

国際医療福祉大学大学院
医療福祉学研究科博士課程

ワクチンの医薬経済評価の国際的動向
ーヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンを中心にー

平成24年度

保健医療学専攻 医療福祉経営学分野 医療福祉経営学領域

氏名：海老原恵子

論文題目：ワクチンの医薬経済評価の国際的動向

ーヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンを中心にー

著者名： 海老原恵子

要 旨：

主に HPV ワクチンを中心に、海外におけるワクチンのベネフィット評価方法や接種率向上に向けた課題を抽出し、海外とのワクチンギャップを解消するために、欧米を中心としたワクチンの現状および意義等を調査し、紹介することとした。

まず、欧米の HPV ワクチンの医薬経済学的評価の動向を明らかにし、ついで医薬経済学的シミュレーションモデルを用いた当該ワクチン接種の有用性を検討し、医薬経済学的評価に関して、欧米及び日本の事例を調査、比較した。更に、欧米、中南米及びカリブ海諸国がワクチンの開発並びに予防接種制度に導入時のリスク/ベネフィットの優先順位設定の事例を調査、纏めると共に、欧米における予防接種制度とワクチン導入政策を検討した。

これらの結果を公表し、本邦のワクチン環境の整備および行政の対応に期待出来る結論を導いた。

キーワード：ヒトパピローマウイルス：HPV・ワクチン・医薬経済評価・予防接種

International trend in pharmaco-economics of vaccines.

“Focus largely on human papillomavirus (HPV) vaccine”

Author : Keiko Ebihara

Cervical cancer is caused by human papillomavirus (HPV). This research is done by the following process.

1. Research the trends in pharmaco-economics of human papillomavirus (HPV) vaccines in the US and EU
2. Research the benefit of HPV vaccine through the simulation model of pharma economics
3. Research and Comparison of the Simulation Models to Research the Pharmacoeconomics of HPV Vaccines in Japan, EU and US (case study)
4. Research to compare the Pharmaco-Economic Simulation Modeling of HPV Vaccine Introduction: US, EU, and Japanese Case Studies
5. Policies of Vaccine Implementation in the US and Europe

Through the results of those researches, the conclusion is proposed to improve of the environment surrounding vaccines, and the policy of government in Japan.

Key Word : Human papillomavirus, HPV, vaccine, pharmaco-economics, vaccination

目 次

I.	研究の背景と目的	1
	1) ワクチンの歴史	1
	2) 日本における予防接種の歴史	1
	3) 日本におけるワクチンを取り巻く環境	2
	4) 日本におけるワクチンを取り巻く現状と課題	7
	5) 研究の目的	7
II.	ヒトパピローマウイルス（以下 HPV）感染予防の意義	7
	1) HPV 感染症のうち子宮頸がんについて	8
	2) 子宮頸がんの治療法について	9
	3) HPV 感染症のうち尖圭コンジローマとその治療法について	10
	4) HPV 感染予防による医療経済上の評価について	12
	5) 内田らによる HPV 感染予防に関する将来予測について	13
III.	ヒトパピローマウイルス（以下 HPV）感染予防ワクチン	14
	1) HPV ワクチンについて【概説】	14
	2) HPV ワクチンについて【各論】	15
	3) HPV ワクチン導入により期待される効果について	16
	4) HPV ワクチン導入により期待される医療経済効果評価について	18
IV.	方 法	20
	1) 調査材料	20
	2) 主要な検索キーワード	21
	3) 検索期間	21
	4) 検索結果	21

V. 結 果	22
1. 欧米におけるヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの薬剤経済学的評価の動向	22
1) ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン概説	22
2) 米国における状況	24
3) 欧州での状況	27
2. 薬剤経済学的シミュレーションモデルを用いた HPV ワクチン接種の有用性の検討	29
1) 予防接種政策における費用効果分析の有用性	29
2) 費用効果モデルでの検討 – ワクチンの効果	32
3) 費用効果比と質調整生存年 (Quality Adjusted Life Years : QALY)	33
3. シミュレーションモデルを用いた HPV ワクチンの薬剤経済学的評価の比較研究—米国, EU および日本におけるケーススタディ –	35
1) 米国における HPV ワクチンの医薬経済性評価	35
2) 欧州における HPV ワクチンの医薬経済評価	37
3) 日本における HPV ワクチンの医薬経済性評価	39
4. ワクチンの開発ならびに予防接種制度への導入におけるリスク/ベネフィットの優先順位設定—米 国, 欧州, 中南米及びカリブ海諸国における事例—	40
1) 米国におけるワクチンの優先順位設定と政策の構築	40
2) 欧州におけるワクチンの優先順位設定と政策の構築	45
3) 中南米及びカリブ海諸国 (L A C) でのワクチン優先順位設定と政策立案	48
5. 米国と欧州における予防接種制度とワクチン導入政策	50
1) 米国の予防接種制度	50
(1) ワクチン購入の保証	53
(2) サービス提供の保証	54
(3) 感染症の予防と管理	54

(4) ワクチン接種率と安全性の監視	55
(5) 予防接種率の改善と維持	56
2) 欧州の予防接種制度	59
(1) 英国	60
(2) ドイツ	61
(3) フィンランド	61
6. 日本における HPV ワクチンの費用対効果推計について	62
1) 内田らの結論	62
2) 厚生労働省予防接種部会ワクチン作業チームによる HPV 感染予防に関する将来予測	63
3) 厚生労働省予防接種部会ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン作業チームによる HPV ワクチンの費用対効果推計結果	63
VI. 考 察	69
VII. 結 論	75
VIII. 謝 辞	79
IX. 利益相反	79
X 文献一覧	80

ワクチンの医薬経済評価の国際的動向ーヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンを中心にー

国際医療福祉大学大学院 医療福祉学研究科 保健医療学専攻 医療福祉経営学分野

海老原恵子

I. 研究の背景と目的

1) ワクチンの歴史

“予防に勝る治療なし“ということわざが多く、多くの国で聞かれている。この考え方は18世紀後半のジェンナー医師が活躍した時代から、人類の歴史を一変させてきたワクチン開発の中心をなすものである。

ワクチンは、感染症の予防および感染症に伴う疾病の克服という人類的課題に対する有効な手段として、重要な役割を果たしてきている。今後も新興・再興感染症を含め、感染症の脅威がなくなるとは考えにくく、ワクチンは、人類の感染症との戦いにおいて将来にわたって大きな意義を持ち続けるものと考えられる¹⁾。

WHO は1980年5月には天然痘根絶を宣言、今日ポリオもそのほとんどが征圧され、はしかや風疹が根絶の対象となっている。こうした成果の多くは過去50年間の間に進展したもので、現在も多くのワクチンが世界中で開発中もしくは、使用されている²⁾。

2) 日本における予防接種の歴史

日本における予防接種は、1849年(嘉永2年)長崎駐在のオランダ人医師のモーニッケ(O. Mohnike)による種痘がはじまりと言われており、予防接種に関する最初の行政指示は、1885年(明治18年)に内務省告示として出された「種痘施術心得書」である。当該心得書が1909年(明治42年)に改正されて以来、戦後の予防接種法制度(1948年:昭和23年)まで継続された。その後、日本の予防接種体制が整備され、現在に至っている。制定当時の予防接種法の対象は、「伝染のおそれがある疾病の発生・まん延を予防する」ところにあり、現在開発されているワクチンの予防対象疾患とは必ずしも一致していないことが大きな課題である。

予防接種法は、第二次世界大戦後まだ日本の衛生状況が悪い中で国民を感染症から守るため、1951年（昭和26年）結核予防法が制定され、その後の何度かの改正を経て、現在の日本のワクチン製造や予防接種体制となる改正が1976年に行われ、予防接種健康被害救済制度が導入された。

1948年制定の予防接種法では、子供に対してワクチンは義務接種（mandatory）であったが、義務接種をより促進するために1976年の改正で予防接種健康被害救済制度が確立された。これは予防接種の健康被害は予防接種の主体である国が救済する、予防接種は当事者が市町村長であるので、担当医療関係者の責任は問わない、要は医療関係者も、また受ける人も安心して義務接種のワクチンを受けられるような仕組みである。

その後、ワクチンの副反応問題がメディア等に多数取り上げられ、多くの訴訟がおり、残念ながら国はことごとく敗れた。結局、国はそのままの制度で予防接種を続けることが難しい状況となり、1994年に義務接種を国民の努力義務接種（recommendation）に変更された。これは、「義務接種」（従わないと罰則規定のある集団接種）から「努力義務」（親の努力によりかかりつけ医で個別に接種を受ける方式）への変更であり、同時に集団接種から勧奨個別接種、グループ接種から個人接種に変更された。

後者の導入は、その後のワクチン接種率向上に対して負の貢献をしたともいえる。

3) 日本におけるワクチンを取り巻く環境

日本の医療水準は国際水準と比較して優れているが、図1, 2に示すように、予防接種に関しては諸外国と比較しても開発・政策等の種々の面で遅れをとっていると言われている。海外で開発され、既に数十万人以上に接種されているような実績のあるワクチンが承認されていないという「ワクチン後進国」と言われる状況が長く続いており、先進諸国とのワクチン・ギャップ、予防接種施策を総合的かつ恒常的に評価・検討する仕組みと体制の欠如が指摘されている³⁾。(図1, 2)

日本にあるワクチンギャップ

- 欧米の先進国に比較して、定期接種できるワクチンが少ない(日本8種類、米国16種類さらに混合ワクチンの使用等)
- 英国、米国等では国が認可したワクチンは基本的には国が全額カバー(国策)
- 親の経済的格差が子供に影響をしている現状がある
- 国防の一環として、予防医学にお金を使っているか?
- 定期接種でさえ予防接種率が低いのはなぜか?

10

図1 ワクチン開発における先進諸国とのワクチン・ギャップ

ワクチンギャップを招いた原因(1)

1. 厚生行政の中に10年先を見据えたワクチンビジョンはなかった
2. 国としての感染症対策の中でのワクチンの軽視
3. 感染症のサーベイランスシステムが完全ではなく、感染症の動向が正しく把握されていない
危機管理として使用できる特枠の予算が必要
4. ワクチンの接種率が低い
 - 疾患教育の不備→国民のワクチン効果の理解不足
 - マスコミ等によるワクチン効果の不平等な報道
 - ワクチン接種後の評価(post vaccination surveillance)が行われていない

11

図2 ワクチン開発における先進諸国とのワクチン・ギャップを招いた原因

「ワクチンギャップ」とは、もともとは経済格差のため、先進国と発展途上国の間で定期接種ワクチンの数などに大きな開きが生じ、先進国では当たり前接種が受けられるワクチンが、発展途上国では受けられずに、ワクチン接種による感染症を予防することにより救われるはずの

命が失われている状態を問題視して使われた用語である。先進国であるとされる日本にワクチンギャップの問題が存することは、比較的知られていない。

また、表1に示すように、日本では1988年に肺炎球菌ワクチンの承認後、海外で標準的に使用されているワクチンが、本邦においては未承認のために使用できないという空白の期間が2008年まで存在した⁴⁾。(表1)

表1. 日米間の新導入ワクチンの比較

最近30年間に開発されたワクチンの導入時期 国際比較(厚生労働省「ワクチン産業ビジョン」より抜粋、改変)

年	日本	米国
1981	無細胞百日咳(aP)ワクチン:DTaPワクチン	
1982		B型肝炎ワクチン
1983		
1984		
1985	B型肝炎ワクチン	
1986		
1987	水痘生ワクチン	ヒブ(Hib)ワクチン、不活化ポリオ(IPV)ワクチン
1988	肺炎球菌ワクチン(23価多糖体):米国は1977年、遺伝子組換えB型肝炎ワクチン、麻疹おたふくかぜ風疹混合生(MMR)ワクチン:米国は1971年	
1989		
1990		
1991		無細胞百日咳(aP)ワクチンを日本から導入
1992		DTaPワクチン、日本脳炎ワクチン(日本から導入)
1993		DTaP-Hibワクチン
1994		ベストワクチン
1995	不活化A型肝炎ワクチン	水痘生ワクチン(日本から技術導入)
1996		Hib-B型肝炎ワクチン、不活化A型肝炎ワクチン
1997		
1998		ライム病ワクチン(現在は製造中止)
1999		
2000		肺炎球菌ワクチン(7価結合型:小児用)
2001		A型-B型肝炎ワクチン
2002		DTaP-IPV-B型肝炎ワクチン
2003		経鼻インフルエンザ生ワクチン、Tdapワクチン(成人用三種混合ワクチン)
2004		
2005	麻疹風疹混合生(MR)ワクチン	MMR-水痘混合生(MMRV)ワクチン、髄膜炎菌ワクチン(結合型)
2006		ロタウイルスワクチン、ヒトパピローマウイルスワクチン(4価)
2007		ヒトパピローマウイルスワクチン(2価)
2008	ヒブ(Hib)ワクチン、プレバデミックワクチン(H5N1型インフルエンザ全粒子ワクチン)	H5N1型インフルエンザワクチン
2009	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン、A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)、ヒトパピローマウイルスワクチン(2価)	A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)、肺炎球菌ワクチン(10価結合型)
2010	肺炎球菌ワクチン(7価結合型:小児用)	肺炎球菌ワクチン(13価結合型)
2011	ロタウイルスワクチン(1価)、ヒトパピローマウイルスワクチン(4価)	
2012	ロタウイルスワクチン(5価)	

このような状況下において、ワクチンの開発促進ならびに予防接種制度を持続可能かつ透明性・客観性のある制度に早急に改善することは公衆衛生の観点からも非常に重要である。

予防接種率を向上させるためには必須要件である財政面でも、ワクチンの接種費用やワクチンそのものの費用が健康保険の給付の対象とされておらず、予防接種法により費用が補助されるワクチンの数も多くないことなどの課題が山積している。

その理由のひとつとしてあげられるのは、過去に起きたワクチン（の副反応）に対する国民の抵抗感ならびに行政の訴訟への敗訴等の歴史がある。

わが国においては、インフルエンザに対する国家的な戦略として、1960年代から90年にかけて学校での集団接種が行われたが、あいつぐ予防接種訴訟の敗訴や、ワクチンの有効性に疑義が出されるようになり、1994年に集団接種が中止された。その後、インフルエンザによる高齢者や乳幼児の死亡者数の増加がみられ、集団接種が流行を阻止するうえで一定の役割を果たしていたと再評価された⁵⁾。一般的にワクチン接種は健康な小児や成人を対象にしており、病人に接種した場合は健康被害につながるおそれがあることは否めない。また、特殊な反応を示すケースもあるため、十分な注意を払う必要がある。1989年10月、当時1歳4か月の男児がMMRワクチンの接種8日後に発熱、無菌性髄膜炎を発症し、一旦退院したものの再び発熱した後、急性脳症により死亡した事例や、1991年4月当時1歳10か月の女児がMMRワクチンの接種2週間後に発熱し、けいれんを発症。すぐに昏睡状態に陥り、重度の後遺症を残すに至る事例等が起きた。これに対し、司法は「薬事法上の過失」および「予防接種施策上の過失」と判断し、国に対して損失補償責任を課した。また、供給業者に対しては「安全なワクチンの供給義務違反」を課した。これらの事例等から、ワクチンに対する国民の信頼が減少したことも否めない。

ワクチンは本来健康な人に接種するため、思いがけない接種事故や副反応が生じると、その対応次第では被接種者や保護者が、ワクチンそのものに対して強い不信感を持つ可能性が高く、その結果として訴訟問題等が生じることもあった。接種者側もワクチンに対する知識を高めることや被接種者や保護者への副反応等に関する説明を十分行うなどの対応が必要である。こ

れらを解決するための課題として、日本の教育の問題として、小学校等で小児に感染症やワクチンの啓発教育を実施していないこと、医学教育においても予防医療やワクチンに関する教育に時間を割いていないことへの対策が挙げられる。国は国民や医療関係者の知識向上に対する努力をする必要がある。日本では国民のワクチンに対する信頼感が高いとは言えないのが現状である。

しかしながら、WHO も提唱しているように、「ワクチンで予防できる疾患をワクチン接種により予防する (Vaccine Preventable Disease : VPD)」ことの重要性を行政や専門家が十分認識し、必要な施策を講じることは国民を疾患から守るうえでは必要不可欠と考える。政府には、国民の医療費を下げ、広義の意味での経済効果をもたらすという点からも予防接種を推進する動機がある。成人も小児も、ワクチンの恩恵を理解したうえで情報を共有すべきであり、まだまだ啓発が重要である。

一方、国内のワクチン産業が抱える課題としては、臨床開発を行う企業が小規模で自らの基礎研究による開発方策をもちにくい、企業に開発を行う体力がない(臨床開発コストの増大による小さなワクチン専門メーカーの過重負荷でリスクの増大)、生産量が小規模である費用投資と利益のバランスが悪いなどがあげられる。

そこで、厚生労働省は 2007 年に戦略的な提携による研究開発促進を通じてワクチン市場の活性化を目指した「ワクチン産業ビジョン」を策定し、これらの環境改善への取り組みを開始した。また、ワクチン臨床・非臨床開発ガイドラインを策定、公表するなど、ワクチンの開発促進に努力を始めた結果、海外で使用されている大型製品 (HPV ワクチン、肺炎球菌ワクチン、Hib ワクチン) が日本市場で上市された。また、暫定的ではあるが、これらのワクチン接種への国レベルでの助成金の付与等を実施することで、その接種率向上も確保している。

以上のように、我が国におけるワクチンを取り巻く環境は、この数年間で大きく変革を遂げ、改善されているが、後述のように、新しく開発されるワクチンの導入のプロセスや審議過程が不明瞭であるなど、いまだに課題は多い。

4) 日本におけるワクチンを取り巻く現状と課題

日本のワクチンの現状・課題として、1) 定期接種と任意接種（米国は定期接種が大半）、2) 接種経路皮下注と筋注（日本は皮下注射、米国は筋肉注射）の違い、3) 予防政策の決定プロセスの有無（日本には恒久的機関・プロセス等がない、米国には ACIP が存在）、4) 複数のワクチンの同時接種の是非（混合ワクチンの承認数のギャップ）、5) ワクチンの副反応に対する意識や補償制度、6) 集団免疫の概念、等の違いがある。米国の予防接種制度は日本に比べ優れており、接種を推奨されているワクチン数が多く、ワクチンや接種にかかる費用負担の制度が存する、ACIP がアメリカの予防接種スケジュールの決定に大きな役割を果たしている。また、国民のワクチンに対する理解も日本に比べて高く、たとえば髄膜炎の診断および治療は難しく、後遺症の問題や死亡率も高いことから、ワクチンによる予防が重要であることなどが十分認識されている。

一方、日本では上記のような観点からの環境整備は未熟であり、日本の子どもたちを VPD から守るためには、必要なワクチンが国から無償で提供され、安心してワクチンを接種できるような社会の理解と環境の整備が必要である。

5) 研究の目的

以上より、主に HPV ワクチンを中心に、海外におけるワクチンのベネフィット評価方法や接種率向上に向けた課題を抽出し、海外とのワクチンギャップを解消するために、欧米を中心としたワクチンの現状および意義等を調査し、紹介することとした。この調査研究の成果を公開すると共に、各検討機関および学会・研究会の機会等に提供することにより、日本のワクチン政策へ反映できればと企図した。即ち、日本のワクチン行政に必要な課題および改善策を提起し、日本の子供たちの将来のために、より良い対応が図られることを期待して今後の改善点や課題を提起することとした。

II. ヒトパピローマウイルス（以下 HPV）感染症予防の意義

1) HPV 感染症のうち子宮頸がんについて

HPV 感染症は、先進国あるいは発展途上国を問わず、世界の国々において女性および男性の双方に多大な苦痛をもたらす疾患であり⁶⁾、世界で最も多い性感染症である。性交渉を行う成人の 50%以上は、一生涯のうちどこかの時点で HPV に感染する^{7, 8)}。

子宮頸がんは、HPV が原因となり発生することが知られているが、HPV はその他、種々の肛門性器がん（肛門、女性の外陰や膣、陰茎）、尖圭コンジローマ、頭頸部がんおよび再発性呼吸器乳頭腫症の発症に密接に関与していることが、数々の研究報告によって明らかにされている⁹⁾。HPV は 100 種類以上の遺伝子型に分類されている。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 14 HPV、皮膚型 HPV と呼ばれる。粘膜型のうち少なくとも 15 種（HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 型）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。高リスク型 HPV のうち、HPV 16 型及び 18 型が海外の約 70%の子宮頸がん発生に関わっていると推定されている。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。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。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、ほぼ 100%の子宮頸がんが高リスク型 HPV DNA が検出される。

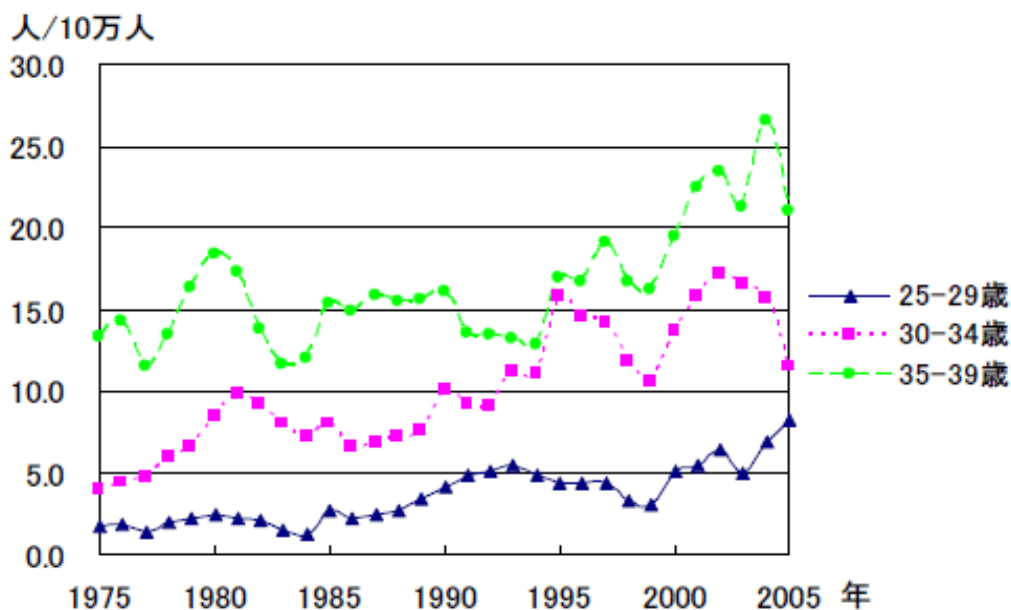
2007 年の世界保健機関（WHO）の報告では、全世界で年間約 50 万人に子宮頸がんが発生し、約 27 万人が死亡していると推定されている¹⁰⁾。

前述のように、約 15 種類が子宮頸がんに関与しているが、特に HPV の 16 型および 18 型は子宮頸がん発症の頻度が最も高く、日本においても子宮頸がんの 60～70%が、この 16 型および 18 型の感染により引き起こされることが知られている。

毎年、全世界で 49 万人を超える人が子宮頸がんの診断を受けている¹¹⁾。その 5 年生存率は診断時の病期にもよるが、世界の平均で 50～70%である。子宮頸がんは家庭での出産や育児、

社会での労働の主体である重要な立場にある 30～50 歳台の女性に多いため、子宮頸がんによる死亡や子宮頸がんを罹患している状態は他の癌に比べて影響度が大きい¹²⁾。

近年、若年女性における子宮頸がんの発生が増加する傾向にあり、図 3 に示すように 2005 年までの 30 年間で、低年齢層の女性における子宮頸がんの罹患患者数は増加傾向にあり、大きな社会問題になりつつある¹³⁾。(図 3)



出典：Matsuda *et al.*(2011)より作成

図 3. 女性 10 万人あたりの子宮頸がん罹患患者数

わが国では現在、年間 10,000 人以上が新たに子宮頸がんを罹患し、約 3,500 人がこのがんで死亡していると推定されている。

2) 子宮頸がんの治療法について

早期の子宮頸がんには、初期症状といわれるものが、ほとんどない。癌が進行した場合は、癌自体から出血がみられることがあるが、当該症状が発見される時期には、通常、癌はすでに進行した浸潤がんである可能性が高く、進行した癌では、治療する場合でも手術で切除する必要があるため、子宮を残すことは難しい。

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。CIN3/4 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，局所のがん細胞を破壊することが行われる¹⁰⁾．治療法の選択は臨床進行期，組織型および年齢，合併症の有無を考慮し，総合的病変のステージに応じて術式が選択される．外科的手術療法は病巣の完全切除を目的として，1. 子宮頸部円錐切除法，2. 腹式あるいは膣式子宮全摘出術，3. 拡大単純子宮全摘出術，4. 準広汎子宮全摘出術，5. 広汎子宮全摘出術，超広汎子宮全摘出術，骨盤除臓術が施される．化学療法は主として進行性のがんに適用されるが，ステージに応じて単独または外科手術と組み合わせで行われ，再発のリスクの高い患者に対して術後の補助化学療法として用いる場合と既に遠隔転移巣を形成するIVb期に対して行う緩解導入方法がある¹⁴⁾．

子宮頸がんに対する腹式広汎子宮全摘術は1912年Wertheimによって近代術式としてまとめられ，その後，岡林によって根治性が高められ広汎子宮全摘術が完成された．その切除範囲は単純子宮全摘術と異なり，膀胱子宮靭帯，基靭帯，仙骨子宮靭帯，傍脛結合織にまで及ぶ．治療成績が向上した一方で骨盤神経叢も切断されるため術後の排尿・排便障害が高頻度に発生した．術後の排尿機能を温存するには自律神経系である下腹神経・骨盤内臓神経・骨盤神経叢とその膀胱枝の温存が必要である．1961年に基靭帯のうち血管部のみ切断して骨盤内臓神経を温存する自律神経温存術式が提唱された．その後術式改良が報告され，IB～IIA期例に適用されるに至っている¹⁵⁾．

前述のように，HPVに感染し，子宮がんを発症すると，子宮頸部や子宮全部もしくは内性器，膀胱，直腸など骨盤内臓器を摘出することが必要となる．罹患者は子宮摘出により妊娠が望めず，手術後も排尿・排便障害等が発生すること，再発のリスク等，子宮頸がん発症による精神的および肉体的負担は大きい．

なお，既に感染したHPVを排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クチンは実用化されていない．

したがってHPVワクチンと検診により，子宮頸がんを予防することは女性を守るため，ならびに将来の少子化対策においても非常に重要である．

3) HPV 感染症のうち尖圭コンジローマとその治療法について

尖圭コンジローマは、日本でも主に HPV 感染が原因となり、性器に疣贅を形成する代表的な性感染症の一つであり、性器または肛門周囲部の良性病変である。生涯の発生リスクは男女ともに 10%を超える。その 90%以上が HPV の 6 型および 11 型の感染が原因で発生する。その好発年齢は 10 代後半から 30 代前半で、ピークは 20 代前半（欧米では 18～19 歳）にあり、これらの症例で全体の約 3/4 を占めている。感染後の潜伏期間は短いもので 3～6 週間、長い例では数年であるが、平均約 3 ヶ月である。症状は腫瘤触知や軽度の搔痒感のみであり、一般には外陰部の腫瘤形成により診断されるケースが多いが、子宮頸部または膣の尖圭コンジローマでは無症状のこともあり、子宮がん検診での細胞診異常をきっかけに発見されることが少なくない。

尖圭コンジローマはウイルス感染症であるので、薬物療法を中心に行うべきと考えられるが、日本には長い間治療薬が存在せず、外科的療法の占める役割が大きく、患者は精神的・身体的負担を強いられてきた¹⁶⁾。尖圭コンジローマが発生した男女は、うつ病、性機能障害、および長期的人間関係の破綻を来す確率が高いとされる。電気焼灼術によって約 70%の患者では退縮が得られるが、約 30%の患者では再発する。尖圭コンジローマの治療には約 3 回の治療を必要とする¹⁷⁾。

2007 年 7 月にイミキモド（販売名：ベセルナクリーム 5% [持田製薬]）が承認されたことにより、日本においてもようやく本疾患に対する薬物療法が可能となったが、本疾患では速やかに回復する例が多い反面、治療に長期間を要す場合や再発を繰り返す例も多く、依然として外科的療法による精神的・身体的負担は大きい¹⁶⁾。

さらに、本疾患は妊娠と合併することもあり、その頻度は低いとはいえ母子感染の可能性も推定されており、新生児に見られる尖圭コンジローマや再発性呼吸器乳頭腫症の原因でもあると考えられている。

オーストラリアにおける 12～26 歳の女性を対象とした 4 価 HPV ワクチンの国家接種プログラムでは、26 歳以下の女性のみならず、男性（異性愛者）においても尖圭コンジローマの発生

率が顕著に減少したことが疫学研究により示されている。このことから4価HPVワクチンにより女性のHPV6型、11型感染を予防することは間接的に男性や新生児のコンジローマや再発性呼吸器乳頭腫症を減少させることにつながる可能性があるため、4価HPVワクチンによりHPV6型・11型に起因する疾患の予防が可能となったことも公衆衛生的および医療経済学的にその意義は大きい¹⁷⁾。

4) HPV感染予防による医療経済上の評価について

ワクチン接種により、被接種者が受けるであろう便益、言い換えれば非接種により損なわれる便益について医療経済的に評価することは重要である。

医療経済評価の目的は「限りある資源を有効に使うこと」であり、投資（費用）と結果（健康アウトカム）を同時に評価することで、期待される結果が、投資した額に見合うかどうかを評価するものである。j) 医療経済評価の手法は、一般に①費用最小化分析(cost minimization analysis)、②費用効果分析(cost-effectiveness analysis)、③費用効用分析(cost-utility analysis)、④費用便益分析(cost-benefit analysis)に分けられる。

費用最小化分析とは、複数の選択肢（たとえば、「ワクチンA」と「ワクチンB」）について効果が等しい場合に、どちらが安価であるかを比較する方法であり、今回の調査においても、他のワクチンとHPVワクチンの医療経済効果の比較を行った。

費用効果分析は、複数の選択肢（たとえば、「ワクチン非接種」と「ワクチン接種」）について、各々の「費用」と「効果」を計算し、比較検討する方法である。

なお、費用にはワクチンそのものの価格のみに限らず、接種に要する手技料等や、副反応が生じた場合の治療費など、当該医療技術に関連して発生するさまざまな費用項目を含むことが一般的である。仮にワクチンの価格が高いとしても、ワクチン接種により感染症の罹患が減少し治療費が節約になるならば、逆に費用が安くなる場合もある。しかし、ワクチン接種の方が効果は上回るが、費用はワクチン非接種の場合を上回ってしまう、という場合もありうる。この場合には、ワクチンを接種することによって必要となる追加分の費用が、ワクチン接種で

得られる追加分の効果に見合ったものであるかを検討する必要がある。

具体的には、「増分費用効果比」(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)を算出し、この値が一定の値よりも小さければ、ワクチン接種は効率的であると解釈することが一般的である。ICERによりワクチンを使用することによって1年間長生きする(厳密にはQALYの1年分を獲得する)のにどれだけ余分な支出(増分費用)が必要になるかが示される。

ワクチンの場合も、費用効果分析の効果指標として「感染者1名減少当たり」といった特異的な指標が用いられることもあるが、やはりその値が高いか安いかを直ちに判断することは難しい。「1生存年延長あたり」というより一般的な効果尺度であればその値の評価は比較的容易といえるが、「完全に健康な1年」と「障害を持った1年」が同じ価値で評価される点が問題といえる。

費用効用分析は、費用効果分析において質調整生存年(quality-adjusted life year, QALY)という効果指標を用いたものである。1質調整生存年とは、「1年分の健康な命の価値」に相当する概念であり、完全に健康な状態のスコアを1、死亡を0としたスケールにおいて、半身不随の状態のスコアは0.5である、といった具合に各健康状態におけるQOLを「効用値」としてスコア化し、これと生存年数とを掛合わせることにより、QOLと生存期間の両方を総合評価した指標である。たとえば、効用値0.5の健康状態で10年間生存した場合には、 $0.5 \times 10 = 5$ 質調整生存年ということになる。健康状態は日々変化するので、実際には質調整生存年は面積として算出される¹⁸⁾。

5) 内田らによるHPV感染予防に関する将来予測について

内田 暁らによる性別・年齢別の人口推計データをベースにした将来予測によると、図4に示すように性別・年齢別の人口推計データ(国立社会保障・人口問題研究所の出生中位・死亡中位推計)をベースとして、ワクチン接種群では14歳女子で100%と仮定し、15歳に移行までに全ての女子がワクチンの接種を受ける前提において、新規子宮がん罹患患者数や死亡者数は減少すると算出された¹³⁾。

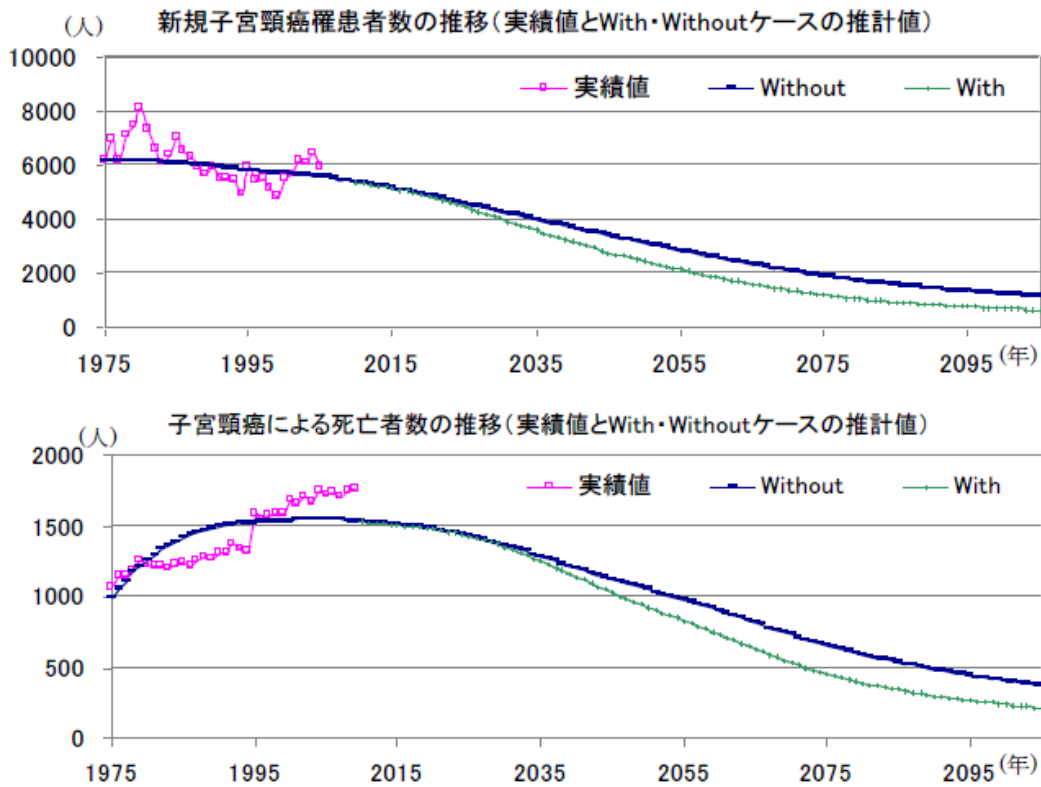


図 4. 新規罹患患者数と志望者数の推移

With ケース・Without ケース

Without ケース：14 歳女子のワクチン接種率において、全年齢のワクチン接種率が 0%である状況を想定

With ケース：14 歳のワクチン接種率が 100%, その他の年齢層の接種率が 0%である状況を設定

※) 実際には、子宮頸癌ワクチンの接種率は政策介入がなくとも将来的に増加していくと予想される。そのため Without ケースにおけるワクチン接種率を 0%とすることは現実的ではないが、日本で子宮頸癌ワクチンが導入されてからまだ数年であり、現在の接種率を示す正確なデータを得られずに Without ケースの接種率について適切な値を設定することは困難である。そのため、単純化のために Without ケースにおけるワクチン接種率は将来にわたって 0%であると設定した。ワクチン同様に子宮頸癌を予防するものとして子宮頸癌検診があるが、受診率については With ケース, Without ケースともに、現在から将来にわたって 2007 年時点での年齢別受診率が続くとして仮定した。

III. ヒトパピローマウイルス（以下 HPV）感染予防ワクチン

1) HPV ワクチンについて【概説】

HPV の感染は、子宮頸がん（扁平上皮がん，腺がん）およびその前駆病変 [cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2 および 3]，尖圭コンジローマ等の発症原因である感染を予防することで、これらの疾患の発症を予防する。

HPV は性行為にて感染することが疫学的にも明らかとなり、HPV 感染を予防することで子宮

頸がんを減少、いずれは撲滅させる可能性が高まっている。予防の主となるものは HPV ワクチンである。

医療上有用な HPV ワクチンとは、HPV 関連疾患の死亡率および有病率を減らすものであると考えられる。したがって、そのようなワクチンは以下の条件を満たす必要がある。

- (1) 子宮頸がん、外陰がん、膣がん、陰茎がんおよび肛門がんの発生率を低下させる。
- (2) すべてのグレードの CIN の発生率を低下させることで、これらの病態に伴う心理社会的および経済的コストを低減する。
- (3) 主に思春期～成人期初期の人において身体的外観を損ない情緒的問題を引き起こす一般的な性感染症である尖圭コンジローマ¹⁹⁾、の発生率を低下させることで、大規模な HPV ワクチン接種促進運動の主要な対象となるこれらの人々に直接結び付く利益をもたらす。
- (4) 一般集団における高リスク型 HPV の感染を減少させることによって、伝播を減らすとともに、他のワクチン接種プログラムの存在下で集団免疫を生み出す状況を作る。

さらに、子宮頸がんのみならず、種々の肛門性器がん、前がん病変およびその他の細胞学的異常が認められた場合は継続的な予後検診、治療あるいは医療サービスの消費が必要となる。

以上のことから、HPV の持続感染を予防することにより、これら HPV に起因する疾患の発症を抑えることが期待されており、子宮頸がんの発生阻止を目途として、HPV ワクチンの開発が行われるに至った。

2) HPV ワクチンについて【各論】

現在開発され、販売されている HPV ワクチンは HPV の外郭蛋白をつくる L1 遺伝子を酵母菌や昆虫細胞で発現させる遺伝子組換え型ワクチンであり、含有する HPV の型により 2 価ワクチンならびに 4 価 HPV ワクチンの 2 種類がある。4 価 HPV ワクチンは、2006 年に米国メルク社が世界で始めて実用化に成功し、米国にて製造販売承認（ガーダシル）された。当該ワクチンは新規有効成分として、HPV 6 型、11 型、16 型および 18 型の主要カプシド L1 遺伝子組換

えたん白質からなる高度に精製されたウイルス様粒子（VLP）を含有し、筋肉内投与で用いる無菌製剤である、現在では世界 120 カ国以上で承認を受けて販売を行っている。メルク社が開発した HPV ワクチンは子宮頸がんの主な原因である HPV 16 型および 18 型に加え、尖圭コンジローマの原因となる 6 型および 11 型にも対応可能な 4 価のワクチン（販売名：ガーダシル [MSD 社]）であり、本邦では 2011 年（平成 23 年 7 月 1 日）に承認されている。ガーダシルの承認以前の 2009 年（平成 21 年 10 月 16 日）に HPV 16 型と 18 型を含む 2 価の HPV ワクチン（販売名：サーバリックス [GSK 社]）が承認されている。

日本において承認されている HPV ワクチンを表 2 に示した。4 価 HPV (6 型, 11 型, 16 型および 18 型) ワクチンは, 前述の (1) から (4) の基準をすべて満たすことが期待できるが, 2 価 HPV ワクチン (16 型および 18 型) はこのうち前述の (3) に関する効果が網羅されていない。(表 2)

表2. 承認されているヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン

製品名 (会社名)	HPV タイプ	アジュバント	投与スケジュール	CINS I, II, and III. に 対する有効率 % (95% CI)
Gardasil (Merck)	6, 11, 16, 18	Alum	0, 2, 6ヶ月	100 (32-100) ^a
Cervarix (GlaxoSmithKline)	16, 18	AS04	0, 16ヶ月	100 (42-100) ^b

[Adapted from: Dunne E F. Markowitz L E Clin Infect Dis. 2008;43:624-629]
 Note: Analyzed according to protocol, follow-up 36 months (Merck), and 54 months, combined initial and follow-up phase (GlaxoSmithKline). Alum, aluminum hydroxyphosphate sulfate; AS04, aluminum hydroxide and monophosphoryl lipid A; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; NA, not available, VLP, virus-like particle
 a Data are from Villa 2005 ²⁰⁾
 b Data are from Harper 2006 ²¹⁾

製品名 (会社名)	効能・効果
Gardasil (Merck)	ヒトパピローマウイルス6, 11, 16および18型の感染に起因する以下の疾患の予防 <ul style="list-style-type: none"> 子宮頸がん (扁平上皮細胞がんおよび腺がん) およびその前駆病変 (子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 1, 2 および3 ならびに上皮内腺がん (AIS)) 外陰上皮内腫瘍 (VIN) 1, 2 および3 ならびに陰上皮内腫瘍 (VaIN) 1, 2 および3 尖圭コンジローマ
Cervarix (GlaxoSmithKline)	ヒトパピローマウイルス (HPV) 16型および18型感染に起因する子宮頸がん (扁平上皮細胞がん, 腺がん) およびその前駆病変 (子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 2および3) の予防

3) HPV ワクチン導入により期待される効果について

予防的 HPV ワクチンの接種は次の集団に適用した場合に、公衆衛生上の利益を最短期間で最大限得られるものと考えられる。

- (1) 性的初体験が間近な思春期初期の人々
- (2) 感染のリスクに現在曝されている性活動を行う思春期後期～成人期初期の人々
- (3) 男性および女性

これは、HPV 感染の伝播サイクルを断ち切り、集団免疫を誘導し、最大限のがん予防効果を集団に（すなわち、女性には子宮頸がん、外陰がん、膣がんおよび肛門がんの予防効果を、男性には陰茎がんおよび肛門がんの予防効果を）もたらすことを意図している。

HPV 感染予防ワクチンは HPV 16 型および 18 型の感染を防御して、HPV 16 型および 18 型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、思春期前の女児への 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。

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。したがって、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、2 価ワクチンで最低 20 年間、4 価 HPV ワクチンで 30 年間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¹⁰⁾。

4) HPV ワクチン導入により期待される医療経済効果評価について

日本における HPV ワクチンの開発・承認が進む中で、わが国では研究が遅れている薬剤経済学的シミュレーションモデルを用いた米国および EU 諸国における HPV ワクチン接種の有用性について、医療経済効果評価の動向を調査・研究し、HPV ワクチン接種のベネフィットを検討した。

また、各国におけるワクチンの優先順位設定のプロセスや背景は国ごとに異なっており、これらに影響を及ぼす要因について検証することは興味深い。そこで、米国、欧州、中南米およびカリブ海諸国における現在の予防接種制度の状況、ならびにワクチンの優先順位設定と政策の構築に影響を及ぼしている要因についても調査した²²⁾。

なお、予防医療が真の意味で成功し、高い医療経済効果を得るためには、各国政府あるいは国際的な機関が推奨するワクチンがその接種対象者となり得る国民から強い支持を得ることが極めて重要である。言い換えれば、ワクチン接種が普及するためには、そのワクチンの有用性が医療関係者、国・地方自治体、保険会社、その他の関係機関によって理解され、受け入れられることが必要である。これは、ワクチン接種率が感染症の伝播を十分に阻止できるレベルにまで到達している国々、すなわち予防接種制度導入の成功事例ともいえる国々では、ワクチンが比較的短期間で公衆衛生の維持に貢献しており、結果として優れた費用対効果を実現していることから明らかである。

また、ワクチンはいわゆる感染症の予防に限らず、近年登場したヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンのように HPV に感染した結果引き起こされる子宮頸がんやその他の肛門性器がん等の予防を可能にしたワクチンも開発されている⁶⁾。これらの感染症や、HPV に起因するがんを予防するワクチンの効果を最大限に引き出し、効果的に公衆衛生の維持に供するためには、ウイルスと感染症や、HPV ウイルスと生殖器がん等との因果関係に関する医学界や国民

の理解を深め、国民の接種率を上げるための仕組みを作り出して、予防接種制度に組み入れることも重要となってくる。

予防接種制度においては、ワクチンの確保と供給、接種率の把握、安全性の監視、アウトカムの検証を確実にする役割が必要不可欠である。そこで、ワクチンの医薬経済効果評価に関する考察に加え、国民の健康を守るうえでワクチンおよび予防接種制度が果たす重要な役割を明らかにするために、米国と欧州における予防接種制度と新規ワクチンの導入に使用されている制度についても調査した。

また、近年の科学技術の進歩には目覚ましいものがあるが、ワクチンの研究開発においても先進的な技術が導入され、新しいワクチンが次々と開発されている。ワクチンの抗原を例にとっても、従来のトキソイドタンパク（例：破傷風ワクチン）や弱毒化した病原体（例：ポリオワクチン）由来のみならず、1) 不活性化された精製タンパクのサブユニット（例：インフルエンザワクチン）、2) 細菌から精製された多糖類をキャリアタンパクに共役結合させたもの（例：ヘモフィルス・インフルエンザ菌b型ワクチン）、3) ヒトや動物ウイルスの対象遺伝子を組み換えたもの（例：ロタウイルスワクチン）、4) 合成したウイルス様粒子（例：ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン）などを用いたワクチンが創出されている。

ワクチン開発における技術の進歩は、感染症予防ワクチンの創出だけにとどまらず、がん、神経疾患、あるいは喫煙などの予防や治療を目的としたワクチンの創出にまで広がりを見せており、更に、病原性や有毒な成分をワクチンから除去する精製技術や処理技術の改良により、被接種者だけでなく被接種者の家族や医師が抱えているワクチンの安全性への懸念が軽減されつつある。

一方、新しく承認されたワクチン、あるいは開発が進められている新しいワクチンの登場に伴い、各国の政策責任者や感染症専門家にとっては、ワクチンを予防接種制度にどのように組み込むか、そのための優先順位をどのように設定するか、という難しい課題を解決するための体制整備やプロセス構築が課せられるようになった。予防接種に関連する制度や手続きは国ごとに異なるが、それはワクチンの有効性や重要性、そして予防対象疾患の治療費用、原因とな

る病原菌やウイルスを排除するための公衆衛生面の充実の必要性およびその負担等に対する各国の認識の違いが一因となっていると考えられる。そこで、米国、欧州、中南米およびカリブ海諸国における現在の予防接種制度の状況、ならびにワクチンの優先順位設定と政策の構築に影響を及ぼしている要因について検討した。

予防接種政策に関する議論は、それぞれのワクチンのライフサイクルを通して世界中で続けられており、(1) ベネフィットの最大化、(2) ブースター接種の必要性、(3) 接種スケジュールの簡素化、(4) ワクチン同時接種時の干渉を軽減または解消、(5) 安全性の確保等について検討されている。この検討にはデータ収集、分析、評価のための期間も含まれる。

幼児から成人までを対象としている現在の予防接種スケジュールは非常に複雑であり、この接種スケジュールの中に新たなワクチンを組み入れることは、政策立案者にとって課題のひとつであるだけでなく、供給システムに関する調整にも労力を要する。予防接種制度は、ワクチンの確保と供給、接種率の把握、安全性の監視、アウトカムの検証を確実にする役割を担うことが必要不可欠である。先に述べたように、医療経済効果を真の意味で高めるためには、高いワクチンの接種率と恒常的な実施が必要不可欠であり、そのためには医療制度の構築と実施の確保が必要である。そこで、国民の健康を守るうえでワクチンおよび予防接種制度が果たす重要な役割を明らかにするために、米国と欧州における予防接種制度と新規ワクチンの導入に使用されている制度についても検討した。

IV. 方 法

1) 調査材料

文献調査として、Pub Med (「PubMed」経由で NCBI が提供する「MEDLINE」および「Pre-MEDLINE」、さらに各種関連データベースなどの医学的文献データベースにもアクセス) と医中誌を用いて、次項に記したキーワードにより行った。

「MEDLINE」は、1966 年から NLM (米国国立医学図書館) でデータ収集が始められている医学分野で世界最大の文献データベースであり、現在では、米国を中心に約 70 ヶ国から、900 万件

を超える文献が収録されており、毎月約3万件の文献が新たに追加されている。

「Pre-MEDLINE」とは、MEDLINEに掲載前の文献が掲載されているデータベースである。

2) 主要な検索キーワード

調査材料の文献調査ソフトから、Health economics, Cervical Cancer, ワクチン（ガーダシル）の順に検索を掛け、各ラインリストおよび抄録から必要と思われる文献を取り寄せて、調査目的に合致する文献を読み取り利用した。

3) 検索期間

文献検索における調査期間は、1977年～2012年の35年間として、必要に応じて遡って文献を入手、確認した。

4) 検索結果

文献検索ソフトによる各検索キーワードでヒットした文献数は、以下の通りであった。

- Health economics : 284 件
- Public Health : 284 件
- Cervical Cancer : 111 件
- ワクチン（ガーダシル） : 38 件

上記キーワードでヒットした文献中から、本研究課題に関連のありそうな154件をアブストラクトから判断して抽出し、研究対象とした。

5) 参考文献

今回の研究対象であるHPVワクチンの有効性・安全性等に関する基礎調査をHPVワクチン、子宮頸がんワクチン、尖圭コンジローマ等のキーワードから検索した494報（公表論文ならびにMerck社 社内資料）を用いて実施したが、本研究は医薬経済効果にかかる内容を取りまとめた

ものであるため、これら 494 報は上記文献一覧中には含めていない。

V. 結 果

1. 欧米におけるヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの薬剤経済学的評価の動向

1) ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン概説

子宮頸がんは女性に発症するがんの中で 2 番目に多いがん疾患であり、患者に多大な苦痛をもたらしている。2008 年の調査では、世界における子宮頸がんの罹患者数は約 53 万人に達し、約 27 万 5 千人がこのがんで亡くなっている²³⁾。

ここ数十年の疫学および自然史研究によって、ヒトパピローマウイルス（以下「HPV」）が子宮頸がんの発生に密接に関与していることが明らかになった²⁴⁾。HPV はパルボウイルス科に属する DNA ウイルスであり、宿主細胞を形質転換する能力を持つ腫瘍ウイルスである。HPV に感染してもほとんどの場合は明らかな症状を示さないが、子宮頸部での感染が長期にわたって持続した場合には子宮頸がんを引き起こす可能性がある。1983 年に zur Hausen らによって子宮頸がん組織に HPV 16 型ゲノムが高率に存在することが報告され、原因ウイルスとして急速に注目された²⁵⁾。実際、子宮頸がんのほぼすべて（約 99%）の症例において、生殖器への HPV ウイルス感染が共通した所見として認められている。さらに、HPV は男性および女性において肛門性器がん（肛門、女性の外陰や膣、陰茎）、頭頸部がん、呼吸器乳頭腫症および尖圭コンジローマの原因ともなるという報告がある^{25, 26)}。

HPV には 100 種を超える型が確認されており、これらは子宮頸部の前がん病変 [低グレードの上皮内腫瘍 (CIN) である CIN1, 高グレードの CIN である CIN2/3] および子宮頸がんの原因となる高リスク型 HPV, 尖圭コンジローマ, 低グレードの子宮頸部異形成 (CIN 1), および再発性呼吸器乳頭腫症を引き起こす低リスク型 HPV とに分類される^{24, 27-29)}。約 40 種の HPV 型が性器に感染し、尖圭コンジローマや再発性呼吸器乳頭腫症から HPV6 型および 11 型等が検出される。各国で数値に若干の違いはあるが、子宮頸がんの約 70% は高リスク HPV である HPV 16 型および 18 型の 2 種類のウイルスによって引き起こされるとされる^{23, 30-31)}。

子宮頸がんや HPV 関連疾患への対策としては、細胞学的検査や HPV 感染を調べる DNA 検査などの検診と HPV ワクチンの接種を組み合わせることが有効である。現在、前述の表 1 に示すように、2 種類の HPV ワクチンが世界で販売されており^{6, 22, 23)}、いずれのワクチンも HPV 16 型および 18 型の感染予防や両ウイルスによる子宮頸部の前がん病変の予防に有効である。HPV ワクチンのひとつである 4 価 HPV ワクチンは、その 90%以上が HPV 6 型と HPV 11 型の感染により引き起こされるとされる尖圭コンジローマの予防にも有効である³²⁾。

HPV ワクチンの接種を推奨しているほとんどの国において、主な接種対象は思春期の女兒である。HPV ワクチンが HPV 感染、尖圭コンジローマ、子宮頸部の前がん病変、あるいは HPV に起因するがんに対し有病者数と罹患者数に影響を及ぼすことが期待される。

ワクチンの安全性と有効性については審査当局により審査されるが、医療政策決定者にとっては臨床試験から得られる成績以外に、長期的な疫学および経済学的な影響に関する評価が必要となってくる。これまでの評価に用いられたモデルは、それらの複雑性、透明性および質問事項がそれぞれ異なっている。たとえば Markov model, Decision model, Dynamic transmission model あるいはこれらモデルの組み合わせ（ハイブリッドモデル）などが例として挙げられる^{33, 34)}。最近では、女兒または成人女性への HPV ワクチン接種の費用対効果に関する新しい simplified model が確立され^{35, 36)}、医療政策の立案の際に利用されるようになっていく。

費用対効果のモデル研究は、その時点で利用可能な臨床データと各国固有の疫学データを統合し、ワクチン接種の長期的影響を、あるいはがん検診が実施されている場合には検診とワクチン接種を組み合わせることの長期的影響を検証するうえで有効である。また、入力パラメータに係る不確実性の影響を調査するために、異なるシナリオで検証することも可能である^{37, 38)}。

健康に関するアウトカムは、疾患による生活の質（QOL）の低下を反映した生存年である QALY（Quality-Adjusted Life Year）の改善によって示される^{35, 39)}。経済的なアウトカムには介入の生涯コストが含まれ、それにはワクチン接種、検診、診断、治療などに係る医療費、そして介

入への参加や移動に要する患者の時間などの医療費以外の直接費用を含んでいる。そして、結果は増分費用効果比、すなわち医療コストの増加分を医療効果の増加分で除した数値で表され、種々の介入の結果と比較される。普遍的な閾値は存在しないが、多くの場合、5 万ドルから 100 万ドルと言われる^{40, 41)}。

高度なモデルからは精度のより高い結果が得られる反面、結果の解釈が困難となるおそれもある。使用された詳細なデータがすべての国で利用できるわけではないため、単純なモデルの方がより多くの事例で適用できるのかもしれない^{37, 42-45)}。一般に、数学的モデルでは若年女性へのワクチン接種は費用対効果が高く、長期的にみて子宮頸がんの罹患率を有意に低下させる可能性がある⁶⁾と結論づけている。

2) 米国における状況

HPV 感染は、特に思春期から若年層の成人に多く見られる。米国では肛門性器部の HPV 感染は最も罹患率の高い性感染症 (STI) であると考えられ、2006 年の報告では約 2,000 万人が感染し、罹患患者数は年間約 620 万人と推定されている²⁴⁾。クリニックを対象とした有病率調査によると、思春期の女兒に最大で 64% に HPV 感染が認められたとの報告もあるが、通常では 30% までと推定されている。このように HPV 感染の有病率は高い数値を示しているが、大半の感染は自然に消失するいわれており、新規感染の 70% は 1 年以内に、91% は 2 年以内に消失するといわれている。ただし、これがウイルスの完全消失によるものか、あるいはウイルスが存在するものの検出限界を下回っているためなのかは明らかではない^{24, 34)}。

米国では検診プログラムが実施されているにもかかわらず、2007 年では 11,150 人の女性に子宮頸がんが進行し約 3,600 人が亡くなっている³⁴⁾。また、高リスク型の HPV が、子宮頸がんの 100%、肛門がんの 90%、女性外陰部および膣がんの 40%、口腔咽頭がんの少なくとも 12% そして口腔がんの 3% の原因となっている¹²⁾。また、低リスク型の HPV 6 および HPV 11 は、尖圭コンジローマと若年発症型の再発性呼吸器乳頭腫症の 90% 以上の原因にもなっている^{24, 46)}。

4 価の HPV ワクチンは、HPV 16 型および 18 型による子宮頸がん、女性外陰がんおよび膣がん、

HPV 6 型および 11 型に伴う尖圭コンジローマ， および HPV 6 型, 11 型, 16 型および 18 型による生殖器上皮内腫瘍の予防を目的として， 2006 年に米国 FDA に承認されている^{32, 47)}。 また， HPV 16 型および 18 型を対象とする 2 価ワクチンが 2009 年に承認されている³²⁾。 2009 年 10 月， FDA は 4 価 HPV ワクチンにおいて 9 歳から 26 歳の男性における尖圭コンジローマ予防の効能を承認した³²⁾。 両ワクチンの HPV 16 型および 18 型に対する感染予防および子宮頸部病変の予防効果⁴⁸⁻⁵⁰⁾， そして 4 価 HPV ワクチンの HPV 6 型および 11 型の感染予防および尖圭コンジローマと若年発症型の再発性呼吸器乳頭腫瘍の予防効果が文献報告されている^{32, 51)}。

米国における 12 歳女兒への HPV ワクチン接種は， 表 3 に示すとおり， 費用対効果の高い公衆衛生リソースの活用法のひとつといえる。 これまでに報告された数々の調査でも同様の結果が得られており， 12 歳女兒への HPV ワクチン接種は QALY（質調整生存年・生活の質 QOL で重みづけした生存年）あたり 3, 000 から 45, 000 ドルと， 同じ年齢層を対象とした他のインフルエンザワクチン， 髄膜炎菌ワクチン， Tdap（破傷風・ジフテリア・百日咳）ワクチン等の感染症の予防接種と比較しても費用対効果において優れている⁵²⁾。（表 3）

表3. 米国におけるワクチン接種によるQALYあたりの費用効果

ワクチン	接種対象	QALYあたりの費用 (ワクチン非接種との比較)
Hepatitis B	大学新入生	<\$0 (cost-saving) ~ ≈ \$10, 000
Hepatitis A	大学新入生	<\$0 (cost-saving) ~ ≈ \$15, 000
HPV	12歳女性	≈ \$3000 ~ \$45, 000
Influenza	12~17歳, 高リスク	≈ \$10, 000
Tdap	すべての11歳	≈ \$25, 000
Meningococcal (MCV4)	1回投与, すべての15歳	≈ \$120, 000
Influenza	12~17歳, 健常人	≈ \$140, 000
Meningococcal (MCV4)	2回投与, すべての11歳および16歳	≈ \$160, 000
Meningococcal (MCV4)	1回投与, すべての11歳	≈ \$280, 000

出典: Ortega-Sanchez et al. Pediatrics (2008), except HPV and MCV4 (see notes)

Tdap: Tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis. Influenza estimates are for inactivated vaccine. For HPV, the lower and upper bound estimates [Elbasha (2007) and Kim (2008), respectively] were published after the cutoff date for inclusion in the Ortega-Sanchez review. Estimates for MCV4 were presented by Ortega-Sanchez, October 2010 ACIP. All estimates updated to 2009 US dollars and rounded. This table shows a collection of point estimates; the range shown for HPV reflects base case results of two studies, and the ranges shown for hepatitis A & B reflect base case results from two perspectives. For each vaccine, the actual range of plausible cost-effectiveness estimates varies (not shown). For more details, see the sensitivity analyses in the source studies.

[Adapted from: Chesson, Harrel. Cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. Presentation to ACIP October 28, 2010]

9 種のワクチンにおける QALY あたりの費用を，非接種群の比較一覧表。これより他のワクチンに比べて HPV の費用効果が優れていることが示されている。

米国予防接種諮問委員会（ACIP：Advisory Committee on Immunization Practices）は、2006年に4価HPVワクチンの11歳から12歳の女兒への定期接種を推奨し、9歳からの接種開始も可能とした。また13歳から26歳のHPVワクチンの接種を受けていない、または接種を完了していない女兒と成人女性へのHPVワクチン接種も推奨している。なお、男児と成人男性の接種に関する推奨については後段で述べる。

このワクチンは性交経験の可能性が低い低年齢の思春期に接種することが理想的である。ちなみに米国では25%の女性が15歳までに性交を経験していると推定されている²⁸⁾。また、低年齢の思春期女兒では髄膜炎菌感染症や破傷風・ジフテリア・百日咳などの予防接種を受けていると推測され、この年齢層へのHPVワクチン接種は年齢の高い思春期女兒に対する場合よりも容易に実施できると考えられる⁵²⁾。

HPVワクチン接種の子宮頸がん発症率に及ぼす効果は接種から数十年を経過しないと検証できないため、ワクチンの接種に関わる政策を決定するにあたってはモデルを使った評価が不可欠となる。米国で普及している二次予防プログラムを考慮した場合、ワクチン接種の有用性評価はさらに複雑になる。細胞学的検診を含むこのプログラムは、最初に性交を経験してから3年後、ただし遅くとも21歳までに開始し、隔年に実施することが推奨されている⁵³⁾。HPVのDNA検査は、細胞学的検査の結果で感染が疑われた場合の判定試験として実施すること、そして30歳以上の女性の一次検診として細胞学的検査と合わせて実施することが推奨されている⁵³⁾。なお、より高い年齢（27歳から45歳）の女性と男性の双方へのワクチン接種、およびより高い年齢の女性のみワクチン接種した場合のHPV関連疾患の発症予防効果と費用対効果は明確になっていない⁵⁴⁾。

前述のように、2009年10月にFDAは有効性に関する臨床試験成績に基づき、4価HPVワクチンにおける9歳から26歳の男性の尖圭コンジローマ予防の効能を承認した³²⁾。

男児と成人男性は初回の性交時から短期間でHPVに感染する可能性があり、思春期から若年成人期にかけてHPVの感染リスクに曝され続ける。HPVは男性において肛門、陰茎および頭頸部がん、尖圭コンジローマ、そして再発性呼吸器乳頭腫症の原因となり、さらに、HPVに感染した男

性は女性への HPV ウイルス感染の重大な要因ともなる⁴⁷⁾。

男性へのワクチン接種が男女双方に及ぼす影響については、様々なモデルを用いて研究されており、9歳から26歳男性に4価HPVワクチンを接種した場合では、公衆衛生面で大きなメリットが得られ、女性のワクチン接種率が低い状況下では、1QALYあたり500万円から600万円程度とされていることから、1QALYあたり500万円と設定する一般的な閾値で費用対効果を示している。

一方、女性の接種率が高い場合には、男性への接種の費用対効果の閾値が大きく上昇するため、利得が少ないことが示されている。たとえば12歳までの女兒への接種率を20%、30%、および75%とする3通りのモデルを検討した場合、女性への接種の費用はQALYあたり15,000ドル未満となる。一方、男性への接種に関しては、女性への接種率が低いモデルでは30,000ドル、接種率が高いモデルでは200,000ドルを超える⁴⁵⁾。男性への4価HPVワクチンの定期接種化については、現時点でACIPは推奨していないが、新たな追加データに基づき審査が継続されている⁵⁴⁾。

HPVワクチン接種の費用対効果に関して、公衆衛生の観点から重要であるにもかかわらず答えが見出されていない課題も残されている。たとえば、ワクチンの感染予防効果の持続性、HPVワクチンが感染予防の適応としていない型のHPVに対するワクチンが登場した場合の影響、ワクチン接種が従来の子宮頸がん検診にどのような影響を与えるかなどである。現在のワクチンが標的としているHPV以外にも子宮頸部の前がん病変およびがんを引き起こすHPVタイプが存在するため、今後も定期的な子宮頸がん検診の継続は必要である^{53, 55, 56)}。

3) 欧州での状況

EU諸国の15歳から44歳の女性において、子宮頸がんは乳がんに次いで2番目に多いがん疾患である。毎年約33,000人が子宮頸がんを発症し、15,000人が子宮頸がんによって亡くなっている⁵⁷⁾。オランダ、フィンランド^{58, 59)}、そして英国の例にみられるように、検診プログラムを整備することにより子宮頸がんの罹患率が著しく低下することが広く知られている。しかし、検診プロ

グラムのみでは十分な対策とは言えないようである。たとえば英国では、2002年の時点で3,181人に子宮頸がんが新たに発見され、1,529人が死亡したと報告されている⁶⁰⁾。

2006年、HPV 6型/11型/16型/18型のL1カプシドたん白質のウイルス様粒子（VLP）を含む4価HPVワクチンが、2007年にはHPV 16型および18型を含む2価ワクチンが欧州医薬品審査庁（EMA）により承認された^{61,62)}。欧州でワクチン接種を導入する国が増加するに伴い、医薬経済モデルが医療政策における意思決定プロセスに果たす役割もますます重要になっている。欧州の多くの国では、新しい医療技術を国家政策に導入するにあたっては、医薬品の医薬経済学的分析による評価が必須となっている。各国間には医療制度、予算、検診プログラム、そしてワクチン接種政策に大きな違いがあるため、他国で得られた経済効果の分析結果を自国に適用することが難しい場合が多いためである。

欧州疾病対策センター（ECDC）は欧州委員会とEU加盟国の求めに応じて、2008年1月22日に「EU諸国におけるHPVワクチン導入の指針（Guidance for the Introduction of HPV Vaccines in EU countries）」を制定した⁵⁷⁾。また、HPVワクチン導入のための学術的エビデンスを分析し、加盟国が採用できる政策オプションをリストアップするために、ECDCがコーディネーターを務め、独立した専門家で構成される学術委員会も設立された。指針には考慮すべきいくつかの課題とともに、EU全土での政策決定を支援する学術的な根拠が示されている。

欧州9か国（オーストリア、ベルギー、デンマーク、フランス、アイルランド、オランダ、ノルウェー、スイス、英国）がHPVワクチン導入の際に実施した医薬経済学的分析の検証結果とその比較について公表されている⁴²⁾。各国ごとに手法や前提条件、費用データに関する仮説などは多様であったが、いずれの国においても、子宮頸がん検診と12歳前後の女兒を対象としたワクチン接種を組み合わせた場合の費用対効果を基本ケース分析として実施しており、また、静的モデルと動的モデルの両方が用いられている。

基本的なケースで得られた増分費用効果比には、生存年あたり11,400ユーロから64,000ユーロの幅が見られた。結果に最も大きな影響を及ぼした項目は割引率の設定、ワクチンの費用、そしてワクチン接種後の効果持続期間であった⁴²⁾。

この報告書によると、欧州各国で前提条件が大きく異なるため、ひとつの国での費用対効果分析の結果を他国に適用することはできないと結論づけているが、医薬経済学的分析が各国のHPV ワクチン接種開始を巡る政策判断に重要な役割を果たしたと言えよう⁴²⁾。なお、成人女性および男性を対象としたワクチン接種を推奨するか否かについては、米国と同様に欧州諸国でも議論が継続している。

英国では、2009年10月時点で450万接種のワクチンが供給された。18歳までを対象としたキャッチアッププログラムはすでに完了しているため、英国では13歳コホートを対象とした定期接種のみが実施されている。12歳から13歳を対象とした初年度の接種は2008年から実施されたが、2008-2009年ならびに2009-2010年における第1回目接種の接種率は90%、第2回目がそれぞれ90%および80%、第3回目でも80%を上回った。

第3回目については80%を上回った。

このように、女兒への接種率が非常に高かったことから、英国の医療政策専門家は、男性へのワクチン接種については費用対効果が少ないであろうと結論している。

2. 薬剤経済学的シミュレーションモデルを用いたHPV ワクチン接種の有用性の検討

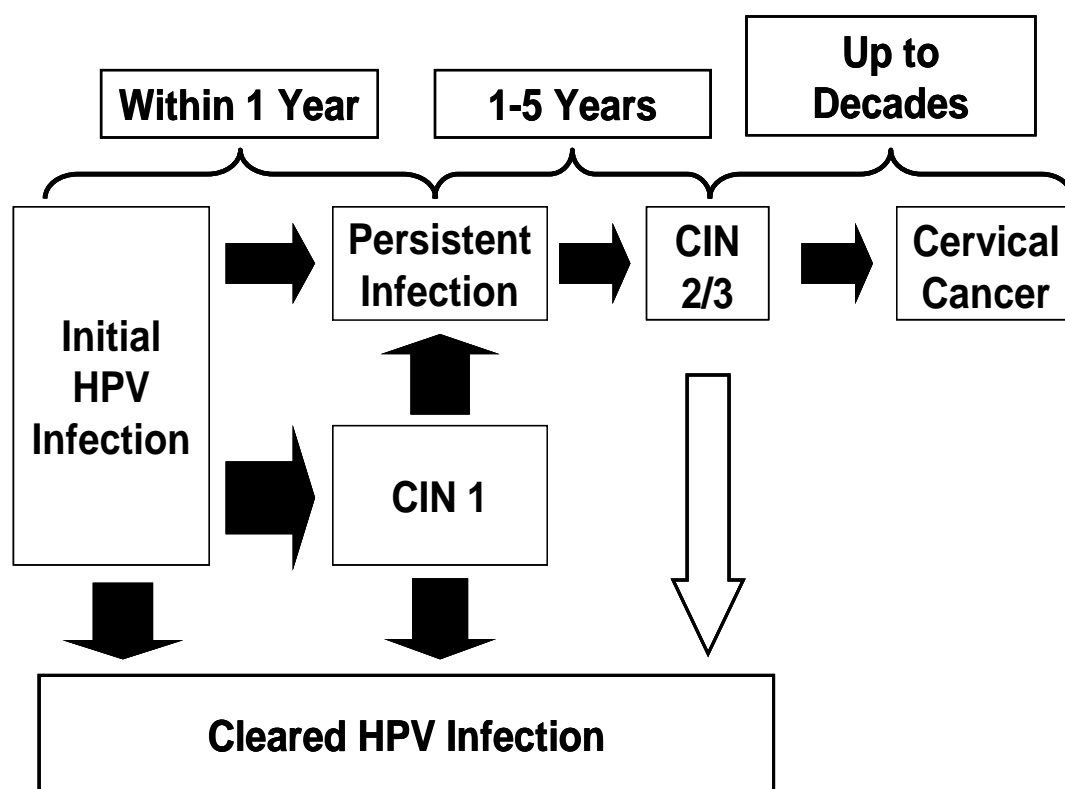
1) 予防接種政策における費用効果分析の有用性

米国ではワクチンが承認されると、政策責任者は接種スケジュールならびに予防接種事業のための予算確保の提言を行う。この際、ワクチン導入に関する提言内容の合理性を裏付けるために費用効果分析が取り入れられている^{6, 35, 63, 64)}。新しいワクチンが比較的高価な場合においては、特に、費用対効果の分析結果に頼るところが大きくなる。

HPV 感染（子宮頸がんを含む）を予防するワクチンの費用対効果を評価するにあたってはシミュレーションモデルの設計において特有の課題が存在する。一般的なものとしては、高リスク型のHPVに感染してから、子宮頸がんやその他のHPVに起因するがんを発症するまでに長期間を要することがある。感染から発症までのプロセスには不明な点も多いことから、どの女性ががん発症までに至るかを特定することは現時点では不可能である。また、多くの国では検診やそ

のための政策・予算がなく、その結果として HPV に起因する種々の疾患が進行した状態でしか発見されないことや、さらに、細胞診検査 (PAP test)、酢酸を用いた視覚検診 (Visual Inspection with Acetic Acid: VIA)、または子宮頸部焼灼術などの介入が疾患の進行過程の異なる時期で行われていることも背景にある^{65, 66, 67)}。

図5に示すように、HPV 感染から子宮頸がんに至るまでには10年以上を要すると考えられている。そのため、HPV ワクチンの子宮頸がん予防効果を検証するための臨床試験は、長い期間と多大な費用を必要とするうえに、被験者への倫理的な問題も伴う。そこで、有効性評価におけるエンドポイントとしては、持続感染や子宮頸部の組織病理学的異常 (CIN2/3) などをサロゲートエンドポイントとして評価している⁶⁵⁾。(図5)



CIN=Cervical Intraepithelial Neoplasias

図5. Natural History of HPV Infection

HPV に感染した場合でも、通常は身体の免疫力で排除され、正常な細胞に戻るが、10%程度の頻度で HPV が排除されずに感染が長期化 (持続感染) することがある。当該状態が長く続くと、一部の細胞は異形成という状態になり、さらにその中の一部ががんへと進展する。高リスク型 HPV (16 型・18 型) に感染した女性が子宮頸がんを発症する割合は、1,000 人に 1 人か 2 人であり、がんを発症するまでの期間は、感染後 5 年から 20 年以上要する。

臨床試験で得られた知見から、HPV ワクチンの有効率を 95%以上にまで高めるためには、疾患の原因となる HPV に曝される前に女兒へ接種することが必要とされている。そのため、現在のガイドラインでは性交経験前の思春期女兒を優先的に接種すべき対象としている^{6, 63, 67)}。HPV ワクチンの場合、接種の対象年齢が 8 歳から 12 歳と、子宮頸がん等の HPV に起因する疾患を発症すると推定される年齢よりも 10 年以上若い年齢であるため、HPV ワクチンの接種制度には他のワクチンの場合には見られないような課題が生じてくる。そこで世界保健機関 (WHO) と各国のワクチン政策を担当するワーキンググループは公開ワークショップを開催し、ワクチン接種のコンセプトについての情報交換やデータを共有し、様々な費用対効果モデルに基づいてこの接種制度を支持してきた。現在も、接種対象者 (女兒のみか、女兒と男児の双方か)、接種開始時期 (9 歳から、11 歳から、あるいは 10 代前半からか)、キャッチアップの対象とするコホートの検討、男性および中年成人女性への接種の効果に関する議論が続けられている。

米国やその他の国において、ワクチン接種の期待効果を推定するにあたり、種々のシミュレーションモデルを用いた評価が用いられてきた。Markov model では、12 歳の女兒コホート全員に予防接種を行った場合、ワクチンの有効性とその持続期間に依存して、当該コホートにおける生涯の子宮頸がん罹患リスクが 20%から 66%低下することが示唆されている^{55, 68)}。また、ワクチン接種によって細胞診検査での異常所見や子宮頸がんの前がん病変が減少することも同モデルは示唆している。たとえば、12 歳女兒コホートがワクチン接種を受けた場合、低グレードの細胞診異常の生涯を通じた発生率は 21%低下すると推定されている^{67, 68)}。HPV の transmission dynamics を取り入れたモデルでは、子宮頸がんおよび子宮頸がんの前がん病変に対する HPV ワクチン接種の影響はさらに大きくなる^{58, 69, 70)}。12 歳から 24 歳女性へのキャッチアップ接種の効果を検証したモデルでは、標準的な接種対象年齢を越えた未接種者に対してワクチン接種を行うキャッチアップ接種を行うことによって子宮頸がんと前がん病変の発生率がさらに低下することも示唆されている⁷¹⁾。

このように、2006 年に 4 価 HPV ワクチンが米国で初めて承認されて以来、11 歳から 12 歳女兒へのワクチン接種は費用対効果の高い公衆衛生リソースの活用であると認められている^{35, 63)}。

2) 費用効果モデルでの検討 – ワクチンの効果

費用効果モデルを用い、各国の研究者により HPV ワクチン接種による健康に対する潜在的影響や経済性に与える影響が評価されている^{38, 55, 69, 70, 72}。たとえば、子宮頸がんなど HPV に起因する疾患を対象とした場合での HPV ワクチン接種による長期的な集団影響の評価、異なる年齢層においてワクチン接種が健康と経済性に及ぼす影響の評価、女性のみへの接種と男女双方への接種における影響の比較、ワクチン接種が子宮頸がん検診実施に及ぼす影響の評価などがあり、これらモデルを用いた分析は、政策決定に関わる多くの重要課題の解決に貢献してきた^{37, 38, 73}。なお、いずれのモデルにおいても、ワクチン接種後の免疫持続期間に関する前提条件が評価結果に大きな影響を及ぼすと考えられるので^{50, 74}、分析結果の解釈においてはこの点に留意する必要があることを添えておきたい。

既に報告されているモデルには、Cohort model, Hybrid model, Dynamic population model 等が含まれるが、これらの中でも、Cohort model は Dynamic model に比較して数学的にシンプルであるという特徴があり、必要とされる前提条件の数が少ない。そのため、分析の実行や結果の解釈が容易であるとされる³⁷。Cohort model には Markov process が使用されることが多いが、この手法は子宮頸がんをはじめとする慢性疾患の予防と治療における医療介入の効果を評価するうえで有用である。Markov model は長期間（数か月、数年、あるいは数十年）にわたって繰り返し発生する事象を評価するよう設計されている。ただし、子宮頸がん検診や予防接種の有無などどのような介入を行うかにより、アウトカムが他のモデルとの間だけでなく、同じモデル内においても異なってくる点に留意する必要がある。また、Markov model では集団接種が考慮されておらず、そのため、Dynamic model と比較して HPV ワクチン接種の費用対効果を過小に評価する可能性もある^{37, 69, 74}。

Markov model と Dynamic transmission model により 12 歳女兒を対象にしたワクチン接種の費用対効果を評価した結果を、表 4 に示した^{55, 58, 68, 69}。（表 4）

表4. The cost effectiveness of vaccinating females aged 12 years

Assumptions Authors models	Vaccine coverage	Vaccine efficacy	Duration of protection	Cost of vaccine series	Reduction in life time risk of cervical cancer	Cost per QALY
Goldie 2004 ⁴¹⁾ <i>Markov</i>	100%	90% protection against HPV 16/18	Lifetime	\$377	59%	\$24,300
Sanders 2003 ⁵⁶⁾ <i>Markov</i>	70%	75% against all high risk types	10 years plus 10 years with booster	\$300 plus \$100 for booster	20%	\$22,800
Barnabas 2006 ⁴⁴⁾ <i>Dynamic Transmission</i>	70%	90% against 16/18	10 years plus 10 years with booster	\$300 plus \$100 booster	62%	\$14,600
Elbasha 2007 ⁵⁷⁾ <i>Dynamic Transmission</i>	70%	90% against 6/11/16/18 infection and 100% against HPV diseases	lifelong	\$360	75%	\$3,000 (catch up female 12-24 years - QALY \$4,700)

各モデルを用いて12歳女兒にHPVワクチンを接種した際の費用対効果を比較した結果の一覧表。シミュレーションに用いた算出モデルや接種率が異なることで算出結果も異なることが示される。

一方、Dynamic transmission model ないし Population model では、HPV 感染の伝播が考慮されている。Dynamic transmission model では、集団内における HPV 感染保有率に対するワクチン接種の間接的影響（集団接種）を考慮しており、したがって、より現実的な結果が得られることになる。ただし、このようなモデルでは項目数が多くなることでより複雑となり、分析の実行が難しい面もある^{37, 72, 75)}。さらに、Dynamic transmission model では、男性の同性間または異性間の伝染を考慮していないため、男性における費用対効果を過小評価する可能性がある⁷³⁾。

以上のように、モデルによって手法や前提条件の部分が異なっていると、予防接種による経済的影響の分析が複雑になってくる。また、すでに公表されている種々の研究を精査していくと、結果の分析において確認すべき重要項目が明らかになってくる。その項目として挙げられるのは、費用と健康アウトカムがすべて公正かつ適切に評価され、そして結果に示されているか、アウトカムの報告が推奨される基準に沿って実施されているか、などである。その他、集団予防接種の効果が考慮されているか、結果に伴う不確かさやリスク、そして信頼度が適切に評価されているか、さらには分析において重要な不確かさの項目が考慮されていない場合に、それらが研究に伴う制約事項として明記されているかなどが挙げられる⁶⁴⁾。

3) 費用効果比と質調整生存年 (Quality Adjusted Life Years : QALY)

費用効果比は増減する費用（予防接種費用と管理費用から予防接種によって免れた医療費を差し引いたもの）を健康アウトカムの変化で除して計算される。健康アウトカムの変化は一般にワクチン接種によって得られた QALY 年数として算出される。QALY では生活の質と生存年の長さが考慮され、1 QALY は完全に健康な状態での 1 年に相当する。死亡は 0 QALY とし、健康状態に問題のある場合にはその問題の重篤度に応じて 0 から 1 年までの間で QALY が与えられる。たとえば最近行われた費用対効果に関する研究では、尖圭コンジローマには約 0.93、子宮頸がんには 0.50 の QALY が与えられている。QALY の重み付けは費用対効果に関する最近の研究に基づく近似値である。

大半の研究では、性行為開始前の 8 歳から 12 歳女児を対象に予防接種を行うことで費用効果が受容できる範囲に収まると結論づけているが、同一国で実施された研究でさえ、費用効果比の推定値に大きな差が見られる。米国での研究を例に取れば、子宮頸がん検診に HPV ワクチン接種を組み合わせた政策のもとで行われた基本事例での増分費用効果比は、QALY あたり 2,964 ドル⁶⁹⁾から 24,300 ドル⁵⁵⁾と 10 倍近い開きが見られる。同様に、米国で実施された研究では、性行為開始前の 8 歳から 12 歳男児を対象としたワクチン接種に伴う費用効果比は、QALY あたり 41,803 ドルから 442,039 ドルとやはり 10 倍以上の開きが見られる³⁸⁾。これらの結果に見られる大きな開きは前提条件やモデリング方法の違いが反映されたものである。

このように、ワクチン接種に伴う費用効果比には、前述のようにある程度の開きはあるものの、概ね 12 歳女児への予防接種の費用対効果については、異なるシミュレーションモデルにおいて評価した結果は共通してワクチンの有用性を示している。また、12 歳女児を対象に HPV ワクチンを接種した場合の QALY あたりの費用対効果は、思春期児童への接種が米国において推奨されている A 型肝炎、B 型肝炎、インフルエンザ、髄膜炎、百日咳などの他のワクチンの場合と比較しても良好であるとも報告されている²²⁾。一方、成人女性⁶⁷⁾あるいは男性^{47, 52, 76, 77)}を対象にしたワクチン接種に関する費用対効果については明確にされていない。

より高い年齢の女児と若年成人女性を対象としたキャッチアップ接種⁷⁸⁾や、尖圭コンジロー

マの伝染防止と予防を目的とした男児へワクチンを接種した場合の費用対効果を検証した研究も実施されている^{47, 52)}。キャッチアップ接種において推奨されている対象年齢の上限は、通常は18歳から26歳である⁶⁷⁾。より高い年齢の女兒と若年成人女性へのキャッチアップ接種は短期的には予防接種のメリットを拡大する可能性があるが、定期予防接種の対象年齢とキャッチアップ接種の対象年齢を決定するには国ごとに異なる数多くの要因が存在しており、一致した見解が得られていない^{34, 63, 72)}。現在もなお、30歳を超えた女性への接種については検証や議論が継続中である^{55, 66)}。ちなみに、日本ではHPVワクチンの接種年齢に上限が設けられていない。

3. シミュレーションモデルを用いたHPVワクチンの薬剤経済学的評価の比較研究—米国, EU および日本におけるケーススタディ—

1) 米国におけるHPVワクチンの医薬経済性評価

米国において、HPV感染症は性行為によって感染する最も一般的な性感染症である。性行為経験者のうち、生涯のいずれかの時点においてHPVに感染する人の割合は少なくとも半数に達するといわれる。性と健康の関連性を研究しているGuttmacher Instituteによると、15歳児の13%が陰による性行為の経験を持ち、その比率は19歳までに70%に達するとしている⁷⁹⁾。

2006年、アメリカ食品医薬品局(FDA)によるHPVワクチン承認が見込まれ、予防接種政策への提言が求められた際、米国にHPVワクチン接種を導入した場合の費用対効果がいくつかの研究によって評価され、質調整生存年(QALY)あたりの費用が推定された。これらの評価には種々のモデル、すなわちMarkov model, Decision model, Dynamic transmission modelあるいはそれらの組み合わせたモデルが使用されている^{35, 55, 75, 80)}。米国のワクチン接種に関する諮問委員会であるAdvisory Committee on Immunization Practices (ACIP)は、HPV 16型, 18型, 6型および11型に対する4価HPVワクチンを承認するに先立ち、複数の公開ミーティングにおいて、当時に得られていたデータの検証を行った。尖圭コンジローマや男性から女性への感染防止を適応としたデータはまだ得られていなかったため、その当時は子宮頸がんを中心に議論され、

10代女兒より高年齢の女子へのキャッチアップ接種，費用効果評価モデルの構成（前提条件，パラメータなど）および費用対効果など広範な協議が行われた。

ACIP による検証では，米国で当時行われていた子宮頸がん検診制度に予防接種を加えた場合の QALY あたりの費用増加分は，集団免疫効果を前提としたか否か，ワクチンが対象とした HPV の型，および肛門，膣，外陰部，および口腔咽頭がんの予防に伴うベネフィットを考慮したか否かなどの要因により，3,906 ドルから 14,723 ドル（2005 年当時）の開きがあった³⁵⁾。また，簡素化されたモデルによる結果においても，主要な前提条件が同様であれば，より複雑なモデルを使った公表されているデータと一致していた。

ACIP における徹底した議論の結果，若年女性を対象とした予防接種プログラムを支持する推定値が得られたとし，2006 年 6 月に FDA が HPV ワクチンの製造販売を承認勧告したことをうけて⁸¹⁾，ACIP は 11～12 歳女兒への HPV ワクチンの接種を推奨した。同ワクチンは，9 歳の女兒から接種を開始することができ，また以前に HPV ワクチンの予防接種を受けていない，または 3 回接種を完了できなかった 13～26 歳の女兒と若年女性に対するキャッチアップ接種も推奨された。さらに，2009 年，HPV 16 型および 18 型を標的とした 2 価ワクチンが米国 FDA により承認され⁸²⁾，ACIP による推奨は当ワクチンにも拡大された⁸³⁾。

一方，男性への予防接種の費用対効果の推定値はモデルによって著しく異なり，さらに同一モデル内においても主要な前提条件をどのように構築したかによってその結果が異なってくる。これは，モデルに含まれる前提条件など，費用対効果に影響を及ぼす要因が明確にされていないことに起因する⁸³⁾。

Kim, Goldie らが用いたモデルでは，男性への接種の費用効果は QALY あたり 10 万ドルを超えている。QALY あたりのコストが 10 万ドル未満となるのは，健康へのすべてのベネフィットが得られ，予防効果が生涯を通じて持続し，あるいは生涯を通じた予防効果は 50%だがワクチンの費用がより低額になるという条件下のみであった^{55, 76)}。子宮頸がん，膣および外陰部がんと尖圭コンジローマのみを考慮し，また女性の生涯を通じた接種率を 75%とした場合には，QALY あたりの費用は 10 万ドルを上回っていた⁸³⁾。しかしながら，Dynamic transmission model を用いたシ

ナリオでは、QALYあたりの接種費用は5万ドルを下回ることも推計されている⁴⁷⁾。

FDAが4価HPVワクチンの男性への適応を承認したのは2009年であるが、ACIPがこの4価HPVワクチンの男児へのルーチンでの使用を推奨したのは、それから2年後の2011年10月25日の会合においてである。この費用対効果分析の改訂に影響した要因には、女兒の接種率が予想を下回ったこと、特に同性間性交を行う男性の間において肛門がんの症例が増えてきていること、および最近の頭頸部がん増加にHPVが関わっているという根拠が蓄積されてきたことが一因となっている⁸⁴⁾。

HPVワクチンの接種対象の拡大とともに、HPVワクチンの予防接種がもたらすアウトカムを追跡していくことは、米国のみならず、米国以外の各国の医療政策担当者の関心事項となると予想される⁸⁵⁾。

2) 欧州におけるHPVワクチンの医薬経済評価

EUでは中央審査方式により、2006年に最初のHPVワクチンが承認された⁶¹⁾。このワクチンはHPV6, 11, 16および18型に起因する子宮頸部形成異常(CIN 2/3)、子宮頸がん、外陰異形成病変(VIN 2/3)および尖圭コンジローマの予防効果が認められている。European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)は欧州委員会とEU加盟国からの求めに応じ、2008年1月22日に「Guidance for the Introduction of HPV Vaccines in EU Countries (EU各国へのHPVワクチン導入ガイド)」を公布した。このガイダンスではワクチン導入に当たって検討すべき課題が取り上げられ、またEU各国における政策決定を支援するための学術的な根拠が提供されており、HPV予防接種導入に向けた検討を強く求めている⁸⁶⁾。子宮頸がんによる国民負担を軽減するため、HPVワクチンを全国的な予防接種制度に組み入れることは、欧州の複数の国において実施された費用効果分析においても支持されている^{36, 37, 42, 60)}。

Kulasinghamらは、Markov modelを用いて英国での予防接種と検診の組み合わせと検診のみの場合の費用対効果を比較している。予防接種と検診を組み合わせた場合の増分費用対効果は、検診のみの場合に対してQALYあたり21,059ポンド、また得られた生存年数(life year saved)

あたりでは34,687ポンドであった。また、女兒10万人への接種により、400例の子宮頸がん、6,700例の子宮頸部上皮内腫瘍、および10万例の尖圭コンジローマが回避できたと推定されている。なお、推定結果はブースター接種の必要性、ワクチンの有効期間、および割引率の変動によって左右されることに留意する必要がある。この研究結果からは、現在の英国での検診制度へのHPVワクチン追加は、子宮頸がんによる負担を軽減するための費用対効果に優れた手段であることが示唆されている⁶⁰⁾。

Demarteauらは、フランスでの状況に合わせて調整したLifetime Markov cohort modelを用い、腫瘍形成性HPV感染が子宮頸がんに向かうまでの自然史(natural history)をシミュレートしている。これには検診と予防接種の効果を反映するためのモジュールも追加されており、女兒コホートでは12歳で接種を受けた後、直近の検診によって追跡されている。割引率はそれぞれ3%と1.5%に設定して費用とアウトカムを検診のみのコホートと比較した結果、予防接種を検診に追加することで、子宮頸がんの発生と死亡率は検診のみの場合と比較して有意に減少し、QALYあたりの費用対効果は9,706ユーロと推定された。感度分析からは、割引率と疾患の経過に関連したパラメータが結果に最も大きな影響を及ぼすことが示された³⁶⁾。

Rozenbaumらは、欧州9か国(オーストリア、ベルギー、デンマーク、フランス、アイルランド、オランダ、ノルウェー、スイスおよび英国)において、HPVワクチン接種導入に関連して用いられた経済性評価と意志決定手順を解析・比較し、意志決定プロセスに経済性評価が及ぼす影響を検討した。検証項目は制度の全体像、割引率、計画対象期間、数学モデルのタイプ、予防接種と検診に関する仮定事項、感度分析およびアウトカムであった。

これらの解析ではいずれも、12歳前後の女兒へワクチン接種を子宮頸がん検診制度に追加した場合の費用対効果が検討されているが、調査対象には静的モデルと動的モデルとが混在しており、費用データに関する仮定条件も調査対象間で大きく異なっている。ベースケースにおける増分費用対効果比は、得られた生存年数あたり11,400ユーロから64,000ユーロだった。結果に最も大きな影響を及ぼしたのは割引率、ワクチンの費用および接種後の有効期間の長さであった。前提条件に大きな差があるため、費用効果分析の結果を欧州各国間でそのまま共有する

ことはできないと考察されているが、調査対象の上記各国においては、HPV 予防接種の導入における意志決定に経済評価や医薬経済分析の結果が重要な役割を果たしたことは共通していたようである⁴²⁾。

2010年初めには、ECDCが設立したVaccine European New Integrated Collaboration Effort (VENICE) IIプロジェクトを通じ、欧州でのHPVワクチン接種の現状が調査された⁸⁷⁾。VENICEプロジェクトの主要な目的のひとつは、新しいワクチンの導入状況を含めた各国の予防接種制度に関する情報を収集し、それらを各国間で共有することにあった。EUに加盟する27カ国に加えアイスランドとノルウェーもVENICE IIに参加している。本プロジェクトの2010年7月時点の調査結果によると、18カ国がHPVワクチンの接種を予防接種制度に組み入れており、その他の11カ国では予算面での制約が続いており、このワクチン導入の障害となっていると報告されている。

なお、EUにおける有効性評価は、大半が子宮頸がんと肛門性器がんの予防を中心に分析されているが、Woodhallらは、英国での尖圭コンジローマによるQOL低下と治療費用を検証し、尖圭コンジローマは公共医療サービスにも個人にも大きな影響を及ぼしていると考察している⁸⁸⁾。

3) 日本におけるHPVワクチンの医薬経済性評価

日本での子宮頸がん発症率は他の先進国と同様に高く、さらに上昇している可能性もある。性交開始年齢の低下傾向、高リスクHPV感染の生涯リスク増大、および他の国と比較した場合に子宮頸がん検診の受診率が低いことが、発症率上昇の要因となっている可能性が考えられている⁸⁹⁾。

日本では2009年と2011年にHPVワクチンが承認されている。なお、日本では接種年齢に関する規定がない点で米国やEU諸国と異なっている。

日本へのHPVワクチン導入の費用対効果について複数の研究によって評価されている。今野らはMarkov processをベースとしたコホートモデルを用い、12歳女兒コホートへの予防接種によって子宮頸がんの発症率とそれによる死亡を73%低下させることができると考察している。この

罹患率減少に伴う増分費用対効果比は QALY あたり 180 万円と推定されている。10～45 歳のすべての女性に接種した場合の増分費用対効果比は QALY あたり 280 万円であり、この場合でもなお閾値を下回っていたと報告している⁸⁹⁾。さらに、すべての女性にワクチン接種を実施し、これに検診制度を追加することで費用対効果がさらに改善する事も示されている⁹⁰⁾。

山部らは、HPV ワクチン導入による健康と経済性への影響を多角的に検討し、HPV ワクチンの導入戦略について考察している。本研究では日本の状況に適応させた Dynamic transmission model が使用されているが、このモデルは構造が複雑であるものの、経時的に変化する集団においてウィルス感染と疾患をモデル化することを可能にするとともに、集団接種の影響も把握することが可能である。このモデルにおいても、12 歳女兒への定期接種は費用対効果の観点から有意義であると考察されており、他のモデル評価と同じ結論が得られている⁹¹⁾。

日本では HPV ワクチンの定期接種は実現していないが、2010 年度より子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業が実施され、被接種者の接種費用負担を軽減する措置がとられた。事業導入にあたっては費用対効果の分析結果が考慮されたものと推察される。本事業はワクチン接種を促進する画期的な事業であり、その成果に大いに期待したいところであるが、2013 年 3 月末までの時限事業である（2012 年 10 月現在）。本助成事業の継続や新規事業として新しく接種年齢になる学年への助成事業の開始、あるいは最終的には HPV ワクチンの定期接種化に向けた制度の改正が望まれるところである。国会において総理大臣や厚生労働大臣も前向きな発言を述べていることから、HPV ワクチン接種率の増加が期待される。

子宮がん検診ならびに HPV ワクチン接種率向上による本邦における子宮頸がん予防の有効性は、今後とも継続されるであろう、医療経済上の有益性を検証することにより、さらに明らかにされるものと考えられる。

4. ワクチンの開発ならびに予防接種制度への導入におけるリスク/ベネフィットの優先順位設定—米国、欧州、中南米およびカリブ海諸国における事例—

1) 米国におけるワクチンの優先順位設定と政策の構築

米国ではワクチン使用の優先順位設定は、時間をかけて慎重な手続きを経て行われており、さまざまな項目について多角的に検討される。検討される項目の例として、疾患の疫学的データと疾患の負担、感染症や疾患を予防するワクチンが与える影響、予防接種制度に組み入れられている他のワクチンとの同時接種のしやすさ、予防効果の期間の長さ、安全性プロフィール、特殊な集団からのニーズへの配慮、そして、費用対効果などが挙げられる。予防接種は期待される予防効果の継続期間（年齢層）のうち、可能な限り早い時期に行うことが一般的である。たとえば、米国ではB型肝炎ワクチンは出生時、HPV ワクチンは10～12歳での接種が推奨される。

予防接種制度の対象となるワクチンに関する評価および推奨の可否は、米疾病対策センター（US Center for Disease Prevention and Control (CDC)）の予防接種諮問委員会である ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) が設置するワーキンググループにより開始される。このワーキンググループはアカデミア、政府関係者、場合によっては製薬業界からの代表者および専門家によって構成され、臨床試験成績、疾患の既知または未知の疫学的情報、ならびにワクチンによる疾患予防の可能性などについて検討および評価が行われ、ワクチン使用の推奨の是非に関しては ACIP 本会議により協議される。同様な適応に対して有効成分や接種スケジュールが異なる複数のワクチンが開発されている場合（たとえば HPV ワクチンのケース）には、早ければ承認が予想される時期の2年前にワーキンググループが設置されることもある。さらに、新たな知見やデータが得られた場合は、適宜検討を加え、ワクチンの使用に関する推奨の是非に関する協議が ACIP により開催される。なお、ACIP での協議は、協議内容に企業の機密データが含まれていない限りは一般公開が原則であり、web 上でも同時公開される。

ワクチンの接種スケジュールと推奨内容は、Food and Drug Administration (FDA) が定める規制にしたがって製薬企業が実施した臨床試験成績や審査中に提出される追加データの結果に大きく依存する⁹²⁾。臨床試験成績等から、考え得るリスクとベネフィットのバランス（有効性、安全性、副反応等）、予防効果期間の長さ、接種スケジュールに含まれる他のワクチンとの代替の可否などの評価結果に基づいて、ワクチン接種に関する推奨、およびその優先順位設定が行われる。小児、成人等において FDA 推奨される予防接種スケジュールを図 6-8 に示したが、それ

それぞれの接種スケジュールが複雑化してきていることから、混合ワクチンが有効であろうということが読み取れる⁹⁶⁾。

特に0歳から6歳の小児（図6）においては、生後の短期間における各ワクチンの接種スケジュールが複雑化していることから、小児自身ならびに保護者への負担が大きいいため、欧米においては複数のワクチンを1剤中に混合した、いわゆる「混合ワクチン」の開発・導入が推進されている。

Vaccine ▼	Age ►	Birth	1 month	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	19-23 months	2-3 years	4-6 years
Hepatitis B ¹		HepB	HepB			HepB						
Rotavirus ²			RV	RV	RV ²							
Diphtheria, Tetanus, Pertussis ³			DTaP	DTaP	DTaP	see footnote ³	DTaP					DTaP
<i>Haemophilus influenzae</i> type b ⁴			Hib	Hib	Hib ⁴	Hib						
Pneumococcal ⁵			PCV	PCV	PCV	PCV					PPSV	
Inactivated Poliovirus ⁶			IPV	IPV	IPV							IPV
Influenza ⁷					Influenza (Yearly)							
Measles, Mumps, Rubella ⁸						MMR			see footnote ⁸			MMR
Varicella ⁹						Varicella			see footnote ⁹			Varicella
Hepatitis A ¹⁰						HepA (2 doses)					HepA Series	
Meningococcal ¹¹												MCV4

図6. Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0 Through 6 Years -United States 2011

For those who fall behind or start late, see the catch-up schedule.

Vaccine ▼	Age ►	7-10 years	11-12 years	13-18 years
Tetanus, Diphtheria, Pertussis ¹			Tdap	Tdap
Human Papillomavirus ²		see footnote ²	HPV (3 doses)(females)	HPV Series
Meningococcal ³		MCV4	MCV4	MCV4
Influenza ⁴		Influenza (Yearly)		
Pneumococcal ⁵		Pneumococcal		
Hepatitis A ⁶		HepA Series		
Hepatitis B ⁷		Hep B Series		
Inactivated Poliovirus ⁸		IPV Series		
Measles, Mumps, Rubella ⁹		MMR Series		
Varicella ¹⁰		Varicella Series		

図7. Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 7 Through 18 Years -United States 2011

For those who fall behind or start late, see the schedule below and the catch-up schedule.

VACCINE ▼	AGE GROUP▶	19–26 years	27–49 years	50–59 years	60–64 years	≥65 years
Influenza ^{1,*}		1 dose annually				
Tetanus, diphtheria, pertussis (Td/Tdap) ^{2,*}		Substitute 1-time dose of Tdap for Td booster; then boost with Td every 10 years				Td booster every 10 years
Varicella ^{3,*}		2 doses				
Human papillomavirus (HPV) ^{4,*}		3 doses (females)				
Zoster ⁵					1 dose	
Measles, mumps, rubella (MMR) ^{6,*}		1 or 2 doses		1 dose		
Pneumococcal (polysaccharide) ^{7,8}		1 or 2 doses				1 dose
Meningococcal ^{9,*}		1 or more doses				
Hepatitis A ^{10,*}		2 doses				
Hepatitis B ^{11,*}		3 doses				

* Covered by the Vaccine Injury Compensation Program



For all persons in this category who meet the age requirements and who lack evidence of immunity (e.g., lack documentation of vaccination or have no evidence of previous infection)



Recommended if some other risk factor is present (e.g., based on medical, occupational, lifestyle, or other indications)



No recommendation

図 8. Recommended adult immunization schedule, by vaccine and age group
United States, 2011

Hepatitis B: B型肝炎, Rotavirus: ロタウイルス, Diphtheria, tetanus, pertussis: ジフテリア・破傷風・百日咳, Haemophilus influenzae type b: ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型, Pneumococcal: 肺炎球菌, Inactivated poliovirus: 不活化ポリオ, Influenza: インフルエンザ, Measles, mumps, rubella: 麻疹・流行性耳下腺炎 (おたふくかぜ) ・風疹, Varicella: 水痘, Hepatitis A: A型肝炎, Meningococcal: 髄膜炎菌

一方、我が国ではワクチンの混合製剤も欧米のように整備されておらず、接種回数が多くなることから子供への負担も大きい。ワクチンの接種間隔においても国内の現行ルールは欧米の標準的スケジュールとは異なるものも多く、その根拠も不明確であり、今後の適切な対応が必要である。

通常、欧米におけるワクチンの臨床試験では、Prelicensure Database に試験対象者として数千人規模の症例数が登録され、コントロールされた環境下において実施する。これらの試験は有効性および抗体価、接種量と接種スケジュール、接種対象となる年齢層、一般的な副作用と禁忌などを明らかにすることを目的としてデザインされる。既承認の2種のロタウイルスワクチンの場合には、それぞれ5万人を超える幼児が臨床試験に参加し、その試験成績をもって有効性や安全性の評価が行われている。また、他のワクチンとの同時接種による影響についても検証され、新しいワクチンが、既に接種スケジュールに組み込まれている他のワクチンと同時に接種された場合の影響についても審査される。さらに、性別や人種間の違いについても同様に検証される。

臨床試験では登録を効率的に行うため、世界規模で臨床試験を行い、データ収集を行うことが多い。臨床試験のデザインにおいては、予防が可能な期間や適切なバイオマーカーの評価などが考慮されるが、新しいワクチンおよび対象疾患に関する臨床試験をデザインする場合、最も重要でかつ難易度の高い課題は予防効果を適切に評価するための「エンドポイント」または「有効性パラメータ」の選択である。規制当局から有効性を評価するための特定の値（評価基準）は定められていないが、大半のワクチンでは臨床試験において85%を超える有効性を示している。

また、ファーマコビジランスなどの市販後調査のデザインおよび青年期/成人期用ワクチンの場合における妊娠に関する調査、登録の必要性に関する検討は、リスクマネジメント戦略の一環として行われ、製造販売承認に先立って検討、合意される。

なお、承認申請の様式や要求されるデータについては、米国、欧州、日本の間において International Conference on Harmonization (ICH) の手続きを通じてハーモナイズされている⁹³⁾。

ACIP での協議には、ACIP のメンバーのみならず、米小児科学会感染症委員会 (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases) や米国家庭医協会 (American Academy of Family Physicians) など、ワクチンに関わる他の団体や委員会からの代表者も参加する。これら団体または委員会は 1995 年以来、小児向けワクチン接種のためのスケジュール整備や発行に向けて ACIP と協議を重ねている。ACIP での協議で定められた予防接種スケジュールは各団体による媒体を通して公開され、州、市町村での公立あるいは民間の医療機関従事者、保険会社、マネージドケア組織はこの予防接種スケジュールにしたがって接種を実施している。一方、成人を対象とした接種スケジュールは、2002 年以降、ACIP、米国家庭医協会、米国産科婦人科学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists) が共同で策定している。軍人を対象とした接種の推奨は米軍疫学委員会 (Armed Forces Epidemiological Board) により策定され、これも ACIP の協議において提示される。協議には必要に応じてカナダ、英国および WHO の代表者が参加することもあるほか、その他の国からはオブザーバーが派遣される⁸²⁾。今般、ACIP の会合への関心は高まっており、現在はウェブキャストの導入によって世界中の多くの

人々がこの会議に参加する機会が提供されている。最近（2011年10月25日）のウェブキャスト会議では、世界中から25,000人を超える人々がログインしたと推定されている。このようなACIP会議の透明性と参加のしやすさが、世界中で統一された予防接種スケジュールの制定に貢献することが期待される。

米国での予防接種制度の果たすべき役割は、2000年にInstitute of Medicine (IOM)から発行された「Calling the Shots」に沿った形でデザインされている。この発行物は、予防接種制度の中で連邦政府、州および市町村が果たしている複雑な役割を理解するための概念的な枠組みを提供してきた。IOMは、(1) ワクチンの購入の保証、(2) サービスの提供の保証、(3) 感染症の管理と防止、(4) ワクチン接種率と安全性の監視、(5) ワクチン接種の水準の維持と改善が5つの主要な役割であるとして規定している。このようにIOMの主たる目標は感染症の管理と防止であり、こうした役割は予防接種関連予算の政策に支えられている⁹⁵⁾。

製造販売承認そして接種推奨後における有効性調査のためにCDCによる監視システムが構築され、また、安全性監視については能動的および受動的システムが導入されている^{97, 98)}。最近の報告では、肺炎球菌ワクチンによって、ワクチンが標的とする肺炎球菌によって引き起こされる肺炎と侵襲性疾患が予防されたこと⁹⁹⁾、ロタウイルスワクチンによるロタウイルス性胃腸炎による救急外来受診や入院措置が軽減されたことが取り上げられている¹⁰⁰⁾。同様に、米国を含む全世界で麻疹がいまだに発生していることは¹⁰¹⁾、医療提供者による取組みだけでなく、予防接種が目指すゴールに対して国を掲げて取組むことの必要性を示している。

米国のワクチン調達および供給システムには、連邦政府、州と準州、および市町村の保健担当部門が複雑に関与している。小児（18歳まで）への定期接種が推奨されているすべてのワクチンについては、公的資金（第317条に基づく助成金またはVaccines for Children Funds (VFC)）または民間の保険会社が接種費用を負担しており、特定の成人向けワクチンについては政府の助成金も提供されている。助成金の確保は優先順位設定の要因とはならないが、助成の可否については別途協議し、議決される必要がある¹⁰²⁾。

2) 欧州におけるワクチンの優先順位設定と政策の構築

欧州諸国における予防接種スケジュールは、長年にわたり、各国における政策と伝統を基盤として、独自に設定され、堅持されてきた。したがって欧州各国で定期接種化されているワクチンの接種スケジュールをハーモナイズするには長期的な視点と努力が求められると考える。しかし、各国で最近行われている取組みとして、たとえば最新のワクチンの適応、用法・用量、接種スケジュール等は、各国の推奨内容がより調和する方向性に沿ったものになってきている。これは欧州中央レベルで、組織、パートナーシップ、アドバイザリーフォーラムおよび助成プログラムの確立などに取り組んできた結果と考える。したがって、各国ごとにワクチン接種スケジュールの「推奨」が設定されるが、HPV ワクチンのガイドラインに見られるように、比較的新しいワクチンに関するガイドラインでは欧州全体のレベルでハーモナイズされ実施されるようになってきた¹⁰³⁾。

欧州諸国では、製造工程にバイオテクノロジーが用いられている新規ワクチンについては欧州の中央機関である European Medicines Agency (EMA) が審査、承認し許可を交付する。EMA は EU の事業理事会 (Directorate of Enterprise) により 1995 年に設立され、特定の医薬品およびほとんどのワクチンについて中央審査および許認可機関として機能している。臨床試験は個々の国の規制の枠組み内で行われるが、技術的あるいは政策的な疑義に関しては EMA とその専門委員会である Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) に諮問される。製造販売承認の審査過程においては CHMP とそのワクチン作業部会 (Vaccines Working Party) も関与することになっている。

なお、前項で述べたように、承認申請のための様式や要求されるデータについては、米国、欧州、日本の間において International Conference on Harmonization (ICH) の手続きを通じてハーモナイズされているが⁹³⁾、審査にあたってのリスク&ベネフィットの議論等は各国の規制当局の考え方に沿って行われる。

欧州諸国では、米国と同様に、ワクチンの製造販売承認後に引き続き接種の推奨が行われる。EU 加盟各国の審問委員会は自国の政府に対してワクチン接種の推奨を行う。この推奨内容は各

国の予防接種制度や、行政と民間における責任と費用負担のバランスの違いによって様々である。ドイツとスペインの場合、ドイツでは Länder, スペインでは自治区が公衆衛生の責任機関となっている。これらの国における推奨内容は市町村レベルにおいて補正することができるようになっており、実際にどのようなワクチンが供給されるべきか、については民間の医師による選択と保険会社との医療費償還に関する契約にしたがって検討される。たとえば、スウェーデンでは中央政府の委員会が接種すべきワクチンを決定するが、実際は市町村の保健当局は接種するワクチンを自由に選択することができる仕組みになっている。英国では Joint Committee on Vaccination and Immunization がイングランドの予防接種政策に関して政府に提言を行い、続いて同じ推奨内容がウェールズ、スコットランド、北アイルランドにおいても実施される²²⁾。

以上のように、ワクチン接種に関する政策と接種スケジュール、そして、優先順位設定においては、欧州は現在過渡期にあり、ハーモナイズにはまだ暫く時間を要すると思われるが、今後はよりハーモナイズされる方向になるだろう。

1999年、欧州委員会の中に健康消費者保護総局 (Directorate For Consumers and Health - DG SANCO, Directorate of Enterprise に対応する組織) が設立された。この機関は公衆衛生、食品安全、消費者保護の3つの主要分野を通じて欧州市民の健康増進を担っている。この機関は欧州各国の政策や保健活動と重複するものではなく、加盟各国の取り組みを調整すると共に情報を共有することを目的としている。

DG SANCO は2005年に、欧州での対感染症防御の強化を目的としたEUの機関として欧州疾病対策センター (European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)) を設立した [Regulation No 851/2004]。牛海綿状脳症 (BSE) の発生が欧州で問題となったことが、欧州での医療システムの統一性の欠落について政治家らが気づくきっかけになったといわれている。ECDC はスウェーデンのストックホルムに置かれ、各国の保健機関と連携しながら、欧州全域の疾患監視および早期警告システムの強化・構築を行っている^{104, 105)}。

ECDC は米国 ACIP における学術的な審査および分析と同様に、有効性、安全性、予防効果持続

期間、疾患による負担、費用対効果などに関するデータを審査しており¹⁰⁵⁾、Vaccine Preventable Disease プログラム (ECDC) の3つの主要なプログラムのひとつ)を強化することで収集と分析を一元化し、管轄する各国で増加している政策上の課題を伝達している。また、European Vaccination Scientific Consultation Group (EVAG) により、HPV などの新しいタイプのワクチンに関する学術的助言が作成され、ECDC から交付される。

さらに、欧州各国間で大きく異なっている小児向けワクチンの接種スケジュールについて協議するため、Scientific Panel on Childhood Immunization schedules (SPaCIS) が加盟国からの要請に基づいて設立された。2009年には当該委員会によるDPTワクチンのレポートが発行されている¹⁰⁶⁾。

現時点においては、ワクチンの購入費用と接種費用への助成は国または市町村レベルで行われているが、欧州全体において科学的な枠組み作りが進められるに伴い、ワクチンに関する政策は、より一層ハーモナイズされる方向にあると考える。

なお、欧州域内でのポリオ、麻疹、風疹に関する調査と接種率の監視については、WHO 欧州地域事務所 (European Regional Office : EURO) が積極的な役割を果たしており、定期的にその結果を公表している。ヘモフィルス・インフルエンザb型とロタウイルスについては、これらのワクチンが貧しい国も含めて広く導入されていることを受け、EURO による調査対象のリストに加えらるる予定である。WHO EURO と ECDC は協調して活動しているが、WHO EURO は価格設定、調達、優先順位設定には関与しない¹⁰⁷⁾。

3) 中南米およびカリブ海諸国 (LAC) でのワクチン優先順位設定と政策立案

過去 30 年間にわたるアメリカでの疾患抑制への取り組みは、特に接種プログラムの管理、調査、公衆衛生ラボなどの点において公衆衛生基盤の大きな改善をもたらしたといえる。この成功には、エネルギー、イノベーションの改善に加え WHO の地域事務局である Pan American Health Organization (PAHO) による活動が中心的役割を果たした。PAHO の方針決定委員会 (Directing Council) は、アメリカのすべての保健担当大臣が地域全体の政策について協議し、それを立案

するためのフォーラムとしての機能を果たしている。ポリオ撲滅や麻疹・風疹（および先天性風疹）根絶などのイニシアティブが各大臣の政策コミットメントとして採択されている。たとえば、現時点において LAC 内のすべての国が MMR ワクチンを接種スケジュールに組み入れている。

PAHO の地域ワクチン接種プログラムの原則のひとつとして、LAC 内でもリソースに富んだ国と乏しい国との間の不平等を軽減することがある。承認されてから新しく、まだ十分に接種されていないワクチンを最も必要とする小児や家族に提供することは、このプログラムの原則を最も反映した事例のひとつである¹⁰⁸⁾。また、政策的な取組みによって、国の諮問機関の設立や法規制の枠組みが各国で整備され、予防接種制度が持続可能な制度となっており、ワクチン接種の合理性、予算などのリソース、取得、接種に関連した法律が 25 を超える国において制定されている¹⁰⁹⁾。

PAHO の Revolving Fund は、過去 30 年間にわたる成功に重要な役割を果たしてきた。これは PAHO の方針決定委員会である Directing Council の第 25 回会合（1977 年）において、設立および承認（Resolution D25. R27）によりされたものである。この Revolving Fund は加盟国によるワクチン、注射用具、その他の必要な消耗品の共同調達を目的とした協力機構である。「平等の原則」に基づき、すべての加盟国は同じ製品を Revolving Fund を通じて最低価格で入手することができ、この価格は国の規模や経済状況とは無関係に単一の価格となっている¹¹⁰⁾。

既存の予防接種スケジュールに新しいワクチンを追加導入する場合、その採択に対して保健担当大臣からの同意を取り付けるためにはそれなりの根拠が必要となる。このため LAC 域内においてデータが収集され、ロタウイルスにより毎年 16,000 人が死亡し、肺炎球菌による侵襲性疾患のため毎年 2 万人の小児が死亡し、またカリブ海諸国、中央アメリカ、南アメリカでの子宮頸がんによる推定年齢調整死亡率はそれぞれ 16.0、15.0、12.9 に達することなどが明らかになった^{111, 112)}。

2006 年、各国の保健担当大臣は、ロタウイルス、肺炎球菌、HPV ワクチンの導入、およびそれらの接種を継続可能な制度として実施するために、予算の拡大あるいは追加の資金調達を約束した¹⁰⁹⁾。新しいワクチンの費用は従来のものよりはるかに高価であり、様々な医療施策の中で

優先順位を設定するためには保健関連予算の再配分が必要であることは理解されていた。その結果、国ごとの予防接種制度に新規ワクチンを導入するにあたっては、その意志決定を支援する疫学や財務関連のデータに加え、経済的分析が求められるようになっている。

2006年9月に開始されたProVac Initiativeは、各国における根拠に基づいた意志決定能力を構築、強化することを目的とし、技術的なサポートを提供するためにPAHO Immunization Projectによって制定された。ProVac Initiativeは、1) 意志決定の基盤とプロセスを強化し、2) 経済分析とトレーニングを支援するツールを開発し、3) 根拠に基づく意思決定の支援を構築し、4) 活動計画をサポートすることを目的としている¹¹²⁾。

多くの国では一種類以上の新しいワクチンを公衆衛生プログラムに導入している。2011年6月1日現在、ロタウイルスワクチンはLAC加盟の32か国のうち14か国(44%)に導入され、平均接種率は66%と推定されている。これら14か国のうち13か国は病院をベースとした調査ネットワークに加盟しており、その調査結果からロタウイルスワクチンによる入院と死亡数の低下が示されている¹¹³⁾。

HPVワクチンについては、幼児向けワクチンとは異なり、各国が導入計画を準備する中で他とは異なる課題が表面化している。このワクチンは最も高価なワクチンのひとつであり、他の新しいワクチンの導入との間でリソースの競合が生じている。また最も重要なこととして、大半の国の医療制度には限界があり、思春期/青年期層にまで手当てが及ばないこともある。

2011年1月時点において、HPVワクチンを予防接種制度に組み入れているのはPAHO加盟35か国のうち4か国(11%)に過ぎない。ただし、複数の国において学校ベースのプロジェクト導入が試行され、メキシコに加え、アルゼンチン、ガイアナ、ペルー、スリナムが2011年中に全国的なHPVワクチン接種プログラムの導入を計画した¹¹²⁾。

2012年9月時点でPAHOに確認したところによると、PAHO加盟35か国のうち、公的財政によりHPVワクチンの全国的な接種プロジェクトを導入している国はメキシコ、アルゼンチン、ペルー、カナダ、コロンビア、パナマ、米国)であり、7か国(20%)に増加した。

PAHOと各国の保健担当大臣は、決議を通じて優先順位を設定されたこれらのワクチンの導入

を今後とも監視していく予定である。

5. 米国と欧州における予防接種制度とワクチン導入政策

1) 米国の予防接種制度

小児，青少年あるいは成人用のいずれかを問わず，米国では新しいワクチンを予防接種制度に導入する際には，啓発，予算，調査，調達，配送，管理を担当するさまざまな組織やグループが連携して綿密な調整を行うことが要求される。

FDA によって新規ワクチンが承認されると，Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) によって，学術的エビデンスと疫学データに基づく徹底的な検証と協議が行われ，新規ワクチンの使用推奨と予算確保についての可否が決定される。ACIP による協議には 16 名の投票権を持つ ACIP メンバーのほか，政府代表者と 33 の団体/学会からの代表者，その他ワクチンに関連する政策立案，予算，調査，供給に関わっている関係者が投票権を持たない形で参加する。この会合は 1 年に 3 回開催され，オープンな協議を推進するために会議の様子はウェブキャストなどで広く一般公開されている¹¹⁴⁾。

一方，新しいワクチンが加わることによって予防接種スケジュールがさらに複雑化することも事実である。4～6 歳の小児が，ACIP に推奨されたすべてのワクチンの予防接種を受ける場合には，延べ 31 回に亘り，15 種類のワクチン（混合されているコンポーネントを含む）を接種することになる⁹⁶⁾。さらに，青少年層（7～18 歳）に推奨されるワクチンには，TDaP（ジフテリア・破傷風百日咳混合），髄膜炎菌，インフルエンザ，HPV（3 回接種）ワクチンがある。さらに，小児時に接種したワクチンの免疫力の増強を目的に，追加予防接種を行うブースター接種および標準的な接種対象年齢を越えた未接種者に対してワクチン接種を行うキャッチアップ接種も推奨されている。

高齢者に対して推奨されるワクチンには，帯状疱疹，インフルエンザ，肺炎球菌ワクチンなどがある。成人向けの肺炎球菌結合型ワクチンは 2011 年 12 月 30 日に FDA により承認され，2012 年 6 月 20 日に開催された ACIP において 19 歳以上の接種が推奨された（2012 年 9 月現在）。

予防接種スケジュールが改訂されると CDC が提供する Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) に掲載されるとともに、リエゾンメンバーの出版物やウェブサイトを通じて公開される。米国では毎年 400 万人超の新生児が誕生しているが、そのすべての子供たちが B 型肝炎ワクチン接種に始まり、予防接種スケジュールに沿って接種を受けなければならない。そのため、予防接種担当者、医療従事者、各州の厚生当局関係者、財務担当者などを対象とした、予防接種に関するきめ細かな教育を行い、接種率を感染防止に必要なレベルにまで達成させる取り組みが不可欠である。米国では連邦政府および州が協調して優先順位の設定や資金確保、そして医療制度の整備を行い、こうした取り組みが多く成果を収めた。その結果、疾患が大幅に減少し、疾患によっては撲滅さえ達成されているのである。

調査報告によると、米国での予防接種率は過去最高の水準に達している。たとえば幼児への接種をみると、年齢に応じて適切な間隔での予防接種に継続的に取り組んだ結果、Kids Count Program が収集した 2010 年のデータでは、完全接種率は平均で 76.3% (州ごとの接種率の幅は 65.1~85.8%) に達している。この完全接種とは 19~35 か月児を対象とした DTaP の 4 回接種、IPV の 3 回接種、麻しんの 1 回接種、Hib の 3 回接種、HBV の 3 回接種および水痘の 1 回接種が含まれ、これは”4:3:1:3:3:1”として知られている¹¹⁵⁾。

予防接種に関する法律は州ごとに制定されており、50 の州とコロンビア特別区のすべてに導入されている。各州で具体的な内容や運用状況はそれぞれ異なっている。これらの法律では小児が学校または託児所に登校するまたは預けられるにあたって予防接種を受けることを義務付けているが、いずれの州においても医学的に禁忌な場合や宗教的あるいはその他の事由がある場合の例外的な措置を認めている。

今でこそ、米国において大きな成果を収めつつある予防接種制度であるが、この成功の影には弛まない努力の積み重ねがあったことは言うまでもない。不活化ポリオワクチンが得られるようになった 1950 年代に初めて連邦政府が関与するようになった。当初は予防接種のための予算やインフラストラクチャなど政府の支援は必ずしも一貫したものではなかった。当時の制度にみられた一貫性の欠如や政策のいわゆるブレは、政府や有力政治家の中での優先順位の違い

から生じたものであり、40年にわたる予防接種率の低迷とバラつきという結果として現れてしまった。このような事態をうけ、米国下院は全米科学アカデミー医学研究所（Institute of Medicine of the National Academy of Sciences :IOM）に対し、連邦政府によるインフラストラクチャ整備の支援の必要性に調査するよう指示した。IOMが2000年に出版した「Calling the Shots」には、今日の米国におけるワクチンの重要性に対する連邦、州、地方自治体政府の認識状況が示されている¹¹⁶⁾。連邦政府、州、地方自治体の複雑な役割とその枠組みを、図9に示した。（図9）

IOMは米国の予防接種制度を、感染症の抑制と予防において中心的役割を果たすものとし、5つの役割を規定している。それらの役割とは、（1）ワクチンの購入の保証、（2）サービスの提供の保証、（3）感染症の予防と管理、（4）ワクチン接種率と安全性の監視、（5）予防接種率の改善と維持であると規定している。こうした役割は予防接種関連予算の政策に支えられている。



図9. Six roles of the national immunization system
IOM「Calling the Shots」より（一部改変）

(1) ワクチン購入の保証：

ワクチンは公的および民間の両医療セクターに提供される。2001年のデータによると、小児に定期的に接種が推奨されているワクチンの約56%は、CDCが交渉し、ワクチンメーカーと連邦との間の契約に基づいて公的予算により購入、保管、配送管理されている。こうした契約形態によって州や地方自治体はワクチンをより安価に購入することができる制度となっている。連邦政府の主な予算源はVaccines for Children Program (VFC) と Federal 317 grant program で構成されている。

一方、小児向けワクチンの約44%は民間セクターを通じて購入される。民間での調達にはマネージドケア、民間保険、あるいは個人の資金負担により賄われている。これに比べて公的セクターでの成人向けワクチンに対する予算は制限されている。

(2) サービス提供の保証：

連邦政府の予算は、州と地方自治体が看護師やその他のスタッフの雇用やワクチン接種の啓発と接種促進、そしてワクチンの供給を支援するために充当される。VFCプログラムやその他の連邦予算によって、今日ではより多くの公的セクター向けのワクチンが民間にも供給することが可能になっている。

(3) 感染症の予防と管理：

予防接種事業を成功させる重要な要素のひとつに、ワクチンによって予防可能な疾患の動向監視がある。届出の義務を要する疾患が指定され、リストが作成される。各州は州内における指定疾患について報告義務を課す権限を持っており、報告された情報は中央監視システムである National Notifiable Disease Surveillance System にまとめられる。データは週単位で収集されMMWRに掲載される。この中央監視システムに加え、CDCが運用するシステムも稼働している。たとえば先天性風疹症候群、ジフテリア、はしか、百日咳、破傷風、ヘモフィラス・インフルエンザ菌タイプB (Hib)、B型肝炎、インフルエンザ、水痘に関する情報登録、および検査機関をベースにしたHibあるいは肺炎球菌による細菌性髄膜炎の調査システムなどである。最近承認されたワクチンの対象であるHPVおよびロタウイルス疾患の調査制度も追加設立された。

調査データは、予防接種率上昇によって疾患発生の減少が期待通り得られているかの評価、小児を中心としていた疾患の成人層への移行していないか等の疫学的変化の評価、および疾患を発症してしまった場合、ワクチンの欠陥によるものか接種に伴う欠陥によるものか等の評価のために分析される。

ワクチンが一定の範囲内で有効性を示すことが科学的に証明されているにもかかわらず、疾患の感染、発生が持続している場合には、予防接種施策の見直しと新たな戦略の検討が必要となる。このような事例のひとつとして、麻しんワクチンの定期接種に2回目の接種追加を推奨したことが挙げられる¹¹⁷⁾。

一方、発症例の大半が予防接種を受けていない人々の間で見られる場合において、新たな予防接種戦略の策定にもこのような調査が貢献する。

(4) ワクチン接種率と安全性の監視：

ワクチン接種に関する監視は米国の予防接種制度にとって不可欠な要素となっている。恒常的に監視される項目には、予防接種率、疾患への影響に関する臨床あるいは基礎的な根拠、およびワクチンの安全性等が含まれる。

ワクチンの接種率は特定のワクチンについて、その接種を受けた人の割合を示すものであり、全米、州、地方自治体レベルで複数の調査方法を使って集計されている。これには小児、青少年、および成人の接種率を推定した National Immunization Survey (NIS) も含まれる。また National Health Interview Survey (NHIS) と Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) においても、成人での接種率が他の調査項目と合わせて調査されている¹¹⁸⁾。こうした調査の結果は、ワクチンによる予防が可能な疾患に対して罹患リスクを持つ集団の特定、接種率拡大への取組みの喚起、およびこれら取組みの成果を検証するためにも用いられる。

政府機関によって導入された安全性評価のための調査システムには、能動的システムと受動的システムがある。もちろん、製造販売業者も第 IV 相試験をとおして安全性情報を収集する。製造販売業者あるいは FDA によって広範にわたる数多くの基礎試験、動物試験および臨床試験の実施および審査が行われたのに加えて、さらに市場での監視を行う理由は、稀な想定外の反応

の監視，ワクチンの調整，取扱いあるいは管理上の過失に関連した反応の監視，ならびに予防接種を行わなかったことで発生したと思われる事象を解析するためである。

ワクチン投与によって一時的に発生する有害事象を報告するための受動的システムは Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) と呼ばれ，CDC と FDA によって監視されている。このシステムは医療提供者，被接種者あるいはその保護者，および製造販売業者からの報告を集約し，必要に応じて「警告」を発する。この警告内容については将来にわたってさらに検証されることになる。

その他の監視システムである Vaccine Safety Data Link (VSD) プロジェクトと Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network がさらに多くのデータを収集するための重要なネットワークとして機能している。VSD プロジェクトは CDC の Immunization Safety Office，および 10 の大規模マネージドケア組織の協力により運営されているものであり，ワクチンの安全性に関する計画的な調査と起こり得る副反応の迅速な調査を可能にしている。CISA Network は，予防接種の安全性に関して専門知識を持つ 6 ヶ所の医学研究センターによる全米規模のネットワークであり，Immunization Safety Office と米国医療保険制度との協力の下に予防接種に伴う健康リスクの臨床的研究を実施している¹¹⁹⁾。

(5) 予防接種率の改善と維持：

予防接種率の改善と維持のための戦略については幅広く検討されている。これには予防接種の実績，注意喚起および回収システム，女性・幼児・子供対象特別補助食品プログラム (Special supplemental food programs for women, infants and children) との連携の評価とそれらへのフィードバックが含まれる。

1993 年，米国ワクチン諮問委員会 (National Vaccine Advisory Committee : NVAC) は医療提供者に対し，小児を対象とした予防接種の実績改善のための 18 の基準を発表し，2002 年には表 5 に示すように，最新の知見に基づいて，当該基準を小児の予防接種率向上のために改訂した¹²⁰⁾。

(表 5)

表 5. Standards for Child and Adolescent Immunization Practice

Availability of vaccines
1. Vaccination services are readily available.
2. Vaccinations are coordinated with other health care services and provided in a medical home ⁶ when possible.
3. Barriers to vaccination are identified and minimized.
4. Patient costs are minimized.
Assessment of vaccination status
5. Health care professionals review the vaccination and health status of patients at every encounter to determine which vaccines are indicated.
6. Health care professionals assess for and follow only medically accepted contraindications.
Effective communication about vaccine benefits and risks
7. Parents/guardians and patients are educated about the benefits and risks of vaccination in a culturally appropriate manner and in easy-to-understand language.
Proper storage and administration of vaccines and documentation of vaccinations
8. Health care professionals follow appropriate procedures for vaccine storage and handling.
9. Up-to-date, written vaccination protocols are accessible at all locations where vaccines are administered.
10. People who administer vaccines and staff who manage or support vaccine administration are knowledgeable and receive ongoing education.
11. Health care professionals simultaneously administer as many indicated vaccine doses as possible.
12. Vaccination records for patients are accurate, complete, and easily accessible.
13. Health care professionals report adverse events after vaccination promptly and accurately to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) and are aware of a separate program, the Vaccine Injury Compensation Program (VICP).
14. All personnel who have contact with patients are appropriately vaccinated.
Implementation of strategies to improve vaccination coverage
15. Systems are used to remind parents/guardians, patients, and health care professionals when vaccinations are due and to recall those who are overdue.
16. Office- or clinic-based patient record reviews and vaccination coverage assessments are performed annually.
17. Health care professionals practice community-based approaches.

National Vaccine Advisory Committee ; Standards for Child and Adolescent Immunization practices: Pediatrics. 2003; 112; 958」より (一部改変)

なお、成人を対象とした予防接種に関する最新版の基準も 2009 年に NVAC から発表されている

121) .

また、ワクチン導入を推進する一方で、ワクチンの種類と費用が増加し、推奨されるすべてのワクチンを小児と青少年にすべからく提供しようとする、当時の資金調達と提供のための制度では対応できないであろうとの懸念が生じてきた。そのため NVAC は 2009 年、小児と青少年を対象とした予防接種のための予算確保を勧告した¹²²⁾。

以下に最近導入されたロタウィルスワクチンの事例について検証を行った。

ロタウィルスワクチンは米国では 2006 年に承認された。ロタウィルス感染による胃腸炎は 3~8 日間にわたる嘔吐と水様の下痢を特徴とし、発熱と腹部痛を伴うことが多い。米国では小児にみられる重篤な下痢および脱水を引き起こす最も頻度の高い感染症疾患のひとつとなっている。

ロタウイルスワクチンが接種可能となる以前は、年間約 270 万例の発症、約 20 万件を超える救急外来受診、約 55,000 人の小児の入院、および重篤な脱水に伴う 20~60 人の死亡が発生していた。また、ロタウイルスに関する全米での調査は、研究機関ベースの National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS)、および米国の 7 カ所の施設を結ぶ New Vaccine Surveillance Network (NVSN) が新しいワクチン接種による影響とワクチン政策の実効性に関して評価をしている。

図 10 に示すように、この疾患の減少は新規ワクチン投与に対して被接種者や医師が積極的ではなかったため、ゆっくりと推移した。しかしながら、ワクチンの使用拡大に伴い、ロタウイルス陽性の糞便検体数が減少し、救急外来受診の報告数も減少した¹²³⁾。(図 10)

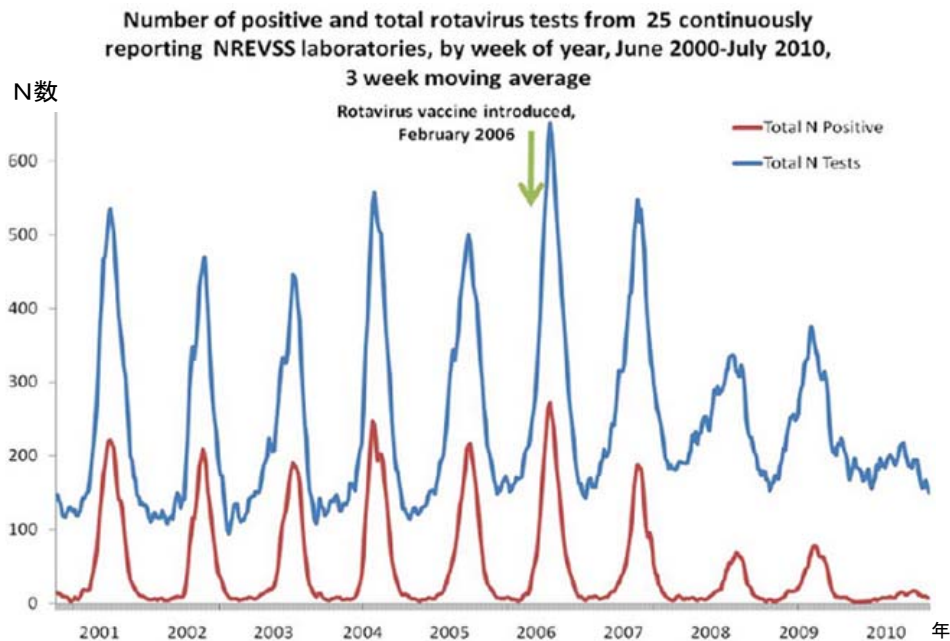


図 10. Rotavirus incidence trends from 2001-2010 using passively reported laboratory rotavirus test data from the National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS).

Payne DC, Wikswo M, Parashar UD. 「Manual for the surveillance of Vaccine-Preventable Diseases (5th Edition) Chapter 13: Rotavirus. 2011」より (一部改変)

米国で近年承認され ACIP により接種が推奨された他のワクチンとして、HPV ワクチンがある。11~12 歳の女兒 (範囲は 9~13 歳) への接種を推奨し、13~26 歳を対象としたキャッチアップ接種 (標準的な接種対象年齢を越えた未接種者に対してワクチン接種を行うこと) も推奨された。

ワクチンの推奨の際には、VFC プログラムからの予算拠出も ACIP によって承認されている。HPV は米国で最も一般的な性感染症であり、現在の感染者数は約 2,000 万人、毎年新たに感染する人数は 620 万人と推定されている。

市販後の調査では予防接種率、ワクチンの疾患予防効果、安全性、実施状況が対象となっている。さらに、HPV ワクチンに関しては、性的行動や子宮頸がんスクリーニングなど疾病予防に影響しえるその他の項目も調査対象として含まれている¹²⁴⁾。

しかしながら、HPV ウイルスと子宮頸がんとの因果関係、ワクチンの有効性、および臨床試験での安全性に関する成績についての教育・啓発に多大な努力が尽くされてきたが、図 11 に示したように、このワクチンの普及速度は予想を下回っている¹²⁵⁾。米国のこのような状況に対し、オーストラリアと英国では HPV ワクチンが急速に普及し、高い接種率を達成している^{126, 127)}。オーストラリアでは臨床的効果に関する初期成績がすでに報告されている¹²⁸⁾。(図 11)

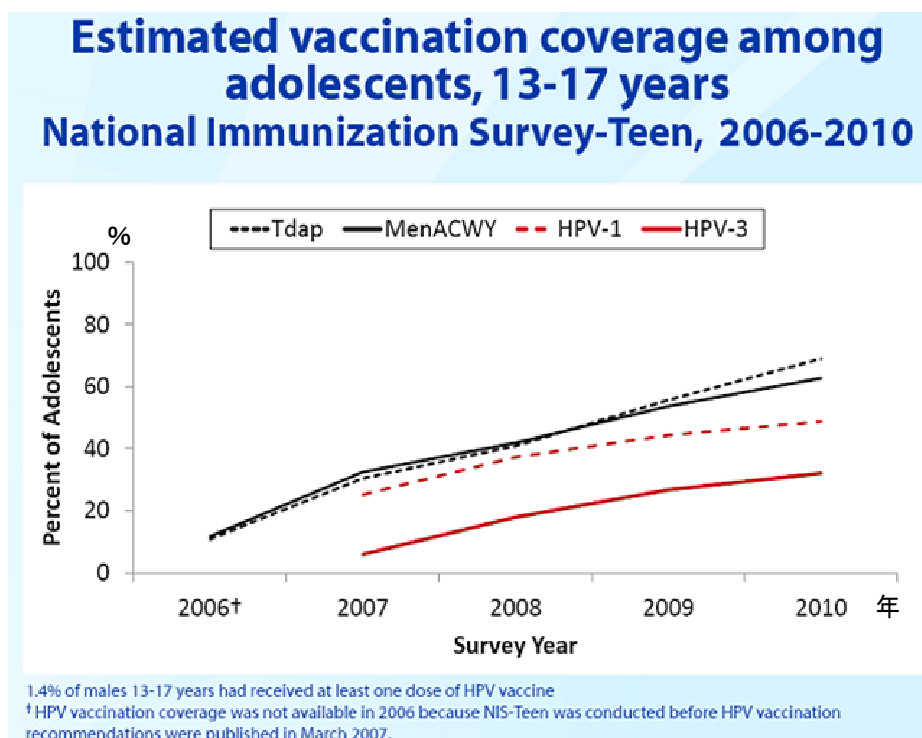


図 11. Estimated vaccination coverage among adolescents, 13-17 years

2011 年 10 月 25 日の ACIP での発表 (Dr. Lauri Markowitz) より HPV ワクチンの市場導入後の継続的接種率の変化を示す。導入から 4 年経過後の接種率も 50%を超えていないことが示されている

2) 欧州の予防接種制度

欧州においても、実効性のある予防接種制度を導入するに当たり、米国と同様に多くの課題に直面してきた。今では各国が独自の予防接種制度、政策立案を所管する組織および資金確保のための仕組みを有している。政策立案を所管する組織は、学術的および技術的提言を行う権限、もしくは各国の行政当局に対して疾患の予防や管理に関する法的な権限を有している¹²⁹⁾。

2005年の欧州疾病対策センター(European Centre for Disease Prevention and Control : ECDC)が設立されたことにより、欧州各国間における疾病対策への取り組みを調整し、ハーモナイズする手段が得られたが、一方でワクチンにより予防可能な疾患の予防制度に関しては、各国で独自のアプローチが維持されている。

欧州の比較的大きな国々と米国の制度の類似点や相違点を明らかにするため、代表的な国々の政策を以下に紹介する。

(1) 英国

英国では予防接種制度に関する政策立案は、イングランド、スコットランド、ウェールズ、北アイルランドの4か国すべてをイングランド、ロンドンにある保健省(Department of Health)が行う。地方自治体レベルではそれぞれ事情や政策が異なる場合があるが、主要な判断については互いに合意のうえで一本化した政策が作成されている。

英国には国民健康保険制度(National Health Service)があり、この制度の中で政策立案から実施まで英国全土にわたって同時に統一して作業が進められている。専門家によって構成される独立諮問機関であるJoint Committee on Vaccination and Immunization(JCVI)は法で定められた委員会であり、予防接種に関して担当大臣への勧告義務を負っている。ワクチンが承認されると予算が割り当てられ、公共の予防接種セクターを通じてワクチンが供給される。英国では予防接種を義務付ける法的要件はなく、また予防接種完了しておくこと学校入学の条件となることもない。

JCVIには予防接種に関連する複数の分野からの代表者で構成され、年3回の非公開の会議を行っている。保健省の予防接種部門が事務局として運営し、議事録は一般に公開されている

英国では接種が推奨されているワクチンについては高い接種率が達成されている。推奨されているワクチンの種類は米国と類似しているが、4価髄膜炎結合型ワクチンに換わってC型髄膜炎菌ワクチンが使用され、A型肝炎とインフルエンザワクチンの定期接種が推奨されておらず、またB型肝炎ワクチンは高リスク群にのみ推奨されている点が異なっている¹³¹⁾。

予防接種政策は英国政府にとって最優先事項であり、高い接種率の維持に向けた取り組みだけでなく、ワクチン反対運動に対する迅速な対応に取り組んでいる。

(2) ドイツ

ドイツではワクチンの約90%が開業医によって接種され、残りの10%が公共医療施設、学校、または託児所等で接種されている。予防接種はすべて任意となっており、医師は承認されているすべてのワクチンから自由に選択することができる。国あるいは各州において、学校入学や託児所入所の際に予防接種の有無が要件となることはない。ただし、予防接種状況を確認することは入学時に義務付けられており、その調査結果は全国の予防接種率測定に責任を持つロベルト・コッホ研究所に送られる。

幼児、小児、青少年、成人の推奨予防接種スケジュールは、連邦政府にある予防接種に関する主要な委員会 German Standing Committee on Vaccination (STIKO) によって策定され、ロベルト・コッホ研究所が、その管理にあたっている。STIKOによる各年齢群への推奨状況は毎年度公開されており、若干の差異があるものの米国のそれと似ている（A型肝炎、水痘、インフルエンザは幼児、小児には定期接種としては推奨されず、4価髄膜炎結合型ワクチンA、C、Y、およびW135の代わりにC型髄膜炎菌ワクチンが推奨されている）。STIKOが推奨するワクチンはすべてのドイツ市民に無償で提供される。2007年以降は、HPVワクチンの接種が女児を対象に推奨されている¹³²⁾。しかし、12～13歳の女児へのHPVワクチン接種率はかつて40%と高かったものの、2011年には10%にまで低下している。

(3) フィンランド

フィンランドではすべての小児が9種の感染症に対するDTP、Hib、MMR、インフルエンザワク

チンの接種を受ける。A および B 型肝炎，結核，インフルエンザまたはダニ媒介の脳炎ワクチンは感染リスクを持つ人々に接種される。95%を超える小児が最適化された接種スケジュールに基づいて予防接種を受けている。予防接種政策は Ministry of Social Affairs and Health により策定され，感染症の抑制と予防接種実施については National Public Health Institute が責任を負う。フィンランドにおけるワクチン接種は無償である¹³³⁾。

以上のいくつかの国の例からも明らかのように，予防接種政策，予防接種へのアプローチ，対象とされるワクチン，予算，実施，監視，疾患発生に関する調査はすべて予防接種制度によって規定され運用されている。これらの事例からもワクチンが被接種者やその保護者に受け入れられるか否かについては医療プロバイダが極めて重要な役割を担っているといえる。

6. 日本における HPV ワクチンの費用対効果推計について

1) 内田らの結論.

14 歳女子に対する子宮頸がんワクチン接種の義務化政策が 2010 年から 2105 までにもたらす社会的な費用便益が 5,371.8 億円，費用が 2,767.3 億円と推計されたことから，2,604.5 億円の費用便益があると推計される¹³⁾。(表 6)

即ち，ワクチン接種の義務化によって子宮頸がんによる死亡者減少による便益が 5,197.7 億円，前駆病変状態および子宮頸がんの罹患者数が減少することによる医療費の減少が 165.9 億円，子宮頸がんワクチン接種義務化によって子宮頸がん検診の精密検査（初期検査・精密検査）が減少することによる便益が 3.2 億円，患者が癌に罹患，入院しなければその期間中に得られたはずの所得（逸失所得）がワクチン接種の義務化によって減少することによる便益は 0.0 億円，癌患者の健康時と比較した精神的・身体的な負担（癌による不効用）が減少することの便益は 4.94 億円とされた。また，ワクチン接種にかかる費用（ワクチンの製造費用や接種する医師の人件費など，ワクチン接種に係わる費用全般）は 2476.4 億円，副作用（アナフィラキシーショックによる死亡のみ）に対する費用を金銭的価値に換算し，290.9 億円と推計された¹³⁾。

表 6. 子宮頸がんワクチン接種義務化の費用便益分析の結果

便益の項目	割引現在価値 (億円)
死亡者数の減少	5197.7
医療費の減少	165.9
検診費の減少	3.2
入院による逸失所得の減少	0.0
癌による不効用の減少	4.9
合計	5371.8

費用の項目	割引現在価値 (億円)
ワクチン費用の増加	2476.4
副作用の増加	290.9
合計	2767.3

2) 厚生労働省予防接種部会ワクチン作業チームによる HPV 感染予防に関する将来予測

公共経済学的な観点からみて、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。しかしながら、承認後の期間が短いことから、免疫維持期間の因子が明らかでないため、正確な解析は難しいが、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。また米国での解析では、12歳女兒での接種のみで\$43,600/38 QALY (quality-adjusted life year)、12歳女兒での接種および18歳までの39キャッチアップ接種で\$97,300/QALYが見積もられている。海外での子宮頸がんでのHPV 16型および18型の検出率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）、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/QALY²が見積もられている。

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、子宮頸がんを検出される HPV 16 型および 18 型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 HPV ワクチン導入の費用対効果の正確な評価は難しい。と結論つけている¹⁰⁾。

3) 厚生労働省予防接種部会ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン作業チームによる HPV ワクチンの費用対効果推計結果¹³⁴⁾

費用対効果は、罹患に係る負担（医療費、QOL への影響、家族の看護の負担など）の減少と予防接種に係る費用（ワクチン接種費、家族の付添の負担など）の増加を比較して、便益費用比や 1QALY 獲得あたりの増分費用（増分費用効果比、ICER）などにより評価する。その際、分析の視点は、①支払者の視点（生産性損失を考慮しない）と②社会の視点（生産性損失を考慮する）に分けられる。

HPV ワクチンの費用対効果を評価する研究は海外で相次いで報告されており、これらの文献の多くは、HPV ワクチンを接種しない場合の長期予後と接種した場合の長期予後シミュレーションモデルにより予測し、支払者の視点で、1QALY 獲得あたりの ICER を算出したものである。1QALY 獲得あたりの ICER がどの程度までなら費用対効果に優れるかの基準（閾値）は国により異なるが、たとえば英国では支払者の視点で 1QALY 獲得あたりの ICER が 20,000～30,000 ポンド以下であれば費用対効果が良好であると考えられている。

Armstrong (2010)¹³⁵⁾ は米国のデータを用いて推計された 11 文献についてレビューを実施しており、予後予測モデルや分析の前提条件により結果が異なるものの、12 歳女子全員への接種は概ね費用対効果に優れるとの結果が得られているが、21 歳女性まであるいは 26 歳女性までキャッチアップ接種を行った場合には費用対効果は良好といえないと報告している。また、ワクチンの接種率や持続期間・減弱率が想定条件よりも下回るとしたら、費用対効果の推計値がさらに悪化することを指摘している。

わが国では、今野ら (2008)¹³⁶⁾、荒川ら (2009)¹³⁷⁾、Konno et al. (2010)⁸⁹⁾ の分析結果が報告

されている。表7に示すように、いずれも12歳女子589,000人全員へのワクチン接種について同一の予後予測モデルを用いて分析を行っているが、分析の立場、算出対象とした費用項目、割引率等の設定が異なっている。(表7)

表7. HPVワクチンの費用対効果推計の国内文献比較

	今野ら ¹³⁶⁾	荒川ら ¹³⁷⁾	Konno et al. ⁸⁹⁾
基本分析の対象	12歳女子589,000人全員へのワクチン接種	12歳女子589,000人全員へのワクチン接種	12歳女子589,000人全員へのワクチン接種
分析の立場	社会の立場	20~30代女性の立場	保健医療費支払者の立場
費用項目	直接費用(ワクチン費用および医療費)、間接費用(検診、外来受診、入院、死亡に伴う逸失所得)	患者自己負担分の医療費、間接費用(育児、家事) 10歳~40歳の費用に限定 <ワクチン費用は算出対象外>	直接費用(ワクチン費用および医療費) <間接費用は算出対象外>
ワクチンの効果	75.28%	記載なし	75.28%
病態移行確率	3論文とも同じ	3論文とも同じ	3論文とも同じ
割引率	年率1% <30年後の1万円は、現在価値に換算すると7,419円となる>	年率3% <30年後の1万円は、現在価値に換算すると4,120円となる>	年率3% <30年後の1万円は、現在価値に換算すると4,120円となる>
増分費用の算出結果	ワクチン費用は212.0億円増加 医療費は168.2億円減少 間接費用は233.7億円減少 差し引き189.9億円減少	医療費自己負担は0.6億円減少 育児費用は0.6億円減少 家事費用は10.5億円減少 合計11.8億円減少	ワクチン費用は212.0億円増加 医療費は64.7億円減少 差し引き147.3億円増加
増分効果の算出結果	記載なし	算出せず	8139QALYs増加
ICER	マイナス(費用削減、健康アウトカム改善)	算出せず	180万円/QALY

厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班(*)は、本研究班で作成した「ワクチン接種の費用対効果推計法」にしたがい、先行研究を参考としてHPVワクチンの医療経済性を評価した。今回は、支払者の立場から、コストとしてワクチン接種費用・子宮頸がんの検診費用・子宮頸がんの治療に関わる医療費の三点を「保健医療費」として組み込み、期待獲得QALYの推計値と統合して1QALY獲得あたりのICERを算出した。ICERが1QALY獲得あたり500万円以下で

あれば費用対効果が良好であると判断した。なお、基本分析ではワクチンの効果が生涯有効であると仮定した。

13歳女子に接種する場合のインパクト（支払者の立場、割引率年率3%）の基本分析を表8、9に示した。

13歳女子にワクチンを接種しない場合の一人あたりの期待QALYは29,524 QALY・一人当たりの期待コストは24,124円、接種した場合の一人あたりの期待QALYは29,541 QALY・一人当たりの期待コストは59,688円となった。結果として、ICERは $(59,688-24,124) \div (29,541-29,524)=201.1$ 万円/QALYとなり、費用対効果は良好と考えられた。

定期接種化に際し、現行の定期接種ワクチン（2008年麻疹）の接種率を参考に85.1%の接種率を仮定して13歳女子全員（2009年の人口で572,000人）へワクチンを接種した場合、ワクチン接種費用として1人あたり47,345円、全員で4.7万円 \times 57.2万人 \times 85.1%=230.5億円が発生する。しかしワクチン投与により、接種費用以外の子宮頸がん関連の保健医療費を57.3億円削減できる（80.億円 vs. 138.億円）ため、総コストの増分は230.5-57.3=173.1億円となる。

この一方で、子宮頸がんの罹患者を2,802人（3,719人 vs. 6,521人）、子宮頸がんによる死亡者を540人（703人 vs. 1,241人）削減でき、全体で8,600 QALY（16,896,400 QALY vs. 16,887,800 QALY）を獲得できる。

なお、HPV感染が全くない状態と比較した場合、ワクチンがない状態では、子宮頸がんによって13歳女子全体で17,600QALYの損失が発生する。ワクチンを導入すると、損失を9,000QALYまで減少できる。（表8、9）

表8. 13歳女子全体（n=572,000, 接種率85.1%）へのインパクト（コスト, 億円）

	ワクチン 接種費用	その他の 保健医療費	総コスト
接種あり	230.5	80.6	311.1
接種なし	0.0	138.0	138.0
接種した場合の増分	230.5	-57.3	173.1

表 9. 13 歳女子全体 (n=572,000, 接種率 85.1%) へのインパクト(健康アウトカム)

	子宮頸がん罹患数	子宮頸がん死亡数	獲得QALY
接種あり	3, 719	703	16, 869, 400
接種なし	6, 521	1, 243	16, 887, 800
接種した場合の増分	-2, 802	-540	8, 600

感度分析: 将来, ワクチンの再接種が必要となる場合には再度ワクチン接種費用が生じることとなるが, 仮に 20 年後に行う場合には 349.4 万円/QALY, 10 年後に行う場合には 400.4 万円/QALY となり, これらの場合でも費用対効果は良好と考えられた。

その他, 表 10 に示すように, 割引率 (基本分析 3%, 変動幅 0%-5%)・ワクチン効果 (基本分析 67.8%, 変動幅 58.3%-77.3%)・ワクチンの効果持続期間 (基本分析は生涯, ワorstケースでは 20 年で消失)・ワクチン費用 (接種のコストを含んで基本分析 47,350 円, 変動幅は±20%で 37,900 - 56,800 円)・検診の感度 (基本分析 68%, 変動幅 50-100%)・ワクチン接種年齢 (基本分析 13 歳, 変動幅 12-16 歳) について, 値を変動させて最終結果への影響を評価する感度分析を実施した。ICER の変動幅は以下の通りで, いずれの場合も費用対効果は良好と考えられた。

(表 10)

表 10. 感度分析の結果

	(接種の非接種に対する ICER, 単位: 万円/QALY)		
	ワorst	基本分析	ベスト
割引率	459.9	201.1	14.2
(0%-5%)	(5%)	(3%)	(0%)
ワクチン効果	272.1	201.1	152.9
(58.3%-77.3%)	(58.3%)	(67.8%)	(77.3%)
効果持続期間	375.7	201.1	201.1
(20 年-生涯)	(20 年で消失)	(生涯)	(生涯)
ワクチン費用	254.6	201.1	147.7
(37,900 円-56,800 円)	(56,800 円)	(47,350 円)	(37,900 円)
検診感度	211.8	201.1	193.3
(50%-100%)	(100%)	(68%)	(50%)
接種年齢	209.1	201.1	188.9
(12 歳-16 歳)	(12 歳)	(13 歳)	(16 歳)

感度分析: 将来, ワクチンの再接種が必要となる場合には再度ワクチン接種費用が生じることとなるが, 仮に 20 年後に行う場合には 349.4 万円/QALY, 10 年後に行う場合には 400.4 万円/QALY となり, これらの場合でも費用対効果は良好と考えられた。

さらに, ワクチン接種と子宮頸がん検診受診率の向上の両者の効果を推計するために, ワクチン接種の有無および子宮頸がん検診受診率向上の有無 (現状 20%・目標値 50%) の 4 通りの組み

合わせについて分析を実施した。

結果（費用対効果平面）を図 12 に示す。「ワクチンなし・検診受診率 20%」に比べ、「ワクチンなし・検診受診率 50%」では、費用が削減されるとともに健康結果(QALY)が増加する結果となった。また、「ワクチンあり・検診受診率 20%」に比べ、「ワクチンあり・検診受診率 50%」についても、費用が削減されるとともに健康アウトカム(QALY)が増加する結果となった。

すなわち、「ワクチンあり」「ワクチンなし」いずれの場合においても、検診受診率のみを変化させた場合は、検診受診率を向上させた方が費用は削減され・健康アウトカム（獲得 QALY）は改善した。

一方、図 12 に示すように、現状の状態と「ワクチン導入」「検診受診率の向上」の双方の施策を同時に実施した状態の比較、すなわち「ワクチンなし・検診受診率 20%」を基準とした場合の「ワクチンあり・検診受診率 50%」の ICER は 145 万円/QALY であった。（図 12）

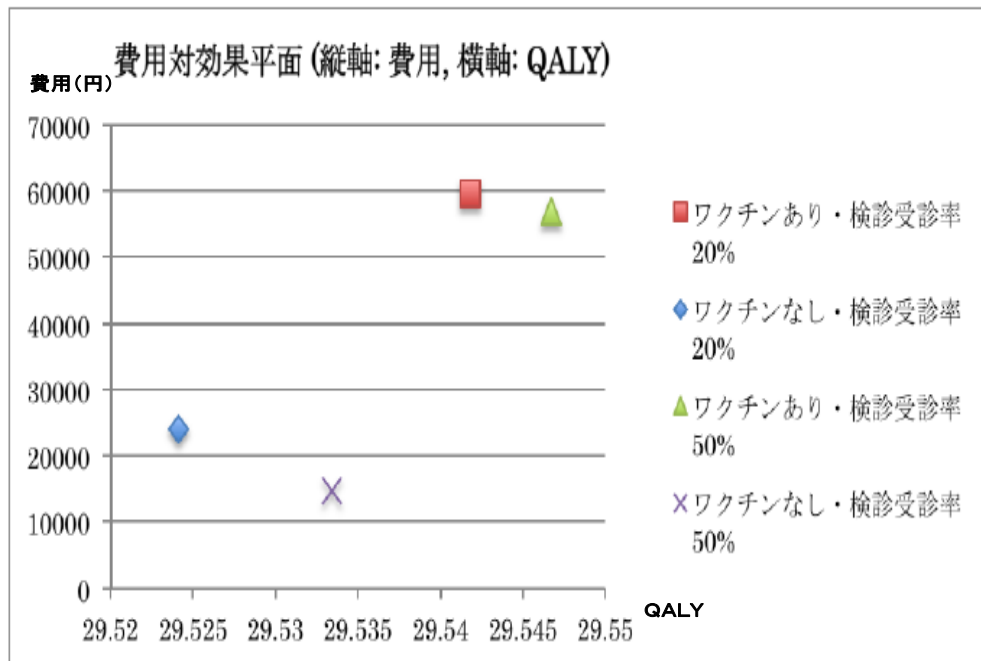


図 12. 費用対効果平面

13-16 歳女子に接種する場合（支払者の立場、割引率年率 3%）の費用対効果：
13-16 歳女子にワクチンを接種しない場合の一人当たりの期待 QALY は 29.34 QALY・一人当たりの期待コストは 24,764 円、接種した場合の一人当たりの期待 QALY は 29.35 QALY・一人当たりの期待コストは 57,650 円となった。結果として、ICER は $(57,650 - 24,764) \div (29.35 - 29.34) = 180.2$ 万円/QALY となり、費用対効果は良好と考えられた。

13-16歳女子（2009年の人口で2,315,000人、接種率85.1%）全員にワクチンを投与した場合、表11に示したように、投与費用として1人あたり47,345円、全員で4.7万×231.5万×85.1%=932.7億円が発生する。しかし、ワクチン投与によって子宮頸がん関連の保健医療費を238.7億円削減できる（334.6億円 vs. 573.3億円）ため、総コストの増分は932.7億円 -238.7億円 =694.1億円となる。（表11）

表11. 13-16歳女子全体（n=2,315,000、接種率85.1%）へのインパクト（コスト、億円）

	ワクチン 接種費用	その他の 保健医療費	総コスト
接種あり	932.7	334.6	1,267.4
接種なし	0.0	573.3	573.3
接種した場合の増分	932.7	-238.7	694.1

この一方で、表12に示したように、子宮頸がんの罹患者を11,128人（14,801人 vs. 25,929人）、子宮頸がんによる死亡者を2,153人（2,805人 vs. 4,959人）削減でき、全体で35,900 QALY（67,947,100 QALY vs. 67,911,200 QALY）を獲得できる。（表12）

表12. 13-16歳女子全体（n=2,315,000、接種率85.1%）へのインパクト（健康アウトカム）

	子宮頸がん罹患者数	子宮頸がん死亡数	獲得QALY
接種あり	14,801	2,805	67,947,100
接種なし	25,929	4,959	67,911,200
接種した場合の増分	-11,128	-2,153	35,900

なお、予防接種費や出生数などの条件が今後も不変であると仮定した場合の、13歳女子への定期接種が浸透し定常状態となった状態での単年度費用推計を行った（注：単年度費用推計では、割引は適用しない）。

また、表13に示すように、具体的には一年間の接種費用（13歳女子のみが対象）と、一年間の子宮頸がん関連の保健医療費削減幅（13歳以上の全年齢の女性が対象）とを比較した。

一年間で接種費用は約230.5億円増大するものの、子宮頸がん関連の保健医療費を約185.7億円（約2716億円 vs. 約457.3億円）削減できるため、総コストの増大分は約44.8億円（約502.0億円 vs. 約457.3億円）となる。と結論つけている。（表13）

表 13. 単年度推計（接種費用と保健医療費）

	接種費用	保健医療費	総コスト
接種あり	230. 5	2716	502. 0
接種なし	0. 0	457. 3	457. 3
接種した場合の増分	230. 5	-185. 7	44. 8

VI. 考 察

ヒトパピローマウイルス（HPV）感染症は、先進国あるいは発展途上国を問わず、世界の国々において女性および男性の双方に多大な苦痛をもたらす疾患である⁶⁾。HPV は子宮頸がん、種々の肛門性器がん（肛門、女性の外陰や膣、陰茎）、尖圭コンジローマ、頭頸部がんおよび再発性呼吸器乳頭腫症の発症に密接に関与していることが、数々の研究報告によって明らかにされており⁹⁾、HPV の持続感染を予防することで、これら HPV に起因する疾患の発症を抑えることが期待されている。

現在、HPV 感染の予防を目的として 2 種の HPV ワクチンが存在しており⁶⁶⁾、日本を含む世界 120 カ国以上ですでに承認・販売されている。

日本¹⁰⁾ならびに、米国および EU 諸国におけるヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの医薬経済評価の動向および薬剤経済学的シミュレーションモデルを用いた HPV ワクチン接種の有用性について研究した結果を紹介した^{138, 139)}。費用効果モデルを用いた費用対効果の分析は各国の医療政策決定者にとって導入決定判断のツールとなる極めて重要な手段であり、HPV ワクチンを予防接種プログラムに導入する際にも重要な判断基準となってきたことは既述のとおりである。

子宮頸がんや種々の肛門性器がん、前がん病変およびその他の細胞学的異常が認められた場合は、継続的な予後検診、治療あるいは医療サービスの消費が必要となる。モデルを用いた費用効果分析は、これら疾患または病変の予防を目的とした HPV 16 および 18 型に対する HPV ワクチンを予防接種制度に導入した際の影響の評価においても貢献している。また、HPV ワクチンを用いたモデルでは HPV6 および 11 型によって引き起こされる尖圭コンジローマに対するアウトカムも評価されている¹⁴⁰⁾。

HPV ワクチンの費用対効果の検証には、比較的単純な構造のコホートモデルである Markov

model やより複雑な構造の Dynamic transmission model など種々のモデルが用いられている。費用効果分析の結果は、分析に用いるモデルの種類だけでなく、検診の頻度、ワクチン接種による予防効果の期間、ワクチンの接種率、あるいは被接種対象者の年齢など、解析に用いるパラメータによって著しく変動することは既に述べてきたとおりである¹⁰⁾。しかしながら、これまでに公表されている研究報告や総説によると、使用されたモデルの種類にかかわらず、HPV 感染歴のない 10 代前半の年齢層を対象にワクチン接種することの有用性を一貫して支持していることは注目に値するものである^{37, 73, 74, 141)}。すなわち、若年層の思春期女兒(10~13 歳)への接種率が 70%以上と高く、ワクチン接種による予防効果が 10 年以上継続すると仮定した場合においては、HPV ワクチン接種を導入した予防接種プログラムでは子宮頸がんの発生率を有意に低下させる¹⁴¹⁾。

一方、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、子宮頸がんを検出される HPV 16 型および 18 型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 HPV ワクチン導入の費用対効果の正確な評価は現時点では難しいと考える。

なお、これら HPV ワクチンは HPV の感染を防止するものであり、子宮頸がんそのものの治療効果は有していない。このため、HPV ワクチンの接種は、性交経験前の低年齢層に接種することが理想的であると考えられている。米国では 11 歳前後、英国では 12 歳前後が接種対象年齢として望ましいとされているが、重要なのは接種年齢ではなく、性交経験前に HPV ワクチンを接種することの必要性を周知することである。

世界保健機関 (WHO) は、1) 子宮頸がんまたはその他の HPV 関連疾患の予防が公衆衛生行政における優先項目となっており、2) 予防接種制度の導入が実現可能であり、3) 予算を継続的に確保することができ、かつ 4) 国または地域における予防接種戦略の策定に費用対効果を考慮する場合においては、HPV ワクチンの定期接種をその国の予防接種制度に組み入れるべきであると勧告している¹⁴¹⁾。

近年の科学技術の進歩は目覚ましいものがあるが、ワクチンの研究開発においても先進的な技

術が導入され、新しいワクチンが次々と開発されてきた。ワクチンの抗原においても、従来のトキソイドタンパク（例：破傷風ワクチン）や弱毒化した病原体（例：ポリオワクチン）由来のみならず、1) 不活性化された精製タンパクのサブユニット（例：インフルエンザワクチン）、2) 細菌から精製された多糖類をキャリアタンパクに共役結合させたもの（例：ヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型ワクチン）、3) ヒトや動物ウイルスの対象遺伝子を組み換えたもの（例：ロタウイルスワクチン）、4) 合成したウイルス様粒子（例：ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン）などを用いたワクチンが創出されている。

ワクチン開発における技術の進歩は、感染症予防ワクチンの創出だけにとどまらず、がん、神経疾患、あるいは喫煙などの予防や治療を目的としたワクチンの創出にまで広がりを見せている。さらに、病原性や有毒な成分をワクチンから除去する精製技術や処理技術の改良により、被接種者だけでなく被接種者の家族や医師が抱えているワクチンの安全性への懸念が軽減されつつある。

一方、新しく承認されたワクチン、あるいは開発が進められている新しいワクチンの登場に伴い、各国の政策責任者や感染症専門家に対して、ワクチンを予防接種制度にどのように組み込むか、そのための優先順位をどのように設定するか、という難しい課題を解決するための、さらなる体制整備やプロセス構築が早急に課せられるようになった。予防接種に関連する制度や手続きは国ごとに異なるが、それは、ワクチンの有効性や重要性、そして予防対象疾患の治療費用、原因となる病原菌やウイルスを排除するための公衆衛生面の充実の必要性およびその負担等に対する、各国の認識の違いが一因となっていると考える。安全な水の供給や公衆衛生の充実と同様に、ワクチンも国の経済的成功と大きな影響を及ぼし合うとさえ言われている¹⁴²⁾。

各国におけるワクチンの優先順位設定のプロセスや背景は国ごとに異なっており、これらに影響を及ぼす要因について検証することは興味深い。そこで、米国、欧州、中南米およびカリブ海諸国における現在の予防接種制度の状況、ならびにワクチンの優先順位設定と政策の構築に影響を及ぼしている要因についてまとめた結果を紹介した²²⁾。

予防接種制度が真の意味で成功するためには、各国政府あるいは国際的な機関が推奨するワクチンがその接種対象者となり得る国民から強い支持を得ることが極めて重要である。言い換えれば、ワクチン接種が普及し、国民が疾病により及ぼされる精神的、肉体的また経済的負担等から開放される、あるいはこれらの負担が軽減されるためには、そのワクチンの有用性が医療関係者、国・地方自治体、保険会社、その他の関係機関によって理解され、受け入れられることが必要である。

これは、ワクチン接種率が感染症の伝播を十分に阻止できるレベルにまで到達している国々、すなわち予防接種制度導入の成功事例ともいえる国々では、ワクチンが比較的短期間で公衆衛生の維持に貢献しており、結果として優れた費用対効果を実現していることから明らかである。

麻疹、おたふくかぜ、水痘など感染力の強い急性感染症の予防におけるワクチンの功績は多くの国において実証されている。反対に、様々な理由によりワクチン接種率が低下した国々では、感染症の再流行や感染症による死亡を含めた合併症が増加している^{143, 144)}。

血液を介する感染症を予防するワクチン、あるいは子孫にまで影響を及ぼすような感染症を予防するワクチンの有用性を実証するためには、より長い期間が必要とされる。たとえば、先天性風疹症候群は、ワクチンが普及した国においても、ようやく「過去の疾患」と呼ばれるようになってきた¹⁴⁵⁾。肝炎や肝細胞癌の原因となるB型肝炎ウイルスの感染を予防するワクチンは、特に肝炎が風土病となっている国においてめざましい成果を挙げ¹⁴⁶⁾、また、重篤な化膿性髄膜炎やあるいは死亡の発生率に対するヘモフィラス・インフルエンザ菌タイプB (Hib) ワクチンは、WHO, UNICEF, GAVI をはじめとする多くの国際機関からの支援を得て世界中で成果を挙げ始めている¹⁴⁷⁾。しかしながら、Hib ワクチンによる感染症予防に対する成果が得られるまでには、感染症予防に対する体制が整備されている米国でさえもHib ワクチンの導入後、20年以上の時間を要した。

一方、最近承認された幼児の重篤な下痢に対するロタウイルスワクチンや、肺炎球菌結合型ワクチンについては、小児の疾患による負担や死亡を減らすことに貢献したことが既に実証さ

れている¹²³⁾。

ヒトのみを宿主とする種特異的な病原体が引き起こす疾患については、ワクチンが世界中で広く使用されるにつれて、疾患自体の撲滅の可能性さえ出てきている。天然痘の撲滅が、ワクチンの成果であることは広く知られている典型的な例である。また、ごく最近、The Global Polio Eradication Initiative の Web 上で報告されたように、インドにおいて1年間ポリオの発生が見られなかったという事実は、ポリオ撲滅の可能性に一步近づくための意義深いものである。現在、依然としてポリオの発生が確認される国は、アフガニスタン、ナイジェリア、パキスタンの3か国のみとなっている¹⁴⁸⁾。

また、ワクチンはいわゆる感染症の予防に限らず、近年登場したヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンのように HPV に感染した結果引き起こされる子宮頸がんやその他の肛門性器がん等の予防を可能にしたワクチンも開発されている^{6, 63)}。これらの感染症や、HPV に起因するがんを予防するワクチンの効果を最大限に引き出し、効果的に公衆衛生の維持に供するためには、ウイルスと感染症や、HPV ウイルスと生殖器がん等との因果関係に関する医学界や国民の理解を深め、国民の接種率を上げるための仕組みを作り出して、予防接種制度に組み入れることも重要となってくる。

予防接種政策に関する議論は、それぞれのワクチンのライフサイクルを通して世界中で続けられており、1) ベネフィットの最大化、2) ブースター接種の必要性、3) 接種スケジュールの簡素化、4) ワクチン同時接種時の干渉を軽減または解消、5) 安全性の確保等について検討されている。この検討にはデータ収集、分析、評価のための期間も含まれる。

幼児から成人までを対象としている現在の予防接種スケジュールは非常に複雑であり、この接種スケジュールの中に新たなワクチンを組み入れることは、政策立案者にとって課題のひとつであるだけでなく、供給システムに関する調整にも労力を要する。予防接種制度は、ワクチンの確保と供給、接種率の把握、安全性の監視、アウトカムの検証を確実にする役割を担うことが必要不可欠である。そこで、国民の健康を守るうえでワクチンおよび予防接種制度が果たす重要な役割を明らかにするために、米国と欧州における予防接種制度と新規ワクチンの導入

に使用されている制度についても纏めた。

感染症に係るワクチンの役割は、新型インフルエンザ、バイオテロ等の脅威が増している昨今、再び世界の大きな注目を集める状況となっている。このため、我が国においても、新たなワクチン開発の取組みが関係者の叡智と協力により具体的な成果を生み出すよう、研究開発や供給を支える環境や体制を整備・構築していくことは、国民の健康の維持や感染症に対する脅威の克服のために必須である。日本では予防行政の観点から、環境整備は未熟であり、日本の子どもたちを VPD から守るためには、必要なワクチンが国から無償で提供され、安心してワクチンを接種できるような社会の理解と環境の整備が必要である。そのためにも現状の課題を抽出し、広く知らしめること、必要な対策を講じるための基本的知識を啓発することは重要である。

国内外、特に日本における HPV ワクチンの評価や予防政策の調査研究を行った資料は質・量ともに限られており、今回のように関連資料を広く総合的に調査し、集大成したという点、ならびに当該情報量を基にした調査研究は見当たらず、新規性があり独創的であると考え。今回、集大成して論文に纏めた結果は、今後のわが国におけるワクチン開発の基礎的な知識として普遍的に利用される内容であると期待される。

これらの成果は既に公表論文として投稿済みであり、規制当局および製薬企業にとって利活用できる内容であると考え

VII. 結 論

HPV 16 型および 18 型に対するワクチン接種を考慮したモデルを用い、子宮頸部の前がん性病変やがん、そして追跡調査や治療を必要とするような細胞学的異常を HPV ワクチンで予防することによる影響が評価されている。また 4 価 HPV ワクチンを用いたモデルでは、尖圭コンジローマと軽度子宮頸部異常を含む HPV 6 型および 11 型による転帰に与える影響も評価されている。

医療経済評価の目的は「限りある資源を有効に使うこと」であり、投資（費用）と結果（健康アウトカム）を同時に評価することで、期待される結果が、投資した額に見合うかどうかを評価するものである。¹⁸⁾ 医療経済評価の手法は、一般に①費用最小化分析 (cost minimization

analysis), ②費用効果分析(cost-effectiveness analysis), ③費用効用分析(cost-utility analysis), ④費用便益分析(cost-benefit analysis)に分けられる。

費用最小化分析とは、複数の選択肢(たとえば、「ワクチン A」と「ワクチン B」)について効果が等しい場合に、どちらが安価であるかを比較する方法であり、今回の調査においても、他のワクチンと HPV ワクチンの医療経済効果の比較が行われた。

費用効果分析は、複数の選択肢(たとえば、「ワクチン非接種」と「ワクチン接種」)について、各々の「費用」と「効果」を計算し、比較検討する方法である。なお、費用にはワクチンそのものの価格のみに限らず、接種に要する手技料等や、副反応が生じた場合の治療費など、当該医療技術に関連して発生するさまざまな費用項目を含むことが一般的である。仮にワクチンの価格が高いとしても、ワクチン接種により感染症の罹患が減少し治療費が節約になるならば、逆に費用が安くなる場合もある。しかし、ワクチン接種の方が効果は上回るが、費用はワクチン非接種の場合を上回ってしまう、という場合もありうる。この場合には、ワクチンを接種することによって必要となる追加分の費用が、ワクチン接種で得られる追加分の効果に見合ったものであるかを検討する必要がある。具体的には、「増分費用効果比」(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)を算出し、この値が一定の値よりも小さければ、ワクチン接種は効率的であると解釈することが一般的である。ワクチンの場合も、費用効果分析の効果指標として「感染者1名減少当たり」といった特異的な指標が用いられることもあるが、やはりその値が高いか安いかを直ちに判断することは難しい。「1生存年延長あたり」というより一般的な効果尺度であればその値の評価は比較的容易といえるが、「完全に健康な1年」と「障害を持った1年」が同じ価値で評価される点が問題といえる。

費用効用分析は、費用効果分析において質調整生存年(quality-adjusted life year, QALY)という効果指標を用いたものである。1質調整生存年とは、「1年分の健康な命の価値」に相当する概念であり、完全に健康な状態のスコアを1、死亡を0としたスケールにおいて、半身不随の状態のスコアは0.5である、といった具合に各健康状態におけるQOLを「効用値」としてスコア化し、これと生存年数とを掛合わせることにより、QOLと生存期間の両方を総合評価した指標

である。たとえば、効用値 0.5 の健康状態で 10 年間生存した場合には、 $0.5 \times 10 = 5$ 質調整生存年 ということになる。健康状態は日々変化するので、実際には質調整生存年は面積として算出される。

医療経済評価は実測ではなく推計による場合が多いことから、前提条件や仮定の設定により結果が大きく変わってくる可能性があるため、前述のように費用対効果モデルは不確実性を伴う仮説とパラメータに依存しており、これらによって結果が大きく影響されるため、慎重に解釈を行う必要がある。費用として非医療費や生産性損失を含めるか否か、含める場合はどのように推計するかも必ずしも統一されていない。また、「割引率 (discount rate)」を用いて将来発生する費用や健康価値を現在価値に割り引くことが一般的であるが、割引率の値として国際的にコンセンサスの得られた一定の値はない。

しかし、一般的には思春期低年齢層の女兒において高い接種率が得られると設定したプログラムでは、子宮頸がん検診や検診結果異常者への追跡調査、そして前がん病変とがんの診断・治療に伴う費用を大きく減少させる可能性がある。国内においても 4 価 HPV ワクチンが承認されたことに伴い、今後更なる医療経済効果の評価が国内のデータを用いて行われることになろう。

HPV ワクチン接種の費用対効果を検討した種々の研究結果について、定性的および定量的知見に関する総括だけでなく、transmission/infection dynamics, HPV 感染と疾患に関する数学的モデルの代替タイプ、モデルに使用されている疫学的、臨床的、経済的な前提条件についてまとめられている^{24, 62, 133}。各研究ではそれぞれ異なるモデル構造、ベースラインとなるパラメータ、あるいは前提条件が用いられているが、ワクチン接種によって HPV 感染、前がん病変、子宮頸がんの罹患率が低下することはいずれのモデルによっても共通して示されており、費用対効果に関してはどの研究も同じ結論に達している。すなわち、女性のみへの接種では現行の細胞診検査 (PAP test) よりも優れた費用対効果を示し、また、男女両方への接種では女性の接種率が高い場合には一般に女性のみへの接種よりも費用有効性が劣るとされている。また、尖圭コンジローマの予防についても HPV ワクチンは費用対効果に優れていると推測できる⁷³。

以上に紹介した研究報告以外にも、HPV ワクチン接種の経済性評価については多数の報告が存在する。Jitらは高収入、中収入および低収入国での報告を含む58報の総説論文(論文発表時点)と多地域を対象とした研究9報を挙げている¹⁴⁹⁾。

HPV ワクチン接種が導入されて以降、海外では様々な研究や調査が実施され多くの知見が蓄積されている。たとえば、ワクチンの費用対効果の比較や^{43, 150)}、男性への接種による影響^{150, 151, 152)}、初期の報告においてはHPV ワクチンの2回投与が3回投与と同等の有効性を持つという報告に対する疑問も提起された^{153, 154)}。

日本においてもHPV ワクチンが承認されたことに伴い、国内での知見が蓄積されていくと予想される。これら国内データおよび知見を用いた薬剤経済学的研究の今後の進展に期待したい。当該ワクチンは承認後数年であるため、現在は実績として存在するデータを集積するにとどまるが、ある程度の期間におけるデータの集積・分析を経て、シミュレーションモデルの選択と適確性ならびに、どのようなパラメーターを含めることがもっとも適しているか、についての知見が示され、一定の評価システムが構築されるものとする。

また日本においては、米国ACIPや欧州のECDCのようなワクチン導入の評価および定期接種化への推奨を行う恒久的な組織はまだ確立されていない。しかし、厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会において、評価・検討組織のあり方について議論されており、議論にあたっては米国や欧州諸国の制度も参考にされている。これまで日本においては、1) 予防接種施策全般について、中長期的な視点から恒常的に評価・検討する機能がない、2) 審議会の公開は行っているが、幅広い多様な分野の方々が参加する形式になっていない、3) 個々の疾病やワクチンに関する情報収集や、科学的な知見に基づく検討のための資料等を準備する体制が不十分である、などの課題が指摘されてきた。

また、「我が国では、副反応の問題などを背景に予防接種行政に対して慎重な対応が求められてきた経緯から、世界保健機関が勧告しているワクチンが予防接種法の対象となっておらず、先進諸国と比べて公的に接種するワクチンの種類が少ない、いわゆるワクチン・ギャップの状態が生じている。これに対応するため、ワクチンの安全性・有効性や費用対効果なども考慮し

つつ、必要なワクチンについては定期接種として位置づける。」との提言もなされており、予防接種法改正や予防接種制度の見直し、接種費用の負担のありかたや評価・検討組織に関する、今後の動きが益々注目されるところである。

本研究の成果が、我が国における予防接種法の改定（課題に挙げた、定期接種と任意接種に係る予防接種法の改定、皮下注（日本）と筋注（米国）の違いに係る承認の評価方法の改善、等のベネフィットとリスクを正確に認識し、接種者と被接種者の両者がワクチン接種の意義を理解し、納得してワクチン接種を受けること、予防医療を含めたワクチン政策として、日本版 ACIP（Advisory Committee on Immunization Practices；ワクチン接種に関する諮問委員会）の導入、同時接種の是非の科学的な検討とその承認の在り方、ワクチンの副反応に対する意識変革のための国民への啓発活動の具現化と副反応補償制度、等への対策の構築に少しでも役立つことを期待している。

まずは、近い将来、新しいワクチンがすべからく日本国民に対して適切に普及される日がくるように、我が国にも予防接種施策を恒常的に評価・検討する組織（日本版 ACIP）が設立されることに向けた研究・啓発活動を継続していきたい。

VIII. 謝 辞

本調査研究および論文作製に際して、博士課程から研究生の期間を通じて終始ご指導をいただきました、武藤正樹教授ならびに池田俊也教授に深謝申し上げます。

IX. 利益相反および公的研究費の開示

学位申請者は申請当時、4価 HPV ワクチンの製造販売企業である MSD 株式会社に勤務していたが、現在はアボット ジャパン株式会社に勤務している。

本調査研究に際して、当時の勤務先の MSD 社との利益相反に係る報告事項は無く、調査対象は全て公表論文および公開資料からの引用であるので、当該会社の機密に抵触するものではない。

X. 文献一覧

- 1) 厚生労働省, ワクチン産業ビジョン (平成19年3月), 2007
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0322-13d.pdf> 2012.10.10
- 2) PhRMA, ワクチンファクトブック2012年. PhRMA刊行, http://www.phrma-jp.org/archives/pdf/vaccine_factbook_2012/ja/vaccine_factbook_2012_jp.pdf 2013.01.10
- 3) 厚生労働省, 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会 (平成22年4月21日開催) 神谷参考人提出資料, 2010 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0421-4d.pdf>, 2012.10.10
- 4) 岡部信彦, 平成24年度予防接種従事者研修会 (20121019) . <http://www.yoboseshu-rc.com/index.php?id=12> 2012.10.10
- 5) 草刈 章, インフルエンザウイルスワクチン -現行ワクチンの歴史的背景と新ワクチンへの期待. 医学の歩み 244巻1号(2013年1月5日)p.97-103, 2013
- 6) JuanDavid, WHO Position Paper. Human Papillomavirus Vaccines, position statement. Weekly Epidemiological Records, 2009; 84 (15): 117-131.
- 7) Laura Koutsky, Epidemiology of genital human papillomavirus infection. The American Journal of Medicine, 1997;102(5A):3-8
- 8) Kotloff KL, Wasserman SS, Russ, K, Shapiro, et al. Detection of genital human papillomavirus and associated cytological abnormalities among college women. Sex Transm Dis. 1998;25(5): 243-50.
- 9) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. Walboomers, JM, Jacobs MBV, Manos MM, et al.: *J Pathol*, 1999;189 (1), 12-19
- 10) 国立感染症研究所, 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)
- 11) 2005, Cancer Facts & Figures 2005. American Cancer Society Atlanta; 2005:
- 12) Effect of organized screening on the risk of cervical cancer: Evaluation of screening activity in Iceland, 1964-1991. Sigurdsson K., *Int J Cancer* 1993; Jun 19;54(4): 563-70
- 13) 内田暁, 丹呉允ら, 子宮頸癌ワクチン接種義務化の費用便益分析. 東京大学公共政策大学院「公共政策の経済評価」(2010年度), 2010
- 14) 落合和徳, 子宮頸癌・外陰癌; 日本臨床腫瘍学会編, 臨床腫瘍学 third edition. 癌と化学療法社, p.790-810, 2010
- 15) 加藤友康, 産婦人科領域の機能温存手術 1)子宮頸癌に対する膀胱機能温存手術, 日産婦誌 2006;58(9):304-312
- 16) 八杉利治, 尖圭コンジローマ. 産科と婦人科, 2005; 72(7):871-875
- 17) ガーダシル 審査報告書 第2部CTDの概要 2.5 臨床に関する概括評価, 2010; 34-35
- 18) 池田俊也, Hib (インフルエンザ菌b型) ワクチン等の医療経済性の評価についての研究. 廣田良夫, 平成22年度厚生労働科学研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) 分担研究報告書. 2010
- 19) Conaglen HM, Hughes R, Conaglen JV, et al., A prospective study of the psychological impact on patients of first diagnosis of human papillomavirus., *Int J STD AIDS*, 2001; 12(10):651-8.
- 20) Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*, 6, 271-8 (2005).
- 21) 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 randomised control trial.
- 22) Walter A Orenstein, R. Gordon Douglas, Lance E. Rodewald, et Al., Immunization in the United States. In *Vaccines Fourth Edition*, Elsevier Inc USA, 2004; Chapter 53 1357- 1386
- 23) Globocan: Cervical Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008, International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp> (2008).
- 24) Dunne EF, Markowitz LE: Genital human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis*, Sep 1, 43 (5), 624-9 (2006).
- 25) Zur Hausen H: Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J Cancer Res Clin Oncol*, 122 (1), 3-13 (1996).
- 26) Walboomers, JM, Jacobs MBV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*,

- 27) Parkin DM, Bray F: Chapter 22: The burden of HPV – related cancers. *Vaccine*, 24 (suppl 3), S11-25 (2006).
- 28) Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 56 (RR-2), 1-24
- 29) Clifford GM, Smith JS, Aquado T, Franceschi S: Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 99, 101-5 (2008).
- 30) Munoz N, Castellsague X, Gonzalez AB, Gissmann L: Chapter 1. Human papillomavirus in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 24 (Suppl 3), S1-S10 (2006).
- 31) WHO/ICO 2010 Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer: <http://www.who.int/hpvcentre/en/>
- 32) Food and Drug Administration, Product approval-prescribing information [Package insert]. Gardasil [human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) vaccine, recombinant], Merck & Co, Inc: Food and Drug Administration 2009, Available at <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm094042.htm>
- 33) Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP: Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiol Rev*, 28, 88-100 (2006).
- 34) Kim JJ, Goldie SJ: Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med*, 259 (8), 821-32 (2008).
- 35) Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE: Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States. *Emerg Infect Dis*, 14 (2), 244-51 (2008).
- 36) Demarteau N, Detournay B, Tehard B, El Hasnaoui A, Standaert B. A generally applicable cost-effectiveness model for the evaluation of vaccines against cervical cancer. *Int J Public Health*, 56 (2), 153-62 (2011).
- 37) Debicki D, Ferko N, Demarteau N, Gallivan S, Bauch C, Anonychuk A, Mantovani L, Capri S, Chou CY, Standaert B, Annemans L: Comparison of detailed and succinct cohort modeling approaches in a multi-regional evaluation of cervical cancer vaccination. *Vaccine*, Sep 15; 26 Suppl 5, F16-28 (2008).
- 38) Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH: Structural differences among cost-effectiveness models of human papillomavirus vaccines. *Expert Rev Vaccines*, Sep 7 (7), 895-913 (2008).
- 39) Kim J: Cost-Effectiveness of HPV Vaccination of Boys in the US. ACIP Meeting Summary Report, June 24-26, page 64 (2009).
- 40) Grosse SD: Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the \$50,000 per QALY threshold. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, Apr 8 (2), 165-78 (2008).
- 41) Weinstein MC, Jonathan AS: Comparative Effectiveness and Health Care Spending — Implications for Reform. *N Engl J Med*, 362, 460-465 (2010).
- 42) Rozenbaum MH, Grahlmann C, Postma MJ: Possible Role of Cost-Effectiveness of HPV Vaccination within the Decision Context on Inclusion of HPV in the Country –Specific National Immunization Programs. *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, 2, 1-10 (2010).
- 43) Lee VJ, Tay SK, Teoh YL, Tok MY: Cost-effectiveness of different human papillomavirus vaccines in Singapore. *BMC Public Health*. Mar 31, 11, 203 (2011)
- 44) Dasbach EJ, Insinga RP, Yang YC, Pwu RF, Lac C, Elbasha EH: The cost-effectiveness of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Taiwan. *Asian Pac J Cancer Prev*, Jul- Sep 9 (3), 459-66 (2008).
- 45) Diaz M, Kim JJ, Albero G, de Sanjosé S, Clifford G, Bosch FX, Goldie SJ: Health and economic impact of HPV 16 and 18 vaccination and cervical cancer screening in India. *Br J Cancer*. Jul 22. 99 (2). 230-8 (2008).
- 46) Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*, 24 (Suppl 3), S35-S41 (2006).
- 47) Elbasha EH, Dasbach EJ: Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States: *Vaccine*, Oct 4, 28 (42), 6858-67 (2010).
- 48) The FUTURE II Study Group: Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med*, May 10, 356, 1915-1927 (2007).
- 49) Ault KA: 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*, 369, 1861-8 (2007).
- 50) Schiller JT, Castellsagué X, Villa LL, Hildesheim A: An Update of Prophylactic Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine Clinical Trial Results. *Vaccine*, August 19, 26 (Suppl 10), K53–K61 (2008).

- 51) Palefsky JM: Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue. *J Adolesc Health*, Apr, 46 (4 Suppl), S12-9 (2010).
- 52) Chesson HW: Cost-Effectiveness of male HPV Vaccination in the United States. Presentation to ACIP October 28 (2010).
- 53) ACOG New Pap Smear and Screening Guidelines November 20 (2009).
http://www.acog.org/acog_districts/dist_notice.cfm?recno=13&bulletin=3161.
- 54) MMWR Weekly. May, 59, No. 20 (2010). FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) page 626-632 (Recommendations for Males).
- 55) Goldie SJ, Kohli M, Grima D.: Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 96, 604-15 (2004).
- 56) Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD: Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*, 10, 1915-23 (2004).
- 57) Hamers FF: European Centre for Disease Prevention and Control. European Centre for Disease Prevention and Control issues guidance for the introduction of human papillomavirus (HPV) vaccines in European Union countries. *Euro Surveill*, Jan 24, 13 (4), pii 8022 (2008).
- 58) Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP: Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modeling analyses. *PLoS Med*, May, 3 (5), e138 (2006).
- 59) Coupé VM, van Ginkel J, de Melker HE, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J: HPV16/18 vaccination to prevent cervical cancer in The Netherlands: model-based cost-effectiveness. *Int J Cancer*, Feb 15, 124 (4), 970-8 (2009).
- 60) Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV, Largeton N, Myers ER: Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc*, Feb 15, 6, 4 (2008)
- 61) European Commission. Summary of Community decisions on marketing authorizations in respect of medicinal products from 1 September 2006 to 30 September 2006. Official Journal of the European Union, 27 October 2006. Available from;
http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2006/c_259/c_25920061027en00060012.pdf
- 62) European Commission. Summary of Community decisions on marketing authorizations in respect of medicinal products from 1 September 2007 to 30 September 2007. Official Journal of the European Union, 26 October 2007. Available from;
http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2007/c_251/c_25120071026en00100015.pdf
- 63) Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*- March 23. 56 (RR2). 1-24 (2007).
- 64) Ortega-Sanchez IR, Lee GM, Jacobs RJ P, Prosser LA, Molinari NA, Zhang X, Baine WB, McCauley, MM, Miller T: Projected Cost-effectiveness of New Vaccines for Adolescents in the United States. *Pediatrics*, 121(1). S63-S78 (2008).
- 65) Dunne EF, Markowitz LE: Genital human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis*, 43(5), 624-9 (2006).
- 66) 川名尚, 川名敬 : HPVワクチンの現状と将来, 臨床とウイルス, 38(5), 473-83 (2010).
- 67) Kim JJ, Ortendahl BS, Goldie SJ: Cost-Effectiveness of HPV Vaccination and Cervical Cancer Screening in Women over Age 30 in the United States. *Ann Intern Med*, 151(8), 538-545 (2009).
- 68) Sanders GD, Taira AV: Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*, 9, 37-48 (2003).
- 69) Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP: Model for assessing human papillomavirus vaccination. *Emerg Infect Dis*, 13, 29-41 (2007)
- 70) Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD: Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*, 10, 1915-23 (2004).
- 71) Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP: A Multi-type HPV transmission model: assessing the epidemiologic and economic impact of a quadrivalent HPV vaccine. *Bull Math Biol*, 70(8), 2126-2176 (2008).
- 72) Jit M, Brisson M: Modelling the Epidemiology of Infectious Diseases for Decision Analysis: A Primer. *Pharmacoeconomics*, 29(5), 371-386 (2011).

- 73) Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G: Effectiveness and Cost Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccine: A systematic Review, *Pharmacoeconomics* , 27(2), 127-147 (2009).
- 74) Suárez E, Smith JS, Bosch FX, Nieminen P, Chen CJ, Torvinen S, Demarteau N, Standaert B. Cost-effectiveness of vaccination against cervical cancer: A multi-regional analysis assessing the impact of vaccine characteristics and alternative vaccination scenarios. *Vaccine* , 26S, F29-F45 (2008).
- 75) Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH: Epidemiologic natural history and clinical management of human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infectious Diseases* , 9, 119 (2009).
- 76) Kim, J. Cost-Effectiveness of HPV Vaccination of Boys in the US. *ACIP Meeting Summary Report*, 2009 June, 24-26 (2009).
- 77) Chesson HW: Overview of Cost-Effectiveness Models of Male HPV Vaccination in the United States. Presentation to ACIP June 24-26 (2009).
- 78) Advisory Committee on Immunization Practices. February 2010 Minutes. Quadrivalent Vaccine for adult women. www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-feb10.pdf
- 79) Guttmacher Institute. Fact Sheet: Facts on American Teens' Sexual and Reproductive Health August 2011. <http://www.guttmacher.org/pubs/FB-ATSRH.html>.
- 80) Brisson M, van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily MC.: Incremental Impact of Adding Boys to Current Human Papillomavirus Vaccination Programs: Role of Herd Immunity. *J Infect Dis* , 204(3), 372-376 (2011).
- 81) USFDA Approval Gardasil June 8, 2006; <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111283.htm>
- 82) USFDA Approval Cervarix October 16, 2009; <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm186959.htm>
- 83) US Advisory Committee on Immunization Practices. Recommendations for use of Bivalent HPV Vaccine in females (Cervarix) and Discussion of Male Indication for Quadrivalent Vaccine (Gardasil). October 2009 Minutes, www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/mtg-minutes-archive.htm#2009
- 84) Chaturvedi AK, Engels, EA, Pfeiffer RM et al.: Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol* (Published online before print doi:10.1200/JCO.2011.36.4596), October 3 (2011).
- 85) Wong CA, Saraiya M, Hariri A, et al.: Approaches to Monitoring Biological Outcomes for HPV Vaccination: Challenges of Early Adopter Countries. *Vaccine* , 29, 878-885 (2011).
- 86) Hamers FF: European Centre for Disease Prevention and Control Issues Guidance for the Introduction of Human Papillomavirus (HPV) Vaccines in European Union Countries. *Eurosurveillance* , 13, 1-2 (2008).
- 87) Dorleans F, Giambi C, Dematte L, et al on behalf of VENICE 2 project gatekeepers group: The current state of Introduction of Human Papillomavirus Vaccination into National Immunisation Schedules in Europe: First Results of the VENICE 2 2010 Survey. *Euro Surveill* , 15(47) (2010).
- 88) Woodhall SC, Jit M, Soldan, K, Kinghorn G, et al on behalf of the QOLIGEN study group: The Impact of Genital Warts: Loss of Quality of Life and Cost of Treatment in Eight Sexual Health Clinics in the UK. *Sex Transm Infect* , 87, 458-463 (2011).
- 89) Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, van Krieking G, Demarteau N: Cost-Effectiveness Analysis of prophylactic Cervical Cancer Vaccination in Japanese Women. *Int J Gynecol Cancer* , 20, 385-392 (2010).
- 90) Yamamoto N, Mori R, Jacklin P, Osuga Y, Kawana K, Shibuya K, Taketani Y: Introducing HPV Vaccine and Scaling up Screening Procedures to Prevent Deaths from cervical Cancer in Japan: a Cost-Effectiveness Analysis. *BJOG* 2011; DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03036.x
- 91) Yamabe K, Abe M, Singhal AM, Dasbach EJ, Elbasha E, Kamae I. An Assessment of Health and Economic Impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Types 6, 11, 16 & 18 Vaccine in Japan. Poster presentation to *International Papillomavirus Conference* (2010).
- 92) ICH Harmonization for Better Health; <http://ICH.org>
- 93) U.S. Code of Federal Regulations. Title 21 Food and Drugs. Investigational New Drugs. Section 312.
- 94) US ACIP meeting registration; <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/meetings.htm>
- 95) Guyer B, Smith DR, Chalk R: Calling the Shots: Immunization Finance Policies and Practices. Executive Summary of the Report of the Institute of Medicine. *Am J Prev Med*. 19(3 suppl), 4-12(2000)

- 96)** Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years – United States, 2011. *MMWR*, Feb 11, 60 (5), 1-4 (2011).
- 97)** New Vaccine Surveillance Network; <http://www.cdc.gov/vaccines/stats-surv/nvsn/default.htm>
- 98)** VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System); <http://vaers.hhs.gov/index>
- 99)** Domínguez A, Ciruela P, García-García JJ, Moraga F, de Sevilla MF, Selva L, Coll F, Muñoz-Almagro C, Planes AM, Codina G, Jordán I, Esteva C, Hernández S, Soldevila N, Cardeñosa N, Batalla J, Salleras L: Effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the prevention of invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months. A matched case-control study. *Vaccine*, 29(48), 9020-5(2011)
- 100)** Cortes JE, Curns AT, Tate JE, Cortese MM Patel MM Zhou F, Parashar UD: Rotavirus Vaccine and Health care Utilization for Diarrhea in U.S. Children. *N Engl J Med*, 365(12), 1108-17(2011)
- 101)** CDC. Notes from the field: Measles Outbreak---Indiana, *MMWR*, 60(34), 1169(2011)
- 102)** Vaccines for Children (VFC) Program. Omnibus Budget Reconciliation Act of 1993 (25 U.S.C. 1603); <http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/default.htm>
- 103)** E-CDC Guidance for the Introduction of HPV Vaccines in EU Countries. Stockholm Sweden. January 2008. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0801_GUI_Introduction_of_HPV_Vaccines_in_EU.pdf
- 104)** E-CDC mission/structure. Regulation (EC) No 851/2004 of the European Parliament and of the Council of 21 April 2004; <http://ecdc.europa.eu/en/aboutus/Mission/Pages/Mission.aspx>
- 105)** Advisory Forum of E-CDC; http://www.ecdc.europa.eu/en/aboutus/organisation/af/Pages/AboutUs_Organisation_AdvisoryForum.aspx
- 106)** Scientific Panel on Childhood Immunisation Report 2009; http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immunisation
- 107)** WHO EURO; <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/euro-immunization-monitor>
- 108)** Andrus JK, Tambini G, diFabio JL, Periago MR: Anticipating new vaccines in the Americas. *Rev Panam, Salud Publico Panam. J Public Health*. 16(6), 369-370(2004)
- 109)** Andrus JK, Jauregui; <http://content.healthaffairs.org/content/30/6/1104.abstract> - aff-2 B, De Oliveira LH, Matus CR. Challenges To Building Capacity For Evidence-Based New Vaccine Policy In Developing Countries. *Health Aff*, 30(6), 1104-1112(2011)
- 110)** PAHO Revolving Fund; http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1864&Itemid=2234&lang=en
- 111)** Andrus JK, Toscano C, Lewis M: A model for enhancing evidenced-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac initiative. *Public Health Rep.*, 122(6), 811-816 (2007)
- 112)** PROVAC; http://new.paho.org/provac/index.php?option=com_frontpage&Itemid=1
- 113)** de Oliveira LH, Danovari-Holiday MC, Matus CH, Andrus JK: Rotavirus vaccine introduction in the Americas: progress and lessons learned, *Expert Rev Vaccines*, 7(3), 345-353(2008)
- 114)** ACIP Members Roster 2012. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/members.htm#reps>.
- 115)** Kids Count Program. <http://datacenter.kidscount.org/data/acrossstates/Rankings.aspx?ind=19>.
- 116)** Guyer B, Smith DR, Chalk R: Calling the shots: immunization finance policies and practices. Executive summary of the report of the Institute of Medicine. *Am J Prev Med*. 19 (3 suppl), 4-12 (2000).
- 117)** CDC: Measles prevention: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR*, 38 (S-9), 1-13 (1989).
- 118)** CDC: Statistics and Surveillance. Vaccine Coverage in the US. <http://www.cdc.gov/vaccines/stats-surv/imz-coverage.htm#pop>
- 119)** CDC: Vaccine Safety Monitoring activities. http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/Activities_index.html
- 120)** NVAC "Standards for Child and Adolescent Immunization Practices: National Vaccine Advisory Committee. *Pediatrics*, 112, 958 (2003).

- 121) NVAC “Recommendations for Federal Adult Immunization Programs Regarding Immunization Delivery, Assessment, Research and Safety Monitoring. National Vaccine Advisory Committee, June 2, 2009. <http://www.hss.gov/nvpo/nvac/NVACAdultImmunizationsWorkingGroupJune2009.html>
- 122) NVAC “Children and Adolescents Vaccine Financing Recommendations, Sept 2008. <http://www.hhs.gov/nvpo/nvac/CAVFRRecommendationsSept08.html>
- 123) Payne DC, Wikswo M, Parashar UD: Manual for the surveillance of Vaccine-Preventable Diseases (5th Edition), Chapter 13: Rotavirus, 2011.
- 124) CDC: Human Papillomavirus Vaccine Post-Licensure Monitoring and Surveillance Activities – Plan Revised 2011 – . <http://www.cdc.gov/std/HPV/HPV-monitoring-plan-revised-June-2011.pdf>
- 125) Stokley S, Cohn A, Dorell C, Hariri S, Yankey D, Messonnier N, Wortley PM: Adolescent Vaccination – Coverage Levels in the United States: 2006-2009. *Pediatrics*, 128 (6), 1-78-1086 (2011).
- 126) Australia - National HPV Vaccination Coverage (3 dose) for girls aged 15 years in 2009. <http://www.health.gov.au/internet/immunize/publishing.nsf/Content/immunize-hpv#figure1>
- 127) UK: Annual HPV Vaccine Coverage in England in 2009/2010 Report, Department of Health, ImmForm, Health Protection Agency.
- 128) Read TRS, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK: The Near Disappearance of Genital Warts in Women 4 Years After Commencing a National Human Papillomavirus Vaccination Programme. *Sex Transm Infect.* doi:10.1136/sextrans-2011-050234, Published online October 4, 2011.
- 129) ECDC Competent Bodies. <http://ecdc.europa.eu/en/countryinfo/Pages/countryinformation.aspx>.
- 130) Salisbury DM: Development of Immunization Policy and Its Implementation in the United Kingdom. *Health Affairs*, 24 (3), 744-754 (2005).
- 131) UK Vaccine Recommendations. <http://www.patient.co.uk/health/hepatitis-B-Immunisation.htm>
- 132) Wiese-Posselt M, Tertilt C, Zepp F: Vaccination Recommendations for Germany. *Dtsch Arztebl Ints*, Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230171>], 108 (45), 771-780 (2011).
- 133) Rapola S: National Immunization Program in Finland. *Int J Circumpolar Health*, 66 (5), 382-389 (2007).
- 134) ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン作業チーム報告書, 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会 ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン作業チーム, 厚生科学審議会 感染症分科会 予防接種部会 (平成23年3月11日版)
- 135) Armstrong EP: Prophylaxis of Cervical Cancer and Related Cervical Disease: A review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV Types. *J Managed Care Pharm*, 16(3), 217-230 (2010).
- 136) 今野良、笹川寿之、福田敬、Van Krieking G, Demartean N.: 日本人女性における子宮頸癌予防ワクチンの費用効果分析、産婦人科治療2008; 97: 530-542
- 137) 荒川 一郎、新野 由子：若年女性の健康を考える子宮頸がん予防ワクチン接種の意義と課題、厚生指標2009; 56(10): 1-6.
- 138) 海老原恵子, Esber EC: 米国及びEU諸国におけるヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの医薬経済評価の動向. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*, 42(8), 657-662 (2011).
- 139) 海老原恵子, Esber EC: 薬剤経済学的シミュレーションモデルを用いたHPVワクチン接種の有用性の検討. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*, 42(10), 869-873 (2011).
- 140) WHO Position Paper: Human Papillomavirus Vaccines. *WER* 2009 Apr 10, 84(15), 118-35 (2009)
- 141) Jit M, Demartean N, Elbasha E, Ginsberg G, Kim J, Praditsitthikorn N, Sinanovic E, Hutubessy R.: Human papillomavirus vaccine introduction in low and middle income countries: guidance on the use of cost-effectiveness models. *BMC Medicine*, 9, 54 (2011).
- 142) Bloom DE, Canning D, Weston M: The Value of Vaccination. *World Economics*, 6(3), 15-39 (2005)
- 143) Sunagawa T, Shimada T, Ueno-Yamamoto K, Yamashita K, Tanaka-Taya K, Tada Y, Yasui Y, Matsui T, Taniguchi K, Kobayashi J, Okabe N: Progress Toward Measles Elimination – Japan, 1999–2008. *MMWR*, 57(38), 1049-1052 (2008)
- 144) Eaton L: Measles cases in England and Wales Rise Sharply in 2008. *BMJ*, Feb 10, 338, b533 (2009).

- 145)** CDC: Achievements in Public Health: Elimination of Rubella and Congenital Rubella Syndrome – United States, 1969-2004. *MMWR*, March 25, 54(11), 279-282 (2005).
- 146)** Chang M, Chen C, Lai M, Hsu H, Wu T, Kong M, Liang D, Shau W, Chen D: Universal Hepatitis B Vaccination in Taiwan and the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Children. *N Engl J Med*, 336, 1855-1859 (1997).
- 147)** Hib Initiative: a GAVI success story. <http://www.gavialliance.org/library/news/roi/2010/hib-initiative--a-gavi-success-story/>.
- 148)** Polio: Global Eradication Initiative. <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx>
- 149)** Jit M, Chapman R, Hughes O, Choi YJ. Comparing Bivalent and Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccines: Economic Evaluation Based on Transmission Model. *BMJ*. 27, 343, d5775 (2011).
- 150)** Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan J, Marshall BJ, Vuocolo S, Barr E, Radley David, Haupt
- 151)** Pomfret TC, Gagnon JM, Gilchrist AT: Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* , 36(1), 1-9 (2011)
- 152)** US Advisory Committee on Immunization Practices. Discussion and Recommendations of Meeting October 25, 2011. Minutes in preparation. www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/meetings/htm
- 153)** Wheeler CM: Less is More: A Step in the Right Direction for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Implementation. *JNCI J Natl Cancer Inst.* , 103(19), 1424-1425 (2011).
- 154)** Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, et al: Proof-of-principle Evaluation of the Efficacy of Fewer than Three Doses of a Bivalent HPV 16/18 Vaccine. *J Natl Cancer Inst* , 103(19), 1444-1451 (2011).