

る恒久的救済制度を設けるべきであるとした。

救済の対象とする予防接種は、法に基づいて実施したすべての予防接種である。また対象とする健康被害の範囲は、予防接種による異常な副反応に起因する疾病により、被接種者が現に医療を要し、または後遺症として一定の被害を有し、あるいは死亡した場合である。当該予防接種との因果関係について完全な医学的証明を求めることは事実上不可能な場合があるので、因果関係の判定は、特定の事実が特定な結果を予測し得る蓋然性を証明することによって足りることとするのもやむを得ないと考えると定めた。

2. 健康被害に対する救済制度

1) 健康被害発生時の対応：認定申請及び給付請求の手続き (図1)

- (1) 健康被害にあったと思った時の医師の留意事項
 予防接種を受けた後、高い発熱、ひきつけ、けいれんなど、異常と思われる症状が出た時には、すぐに予防接種を実施した市町村の担当課に知らせる。

①患者または家族から詳しく問診し、カルテに確実に記載しておくこと。

②主要症状について確実に把握して詳細に記載しておく。また接種部位の変化(発赤、腫脹、化膿)の有無及び程度について必ず観察し記載する。

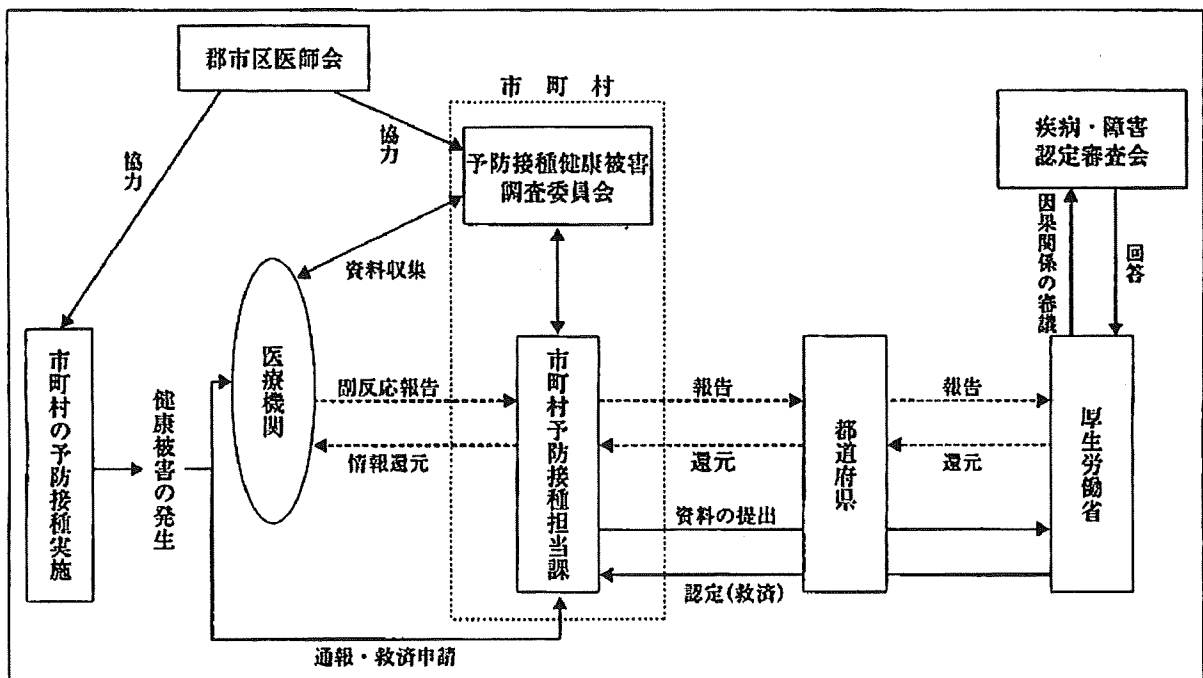
③事故発生時はただちに「予防接種副反応報告書」を用い市町村長に報告する。

市町村には予防接種健康被害調査委員会がある。この委員会は医学の立場から、今回の被害に関係すると思われる資料を正確に早く集める。また健康被害者から救済措置の給付の請求があったときに、判断に必要な特殊検査について助言する役割も持つ。この委員会は、予防接種についての専門医、保健所長、地域医師会代表、市町村代表等で構成組織する。この委員会が調査した資料は国(厚生労働省)へ送られて、認定のための資料となることを承知しておくこと。

(2) 給付の申請手続き

救済措置の給付を申請するための手続きは、

図1. 予防接種健康被害発生対策の概要



(文献2より)

予防接種を実施した市町村長が決めた書類を提出することから始まる。請求書類は接種した市町村の予防接種担当課に尋ねるのがよい。

(3) 請求にかかる留意事項と必要書類 (図2)

①救済制度の対象となる予防接種を受けた事実を確認できる記録 (母子健康手帳等) の確認をする (予防接種の種類、実施年月日、場所、受けた人の氏名、生年月日など)。

②予防接種の後で起きた病気や症状などについて、診察、治療をした医師によって作成された書類 (例えば、診察記録の写し) の確認をする。発病 (発症)、生年月日、その病状 (症状) やその経過、治療の内容などについて、できる限り詳しい記録が必要である。

(4) 認定を受けた後の必要な手続き

認定を受けた後でも、症状や障害がさらに重くなって障害の等級区分を変更する場合には手続きが必要である。その場合は年金変更申請書に医師の診断書などの書類が必要である。また症状が完治したことにより医療費の支給要件に該当しなくなった場合、住所、氏名の

変更、施設入所または退所の変更、死亡などの場合等の時は、予防接種健康被害手帳を添えて市町村長に決められた書類の提出をするなどの手続きが必要である。

(5) 障害養育年金や障害年金と医療費や医療手当は通常症状が固定すれば併給はないが、予防接種による健康被害はてんかん等にみられるように年金の受給後も医療が必要な者があり、この場合は併給もありうる。

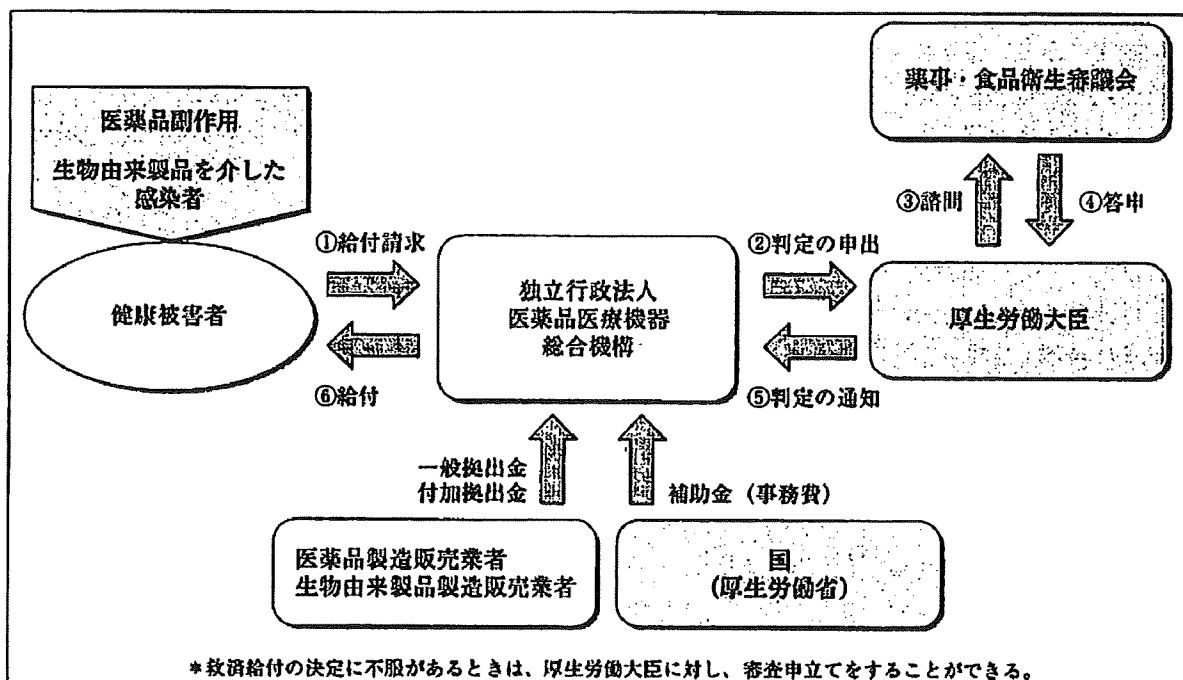
(6) 請求者が死亡した場合

救済措置の請求権のある者が、請求する前に死亡してしまった時は、その者の配偶者、子、父母、孫、祖父母、兄弟姉妹のうちで、その人と生計を同じくしていた者が、代理に給付の請求ができる。

(7) そのほか例えば国民年金法による障害基礎年金、特別児童扶養手当等は、それぞれ障害児養育年金または障害年金からはその手当額が控除される。

(8) 申請をして不支給処分になった時不服のある者については、行政不服審査法に基づく不服

図2. 救済給付の流れ



* 救済給付の決定に不服があるときは、厚生労働大臣に対し、審査申立てをすることができる。

(文献3より)

審査が請求できる。

2) 救済措置の内容

当該予防接種と因果関係がある旨を厚生労働大臣が認定した場合、市町村長は健康被害に対する給付を行う。なお、ポリオワクチンの場合、定期の予防接種を受けた者に接触すること等によりポリオウイルスに2次感染をした者と厚生労働大臣が認定した場合には、市町村長はポリオ生ワクチン2次感染対策事業に基づき、健康被害に対する給付を行う。この場合の給付内容は、後述する(独法)医薬品医療機器総合機構法における救済給付と同程度である。

A. 定期予防接種 1類疾病

- (1) 医療費：予防接種による健康被害について要した医療費の自己負担について給付する。
- (2) 医療手当：予防接種による健康被害について医療を受けた場合、入院通院等に必要な諸経費として月を単位として給付する。
- (3) 障害児養育年金：予防接種により障害の状態となり、一定の障害を有する18歳未満の者を養育する者に対して障害の程度に応じて給付する。
- (4) 障害年金：予防接種により障害の状態になり、一定の障害を有する18歳以上の者に対して障害の程度に応じて給付する。
- (5) 死亡一時金：予防接種を受けたことにより死亡した者の遺族に対して支給する。
- (6) 葬祭料：予防接種を受けたことにより死亡した者の葬祭を行った者に対して給付する。
- (7) 介護加算：障害児養育年金、障害年金受給者のうち、在宅の1、2級の者に介護加算を行う。

B. 定期予防接種 2類疾病

- (1) 医療費：Aと同じであるが、支給条件が変わりその医療の範囲が、病院または診療所入院を要すると認められる程度の医療とする。
- (2) 医療手当：Aと同じ
- (3) 障害児養育年金：Aと同じ
- (4) 障害年金：Aと同じ
- (5) 遺族年金：予防接種を受けたことにより死亡した者が、生計維持者の場合、その遺族に対

して支給する。ただし、支給は10年間を限度とする。

- (6) 遺族一時金：予防接種を受けたことにより死亡した者が生計維持者でない場合、その遺族に対して支給する。
- (7) 葬祭料：Aと同じ

C. 予防接種法及び結核予防法以外で受けた予防接種健康被害救済制度(医薬品副作用被害救済制度)

いわゆる予防接種法以外の予防接種(任意接種)によって、万一健康被害を受けた場合には、(独法)医薬品医療機器総合機構法による「医薬品医療機器救済制度」に基づく救済の対象となる。

健康被害を受けた本人または遺族が必要な書類を揃えて直接「(独法)医薬品総合機構」(東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル10階)に請求することができる。

「医薬品副作用被害救済制度」とは？

病院・診療所で投薬された医薬品、薬局などで医薬品を適正に使用していたにもかかわらず、発生した副作用により入院が必要な程度の疾病や障害などの健康被害について救済給付を行う。ただし昭和51年5月1日以降に発生した副作用による健康被害が対象。

しかし次の場合は救済対象にならない。

- (1) 予防接種法による予防接種を受けた者である場合(任意に受けた場合は別)
- (2) 医薬品の製造業者などに明らかに損害賠償がある場合
- (3) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていた場合
- (4) 医薬品の副作用のうち、軽度な健康被害や請求期限が経過した場合
- (5) 医薬品を適切に使用しなかった場合
- (6) 対象除外医薬品による健康被害の場合(抗がん剤、免疫抑制剤など)

おわりに

予防接種健康被害について、その概要をまとめた。予防接種法に規定されているいわゆる定期の

予防接種による健康被害については、申請すれば市町村長の責任において、救済手続きがなされるが、任意の接種については被害者自身が届け出る必要がある。また支給額も異なる。その点の注意が必要であるし、健康被害が生じた時は調査に協力して、原因を明確にする努力が必要である。

文献

1. 感染症法研究会編『予防接種法詳解』中央法規出版、72-130、2009
2. 『予防接種ガイドライン2008年度版』予防接種リサーチセンター、48-54、2008
3. 『予防接種必携 平成20年度』予防接種リサーチセンター、117-129、2008

* * *


 総説

小児肺炎球菌感染症による疾病負担と ワクチンの費用対効果*

神谷 齊¹⁾ 岩田 敏²⁾ 石和田 稔彦³⁾ 山中 昇⁴⁾

要旨 肺炎球菌感染症は世界的にも重要であり、ワクチンによる予防が最適な手段である。日本においても肺炎球菌による髄膜炎や肺炎で不幸な転帰をとる症例が報告されていることや、耐性菌の急激な増加により治療に難渋するケースが増加している。これまでのように抗菌薬に依存する感染症治療は限界にきている。海外では約10年前から、小児科領域でも肺炎球菌による髄膜炎、菌血症、肺炎、急性中耳炎に対し、7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)が使用されその有効性や医療経済性が立証されている。PCV7は日本では現在承認審査中であり、早急な審査はもちろんのこと、採用後は定期接種のワクチンとすべきであると考えられる。

はじめに

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は小児期感染症の重要な起炎菌であり、細菌性髄膜炎、菌血症/敗血症といった侵襲性疾患 (invasive pneumococcal disease : IPD) から、肺炎、急性中耳炎、副鼻腔炎などの比較的好くみられる疾患まで、幅広い感染症の原因となる。近年、インフルエンザ菌、肺炎球菌ともに抗菌薬に対する耐性化が進み、細菌性髄膜炎と中耳炎は専門家の間でも治療が難治化していると思われる疾患の第1位、第2位にそれぞれあげられている¹⁾。このような状況の下、いうまでもなく細菌性髄膜炎などの重篤化し得る感染症をいかに予防し、またこれ以上の耐性化の

進行を抑えるかが、これからの小児医療に課せられた課題である。

成人と比べ、免疫機能が十分ではない小児を肺炎球菌などによる重篤な感染症から守るためには、ワクチンによる予防が非常に重要である。世界的にみても肺炎球菌による感染症は、ワクチンで予防できる疾患による小児の死亡原因のトップにあげられている (図1)²⁾。2歳未満の乳幼児でも十分な免疫が誘導できるワクチンとして、アメリカでは7価肺炎球菌結合型ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine, 7-valent : PCV7, 製品名 Prevnar) が2000年に定期接種として導入された。その後、PCV7は小児期の肺炎球菌ワクチンとして欧米・アジア地域を含む100カ国近くの国で使用

* Disease burden of pneumococcal disease in children and cost-effectiveness of vaccination

Key words : 肺炎球菌, 肺炎球菌ワクチン, 費用対効果, 医療経済, 細菌性髄膜炎

1) 独立行政法人国立病院機構三重病院 Hitoshi Kamiya
〔〒514-0125 津市大里窪田町357〕

2) 独立行政法人国立病院機構東京医療センター Satoshi Iwata

3) 千葉大学医学部附属病院小児科 Naruhiko Ishiwada

4) 和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 Noboru Yamanaka

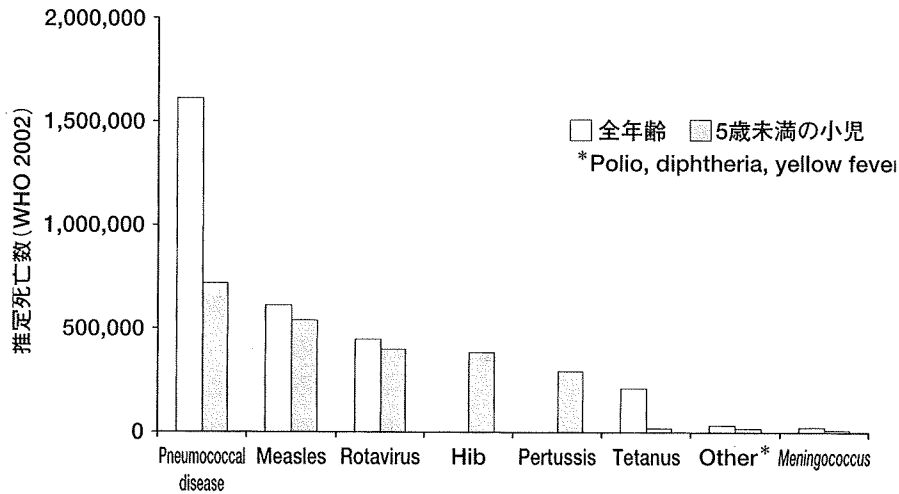


図1 ワクチンで予防できる疾患 (VPD) (WHO 調べ) (文献2) より引用して作成)

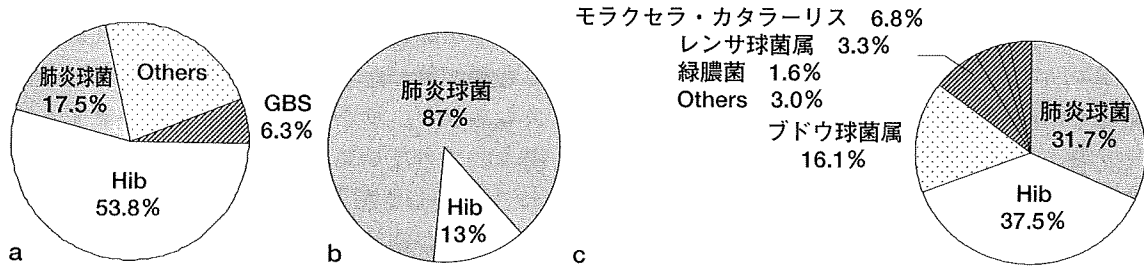


図2 日本の小児における肺炎球菌感染症の起炎菌の割合

- a : 髄膜炎の起炎菌 (<6 歳)
- b : 菌血症*の起炎菌 (≤3 歳) (*occult bacteremia)
- c : 細菌性中耳炎 (<6 歳)

(a : 文献3) ; b : 文献6) ; c : 文献8) より引用して作成)

され、各国からその導入効果が報告されている。

日本においては、2008年12月末にようやくインフルエンザ菌b型 (*Haemophilus influenzae* type b : Hib) ワクチンの接種が開始されたところだが、それに続く新たな小児用のワクチンとしてPCV7の導入が待たれる。そこで本稿では、日本における肺炎球菌感染症の現状、PCV7接種の意義と、ワクチンの費用対効果について概説する。また、今後の課題についても触れたい。

I. 日本における肺炎球菌感染症の現状

1. 肺炎球菌感染症の臨床的意義

肺炎球菌は気道に常在する細菌で、飛沫感染により人から人へと感染する。重篤なものとして細菌性髄膜炎や菌血症がよく知られており、われわ

れが1996~1997年に実施したわが国での5歳未満の細菌性髄膜炎の起炎菌調査では、肺炎球菌(17.5%)はHib(53.8%)に続き検出頻度の高い菌であった³⁾。2005~2006年実施の砂川らの調査などからもこの2つの菌の割合はほぼ同様であることが示されている⁴⁾(図2)。肺炎球菌による髄膜炎は、頻度はHibより少ないものの重症化する例が多くみられることが特徴であり、死亡を含む予後不良例は50%近くに及ぶ^{3,5)}。その他の疾患における肺炎球菌の原因菌の割合としては、菌血症ならびにoccult bacteremiaで70~90%^{6,7)}、細菌性中耳炎においては31.7%⁸⁾であることが報告されている。

社会環境が変化し、低年齢での集団保育の機会が増加している現代では、保育所の利用率が3歳

未満で2割、全年齢で3割に達している(2008年厚生労働省調べ)。集団生活を送る乳児の間では肺炎球菌の曝露機会が増えるわけだが、実際には上咽頭培養の変化を調査した武内らの研究からは、入園後1~2カ月でほとんどの児に肺炎球菌とインフルエンザ菌が認められると報告されている⁹⁾。保菌していることが必ずしも問題ではないが、保育園は耐性菌の温床であること、また実際に保育園児は中耳炎にかかるリスクが上がるといった報告があり、十分に注意すべきである。

2. 肺炎球菌感染症の発症率

わが国における肺炎球菌感染症の疫学についてはこれまでにいくつかの報告があり、1997年の報告に基づけば、日本における肺炎球菌による髄膜炎の6歳未満の発症率は、10万人当たり2.4人と考えられる³⁾。肺炎球菌による菌血症については坂田の報告があり、5歳未満で30.9人/10万人、2歳未満で61.4人/10万人であった¹⁰⁾。また、千葉県での後方視的調査(2005年)に基づき推定された侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率は、5歳未満で13.5人/10万人、2歳未満で22.6人/10万人と報告されており¹¹⁾、だいたい一定の頻度であることがうかがわれる。

今後PCV7が日本に導入された際に、その有用性を検討することを考えると、ワクチンの発売前から前方視的・経時的に疾患の流行実態を全国レベルで把握する必要がある。そこでわれわれは2007年より、1道8県(288施設)における患者発生状況の全数調査を開始している。2007年度の集計結果からは、日本における5歳未満人口10万人当たりの肺炎球菌性髄膜炎の罹患率は2.9、肺炎球菌性非髄膜炎は9.8、肺炎球菌性肺炎は2.0であった¹²⁾。また、7価ワクチンのカバー率については次項で述べるが、2007年度の調査からは90.3%であった¹²⁾。

3. 血清型分布と7価ワクチンカバー率

肺炎球菌の莢膜は、その抗原性より91種類の血清型に分類されるが、小児に細菌性髄膜炎や菌血症などのIPDを引き起こす可能性が高い血清型はいくつかに限られる。例えば、ワクチン導入前の米国では、7価ワクチンに含まれる4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23の7つの血清型が、2歳未満

の侵襲性肺炎球菌感染症の原因の83%を占めていた¹³⁾。すなわち、PCV7の血清型カバー率は83%であった。日本においても同様にこの7つの血清型が占める割合は高く、PCV7による血清型カバー率はこれまでの報告によると中耳炎で約60%⁸⁾、髄膜炎・菌血症は70~90%程度^{14,15)}と、欧米と同等であることがわかる。また、耐性菌(PRSP)のカバー率は髄膜炎で90%近く、中耳炎でも80%以上である^{8,14)}。

4. ワクチンによる予防の必要性

IPDは緊急性の高い疾患であるにもかかわらず、迅速な確定診断が困難である。また耐性菌の増加も深刻化しており、肺炎球菌による感染症の治療は困難になってきている。特に肺炎球菌が主な起炎菌である急性中耳炎は、耐性菌による難治化や遷延化が問題になっている。また、乳幼児が罹っても親が気づかず言語発達が遅れるといったケースもあり¹⁶⁾、ワクチンによる予防がますます重要視されてきている。PCV7の血清型カバー率は日本でも80%を超えており、導入されれば欧米と同等の効果が期待できる。

II. 小児用肺炎球菌ワクチンによる予防

1. 肺炎球菌結合型ワクチンとは

肺炎球菌やHibが菌体表面に有している莢膜多糖体(polysaccharid: PS)は、菌の毒力に関係している。しかし小児、特に2歳未満の乳幼児においてはPSに対する免疫応答が不良である¹⁷⁾。PS抗原は免疫学的にT細胞非依存性抗原であり、免疫機能が未発達な乳幼児では免疫原性が極めて弱い¹⁷⁾。このため現在、日本で使用されている肺炎球菌莢膜多糖体ワクチンでは乳幼児に対しては効果を得られない。そこでPS成分に蛋白成分を結合させT細胞依存性とし、乳幼児に対しても免疫原性を高めることが可能な結合型ワクチンの開発が進められた。PCV7は小児感染症において分離頻度が高い4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23Fの7つの血清型と、ジフテリア菌の変異株より産生・精製した無毒化キャリア蛋白(CRM₁₉₇)を結合させた結合型ワクチンであり、2000年に米国で承認された(図3)。標準的な接種スケジュールは0歳時に3回、1歳時に追加接種1回の計4回である。

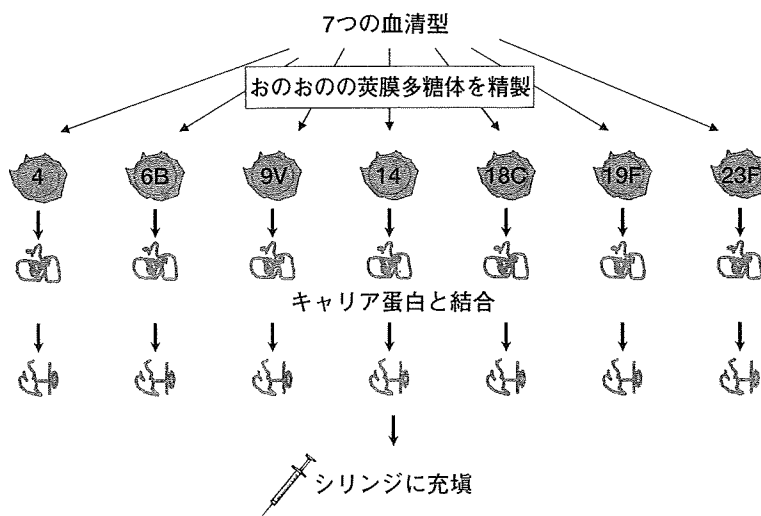


図 3 PCV7 ワクチン

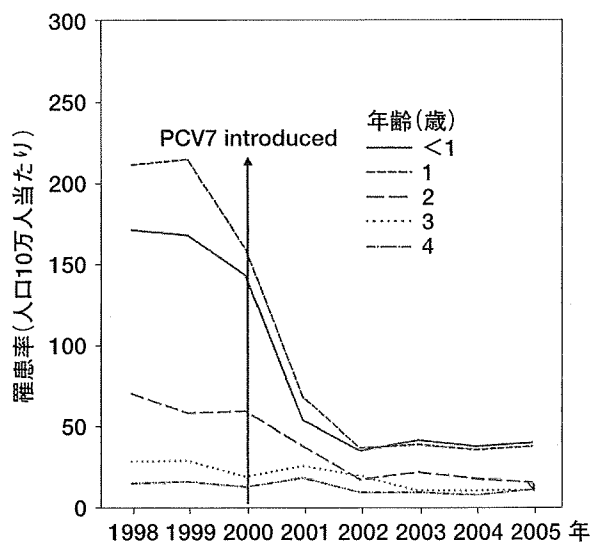


図 4 5 歳未満の IPD 頻度の変化

カリフォルニア (1 郡), コネチカット, ジョージア (20 郡), メリーランド (6 郡), ミネソタ (7 郡), ニューヨーク (7 郡), オレゴン (3 郡), テネシー (4 郡) の 8 つの州で実施の CDC ABC サーベイランスデータ (1998~2005 年). (文献 19) より引用

PCV7 は現在, 93 カ国で使用され, うち 35 カ国においてすでに定期接種プログラムに組み込まれている (2009 年 3 月現在).

2. 海外における使用成績

PCV7 導入がされた国々からは IPD 発症数の大幅な減少が報告されている. 米国ではワクチンの発売とほぼ同時に, 2 歳未満のすべての乳幼児と

IPD のリスクの高い 2 歳以上の小児に対する接種が ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices) より推奨され¹⁸⁾, PCV7 導入後わずか 1 年で 5 歳未満の IPD の発症率が 59% 減少した¹³⁾. その後, CDC (Center for Disease Control) の Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) から 5 年後のデータが報告されており, 全 IPD の減少率は 1 歳未満で最も大きく 82% であり, その他 5 歳未満の各年齢層でも大幅な減少が認められた (図 4)¹⁹⁾. この減少効果は PCV7 血清型による IPD に限ると 98% であった. その他, 二重盲検比較試験における肺炎, 中耳炎に対する PCV7 の予防効果は表に示す通りである (表 1, 2)^{20~25)}. 中耳炎に関しては特に重篤例への効果が期待できる.

さらに, PCV7 は直接ワクチンを接種していない者に対するいわゆる「間接効果 (herd immunity)」も報告されている. 2000 年の PCV7 の定期接種開始以降, アメリカでは 2003 年には 65 歳以上の高齢者においても IPD の発症率が 65% 減少した²⁶⁾. また, 年齢的に小さすぎてワクチンの適応でない新生児においても間接効果がみられている²⁷⁾.

3. Serotype replacement など今後の課題

一方で, PCV7 に含まれていない 19A による小児 IPD の発症の増加が問題視されている. Moore らは, 米国では 2000 年からすべての年齢層で 19A による IPD の発症が増加, なかでも 5 歳未満の小児と 80 歳以上の高齢者ではその増加が著しいこと

を報告している。さらに耐性 19A による IPD は、6.7% (1998 年) から 35% (2005 年) に増加している²⁸⁾。しかし、19A の増加は韓国においてはワクチン導入前から認められている現象であり²⁹⁾、19A の増加は必ずしもワクチン導入後に起こるわけではないとされる。これまでのところ、19A の増加には、PCV7 が 19A をカバーしていないこと、耐性 19A の急速な増加、クローンの出現と増加、そして莢膜の変換など複数の要因が関与していると考えられている²⁸⁾。今後サーベイランスにおける観察が求められると同時に、19A を含む次の 13 価ワクチンの導入が急務とされる。なお、13 価ワクチンには、PCV7 の 7 価に加え、1, 3, 5, 6A, 7F, 19A が含まれる。

III. 肺炎球菌感染症による疾病負担と PCV7 導入による医療経済効果

1. 肺炎球菌感染症による経済的な負担

定期接種化を議論する際にはワクチン導入による医療経済学的分析が欠かせない。これまで、日本における小児の肺炎球菌感染症について、経済的な負担という観点からの研究はなかったが、2008 年に髄膜炎・菌血症³⁰⁾、肺炎³¹⁾、急性中耳炎³²⁾に関する疾病負担分析と PCV7 の医療経済効果の推計³³⁾が発表された。これらの調査・分析では、少数の専門医による検討に基づき、各感染症に基本的なディシジョンツリーを構築し、分岐点における確率値、複数の専門医に対するアンケートによる治療内容の想定を行い、医療費、外来・入院治療費、感染症および死亡に伴う生産性の損失などを計算している。生産性の損失には、子どもの通院・入院のために親が付き添う時間、感染症による子どもの死亡により損なわれる将来的な生産額(給与の総額)などが含まれる。

このようなパラメーターを各疾病のディシジョンツリーに設定し、罹患した場合に想定される患者 1 人当たりの期待医療費(確率的に期待される値)を算出すると、肺炎球菌による小児髄膜炎患者 1 人当たりの期待医療費は 3 歳未満、3 歳以上でそれぞれ 85 万 2,642 円、84 万 3,867 円、菌血症はそれぞれ 41 万 9,153 円、39 万 2,802 円と推定された³⁰⁾。同様に肺炎患者 1 人当たりの期待医療

表 1 PCV7 の肺炎に対する有効性

	ワクチンの有効性
臨床的に診断された全肺炎	6.0%
臨床的に診断された肺炎+X 線画像上の診断	8.9%
臨床的に診断された肺炎+X 線画像上の診断 (WHO 基準を用いた場合)	25.5%

(文献 20, 21) より引用して作成)

表 2 中耳炎に対する有効性 (2 歳未満)

	フィンランド (1,662 例)	米国 (37,868 例)
全中耳炎エピソード	6%	7%
反復性中耳炎エピソード	16~18%	9~26%
鼓膜チューブ留置術数	39%	24%
肺炎球菌による中耳炎エピソード	34%	—

(文献 22~25) より引用して作成)

費は 3 歳未満で 22 万 1,133 円、3 歳以上で 16 万 4,916 円と推定された³¹⁾。急性中耳炎は米国の罹患率を用い、5 歳未満の各年齢の人口と simple AOM および complex AOM、それぞれの罹患率および治療分析モデルより推計された急性中耳炎 1 エピソードごとの費用(医療費、生産損失)から全国の 5 歳未満の小児を対象とした。その結果、疾病負担は 0 歳では 349 億円、1 歳では 453 億円、2 歳では 490 億円、3 歳では 287 億円、4 歳では 230 億円、総計 1,809 億円と推計された。さらに、生産損失を合わせると、0 歳では 989 億円、1 歳では 1,164 億円、2 歳では 1,209 億円、3 歳では 799 億円、4 歳では 583 億円と総計 4,743 億円と報告されている³²⁾。

2. ワクチンの費用対効果

われわれは上記のデータを基に、PCV7 接種率を 100%、接種回数 4 回、1 回のワクチン代を 7,000 円とした場合の費用対効果を検討した³³⁾。PCV7 の総費用は 296 億円と推計されるのに対し、PCV7 により削減される各感染症の費用は、髄膜炎は 34 億円、菌血症は 29 億円、肺炎は 14 億円、中耳炎は 610 億円となり、総額で 687 億円という結果となった。したがって、PCV7 による総費用削減額は 391 億円(PCV7 の総費用-PCV7 により削減

される感染症費用の合計)と推計された。さらにPCV7の接種率を50%, 70%とした場合の総費用削減効果はそれぞれ195億円, 274億円となり、接種率の向上に伴いより大きな費用削減効果が得られる結果となった。現時点ではPCV7の日本での価格が未定であるが、任意接種の状況下で1回の接種が10,000円として計算した場合でも、総費用削減効果は264億円となった。

IV. 今後の課題と展望

これまで述べた通り、臨床面からみても経済性からみても、小児の肺炎球菌感染症についてはワクチンによる予防が一番の対策である。PCV7の有効性は諸外国で十分に立証されているが、良いワクチンであっても接種率が上がらなければワクチンの真の意義を発揮できない。米国や他国で報告されている効果は、あくまでも定期接種下でのデータであり、接種率の向上のためには今後は日本においても定期接種として組み込まれることが望ましい。そのためには、PCV7導入前からの疫学調査が重要であり、また導入後、その有効性と安全性データ、使用実態調査(年齢、接種者背景、リスク因子の有無)などについて蓄積し分析することが重要である。また、新しいワクチンの導入により、小児期の予防接種スケジュールは大変過密になる。そこで、今後は同時接種の積極的な実施や、混合ワクチン化の議論もさらに進める必要がある。少子高齢化が進み、医療費が増大する今こそ、予防医療は投資的な側面を併せもっていることを認識し具体的に対応すべきである。何より「予防できる感染症から子どもを守る」という、本来はあたりまえの視点でもって、予防医療に対する国民全体の意識の変革を求めていくことが大切である。

謝辞：本研究のまとめについてご協力いただきましたワイズ株式会社ならびにクレコンリサーチアンドコンサルティング株式会社の小林慎氏に深謝いたします。なお本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業、ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究費の援助を受けた。

文 献

- 1) 佐藤吉壮, 他: アンケート調査による小児感染症への注射用抗菌薬の治療実態と今後への期待. 小児感染免疫 20: 115-122, 2008
- 2) WHO Global Immunization Data, 2004
- 3) 加藤達夫, 他: わが国における全身型 Hib 感染とワクチン導入の必要性. 小児感染免疫 10: 209-214, 1998
- 4) 砂川慶介, 他: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2005~2006). 感染症誌 82: 187-197, 2008
- 5) 砂川慶介: 小児の細菌性髄膜炎の動向. 病原微生物検出情報 23: 33-34, 2002
- 6) 西村龍夫, 他: 小児科開業医で経験した occult bacteremia 23 例の臨床的検討. 日児誌 109: 623-629, 2005
- 7) 西村龍夫: 小児科開業医で経験した血液培養陽性例 25 例の臨床的検討. 日児誌 112: 1534-1542, 2008
- 8) 神谷 齊, 他: 小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査. 感染症誌 81: 59-66, 2007
- 9) 武内 一, 他: 保育園入園 1 年間での上咽頭培養の変化—Hib 抗体測定結果にも言及して—. 小児感染免疫 19: 399-403, 2007
- 10) 坂田 宏: 小児における *Streptococcus pneumoniae* 菌血症の臨床疫学的検討. 感染症誌 79: 1-6, 2005
- 11) Ishiwada N, et al: The incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan (2003-2005). J Infect 57: 455-458, 2008
- 12) 神谷 齊: 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業. ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究に関する研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書, 2007
- 13) Whitney CG, et al: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 348: 1737-1746, 2003
- 14) Ubukata K, et al: Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999- to 2002. Antimicrob Agents Chemother 48: 1488-1494, 2004

- 15) 砂川慶介：厚生労働科学研究費補助金 新興・再興性感染症研究事業。新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と診断・治療法に関する研究 II 肺炎球菌 平成 19 年度全国疫学研究のまとめ, 2007
- 16) 小田島葉子：幼児期の難聴と聴力検査に関する研究。岩手医誌 47 : 431-440, 1995
- 17) Rijkers Ger T, et al : Responsiveness of infants to capsular polysaccharides : implications for vaccine development. Rev Med Microbiol 7 : 3-12, 1996
- 18) Advisory Committee on Immunization Practices : Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 49 : 1-35, 2000
- 19) Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998-2005. MMWR 57 : 144-148, 2008
- 20) Black SB, et al : Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. Pediatr Infect Dis J 21 : 810-815, 2002
- 21) Hansen J, et al : Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia : updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. Pediatr Infect Dis J 25 : 779-781, 2006
- 22) Eskola J, et al : Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. New Engl J Med 344 : 403-409, 2001
- 23) Palmu AA, et al : The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. Pediatr Infect Dis J 23 : 732-738, 2004
- 24) Black S, et al : Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis 19 : 187-195, 2000
- 25) Fireman B, et al : Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. Pediatr Infect Dis J 22 : 10-16, 2003
- 26) Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998-2003. MMWR 54 : 893-897, 2005
- 27) Poehling KA, et al : Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 295 : 1668-1674, 2006
- 28) Moore MR, et al : Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. J Infect Dis 197 : 1016-1027, 2008
- 29) Choi EH, et al : *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. Emerge Infect Dis 14 : 275-281, 2008
- 30) 岩田 敏, 他 : 肺炎球菌による小児髄膜炎・菌血症の疾病負担分析。小児科臨床 61 : 2206-2220, 2008
- 31) 石和田稔彦, 他 : 肺炎球菌による小児肺炎の疾病負担。小児科臨床 61 : 2194-2204, 2008
- 32) 山中 昇, 他 : 肺炎球菌による小児急性中耳炎の疾病負担と小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果。小児科臨床 61 : 2221-2232, 2008
- 33) 神谷 齊, 他 : 小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果。小児科臨床 61 : 2233-2241, 2008

* * *



10～15歳の日本人健康女性を対象とした子宮頸癌予防ワクチンCervarix™ (HPV-16/18 AS04アジュバントワクチン) の免疫原性と安全性の評価

かみや ひとし おくたに え
神谷 齊^{※1} 奥谷 まり絵^{※2}

要 旨

10～15歳の健康な日本人女性100名を対象として Cervarix™ (HPV-16/18 AS04アジュバントワクチン) を0, 1, 6カ月目に接種し本ワクチンの免疫原性, 安全性をオープン試験で検討した。0, 7カ月目の抗 HPV-16および抗 HPV-18抗体価を酵素免疫測定法 (Enzyme Linked Immunosorbent Assay : ELISA 法) にて測定した。3回目接種1カ月後 (7カ月目) の血清抗体陽転率は HPV-16および HPV-18ともに100%であり, 抗 HPV-16/18抗体の幾何平均抗体価 (Geometric Mean Titer : GMT) は高値を示した。3回目接種1カ月後の HPV-16/18に対する GMT はそれぞれ19748.0EL.U/mL (95% CI : 17147.7~22742.7), 8765.3EL.U/mL (95% CI : 7543.8~10184.4) であった。本試験結果より得られた GMT および血清抗体陽転率は, 海外の同年齢層 (10~14歳) の女性を対象とした試験結果と同程度であり, 日本人成人女性 (20~25歳) を対象とした試験より得られた GMT よりも2倍以上高かったことから, 本ワクチンはこの年齢層でも成人と同等以上の免疫原性を有することが明らかとなった。本結果は, 日本人10代女性を対象とした本ワクチンの接種において, 良好な免疫原性を示し, 安全で忍容性が高いことを示した。

[小児科臨床 62 : 2451, 2009]



KEY WORDS

ヒトパピローマウイルス (Human Papillomavirus : HPV), Cervarix™, 子宮頸癌, 思春期女子, 予防接種

緒 言

子宮頸癌は, 世界的には女性特有の癌として乳癌に次いで第二位の発症率となっており, 毎年約50万人が新たに子宮頸癌を発症している¹⁾。子宮頸癌は発癌性の高リスク型ヒトパピローマウイルス (High-risk Human Papillomavirus : HR-HPV) の持続感染が原因となることが明らかとなっている²⁾³⁾。HR-HPV のうち, HPV-16およ

び HPV-18はもっとも分離頻度の高い型であり, 子宮頸癌の組織から検出される HR-HPV の60%~70%を占めている⁴⁾⁵⁾。

HR-HPV の子宮頸部への感染はほとんどが性交渉によるもので, 性交渉によって子宮頸部粘膜に微細な傷が生じ, そこからウイルスが子宮頸部基底細胞へ侵入して感染が起こると考えられている⁶⁾。このウイルスに感染することは決して特別なことではなく, 女性であれば誰でも感染する可

※1 : 国立病院機構三重病院 名誉院長 (〒514-0125 三重県津市大里窪田町357番地 三重県予防接種センター)

※2 : グラクソ・スミスクライン株式会社 開発本部 (〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4丁目6番15号 GSK ビル)

能性がある⁷⁾。HR-HPV に感染しても、ほとんどの場合、感染は一過性でウイルスは自然に排除される。しかしウイルスが排除されずに長期間感染が続くと、ごく一部のケースで数～数十年間の前癌病変を経て子宮頸癌を発症する⁸⁾。

HR-HPV の感染は性的活動の開始にともなって増加することが一般的に知られている。Bosch らによれば、感染のピークは20歳代前半にあることが報告されている⁹⁾。日本でも同様な傾向がみられており、初交年齢の低下にともなって子宮頸癌の発症率、死亡率ともに20～30歳代の若年層で増加傾向にある⁹⁾¹⁰⁾。したがって、HR-HPV の感染機会が増加する前に HPV ワクチン接種を行うことで HR-HPV の感染および子宮頸部病変を効果的に防ぐことが期待される¹¹⁾。

Cervarix™ (HPV-16/18 AS04アジュバント ワクチン) はベルギーの GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals 社で開発されたワクチンであり、HPV-16および HPV-18の外殻蛋白である L1蛋白を抗原として、3-脱アシル化モノホスホリル lipid A (3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A : MPL®) と水酸化アルミニウムからなる AS04アジュバントの使用によって高い免疫原性と長期間の予防効果を可能とした子宮頸癌予防ワクチンである⁷⁾。

これまでに海外で行われた試験成績より、長期にわたる持続的な免疫応答、および様々な臨床評価項目 (HPV-16/18に起因する一時感染、持続感染および CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia : 子宮頸部上皮内腫瘍) 1, CIN2以上の進行した前癌病変) に対する高い予防効果が証明されている^{12)~16)}。

海外で15～25歳を対象として実施された HPV-008試験および HPV-001/007試験と同様に、20～25歳の日本人女性を対象とした HPV-032試験でも、本ワクチンを接種することで強い免疫応答が得られ、高い有効性が示されることが今野らにより報告されている¹⁷⁾²⁵⁾。また、海外で10～14歳の女性を対象として実施された HPV-012試験でも良好な安全性とともに、成人女性のおよそ2倍の抗体価を示すことが確認されている¹⁸⁾。本ワクチ

ンと類似の Merck 社のワクチンでも、若年女性 (10～15歳) で成人の約2倍の免疫応答が得られることが報告されている¹⁹⁾。

このようなエビデンスに基づき、初交年齢に達する前の女子 (10歳代前半の女性) を優先接種対象とする国家プログラムが施行されている国も多くある。例えば、英国では12～13歳女性に対する子宮頸癌予防ワクチンの接種が定期接種として推奨され、フランスでは14歳女性への接種が推奨されている²⁰⁾。

また、今野らの医療経済学的検討から、本邦でも本ワクチンを12歳女性全員に接種した場合には社会全体で約190億円の費用削減効果が期待できることが推計されており、費用対効果の観点からも初交年齢に達する前の若年女性に対し本ワクチン接種プログラムを導入することは子宮頸癌予防の上で非常に効果的な方策であると考えられる²¹⁾。

本邦においても包括的な子宮頸癌予防プログラムを検討することを目的として、今回10～15歳の日本人女性を対象として Cervarix™ 接種の安全性、ならびに免疫原性を評価したのでその成績を報告する。

I. 対象および試験方法

1. 対象被験者

対象は1回目接種時の年齢が10歳以上15歳以下の日本人健康女性で、尿による妊娠検査が陰性であり、妊娠の可能性がないか、もしくはそれを回避できる場合とした。HPV ワクチンの接種歴、MPL 投与歴、および臨床的に重大な各種疾患の既往のいずれかに該当する場合は除外とした。

本試験開始に先立ち、被験者および被験者の親または代諾者に対し、治験審査委員会により承認された同意説明文書を用い、それぞれに時間をかけて十分に説明した。被験者に対してはその年齢に合わせた文書を別途作成し、できるだけ理解できるように説明した。その際、質問する機会と治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を確保した。その上で自由意志による同意を得た。

2. 試験デザインおよび治験ワクチン

2007年7月より日本国内8施設（主に小児科）において、10～15歳の日本人健康女性100名を対象として第Ⅲ相、非盲検、単一群、多施設共同試験を、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice：GCP）に従い各施設の治験審査委員会の承認後に実施した。被験者の親または代諾者からの文書による同意とともに被験者本人からも文書によるアセントが得られ、組入れ基準に合致した被験者に HPV-16/18 AS04 アジュバントワクチン（1回接種量0.5mLあたり HPV-16 L1蛋白20 μ g, HPV-18 L1蛋白20 μ g, MPL50 μ g, Al (OH)₃ 500 μ gを含有）を0, 1, 6カ月目のスケジュールで計3回筋肉内接種し、免疫原性および安全性を評価した。被験者の来院時期は0日目, 1, 6, 7カ月目（それぞれ, Visit1, 2, 3, 4）の計4回とし、2カ月目に安全性確認のため被験者に電話連絡した。血液学的検査, 血液生化学的検査および抗体価測定に用いる血液検体は0日目（Visit1）および7カ月目（Visit4）に採取した。

3. 併用薬・併用療法

ワクチン初回接種前3カ月以内または治験期間中の免疫グロブリン, 血液製剤および免疫調節薬の併用は禁止とした。

治験ワクチン以外のワクチン接種は、各回の治験ワクチン接種前30日から各回接種後30日までの間、禁止とした。ただし、組換え沈降B型肝炎ワクチン, 不活化インフルエンザワクチン, 沈降破傷風トキソイド, 沈降ジフテリア破傷風混合ワクチン, または沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチンなどの場合は、各回接種8日前までに接種された場合、先の接種から30日間の観察期間経過後であることを条件に不問とした。

4. 抗体価測定

HPV-16/18 VLP に対する抗体価はELISA法を用い、GSK Biologicals 社（ベルギー）にて測定した。精製 VLP を96穴マイクロタイタープレート上に固層化し、血清, 対照血清および標準血清の連続希釈液を一次抗体としてプレート上に分注して反応させた。プレートを洗浄後、ペルオ

キシダーゼ結合抗ヒトポリクローナル抗体を加えて結合した一次抗体と反応させた。緩衝液にて洗浄後、酵素基質および発色原液を加えてインキュベートした。反応停止液を添加後、分光光度計で定量し、4パラメータ方程式を用いて標準血清から各血清希釈液の濃度を算出した。標準曲線の定量範囲に該当したすべての値を平均して血清の最終濃度を求め、ELISA Unit per millilitre (EL.U/mL) で表示した。

5. 観察・検査・評価項目および試験スケジュール

観察・検査・評価項目および試験スケジュールを表1に示す。

1) 免疫原性の評価項目

0日目および7カ月目の HPV-16/18の GMT (ELISA で測定) ならびに血清抗体陽転率を評価した。抗 HPV-16抗体は8 EL.U/mL以上, および抗 HPV-18抗体は7 EL.U/mL以上を血清抗体陽性と判定した。

2) 安全性の評価項目

主要評価項目として、各回接種後7日以内（0～6日目）に報告された特定局所症状（注射部位疼痛, 発赤, 腫脹）および特定全身症状（疲労感, 発熱, 胃腸症状, 頭痛, 関節痛, 筋肉痛, 蕁麻疹および発疹）を重症度とあわせて評価した。各回接種後7日以内（0～6日目）の特定有害事象（局所症状および全身症状）および各回接種後30日以内（0～29日目）の特定外有害事象については、治験依頼者から交付された日記に被験者および被験者の親（または代諾者）が記録した。

副次評価項目は、①各回接種後30日以内（0～29日目）に報告された特定外有害事象の事象名, 重症度およびワクチン接種との因果関係, ②7カ月目までに報告された慢性疾患の新たな発症（New Onset of Chronic Disease：NOCD）およびその他の医学的に意味のある状態（Medically Significant Condition：MSC）（緊急受診や迅速な診察を要する病態のうち、一般的な疾患とは関連がないか、診察やワクチン接種のための定期来院ではないもの、あるいは一般的な疾患とは関連のない重篤な有害事象。ワクチン接種との因果関

表1 観察・検査・評価項目および試験スケジュール

来院日	Visit 1 (0日目)	Visit 2 (1カ月目)	電話連絡 (2カ月目)	Visit 3 (6カ月目)	Visit 4 (7カ月目)
来院間隔 (推奨間隔) (日)		Visit 1- Visit 2 30~48 (30)	Visit 2-電話連絡 30~48 (30)	Visit 2- Visit 3 130~170 (150)	Visit 3- Visit 4 30~48 (30)
同意/アセント	●				
選択基準チェック	●				
除外基準チェック	●				
病歴の確認	●				
病歴に基づく診察	●				
人口統計学的データ (年齢, 身長, 体重)の収集	●				
初経に関する情報の記録	●	●	●	●	●
逸脱基準チェック		●	●	●	●
ワクチン接種の禁忌チェック		●		●	
ワクチン接種前の体温測定	●	●		●	
ワクチン接種前の妊娠検査用尿サンプルの採取	●	●		●	
ワクチン接種	●	●		●	
ワクチン接種後30分間の蕁麻疹, 発疹の観察	●	●		●	
HPV-16/18抗体価測定用血液サンプルの採取	●				●
血液学的検査・血液生化学的検査	●				●
特定有害事象 (0~6日目)の日記録	●	●		●	
特定外有害事象 (0~29日目)の日記録	●	●		●	
併用薬/併用ワクチンの記録	●	●	●	●	●
SAE, NOCD, MSCの確認		●	●	●	●
すべての妊娠および妊娠の転帰の確認		●	●	●	●
避妊およびSTD/STIについてのカウンセリング	●	●		●	●

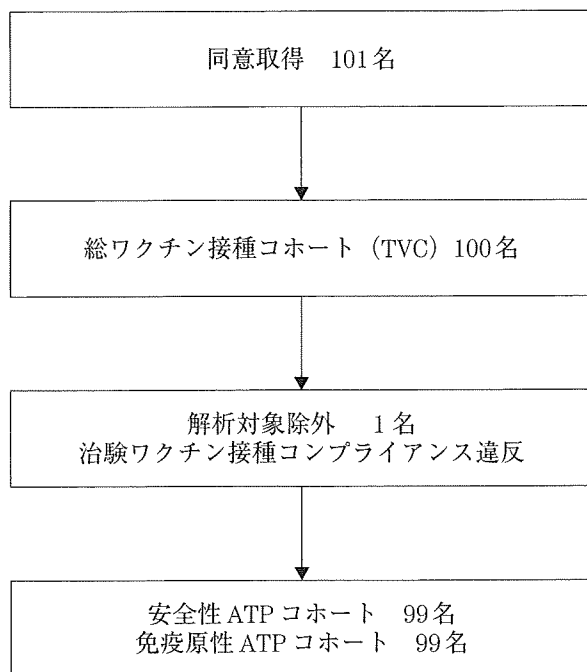


図1 被験者の内訳

係や重症度は問わない), ③7カ月目までに報告された重篤な有害事象(Serious Adverse Event: SAE)の事象名およびワクチン接種との因果関係, ④治験期間中(7カ月目まで)に報告されたすべての妊娠の転帰(治験期間終了後の転帰も含む), ⑤0日目および7カ月目に採取した血液サンプルの血液学的検査および血液生化学的検査の結果である。また, 治験ワクチン接種後30分間の過敏症反応(蕁麻疹, 発疹)についても観察した。

6. 解析方法

1) 免疫原性

主要解析は, 免疫原性の治験実施計画書遵守(According to Protocol: ATP)コホートに対して実施した。また, 主要解析の補足として免疫原性の全ワクチン接種コホート(Total Vaccinated cohort: TVC)に対して副次解析を実施した。

血清学的検査の結果が得られた時点(0日目および7カ月目)で抗HPV-16抗体および抗HPV-18抗体の血清抗体陽転率およびGMTを95%信頼区間とともに算出し, 接種前の値と比較した。

2) 安全性

主要解析は, 安全性のTVCコホートに対して

表2 人口統計学的特性(全ワクチン接種コホート)

人口統計学的特性	パラメータまたは項目	N=100
		Value or n
年齢	Mean	12.1
	10歳	16
	11歳	28
	12歳	22
	13歳	8
	14歳	16
	15歳	10
	SD	1.60
	Median	12.0
人種 (%)	日本人	100
身長 (cm)	Mean	149.8
	SD	8.98
	Median	150.5
体重 (kg)	Mean	40.9
	SD	9.74
	Median	40.0

N: 全被験者数, n/%: 被験者の数/割合, Value: パラメータ値, SD: 標準偏差

実施した。また, 主要解析の補足として安全性のATPコホートに対して副次解析を実施した。

II. 試験結果

1. 被験者の内訳

被験者の概略を図1に示す。101名の被験者が組入れられ, 適格と判定された100名が本ワクチンの接種を受けた(TVC)。本ワクチンを1回のみ接種した1名はATP解析対象から除外され, 99名が免疫原性および安全性評価に関するATPコホートの解析対象となった。本ワクチンを1回以上接種した100名すべての被験者が2008年3月までにVisit 4(7カ月目最終来院)を完了した。

TVCの人口統計学的特性を表2に示した。1回目接種時の平均年齢は12.1歳, 年齢範囲は10~15歳であった。すべての被験者は日本人女性であり, 平均身長は149.8cm, 平均体重は40.9kgであった。

2. 免疫原性

抗HPV-16抗体および抗HPV-18抗体の陽性率およびGMTを表3に示した。

表3 HPV-16/18に対する血清抗体陽性率および GMT (免疫原性 ATP コホート)

抗体	時期	N	血清抗体陽性率	GMT (95%CI)
			n (%)	
抗 HPV-16抗体	ワクチン接種前	99	7 (7.1)	4.4 (4.1~4.8)
	3回目接種後 (7カ月目)	99	99 (100)	19748.0 (17147.7~22742.7)
抗 HPV-18抗体	ワクチン接種前	98	4 (4.1)	3.7 (3.5~3.9)
	3回目接種後 (7カ月目)	98	98 (100)	8765.3 (7543.8~10184.4)

表4 ワクチン接種後7日間 (0~6日目) に報告された特定局所症状の発現率 (全3回接種後の接種回数に基づく集計) (全ワクチン接種コホート)

特定局所症状	重症度	10~15歳被験者 (N=298)	
		n (%)	(95%CI)
注射部位の疼痛	すべて	283 (95.0)	(91.8~97.2)
	グレード 3 ^a	18 (6.0)	(3.6~9.4)
注射部位の発赤	すべて	216 (72.5)	(67.0~77.5)
	>50mm	17 (5.7)	(3.4~9.0)
注射部位の腫脹	すべて	198 (66.4)	(60.8~71.8)
	>50mm	16 (5.4)	(3.1~8.6)

N: 合計接種回数, CI: 正確信頼区間, n (%): 1回以上の症状の報告件数 (発現率), ^a 日常生活を妨げる

免疫原性 ATP コホートの試験開始時点において、HPV-16抗体陽性の被験者は7.1%、HPV-18抗体陽性の被験者は4.1%であった。

3回目接種1カ月後 (7カ月目) に、すべての被験者で HPV-16/18に対し血清抗体陽転が認められた。さらに、3回目接種1カ月後 (7カ月目) の HPV-16および HPV-18に対する GMT はそれぞれ19748.0EL.U/mL、8765.3EL.U/mLであった。

3. 安全性

1回以上接種を受けた TVC コホートを対象として、各回接種後7日間の特定有害事象 (合計298接種回数) を解析した。

接種後7日間の特定局所症状の発現率は96.6% (288/298) であった。各事象の発現率は頻度の高い順に注射部位疼痛、注射部位発赤、注射部位腫脹であり、それぞれ95.0% (283/298)、72.5% (216/298)、66.4% (198/298) であった (表4)。一般的に局所症状の発現期間は数日程度であり、平均して4日以内であった。グレード3の特定局所症状は全ワクチン接種の12.4% (37/298) で報告された。

接種後7日間の特定全身症状の発現率は40.6%

(121/298) であり、局所症状の発現率よりも低かった。発現頻度が10%以上であった症状は疲労感、頭痛および筋肉痛で、発現率はそれぞれ22.5% (67/298)、15.8% (47/298)、13.1% (39/298) であった (表5)。全身症状の発現期間は平均1.2~3.2日で、ほとんどは軽度または中等度に分類され、グレード3の発現率は0.7% (2/298) であった。

接種後30日間の特定外有害事象 (接種部位を含む) の発現率は32.9% (98/298) であった。各事象の発現率は頻度の高い順に注射部位瘙癢感、鼻咽頭炎、注射部位熱感であり、それぞれ7.7% (23/298)、6.7% (20/298)、5.0% (15/298) であった。接種後30日間のグレード3の有害事象の発現率は2.7% (8/298) であった。

ワクチン接種を受けた100名 (1回のみ接種を受けた被験者を含む) で、試験期間を通じ、NOCD、死亡例、SAEの発現、および妊娠の報告はなかった。また、試験中止に至る有害事象の報告もなかった。MSCの発現率は18% (18/100) であり、接種部位発疹の2% (2/100) 以外の事象についてはワクチン接種との因果関係は否定された。

表5 ワクチン接種後7日間(0~6日目)に報告された特定全身症状の発現率(全3回接種後の接種回数に基づく集計)(全ワクチン接種コホート)

特定全身症状	重症度	10~15歳被験者 (N=298)	
		n (%)	(95%CI)
関節痛	すべて	17 (5.7)	(3.4~9)
	グレード3 ^a	0 (0)	(0~1.2)
疲労感	すべて	67 (22.5)	(17.9~27.7)
	グレード3 ^a	1 (0.3)	(0~1.9)
発熱	≥37.5°C	10 (3.4)	(1.6~6.1)
	>39.0°C	0 (0)	(0~1.2)
胃腸症状	すべて	22 (7.4)	(4.7~11)
	グレード3 ^a	0 (0)	(0~1.2)
頭痛	すべて	47 (15.8)	(11.8~20.4)
	グレード3 ^a	1 (0.3)	(0~1.9)
筋肉痛	すべて	39 (13.1)	(9.5~17.5)
	グレード3 ^a	0 (0)	(0~1.2)
発疹	すべて	5 (1.7)	(0.5~3.9)
	グレード3 ^a	0 (0)	(0~1.2)
蕁麻疹	すべて	5 (1.7)	(0.5~3.9)
	グレード3 ^b	1 (0.3)	(0~1.9)

N:合計接種回数, CI:正確信頼区間, n(%):1回以上の症状の報告件数(発現率), ^a:日常生活を妨げる, ^b:4カ所以上

接種後7カ月時点で測定した血液学的検査および血液生化学的検査の臨床検査値は、いずれも接種前と比べ有意な変動は認められなかった。

III. 考察

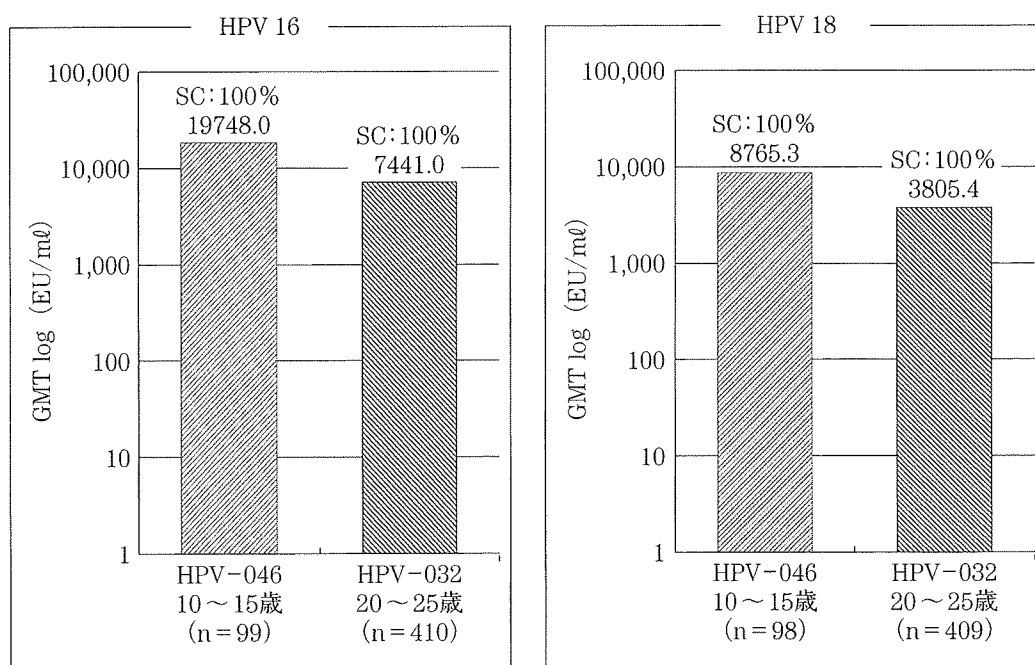
本報告は、GSK Biologicals社のHPV-16/18 AS04アジュバントワクチンを10~15歳の日本人健康女性に0, 1, 6カ月のスケジュールで3回筋肉内接種して、免疫原性および安全性を初回接種後7カ月目に評価した結果を示したものである。

3回目接種1カ月後(7カ月目)の血清抗体陽転率はHPV-16およびHPV-18ともに100%であり、両抗体価ともに高いGMTを示した。同様な年齢層(10~14歳女性を対象)で実施された海外試験(HPV-012試験)でも高いGMTが証明され、それらの抗体価は成人女性を対象として行なった試験成績のおよそ2倍に達するという結果が出ている¹⁸⁾。本試験成績でも、20~25歳の日本人成人女性を対象としたHPV-032試験成績で得られた抗体価よりも2倍以上高いという結果であった(図2)¹⁷⁾。これは、本ワクチンがこの年齢

層の日本人に対して優れた免疫応答を誘導することを示している。

本試験の免疫原性の結果より、試験開始時の抗体の有無に関わらずすべての被験者で血清抗体陽転が認められていることから、HPV-16/18に対する抗体陽性・陰性者を区別してワクチンを接種する必要はないものと考えられた。

各回接種後7日間の有害事象発現率は、特定局所症状が96.6%であるのに対し、特定全身症状は40.6%であった。20~25歳を対象としたHPV-032試験でも同様な傾向が認められていることから¹⁷⁾、年齢の違いによる影響ではなく、主に本ワクチンに含まれるアジュバントの免疫賦活作用に基づく副反応であると考えられる。アジュバントに含まれるMPLはToll-like receptor 4 (TLR-4)を刺激して抗原に対する免疫応答を増強することが明らかにされている。TLR-4を刺激すると、樹状細胞などの活性化とともに炎症性サイトカインの放出なども増強されることから、免疫応答の増強に付随して局所反応も増強されるものと考えられる²²⁾。しかし、これらの症状のほとんどは一過性で4日以内には消失しかつ軽度であっ



SC：抗体陽転率，n：ATPコホート

図2 日本人女性における免疫応答の比較

た。特定全身症状に関しては、発現率が低いとともにさらに短期間（3.2日以内）に消失し、局所症状と同様にほとんどは軽度または中等度であった。これらの結果は、ワクチン接種回数の増加にもなって副反応の発現頻度は増加しないことを示した。

さらに、成人と同用量を接種しても、10~14歳では15~25歳と比較し副反応が少ないことが報告されている¹⁸⁾ことから、成人と同用量を接種することによる安全性プロファイルへの影響はないものと考えられる。

また、AS04アジュバントを含むワクチンを接種した臨床試験結果（10歳以上の女性30,000人以上の集団）を統合解析して安全性を評価した結果からも、特定局所および全身症状に関して本試験結果と同様な傾向であった。また、医学的に重要と考えられる SAE, MSC, NOCD の発現率は対照群と本ワクチン群の間に有意な差は観察されないことも報告されている²³⁾。

以上のことから、Cervarix™（HPV -16/18 AS04アジュバントワクチン）は10~15歳の日本人女性に対し、高い免疫原性、安全性および忍容

性があるものと結論した。

海外臨床試験成績より、本ワクチンの有効性は1回目接種後少なくとも6.4年まで持続することが確認されており¹⁴⁾、数理モデルを用いた予測からも、ワクチン接種により誘導された HPV-16/18に対する抗体価が20年以上にわたり自然感染による値を有意に上回ることが推計されている²⁴⁾。20~25歳の日本人女性を対象とした HPV-032試験成績からも、本ワクチンの高い有効性が示されている²⁵⁾。

これまでのデータが示すように獲得した抗体価が持続すると仮定すれば、10歳代で本ワクチン接種を行ったとしても、子宮頸癌発症率の高い20代、30代の年齢まで十分な期間の防御効果を維持できると考えられる。

本ワクチンが10~15歳の年齢層で良好な免疫原性、安全性および忍容性を示すことから、海外では、これらの女子を対象として集団接種を行い子宮頸癌の疾病負担を低減させるプログラムがすでに取り入れられている²⁰⁾。接種率を上げる手段としては本邦でも一考に値するが、ワクチンの重要性について十分な理解を得たうえで接種しない

と、次世代にわたって接種率を維持することは難しいであろう。

本邦での導入にあたっては、科学的なエビデンスのみならず、海外との文化の違いなどを考慮したうえで、子どもをもつ両親や学校保健指導者などの理解を得られるよう十分な啓発活動を行っていくことが、まず当面の重要な課題である。

本試験を実施いただき貴重なデータをご提供いただいた以下の先生方、治験コーディネーターはじめ医療関係者の皆様、被験者の皆様ならびに治験依頼者である GlaxoSmithKline Biologicals (Rixensart, Belgium), グラクソ・スミスクライン株式会社の関係者の方々に厚く御礼申し上げます(敬称略, 所属は試験実施当時)。

渋谷友幸(医療法人社団しぶや医院小児科), 齋藤洪太(医療法人杏友会さいとう小児科医院小児科), 雨宮秀樹(医療法人文峰会あめみや医院小児科), 宮澤博夫(宮澤医院小児科), 高野美紀子(医療法人青空の会小瀬こどもクリニック小児科), 武井治郎(医療法人誠仁会武井クリニック小児科), 山崎弘貴, 土橋雄介(医療法人財団寿康会寿康会病院小児科), 鈴木伸(医療法人社団伸健会鈴木内科循環器科内科)。

文 献

- 1) World Health Organization. Initiative for Vaccine Research. Available at : http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en/ (Accessed on 1 Aug 2009)
- 2) Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al : The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 55 : 244~265, 2002
- 3) Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM et al : Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia : A systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 168 : 123~137, 2008
- 4) Munoz N, Bosch FX, Castellsagué X et al : Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 111 : 278~285, 2004
- 5) Clifford G, Franceschi S, Diaz M et al : Chapter 3 : HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases, Vaccine, 24S3 S3/26~S3/34, 2006
- 6) Frazer I H : Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nature Reviews Immunology* 4(1) : 46~54, 2004
- 7) Keam SJ, Harper DM : Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix™]. *Drugs* 68 : 359~372, 2008
- 8) Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al : Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 370 : 890~907, 2007
- 9) 人口動態統計(厚生労働省大臣官房統計情報部編) <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html> (Accessed on 1 Aug 2009)
- 10) Inoue M, Sakaguchi J, Sasagawa T et al : The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. *Int J Gynecol Cancer* 16 : 1007~1013, 2006
- 11) Brown DR, Shew ML, Qadadri B et al : A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 191 : 182~192, 2005
- 12) Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al : Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : a randomized controlled trial. *Lancet* 364 : 1757~1765, 2004
- 13) Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al : Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18 : follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 367 : 1247~1255, 2006
- 14) Harper D, Gall S, Naud P et al : A. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia : Long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix™ (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Presented at : Thirty-Ninth Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists ; 2008 Mar 10 ; Florida, USA : Gynecologic Oncology 109 : 158~159 ; Abstract nr : 1, 2008
- 15) Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al : Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 369 : 2161~2170, 2007
- 16) Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al : 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* 374 : 301~314, 2009