

# 子宮頸がん予防HPVワクチン

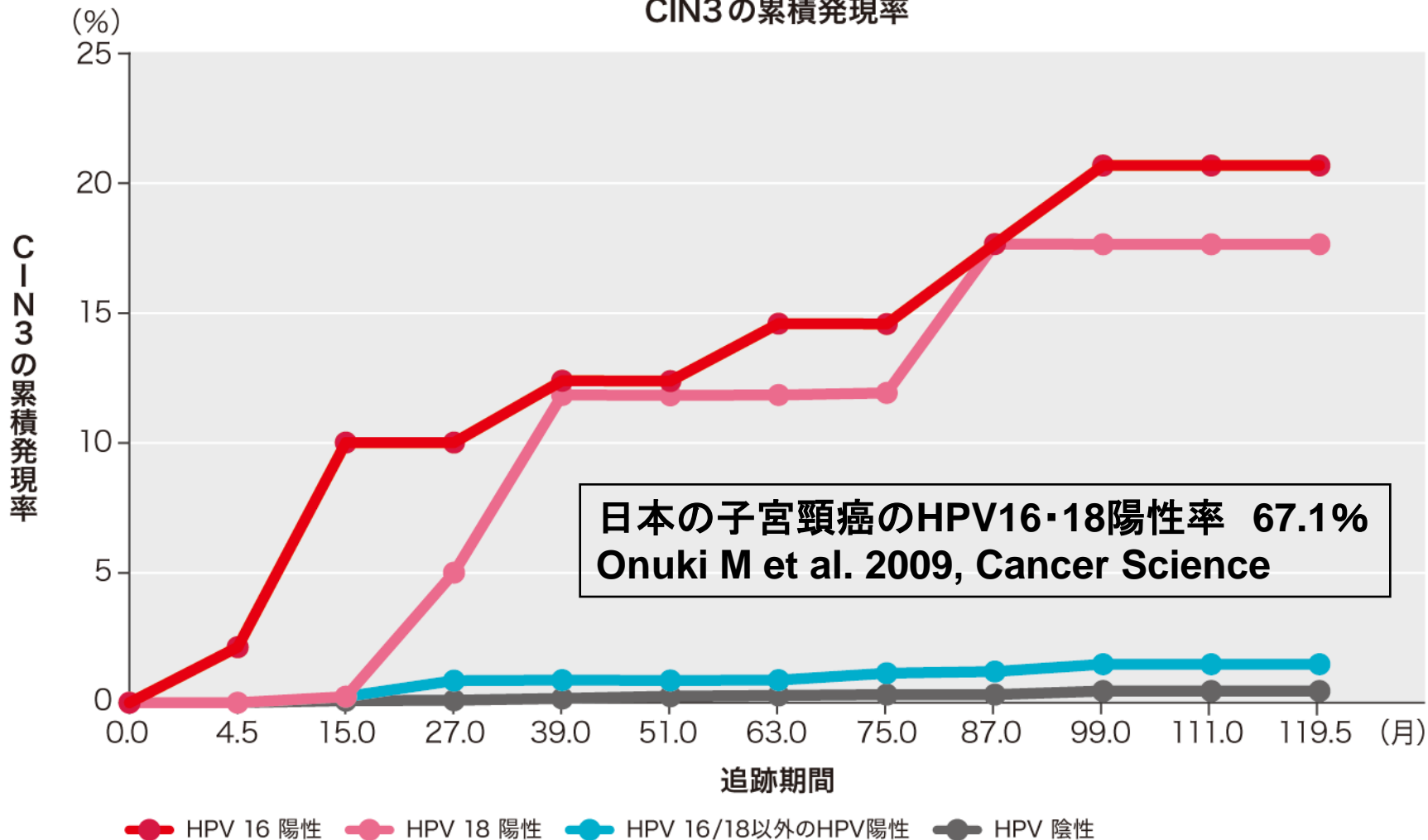
自治医科大学附属さいたま医療センター産婦人科  
今野 良

# WHO position paper 2009 April

- 子宮頸がんおよびその他のHPV関連疾患が世界的な公衆衛生上の問題として重要である。
- 国のワクチン接種プログラムにルーチンのHPVワクチン接種を組み込むことが推奨される。
- 欧米の先進諸国、マレーシア、パナマ、GAVI援助による26の発展途上国・最貧国

# HPV 16型・18型感染のすると高度異形成以上への進行

CIN3の累積発現率



# 日本人女性20-25歳におけるHPV-16/18 AS04 アジュバントワクチンの有効性:

## Phase IIb 二重盲検比較試験(HPV-032試験)

1. Konno R, Tamura S, Yoshikawa H. et al. Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 20(3):404-10.
2. Konno R, Tamura S, Yoshikawa H. et al. Efficacy of Human Papillomavirus Type 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Japanese Women Aged 20 to 25 Years: Final Analysis of a Phase 2 Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 20(5):847-55.
3. Konno R, Tamura S, Yoshikawa H. et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 9(5):905-11.

# 結果 ワクチンの有効性 主要評価項目 (ATP-E 群)

主要評価項目は、ATP-Eコフォート群において0ヶ月時点でHPV-16/18抗体陰性かつ0ヶ月および6ヶ月時点でHPV-16/18 DNA陰性の症例において評価した。

| 持続感染<br>(6ヶ月持続) | 対象<br>群 | N   | n  | ワクチンの有効性 (95.5% CI) |       |     |         |
|-----------------|---------|-----|----|---------------------|-------|-----|---------|
|                 |         |     |    | %                   | LL    | UL  | P-value |
| HPV-16/18       | HPV     | 387 | 0  | 100                 | 71.3  | 100 | <0.0001 |
|                 | HAV     | 392 | 15 |                     |       |     |         |
| HPV-16          | HPV     | 332 | 0  | 100                 | 58.4  | 100 | 0.0009  |
|                 | HAV     | 340 | 11 |                     |       |     |         |
| HPV-18          | HPV     | 346 | 0  | 100                 | -12.7 | 100 | 0.0301  |
|                 | HAV     | 343 | 5  |                     |       |     |         |

N= 当該群に含まれる症例数

n= 少なくとも1回以上の事象が報告された症例数

HPV-16/18の6ヶ月持続感染は15例認められたが、全て対照群でありワクチン群では認められなかった。15例のうち11例はHPV-16の持続感染で、5例はHPV-18の持続感染であった。両者の重複感染は1例認められた。主要評価項目におけるワクチンの有効性は100%であった (95.5% CI: 71.3-100;  $p < 0.0001$ )。

# 結果 ワクチンの有効性

## 副次的/探索的評価項目(ATP-E 群)

| 評価項目<br>HPV-16/18  | 対象群 | N   | n   | ワクチンの有効性 (95.5% CI) |         |      |         |
|--------------------|-----|-----|-----|---------------------|---------|------|---------|
|                    |     |     |     | %                   | LL      | UL   | P-value |
| 一時感染               | HPV | 408 | 7   | 82.5                | 59.8    | 93.6 | <0.0001 |
|                    | HAV | 406 | 39  |                     |         |      |         |
| 持続感染<br>(12ヶ月持続)   | HPV | 365 | 0   | 100                 | 11.2    | 100  | 0.0306  |
|                    | HAV | 369 | 6   |                     |         |      |         |
| 細胞診異常<br>(ASC-US+) | HPV | 408 | 1 * | 91.7                | 42.1    | 99.8 | 0.0017  |
|                    | HAV | 406 | 12  |                     |         |      |         |
| CIN1+              | HPV | 408 | 0   | 100                 | -156.8  | 100  | 0.1241  |
|                    | HAV | 407 | 3   |                     |         |      |         |
| CIN2+              | HPV | 408 | 0   | 100                 | -4288.9 | 100  | 0.4994  |
|                    | HAV | 407 | 1   |                     |         |      |         |

N= 当該群に含まれる症例数

n= 少なくとも1回以上の事象が報告された症例数

統合タイプ: 0ヶ月時点で少なくとも1種類のHPVタイプのDNAが陰性でかつ0ヶ月および6ヶ月時点で抗体が陰性の例

単一タイプ: 0ヶ月時点で対応するHPVタイプのDNAが陰性でかつ0ヶ月および6ヶ月時点で抗体が陰性の例

\*: LSILにおいて混合感染が認められた例: 試験組入れ時にはHPV-6, HPV-31およびHPV-51が、6ヶ月時点でHPV-31, HPV-51, HPV-53および HPV-56が、12ヶ月時点でHPV-18とHPV-31が、24ヶ月時点でHPV-31, HPV-52およびHPV-74がそれぞれ検出された。18ヶ月時点の組織検体は無いため、この時点における細胞学的データとHPV DNAタイプは特定できない。

# 結果 ワクチンの有効性

## 副次的/探索的評価項目(ATP-E 群)

| 評価項目<br><u>ハイリスク-HPV</u> | 対象群 | N   | n   | ワクチンの有効性 (95.5% CI) |       |      |         |
|--------------------------|-----|-----|-----|---------------------|-------|------|---------|
|                          |     |     |     | %                   | LL    | UL   | P-value |
| 一時感染                     | HPV | 446 | 98  | 31.2                | 9.5   | 47.8 | 0.0036  |
|                          | HAV | 436 | 134 |                     |       |      |         |
| 持続感染<br>(6ヶ月持続)          | HPV | 424 | 27  | 50.6                | 19.3  | 70.5 | 0.0022  |
|                          | HAV | 422 | 53  |                     |       |      |         |
| 持続感染<br>(12ヶ月持続)         | HPV | 400 | 8   | 50.7                | -24.4 | 82.1 | 0.1018  |
|                          | HAV | 398 | 16  |                     |       |      |         |
| 細胞診異常<br>(ASC-US+)       | HPV | 446 | 24  | 43.9                | 4.2   | 67.9 | 0.0207  |
|                          | HAV | 436 | 42  |                     |       |      |         |
| <b>CIN1+</b>             | HPV | 446 | 6   | <b>64.9</b>         | 4.9   | 89.0 | 0.02    |
|                          | HAV | 438 | 17  |                     |       |      |         |
| <b>CIN2+</b>             | HPV | 446 | 2   | <b>75.1</b>         | -28.4 | 97.6 | 0.0618  |
|                          | HAV | 438 | 8   |                     |       |      |         |

ハイリスク-HPV: HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68型

N= 当該群に含まれる症例数

n= 少なくとも1回以上の事象が報告された症例数

# 結果 安全性 (TVC群)

| 報告された症状                                     | HPV<br>(N = 519)  | HAV<br>(N = 521)  |
|---|-------------------|-------------------|
| <b>特定外の有害事象: 少なくとも1件以上の報告があった割合(95% CI)</b> |                   |                   |
| 全ての特定外症状 (0-29日に報告)                         | 56.6% (52.3-61.0) | 51.1% (46.7-55.4) |
| 医学的に問題となる症状                                 | 17.5% (14.4-21.1) | 20.5% (17.1-24.3) |
| 慢性疾患の新たな発症                                  | 1.0% (0.3-2.2)    | 1.2% (0.4-2.5)    |
| 自己免疫疾患新たな発症                                 | 0.4% (0.0-1.4)    | 0.0% (0.0-0.7)    |
| <b>重篤な有害事象: 例数(%)</b>                       |                   |                   |
| 少なくとも1件以上の重篤な有害事象の報告例数                      | 18 (3.5%)         | 19 (3.6%)         |
| 重篤な有害事象の報告例数                                | 22 (4.2%)         | 21 (4.0%)         |

| 妊娠の転帰  | HPV<br>(N = 46) | HAV<br>(N = 43) |
|--------|-----------------|-----------------|
| 通常出産   | 20              | 19              |
| 早産     | 1               | 0               |
| 人工妊娠中絶 | 14              | 16              |
| 自然流産   | 5               | 3               |
| 転帰不明   | 1               | 0               |
| 妊娠継続   | 5               | 5               |



# 病変内のHPV型を問わないCIN2+およびCIN3+に対する2価HPVワクチンの総合的な有効性を確認

未感染TVC<sup>1</sup>

|       | ワクチン群<br>n | 対照群<br>n | ワクチンの有効性,<br>% (96.1% CI) | p値       |
|-------|------------|----------|---------------------------|----------|
| CIN2+ | 33         | 110      | <b>70.2</b> (54.7–80.9)   | < 0.0001 |
| CIN3+ | 3          | 23       | <b>87.0</b> (54.9–97.7)   | < 0.0001 |

全世界のHPV16/18型に起因するCIN2/3の推定有病率は52%<sup>2\*</sup>

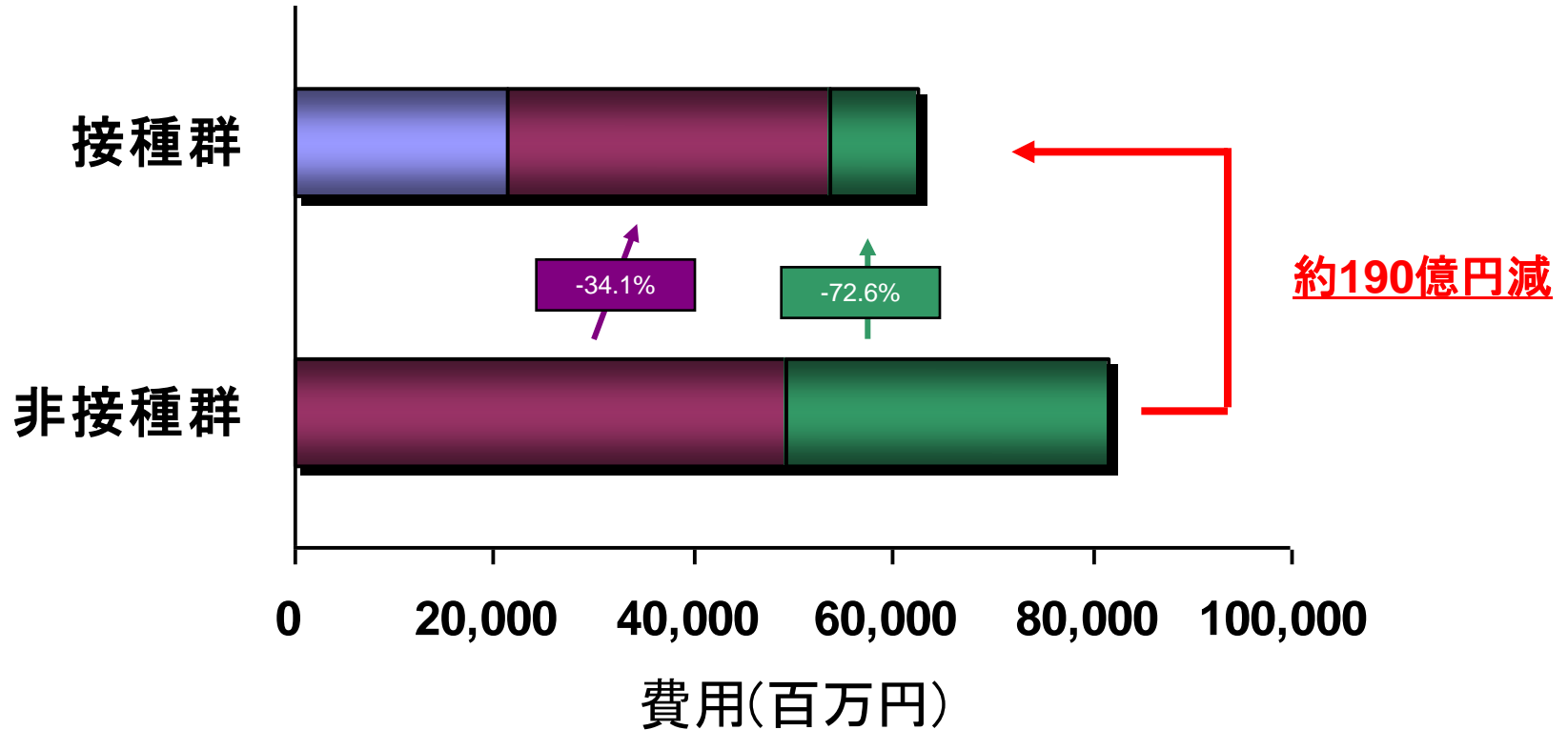
1. Paavonen J, *et al. Lancet* 2009; **374**:301–14;
2. Smith JS, *et al. Int J Cancer* 2007; **121**:621–632;
3. WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer. Available at: <http://www.who.int/hpvcentre/statistics> (accessed May 2009).

## 2価ワクチンの有効性：第III相試験の最終解析（39.4カ月目）

未感染TVC

| 実施率の低下が認められた項目 | ワクチン<br>N = 5,449 | 対照<br>N = 5,436 | ワクチンの有効性<br>% (96.1% CI) | p値       |
|----------------|-------------------|-----------------|--------------------------|----------|
| コルポスコピー        | 354               | 476             | <b>26.3</b> (14.7–36.4)  | < 0.0001 |
| 子宮頸部切除術        | 26                | 83              | <b>68.8</b> (50.0–81.2)  | < 0.0001 |

# 12歳女兒全員に対して子宮頸がんワクチンを接種した場合、社会的損失を190億円抑制する。



■ ワクチン費用# ■ 医療費\* ■ 労働損失\*\*

#ワクチンの費用: ¥36,000 /コースの100%公費負担

ワクチンの有効期間は生涯と仮定。

\*医療費: 患者の自己負担分も含まれる

\*\*労働損失: 通院/入院による疾病損失とがん死亡による死亡損失

今野、他. 産婦人科治療 97:530、2008

# 先進国における子宮頸がん予防のモデリング

## 最適な費用対効果

- 検診プログラムのある国におけるHPV-16/18ワクチン投与  
思春期女兒に平等で高い接種率を達成すること

## 優先事項

- HPV感染前の女兒に広くワクチンを投与
- 成人女性において平等で高い検診受診率を確保

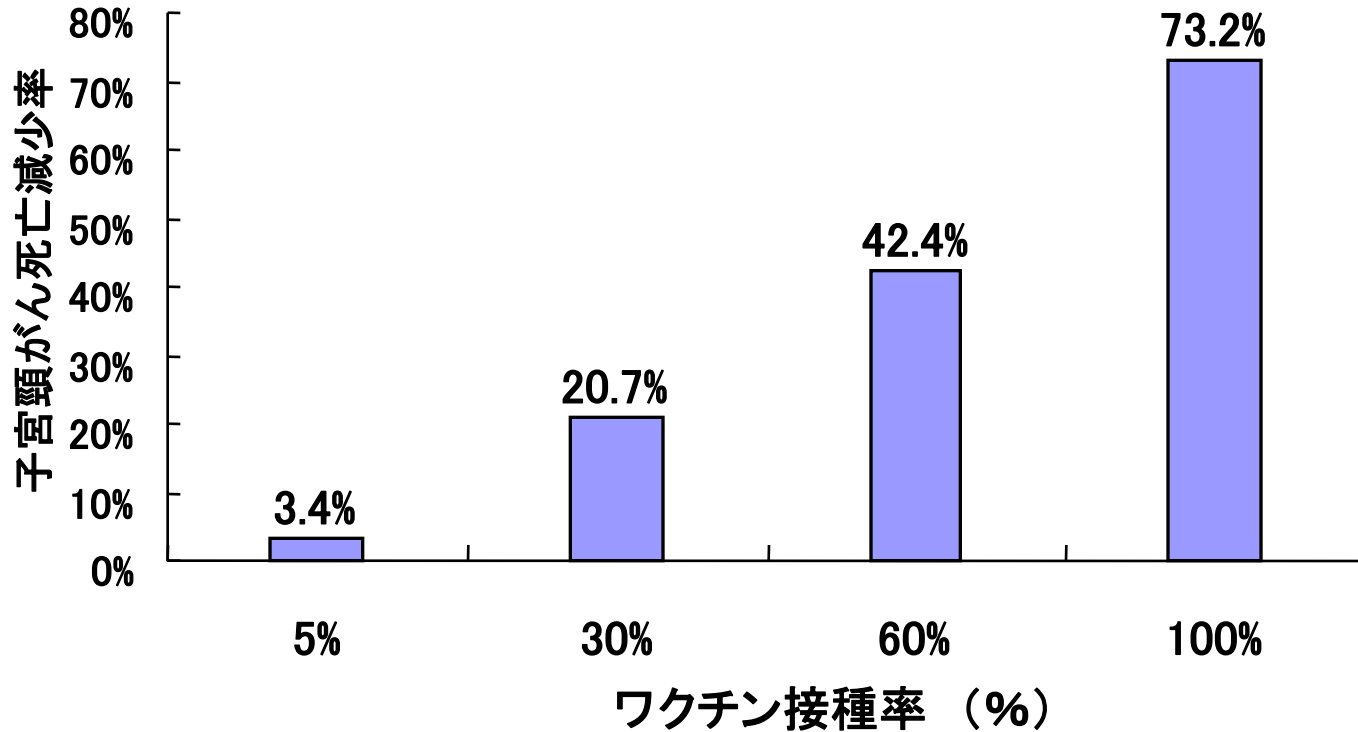
## 男子に関する費用対効果

- 女兒である程度(50-70%)の接種率を達成できれば、男  
兒を含むと費用対効果が上がらない。

Kirn JJ, Goldie SJ, et al Vaccine 26S (2008) K76-K86

## 集団免疫(herd immunity)のダイナミックモデリング

- 女兒の接種のみで、95%のHPV-16/18の予防ができる。



ワクチン接種率による 子宮頸癌死亡率の変動

[条件] 接種年齢: 12 歳 HPV16/18 検出率: 71%

定期検診率: 13.6% / 不定期検診率: 40%

子宮頸癌による死亡を抑制するためには、  
**高い接種率**が必要

# 適正に使用するための注意事項

## \*子宮頸がん・HPVとは？

## \*ワクチンの有効性と限界、検診の重要性



### 接種前

#### ■ ワクチンの適切な保管

遮光し、凍結を避けて、2～8℃で保存する。

#### ■ 救急対策薬品・器具の用意

予防接種直後のショックなどの発生に対応するために必要な薬品・器具を備えておく。(例：血圧計、輸液、エピネフリン・抗ヒスタミン剤・抗けいれん剤・副腎皮質ステロイド剤などの薬剤、気管チューブ、蘇生バックなど)

#### ■ 予診の実施

問診、診察(視診・聴診など)、検温を実施する。予診の際には、予防接種後に通常起こり得る反応、まれに生じる重篤な副反応などについて十分に説明し、同意を取得する。予診の結果、接種不相当者やこれらに該当する疑義があると診断される者に対しては、接種を行わないようにする。

### 接種時

#### ■ 筋肉内注射

上腕の三角筋部に筋肉内接種する。注射針を皮膚に対して垂直に刺し、薬液を注入する。

### 接種後

#### ■ 経過観察措置の徹底

予防接種終了後、被接種者に異変が起きても応急治療などの迅速な対応ができるよう、接種後30分程度は待合室などで待機するように指導する。

#### ■ 接種後注意事項の指導

- ・接種部位を清潔に保ち、接種後24時間は過度な運動を避ける。
- ・接種後1週間は副反応の出現に注意し、観察しておく必要がある。

#### ■ 接種スケジュール遵守のための指導

サーバリックスは3回接種することによって十分な予防効果が得られるため、スケジュール通りの接種を指導する。

# サーバリックス市販直後調査中間報告の概要

集計対象期間: 2009年12月22日～2010年3月21日

報告例数: 50例(115件)

| 副反応等の種類       | 副反応等発現症例数(件数) |        |
|---------------|---------------|--------|
|               | 合計            | うち重篤例数 |
| 血液およびリンパ系障害   | 1例            | —      |
| 心臓障害          | 1例            | —      |
| 耳および迷路障害      | 1例            | —      |
| 胃腸障害          | 12例           | 1例     |
| 全身障害および投与局所様態 | 32例           | 1例     |
| 免疫系障害         | 2例            | 1例     |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 11例           | —      |
| 神経系障害         | 13例           | 1例     |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4例            | 1例     |
| 皮膚および皮下組織障害   | 5例            | 1例     |

## 主な副反応

注射部位の局所反応: 22件  
胃腸症状: 17件  
発熱: 13件  
筋肉痛: 8件  
倦怠感: 7件  
関節痛: 6件  
頭痛: 6件

# HPVワクチンの接種状況

| 自治体      | 太田原市(栃木) | 魚沼市(新潟)         | 志木市(埼玉)            |
|----------|----------|-----------------|--------------------|
| 接種方式     | 学校       | クリニック*          | クリニック+             |
|          |          |                 | 償還(領収書)**          |
| 助成額      | 全額       | 全額              | 全額                 |
| 対象       | 小学6年     | 中学1年            | 小学6-中学3年           |
| 接種率(1回目) | 98.8%    | 65.8%<br>(約3カ月) | 69.7%***<br>(約3カ月) |

\* 市内10の医療機関(医師会)で接種、うち産婦人科は県立病院1か所

\*\* 市内および近隣3市の67の医療機関(医師会)で接種、産婦人科は4か所  
その他に、どこの医療機関で接種しても立替・領収書持参で全額償還

\*\*\* 中学3年生

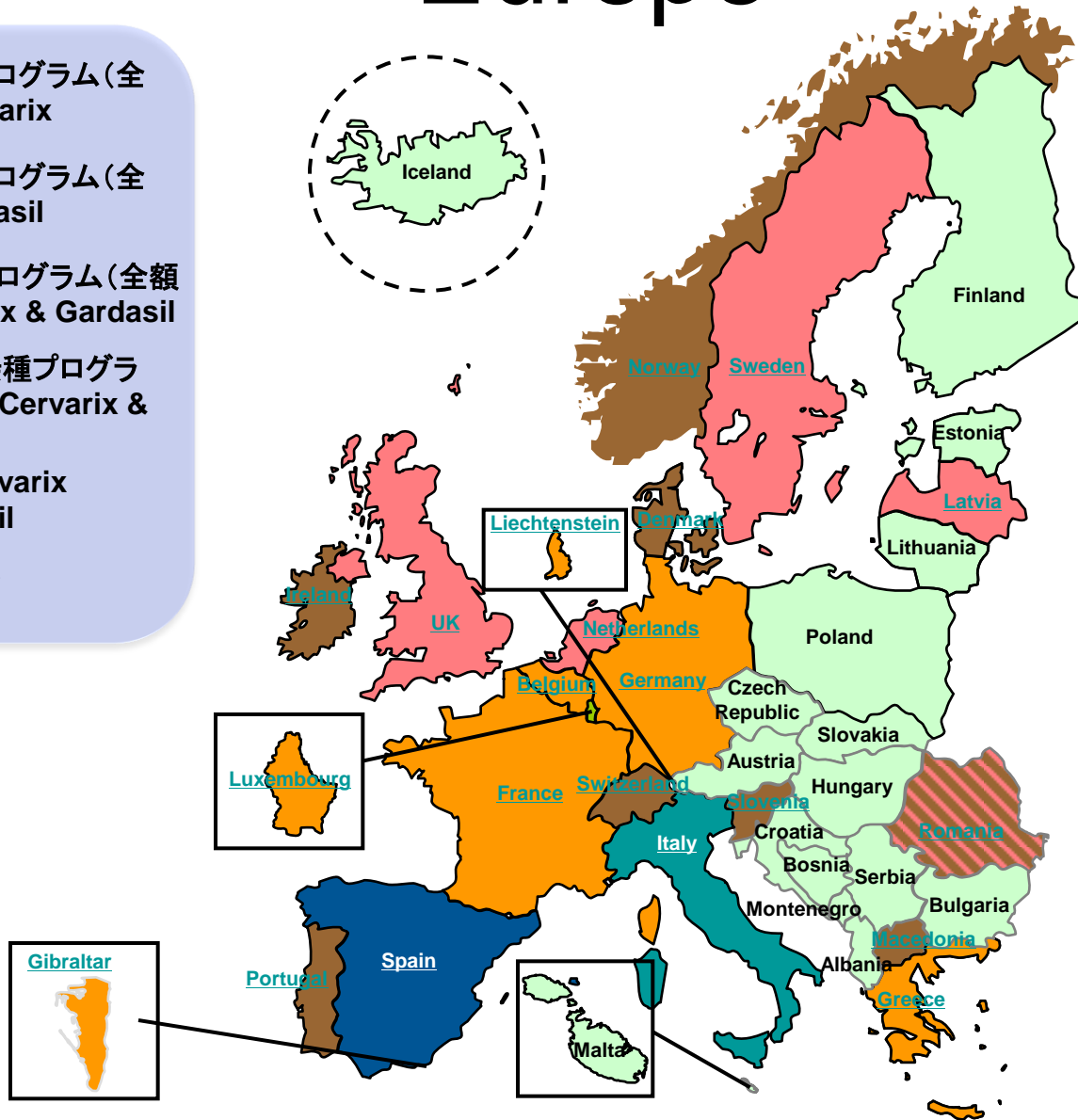
**\* ポイントは、適切な啓発活動と 全額負担**

2010年8月10日現在

# Global recommendations & reimbursement status

## Europe

- 国による接種プログラム(全額助成) – Cervarix
- 国による接種プログラム(全額助成) – Gardasil
- 国による接種プログラム(全額助成) – Cervarix & Gardasil
- 一部地域での接種プログラム(全額助成) – Cervarix & Gardasil
- 一部償還 – Cervarix and/or Gardasil
- 任意接種(自費)



† Cervarix not currently licensed



# 子宮頸がん予防措置の実施の推進の概要

## 目的

現状の把握：子宮頸がんの女性の生活の質への影響の深刻化・子宮頸がんによる死亡率が高い状況

科学的知見：子宮頸がんは適時適切な予防措置により「予防できるがん」

子宮頸がんに対する「がん対策」として、早急に子宮頸がん予防措置を普及することが極めて重要

子宮頸がん予防方針の策定、子宮頸がん予防措置の実施の推進のための具体的施策等を定め、子宮頸がんの確実な予防を図る

# 子宮頸がん予防措置の実施の推進（１）

## 子宮頸がん予防ワクチン接種の実施の推進

国・地方公共団体による実施の推進・実施体制の整備

- ・居住地を問わない接種機会の均てん化

予防効率の観点からの接種の重点化

- ・効率の高い年齢層への接種の重点化
- ・特定年齢(12歳等を想定)へ一斉接種（市区町村の努力義務）

適切かつ有効な実施のための情報の提供

- ・市区町村、医療機関、教育機関等への情報提供
- ・接種を受けようとする者等への情報提供

安全な実施のための措置

- ・医療従事者に対する研修等

安定供給の確保及び研究開発等の促進

- ・ワクチンの安定供給の確保、新型ワクチンの開発等に関する調査研究、ワクチン接種および前がん病変の登録（レジストリ）

国庫補助

- ・特定年齢(12歳等を想定)への一斉接種は、全部補助
- ・それ以外については、一部補助

# 子宮頸がん予防の戦略

## 政策

教育・啓発 知識・意志

HPVワクチン  
一次予防

検診  
細胞診・HPV  
二次予防

登録(レジストリ) 精度管理・研究

# HPVワクチンモニタリング

## ワクチン接種率

- 地域がん登録、CIN登録、がん検診登録とのリンク
- ワクチン接種率、検診受診率

Ex. Victorian Cytology Service ⇒ 日本対がん協会

## 安全性、副反応の監視体制

- 国全体の把握—被害救済

## 効果

- HPVゲノタイピング(16/18, replacement)、HPV血清抗体
- 疾病発生率、CIN, がん、コンジローマ（女性、男性）
- ブースターの必要性、第2世代ワクチンへの対応

## 短期的、中長期的

**NHS**

Satellite TV in your bedroom, skinny jeans, the vaccine against cervical cancer.

Only one of these must-haves is really a must-have.



If you're in Year 8, this is a big year at school. For ones, you are not the youngest any more, and now you will be able to have the HPV vaccine that protects against cervical cancer. It's important, because the vaccine will help protect you and all your friends against cervical cancer. Over the next three years, the vaccine will also be offered to other girls aged 13 to 15\* starting this year with girls who are aged 17 to 20. Arm yourself against cervical cancer. Your school or your local NHS will provide more information before the vaccination is due. For more information about the HPV vaccine visit [www.nhs.uk/HPV](http://www.nhs.uk/HPV) or call the helpline on 0845 602 2500\*\*

\*The use of programme is dependent upon the local vaccination and will offer the HPV vaccine to all girls from January 2010 and 2010/11. \*\*The use of programme may differ to Scotland, Wales and Northern Ireland. \*\*Possible suspension and travel. Call your GP or NHS Direct for more information. © 2009 NHS. All rights reserved. All other elements are the property of the NHS. All other elements are the property of the NHS.

**Beating cervical cancer**  
Information for girls in Year 9, aged 12-13



**Help protect yourself**

All you need to know about the HPV vaccine that protects against the commonest cause of cervical cancer




**IMMUNISATION**

Protecting your daughter from cervical cancer

The National HPV Vaccination Program

[www.australia.gov.au/cervicalcancer](http://www.australia.gov.au/cervicalcancer)



Australian Government



**世界標準のワクチンを国が自信と責任を持って供給すれば、国民の不安を取り除き、将来の健康と幸福をもたらす。**

1. Konno R, Tamura S, Yoshikawa H. et al. Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 20(3):404-10.
2. Konno R, Tamura S, Yoshikawa H. et al. Efficacy of Human Papillomavirus Type 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Japanese Women Aged 20 to 25 Years: Final Analysis of a Phase 2 Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 20(5):847-55.
3. Konno R, Tamura S, Yoshikawa H. et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 9(5):905-11.
4. Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, et al. Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 20(3):385-92.
5. Garland SM, Goldie SJ, Konno R, et al. Recommendations for cervical cancer prevention in Asia Pacific. *Vaccine*. 2008 26 Suppl 12:M89-98.
6. Konno R, Shin HR, Kim YT, et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. *Vaccine*. 2008 26 Suppl 12:M30-42.
7. Garland SM, Park SN, Konno R, et al. The need for public education on HPV and cervical cancer prevention in Asia. Opinions of experts at the AOGIN conference. *Vaccine*. 2008 26(43):5435-40.
- Konno R, Sato S, Yajima A. Progression of squamous cell carcinoma of the uterine cervix from cervical intraepithelial neoplasia infected with human papillomavirus: a retrospective follow-up study by in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Int J Gynecol Pathol*. 1992 11(2):105-12.