

## HPVワクチンの有効性について

### 1. 子宮頸がんの発生とヒトパピローマウイルス（HPV）感染について

- 子宮頸がんについては、HPVが持続的に感染することで異形成を生じた後、浸潤がん（扁平上皮がん）に至るという自然史が明らかになっている・・・別添資料 p1 参照
- HPVに感染した個人に着目した場合、多くの感染者で数年以内にウイルスが消失すること、子宮頸がん自体は早期に発見されれば予後の悪いがんではないことから、ウイルスへの感染自体は、必ずしも致命的な事態ではない・・・別添資料 p2～3 参照
- しかしながら、HPVは広くまん延しているウイルスであるため、公衆衛生的観点からは、年間約 9,800 人の子宮頸がん患者とそれによる約 2,700 人の死亡者等を来す重大な疾患となっている・・・別添資料 p3～5 参照

### 2. HPVワクチンの効果について

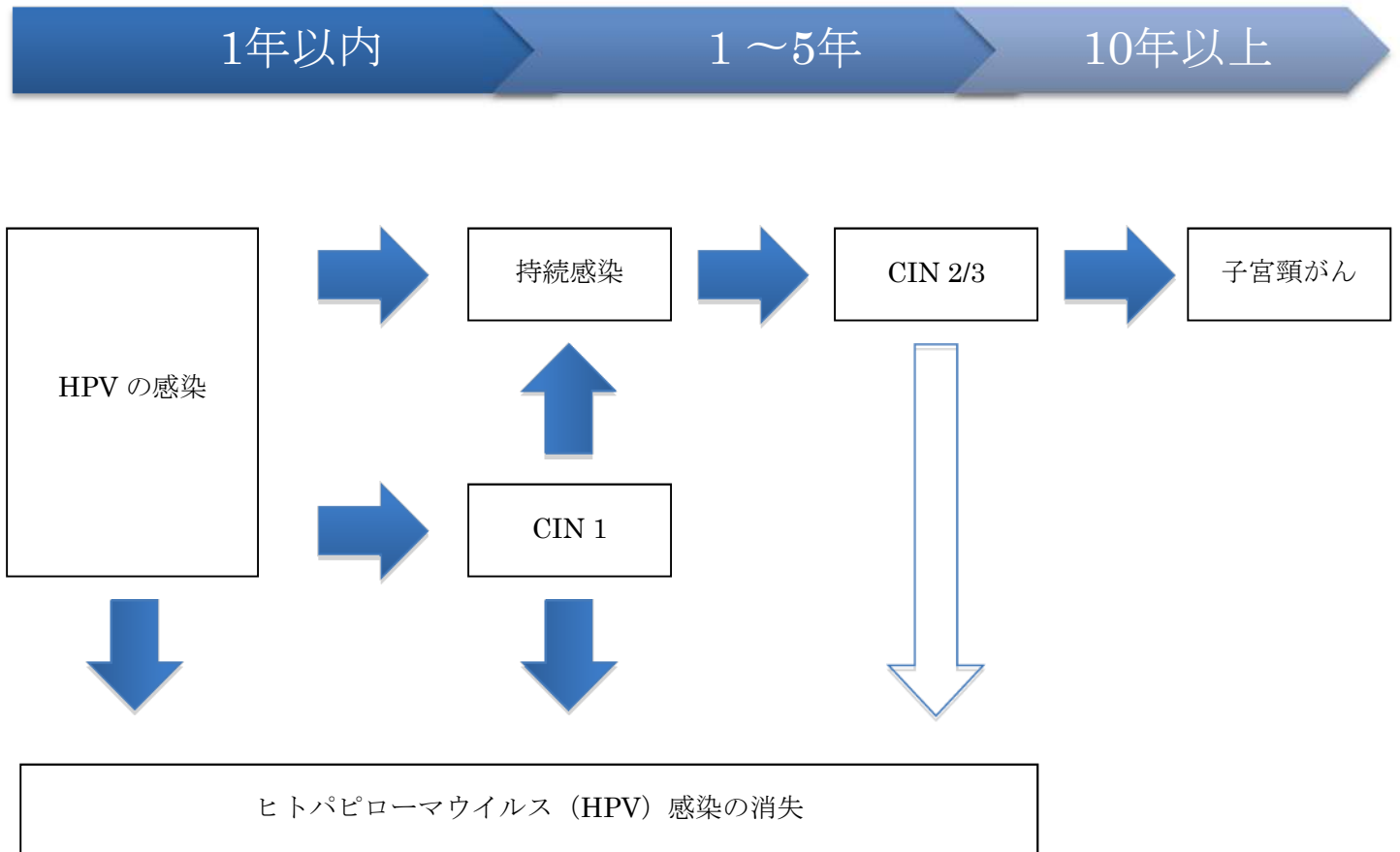
- HPVワクチンについては、導入後間もないことから、がんそのものを予防する効果は現段階では証明されていない
- しかしながら、HPVの感染や子宮頸部の異形成を予防する効果は確認されている・・・別添資料 p6 参照
- また、現在までのところ、その有効性は一定の期間持続することを示唆する研究が報告されている・・・別添資料 p7 参照

### 3. HPVワクチン導入のインパクト

- モデルによる推計では、HPVワクチンを導入することで、日本における子宮頸がんの患者及び死亡者を 40～70%程度減らすことが出来ると報告されている・・・別添資料 p8 参照
- また、同様にモデルによる推計で、子宮頸がん検診とあわせて予防接種を実施することで、より高い効果が期待できると報告されている・・・別添資料 p9～10 参照

## 1. 子宮頸がんの自然史

### (1) 概略



- ・ HPVに感染して数年以内に、子宮頸部に軽度の異形成（CIN1）を生じることがある。ただし、このような病変やウイルスは、自然に消失することも多い。
- ・ 持続的なHPVの感染により、高度な異形成（CIN2、CIN3）を生じることがあり、数年から数十年経た後、子宮頸がんに発展する可能性がある。

出典：

CDC, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventive-Diseases 12<sup>th</sup> Edition

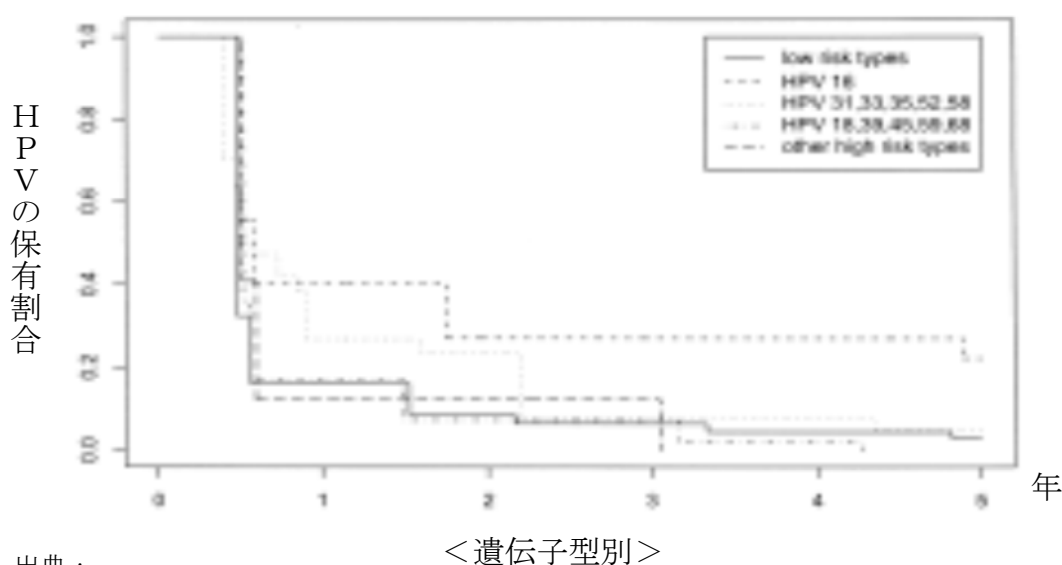
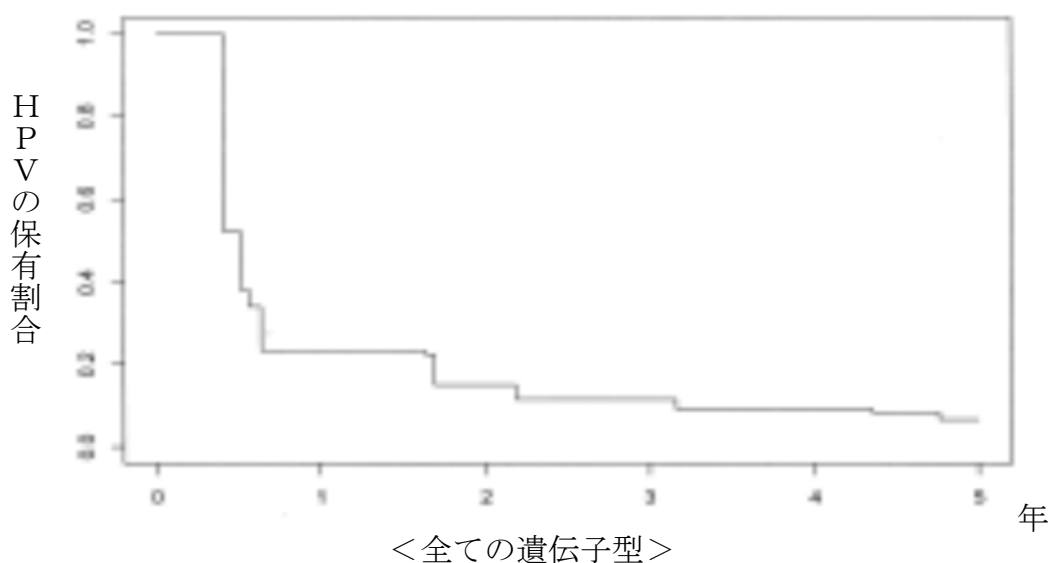
## (2) ヒトパピローマウイルス (HPV) の自然消失について

HPV の自然消失について、これまでいくつかの報告がみられており、

- ・ 90%以上の感染例は2年以内に HPV が自然に消失すること
- ・ 多くの場合、HPV の消失は感染後の最初の6ヵ月に起こること
- ・ 高リスク型 HPV では、低リスク型に比べて消失までに要する期間が長いこと

などが示されている。

### 【HPV の感染期間】



出典：

- ・ Molano et al. Determinants of Clearance of Human Papillomavirus Infections in Colombian Women with Normal Cytology: A Population-based, 5-Year Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 2003;158:486-494
- ・ Franco et al. Epidemiology of Acquisition and Clearance of Cervical Human Papillomavirus Infection in Women from a High-Risk Area for Cervical Cancer. *J Infect Dis.* 1999;180:1415-23

### (3) 子宮頸がんの治療・予後

#### (ア) 異形成から、上皮内がん以上及び浸潤癌への累積(10年)発症率

	上皮内がん以上	浸潤癌
軽度異形成(CIN1相当)	2.8%	0.4%
中等度異形成(CIN2相当)	10.3%	1.2%
高度異形成(CIN3の一部相当)	20.7%	3.9%

出典：医療情報サービス Minds（厚生労働省委託事業：EBM 普及推進事業），II 子宮頸がんの特徴

#### (イ) 子宮頸がんの病期別治療・予後

病期	分類	治療法	5年生存率
0期	上皮内癌又はCIN3	子宮頸部円錐切除術 レーザー蒸散術 冷凍凝固療法	ほぼ100%
I期	がんが子宮頸部のみに認められ、他に広がっていない	子宮頸部円錐切除術 単純子宮全摘術 準広範子宮全摘術 広汎子宮全摘術 放射線治療	83~92%
II期	がんが子宮頸部を越えて広がっているが、骨盤へ来又は膈壁の下1/3には達していないもの	広汎子宮全摘術 放射線治療 同時化学放射線療法	63~77%
III期	がんが骨盤壁まで達するもので、がんと骨盤壁との間にがんでない部分を持たない、又は膈壁の浸潤が下方部分の1/3に達するもの	同時化学放射線療法	39~59%
IV期	がんが小骨盤腔を越えて広がるか、横行・直腸の粘膜にも広がっているもの	同時化学放射線療法 全身化学療法 等	13~25%

出典：

- ・医療情報サービス Minds（厚生労働省委託事業：EBM 普及推進事業），II 子宮頸がんの特徴
- ・独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス
- ・子宮頸癌治療ガイドライン 2011年版（金原出版）

#### (ウ) 子宮頸がん患者数及び死亡数

- ・患者数：9,794人（2008）
- ・死亡数：2,737人（2011）

出典：・国立がん研究センターがん対策情報センター

(4) ヒトパピローマウイルス (HPV) の感染状況について

(ア) 年齢階級別の感染割合

米国の National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) に登録している女性から、代表性のある集団 2,482 人 (14-59 歳) を抽出した結果、年齢階級ごとの感染状況は以下の通りであった。

年齢	サンプル数(人)	感染割合 (%) (95% CI)
14-19	652	24.5 (19.6-30.5)
20-24	189	44.8 (36.3-55.3)
25-29	174	27.4 (21.9-34.2)
30-39	328	27.5 (20.8-36.4)
40-49	324	25.2 (19.7-32.2)
50-59	254	19.6 (14.3-26.8)

出典 : Eileen F. Dunne et al. Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States. JAMA. 2007;297:813-819

(イ) 生涯感染率

性活動を行う女性の 50~80%以上が生涯で一度は HPV に感染するという推計が報告されている。

出典 :

- Baseman et al. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol. 2005 Mar;32 Suppl 1:S16-24
- Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Disease. CDC

(ウ) 日本における子宮頸がん患者の HPV16/18 型検出率

日本の子宮頸がん患者から検出される HPV 型別の分布は、報告ごとに成績が異なっており、16/18 型の割合は 50~70%程度となっている。

	Miura et al.(2006)	Onuki et al.(2009)
対象者数	984	140
16/18 型検出数 (%)	579(58.8)	94(67.1)

出典 :

- Miura et al. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? Int J Cancer:119, 2713-2715(2006)
- Onuki et al. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk of cancer. Cancer Sci 2009;100:1312-1316

(5) ヒトパピローマウイルス (HPV) によるがんの疾病負荷

- ・ HPV が原因となっているとされるがんは、子宮頸がんのみではない。
- ・ 子宮頸がん予防ワクチンについて、下表の全てのがんに対して有効性が確立されたわけではないが、一定の効果を示す可能性は示唆される（膣がん、外陰がん、肛門がんについては 75～100%の有効性を示したとする無作為比較試験の報告がある。）。

【ヒトパピローマウイルスによるがんの発生】

疾患名	米国における割合 (%)		日本における死亡数 (2011)
	HPV (遺伝子型問わず)	HPV 16/18 型	
子宮頸がん	90	66	2,737
膣がん	75	55	119
外陰がん	69	49	236
肛門がん	91	79	360
陰茎がん	63	48	130

出典：

・ Saraiya M. Burden of HPV-associated cancers in the United States. Presentation before the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), February 24, 2011. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2011.

・ 国立がん研究センターがん対策情報センター

## 2. 子宮頸がん予防ワクチンの効果について

### (1) 無作為比較試験のメタアナリシス

#### (ア) 16型及び18型に対する有効性

Lu et al.(2011)は7つの無作為比較試験のメタアナリシスを行った結果、以下のとおり16型及び18型のヒトパピローマウイルス(HPV)による持続感染、CIN1、CIN2に対して顕著な有効性を示した。

【表:16型及び18型による各病変に対する有効性】

病変	接種群		対照群		リスク比 (95% CI)
	患者	合計	患者	合計	
持続感染+16型	31	7332	475	7163	0.06 (0.04, 0.09)
持続感染+18型	9	7056	193	6952	0.05 (0.03, 0.09)
CIN1+16型	0	2643	63	2597	0.02 (0.00, 0.11)
CIN1+18型	0	2102	16	2120	0.03 (0.00, 0.51)
CIN2+16型	3	11617	93	11323	0.04 (0.01, 0.11)
CIN2+18型	2	11849	26	11716	0.10 (0.03, 0.38)

※子宮頸がん患者における16、18型のHPV保有割合は、50～69%程度と報告されている。

#### (イ) その他の遺伝子型に対する有効性

上記のメタアナリシスを行った結果、16型及び18型以外の遺伝子型のHPVによる持続感染、CIN2に対しても、(16型、18型に対する効果と比べて劣るが)下表のとおり有効性を示した。

【表:31、33、45、52、58型による各病変に対する有効性】

病変	接種群		対照群		リスク比 (95% CI)
	患者	合計	患者	合計	
持続感染	661	8700	922	8672	0.72 (0.65, 0.79)
CIN2	74	12478	130	12533	0.58 (0.43, 0.77)

※子宮頸がん患者における31、33、45、52、58型のHPV保有割合は、25～30%程度と報告されている。

## (2) 子宮頸がん予防ワクチンの効果の持続

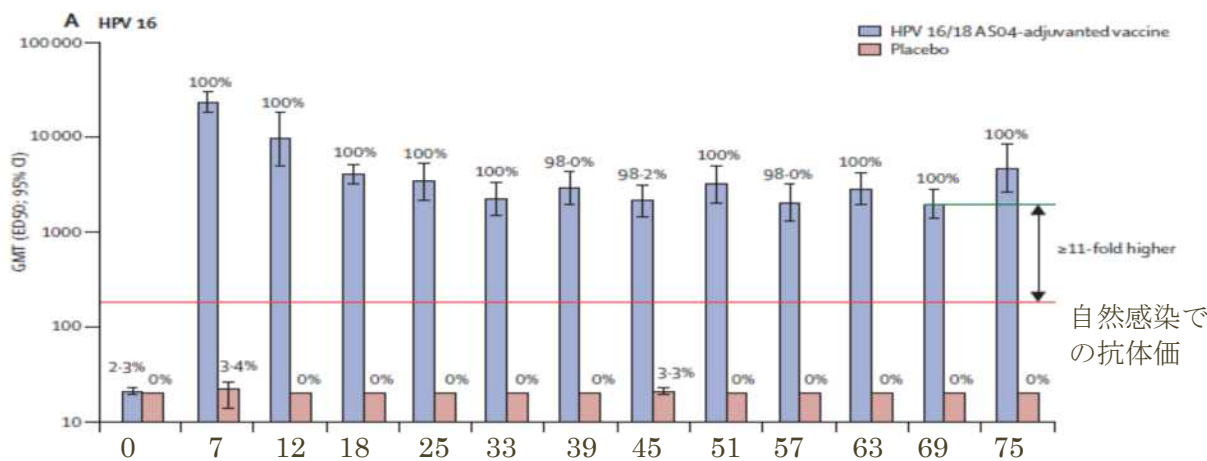
### (ア) これまでに確認されている持続期間

- ・ サーバリックス：1回目接種後最長 9.4 年間までの持続が確認されている。
- ・ ガーダシル：初回接種後少なくとも 6 年間の持続が確認されている。

出典：添付文書

### (イ) 抗体価の推移

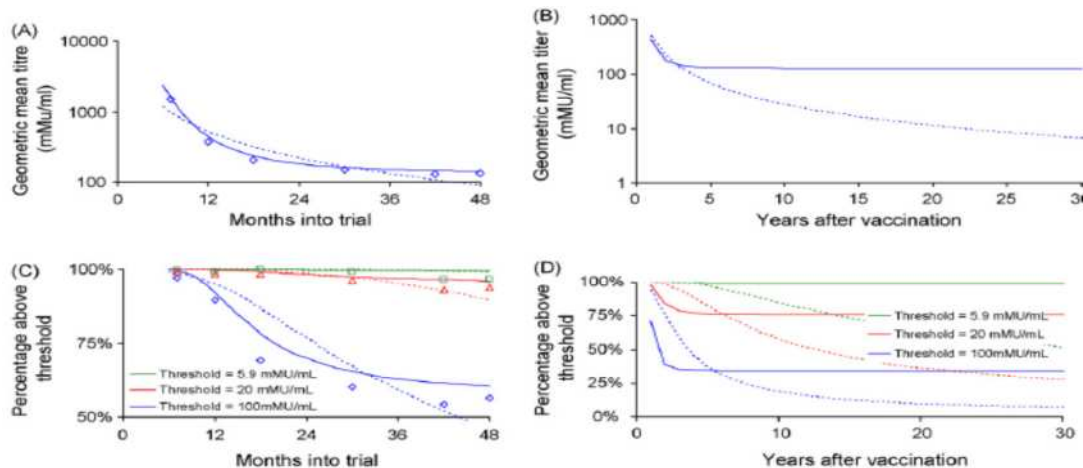
- ・ 抗体価は、ワクチン接種後 2 年程度までは低下していくものの、その後はほぼ一定の値を保って推移している。
- ・ また、ほぼ一定となった抗体価は、自然感染後の抗体価を大きく上回る値を示している。



出典：Romanowski et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus(HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomized placebo-controlled trial up to 6.4 years. Lancet 2009;374:1975-85

### (ウ) モデルによるシミュレーション

- ・ モデルによるシミュレーションでは、20~30 年間に渡る抗体価の持続が推定されている。



出典：Fraser et al. Modeling long-term antibody response of a human papillomavirus(HPV) virus-like particle(VLP) type 16 prophylactic vaccine. Vaccine 25(2007)4324-4333

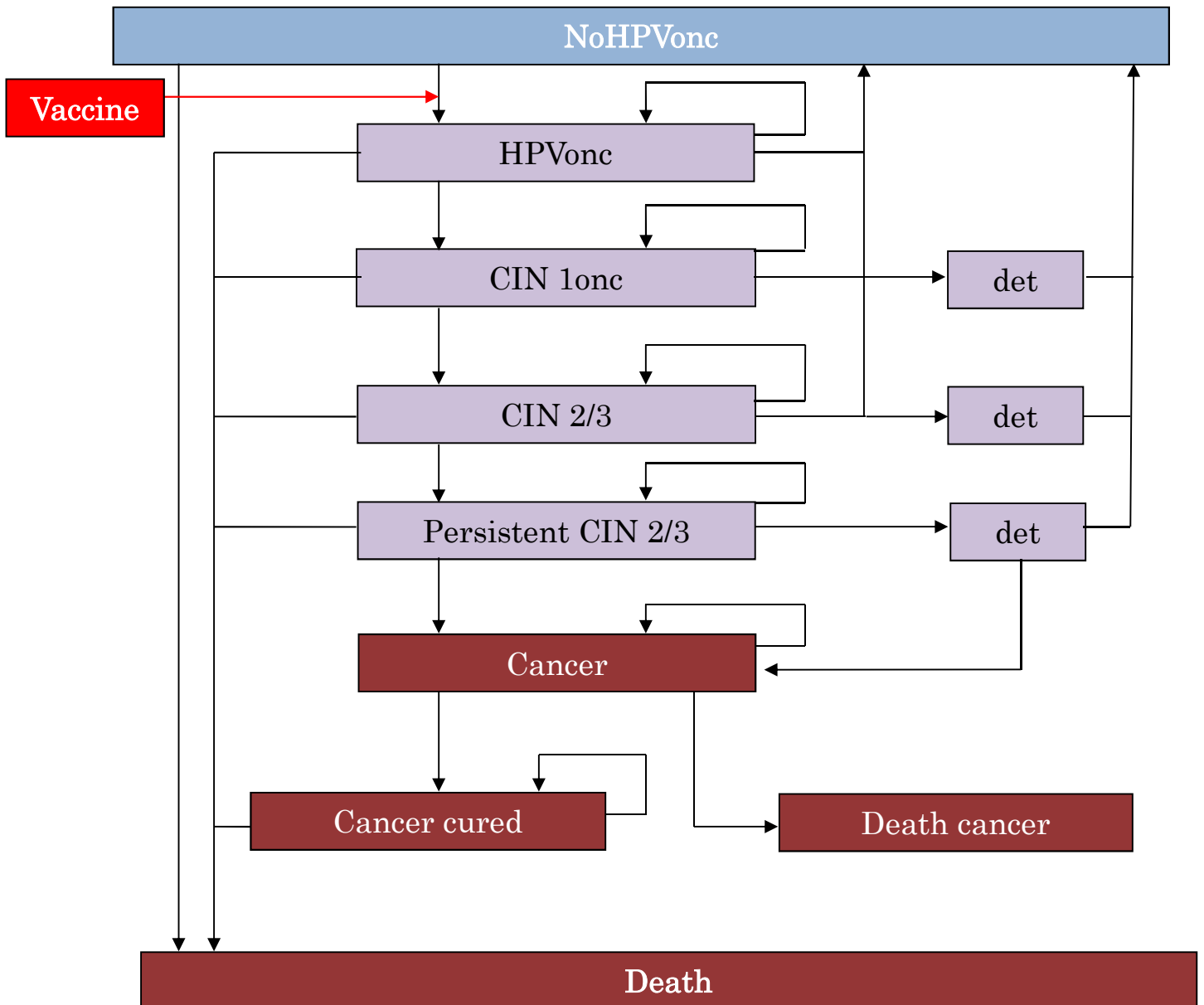


### 3. 子宮頸がん予防ワクチン導入のインパクト

#### (1) 日本についての推計

- ・ 下図のようなモデル分析で、
    - 子宮頸がん患者を 43~73%
    - 子宮頸がんによる死亡数を 43~73%
- 減少させる事ができるとする推計が報告されている。

【子宮頸がん予防ワクチンの効果推計のためのマルコフモデル】



出典：

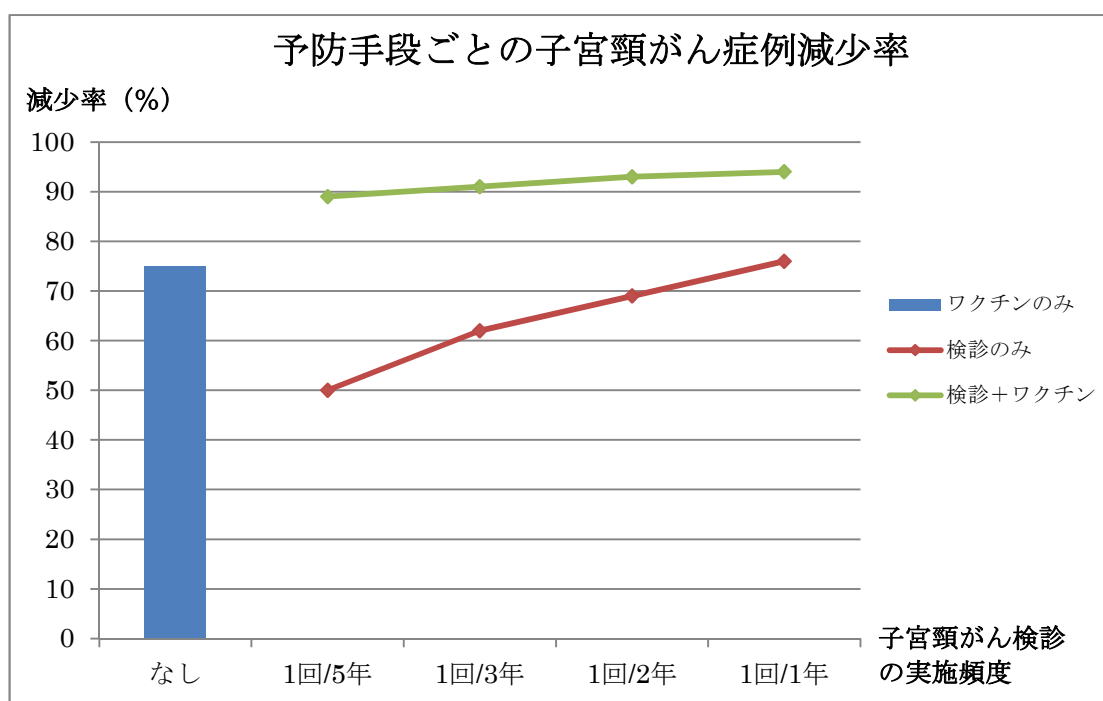
・ Konno et al. Cost-Effectiveness Analysis of Prophylactic Cervical Cancer Vaccination in Japanese Women. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:385-392

・ 厚生労働科学研究費補助金「Hib（インフルエンザ菌 b 型）ワクチン等の医療経済性についての研究」 研究分担者 池田俊也等

## (2) 欧米諸国における推計

各予防手段の効果を分析した、米国におけるモデル推計では、

- ・ ワクチン接種のみ又は検診のみでも大幅な子宮頸がん症例の減少が見込まれること
- ・ しかしながら、検診とワクチン接種を組み合わせることで、より大きな効果を得られることが報告されている。



出典：Goldhaber-Fiebert et al. Modeling human papillomavirus and cervical cancer in the United States for analyses of screening and vaccination. Population Health Metrics 2007, 5;11