

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 8,474 人（2005 年）、死亡数は 2,519 人（2009 年）であり、全年齢で見ると女性ではそれぞれ 9 番目、13 番目に多いがんである¹⁾。罹患率（2005 年）は人口 10 万人あたり 13.0、死亡率（2009 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、13 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¹⁾。

年齢階級別罹患率（2005 年、5 歳階級）は、20～24 歳から上昇し始め、25 歳以降は急激に上昇し、40 歳前後でピークに達する（図 1）。人口 10 万人あたりの罹患率は、14 歳未満で 0.0、15～19 歳で 0.6、20～24 歳で 1.4、25～29 歳で 8.2、30～34 歳で 11.5 であり、特に罹患率の高い 35～39 歳、40～44 歳ではそれぞれ 21.0、22.9 と推計されている。年齢階級別死亡率（2009 年、5 歳階級）は、25～29 歳から上昇し始め、50～69 歳で横ばいとなった後、70 歳以上で再び上昇する（図 2）¹⁾。

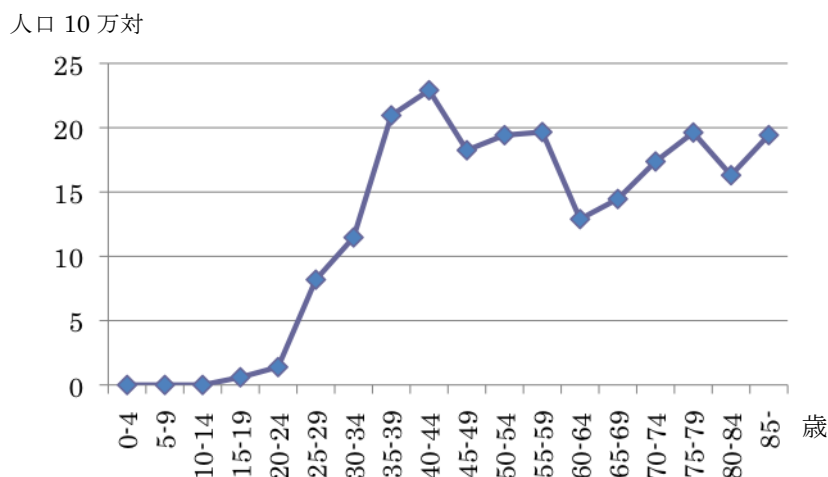


図 1 年齢階級別子宮頸がん罹患率（2005 年）

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

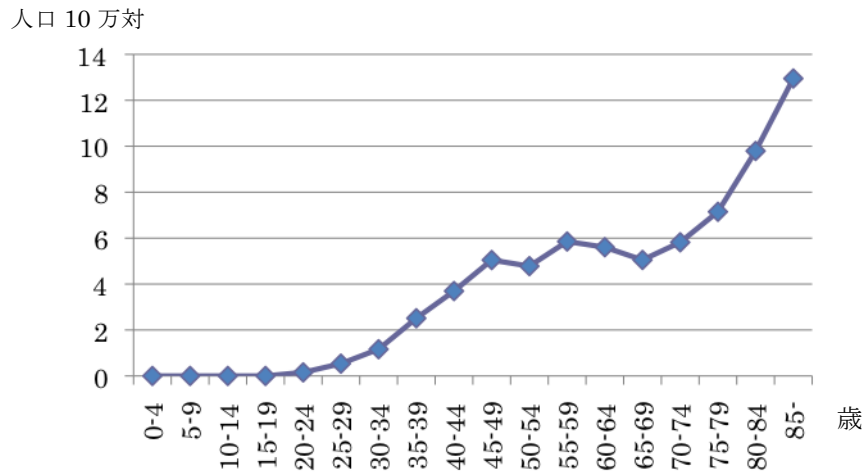


図2 年齢階級別子宮頸がん死亡率 (2009年)

13
14
15
16

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、罹患率は25～44歳で上昇し、45歳以上で減少している (図3)。死亡率は30～59歳で上昇し、60歳以上で減少している (図4) ¹⁾。

17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

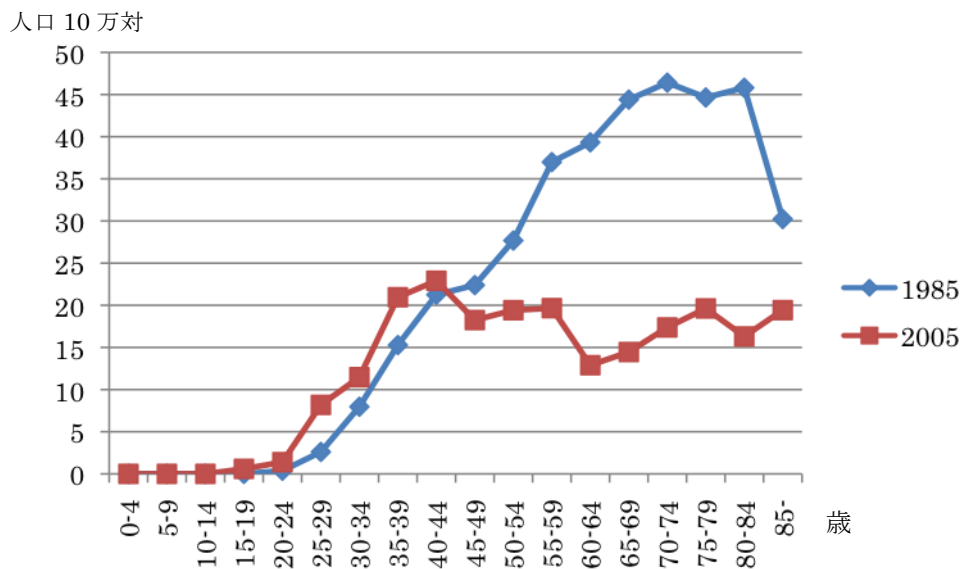


図3 年齢階級別子宮頸がん罹患率の経年比較

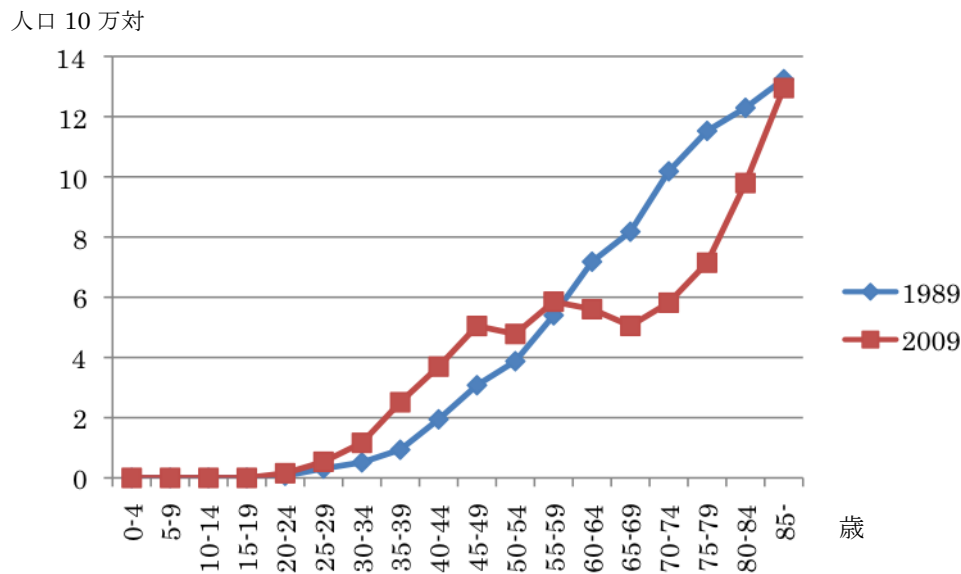


図4 年齢階級別子宮頸がん死亡率の経年比較

17

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%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²⁾。

3. HPV 遺伝子型の分布

海外の子宮頸部浸潤がん患者から検出されるHPV遺伝子型は、HPV16とHPV18で約70%を占めることが、最近改めて報告されている³⁾。一方、日本人を対象とした研究に限定したメタアナリシス⁴⁾では、PCR法を用いて少なくとも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7,262人(子宮頸部細胞診正常:4,941人、LSIL:475人、HSIL:720人、浸潤がん: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型別の頻度は、上位からHPV16(44.8%)、HPV18(14.0%)、HPV52(7.0%)、HPV58(6.7%)、HPV33(6.3%)、HPV31(5.1%)、HPV35(2.3%)、HPV51(1.0%)、HPV56(0.9%)であり、HPV16/HPV18が58.8%を占めた。一方、HPV52/HPV58の占める割合は13.7%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考察されている。

4. 若年者の性行動

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、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(図5)⁵⁻¹¹⁾。

1
2
3

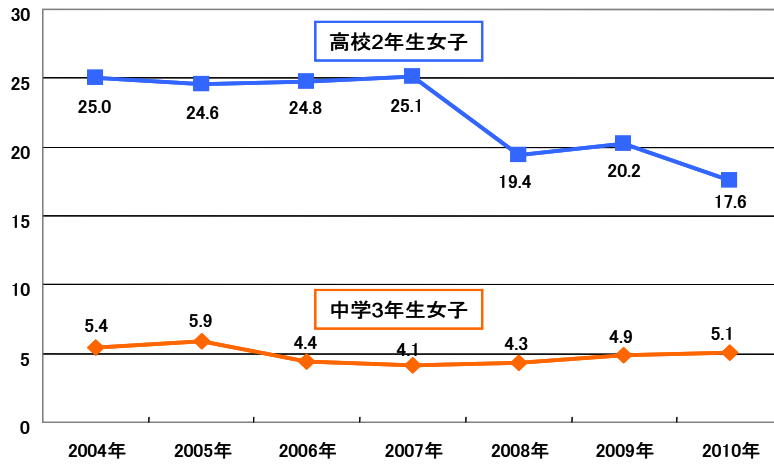


図5 中学生・高校生女子の性経験率の年次推移

表 1 我が国の女子の性経験率の年次動向

| 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 |
| 性経験率（女子） | 5.40% | 5.90% | 4.40% | 4.10% | 4.30% | 4.90% | 5.10% |
| 参加都道府県総数 | 12県 | 12県 | 21県 | 31県 | 38県 | 36県 | 32県 |
| 参加校数 | 45校 | 30校 | 88校 | 71校 | 101校 | 101校 | 95校 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 性経験率（女子） | 25.0% | 24.6% | 24.8% | 25.1% | 19.4% | 20.2% | 17.6% |
| 参加都道府県総数 | 10県 | 9県 | 17県 | 26県 | 28県 | 26県 | 30県 |
| 参加校数 | 29校 | 26校 | 52校 | 44校 | 53校 | 78校 | 74校 |
| 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 |
| 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 |

5. 子宮頸がん予防対策としての観点

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¹²⁾。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¹³⁻¹⁷⁾。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。

6. 海外での臨床試験の成績

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 HPV16/18 感染を防

1 御し、HPV16/18 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
2 を示している。

3 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
4 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
5 ため、エンドポイントは HPV16/18 感染の頻度または HPV16/18 による CIN2/3 以
6 上の病変発生の頻度をみている。

7 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
8 ックspartnerの数を 4 ないし 6 人未満とする制限を加えるか、HPV16/18 に
9 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
10 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
11 生涯セックspartnerの数や HPV16/18 感染の有無も限定することなく enroll
12 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などが
13 及ぼす影響を解析している。

14
15 A) サーバリックスの大規模第 III 相無作為二重盲検試験¹⁸⁾

16 (1) 15-25 歳で生涯セックspartnerが 6 人未満の女性が enroll され、そ
17 の時点で HPV16/18 感染の有無がチェックされた。

18 (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
19 の時点で解析された。

20 (3) 解析は「Total Vaccinated Cohort (TVC) : 少なくとも 1 回は接種され、
21 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
22 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
23 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 :
24 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
25 チン群 5,822 名 + プラセボ群 5,819 名」、そして「According-to-Protocol Cohort
26 for Efficacy (ATP-E) : 全てのプロトコールを終了 (3 回の接種完了) し、効果
27 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
28 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。

29 (4) ATP-E 群では、HPV16/18 による CIN2 以上の病変に対して 98.1% (96.1%
30 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
31 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
32 った。また ATP-E 群では、HPV16/18 の持続感染を防ぐ効果も認められた : 6 か
33 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
34 て 91.4% (86.1-95.0)。

35 (5) 一方、enroll の段階で HPV16/18 感染が認められた女性ではワクチン効果
36 は認められなかった。

37 (6) さらに ATP-E 群において、その他の高リスク型 HPV (HPV31/33/45/52/58)
38 に対する効果を調べると、HPV31/33/45 に対する持続感染およびこれらの型によ
39 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に
40 対して HPV31 では 77.5% (68.3-84.4)、HPV33 では 45.1% (21.7-61.9)、HPV45
41 では 76.1% (59.1-86.7) ; 12 か月以上の持続感染に対して HPV31 では 80.5%
42 (66.1-89.5)、HPV33 では 41.0% (-4.0-67.3)、HPV45 では 60.0% (1.5-85.5) ;
43 CIN2 以上の病変に対して HPV31 では 92.0% (66.0-99.2)、HPV33 では 51.9%

1 (-2.9-78.9)、HPV-45 では 100% (-67.8-100)、HPV16/18 以外の高リスク型 HPV
2 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%
3 (46.7-73.2)。

4 (7) TVC-naïve 群では、HPV16/18 による CIN2 以上および CIN3 以上の病変に
5 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)
6 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
7 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 <
8 0.0001)であった。

9 (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
10 る：HPV16/18 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、
11 それぞれ 52.8% (37.5-64.7; p < 0.0001) と 33.6% (-1.1 - 56.9; p = 0.0422)、
12 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
13 効果は、それぞれ 30.4% (16.4-42.1; p < 0.0001) と 33.4% (9.1 - 51.5; p =
14 0.0058)。

15 B) ガーダシルの大規模第 III 相無作為二重盲検試験¹⁹⁾

16 (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
17 の時点で HPV16/18 感染の有無がチェックされた。

18 (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
19 時点で解析された。

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

26 (4) Subjects in per-protocol susceptible population では、HPV16/18 に
27 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
28 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
29 果が認められた。Subjects in unrestricted susceptible population ではそれ
30 ぞれ 97% (85-100)、95% (82-99)、100% (<0-100) だった。Subjects in
31 intention-to-treat population ではそれぞれ 57% (38-71)、45% (23-61)、28%
32 (<0-82) だった。

33 (5) Subjects in intent-to-treat population において、HPV の型にかかわ
34 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
35 22% (3-38)、21% (<0-38)、そして 37% (<0-84) であった。
36

37 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)²⁰⁾

38 (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
39 時点で HPV16/18 感染の有無がチェックされた。

40 (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
41 時点で解析された。

42 (3) 解析は「Per-protocol population：上記研究の ATP-E 群に相当するワク
43

1 チン群 1,601 名+プラセボ群 1,579 名]、「Naïve to the relevant type
2 population : 上記研究の TVC-naïve 群に相当するワクチン群 1,823 名+プラセ
3 ボ群 1,803 名」、そして「Intention-to-treat population : 上記研究の TVC 群
4 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
5 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
6 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。

7 (4) Per-protocol population では、HPV-16/18 感染または関連病変に対して、
8 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
9 が認められた。Naïve to the relevant type population ではそれぞれ 73.0%
10 (42.3-88.6)、68.0% (7.3-90.9) だった。Intention-to-treat population で
11 はそれぞれ 17.7% (-18.4-43.0)、28.9% (-13.9-56.1) だった。

12 (5) HPV16/18 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
13 に比べて 35-45 歳では少ない傾向があった。

14 15 D) ワクチン効果の持続 (追跡調査) ²¹⁾

16 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、HPV16/18 に対する
17 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
18 (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
19 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
20 ると考えられた。

21 22 7. 国内での臨床試験の成績 ²²⁻²⁴⁾

23 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。
24 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、HPV16/18 の持続
25 感染の防止効果は 100% (95%信頼区間 71-100; $p < 0.0001$)、高リスク型 HPV
26 (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) 全体での持
27 続感染の防止効果は 50.6% (19.3-70.5; $p = 0.0022$) となっている。また同じ
28 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; $p = 0.02$)
29 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学的な
30 有意差は得られていない (75.1% [-28.4-97.6]; $p = 0.0618$)。

31 32 8. ワクチンの安全性

33 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
34 [virus-like particle]) を免疫原とする VLP ワクチンであり、HPV の本体であ
35 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。

36 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
37 Committee on Vaccine Safety; GACVS) は、2007 年 6 月、2 種の HPV ワクチンの
38 安全性に大きな問題はない ("good safety profiles") との結論を出し ²⁵⁾、さら
39 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
40 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
41 ンに関する WHO position paper でも繰り返し述べられている ²⁶⁾。米国 CDC
42 (Centers for Disease Control and Prevention) は、2010 年 5 月、FDA による 2
43 価ワクチンの認可および HPV ワクチンに関する ACIP (Advisory Committee on

1 Immunization Practices) 推奨を報告しているが、HPV ワクチンによる有害事象
2 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
3 る²⁷⁾。

4 HPV ワクチンの安全性については、局所の疼痛・発赤・腫脹が主な有害事象と
5 してあげられているものの、HPV ワクチン固有の重篤な全身性反応は少ないと考
6 えられる。まず、ワクチン接種の主な有害事象は局所の疼痛・発赤・腫脹であ
7 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る
8 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%)、
9 腫脹(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
10 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%)、
11 腫脹 482 例(79%)と高頻度であった²⁸⁾。しかし、これらの局所反応はいずれも一
12 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
13 (84%)、発赤(25%)、腫脹(25%)と、2 価ワクチンよりもやや低い頻度で局所反応
14 が起こることが報告されている²⁹⁾³⁰⁾。

15 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
16 試験において、疲労 353 例(58%)、筋痛 277 例(45%)、頭痛 232 例(38%)、悪心・
17 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
18 (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
19 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²⁸⁾。また
20 海外臨床試験でも、疲労(36%)、筋痛(35%)、頭痛(30%)、悪心・嘔吐・下痢・腹
21 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%)
22 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
23 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
24 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
25 られている²⁹⁾³⁰⁾。

26 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
27 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
28 クチンの市販後に、米国 FDA の VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System)
29 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
30 (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
31 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
32 る³¹⁾。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
33 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、
34 失神 3 例、失神寸前の状態 2 例、めまい 16 例が報告されており、転倒、皮下血
35 腫は 1 例のみであるが、引き続き十分な注意喚起が必要である³²⁾。

36 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
37 価ワクチンともに 0.1%未満と稀であり²⁹⁾、また対照ワクチン群との間に有意差
38 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
39 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
40 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
41 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
42 厳重な注意が必要である²⁷⁾²⁸⁾。また 4 価ワクチンは酵母を使用して作製され
43 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²⁷⁾。

1 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
2 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
3 認められていない²⁹⁾。4 価ワクチン市販後に VAERS に報告されている疾患として
4 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、腓
5 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
6 ては調査が必要である³¹⁾。特に自己免疫疾患はワクチン接種以外でも若年女性
7 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
8 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
9 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
10 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
11 認められない³²⁾。

12 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
13 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
14 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
15 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
16 ントであり³³⁾、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。
17 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
18 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
19 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
20 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
21 異がないことが示されている³⁴⁾。

22 妊娠との関連性について、海外臨床試験において、2 価ワクチン、4 価ワクチ
23 ンともにワクチン接種プロトコール中の妊娠例が多数報告されたが、その妊娠
24 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
25 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する報告がある²⁹⁾³⁵⁾
26 もの、未だ妊娠中の接種に関する有効性及び安全性が確立していないことか
27 ら、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への接種は妊娠終了まで延期する
28 ことが望ましい。

29 以上、総合すると、HPV ワクチンの安全性は、局所の疼痛・発赤・腫脹等が主
30 なる有害事象としてあげられているものの、HPV ワクチン固有の重篤な全身性反応
31 は少ないと結論できる。

32 33 9. HPV ワクチンの費用対効果推計

34 (1) 文献レビュー

35 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
36 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
37 増加を比較して、増分便益費用比や 1QALY 獲得あたり費用 (増分費用効果比、
38 ICER) 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
39 損失を考慮しない) と②社会の視点 (生産性損失を考慮する) に分けられる。

40 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、
41 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
42 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
43 ルにより予測し、支払者の視点で、1QALY 獲得あたり ICER を算出したものであ

1 る。1QALY 獲得あたり ICER の基準（閾値）は国により異なるが、たとえば英国
2 では支払者の視点で 1QALY 獲得あたり ICER が 20,000～30,000 ポンド以下であ
3 れば費用対効果が良好であると考えられている。

4 Armstrong(2010)³⁶⁾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
5 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
6 のの、12 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
7 るが、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場合
8 には費用対効果は良好といえないと報告している。また、ワクチンの接種率や
9 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がさ
10 らに悪化することを指摘している。

11 わが国では、今野ら(2008)³⁷⁾、荒川ら(2009)³⁸⁾、Konno et al. (2010)³⁹⁾の分析
12 結果が報告されている。いずれも 12 歳女子 589,000 人全員へのワクチン接種に
13 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、算出
14 対象とした費用項目、割引率等の設定が異なっている（表 2）。

15
16 **表 2 HPV ワクチンの費用対効果推計の文献比較**

| | 今野ら ³⁷⁾ | 荒川ら ³⁸⁾ | Konno et al. ³⁹⁾ |
|---------------|---|---|--|
| 基本分析の対象 | 12 歳女子 589,000 人 全員へのワクチン接 種 | 12 歳女子 589,000 人全 員へのワクチン接種 | 12 歳女子 589,000 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 | 保健医療費支払者の立 場 |
| 費用項目 | 直接費用(ワクチン費 用および医療費)、間 接費用(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、間接費用(育児、 家事) 10 歳～40 歳の費用に限 定 <ワクチン費用は算出 対象外> | 直接費用(ワクチン費 用および医療費) <間接費用は算出対象 外> |
| 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 7,419 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 4,120 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 4,120 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 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 |
| 増分効果の算出結 果 | 記載なし | 算出せず | 8139QALYs 増加 |

| | | | |
|------|----------------------|------|-------------|
| ICER | マイナス（費用削減、健康アウトカム改善） | 算出せず | 180 万円/QALY |
|------|----------------------|------|-------------|

1
2 (2) 厚生労働科学研究班による分析

3 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班(*)は、本研究班で
4 作成した「ワク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
5 して HPV ワクチンの医療経済性を評価した。今回は、支払者の立場から 1QALY
6 獲得あたりの ICER を算出し、ICER が 1QALY 獲得あたり 500 万円以下であれば費
7 用対効果が良好であると判断した。なお、基本分析ではワクチンの効果が生涯
8 有効であると仮定した。

9
10 <基本分析（13 歳女子に接種する場合、支払者の立場、割引率年率 3%）>

11 13 歳女子にワクチンを接種しない場合の一人あたりの期待 QALY は 29.52
12 QALY・一人当たりの期待コストは 24,124 円、接種した場合の一人あたりの期待
13 QALY は 29.54 QALY・一人当たりの期待コストは 59,688 円となった。結果とし
14 て、ICER は $(59,688 - 24,124) \div (29.54 - 29.52) = 201.1$ 万円/QALY となり、費用対
15 効果は良好と考えられた。

16 定期接種化に際し、現行の定期接種ワクチン（2008 年麻疹）の接種率を参考
17 に 85.1%の接種率を仮定して 13 歳女子全員（2009 年の人口で 572,000 人）へワ
18 クチンを接種した場合、接種費用として 1 人あたり 47,345 円、全員で 4.7 万円
19 $\times 57.2$ 万人 $\times 85.1\% = 230.5$ 億円が発生する。しかしワクチン投与によって子宮
20 頸がん関連の保健医療費（検診費用含む）を 57.3 億円削減できる（80.6 億円
21 vs. 138.0 億円）ため、総コストの増分は $230.5 - 57.3 = 173.1$ 億円となる。

22 この一方で、子宮頸がんの罹患者を 2,802 人（3,719 人 vs. 6,521 人）、子宮
23 頸がんによる死亡者を 540 人（703 人 vs. 1,241 人）削減でき、全体で 8,600 QALY
24 （16,896,400 QALY vs. 16,887,800 QALY）を獲得できる。

25 なお、HPV 感染が全くない状態と比較した場合、ワクチンがない状態では、子
26 宮頸がんによって 13 歳女子全体で 17,600QALY の損失が発生する。ワクチンを
27 導入すると、損失を 9,000QALY まで減少できる。

28
29 表 3 13 歳女子全体（n=572,000, 接種率 85.1%）へのインパクト（コスト, 億円）

| | 接種費用 | 保健医療費 | 総コスト |
|---------------|-------|-------|-------|
| 接種あり | 230.5 | 80.6 | 311.1 |
| 接種なし | 0.0 | 138.0 | 138.0 |
| 接種した場合 の増分 | 230.5 | -57.3 | 173.1 |

31
32 表 4 13 歳女子全体（n=572,000, 接種率 85.1%）へのインパクト（健康アウトカ
33 ム）

| 子宮頸がん罹患数 | 子宮頸がん死亡数 | 獲得 QALY |
|----------|----------|---------|
|----------|----------|---------|

| | | | |
|-----------|--------|-------|------------|
| 接種あり | 3,719 | 703 | 16,896,400 |
| 接種なし | 6,521 | 1,241 | 16,887,800 |
| 接種した場合の増分 | -2,802 | -540 | 8,600 |

1
2 <感度分析>

3 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
4 となるが、仮に20年後に行う場合には349.4万円/QALY、10年後に行う場合に
5 は400.4万円/QALYとなり、これらの場合でも費用対効果は良好と考えられた。

6 その他、割引率（基本分析3%、変動幅0%-5%）・ワクチン効果（基本分析67.8%、
7 変動幅58.3%-77.3%）・ワクチンの効果持続期間（基本分析は生涯、ワーストケー
8 スでは20年で消失）・ワクチン費用（接種のコストを含んで基本分析47,350円、
9 変動幅は±20%で37,900 - 56,800円）・検診の感度（基本分析68%、変動幅
10 50-100%）・ワクチン接種年齢（基本分析13歳、変動幅12-16歳）について、値
11 を変動させて最終結果への影響を評価する感度分析を実施した。ICERの変動幅
12 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。

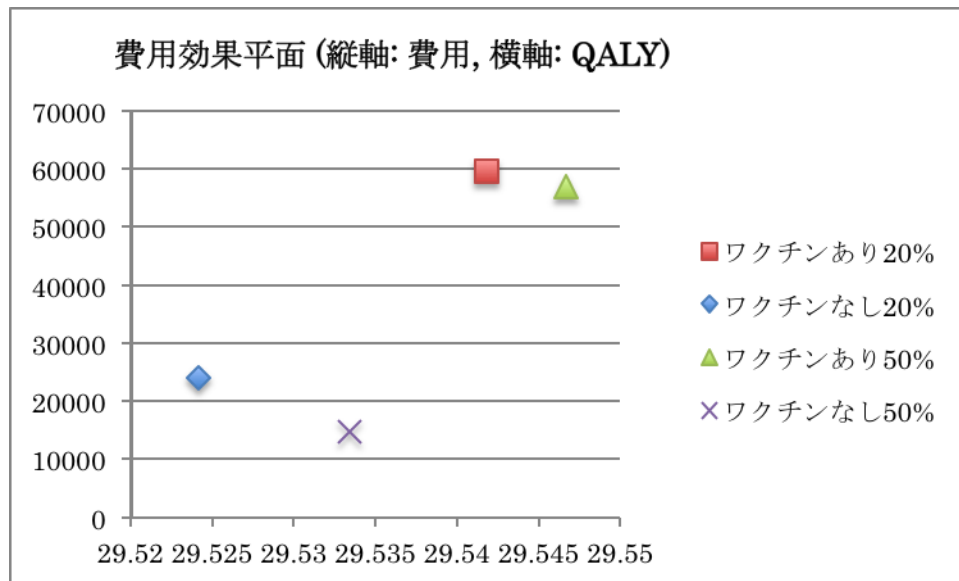
13
表5 接種の非接種に対する ICER

| | (万円/QALY) | | |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | ワースト | 基本分析 | ベスト |
| 割引率 (0%-5%) | 459.9 (5%) | 201.1 (3%) | 14.2 (0%) |
| ワクチン効果 (58.3%-77.3%) | 272.1 (58.3%) | 201.1 (67.8%) | 152.9 (77.3%) |
| 効果持続期間 (20年-生涯) | 375.7 (20年で消失) | 201.1 (生涯) | 201.1 (生涯) |
| ワクチン費用 (37,900円-56,800円) | 254.6 (56,800円) | 201.1 (47,350円) | 147.7 (37,900円) |
| 検診感度 (50%-100%) | 211.8 (100%) | 201.1 (68%) | 193.3 (50%) |
| 接種年齢 (12歳-16歳) | 209.1 (12歳) | 201.1 (13歳) | 188.9 (16歳) |

14
15 さらに、ワクチン接種と子宮頸がん検診受診率の向上の両者の効果を推計す
16 るために、ワクチン接種の有無および子宮頸がん検診受診率向上の有無（現状
17 20%・目標値50%）の4通りの組み合わせについて分析を実施した。

18 結果（費用対効果平面）を図6に示す。「ワクチンなし・検診受診率20%」に
19 比べ、「ワクチンなし・検診受診率50%」では、費用が削減されるとともに健康
20 結果(QALY)が増加する結果となった。また、「ワクチンあり・検診受診率20%」
21 に比べ、「ワクチンあり・検診受診率50%」についても、費用が削減されるとと
22 もに健康結果(QALY)が増加する結果となった。

1 「ワクチンなし・検診受診率 20%」を基準とした場合の「ワクチンあり・検診
2 受診率 50%」の ICER は 145 万円/QALY であった。



4
5
6 <13-16 歳女子に接種する場合 (支払者の立場、割引率年率 3%) >

7 13-16 歳女子にワクチンを接種しない場合の一人当たりの期待 QALY は 29.34
8 QALY・一人当たりの期待コストは 24,764 円、接種した場合の一人当たりの期待
9 QALY は 29.35 QALY・一人当たりの期待コストは 57,650 円となった。結果とし
10 て、ICER は $(57,650 - 24,764) \div (29.35 - 29.34) = 180.2$ 万円/QALY となり、費用対
11 効果は良好と考えられた。

12 13-16 歳女子 (2009 年の人口で 2,315,000 人、接種率 85.1%) 全員にワクチンを
13 投与した場合、投与費用として 1 人あたり 47,345 円、全員で $4.7 \text{ 万} \times 231.5 \text{ 万}$
14 $\times 85.1\% = 932.7$ 億円が発生する。一方、ワクチン投与によって子宮頸がん関連
15 の保健医療費 (検診費用含む) を 238.7 億円削減できる (334.6 億円 vs. 573.3
16 億円) ため、総コストの増分は $1,041.8 - 280.4 = 761.3$ 億円となる。

17 この一方で、子宮頸がんの罹患者を 11,128 人 (14,801 人 vs. 25,929 人)、子
18 宮頸がんによる死亡者を 2,153 人 (2,805 人 vs. 4,959 人) 削減でき、全体で
19 35,900 QALY (67,947,100 QALY vs. 67,911,200 QALY) を獲得できる。

20
21 表 6 13-16 歳女子全体 (n=2,315,000, 接種率 85.1%) へのインパクト (コスト,
22 億円)

23

| | 接種費用 | 保健医療費 | 総コスト |
|---------------|-------|--------|---------|
| 接種あり | 932.7 | 334.6 | 1,267.4 |
| 接種なし | 0.0 | 573.3 | 573.3 |
| 接種した場合 の増分 | 932.7 | -238.7 | 694.1 |

表7 13-16歳女子全体 (n=2,315,000, 接種率85.1%)へのインパクト (健康アウトカム)

| | 子宮頸がん罹患数 | 子宮頸がん死亡数 | 獲得 QALY |
|-----------|----------|----------|------------|
| 接種あり | 14,801 | 2,805 | 67,947,100 |
| 接種なし | 25,929 | 4,950 | 67,911,200 |
| 接種した場合の増分 | -11,128 | -2,153 | 35,900 |

平成22年度厚生労働科学研究「インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究」(研究代表者 廣田良夫)
 分担研究「Hib (インフルエンザ菌 b 型) ワクチン等の医療経済性の評価についての研究」

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

10. 子宮頸がん検診

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、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きないとされている⁴⁰⁾。表8には、わが国の老人保健事業、健康増進事業とし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)、要精検者数(率)、がん発見者数(率)、陽性反応適中率を示す。

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亡率・罹患率の減少が示されている⁴¹⁾。米国国立がん研究所(NCI)では従来法に

1 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
2 いる⁴²⁾。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
3 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
4 比較してほぼ同等もしくは若干上回る⁴¹⁾ことから、従来法と同等の効果を上げ
5 ることが期待されている。

6 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
7 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⁴¹⁾。
8 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
9 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
10 告が 1 編あり⁴³⁾、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
11 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
12 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
13 守る必要がある。

14 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
15 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
16 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
17 に対して、わが国では 20%程度に留まっている(表 8)。The International Agency
18 for Research on Cancer (IARC) は受診率向上のために個人が自由に受けられ
19 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診の実
20 施を勧めており⁴⁴⁾、英国での call recall system の実施など積極的な個別受診
21 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改善が
22 急務である。

23

1 表 8 全国子宮頸がん検診の実施成績（老人保健事業報告、健康増進事業報告）
2

| | 平成 15 年度 (2003) | 平成 16 年度 (2004) | 平成 17 年度 (2005) | 平成 18 年度 (2006) | 平成 19 年度 (2007) |
|------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 対象者数 | 26,723,632 | 29,373,104 | 30,391,081 | 30,821,510 | 31,489,917 |
| 受診者数 | 4,087,444 | 3,995,021 | 3,439,094 | 3,320,265 | 3,538,132 |
| 受診率(%) | 15.0 | 13.6 | 18.9 | 18.6 | 18.8 |
| 要精検者数 | 38,875 | 40,033 | 41,372 | 38,505 | 40,023 |
| 要精検率(%) | 1.0 | 1.0 | 1.2 | 1.2 | 1.1 |
| 精検受診者数 | 26,079 | 25,704 | 25,911 | 23,782 | 24,153 |
| 精検受診率(%) | 67.1 | 64.2 | 62.6 | 61.8 | 60.3 |
| がん発見者数 | 2,111 | 1,960 | 1,962 | 1,898 | 1,921 |
| がん発見率(%) | 0.052 | 0.049 | 0.057 | 0.057 | 0.054 |
| 陽性反応的中度(%) | 8.1 | 7.6 | 7.6 | 8.0 | 8.0 |

- 3 平成 15・16 年度：対象者数、受診者数は「頸部のみ」と「頸部および体部」をあわせた者
4 受診率算出のための受診者数も「頸部のみ」と「頸部および体部」の合計
5 平成 17 年度以降の受診率算出のための受診者数は「頸部」

1 参考文献

- 2
- 3 1. 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>
5 (2010. 11. 1. アクセス)
- 6 2. がんの統計' 09. 財団法人がん研究振興財団
7 http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2009_jp.html
- 8 3. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer:
9 a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.*, 2010;
10 Vol. 11:1048-56.
- 11 4. Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, Taketani Y,
12 Yoshikawa H. Do we need a different strategy for HPV screening and
13 vaccination in East Asia? *Int J Cancer*. 2006 Dec 1;119(11):2713-5.
- 14 5. 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
15 防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)
- 16 6. 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
17 防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)
- 18 7. 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
19 防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)
- 20 8. 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
21 染症の性感染予防に関する学際的研究」 班報告書 (平成 18 年)
- 22 9. 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
23 染症の性感染予防に関する学際的研究」 班報告書 (平成 19 年)
- 24 10. 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
25 染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)
- 26 11. 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)
- 27 12. Preparing for the introduction of HPV vaccines Policy and programme
28 guidance for countries. P15 Monitoring and evaluation. World Health
29 Organization 2006.
- 30 13. Vaccination against cervical cancer. 2008
31 [http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/vaccination-against-ce](http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/vaccination-against-cervical-cancer-0)
32 [rvical-cancer-0](http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/vaccination-against-cervical-cancer-0)
- 33 14. The HPV (Human Papillomavirus) Immunisation Programme National
34 Implementation Strategic Overview. June 2008
- 35 15. Hamers FF; European Centre for Disease Prevention and Control. European
36 Centre for Disease Prevention and Control issues guidance for the
37 introduction of human papillomavirus (HPV) vaccines in European Union
38 countries. *Euro Surveill.* 2008 Jan 24; 13(4). pii: 8022.
- 39 16. Shefer A, Markowitz L, Deeks S, Tam T, Irwin K, Garland SM, Schuchat
40 A. Early experience with human papillomavirus vaccine introduction in
41 the United States, Canada and Australia. *Vaccine*. 2008 Aug 19;26 Suppl

- 1 10:K68-75.
- 2 17. Koulova A, Tsui J, Irwin K, Van Damme P, Biellik R, Aguado MT. Country
3 recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization
4 programmes among high-income countries, June 2006–January 2008. *Vaccine*.
5 2008 Dec 2; 26(51): 6529–41.
- 6 18. Paavonen, J., et al., Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18
7 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused
8 by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind,
9 randomised study in young women. *Lancet*, 2009. 374(9686): p. 301-314.
- 10 19. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade
11 cervical lesions. *N Engl J Med*, 2007. 356(19): p. 1915-1927.
- 12 20. Munoz, N., et al., Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent
13 human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women
14 aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2009.
15 373(9679): p. 1949-1957.
- 16 21. Romanowski, B., et al., Sustained efficacy and immunogenicity of the
17 human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of
18 a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*, 2009.
19 374(9706): p. 1975-1985.
- 20 22. Konno, R., et al., Efficacy of human papillomavirus 16/18
21 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim
22 analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int*
23 *J Gynecol Cancer*, 2010. 20(3): p. 404-410.
- 24 23. Konno, R., et al., Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human
25 papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim
26 analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at
27 month 7. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. 19(5): p. 905-911.
- 28 24. Konno R et al. Efficacy of human papillomavirus type 16/18
29 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: final
30 analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int*
31 *J Gynecol Cancer* 2010;20:847-55.
- 32 25. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 June 2007. *Wkly*
33 *Epidemiol Rec* 2007; 82:252-859
- 34 26. Human papillomavirus vaccines WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*
35 2009; 84:118-131
- 36 27. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix)
37 for use in females and updated HPV vaccination. Recommendations from the
38 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010,
39 59:626-629
- 40 28. 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
41 月、第2版)

- 1 29. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the
2 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56:1-24
- 3 30. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity
4 and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical
5 cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines* 2009;
6 5:705-719
- 7 31. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance
8 for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;
9 302:750-757
- 10 32. 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
11 報告 (2010年6月)
- 12 33. Garçon N, Chomez P, Van Mechelen M. GlaxoSmithKline Adjuvant Systems
13 in vaccines: concepts, achievements and perspectives. *Expert Rev*
14 *Vaccines* 2007; 6:723-739
- 15 34. Verstraeten T, Descamps D, David MP, et al. Analysis of adverse events
16 of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database
17 of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26:6630-6638
- 18 35. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. HPV PATRICIA Study Group. Efficacy
19 of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against
20 cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types
21 (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young
22 women. *Lancet* 2009; 374:301-14
- 23 36. Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical
24 disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against
25 oncogenic HPV types. *J Manag Care Pharm.* 2010; 16: 217-30.
- 26 37. 今野良、笹川寿之、福田敬、Van Krieking G, Demarteau N.: 日本人女性
27 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:
28 530-542
- 29 38. 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
30 種の意義と課題、厚生 の 指 標 2009; 56(10): 1-6.
- 31 39. Konno, R., et al., Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical
32 cancer vaccination in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. 20(3):
33 p. 385-392.
- 34 40. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different
35 ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer.* ;
36 89: 88-93, 2003.
- 37 41. 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
38 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
39 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
40 イドライン.
41 <http://canscreen.ncc.go.jp/pdf/guideline/shikyukei-full0912.pdf>
- 42 42. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/cervical/healthpro>

- 1 fessional
- 2 43. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del
3 Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni
4 C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick
5 J; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group.
6 Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive
7 cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised
8 controlled trial. *Lancet Oncol.*;11:249-57, 2010.
- 9 44. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbook of Cancer
10 Prevention. IARC press. 2005. Lyon France.
- 11

「評価・分析編」

1 対象疾病の影響について

(1) 疫学状況

「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感染者であっても血清中の抗 HPV 抗体価は一般に低いこと(ファクトシート P5 参照)、②HPV が生殖器粘膜の基底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 が検出されなくても感染を完全に否定できないこと(ファクトシート P2-4 参照)、があげられる。

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(CIN2 及び 3) のリスク因子であることから(ファクトシート P2 参照)、子宮頸がんの疫学を把握することにより、HPV による疾病負担を推定することが可能である。

①わが国における子宮頸がんの罹患・死亡

年齢にかかわらず総ての女性でみた場合、子宮頸がんの罹患率・死亡率の相対的順位は、他の部位のがんと比較して高いとはいえないが、40 歳未満に限ると、罹患率は 2 番目、死亡率は 3 番目に高いがんとなる(ファクトシート追加編 P2 参照)。40 歳未満の女性に着目すると、年齢階級別罹患率、死亡率はそれぞれ 20~24 歳、25~29 歳から上昇し始める(ファクトシート追加編 P2-3 参照)。経年変化については、25~39 歳の罹患率、30~39 歳の死亡率は最近 20 年間で改善していない(ファクトシート追加編 P3-4 参照)。以上のことから、子宮頸がん対策として、最大のリスク因子である HPV 感染そのものを予防する「一次予防」を考える場合、40 歳未満の若年層に着目することが重要である。さらに、15~19 歳の年齢層でわずかながらも罹患率が上昇し始めることから(ファクトシート追加編 P2 参照)、HPV 感染率が極めて低い、つま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(ファクトシート追加編 P5 参照)。

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(ファクトシート追加編 P4 参照)。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

1 次予防」の機会は十分に存在する。

2 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
3 日本で差を認め、前者三国はわずかながら、あるいは明らかに減少傾向
4 であるのに対し、日本のみ横ばいである（ファクトシート P11 参照）。こ
5 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の検診受診
6 率が極めて低いこと等があげられる（ファクトシート追加編 P16-18 参照）。

8 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

9 海外の研究としては、国際がん研究機関（International Agency for
10 Research on Cancer, IARC）による 2 報告が大規模であり信頼性も高い。
11 1 報は 85 件の研究によるメタアナリシスであり、もう 1 報は 25 カ国の
12 データをまとめた世界規模の研究である。いずれの報告も、子宮頸部浸
13 潤がん患者から検出される HPV 遺伝子型は HPV16 と HPV18 で約 70%を占
14 めることを示している（ファクトシート P11、ファクトシート追加編 P4
15 参照）。

16 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
17 HPV16/HPV18 の割合に 50～70%の幅があり（ファクトシート P12 参照）、
18 14 件の研究によるメタアナリシスでは 59%である（ファクトシート追加
19 編 P4 参照）。現行の HPV ワクチンの対象である HPV16/HPV18 がカバーし
20 得る割合は、わが国では低めに見積もることが必要かもしれない。いず
21 れにしても、現行の HPV ワクチンでは子宮頸がんの原因となりうる HPV
22 遺伝子型を 100%カバーすることはできない。

23 ③子宮頸がんの妊娠・出産への影響

24 子宮頸がんの罹患は他の部位のがんと異なり、20 歳代から上昇し始め
25 ることが特徴的であるが、特に罹患率が高いのは 35～44 歳である。一方、
26 出産率（平成 21 年人口動態統計、人口 10 万人あたり）は 25～34 歳で 8,500
27 ～9,500 とピークを迎え、35～39 歳での出産率は 4,500 程度に低下する。
28 このように、子宮頸がん罹患のピークである 35～44 歳は、出産のピーク
29 年齢より若干高年齢にあるものの、20 歳代から 30 歳代について最近 20
30 年間で認められる子宮頸がん罹患の増加傾向が今後も継続すれば、わが
31 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。

32 (2) 対象疾病の治療法

33 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
34 宮頸がん等がある。子宮頸部上皮内病変および初期の子宮頸がんはほぼ無
35 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
36

1 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
2 多種多様である。子宮頸部上皮内病変のうち、cervical intraepithelial
3 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
4 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
5 異形成および上皮内がんに対応する段階では、浸潤がんの除外診断を兼ね
6 た子宮頸部円錐切除術が行われる。LEEP (loop electrosurgical excision
7 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
8 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
9 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
10 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
11 ない。さらに冷凍凝固やレーザー蒸散法では、術前に確認された病変以上
12 の高度病変が潜在していた場合に最終診断ができないという問題点がある。

13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 術以上の規模の手術が行われる¹⁾。組織型が腺がんの場合には、Ia 期 (微
21 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
22 うことが推奨されている。

23 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
24 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
25 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。

26 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
27 法よりも同時化学放射線療法が推奨されている。

28 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。
29 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
30 である Ia1 期の 5 年生存率は 95%以上²⁾、I 期全体では 70.3%、II 期 49.1%、
31 III 期 28.3%、IV 期 11.3%の 5 年生存率が報告されている³⁾。

32 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
33 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
34 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)
35 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；
36 持田製薬) が開発され使用されている。

1
2 2 予防接種の効果・目的・安全性等について
3

4 (1) 予防接種の効果について

5 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
6 いる HPV16 型および 18 型の感染予防を主目的としたもので、現在、HPV16
7 型、18 型の 2 種に対応する 2 価ワクチン（サーバリックス）と、HPV6 型、
8 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
9 予防できる 4 価ワクチン（ガーダシル）がある。いずれも世界 100 か国以上
10 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
11 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
12 にわたって筋肉内注射することにより、ワクチンに含まれる HPV 型に対す
13 る高い抗体価が得られることで、HPV 感染を予防できる。

14 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
15 検比較試験の成績は、これらのワクチンが HPV16/18 感染を防御し、HPV16/18
16 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
17 る（ファクトシート P15-16、ファクトシート追加編 P6-9 参照）。

18 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
19 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 HPV16/18
20 感染の頻度または HPV16/18 による CIN2/3+の頻度をみている。多くの試験
21 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、
22 HPV16/18 感染の有無を確認している。

23
24 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。

- 25 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
26 HPV16/18 の持続感染を防ぎ、CIN への進展を妨げる。当然、これらの
27 型による子宮頸がんを防ぐことが期待される。
- 28 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
29 が比較的弱い。従って、若年で性的活動が少なく未感染のうちに接種
30 する必要がある。
- 31 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
32 は自然感染よりも高いレベルを維持するが、それが HPV 感染を防御す
33 る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
34 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
35 後、追加接種が必要になるのかどうか検討が必要。
- 36 4. HPV16/18 以外のがん原性 HPV に起因する子宮頸がん及びその前駆病

1 変の長期予防効果は確立されていないものの、HPV31、HPV33、HPV45
2 の持続感染およびこれらの型による CIN2 以上の病変に対しての予防
3 効果を認めた海外の研究もみられる。

4 5. サーバリックスの国内での臨床試験は、まだ対象数も少ない上に追跡
5 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
6 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。

7 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
8 バーできる HPV16/18 がどれくらいの割合を占めているのか、そして
9 HPV16/18 以外の高リスク型 HPV による子宮頸がんおよび前がん病変
10 に対する交差防御がどの程度期待できるのかが問題となり、その見極
11 めが重要である。

12 13 (2) この予防接種の目的について

14 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
15 及びそ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
16 の、集団における感染蔓延防止の効果は保証されていない。本ワクチン
17 の接種の目的は、子宮頸がんによる罹患者や死亡者の発生をできる限り
18 減らすことであり、今後集団防衛に係る影響は知見を重ねる必要がある。

19 20 (3) 予防接種の安全性について

21 HPV ワクチンは蛋白質サブユニットワクチンであり、ウイルス DNA を含
22 まないため感染性がなく、また主たる副反応は局所の疼痛・発赤・腫張
23 であり、さらに、ワクチン接種による不妊などへの悪影響はないと推定
24 されており、HPV ワクチン固有の重篤な全身性反応は少ないと考えられる。
25 しかし、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
26 とともに、稀に起こりうる全身性の副反応に対する適切な対応が重要で
27 ある。

28 29 (4) 医療経済的評価について

30 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
31 おり、その多くは、HPV ワクチンを接種しない場合および接種した場合に
32 おける将来の子宮頸がんの罹患者率や死亡率をシミュレーションモデルに
33 より予測し、支払者の視点で、1 質調整生存年 (QALY) 獲得あたり費用を
34 算出したものである。これらの研究では、12 歳女子全員への接種は概ね
35 費用対効果に優れるとの結果が得られている (ファクトシート追加編
36 P11-13 参照)。

1 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
2 俊也）が定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、
3 わが国における13歳～16歳の女子へのワクチン接種は費用対効果が良好
4 であるとの結果が得られている（ファクトシート追加編 P13-16 参照）。
5

6 3 予防接種の実施について 7

8 (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

9 将来、我が国の全人口レベルでの子宮頸がん罹患率および死亡者を減
10 少させるためには、推奨接種対象の女性に対して100%に近い接種率が求
11 められる。
12

13 (2) ワクチンは導入可能か 14

15 ①供給状況

16 平成22年度のサーバリックスの供給予定は130万本程度であり、平
17 成22年10月時点では不足していない。また、企業によると、平成23
18 年度については、接種状況等によるが、年間400万本程度までは供給可
19 能とのことである。
20

21 ②勧奨される具体的な接種スケジュール等 22

23 ア 接種対象者及び接種方法

24 HPVワクチンは、中1から高1（又は中1から高1相当の年齢）ま
25 での期間を標準的な接種期間として、3回接種する。特に、中1（又
26 は中1相当の年齢）の間に3回接種することを推奨する。

27 標準的な接種期間にある年齢において、未だ本邦においてHPVワク
28 チンが販売されていなかったなどの理由によりワクチン接種を行わ
29 なかった者に対し、接種機会を公平に確保するため、キャッチアップ
30 接種の機会の確保が必要であるが、20歳以上の者に対しては、HPVワ
31 クチン接種よりも子宮頸がん検診受診を優先すべきである。

32 接種間隔は、サーバリックスについては、通常、0、1、6ヶ月後と
33 し、上腕の三頭筋部に筋肉内注射する。なお、日本産婦人科医会が2010
34 年3月発行した「子宮頸がん予防ワクチン接種の手引き」においては、
35 ワクチンの接種時期を変更せざるを得ない場合、初回と2回目のワク
36 チン接種の間には最低4週間の間隔を置き、2回目と3回目のワクチ

1 ン接種の間には最低 16 週間を置くことが推奨されている。

2 なお、他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
3 受けた者は、通常、27 日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受け
4 た者は、通常、6 日以上間隔をおいて接種する。

5
6 イ 接種方式

7 個別接種を原則とする。

8 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
9 集団接種によることも差し支えない。なお、市区町村長は、学校施設
10 等を利用して予防接種を行う場合は、市区町村教育委員会等関係機関
11 と緊密な連携を図り実施する必要がある。

12
13 ウ 接種時の注意

14 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
15 勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、
16 副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、
17 注意して接種する。

- 18 1. 血小板減少症や凝固障害を有する者
- 19 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
20 基礎疾患を有する者
- 21 3. 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者
- 22 4. 過去に痙攣の既往がある者
- 23 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
24 疫不全症の者がいる者
- 25 6. 妊婦または妊娠している可能性のある婦人

26
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
28 ることがあるので、接種後 30 分程度は被接種者を座らせる等して状
29 態を観察することが望ましい。

30
31 エ 保護者等への情報提供

32 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
33 スに関する感染経路を含めた基本的な基礎情報、当該ワクチンの有効
34 性や副反応等、及び将来の子宮頸がん検診の有用性と受診勧奨等に関
35 して、十分な情報提供を行うこと。

1 (3) 実施する際の留意点

3 ①実施に当たっての安全性に関する留意点

4 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
5 いて十分な注意が必要であり、接種前に十分な問診を行い、また接種
6 を実施する場合には、接種後 30 分の観察を徹底し、またアナフィラキ
7 シー様症状など重篤な副反応に対して適切な処置が行えるよう準備が
8 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
10 ことが推奨されている。なお、授乳婦に関しては、有益性がある場合
11 のみとされている。

13 ②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

15 ア ワクチン接種年齢が中学 3 年生未満の場合

16 HPV ワクチン接種実施対象を、中学 3 年生未満にする場合には、HPV
17 ワクチン接種を行う理由を HPV の性感染予防として説明するのは困難
18 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さえ知ら
19 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
20 施の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
21 為の意味を知らない女子生徒は 17.1%）、第二に、小学校学習指導要
22 領及び中学校学習指導要領（いずれも平成 20 年 3 月告示）には、中
23 学 3 年生未満の生徒に対する指導内容の中に、性感染症に関する項目
24 が存在しないからである（性感染症については中学 3 年生で扱うもの
25 とすると指導学年が明記されている）。したがって、中学 3 年生未満
26 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、
27 HPV の性感染予防の観点からではなく、病原体がもとになって起こる
28 病気の予防という観点から説明する方が、実施可能性が高いと考えら
29 れる。その際、子宮頸がんの発生原因も含めた保護者への説明は十分
30 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
31 ある。

33 イ ワクチン接種年齢が中学 3 年生以上の場合

34 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
35 小学校学習指導要領（平成 20 年 3 月告示、第 2 章第 7 節、第 5 章）、高
36 等学校学習指導要領（平成 21 年 3 月告示、第 5 章）において、中学

1 校3年生および高校生に対しては、性感染症の主な感染経路、予防に
2 も触れることと記されているため、HPV ワクチン接種の理由を、子宮
3 頸がん予防とその背景となる発がん性 HPV の性感染予防の観点から説
4 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。
5 しかしながら、一般に性感染症患者に対する社会の差別偏見意識は根
6 強く、今回の HPV ワクチンに関する指導内容によっては子宮頸がん患
7 者への差別偏見を生じる懸念も否めない。加えて 1999 年に解禁され
8 た経口避妊薬に対しても、平成 22 年度に実施した高校 2 年生に対す
9 る全国調査（男子 6313 人、女子 6454 人、30 都道府県 74 校が参加）
10 によれば、「（経口避妊薬）ピルは HIV や性感染症の予防にならない」
11 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
12 ど、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
13 上のことから、HPV 予防ワクチンに関する教育に際しては、①子宮頸
14 がん患者に対する差別偏見が生じないように指導内容について患者
15 団体等と十分な事前協議が必要であること、②このワクチンは全ての
16 性感染症を予防するものではなく、かつ全ての HPV 感染が予防されな
17 い場合もありうることを明確にする必要があること、③ゆえに予防接
18 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
19 せる必要があること、に留意する必要がある。

20

1 4 総合的な評価

2
3 (1) 結論

4 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
5 ついて評価・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
6 えた結果、実施に当たって以下に示す点を留意の上、我が国における HPV
7 ワクチンの定期的な接種を推進する必要があると考える。

8
9 (2) 検討すべき課題

10 ワクチンの HPV 感染予防効果は 100%ではないこと、ワクチンに含有され
11 る HPV 型以外の HPV 感染の可能性があること、また HPV ワクチンを接種し
12 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ているものの、
13 実際に達成されたという証拠は未だないことから、罹患率・死亡率の減少
14 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制で行うべ
15 きである。WHO は 2006 年の Preparing for the introduction of HPV vaccines
16 policy and programme guidance for countries. において、HPV ワクチン導
17 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
18 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
19 モニタリングを行うことを提唱している。したがって、わが国においても
20 HPV ワクチンの効果判定という視点から、がん登録はもとより、検診制度の
21 なかでの前がん病変の把握・集計の実施について検討を行うことを推奨す
22 る。

23

1 参考文献

- 2 1. 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
3 京，2007.
- 4 2. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U,
5 Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the
6 cervix uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment
7 in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006;
8 95 :S43-103.
- 9 3. 日本産科婦人科学会腫瘍委員会報告．日産婦誌．2009；61(12):
10 2160-2180.

11

12 作成担当者

13 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会

14 ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン作業チーム

15 青木 大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科学 教授

16 池田 俊也 国際医療福祉大学薬学部 教授

17 木原 雅子 京都大学大学院医学研究科 准教授

18 柊元 巖 国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター 室長

19 小西 郁生 京都大学大学院婦人科学産科学 教授

20 多田 有希 国立感染症研究所感染症情報センター 室長

21 福島 若葉 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 講師

22 森内 浩幸 長崎大学小児科学 教授

23

(五十音順)

24