th
36 Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int*
37 *J Gynaecol Obstet*. 2006; 95 :S43-103.
- 38 14. 日本産科婦人科学会腫瘍委員会報告. 日産婦誌. 2009; 61(12): 2160-2180.
- 39 15. Paavonen J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18
40 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused
41 by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of double-blind,
42 randomized study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14.
- 43 16. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human
44 papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*

- 2007;356:1915-27.
17. Munoz N et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2009;373:1949-57.
 18. Romanowski B et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomized placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009;374:1975-85.
 19. Konno et al. Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:404-10.
 20. Konno R et al. Efficacy of human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: final analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:847-55.
 21. Konno R et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer* 2009;9:905-11.
 22. Onuki M et al. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* 2009;100:1312-6.
 23. 前濱俊之ほか. HPV 感染からみた子宮頸癌発生と進展. *日本婦人科腫瘍学会誌* 2007;25:92-7.
 24. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 June 2007. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82:252-859
 25. Human papillomavirus vaccines WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84:118-131
 26. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination. Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010, 59:626-629
 27. グラクソ・スミスクライン株式会社. サーバリックス R 添付文書(2010年2月、第2版)
 28. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56:1-24
 29. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines* 2009; 5:705-719
 30. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302:750-757
 31. グラクソ・スミスクライン株式会社. サーバリックス R 市販直後調査 最終報

- 告 (2010年6月)
32. Garcon N, Chomez P, Van Mechelen M. GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6:723-739
 33. Verstraeten T, Descamps D, David MP, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of ASO4 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26:6630-6638
 34. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374:301-14
 35. Armstrong EP: Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *J Manag Care Pharm.* 2010; 16: 217-30.
 36. 今野良、笹川寿之、福田敬、Van Kriekinge G, Demarteau N.: 日本人女性における子宮頸癌予防ワクチンの費用効果分析、産婦人科治療 2008; 97: 530-542
 37. 荒川 一郎、新野 由子: 若年女性の健康を考える子宮頸がん予防ワクチン接種の意義と課題、厚生指標 2009; 56(10): 1-6.
 38. Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, Van Kriekinge G, Demarteau N.: Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer.* 2010; 20: 385-92.
 39. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer.* ; 89: 88-93, 2003.
 40. 平成 20 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班、平成 21 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の評価とあり方に関する研究」班. 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン
<http://canscreen.ncc.go.jp/pdf/guideline/shikyukei-full0912.pdf>
 41. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/cervical/healthprofessional>
 42. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*;11:249-57, 2010.
 43. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbook of Cancer Prevention. IARC press. 2005. Lyon France.
 44. Preparing for the introduction of HPV vaccines policy and programme guidance for countries.P15 Monitoring and evaluation. World Health Organization 2006.

- 1 45. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 「H I V感染症の動行と予防
2 モデルの開発と普及に関する社会疫学的研究」班報告書（平成 15 年度）
3 46. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 「H I V感染症の動行と予防
4 モデルの開発と普及に関する社会疫学的研究」班報告書（平成 16 年度）
5 47. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 「H I V感染症の動行と予防
6 モデルの開発と普及に関する社会疫学的研究」班報告書（平成 17 年度）
7 48. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 「若年者におけるH I V感染
8 症の性感染予防に関する学際的研究」班報告書（平成 18 年）
9 49. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 「若年者におけるH I V感染
10 症の性感染予防に関する学際的研究」班報告書（平成 19 年）
11 50. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 「若年者におけるH I V感染
12 症の性感染予防に関する学際的研究」班報告書（平成 20 年度）
13 51. 文部科学省「性に関する教育」普及推進事業実践研究報告書（平成 21 年度）
14 52. 平成 20 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の
15 確立に関する研究」班、平成 21 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の評
16 価とあり方に関する研究」班. 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライ
17 ン
18 <http://canscreen.ncc.go.jp/pdf/guideline/shikyukei-full10912.pdf>
19