

平成 22 年 5 月 14 日

民主党
幹事長 小沢 一郎 殿

社団法人日本産科婦人科学会
理事長 吉村 泰典

特定非営利活動法人日本婦人科腫瘍学会
理事長 宇田川康博

ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン接種への公費助成に関する要望書

子宮頸がんの発症を予防するための HPV ワクチンが、わが国においても平成 21 年 10 月 16 日に承認され、約 6 か月が経過しました。しかしながら、現時点において、ワクチン接種に対する政府の助成がなく、またワクチン自体が比較的高価であるため、各医療機関において接種を受ける女性の数はいまだ少ない状況です。一方、地方自治体では HPV ワクチン接種に対して公費助成を行う動きが広がりを見せています。

わが国が政府施策として HPV ワクチン接種を大規模に実施しますと、将来、子宮頸がんの発症を劇的に減らすことができ、医療経済的にも大きな効果が期待できます。また、子宮頸がんが 20～30 歳代の若い女性に多く発症していることを鑑みますと、HPV ワクチン接種はわが国の喫緊の課題である少子化問題に対しても大きく貢献できることとなります。本ワクチン接種に関する世界各国の状況を見わたしますと、わが国においても、国民保健に関わる重要施策として、優先接種年齢の女子に対する HPV ワクチン接種を公費負担で行うべきであります。

なお、わが国において全額公費負担すべき優先接種年齢は、他の先進諸国と同様に、HPV に未感染がほぼ確実に期待でき、ワクチンに対する免疫反応が良好で、接種の意義も理解可能な 11～14 歳です。次いで、世界的に HPV ワクチン接種が有用と認められている 26 歳までの女性についても一定の公費助成を行うことが妥当であります。

子宮頸がん予防とHPVワクチン接種に関する説明書

子宮頸がんの疫学・原因

子宮頸がん*¹は若年女性に多く発生するがんで、20～30 歳代の女性に発生する悪性腫瘍のうち第 1 位を占めています（図 1、図 2）（文献 1）。わが国では現在、年間 10,000 人以上（上皮内がんを含めると約 15,000 人）が新たに子宮頸がん罹患し、約 3,500 人が子宮頸がんで死亡していると推定されます。1950 年代から、子宮頸がんの早期発見を目指して全国で子宮頸がん検診が実施され、進行がん患者の数は劇的に減少しました。しかし最近では、若年女性における子宮頸がんの発生がむしろ増加する傾向があり、初婚年齢が高齢化する中で大きな社会問題となっております。

1980 年代に入り、子宮頸がんの発生はそのほとんどがヒトパピローマウイルス（HPV [human papillomavirus]）の感染が原因で起こることが明らかとなりました。HPV には現在までに 100 種類以上のタイプが知られており、うち約 15 タイプ（16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59, 68, 72, 82 型など）が子宮頸がんの発生に関与しています（発がん性 HPV）。これらの発がん性 HPV の中でも HPV 16 型、18 型の 2 タイプによるがん発症の頻度が最も高く、合わせて子宮頸がん全体の 60～70%の原因となっております。HPV は性的接触により感染しますが、HPV 感染自体はとてふれられた現象であることが 1990 年代の後半に明らかにされました。すなわち、HPV は子宮頸部に病変をもたない成人女性においても 10～30%の頻度で腔内から検出され、全女性の 70～80%が一生に一度は HPV に感染すると推定されています。HPV に感染してもほとんどは 1 年以内に自然に消失しますが、一部の女性で HPV が持続感染状態となり、その中から子宮頸がんの前がん病変(CIN*²[cervical intraepithelial neoplasia])が発生すると考えられています。

HPV ワクチンの開発

女性のほとんどが一度は HPV に感染するという事実から、感染する以前にワクチン接種を行って HPV 感染を予防することで、子宮頸がんの発生を阻止できると考えられます。そこで、HPV 感染を予防するワクチン（HPV ワクチン）の研究と開発が進められ、ついに臨床応用が可能となり、2006 年には米国において HPV ワクチンの臨床使用が承認されました。その後、現在までに世界中の 100 をこえる国々で HPV ワクチン接種が実施されており、先進国を中心に約 30 か国でワクチン接種に対する公費助成が行われています。

現在使用可能な HPV ワクチンは、子宮頸がん全体の 60～70%の原因である HPV 16 型および 18 型の感染予防を主目的としたものです。最初に承認された HPV ワクチンは HPV 6 型、11 型、16 型、18 型の 4 種に対応する 4 価ワクチンで（ガーダシル[®] [メルク社]）、前がん病変(CIN)だけでなく、HPV 6 型、11 型による良性病変の尖圭コンジローマの発症も予防できます。この 4 価ワクチンは米国など世界の 100 以上で承認されており、わが国でも現在、承認を待つ状況にあります。もう一つの HPV ワクチンは HPV 16 型、18 型の 2 種に対

応する 2 価ワクチンで (サーバリックス[®][グラクソ・スミスクライン社])、欧州・豪州など 100 以上国で認可され、わが国では世界 99 番目に承認されたところです。

HPV ワクチンの有効性

HPV ワクチンを HPV 未感染の女性に接種しますと、HPV 16 型および 18 型の感染、およびそれらによる前がん病変(CIN)の発症をほぼ完全に予防できることが証明されています。すなわち、4 価ワクチンを用いた海外での 4 つの大規模臨床試験の結果を総合しますと、試験開始時に HPV 6, 11, 16, 18 型に未感染の女性 (16~26 歳の女性 20, 583 名) において、これら 4 型の HPV による CIN 発症予防効果は 99%と高く、その有効性が証明されました (文献 2)。また 2 価ワクチンについても、海外の臨床試験 (15~25 歳の女性 18, 665 名) にて HPV16, 18 型による CIN 発症の予防効果が示され (文献 3)、国内の臨床試験 (20~25 歳の女性 1, 040 名) でも、HPV 持続感染は、対照群 392 名中 15 名であったのに比べて、HPV ワクチン群では 387 名中 0 名であり、その有効性は 100%という結果でした (文献 4)。

これらの HPV ワクチンは、人工的に生成された HPV 殻 (ウイルス様粒子: VLP [virus-like particle]) を免疫原とする VLP ワクチンで、HPV の本体であるウイルス DNA を含まないことから、感染力を持たないワクチンです。なお、他のワクチンと同様に、免疫賦活のためアルミニウムなどのアジュバント剤が添加されています。この VLP 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 殻に対する抗体が産生され、しかもその血中抗体価は自然感染に比べてきわめて高くなることで (液性免疫)、HPV 感染を予防できると考えられます。HPV ワクチンの 3 回接種によりこの高い抗体価がどのくらい持続するかは確認されていませんが、抗体価の推移による予測から 15~20 年と考えられます (文献 5)。また、これらの HPV ワクチンには 16 型、18 型以外の発がん性 HPV、例えば HPV 31 型、33 型、45 型などの予防にも有効です (文献 2)。

わが国で承認されている HPV ワクチン(サーバリックス[®])の適応は 10 歳以上の女性です。ワクチンの有効性が最も高いのは HPV に未感染の女性であることから、10~14 歳の女子に対して優先的に接種することが強く推奨され、次に 15~26 歳の女性にも推奨されています (文献 6)。さらに 45 歳頃までの女性に対してもワクチン接種は有用との報告があります。しかし、重要な点は、現行の HPV ワクチンではすべてのタイプの HPV 感染、すべての子宮頸がんの発症を予防できるわけではないことであり、HPV ワクチンを接種した女性もこれまでと同様に定期的に子宮頸がん検診を受ける必要があります (文献 6)。

HPV ワクチンの安全性

HPV ワクチンに固有の全身的な有害反応はなく、安全性は高いことが知られています。WHO のワクチンの安全性に関する世界諮問委員会は、2007 年に HPV ワクチンの安全性に問題はないとの結論を出しています (文献 7)。また米国 FDA は 2009 年、接種後の失神や過敏症に対する注意を促しつつ、4 価ワクチンの安全性と有効性を再確認しました (文献 8)。2

価ワクチンについても海外での大規模臨床試験でその安全性が確認されています（文献3）。すなわち、ワクチン接種の主な有害事象（副反応）は局所の疼痛・発赤・腫脹などで、HPV ワクチンに固有の重篤な副反応はきわめて少ないのです。サーバリックス[®]に関する国内の臨床試験では、局所の疼痛(99%)、発赤(88%)、腫張(79%)は高頻度で、全身性の種々の反応も認められていますが（表1）（文献9）、接種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ませんでした。

しかしながら、実際の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、ショックやアナフィラキシー様症状など重大な副反応に対して適切な処置が行えるよう準備が必要です。妊娠中は接種を延期する方がよいでしょう。なお、男性に対する接種も有効である可能性がありますが、医療経済的な観点も含めて、ほとんどの国において接種適応は女性とされています。

HPV ワクチン接種に関する世界各国の状況

世界各国とりわけ先進諸国では、HPV に未感染でかつ免疫力を獲得しやすいと考えられる 9～16 歳の女子に対して優先的にワクチンを接種することが推奨されています（図3）。さらに、この年代に接種を受けることができなかつた 26 歳までの女性に対してもワクチン接種が推奨されています。ワクチン接種に対する政府の公費負担について主要国での扱いはさまざまですが、オーストラリア、アメリカ、ヨーロッパ諸国など先進諸国を中心として約 30 か国において、政府が費用の全額あるいは一部を助成しております（表2）。とくにオーストラリアでは全額公費負担により 12～13 歳の女子が学校にて集団接種を受けています。

HPV ワクチンによる医療経済効果

ワクチン接種には費用がかかるため、その費用対効果を検証する必要があります。わが国において、12 歳女子に対して大規模な HPV ワクチン接種が実施された場合の予後をマルコフモデル(健康状態を 12 種類に分類して時間経過による推移を確率的に予測するモデル)を用いて推計した結果では、12 歳女子への接種費用は約 210 億円ですが、子宮頸がんによる死亡数を 73%減らすことができ、子宮頸がんの治療に要する費用を削減でき、また労働損失も減らせることで総額約 400 億円を削減することができます。すなわち、社会的損失を約 190 億円削減できると期待されます（文献 10）。

* 1 「子宮頸がん」の疾患名について

厚生労働省がこれまで日本人の疾病罹患率や死因統計に用いてきた「子宮がん」は、「子宮頸がん」と「子宮体がん」の2つ異なる疾患を含んでいます。以前は、子宮体がんの罹患数が少なかったこともあり、子宮がんの罹患・死亡数がほぼ子宮頸がんのそれに匹敵するとみなされていました。しかし、近年、日本人のライフスタイルの変化とあいまって子宮体がん患者が急増してきています。子宮頸がんと子宮体がんはその発症原因や疫学が異なり、診断・治療のすべてにおいて固有の取り扱いが行われております。したがって、今後は厚生労働省においても、「子宮がん」という用語の使用を停止し、すべて「子宮頸がん」と「子宮体がん」の2つの用語を分けて使用することを強く推奨いたします。

* 2 「CIN」の疾患名について

「子宮頸部上皮内腫瘍」と和訳されます。子宮頸部の粘膜内に限局する病変であり、従来から使用されてきた「異形成」および「上皮内がん」を包括する疾患概念です。CIN grade 1（軽度異形成）は自然退縮することが多いのですが、CIN grade 2（中等度異形成）およびCIN grade 3（高度異形成および上皮内がん）はより高度の病変あるいは浸潤がんへと進展する頻度が高いことから、子宮頸がんの前がん病変といえます。

文献

1. 国立がん研究センター がん対策情報センター がん情報サービス
<http://gan.joho.ncc.go.jp>
2. The FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369:1861-68
3. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-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
4. Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. 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
5. David MP, Van Herck K, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D, et al. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the

- AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009; 115:S1-6.
6. 日本産科婦人科学会, 日本小児科学会, 日本婦人科腫瘍学会. ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン接種の普及に関するステートメント (平成 21 年 10 月 16 日)
<http://www.jsog.or.jp>
 7. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 June 2007. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82:252-9
 8. U.S. Food and Drug Administration. Gardasil Vaccine Safety.
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines>
 9. グラクソ・スミスクライン株式会社. サーバリックス[®]添付文書 (2010 年 2 月、第 2 版)
 10. 今野 良. 子宮頸がん予防 HPV ワクチンの医療経済. *臨床婦人科産科* 2010; 64:257-67

図1 20～29歳女性の各種がんの発症率推移(10万人あたり)

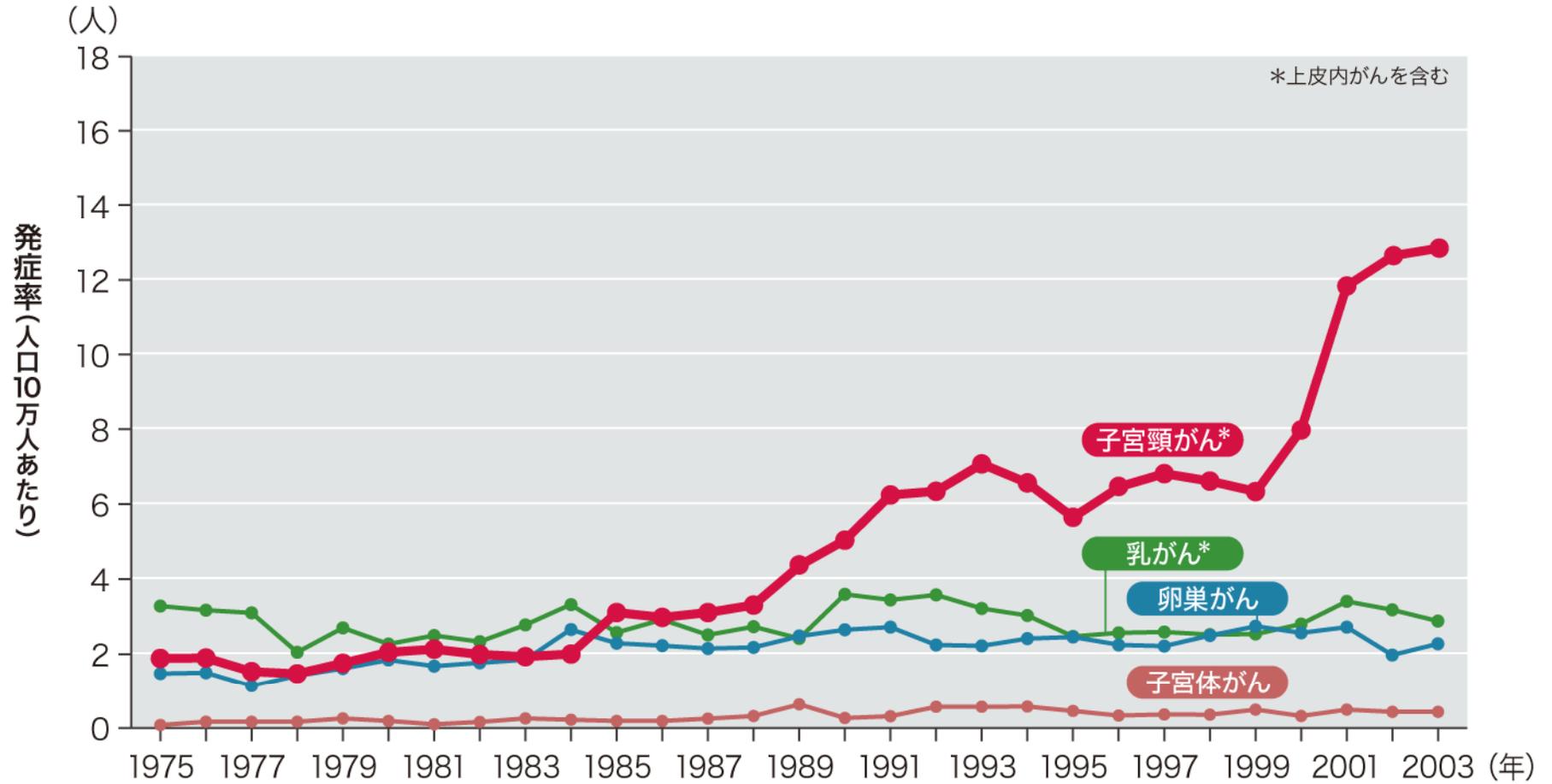


図2 30～39歳女性の各種がんの発症率推移(10万人あたり)

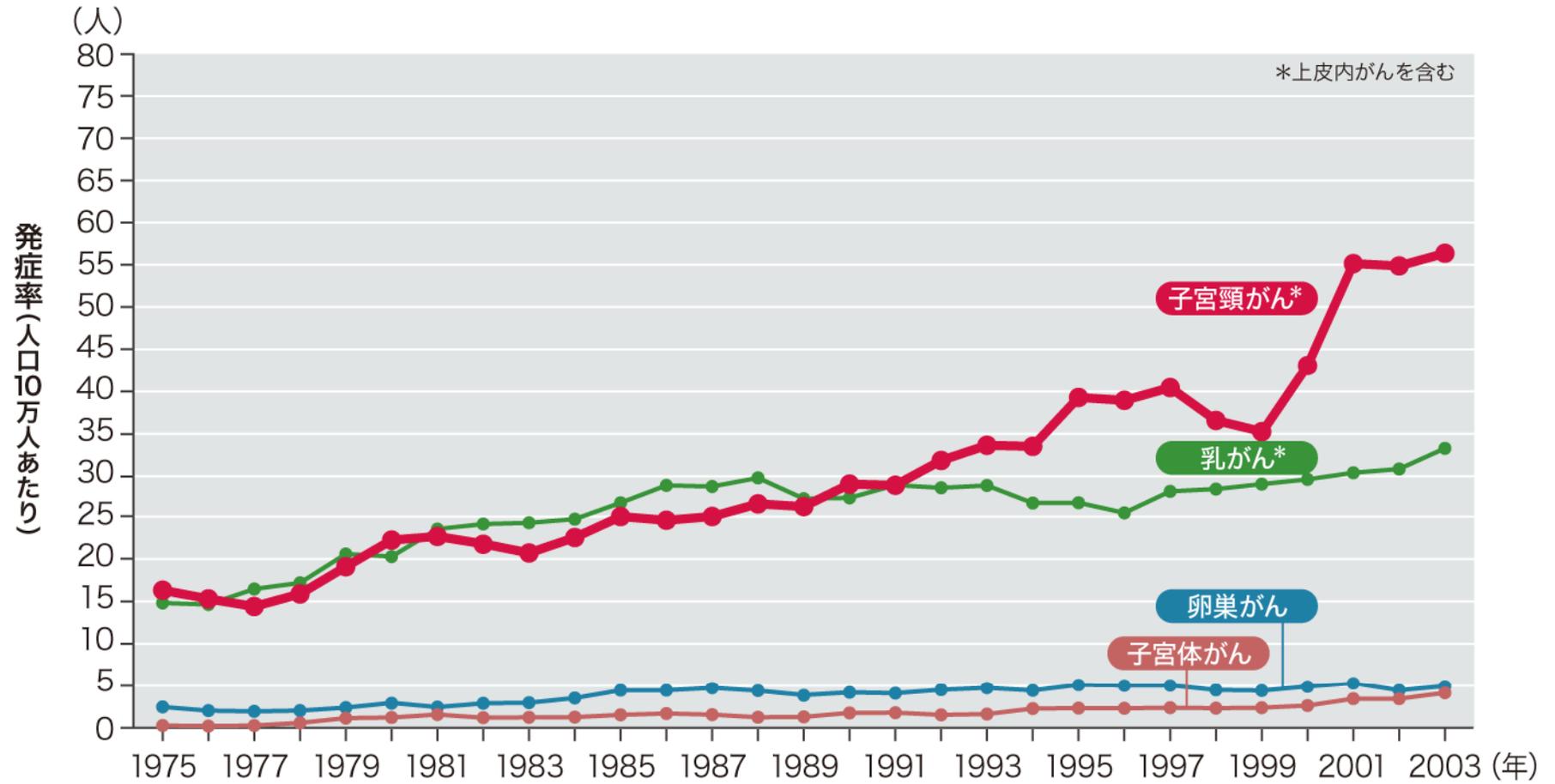


表1 わが国におけるHPVワクチン接種で報告された有害事象

本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある症例

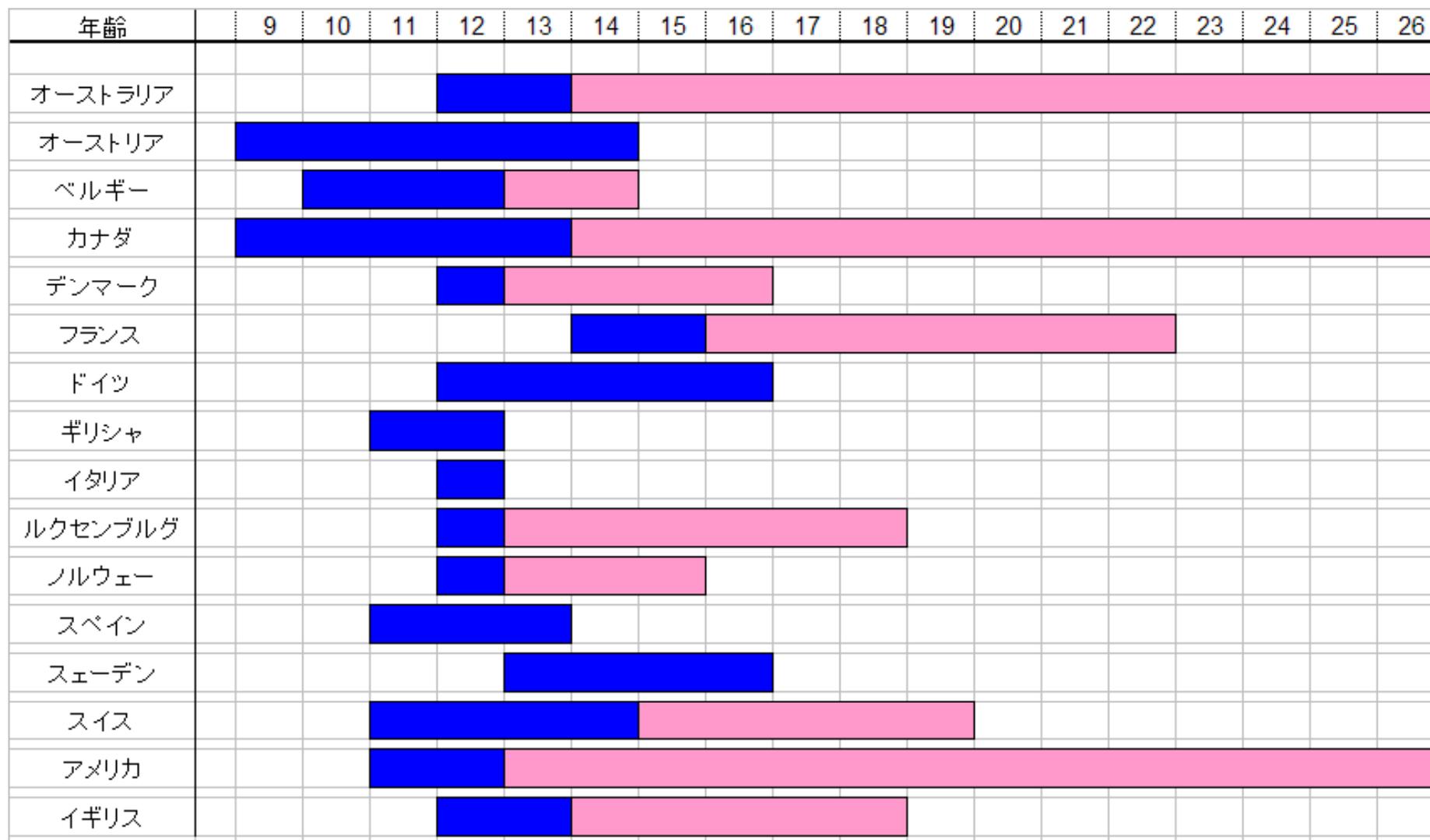
評価項目		発現例数	発現率
局所の特定症状	評価例数	612例	-
	疼痛	606例	99.0%
	発赤	540例	88.2%
	腫脹	482例	78.8%
全身性の特定症状	評価例数	612例	-
	疲労	353例	57.7%
	筋痛	277例	45.3%
	頭痛	232例	37.9%
	胃腸症状*	151例	24.7%
	関節痛	124例	20.3%
	発疹	35例	5.7%
	発熱	34例	5.6%
	蕁麻疹	16例	2.6%

*悪心、嘔吐、下痢、腹痛等

社内集計

(サーバリックス添付文書から)

図3 世界各国におけるHPVワクチン接種の推奨年齢



■ 優先接種の対象 ■ 次に優先されている対象

表2 世界各国におけるHPVワクチン接種に対する公費助成

	優先対象年齢	キャッチアップ接種対象	公費負担状況	対象ワクチン
オーストラリア	12～13歳女子 学校での接種	13～18歳女子学生、19～26歳の女性 (2年間のキャンペーン)	全額公費負担 (12～26歳)	サーバリクス・ガーダシル
アメリカ	11～12歳女子	9～10歳女子(医師が必要と判断した場合)、 13～26歳の女性(既に性交渉の経験がある女性、パップテストで異常が認められた女性、発癌性HPVに感染している女性も含む)	公費負担あり (接種対象に対し、テキサス、バージニア州などいくつかの州)	ガーダシル サーバリクスは承認申請中
イギリス	12～13歳女子	18歳まで(2年間のキャンペーン)	全額公費負担(12～18歳)	サーバリクス
イタリア	12歳女子	地方自治体によって違う(ほとんどが13歳)	全額公費負担(12歳)	地方自治体によって違う (サーバリクス:15自治体、ガーダシル:10自治体)
フランス	14歳女子	15～23歳(性交渉前か初交から1年以内の女性)	国民医療保険で65%カバーされる (14歳～23歳)	サーバリクス・ガーダシル
スペイン	14歳女子	なし	全額公費負担 (14歳)	地方自治体によって違う
ノルウェー	11～12歳女子	13～16歳女子	全額公費負担 〔11～16歳〕	議論中 (サーバリクス・ガーダシル)
ドイツ	12～17歳女子	なし	医療保険から全額償還される (12歳～17歳) (2007年に制度変更)	サーバリクス・ガーダシル
オランダ	12歳女子	13歳～16歳	全額公費負担(12～16歳)	サーバリクス
デンマーク	12歳女子	13～15歳女子	全額公費負担 (12～15歳)	ガーダシル