

度はワクチン投与群とプラセボ投与群とで差がなく、HPV ワクチンにはウイルスを排除する効果がないことが示された<sup>10)</sup>。

## ② 有効性の持続期間

HPV に対する感染防御機構は中和抗体による液性免疫が主と考えられている。どちらのワクチンも、ワクチンに含まれる HPV 型の未感染女性に3回接種することで、ほぼ全ての女性で血清中の抗 HPV IgG 抗体が陽性になる。これまでの臨床試験では、3回接種後に上昇した抗 HPV 抗体価は徐々に減少し、5-6.4 年後まで維持される<sup>33, 34)</sup>。さらに長期に渡る抗体価の推移は不明である。また、9-14 歳の若い女性の方が、それより上の年齢層の女性 (15-26 歳) よりも抗体産生応答が高いとされるが、その理由はわからない。子宮頸部粘液中に血清 IgG が滲出することで感染防御されると考えられるが、HPV 感染阻害に必要な血中の抗 HPV 抗体価については不明である。

ワクチン接種の長期に渡る効果をフォローアップした報告では、ワクチン型 HPV の未感染女性 (16-23 歳、552 人) への接種から5年の時点で、HPV6/11/16/18 による CIN1-3 とコンジローマに対して 95.8% (95%信頼区間 83.8-99.5) の予防効果が示された (ガーダシル)<sup>35)</sup>。またワクチン型の未感染女性 (15-25 歳、1113 人) への接種から6.4年の時点で、HPV16/18 の新規感染に対して 95.3% (95%信頼区間 87.4-98.7)、HPV16/18 の持続感染 (12ヶ月間隔で同じ HPV DNA が検出) に対して 100% (95%信頼区間 81.8-100)、HPV16/18 による CIN2 以上の病変に対して 100% (95%信頼区間 51.3-100) の予防効果が認められた (サーバリックス)<sup>36)</sup>。これらの成績から、接種から少なくとも5-6.4年後までは、ワクチン型 HPV による子宮頸部前がん病変の発生を予防する効果が持続すると考えられる。

## ③ 我が国での有効性評価

サーバリックスを用いた我が国での第二相無作為化二重盲検試験 (20-25 歳、1040 人) の中間解析<sup>35)</sup>では、最初の接種から13.6ヶ月の時点で、ワクチン投与群ではプラセボ投与群と比較して、HPV16/18 の持続感染 (6ヶ月間隔で同じ型の HPV DNA が検出) に対する 100% (99%信頼区間 20.5-100) の予防効果が認められた。また、ワクチン三回目接種から6ヶ月の時点で、ワクチン投与群で自然感染時の97倍 (HPV16)、60倍 (HPV18) の血中抗 HPV 抗体価が検出されている。

## ④ ワクチン型以外に対する効果

ワクチンに含まれる型以外の HPV に対するクロスプロテクションについては、HPV31 と HPV45 に対するある程度の感染予防効果がサーバリックス<sup>35)</sup>及びガーダシル<sup>38)</sup>で報告されている。しかし一般に L1 VLP による免疫で得られる抗 HPV 抗体は型特異性が高いことから、クロスプロテクションの正確な評価には、今後の長期的な臨床試験の成績が必要である。第二世代の HPV ワクチンの候補として、HPV のもう一つのキャプシド蛋白質であり、型共通エピトープを持つ L2 蛋白質を抗原とした型共通ワクチンの開発が、

海外および我が国で進められている。

## ⑤ 副反応

HPV ワクチンに含まれる VLP は非感染性の蛋白質抗原であり、その安全性は B 型肝炎ワクチンなどの蛋白質サブユニットワクチンと同等と推定される<sup>39)</sup>。米国 CDC によるガーダシルの市販後副作用調査報告<sup>40)</sup>では、2006 年6月から2008年12月までの2,300万回の接種から772件の副作用情報が得られ、失神、接種部位の局所反応、めまい、吐き気、頭痛などが報告されているが、これらの副作用はバックグラウンドレベルと同等であると結論されている。我が国でのサーバリックスの臨床試験では、A 型肝炎ワクチン接種のプラセボ群と比較して、局所反応 (疼痛、発赤、腫脹)、関節痛、疲労感、頭痛、筋肉痛が報告されているが、重篤な副作用は認められない<sup>41)</sup>。

## ⑥ 接種スケジュール

HPV ワクチンは性交渉を開始する前の女兒を接種対象としており、多くの国で10-14歳の女性を優先的な接種推奨年齢としている。幾つかの国では、この年齢を過ぎた女性に対してもキャッチアップ接種を推奨している。米国 ACIP (the Advisory Committee on Immunization Practices) のガーダシルに対するリコメンデーション<sup>42)</sup>では、11-12歳の女兒が定期接種対象として推奨され、13-26歳の未接種者がキャッチアップ接種対象として位置づけられている。またその中で、HPV ワクチン接種は子宮頸がん細胞診に置き換わるものではなく、ワクチン被接種者も引き続き細胞診スクリーニングを行う必要があることが示されている。

海外ではガーダシルは26カ国 (2010年5月28日現在)、サーバリックスは欧米を中心に26カ国 (アジアではマレーシア) で、接種が公費負担されている。

我が国では、日本産婦人科学会、日本小児科学会、日本婦人科腫瘍学会、日本産婦人科医会などから、11-14歳の女兒での接種が推奨されている。また15-45歳の女性が次の接種対象として推奨されている。

## (3) 需要と供給の見込み

### ① 供給について

製造販売業者によると、2009年度国家検定合格数量は、53.3万シリンジである。

### ② 需要について

需要量については、接種対象者や接種スケジュール等を踏まえ、今後検討が必要である。

1 参考文献

- 2  
3 1. de Villiers, E.M., et al., Classification of papillomaviruses.  
4 Virology, 2004. 324(1): p. 17-27.  
5 2. Munoz, N., et al., Epidemiologic classification of human  
6 papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med,  
7 2003. 348(6): p. 518-527.  
8 3. Munoz, N., et al., Against which human papillomavirus types shall  
9 we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer,  
10 2004. 111(2): p. 278-285.  
11 4. Parkin, D.M. and F. Bray, Chapter 2: The burden of HPV-related cancers.  
12 Vaccine, 2006. 24 Suppl 3: p. S3/11-25.  
13 5. zur Hausen, H., Papillomaviruses and cancer: from basic studies to  
14 clinical application. Nat Rev Cancer, 2002. 2(5): p. 342-350.  
15 6. Baseman, J.G. and L.A. Koutsky, The epidemiology of human  
16 papillomavirus infections. J Clin Virol, 2005. 32 Suppl 1: p. S16-24.  
17 7. Castle, P.E., et al., Human papillomavirus prevalence in women who  
18 have and have not undergone hysterectomies. J Infect Dis, 2006.  
19 194(12): p. 1702-1705.  
20 8. Moscicki, A.B., et al., Regression of low-grade squamous  
21 intra-epithelial lesions in young women. Lancet, 2004. 364(9446):  
22 p. 1678-1683.  
23 9. Herrero, R., et al., Population-based study of human papillomavirus  
24 infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. J Natl Cancer  
25 Inst, 2000. 92(6): p. 464-474.  
26 10. Hildesheim, A., et al., Effect of human papillomavirus 16/18 L1  
27 viruslike particle vaccine among young women with preexisting  
28 infection: a randomized trial. JAMA, 2007. 298(7): p. 743-753.  
29 11. Woodman, C.B., S.I. Collins, and L.S. Young, The natural history of  
30 cervical HPV infection: unresolved issues. Nat Rev Cancer, 2007.  
31 7(1): p. 11-22.  
32 12. Ochi, H., et al., Neutralizing antibodies against human  
33 papillomavirus types 16, 18, 31, 52, and 58 in serum samples from  
34 women in Japan with low-grade cervical intraepithelial neoplasia.  
35 Clin Vaccine Immunol, 2008. 15(10): p. 1536-1540.  
36 13. Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines - key  
37 points for policy-makers and health professionals. WHO/RHR/08.14  
38 Geneva, Switzerland: WHO Press, 2007.  
39 14. 全国がん罹患モニタリング集計 (2005年罹患数・率報告)。  
40 15. Vinh-Hung, V., et al., Prognostic value of histopathology and trends  
41 in cervical cancer: a SEER population study. BMC Cancer, 2007. 7:  
42 p. 164.

- 1 16. 岡部信彦他, 感染症発生動向調査から見たわが国の STD の動向. 厚生労働  
2 科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 「性感染症の効果的な  
3 蔓延防止に関する研究」(研究代表者 小野寺昭一) 平成 21 年度総括研  
4 究報告書, 17-42.  
5 17. 永井正規他, 厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 「国  
6 際的な感染症情報の収集・分析、提供機能および我が国の感染症サーベ  
7 イランスシステムの改善・強化に関する研究」(研究代表者 谷口清州)  
8 平成 21 年度 総括・分担研究報告書, p43-60.  
9 18. 人口動態統計 (2008 年)。  
10 19. Clifford, G.M., et al., Human papillomavirus types in invasive  
11 cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br J Cancer, 2003. 88(1):  
12 p. 63-73.  
13 20. Asato, T., et al., A large case-control study of cervical cancer risk  
14 associated with human papillomavirus infection in Japan, by  
15 nucleotide sequencing-based genotyping. J Infect Dis, 2004. 189(10):  
16 p. 1829-1832.  
17 21. 前濱俊之他, 日本婦人科腫瘍学会雑誌, 2007. 25(2): p. 92-97.  
18 22. Onuki, M., et al., Human papillomavirus infections among Japanese  
19 women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical  
20 cancer. Cancer Sci, 2009. 100(7): p. 1312-1316.  
21 23. Matsukura, T. and M. Sugase, Human papillomavirus genomes in squamous  
22 cell carcinomas of the uterine cervix. Virology, 2004. 324(2): p.  
23 439-449.  
24 24. David, M.P., et al., Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18  
25 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical  
26 cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. Gynecol  
27 Oncol, 2009. 115(3 Suppl): p. S1-6.  
28 25. Fraser, C., et al., Modeling the long-term antibody response of a  
29 human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16  
30 prophylactic vaccine. Vaccine, 2007. 25(21): p. 4324-4333.  
31 26. Jit, M., Y.H. Choi, and W.J. Edmunds, Economic evaluation of human  
32 papillomavirus vaccination in the United Kingdom. BMJ, 2008. 337:  
33 p. a769.  
34 27. Kim, J.J. and S.J. Goldie, Health and economic implications of HPV  
35 vaccination in the United States. N Engl J Med, 2008. 359(8): p.  
36 821-832.  
37 28. Konno, R., et al., Cost-effectiveness analysis of prophylactic  
38 cervical cancer vaccination in Japanese women. Int J Gynecol Cancer,  
39 2010. 20(3): p. 385-392.  
40 29. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol  
41 Rec, 2009. 84(15): p. 118-131.  
42 30. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent

1 high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*, 2007. 356(19): p.  
2 1915-1927.

3 31. Paavonen, J., et al., Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18  
4 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer  
5 caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a  
6 double-blind, randomised study in young women. *Lancet*, 2009.  
7 374(9686): p. 301-314.

8 32. Munoz, N., et al., Safety, immunogenicity, and efficacy of  
9 quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant  
10 vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial.  
11 *Lancet*, 2009. 373(9679): p. 1949-1957.

12 33. Villa, L.L., et al., High sustained efficacy of a prophylactic  
13 quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like  
14 particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*, 2006.  
15 95(11): p. 1459-1466.

16 34. Romanowski, B., et al., Sustained efficacy and immunogenicity of the  
17 human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis  
18 of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*,  
19 2009. 374(9706): p. 1975-1985.

20 35. Konno, R., et al., Efficacy of human papillomavirus 16/18  
21 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years:  
22 interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled  
23 trial. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. 20(3): p. 404-410.

24 36. Harper, D.M., et al., Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent  
25 L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types  
26 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 2006.  
27 367(9518): p. 1247-1255.

28 37. Paavonen, J., et al., Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent  
29 L1 virus-like-particle vaccine against infection with human  
30 papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis  
31 of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*,  
32 2007. 369(9580): p. 2161-2170.

33 38. Brown, D.R., et al., The impact of quadrivalent human papillomavirus  
34 (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on  
35 infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in  
36 generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis*, 2009.  
37 199(7): p. 926-935.

38 39. Schiller, J.T., et al., An update of prophylactic human  
39 papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results.  
40 *Vaccine*, 2008. 26 Suppl 10: p. K53-61.

41 40. Slade, B.A., et al., Postlicensure safety surveillance for  
42 quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*, 2009.

1 302(7): p. 750-757.

2 41. Konno, R., et al., Immunogenicity, reactogenicity, and safety of  
3 human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese  
4 women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized  
5 controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. 19(5): p.  
6 905-911.

7 42. Markowitz, L.E., et al., Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine:  
8 Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices  
9 (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 2007. 56(RR-2): p. 1-24.

10

11 <作成>

12 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター  
13 室長 終元 巖  
14 理化学研究所 新興・再興感染症研究ネットワーク推進センター  
15 チームリーダー 神田 忠仁

16

17 <協力>

18 国立感染症研究所 感染症情報センター  
19 室長 多田 有希  
20 予防接種推進専門協議会  
21