

ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンに関する  
ファクトシート  
(平成 22 年 7 月 7 日版)

国立感染症研究所

## 目次

1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 疾患の特性	2
① 臨床症状：潜伏期間、主症状、重篤度、合併症、後遺症等	
② 不顕性感染の割合	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
⑦ その他 (病原体の生態、免疫学等)	
(2) 我が国の疫学状況 (及び諸外国に於ける状況、国内との比較)・	5
① 患者数 (性年齢階級別、経年変化、地域分布等)	
② 死亡者数	
③ HPV 遺伝子型の分布	
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	13
(2) 公共経済学的な観点	13
(3) 各国の状況	14
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) 2の目的が達成できるワクチンの種類、開発状況	14
(2) 製剤としての特性、安全性、副作用、有効性、抗体持続時間、接種スケジュール (国外のケース)、キャッチアップの必要性等	15
① 海外での有効性評価	
② 有効性の持続時間	
③ 我が国での有効性評価	
④ ワクチン型以外に対する効果	
⑤ 副反応	
⑥ 接種スケジュール	
(3) 需要と供給の見込み	17
① 供給について	
② 需要について	

## 1. 対象疾患の基本的知見

### (1) 疾患の特性

ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) の感染は、子宮頸がん (扁平上皮がん、腺がん) 及びその前駆病変 [cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2 及び 3]、尖圭コンジローマ等の発症原因である。HPV ワクチンは、HPV 感染を予防することで、これらの疾患の発症を予防する。

#### ① 臨床症状：潜伏期間、主症状、重篤度、合併症、後遺症等

パピローマウイルス科 (Papillomaviridae) には、約 8,000 塩基対の環状 DNA をゲノムとする直径 50-55 nm の小型ウイルスが属している。ほ乳類を宿主とする様々なウイルスがあり、宿主の名前をつけてヒトパピローマウイルスのように名付けられている。宿主域は厳格で、HPV はヒト以外の動物に感染しない。主要キャプシド (L1) 遺伝子の塩基配列の相同性に基づいて、これまでに 100 以上の遺伝子型に分類されている<sup>1)</sup>。約 40 種の遺伝子型は粘膜の病変から、60 種は皮膚の病変から分離され、それぞれ粘膜型 HPV、皮膚型 HPV と呼ばれる。

粘膜型のうち少なくとも 15 種 (HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73、82) は子宮頸がんから DNA が検出され、高リスク型 HPV と呼ばれている<sup>2)</sup>。高リスク型 HPV のうち、HPV16/HPV18 が海外の約 70% の子宮頸がん発生に関わっていると推定されている<sup>3)</sup>。また高リスク型 HPV 感染は、海外において少なくとも 90% の肛門がん、40% の膣がん・外陰部がん・陰茎がんに関わると推定されている<sup>4)</sup>。粘膜型 HPV のうち低リスク型 HPV (特に HPV6、11) は、男性・女性の生殖器にできる良性のいぼ (尖圭コンジローマ) の原因となる。

粘膜型 HPV は性行為を介して生じる表皮の微小なキズから、生殖器粘膜の基底細胞に侵入し、ゲノムが核内エピゾームとして維持される潜伏状態となる<sup>5)</sup>。感染細胞の分裂時にはゲノムも複製し、娘細胞に分配される。潜伏感染細胞が表皮形成の分化を始めると、分化終盤でウイルス増殖が起こる。子宮頸部の移行帯 (扁平上皮と円柱上皮が接する境界) は細胞増殖が速く、HPV の潜伏・持続感染が頸管部で起こると、HPV 増殖時に CIN1 と呼ばれる病変が生じる。CIN1 は大部分が自然に治癒するが、稀に HPV ゲノムが染色体に組み込まれた細胞が生じて、高い増殖能を持つことがある。このような異常細胞が上皮内で占める割合が上昇することで子宮頸がんの前駆病変 (CIN2、CIN3) が生じ、さらに悪性形質を獲得して基底膜から真皮へ浸潤すると浸潤がんに行進する。

一方、子宮頸部病変を HPV 増殖による一連の変化と捉えて、扁平上皮内病変 (squamous intraepithelial lesion: SIL) とする細胞診ベセスダシステムでは、病変の進行に応じて low-grade SIL (LSIL) と high-grade SIL (HSIL) に分類する。LSIL には HPV 増殖による細胞変化と CIN1 が相当し、HSIL には CIN2 及び 3 が相当する。

子宮頸がんでは、細胞 DNA へ組み込まれた高リスク型 HPV の E6/E7 がん遺伝子が恒常的に高発現している。E6 蛋白質は p53 蛋白質の分解を誘導し、E7 蛋白質は Rb 蛋白質の機能を阻害して、細胞の不死化をもたらすが、これ

だけでは細胞はがん化せず、子宮頸がん発生の必要条件となるが十分条件ではない。がん化するには、他の共役因子 (喫煙、HLA 型など) が関与すると考えられている。

初期の子宮頸がんでは通常ほとんど自覚症状がない。がんが進行すると不正性器出血、性行為の際の出血、異常な帯下などがみられる。

#### ② 不顕性感染の割合

海外においては性活動を行う女性の 50% 以上が、生涯で一度は HPV に感染すると推定されている<sup>6)</sup>。子宮摘出術を受けた女性からも HPV DNA が検出されることから、HPV は子宮頸部以外の膣部や外陰部など女性生殖器全体に感染することが示されているが<sup>7)</sup>、ウイルス増殖がない HPV 潜伏感染細胞は病変を作らず、また頸管部以外で HPV 増殖が起こっても、目立つ病変を形成することは少ない。頸管部における HPV の一過性増殖に起因する CIN1 は自然治癒することが多く (若い女性 CIN1 の 90% が 3 年以内に消失することが報告されている<sup>8)</sup>)、治癒に伴って HPV DNA も検出されなくなることから、婦人科医の多くは「HPV 感染は一過性で短期間の後に排除される」と考えている。しかし、高齢女性で二次的に HPV 検出率が上昇すること<sup>9)</sup>、HPV 既感染者にワクチンを接種しても HPV DNA が検出され続けること<sup>10)</sup>などから、HPV の潜伏・持続感染はかなりの長期に渡ることが推定される。頸部以外での潜伏・持続感染で生じた HPV が頸部に感染することに留意する必要がある。潜伏感染細胞の消長、潜伏感染細胞から HPV の増殖が起こる頻度、増殖するウイルス量などの正確な情報は無い。

#### ③ 鑑別を要する他の疾患

子宮頸部細胞診分類のベセスダシステムでは、SIL 診断上のグレーゾーンとして ASC (atypical squamous cells) という領域を設定している。ASC は細胞異型が腫瘍性病変の基準に満たないものや、採取や固定などの過程で生じた検体の変化で判定不能のものを示す。ASC は、ASC-US (undetermined significance, LSIL を否定できない) と ASC-H (HSIL を否定できない) に二分される。ASC は化生上皮が原因の局所病変であり、HPV とは無関係の非腫瘍性病変と HPV が関連する腫瘍性病変に区別される。HPV 関連の病変のうち尖圭コンジローマは、低リスク型 HPV (主に HPV6/HPV11) の感染・増殖によるものである。

#### ④ 検査法 (迅速検査、検診、確定診断等)

##### (ア) 子宮頸部への HPV 感染の診断

臨床検体から HPV を分離できる細胞や、HPV に対する血清学的診断法がないため、HPV 感染を確定診断する唯一の方法は、検体中の HPV DNA の検出である。HPV DNA の検出には研究領域では、PCR 法、サザンブロット法、ドットブロット法、in situ ハイブリダイゼーション法が用いられる。PCR 法は感度・特異性が高く、最もよく用いられる。in situ ハイブリダイゼーション法は、組織中での HPV DNA の局在を知ることができるが、

1 感度・特異性が低い欠点がある。子宮頸部からの細胞採取では、HPVが潜  
2 伏する基底細胞を確実に採取することが出来ないため、HPV DNAが検出さ  
3 れなくても HPV 感染を完全には否定できない<sup>11)</sup>。

4 臨床現場での HPV DNA 検査のための体外診断用医薬品として、現在我  
5 が国で認可されている市販キットに、ハイブリッドキャプチャー法  
6 (Digene) とアンプリコア法 (Roche) がある。ハイブリッドキャプチャー  
7 法は米国 FDA で承認を受け、世界の多くの国で使用されている。た  
8 だし、これらは 13 種類の高リスク型 HPV をまとめて検出するもので、個々  
9 の HPV 遺伝子型の判定 (HPV タイピング) は出来ない。

10 HPV タイピングには、PCR/シークエンシング法、PCR/制限酵素消化断片  
11 多型法、PCR/リバースプロットハイブリダイゼーション法 (PCR/RBH 法)  
12 などがあり、PCR/RBH 法を用いた市販キットとしてリニアアレイ法  
13 (Roche) がある。PCR/RBH 法は HPV 複合感染を高感度に検出できるが、  
14 PCR/シークエンシング法と PCR/制限酵素消化断片多型法は複合感染の判  
15 定が難しい。

16 これらの HPV DNA 検査・タイピングは、厳密な実験室設備と試薬管理を  
17 必要とするため、病院・保健所・衛生研究所での一般的な診断法としては  
18 使用されていない。通常は臨床検査会社が受託する形で実施されている。  
19 我が国では ASC-US を対象にした高リスク型 HPV をまとめて診断する HPV  
20 DNA 検査が、平成 22 年度の診療報酬改定において保険収載されたが、そ  
21 の実施は施設基準を満たした医療機関に限られている。

#### 22 (イ) 子宮がん検診\*

23 子宮頸部から採取された擦過細胞中の、異常な細胞の有無を検査す  
24 る。子宮頸部の移行帯を含む領域から採取した細胞を、スライドグラス  
25 上に塗抹・固定し、顕微鏡観察を行う。2005 年に子宮頸がん検診の対  
26 象年齢が 30 歳以上から 20 歳以上に引き下げられ、厚生労働省では子  
27 宮頸がんの早期発見のために 2 年に一度の検診を推奨している。一方、  
28 近年米国・英国では塗抹細胞診に代わり、プラスチック製のはけを用  
29 いて子宮腔部と頸管部の細胞を一括して採取し、固定液中に回収した  
30 後、装置を用いて均一で単層の細胞標本を作製する液状処理細胞診が  
31 取り入れられている。

32 細胞診で異常細胞が認められた場合、コルポスコープ (膣部拡大鏡)  
33 を用いた精密検査が行われる。コルポスコープで子宮頸部粘膜表面を  
34 拡大して、病変部位を細かく観察する。また疑わしい部位から組織を  
35 採取し、組織標本を作成して病理観察を行い、病変部位の病理診断を  
36 下す。

37 ※ 子宮がん検診とは、子宮頸部の細胞診に加え、問診により子宮体がんの有症状  
38 者に子宮体部の細胞診を行うもの。

### 40 ⑤ 治療法

41 子宮頸がんの治療法には外科療法、放射線療法、化学療法がある。CIN3  
42 や早期がんに対しては、凍結療法、高周波療法、レーザー療法により、局

1 所のがん細胞を破壊することが行われる。また、子宮頸がんを物理的に除  
2 去する外科手術として、子宮頸部円錐切除術、単純子宮全摘出術、広汎子  
3 宮全摘出術などがあり、病変のステージに応じて術式が選択される。放射  
4 線療法はステージに応じて単独または外科手術と組み合わせて行う。化学  
5 療法は主として進行性のがんに適用される。なお、既に感染した HPV を排  
6 除する治療薬は開発されていない。また、子宮頸がんに対するがん治療ワ  
7 クチンは実用化されていない。

8 尖圭コンジローマに対しては、治療薬としてイミキモド (ベセルナクリ  
9 ム: 持田製薬) が開発・使用されている。

### 11 ⑥ 予防法

12 HPV ワクチンは、HPV16/18 の感染を防御することで、HPV16/18 による  
13 CIN2/3、子宮頸がん (扁平上皮がん、腺がん) を予防する。また、四価の  
14 HPV ワクチンは、HPV6/11 の感染を防御することで、HPV6/11 による尖圭コ  
15 ンジローマも予防する。HPV 感染で起こる CIN2/3 及び子宮頸がんの早期発  
16 見治療には、子宮頸部細胞診でのスクリーニングが有効である。

### 18 ⑦ その他 (病原体の生態、免疫学等)

19 潜伏感染状態では HPV 抗原は殆ど産生されず、免疫系から逃れている。  
20 分化に連動する HPV 増殖でも、作られるウイルスは微量で粘膜表面に限定  
21 されることから、やはり免疫系を強く刺激することは無い。そのため感染  
22 者の血清中の抗 HPV 抗体価は一般に低い<sup>12)</sup>。HPV は男性生殖器にも感染する  
23 が、感染部位や生態は明らかにされていない。

## 25 (2) わが国の疫学状況 (および諸外国における状況、国内との比較)

### 26 ① 患者数 (性年齢階級別、経年変化、地域分布等)

#### 27 (ア) 子宮頸がん

28 高リスク型 HPV の持続感染は子宮頸がん発生の最大リスク因子であり、  
29 ほぼ 100% の子宮頸がんが高リスク型 HPV DNA が検出される。2007 年の世  
30 界保健機関 (WHO) の報告では、全世界で年間約 50 万人に子宮頸がんが  
31 発生し、約 27 万人が死亡していると推定されている<sup>13)</sup>。子宮頸がんの発  
32 生頻度は、アフリカ、南アジア、東南アジア、中南米、カリブ海沿岸地  
33 域で高い (図 1)。欧米や日本などの先進諸国では、子宮頸がん検診によ  
34 る細胞診スクリーニングの導入により、前がん病変の除去治療が可能で  
35 あり、発展途上国と比べて子宮頸がんの患者数は比較的強く抑えられて  
36 いる。

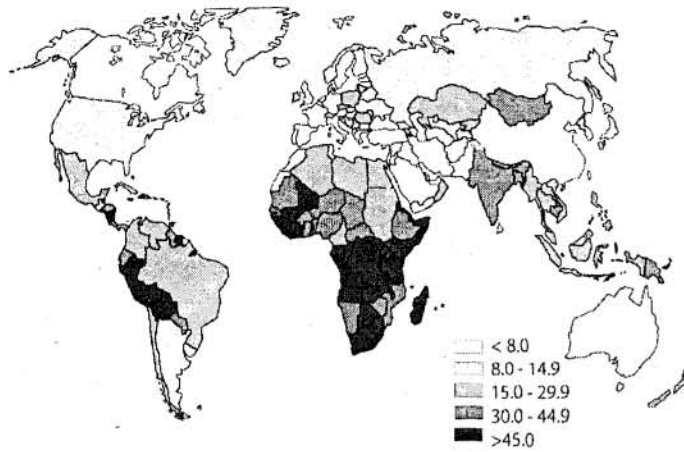


図1 全世界の子宮頸がん患者数(全年齢女性10万人対)(2005年)<sup>13)</sup>

我が国の子宮がんの罹患患者数は年間17,476人(子宮頸がん:8,474人、子宮体がん:8,189人、どちらか不明ながん:813人)と報告されている(全国がん罹患モニタリング集計<sup>14)</sup>、2005年、上皮内がんを除く)。なお子宮体がんはHPV感染が原因ではない。年齢別にみた子宮頸がん罹患率は、20歳代後半から40歳前後まで増加した後、横ばいになる(図2)。

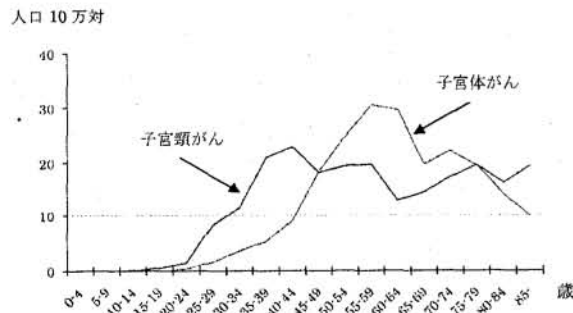


図2 年齢階級別子宮がん罹患率(2005年)  
(国立がんセンターがん対策情報センター)

近年の我が国の子宮がん罹患患者数の推移では、39歳以下での罹患患者数の増加が認められる(図3)。なお子宮体がんの大部分は40歳以降に発生し、39歳以下の子宮がんのほとんどは子宮頸がんである(図2)。また39歳以下では、子宮頸がんは乳がんの次に罹患率が高い(図4)

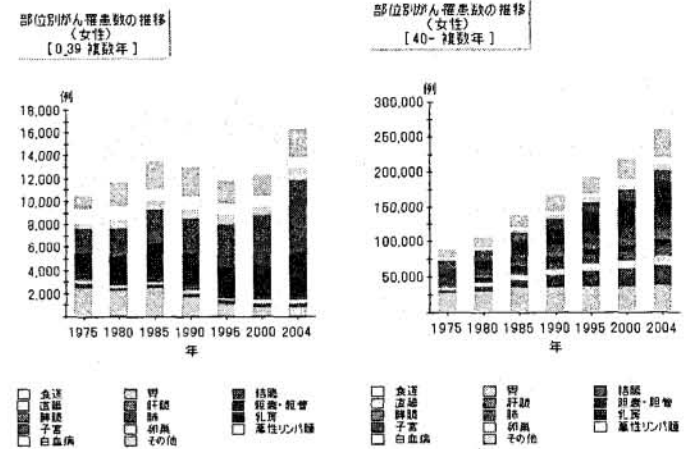


図3 部位別がん罹患数の推移  
(国立がんセンターがん対策情報センター)

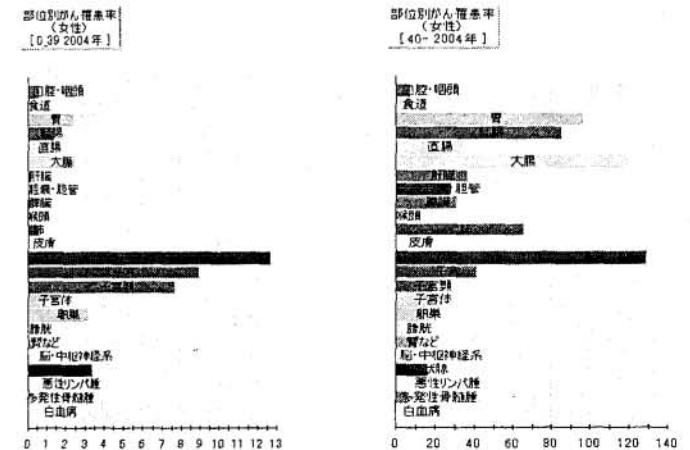


図4 部位別がん罹患率(2004年)  
(国立がんセンターがん対策情報センター)

2004年と1985年と比較すると、40歳代以下の年齢層で子宮がん罹患率が増加している(図5)。これには性交渉開始時期の低年齢化が関係していると考えられる。また、通常の細胞診による子宮頸部のがん検診では、扁平上皮がん及びその前がん病変に比べて、腺がん及びその前がん病変の検出率が低く、検診の普及にも関わらず近年世界的に腺がんは増加傾向にある<sup>15)</sup>。

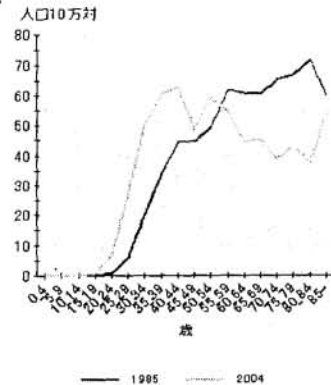


図5 年齢階級別罹患率の比較 (国立がんセンターがん対策情報センター)

(イ) 尖圭コンジローマ

感染症法の5類感染症である尖圭コンジローマの定点当たり報告数は、男女ともに2000~2005年に増加傾向が見られていたが、2006年以降は減少している。2009年の定点当たり報告数は、5.49人/年(男性3.10人/年、女性2.39人/年)であった(図6、2010年1月15日現在)<sup>16)</sup>。2007年の患者数は、5.5万人(95%信頼区間:5.2~5.7万人)と推計されている<sup>17)</sup>。

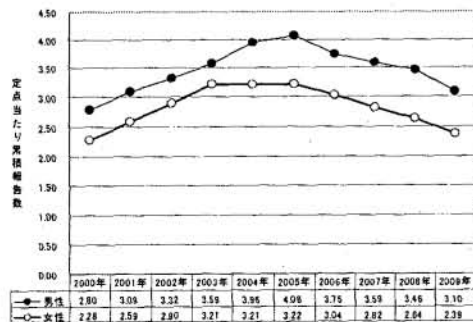


図6 尖圭コンジローマの定点当たり報告数の年次推移<sup>16)</sup>

② 死亡者数

我が国の子宮がんによる死亡数は年間5,709人、(子宮頸がん:2,486人、子宮体がん:1,720人、どちらか不明ながん:1,503人)と報告されている(図7、2008年)<sup>18)</sup>。年齢別では30歳代後半からの死亡率の増加が認められる(図8)。

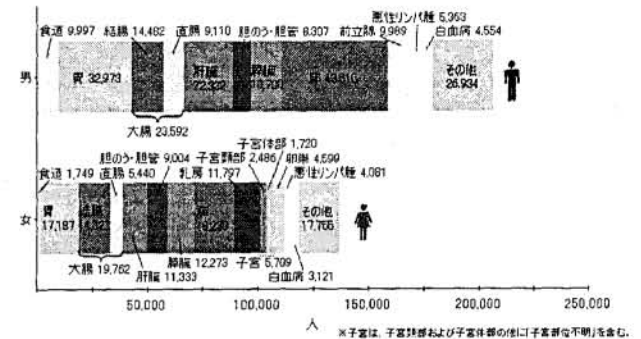


図7 日本人の部位別がん死亡数(2008年) (国立がんセンターがん対策情報センター)

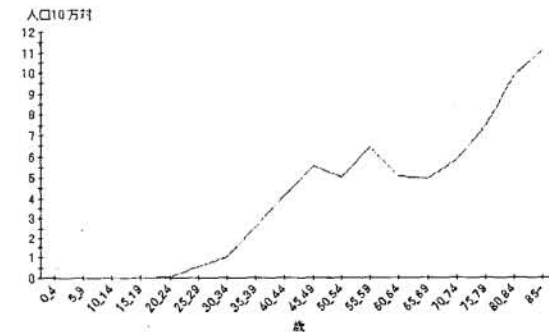


図8 日本の子宮頸がん年齢別死亡率(2008年) (国立がんセンターがん対策情報センター)

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)。

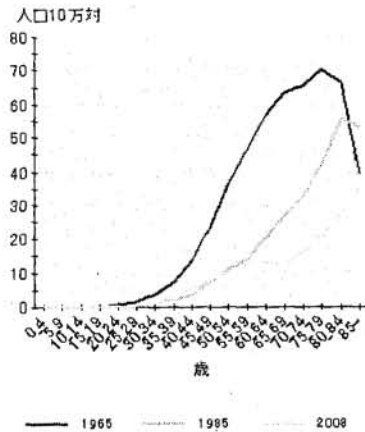


図9 年齢階級別子宮頸がん死亡率推移  
(国立がんセンターがん対策情報センター)

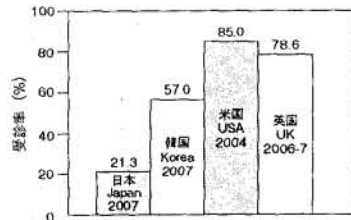


図10 子宮頸部のがん検診受診率の国際比較  
(国立がんセンターがん対策情報センター)

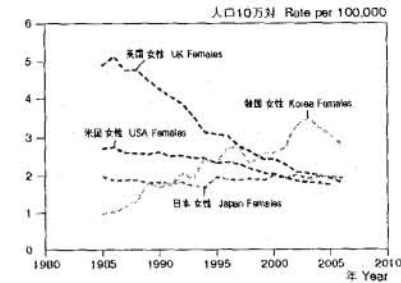


図11 子宮頸がん死亡率の国際比較  
(国立がんセンターがん対策情報センター)

### 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。



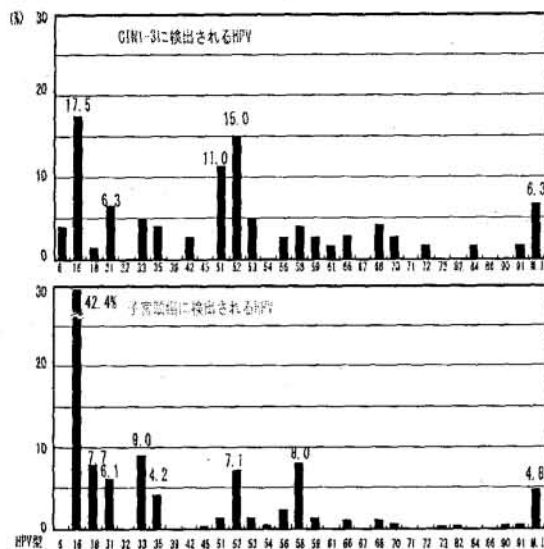


図12 日本のCIN患者と子宮頸がん患者に検出されるHPV遺伝子型分布<sup>20, 21)</sup>

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。

サザンブロット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>28)</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 (96.1%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



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>40)</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>36), 37)</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