

1 子宮頸がんの予防対策として、我が国で1982年の老人保健法制定により  
 2 国からの公費補助を受ける形で導入された子宮頸部のがん検診と、治療成  
 3 績の向上により、子宮頸がんによる死亡率はこの30年間で著しく減少した  
 4 (図9)。しかし、欧米と比較して子宮頸部のがん検診受診率は約20%と低  
 5 く(図10)、米国・英国と比較すると死亡率の低下は横ばい状態となっ  
 6 ている(図11)。

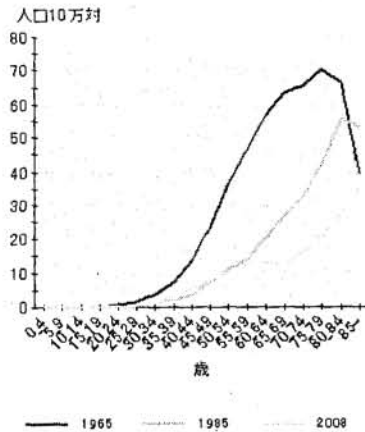


図9 年齢階級別子宮頸がん死亡率推移  
(国立がんセンターがん対策情報センター)

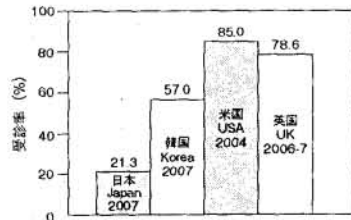


図10 子宮頸部のがん検診受診率の国際比較  
(国立がんセンターがん対策情報センター)

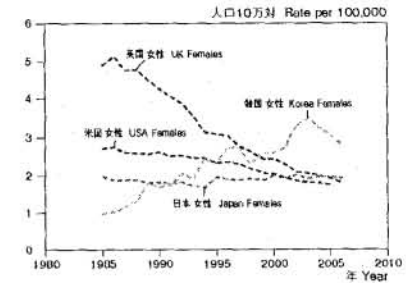


図11 子宮頸がん死亡率の国際比較  
(国立がんセンターがん対策情報センター)

### ③ HPV 遺伝子型の分布

#### (ア) 海外での分布

海外の子宮頸がん(25カ国、3607例)で検出されるHPV遺伝子型を、PCR法で調べた症例対照研究<sup>3)</sup>では、96%の検体でHPV DNAが検出され、HPVの検出頻度は上位から、HPV16、18、45、31、33、52、58、35、59、56、39、51、73、68、66であった。HPV16/HPV18は全体の約70%を占めた。また、世界の地域別に子宮頸がんのHPV型分布を調べたメタアナリシス<sup>19)</sup>では、HPV16(46-63%)とHPV18(10-14%)が共通して上位を占めたが、それ以外の型には地域間で違いが認められ、特にアジアではHPV58(6%)とHPV52(4%)の頻度が他地域より高かった。

#### (イ) 我が国での分布

我が国の子宮頸部細胞診正常女性(3249例)と子宮頸がん患者(356例)を対象にした、PCR/シーケンシング法によるHPV遺伝子型の調査<sup>20)</sup>では、HPV陽性率は細胞診正常女性では10.2%、子宮頸がん患者では87.4%であった。HPV型別の頻度は、細胞診正常女性では上位からHPV52(12.0%)、HPV51(8.4%)、HPV35(8.1%)であり、子宮頸がん患者では上位からHPV16(42.4%)、HPV33(9.0%)、HPV58(8.0%)、HPV18(7.7%)、HPV52(7.1%)であった(図12)。なお同グループの別の報告<sup>21)</sup>では、CIN患者でのHPV陽性率は76.1%、HPV型別の頻度は上位からHPV16(17.5%)、HPV52(15.0%)、HPV51(11.0%)、HPV31(6.3%)、HPV58(3.8%)であった。

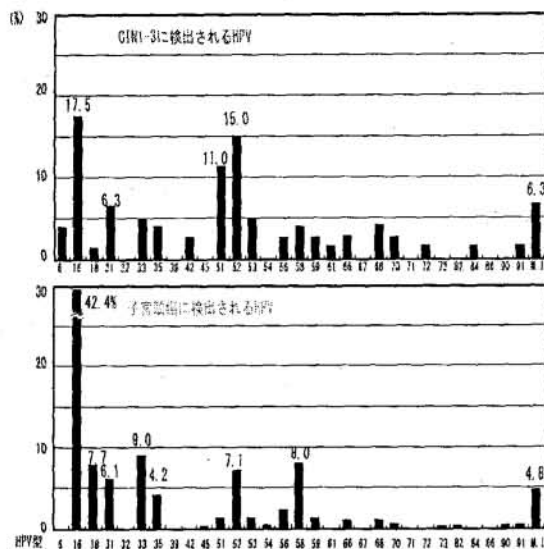


図12 日本のCIN患者と子宮頸がん患者に検出されるHPV遺伝子型分布<sup>20, 21)</sup>

PCR/制限酵素消化断片多型法を用いた報告<sup>22)</sup>では、細胞診正常女性(1517例)、CIN患者(CIN1:318例、CIN2/3:307例)、子宮頸部浸潤がん(140例)を対象にHPV型別頻度を調査し、HPV陽性率は細胞診正常女性で22.5%、CIN1患者で88.3%、CIN2/3患者で94.8%、浸潤がん患者で93.4%であった。HPV型別の頻度は、浸潤がんから上位からHPV16(40.5%)、HPV18(24.4%)、HPV52(8.4%)、HPV58(3.1%)、HPV33(3.1%)であった。

サザンブロッティング法を用いた子宮頸部扁平上皮がん(294例)でのHPV型調査<sup>23)</sup>では、上位からHPV16(31.3%)、HPV58(10.9%)、HPV52(8.2%)、HPV31(2.7%)であった。この報告では子宮頸部腺がんが含まれていないためHPV18の頻度が低い(0.1%)。

我が国の子宮頸がん検出されるHPV型別分布は、報告ごとに成績が異なっている。現在のHPVワクチンの対象となっているHPV16/HPV18の割合には50-70%の幅がある。PCRによる核酸増幅過程を含む診断手法で信頼される成績を得るには、試薬や器具のバリデーションが不可欠であるが、これらの調査を行った大学施設等が診断ラボの基準を満たしているかどうか不明である。

2006年にWHOは、HPV実験室診断法を標準化するためのラボラトリーネットワークを構築して、HPVタイピング方法の標準化を進めている。感度と特異性が明確な標準方法を用いることで、国際的に比較可能なHPV型別分布のデータが、今後得られることが期待される。

## 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

### (1) 感染症対策としての観点

海外での臨床試験の成績から、HPV感染予防ワクチンはHPV16/HPV18の感染を防御して、HPV16/HPV18が関連する子宮頸部前がん病変(CIN2/3)および子宮頸がん(扁平上皮がん、腺がん)の発生を予防し、子宮頸がん患者数・死亡数を減少させると考えられている。近年、我が国の20-30歳代の女性における子宮頸がんの罹患率および死亡率が増加傾向にあることから、思春期前の女兒へのHPVワクチンの接種促進を求める声が上がっている。一方、HPV感染から子宮頸がん発生まで10年以上が必要であり、海外でHPVワクチンの接種が開始されたのが2006年であることから、実際にHPVワクチン導入が全人口レベルでの子宮頸がん患者・死亡者の減少につながるかは、今後の長期に渡る調査・検証が必要である。

水痘や麻疹等は、感染局所で一時増殖したウイルスが血流を介して全身に広がり、さまざまな臓器で増殖し、感染者が発症する。治療すれば体内からウイルスは一扫され、強い病後免疫が残る。これらのウイルスに対するワクチンによって、ヒトに予め免疫記憶を与えておけば、一時増殖に呼応して速やかに免疫系が立ち上がり、ウイルスの全身への拡大を止めて発症を防ぐ。一方、HPVは感染すると一時増殖を経ずに潜伏・持続感染の状態となるので、ワクチンで誘導された抗体は常に生殖器粘膜に存在して、感染を防がなければならない。つまり、多くのウイルスワクチンが発症予防をめざすのに対し、HPVワクチンは感染予防をめざす。従って、ワクチンによって誘導された抗HPV抗体のレベルが長期間維持されることが重要である。血清中の抗HPV抗体が生殖器粘膜に滲出することでHPV感染を阻害すると考えられているが、接種から20-30年後の40-50歳代の女性での抗HPV抗体の滲出状態も含めて、感染防御に必要な抗体のレベルは現時点では不明である。血中のHPV抗体価の推移をモデリング法により推定することで、二価ワクチンで最低20年間<sup>24)</sup>、四価ワクチンで30年間<sup>25)</sup>の抗体価の維持が推定されているが、実際の接種から5-7年しか経過していないことから、有効な抗体価と継続期間についてデータが得られるのはこれからである。

### (2) 公共経済学的な観点

費用対効果分析には、ワクチンによる免疫維持期間が重要な因子となる。この因子が明らかでないため、正確な解析は難しいが、これまでの調査期間の抗体減衰度から推定して、10年以上の効果があるとの前提で計算されている。

海外での費用対効果分析では、12歳女兒での定期接種と18歳までのキャッチアップ接種を組み合わせることが、英国では最も費用対効果が高いと報告されている<sup>26)</sup>。また米国での解析では、12歳女兒での接種のみで\$43,600/QALY (quality-adjusted life year)、12歳女兒での接種および18歳までのキャッチアップ接種で\$97,300/QALYが見積もられている<sup>27)</sup>。

海外での子宮頸がんでのHPV16/HPV18の検出率70%を用いて、我が国でのHPVワクチン導入の費用対効果を数学的モデルで試算した結果では、12歳女

1 子全員にワクチン接種した場合（ワクチン費用を 36,000 円/1 人と仮定）、  
2 子宮頸がんの罹患率・死亡率が約 70%減少し、増分費用効果比 180 万円/QALY  
3 が見積もられている<sup>29)</sup>。

4 しかし、我が国の子宮がん罹患患者数および死亡数のデータには、子宮頸  
5 がんか子宮体がんかが不明のがんが含まれており、正確な子宮頸がんの罹患  
6 患者数および死亡数は把握されていない。また、子宮頸がんに検出される  
7 HPV16/HPV18 の正確な割合も確定していない。そのため現時点では我が国での  
8 HPV ワクチン導入の費用対効果の正確な評価は難しい。

### 10 (3) 各国の状況

11 WHO は 2009 年 4 月の position paper<sup>29)</sup>において、発展途上国を含めた世界  
12 全体での HPV ワクチンの使用を推奨し、国のワクチン接種プログラムに導入  
13 すること、およびその財政的基盤を作ることの重要性を強調している。また  
14 WHO は、各国の政策立案者に向けた HPV ワクチン導入のためのガイドラインを  
15 示している<sup>13)</sup>。

## 18 3. ワクチン製剤の現状と安全性

### 19 (1) 2 の目的が達成できるワクチンの種類、開発状況

20 2010 年 5 月の時点で、世界で使用されている HPV 感染予防ワクチンには、  
21 二価ワクチンと四価ワクチンがあり、両者とも組換え DNA 技術を用いて HPV  
22 の L1 キヤプシド蛋白質を発現させ、ウイルス様粒子 (virus-like particles:  
23 VLP) に再構成したものを抗原として用いている。VLP にはウイルス DNA は含  
24 まれていないので、ワクチン自体には感染性はない。ワクチンは感染予防を  
25 目的とするもので、既感染者から HPV を排除する効果は認められない。

26 二価ワクチンは製品名「サーバリックス」(グラクソ・スミスクライン社)  
27 で、我が国で 2009 年 10 月に承認され、12 月から販売が開始されている。パ  
28 キュロウイルス/昆虫細胞で発現・精製した HPV16/18 の VLP を抗原としてい  
29 る。一回接種量 (0.5 mL) 中に、HPV16 VLP 20 μg、HPV18 VLP 20 μg、モノ  
30 フォスフォルリピッド A 50 μg および水酸化アルミニウム 500 μg を含む。  
31 チメロサルや抗生物質、安定化剤は含まない。モノフォスフォルリピッ  
32 ド A は、サルモネラ菌細胞壁成分のリポポリサッカライドから加水分解にて  
33 調整した新規アジュバントである。我が国では 10 歳以上の女性が接種対象で、  
34 0, 1, 6 ヶ月の三回、筋肉内接種する。

35 四価ワクチンは製品名「ガーダシル」(メルク社/万有製薬)で、我が国で  
36 は 2010 年 5 月の時点で承認されていない。酵母細胞で発現・精製した  
37 HPV6/11/16/18 の VLP を抗原としている。一回接種量 (0.5 mL) 中に、HPV6 VLP  
38 20 μg、HPV11 VLP 40 μg、HPV16 VLP 40 μg、HPV18 VLP 20 μg、およびアル  
39 ミニウム 225 μg を含む。チメロサルや抗生物質、安定化剤は含まない。  
40 HPV6/11 VLP を含むことで、尖圭コンジローマに対する予防効果もある。米国  
41 では 9-26 歳の女性が接種対象で、0, 2, 6 ヶ月の三回、筋肉内接種する。

42 サーバリックスとガーダシルはともに、一回使用量 (0.5 mL) が充填され

1 たシリンジとして供給され、2-8℃の冷蔵保存 (凍結不可)、これまでに世界  
2 100 以上で承認・販売されている。

### 4 (2) 製剤としての特性、安全性、副作用、有効性、抗体持続時間、接種スケ 5 ジュール (国外のケース)、キャッチアップの必要性等

#### 6 ① 海外での有効性評価

7 HPV 感染から子宮頸がんの発生まで 10 年以上かかることと、発がんをエン  
8 ドポイントとするのは倫理上の問題があるため、ワクチンの有効性を検  
9 討する臨床試験は前がん病変 (CIN2、CIN3) の発生をエンドポイントとし  
10 て実施された。大規模な第三相無作為化二重盲検試験が、ガーダシル (15-26  
11 歳の 12167 人)、サーバリックス (15-25 歳の 18644 人) を対象に行われた。  
12 ワクチンに含まれる HPV 型の未感染女性に対して 1 回目の接種から 36 ヶ月  
13 の時点で、ワクチン投与群とプラセボ投与群とを比較して、HPV16/18 によ  
14 る CIN2 に対して 100%、CIN3 に対して 97%、上皮内腺がん (AIS) に対して  
15 100%の予防効果が認められた (ガーダシル、表 1)<sup>30)</sup>。また 1 回目の接種か  
16 ら 34.9 ヶ月の時点で、HPV16/18 による CIN2 以上の病変に対して 98.1%、  
17 CIN3 以上の病変に対して 100%の予防効果が認められた (サーバリックス、  
18 表 2)<sup>31)</sup>。

20 表 1 ガーダシルの有効性試験<sup>30)</sup>

	N	n	有効性 (95%信頼区間)
HPV16/18 による CIN2	ワクチン群	5,305	0
	プラセボ群	5,260	28
HPV16/18 による CIN3	ワクチン群	5,305	1
	プラセボ群	5,260	29
HPV16/18 による AIS	ワクチン群	5,305	0
	プラセボ群	5,260	1

31 表 2 サーバリックスの有効性試験<sup>31)</sup>

	N	n	有効性 (95%信頼区間)
HPV16/18 による CIN2+	ワクチン群	7,344	1
	プラセボ群	7,312	53
HPV16/18 による CIN3+	ワクチン群	7,344	0
	プラセボ群	7,312	8

39 さらに上の年齢層の HPV 未感染女性 (24-45 歳、3819 人) を対象にした  
40 臨床試験では、ワクチン投与群とプラセボ投与群とを比較して、  
41 HPV6/11/16/18 の持続感染および子宮頸部病変に対して 90.5% (95%信頼区  
42 間 73.7-97.5) の予防効果が認められた (ガーダシル)<sup>32)</sup>。16-23 歳と比較  
43 して、これらの年齢層の女性はワクチン接種による抗 HPV 抗体産生が若干  
44 低い、ワクチン接種は HPV 感染防御に有効と考えられる。

45 一方、HPV16/18 既感染女性 (18-25 歳、2189 人) に対してサーバリッ  
46 スを接種した臨床試験では、接種後 6、12 ヶ月の時点の HPV DNA の検出頻