



2020年12月7日放送

「9価HPVワクチン」

九州大学大学院 生殖病態生理学分野(産科婦人科) 教授 加藤 聖子

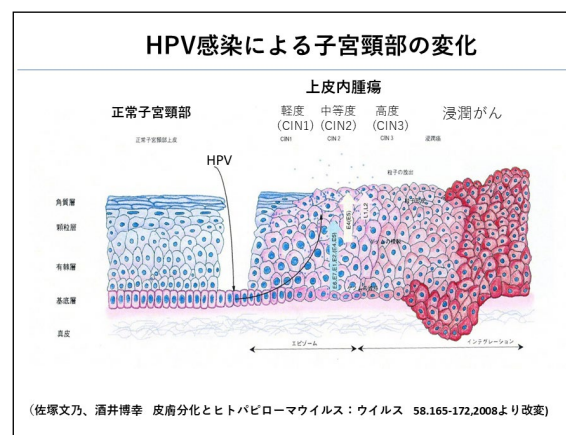
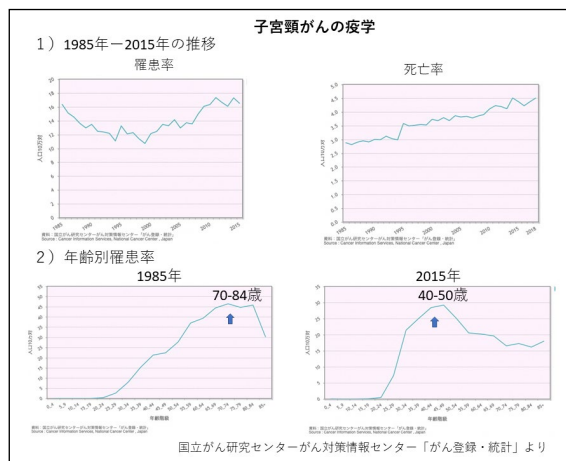
子宮頸がんについて

子宮頸がんは子宮の入り口にできるがんです。年間約1万人が罹患し、2,800人が亡くなっており、罹患率、死亡者数ともに増えています。最近では若い世代の罹患が増えており、特に40歳以下は妊娠・子育て世代でもあり、「マザーキラー」と呼ばれ、社会的に問題となっています。

子宮頸癌の95%以上はDNAウイルスであるヒトパピローマウイルス HPV の感染により起こることが明らかにされています。

HPVは200種類以上の遺伝子タイプが同定されていますが、このうちHPVに起因するがんから同定されるタイプをハイリスク HPV と呼び、子宮頸がんの60~70%はHPV16/18型が原因です。52、58、31、33型がこれに続きます。

HPVは性的接触などで子宮頸部にできた微細な傷から侵入し、性交歴のある女性では、80%が一生に一度は感染すると言われています。HPVに感染しても大部分は免疫により排除されますが、排除されず持続感染が続くと、約10%が前がん病変である上皮内腫瘍となります。上皮内腫瘍は程度により軽度・中等度・高度があり、高度上皮内腫瘍からがんに進行することがあります。逆に言うと、この前がん病変のうちに



検診で見つけて治療すればがんによる死亡を予防できます。

HPV ワクチンについて

子宮頸がんは、検診の他に、ワクチンで抗体を産生させることで HPV 感染をブロックしてがんになることを予防することができます。

現在、国内で接種されているのは2価ワクチン（サーバリックス）と4価ワクチン（ガーダシル）の2種類です。2価ワクチンは HPV16 型と 18 型に対するワクチンで4価ワクチンはこれに良性の尖形コンジローマの原因となる HPV 6 型と 11 型が加わったものです。接種は3回、筋肉内注射で行います。接種から少なくとも10年以上は産生された抗体が感染を予防し続

HPVワクチンの接種について

HPVワクチンの定期接種の対象者は、**小学校6年～高校1年相当の女の子**です。これらの対象者は公費により接種を受けることができます。

現在日本で使われているワクチンは2種類（サーバリックス®、ガーダシル®）あります。簡編をあけて、同じワクチンを合計3回接種します。接種するワクチンによって接種のタイミングが異なります。どちらを接種するかは、接種する医療機関に相談してください。

＜一般的な接種スケジュール＞

2価ワクチン

サーバリックス®

※1 1回目から1か月以上あけます。
※2 1回目から5か月以上、2回目から2か月以上あけます。

4価ワクチン

ガーダシル®

※3 1回目から1か月以上あけます。
※4 2回目から5か月以上あけます。

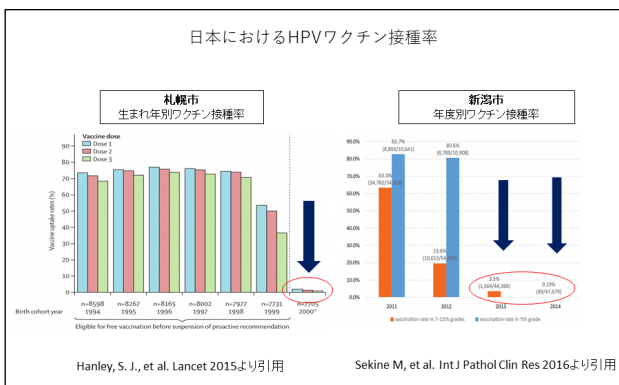
ともに、1年以内に接種を終えることが望ましい。

(厚生労働省リーフレット～小学校6年生～高校1年生相当の女の子と保護者の方へ大切なお知らせ～より抜粋)

けることがわかっています。欧米の多くの国では HPV ワクチンの定期接種が開始され、早期に HPV ワクチン接種を開始した国では、ワクチン接種世代において HPV16, 18 型の感染率の減少と子宮頸部前がん病変の有意な低下が報告されています。また、最近、スウェーデンから HPV 4 価ワクチン接種歴と子宮頸がん発症の有無の解析結果が報告され、接種歴のある女性はない女性に比べて子宮頸がんの発症が全体で 63%、17 歳未満で接種した群は 88%減少していました。このように、前がん病変だけではなく浸潤がんも予防できることが明らかになっています。

日本における現状と問題点

日本においても 2010 年度から HPV ワクチン接種に対する公費助成が開始され、2013 年 4 月に予防接種法に基づき定期接種化されました。しかし接種後の広範な疼痛や運動障害などのいわゆる多様な症状が報告され、わずか 2 ヶ月後の 6 月に接種の積極的勧奨の一時差し控えが厚生労働省から発表されました。7 年が経過した現在も、定期接種としての位置づけは変わっていませんが、積極的勧奨の一時差し控えは継続されたままになっています。HPV ワクチン接種率は、公費助成当時の接種対象であった女子の 70% 程度であったのに対して、接種の積極的勧奨差し控えにより劇的に低下し、



特に 2002 年度以降生まれの女子では 1%未満となっています。

HPV 接種後に多様な症状が現れた人たちに対して、診療相談窓口が全国で 90 の医療機関に設置され、全ての都道府県に整備されております。また、接種後に重篤な有害事象が発生した場合は、予防接種法に基づく救済制度の申請が可能で、因果関係の有無などの審査の後、認められれば必要な補償が受けられる制度があります。

厚生労働省では、一般向け、医療従事者向けに HPV ワクチンを接種する意義や有効性、接種後に起こりうる症状や有害事象を説明したリーフレットを作成し、定期接種であることの情報提供を自治体から行うことを通知しています。

HPV ワクチンに関する相談先一覧

接種後に、健康に異常があるとき
 → 接種を受けた医師・かかりつけの医師、HPV ワクチン接種後に生じた症状の診療に関する協力医療機関
*協力医療機関の受診については、接種を受けた医師又はかかりつけの医師にご相談ください

不安や疑問があるとき、困ったことがあるとき
 → お住まいの都道府県に設置された相談窓口

HPV ワクチンを含む予防接種、インフルエンザ、性感染症、その他感染症全般についての相談
 → 厚生労働省 感染症・予防接種相談窓口

予防接種による健康被害についての補償(救済)に関する相談
 → お住まいの市区町村の予防接種担当部門

厚生労働省のホームページでは、**HPV ワクチンに関する情報をご案内しています。** [厚生労働省 子宮けいがん](#)

このご案内は、小学校6年生～高校1年生相当の女の子とその保護者の方に、**子宮けいがんやHPV ワクチンについてよく知っていただくためのものです。**
 接種をおすすめするお知らせを送り送るのではなく、**希望される方が接種を受けられるよう、みなさまに情報をお届けしています。**

(厚生労働省リーフレット～小学校6年生～高校1年生相当の女の子と保護者の方へ大切なお知らせ～より抜粋)

HPV 9 価 ワクチン

このような状況の中、6・11・16・18に加え、31・33・45・52・58 型の 9 つの型の HPV をターゲットとした 9 価 ワクチン (シルガード 9) が開発され、世界 80 以上の国や地域ですでに認可されています。9 価 ワクチンはアジア人に感染が多く見られる HPV52/58 型を含むため、普及すれば 90%あるいはそれ以上の予防効果が期待されます。日本においても、令和 2 年 7 月 21 日に承認されました。

4 価 ワクチンと比べた国際共同第 II/III 相試験 (001 試験) の結果によると、主要評価項目として検討した 5 つの追加 HPV 型に関連した疾患イベントの発症予防効果は全体で 96.7%、中等度・高度上皮内腫瘍に対する本剤の発症予防効果は 96.3%で、上皮内腺癌、子宮頸癌、外陰上皮内腫瘍、外陰

9 価 HPV ワクチン (シルガード 9) の概要	
HPV VLP タイプ	6、11、16、18、31、33、45、52、58 型
抗原発現系	酵母
アジュバント	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩
投与方法	筋肉内注射(0、2、6 カ月目)
接種対象者	9 歳以上の女性
効能・効果	ヒトパピローマウイルス 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の感染に起因する以下の疾患の予防 <ul style="list-style-type: none"> ・子宮頸癌(扁平上皮細胞癌及び腺癌)及びその前駆病変(子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)1、2 及び 3 並びに上皮内腺癌(AIS)) ・外陰上皮内腫瘍(VIN)1、2 及び 3 並びに膣上皮内腫瘍(VaIN)1、2 及び 3 ・尖圭コンジローマ

(シルガード 9 添付文書より抜粋)



癌及び腫瘍の発生は両群ともに認められておらず、優越性がみとめられています。

9価ワクチンの安全性

抗原量及びアルミニウムアジュバントの量が4価ワクチンより多いため、9価ワクチンは4価ワクチンより注射部位の有害事象の発現割合が高い傾向が認められましたが、いずれも回復しています。注射部位以外の有害事象の発現割合は、両群で大きな違いはありませんでした。また、多様な症状に含まれる起立性頻脈症候群や複合性局所疼痛症候群の発現割合は、一般集団での発現割合と大きく異なりませんでした。

販売後のリスク管理について

承認時の会議で、9価ワクチンの製造販売後において「多様な症状」の情報を慎重に収集する意義はあると判断され、企業主体で、使用後調査と全例登録制度が行われることになりました。一般使用後調査は、接種後2ヶ月間の詳細な有害事象情報を収集するとともに、その発現割合を算出し、本剤接種と有害事象発現、特に、重症度にかかわらず「多様な症状」に着目し、時間的関連性及びそれらに影響を与え得る被接種者の背景情報について評価することを目的とし、中央登録方式により調査開始から6年間、5,000例を予定として行われます。一方、全例登録

は強化安全監視活動として行うもので、全例登録システムにより、被接種者情報を外部

4価ワクチンと比較した9価ワクチンの予防効果

主要評価項目 (検証項目)				
HPV31/33/45/52/58型に関連したCIN 2/3、AIS、VIN 2/3、またはVaIN 2/3の複合発生率				
	n	発生例数	観察人年	予防効果
シルガード®9群	6,016	1 ^{※1}	19,005.1	96.7%
ガーダシル®群	6,017	30	18,976.6	(80.9, 99.8) *

探索的評価項目：HPV31/33/45/52/58型に関連した12か月以上の持続感染の複合発生率				
	n	発生例数	観察人年	予防効果
シルガード®9群	5,939	21	16,580.5	96.3%
ガーダシル®群	5,953	544	15,761.9	(94.4, 97.7) *

その他の評価項目：HPV31/33/45/52/58型に関連したCIN2/3、またはAISの発生例数				
	n	発生例数	観察人年	予防効果
シルガード®9群	5,948	1 ^{※1}	17,407.0	96.3%
ガーダシル®群	5,943	27	17,427.2	(79.5, 99.8) *

HPV31/33/45/52/58型に関連したVIN1/2/3、VaIN1/2/3、または尖圭コンジロームの発生例数				
	n	発生例数	観察人年	予防効果
シルガード®9群	6,009	1 ^{※2}	18,975.6	93.8%
ガーダシル®群	6,012	16	18,972.6	(61.5, 99.7) *

※1： HPV58型に関連したCIN2
 ※2： HPV52型に関連したVaIN1
 *： () 内の数値は95%信頼区間を表す

CIN： cervical intraepithelial neoplasia (子宮頸部上皮内腫瘍) AIS： adenocarcinoma in situ (上皮内がん)
 VIN： vulvar intraepithelial neoplasia (外陰上皮内腫瘍) VaIN： vaginal intraepithelial neoplasia (膣上皮内腫瘍)

(MSD Connect <https://www.msconnect.jp> より引用)

有害事象

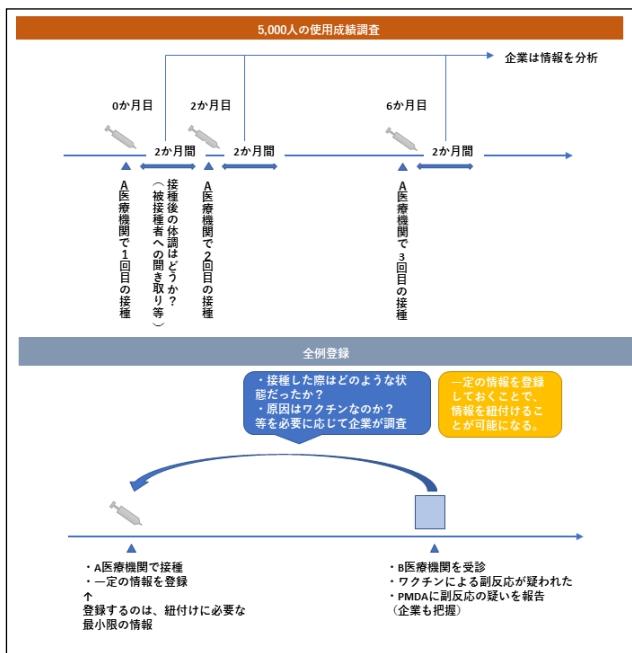
主な有害事象の平均持続時間

	9価HPVワクチン群				4価HPVワクチン群			
	n†	(%)‡	持続時間 (日)		n†	(%)‡	持続時間 (日)	
			平均	標準偏差			平均	標準偏差
注射部位疼痛	2,600	(36.8)	4.6	5.24	1,867	(26.4)	3.9	4.74
注射部位腫脹	866	(12.2)	5.3	6.16	441	(6.2)	4.2	4.18
注射部位紅斑	484	(6.8)	4.8	3.76	254	(3.6)	3.9	3.06
頭痛	257	(3.6)	3.0	5.51	230	(3.2)	3.1	7.75
悪心	56	(0.8)	2.3	2.92	48	(0.7)	2.6	2.73
発熱	51	(0.7)	2.9	2.81	37	(0.5)	3.2	3.13
鼻咽炎	38	(0.5)	8.7	6.53	28	(0.4)	8.2	3.66

†： 全例登録制度の開始後および全例登録制度の開始前、100名以上の被接種者から収集された有害事象
 ‡： 注冊可能な有害事象のうち、9価HPVワクチン：7,271例、4価HPVワクチン：7,278例

【注釈(注)】 無作為に4価HPVワクチン対照二重盲検試験
 [注] 群1 (8-22歳) 対照群は、200例 (日本人女性200名) 対照群
 [注] 群2 (9-14歳) 対照群は、200例 (日本人女性200名) 対照群

(シルガード承認時資料より)



データベースに登録し、有害事象が報告された症例のうち、「多様な症状」を発現した全症例について、データベース情報を紐付けて追跡調査します。販売開始より2年間が予定されています。また、この9価ワクチンは4価ワクチンに比べて筋肉注射時の疼痛、腫脹、紅斑などの局所反応が重度と判定される頻度が2倍程度あります。日本では2価、4価ワクチンが開始された時、不適切な筋肉内注射が問題になったこともあり、筋肉内注射の教育ツールを各学会が協力して作成することが求められ、これが、承認後の各学会への通知文にも盛り込まれました。今後各関係学会が所属している予防接種推進専門協議会内にワーキンググループを作って連携して教育ツールを作成する方針となっています。このように、9価ワクチンは接種後の安全性への対策が重視されています。

9価ワクチンは現在世界の多くの国で使用されているため、品薄が続いていると聞いています。日本で販売が始まった際にはぜひ、2価、4価と同様、定期接種化されるよう要望していく予定です。

HPV ワクチンはその有効性が世界的に報告されていますが、日本ではいまだに積極的勧奨ができない状況が続いており、接種率が劇的に減少し、世界に比べて子宮頸がんの予防が遅れています。9価ワクチンの承認を一つのきっかけに、このワクチンへの国民全体への理解と副反応の状況把握のシステム構築、接種後に有害事象が起こった場合の救済制度の充実がすすむように働きかけていきたいと思っています。