

○ 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。

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。

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10,000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。

○ HPVワクチンの効果について

HPVワクチンについては、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おり、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。

子宮頸がんのほとんどは異形成を経由して発生することをふまえると、子宮頸がんを予防できることが期待される。

○ HPVワクチン導入のインパクト

海外の疫学調査では、HPVワクチン導入により、導入前後で、HPVの感染や子宮頸部の異形成などの頻度が実際に減少したとする報告がある。

我が国における、HPVワクチンによる効果の推計

期待される子宮頸がん罹患患者数の減少（生涯累積罹患リスクによる推計）

859～595人／10万人

期待される子宮頸がん死亡者数の減少（生涯累積死亡リスクによる推計）

209～144人／10万人

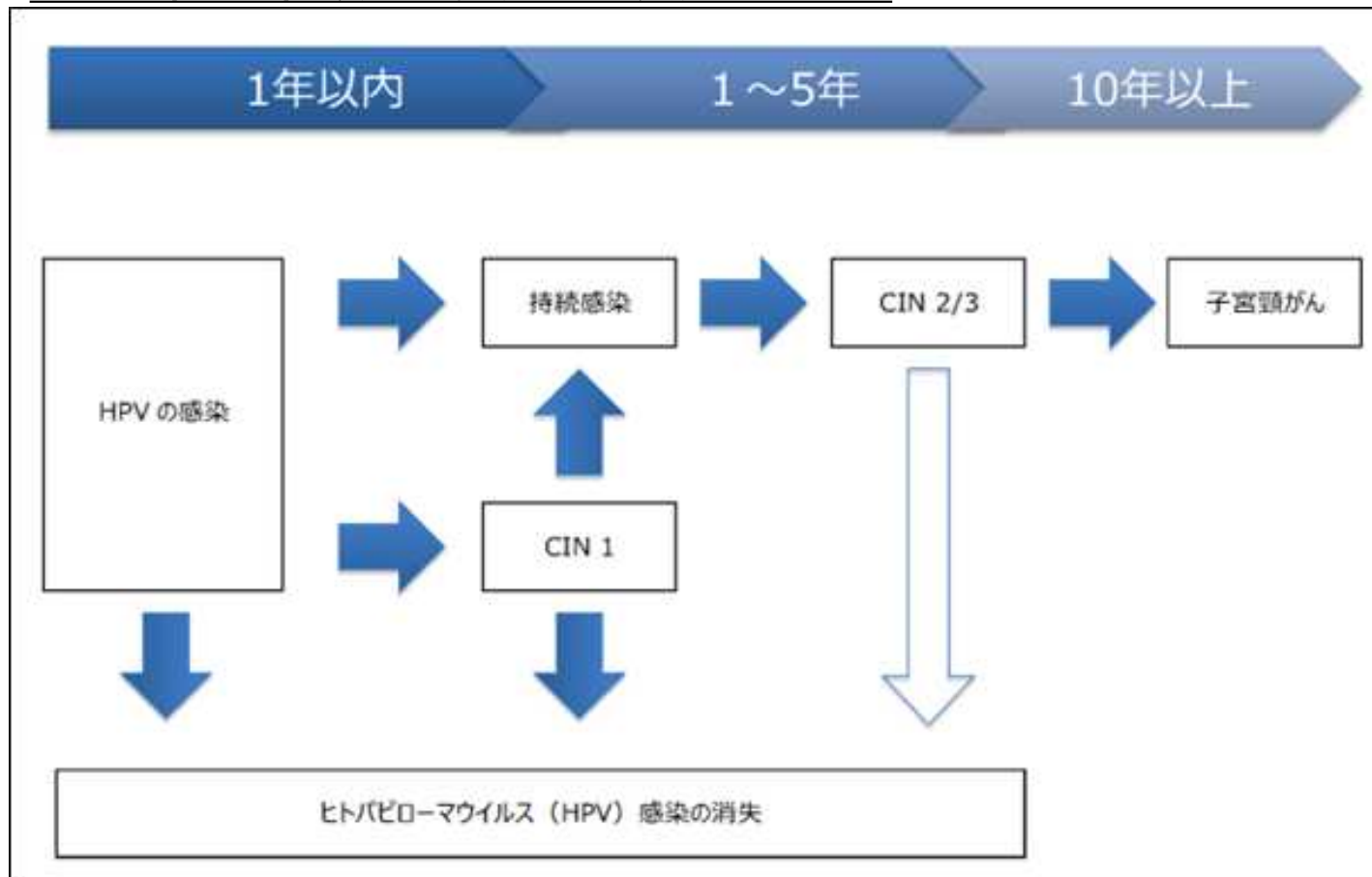
有効性に関する文献等について

子宮頸がんの発生とHPV感染について

HPV感染と子宮頸がん発症の自然史

- HPV感染と子宮頸がん発症の自然史については、以下のような特徴が知られている。
- 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、このような病変は治癒したり、ウイルスが自然に検出されなくなることも多い。
- 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、HPV感染から数年～数十年経た後、子宮頸がんを発展する可能性がある。

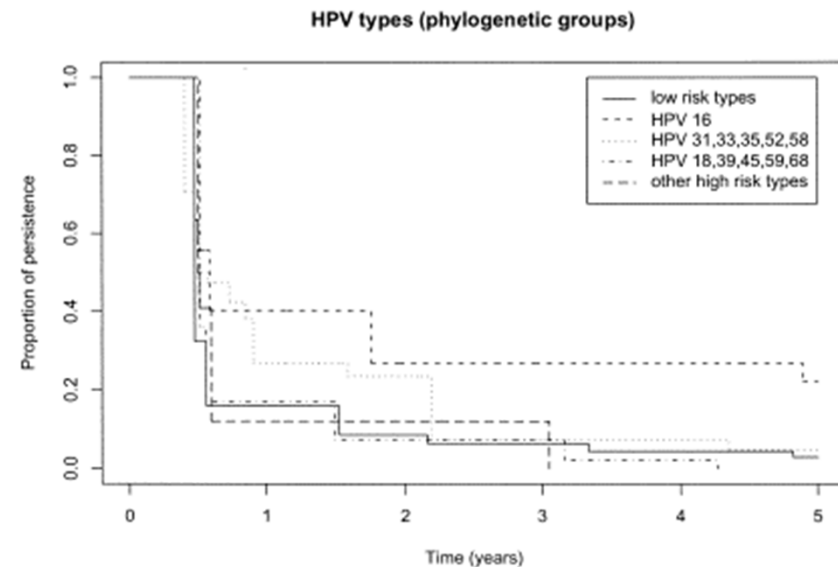
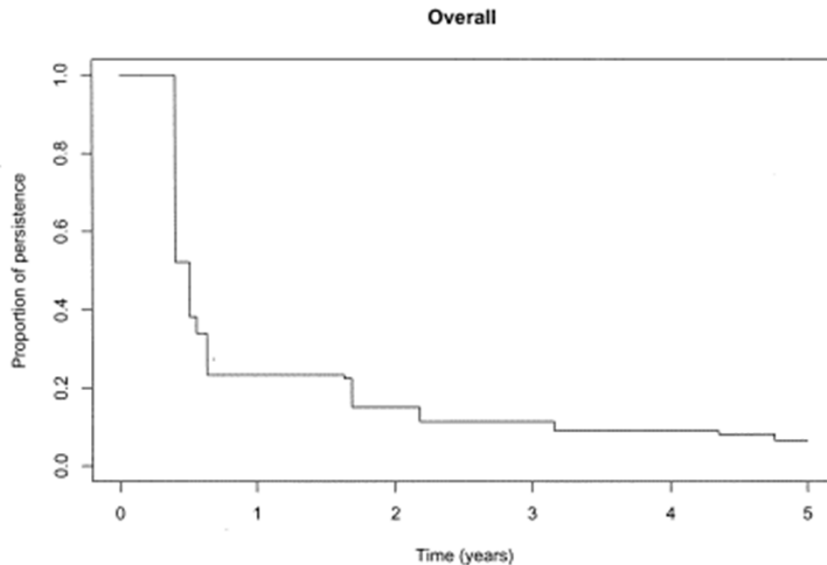
HPV感染と子宮頸がん発症の自然史について



HPVが自然に検出されなくなる割合(1)

- 1993-2000年、コロンビアのボゴタにおいて、HPVの自然史を評価するために、HPV陽性で細胞診正常の227人の女性(13-85歳)のHPV感染状態を継続的に評価。
- 以下のとおり、多くの場合HPV感染後の最初の6カ月で検出されなくなること、HPV16型は低リスク型に比べて検出されなくなるまでに要する期間が長いことが示された。

HPV全体及びHPV型別の感染の持続について



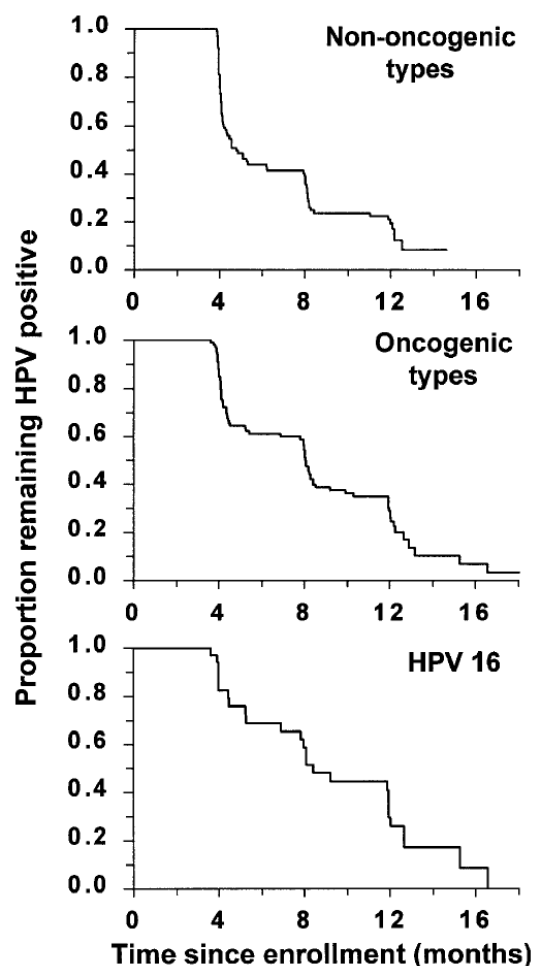
HPV型別の感染持続のリスク比について

HPV types	No. of subjects	No. of infections	Age-adjusted model		Multivariate model†	
			RR*	95% CI*	RR	95% CI
Low-risk‡		95	1.00		1.00	
HPV 16		51	0.47	0.31, 0.69	0.48	0.32, 0.72
HPV 31, 33, 35, 52, 58		72	0.67	0.47, 0.94	0.66	0.47, 0.94
HPV 18, 39, 45, 59, 68		52	0.98	0.70, 1.39	1.09	0.75, 1.55
Other high-risk		46	0.87	0.56, 1.35	0.89	0.55, 1.36

HPVが自然に検出されなくなる割合(2)

- HPVの型別の感染率及び検出されなくなる割合を評価するため、ブラジルのサンパウロで実施された、低所得の女性1,425人(18-60歳)を対象にしたコホート研究。
- ハイリスクHPVの方が検出されなくなるまでの期間を要することが示された。
- ハイリスクHPV型(HPV-16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,68)の感染率は、6.8人/1000人・月であった。

HPVタイプ別の消失率について



HPV型別の感染率について

Table 2. Presumed incidence of infection with the 10 most frequently detected individual human papillomavirus (HPV) types and for groups according to oncogenicity.

HPV type	No. of incident cases	No. of women at risk ^a	Woman-months of follow-up	Rate/1000 woman-months (95% confidence interval)
6/11	10	1348	14,130	0.7 (0.3-1.3)
16	19	1324	13,862	1.4 (0.8-2.1)
18	4	1351	14,225	0.3 (0.1-0.7)
31	13	1347	14,153	0.9 (0.5-1.6)
51	15	1352	14,170	1.1 (0.6-1.8)
52	16	1353	14,195	1.1 (0.6-1.8)
53	22	1342	14,066	1.6 (1.0-2.4)
58	13	1345	14,103	0.9 (0.5-1.6)
70	6	1350	14,187	0.4 (0.2-0.9)
MM8 (Pap155)	12	1355	14,215	0.8 (0.4-1.5)
Unknown types	27	1351	14,081	1.9 (1.3-2.8)
Nononcogenic risk types ^b	116	1267	12,722	9.1 (7.5-10.9)
Oncogenic risk types ^c	86	1248	12,718	6.8 (5.4-8.4)
All types	154	1171	11,467	13.4 (11.4-15.7)

^a Women who were negative for HPV of the stated type or group at enrollment.

^b HPV-6/11, -26, -32, -34, -40, -42, -44, -53, -54, -55, -57, -59, -62, -64, -66, -67, -69, -70, -72, -73, MM4, MM7, MM8, CP6108, CP8061, CP8304, IS39, and unknown types.

^c HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, and -68.

一般女性でのHPVの感染率

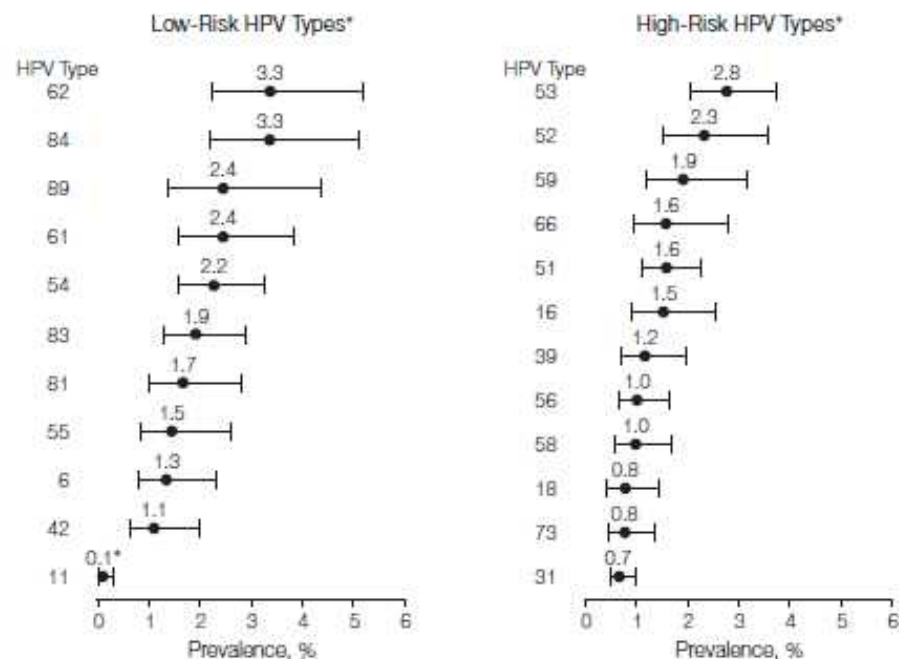
- 米国のNational Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) の2003－2004年にかけて行われた調査で、女性1,921人(14-59歳)について、PCRによるHPV感染率を主なアウトカムとして評価した。
- HPV全体の感染割合は26.8%であった。年齢階級別に見ると、20－24歳で最も高く44.8%であった。また、この研究では、ハイリスクHPVの中で感染割合が高かったのは、HPV-53,52,59,66,51,16の順であった。
- 性活動を行う女性の80%以上が50歳までにHPVに感染するという推計が報告されている。

年齢階級別のHPV全体の感染割合について

Table 1. Prevalence of Any HPV Infection by Demographic Characteristics

Demographics	Sample Size	Prevalence, % (95% Confidence Interval)	P Value*
Overall (aged 14-59 years)	1921	26.8 (23.3-30.9)	
Age, y			.003
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)	

HPV型別の感染割合について



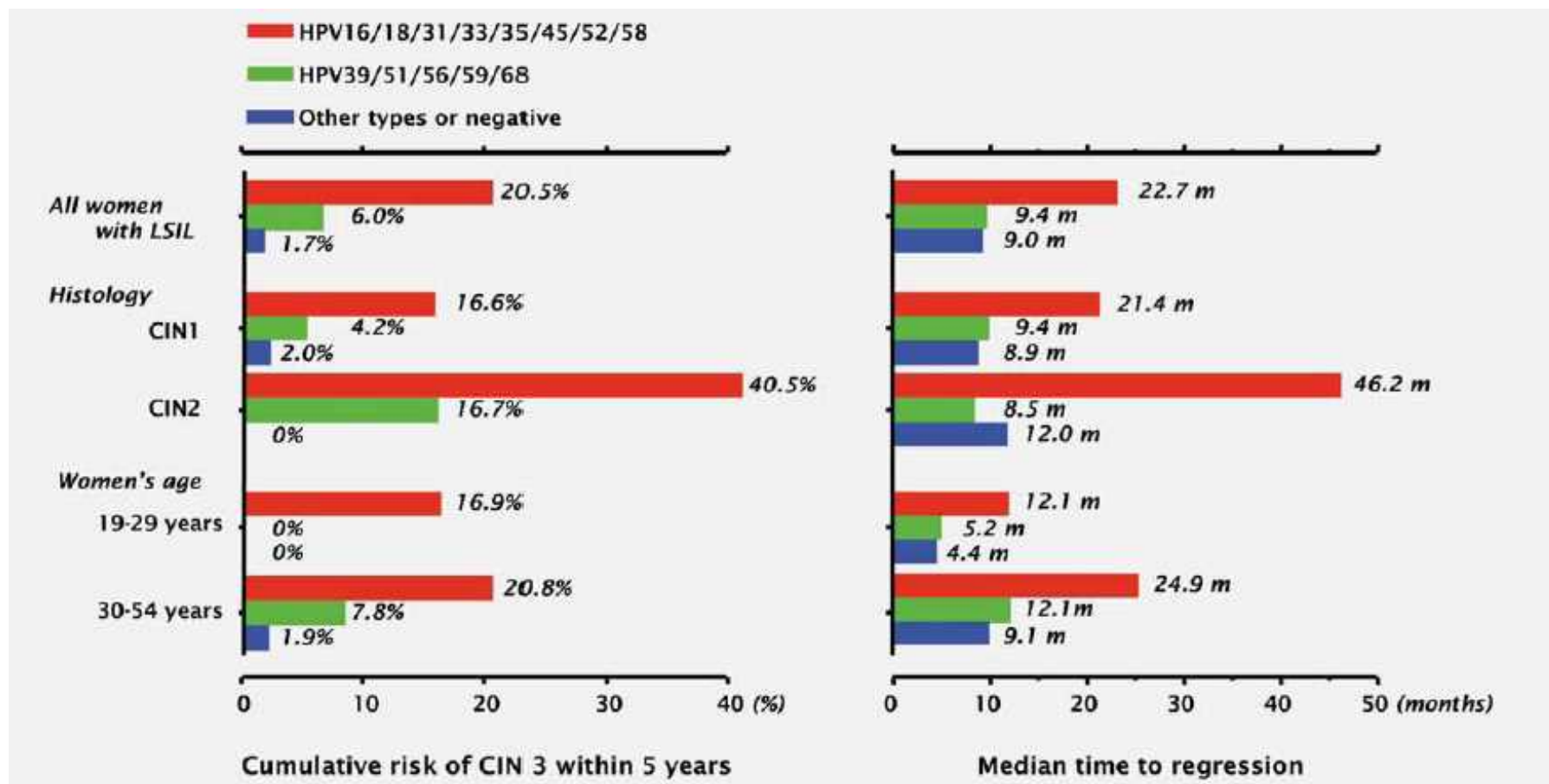
出典: Dunne EF et al. JAMA. 2007; 297: 813-9.

Markowitz LE et al. MMWR Recomm Rep. 2007; 56: 1-24.

HPV型別のCIN病変進行・改善のリスク(日本)

- 異形成病変から子宮頸がんへの進行予見のため、細胞診でLSIL且つ組織診でCIN1or2の病変であった日本人女性570人(18-54歳)を対象とした前向きコホート研究により、HPV型別の病変進展リスクを評価した。
- 高リスク型HPV16,18,31,33,35,45,52,58では、他の高リスクHPV及び低リスクHPVと比較して、有意にCIN病変の治癒が少なく、CIN3病変への進展が多いことが示された。

どのハイリスクHPVが進行・改善しやすいのか？



異形成から上皮内がん以上及び浸潤がんへの累積発症率

- 軽度、中等度異形成の相対リスクと割合を評価するために数理およびCox生存分析を行い、加えて、1970～1980年にかけて子宮頸部細胞診で異形成病変の認められた17,217人の子宮頸がんの発症を把握するため、1989年末までのオンタリオがんレジストリとリンクさせた。
- 高度異形成のそれぞれから、10年の間に上皮内がん、浸潤がんに進展する累積発症率については、オンタリオ州(カナダ)の研究で、10年間での上皮内がん(carcinoma in situ: CIS)以上の累積発症率は軽度・中等度・高度異形成でそれぞれ2.8%、10.3%、20.7%であった。浸潤がんへの進行は、軽度・中等度・高度異形成でそれぞれ0.4%、1.2%、3.9%であった。

異形成から上皮内がん以上及び浸潤がんへの10年累積発症率について

Outcome	Dysplasia		
	Mild	Moderate	Severe
<i>Cumulative actuarial rate of progression per 100 women (95% CI)†</i>			
CIS or worse			
0-4 mo	—	—	—
>4-24 mo	0.6 (0.5-0.7)	4.6 (4.0-5.2)	12.1 (9.2-15.0)
>4-60 mo	1.5 (1.3-1.7)	7.3 (6.6-8.1)	16.8 (13.5-20.2)
>4-120 mo	2.8 (2.5-3.1)	10.3 (9.4-11.2)	20.7 (17.0-24.3)
ICC only			
0-4 mo	—	—	—
>4-24 mo	0.1 (0.0-0.1)	0.3 (0.2-0.5)	1.6 (0.4-2.7)
>4-60 mo	0.2 (0.1-0.3)	0.7 (0.4-0.9)	2.6 (1.1-4.1)
>4-120 mo	0.4 (0.3-0.5)	1.2 (0.9-1.5)	3.9 (2.0-5.8)

*Dysplasia states were classified as in (7).

†95% CI = 95% confidence interval.

出典: Holowaty P et al. J Natl Cancer Inst. 1999; 91: 252-8.

子宮頸がんのHPV16/18型検出率(日本)

- 子宮頸がんから検出されるHPV型別の分布は、報告ごとに成績が異なっている。以下は、本邦からの報告であり、HPV16/18型の割合は50.1～69.1%程度となっている。

子宮頸がん患者組織のHPV16/18型の検出率について

	Asato et al. (2004)	Miura et al. (2006)	Onuki et al.(2009)	Matsumoto et al. (2012)	Azuma et al. (2014)
対象者数	311	984	140	1115	149
16/18型検出数(%)	156(50.1)	579(58.8)	94(67.1)	664(59.5)	103(69.1)※

※(研究者に確認済み)

出典: Asato T et al. J Infect Dis. 2004; 189: 1829-32.
Miura S et al. Int J Cancer 2006; 119: 2713-2715.
Onuki M et al. Cancer Sci. 2009; 100: 1312-6.
Matsumoto K et al. J Obstet Gynaecol Res. 2013 ; 39: 7-17.
Azuma Y et al. Jpn J Clin Oncol. 2014; 44: 910-7.

子宮頸がんの病期別治療・予後、推定患者数推定死亡数

子宮頸がんの病期別治療・予後 ※1

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	ほぼ100%
		レーザー蒸散術	
		冷凍凝固療法	
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	92.4%
		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	
II期	がんが子宮頸部を越えて広がっているが、骨盤壁又は膣壁の下1/3には達していないもの	広汎子宮全摘術	78.0%
		放射線治療	
		同時化学放射線療法	
III期	がんが骨盤壁まで達するもので、がんが骨盤壁との間にがんでない部分を持たない、又は膣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	58.6%
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	19.5%
		全身化学療法 等	

推定患者数及び推定死亡数※2

患者数：10,520人(2013年)

死亡数：2,710人(2016年)

出典：※1：子宮頸癌治療ガイドライン2011年版(金原出版)

※2：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

HPVによる様々ながんの疾病負荷

- 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く、下表のとおり、膣がん、外陰がん、陰茎がん等が知られており、米国から以下のような推計が示されている。(HPV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ている。)
- また、WHOの報告によれば、子宮頸がんのうち100%に、HPV感染が寄与しているとされている。また、Boschらも、90-100%の子宮頸がんからHPV-DNAが検出されること、わずかに陰性となるものについても大半が偽陰性であることを指摘している。

米国における部位別のHPV関連悪性腫瘍のHPV寄与

Cancer	Average annual no.	Attributable to any HPV type [§]
		No. (%)
Cervical	11,771	10,700 (90.6)
Vaginal	802	600 (75.0)
Vulvar	3,554	2,400 (68.8)
Penile	1,168	700 (63.3)
All anal cancers	5,010	4,600 (91.1)
Female	3,260	3,000 (92.5)
Male	1,750	1,600 (88.7)
All rectal cancers	750	700 (91.1)
Female	513	500 (92.5)
Male	237	200 (88.7)
All oropharyngeal cancers	15,738	11,000 (70.1)
Female	3,100	2,000 (63.3)
Male	12,638	9,100 (72.4)
Total	38,793	30,700 (—)

WHOの報告部位別のHPV寄与率

Site of cancer	Attributable to HPV (%)	Developed countries		Developing countries	
		Total no. of cancers	Attributable to HPV (%)	Total no. of cancers	Attributable to HPV (%)
Cervix	100	83 400	83 400	409 400	409 400
Penis	40	5 200	2 100	21 100	8 400
Vulva, vagina	40	18 300	7 300	21 700	8 700
Anus	90	14 500	13 100	15 900	14 300
Mouth	≥3	91 200	2 700	183 100	5 500
Oropharynx	≥12	24 400	2 900	27 700	3 300
Total		237 000	111 500	678 900	449 600

出典: Viens LJ et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 ; 65: 661-6.

WHO/IVB/07.05 Human Papillomavirus and HPV vaccines Technical information for policy-makers and health professionals

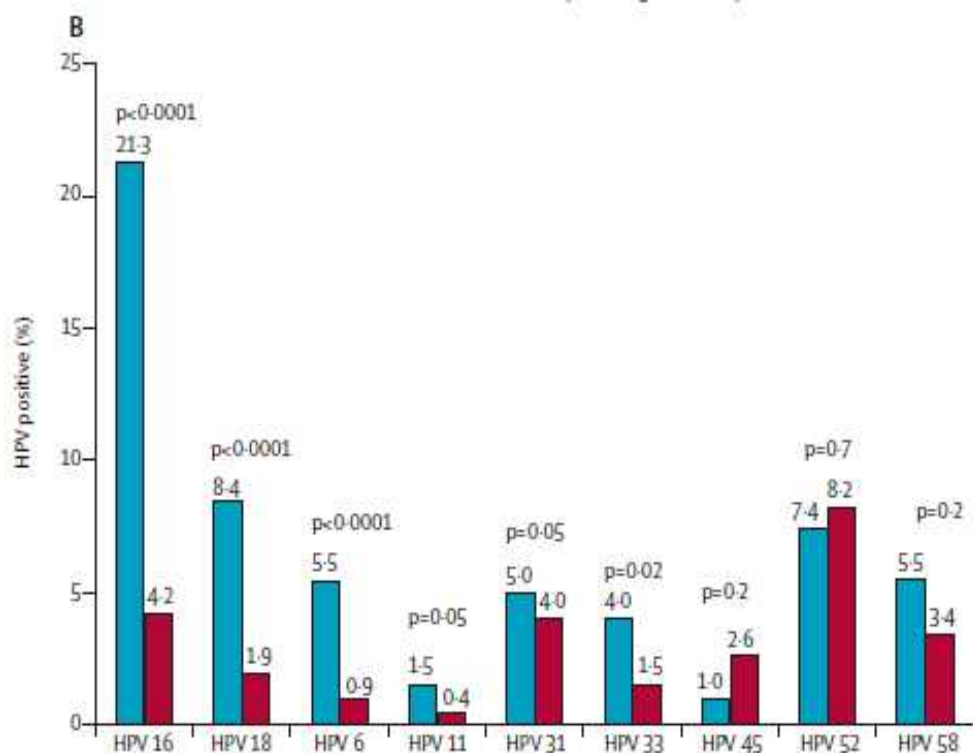
Bosch FX et al. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 3-13.

HPVワクチンの効果について

4価ワクチンのHPV感染における有効性

- HPVワクチンの直接効果、交差免疫、集団免疫の効果を評価するため、1260人の女性（18-24歳）を対象とした繰り返し横断研究（repeat cross-section study）を行った。
- HPVワクチン接種者においてHPVワクチンのターゲットとなるタイプの感染率が減少しただけでなく、ワクチン非接種者においても感染率が減少し、集団免疫が示唆された。また、ワクチンがターゲットとしないタイプに対しても感染率が低下し、交差免疫の可能性が示唆された。

HPVタイプごとのHPV陽性者の割合



HSIL, CIN2/3の減少について

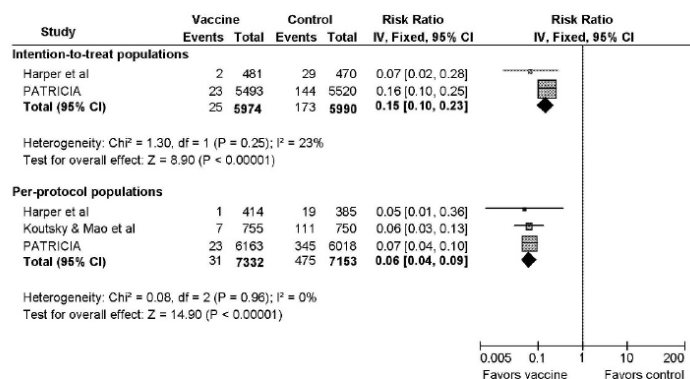
	Crude rate of HPV prevalence		Adjusted rate of HPV prevalence	
	Prevalence ratio	p value	Prevalence ratio*	p value
Any HPV type				
Prevaccine implementation	1.00	--	1.00	--
Postvaccine implementation	0.81 (0.72-0.93)	0.0017	0.77 (0.68-0.88)	<0.0001
Unvaccinated	0.93 (0.77-1.12)	0.4349	0.91 (0.76-1.10)	0.3325
Partial or unconfirmed	0.76 (0.65-0.88)	0.0005	0.73 (0.62-0.85)	<0.0001
Vaccinated	0.83 (0.72-0.95)	0.0082	0.76 (0.66-0.88)	0.0002
All high-risk HPV types				
Prevaccine implementation	1.00	--	1.00	--
Postvaccine implementation	0.74 (0.63-0.88)	0.0005	0.70 (0.59-0.83)	<0.0001
Unvaccinated	0.94 (0.75-1.19)	0.6129	0.91 (0.72-1.15)	0.4445
Partial or unconfirmed	0.68 (0.55-0.84)	0.0002	0.65 (0.53-0.80)	<0.0001
Vaccinated	0.73 (0.61-0.88)	0.0011	0.68 (0.56-0.82)	<0.0001
Vaccine-targeted HPV types 6, 11, 16, and 18				
Prevaccine implementation	1.00	--	1.00	--
Postvaccine implementation	0.23 (0.17-0.31)	<0.0001	0.22 (0.16-0.31)	<0.0001
Unvaccinated	0.65 (0.44-0.97)	0.0370	0.65 (0.43-0.96)	0.0308
Partial or unconfirmed	0.26 (0.17-0.39)	<0.0001	0.25 (0.16-0.37)	<0.0001
Vaccinated	0.08 (0.04-0.15)	<0.0001	0.07 (0.04-0.14)	<0.0001

HPV16型及び18型の持続感染及びCIN1+/2+に対する有効性

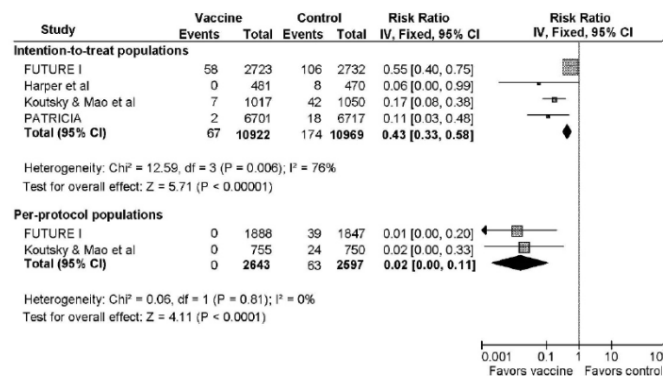
○ 7つの無作為比較試験のメタアナリシスにより、HPVワクチン接種は、HPV16型及び18型の持続感染と、HPV16型及び18型に起因するCIN1+、CIN2+に対して有効性が確認されている。

HPV16型及び18型の持続感染、CIN1+及びCIN2+に対するHPVワクチンの有効性について

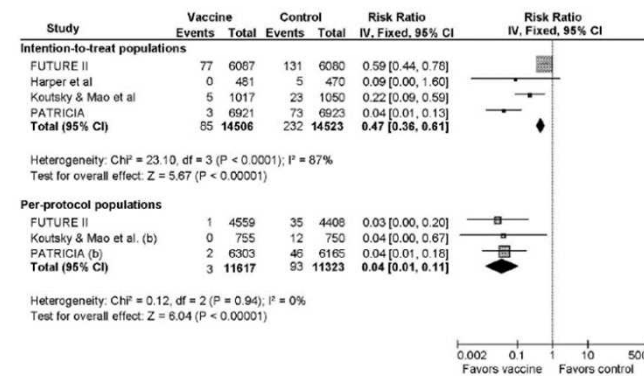
A. Persistent HPV 16 infection of ≥6 months



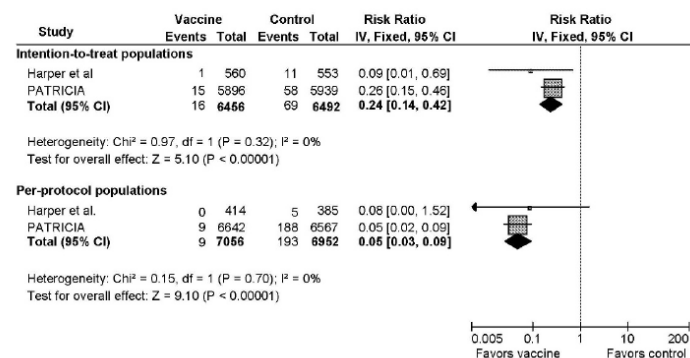
A. CIN1+ associated with HPV 16



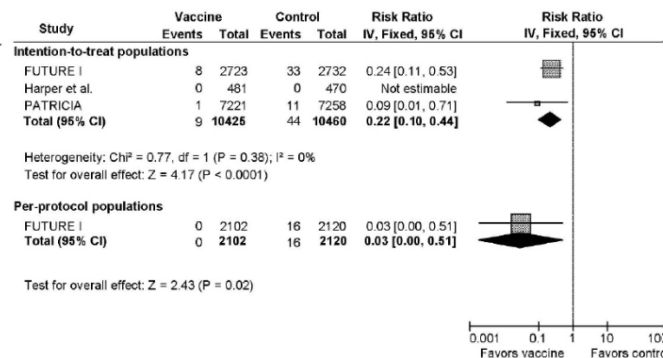
A. CIN2+ associated with HPV 16



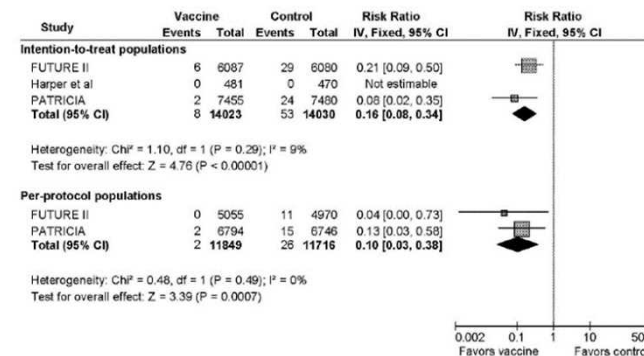
B. Persistent HPV 18 infection of ≥6 months



B. CIN1+ associated with HPV 18



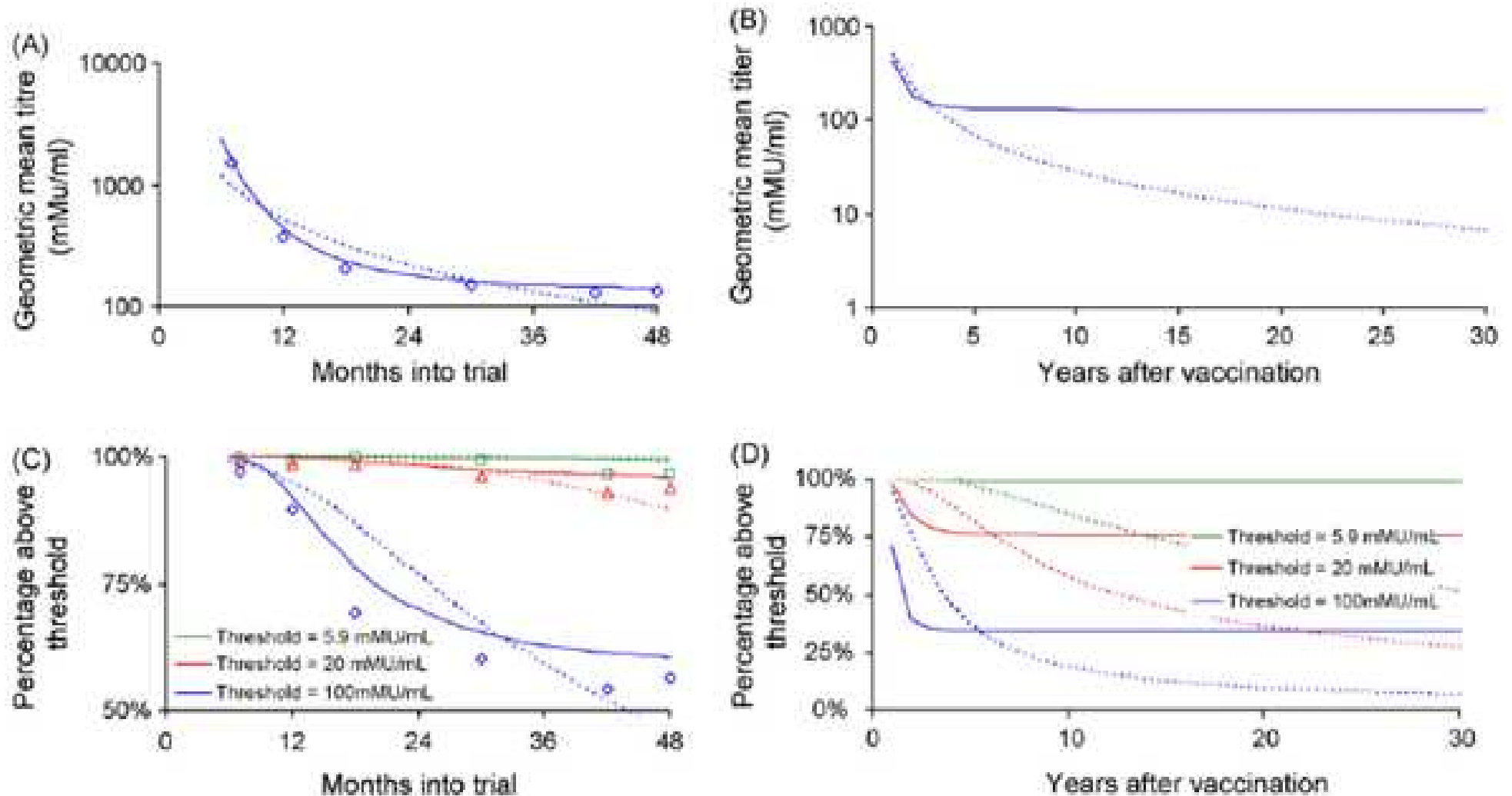
B. CIN2+ associated with HPV 18



数理モデルによるシミュレーション

- 数理モデルによるシミュレーションでは、従来のモデルでは50%のワクチン接種者で32年間の抗体上昇が維持され、変更されたモデルでは、ほぼ生涯にわたって抗体価の持続が推定されている。

数理モデルによるHPV16型に対する抗体価の長期シミュレーションについて



HPVワクチン導入のインパクトについて

HPV感染率の減少効果(米国)

- 米国では、HPVワクチンを2006年に導入しており、国内のサーベイランスシステムを通じて、ワクチン導入前時期(2003年-2006年)とワクチン推奨後時期(2009年-2012年)に収集したサンプルを比較し、HPV感染率が有意に下がっていることを示している。

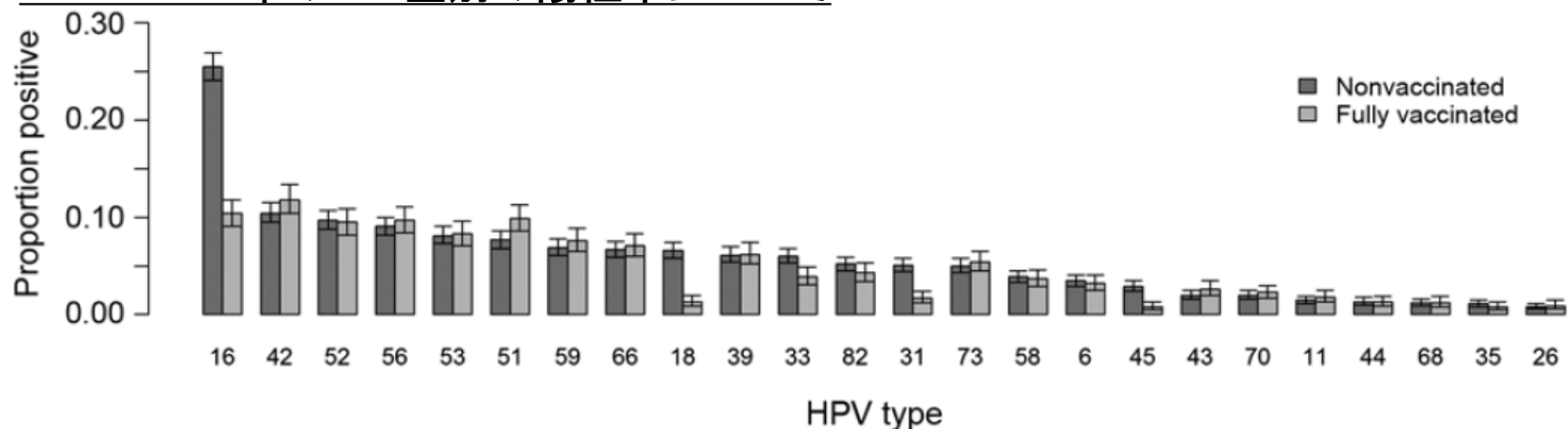
NHANESの登録データの2003-2006年と2009-2012年の年齢階級別HPV感染率と年代間の比較(14-19歳、20-24歳について抜粋)

Age Group/HPV Types	Prevaccine Era 2003-2006 % (95% CI)	Vaccine Era 2009-2012 % (95% CI)	Comparison of Vaccine Era With Prevaccine Era	
			PR (95% CI)	aPR (95% CI)
14-19 y	<i>n</i> = 1363	<i>n</i> = 736		
Any HPV	32.9 (29.5-36.4)	29.0 (24.5-33.9)	0.88 (0.73-1.07)	0.93 (0.79-1.09)
Non-4vHPV	31.2 (28.0-34.7)	28.4 (24.0-33.2)	0.91 (0.75-1.11)	0.96 (0.82-1.14)
Non-4vHPV HR	20.7 (17.9-23.9)	18.6 (14.7-23.4)	0.90 (0.68-1.18)	0.99 (0.79-1.26)
HPV-31, -33, -45	4.3 (3.1-6.1)	2.6 ^a (1.2-5.5)	0.59 (0.25-1.38)	0.66 (0.27-1.59)
HPV-31, -33, -45, -52, -58	8.4 (6.7-10.5)	6.2 (4.1-9.3)	0.74 (0.46-1.19)	0.82 (0.53-1.28)
4vHPV	11.5 (9.2-14.4)	4.3 (2.7-6.8)	0.37 (0.22-0.63)**	0.36 (0.21-0.61)**
HPV-16, -18	7.1 (5.8-8.7)	2.8 (1.6-4.7)	0.39 (0.22-0.68)**	0.37 (0.20-0.67)**
20-24 y	<i>n</i> = 432	<i>n</i> = 470		
Any HPV	53.7 (46.0-61.3)	57.9 (52.5-63.2)	1.08 (0.91-1.28)	1.02 (0.88-1.18)
Non-4vHPV	50.7 (43.6-57.9)	56.1 (50.4-61.6)	1.10 (0.93-1.32)	1.05 (0.90-1.23)
Non-4vHPV HR	32.9 (26.8-39.6)	36.8 (30.8-43.3)	1.12 (0.87-1.45)	1.11 (0.85-1.44)
HPV-31, -33, -45	7.8 (5.0-12.0)	5.4 (3.6-8.2)	0.70 (0.38-1.27)	0.85 (0.48-1.50)
HPV-31, -33, -45, -52, -58	16.5 (11.4-23.2)	12.7 (8.6-18.2)	0.77 (0.46-1.29)	0.85 (0.51-1.41)
4vHPV	18.5 (14.9-22.7)	12.1 (9.1-16.0)	0.66 (0.46-0.93)*	0.66 (0.47-0.93)*
HPV-16, -18	15.2 (11.7-19.5)	10.5 (7.7-14.2)	0.69 (0.47-1.03)	0.66 (0.45-0.97)*

HPV感染率の減少効果(スコットランド)

- スコットランドでは、HPVワクチンを2008年に導入しており、国内のサーベイランスシステムを通じて、2009年-2013年に収集したサンプルを検討した。
- 2009年と比較して2013年のHPV16/18の感染率が下がっていることが示された。
- また、HPV31/33/45型についても有意な減少が認められた。
- さらに、ワクチン未接種の女性において、2013年においては2009年と比較して有意にHPV16/18型の減少が認められた。

2009-2013年のHPV型別の陽性率について



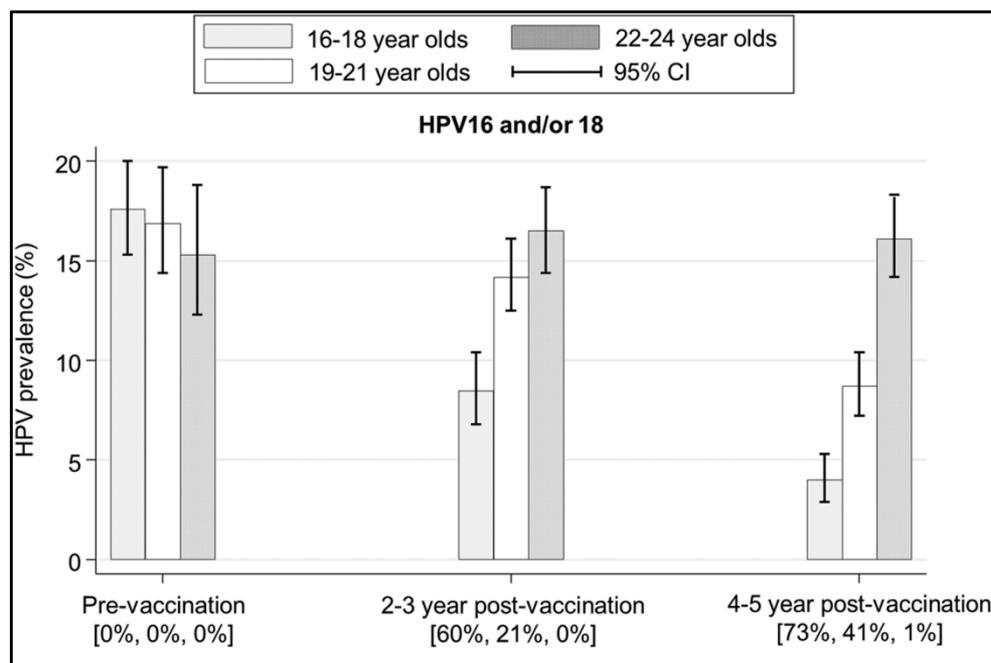
2009-2013年の採取年別HPV16/18型の陽性率及び非調整オッズ比について

Variable	HPV 16 or 18				Cross-protective HPV types†		
	No.	No. pos	% Pos (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	No. pos	% Pos (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)
Collection year							
2009	1,652	476	28.8 (26.7-31.0)	1 (reference)	215	13.0 (11.5-14.7)	1 (reference)
2010	1,053	333	31.6 (28.9-34.5)	1.14 (0.97-1.35)	143	13.6 (11.6-15.8)	1.05 (0.84-1.32)
2011	1,001	233	23.3 (20.7-26.0)	0.75 (0.63-0.90)	104	10.4 (8.7-12.4)	0.78 (0.60-0.99)
2012	993	169	17.0 (14.8-19.5)	0.51 (0.42-0.62)	83	8.4 (6.8-10.2)	0.61 (0.47-0.79)
2013	1,016	103	10.1 (8.40-12.2)	0.28 (0.22-0.35)	64	6.3 (5.0-8.0)	0.45 (0.33-0.60)

HPV感染率の減少効果(英国)

- 英国においては、2008年から2価HPVワクチンが公的接種プログラムに導入されており、その有効性を評価する観点から、2010年－2013年に採取した検体について2008年の検体と比較検討を行った。
- HPVワクチン導入前後でのHPV感染率を比較したところ、16-18歳女性において、HPV16/18型の感染率がHPVワクチン導入後で有意な減少が示された。

ワクチン接種前後の対象者年齢階級別 HPV16/18型の感染率について



ワクチン接種前後のHPV型別、年齢階級別オッズ比について

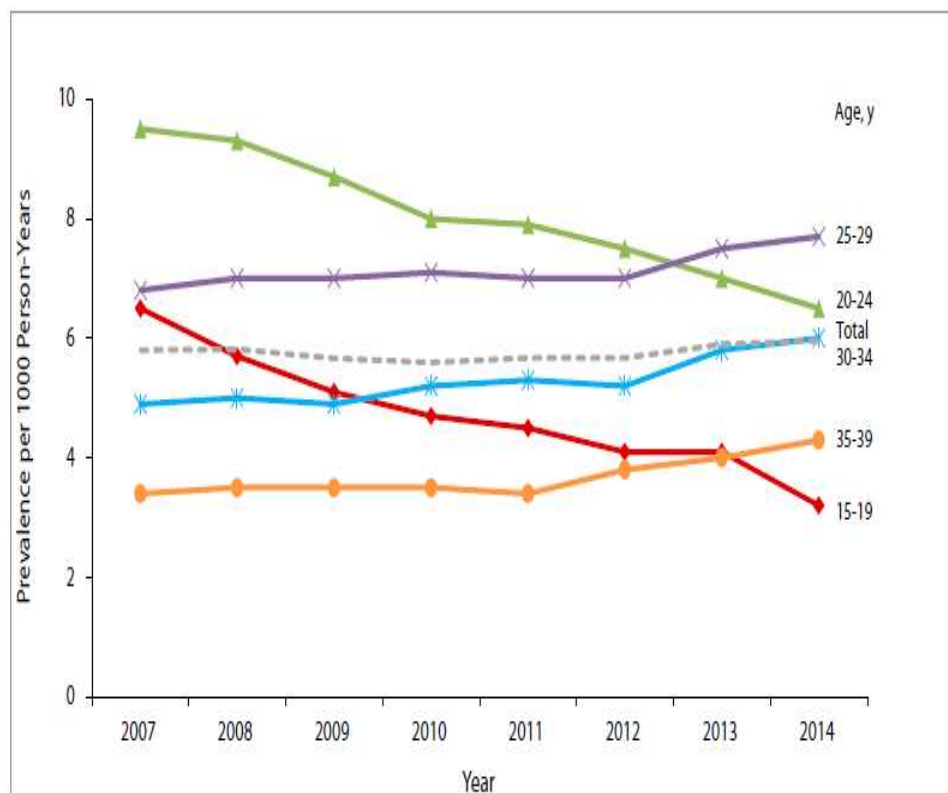
Table 2 Estimates of prevalence of HPV types by age in prevaccination and postvaccination periods

HPV type	Prevaccination prevalence (%) 2008 (95% CI) n=2354	Postvaccination prevalence (%) 2010-2011 (95% CI) n=3602	Postvaccination prevalence (%) 2012-2013 (95% CI) n=3719	p-value for trend
16-18 years (Estimated HPV16/18 vaccination coverage)	(0%)	(60.2%)	(73.4%)	
Any high-risk HPV	32.6 (29.7 to 35.4)	37.6 (34.5 to 40.7)	35.4 (32.5 to 38.3)	0.188
Any non-vaccine high-risk HPV	24.9 (22.3 to 27.6)	34.2 (31.1 to 37.2)	33.2 (30.4 to 36.0)	<0.001
Vaccine HPV types				
HPV16 and/or 18	17.6 (15.3 to 19.9)	8.5 (6.7 to 10.3)	4.0 (2.8 to 5.1)	<0.001
HPV16	11.9 (10.0 to 13.9)	6.8 (5.1 to 8.4)	3.0 (2.0 to 4.0)	<0.001
HPV18	7.8 (6.2 to 9.5)	2.8 (1.7 to 3.8)	1.1 (0.5 to 1.8)	<0.001
Nonavalent HPV types*				
HPV31/33/45/52/58	14.5 (12.4 to 16.7)	17.7 (15.2 to 20.1)	14.9 (12.7 to 17.0)	0.835
HPV31/33/45	8.4 (6.7 to 10.1)	6.9 (5.2 to 8.5)	5.8 (4.4 to 7.2)	0.021
HPV31	3.7 (2.6 to 4.9)	0.5 (0.1 to 1.0)	1.2 (0.6 to 1.9)	<0.001
HPV33	2.4 (1.5 to 3.3)	3.5 (2.3 to 4.7)	2.6 (1.7 to 3.6)	0.739
HPV45	2.9 (1.9 to 3.9)	2.9 (1.8 to 4.0)	2.2 (1.3 to 3.0)	0.314
HPV52	4.0 (2.8 to 5.2)	8.6 (6.8 to 10.4)	6.4 (4.9 to 7.9)	0.027
HPV58	3.7 (2.6 to 4.9)	4.0 (2.7 to 5.2)	3.9 (2.7 to 5.0)	0.875

2価、4価ワクチンのHSIL, CIN2+に対する有効性(米国)

- 米国における高異型度子宮頸部病変と低異型度病変の罹患率を測定するため、2007年から2014年にかけて15-39歳の17,186,531人・年のレセプトデータを大規模コホート研究で解析した。
- 15-19歳のHSILおよびCIN2+病変の罹患率は有意に低下しており、20-24歳においても同様の低下が示された。

年齢ごとのHSILの罹患率: 年次推移



CIN2+の減少について

	CIN2+
Overall	-2.8 (-3.8, -1.8) 0.4 (-0.2, 1.0)
Age, y	
15-19	-19.8 (-26.3, -12.6)
20-24	-12.1 (-15.3, -8.8)
25-29	-6.7 (-8.5, -4.9)
30-34	-12.5 (-20.3, -4.0)
35-39	-1.0 (-2.9, 0.9)
	2.3 (-0.5, 5.3)
	1.7 (0.8, 2.6)
	6.5 (2.6, 10.5)
	0.4 (-1.5, 2.3)
	6.4 (3.5, 9.3)

2価ワクチンのCIN1～3に対する有効性(スコットランド)

- Scottish Colposcopy Screening Program (SCSP) に参加した、2008年～2012年に20-21歳となる女性106,052人を対象にコルポスコピーデータを解析した。
- ワクチン未接種者と比較して、3回接種している者では明らかにCIN1-3が減少していた。

各誕生年ごとのワクチン接種率

CIN1, 2, 3の減少効果

Cohort year	3 Doses (%)
1988	0.03
1989	0.15
1990	13.67
1991	59.24
1992	74.08

Table 2. Unadjusted and adjusted estimates of the relative risk of CIN 1, 2 and 3 by number of vaccinations

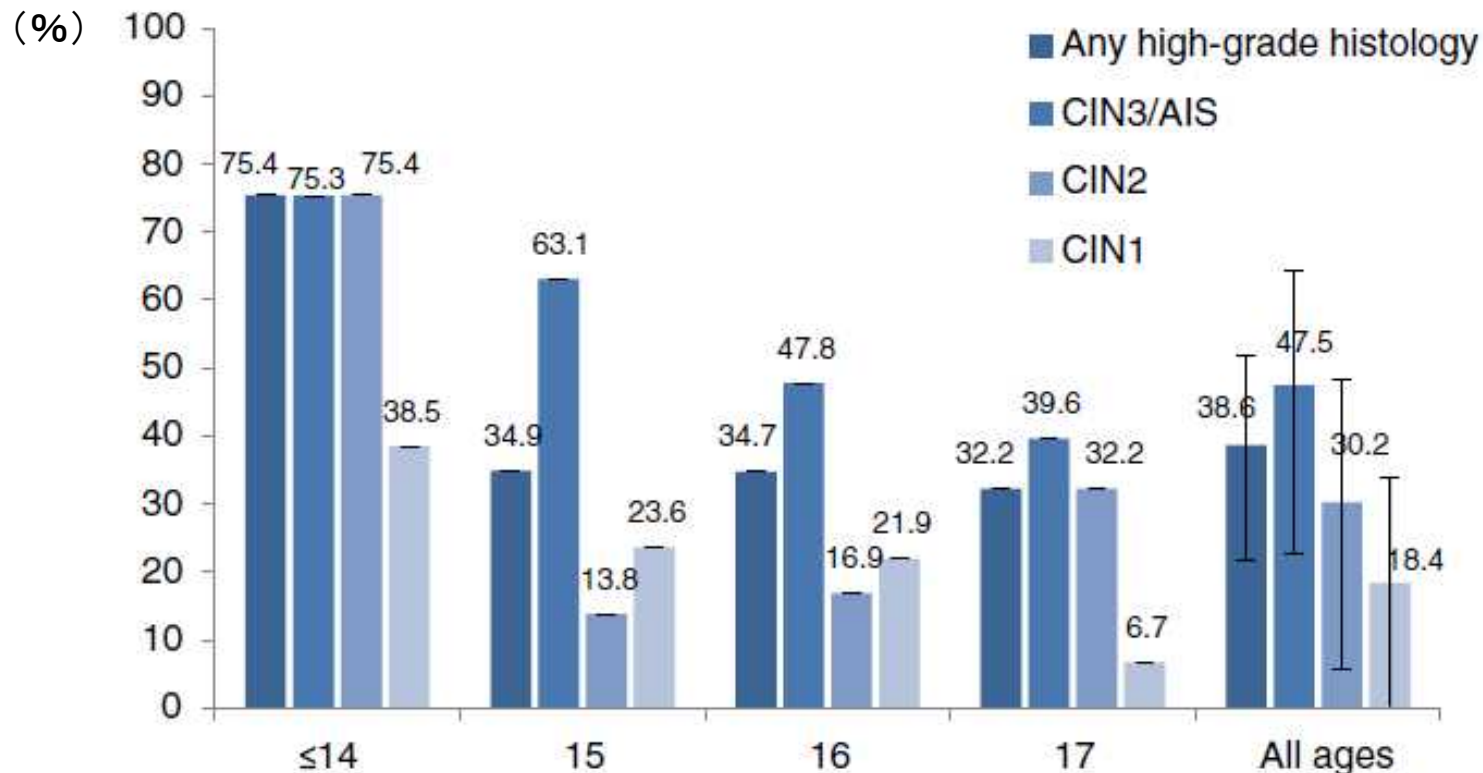
	Unadjusted estimates			Adjusted ^a estimates				Unadjusted estimates			Adjusted ^a estimates				Unadjusted estimates			Adjusted ^a estimates		
	RR	95% CI	P-value	RR	95% CI	P-value		RR	95% CI	P-value	RR	95% CI	P-value		RR	95% CI	P-value	RR	95% CI	P-value
CIN 1							CIN 2													
Unvaccinated	1			1				1			1				1			1		
1 Dose	1.33	0.81, 2.18	0.253	0.98	0.59, 1.63	0.9491		1.31	0.8, 2.15	0.277	1.03	0.62, 1.71	0.9182		1.89	1.2, 2.97	0.0061	1.42	0.89, 2.28	0.1445
2 Doses	0.9	0.59, 1.37	0.632	0.65	0.42, 1.01	0.0557		1.05	0.71, 1.55	0.8	0.81	0.54, 1.22	0.3203		1.03	0.67, 1.58	0.9064	0.77	0.49, 1.21	0.25
3 Doses	1	0.87, 1.16	0.962	0.71	0.58, 0.87	0.0008		0.64	0.54, 0.77	<0.0001	0.5	0.40, 0.63	<0.0001		0.59	0.48, 0.72	<0.0001	0.45	0.35, 0.58	<0.0001
1988	1	—		1	—						1	—						1	—	
1989	1	0.89, 1.13	0.9531	0.86	0.76, 0.97	0.0184		1.01	0.9, 1.14	0.872	0.86	0.76, 0.97	0.0167		0.95	0.84, 1.09	0.489	0.84	0.73, 0.96	0.0098
1990	1.18	1.04, 1.34	0.0112	0.93	0.81, 1.07	0.2852		0.95	0.83, 1.09	0.479	0.78	0.67, 0.90	0.0005		1.01	0.87, 1.16	0.923	0.89	0.76, 1.04	0.1488
1991	1.18	1.01, 1.38	0.0379	0.82	0.67, 1.01	0.061		0.89	0.75, 1.06	0.189	0.74	0.59, 0.91	0.0052		0.94	0.78, 1.13	0.508	0.86	0.68, 1.08	0.2034
1992	1.3	1.03, 1.66	0.0306	0.66	0.50, 0.89	0.0059		0.98	0.75, 1.28	0.902	0.58	0.42, 0.79	0.0006		0.78	0.57, 1.08	0.139	0.49	0.34, 0.71	0.0002

出典: Pollock KG et al. BJC 2014; 111: 1824-1830.

HPVワクチンのCINに対する有効性(オーストラリア)

- 2007年にHPVワクチンを公的プログラムに導入したオーストラリアにおいて、HPVワクチンの子宮頸部病変に対する有効性を評価した研究を実施した。
- 解析の対象は、2007年時点で17歳以下であってワクチン接種歴と子宮頸がん検診歴が明らかであった、非接種者14,085人と接種者24,871人の合計38,956人。
- HPVワクチンを3回接種した者は、ワクチンを1回も接種したことが無い者と比較した場合、CIN3/AIS(高度異形成・上皮内がん/上皮内腺がん)の病変の発症リスクを47.5%減少させた。また、CIN3/AISに対する有効性は、接種時年齢が若い者ほど高かった。

ワクチンの接種時年齢毎のHPVワクチンの子宮頸部病変に対する有効性について



(接種時年齢:歳)

出典: Gertig DM et al. BMC Med. 2013 Oct 22;11:227.

HPVワクチンのCIN3/AISに対する有効性(デンマーク)

- 2009年にHPVワクチンを公的プログラムとして導入したデンマークにおいて、HPVワクチンの子宮頸部病変に対する有効性を評価した全国全数疫学研究を実施した。
- 解析の対象は、1997年～2011年に診断された子宮頸がん症例5,927例と、1997年～2012年に診断されたCIN3/AIS(高度異形成・上皮内がん/上皮内腺がん)症例55,168例。
- 公的プログラムが導入された2009年以降においては、12-17歳、18-20歳でのCIN3/AISの有意な減少が認められた。

年齢階級別のCIN3/AISの推計年間変化率について

Age groups	2005–2008			2009–2012		
	EAPC (%)	(95 % CI)	<i>p</i> value	EAPC (%)	(95 % CI)	<i>p</i> value
CIN3						
12–17	112.1	(19.6 to 332.9)	<0.01	–55.0	(–78.1 to –20.0)	<0.01
18–20	35.1	(29.6 to 40.9)	<0.01	–12.0	(–20.7 to –2.4)	0.02
21–24	17.3	(13.3 to 21.4)	<0.01	0.9	(–5.2 to 7.4)	0.78
25–34	5.0	(3.1 to 6.9)	<0.01	–2.0	(–4.2 to 0.1)	0.07
35–44	8.3	(5.2 to 11.4)	<0.01	–1.5	(–6.8 to 4.1)	0.60
≥45	14.8	(6.3 to 24.1)	<0.01	4.7	(–1.4 to 11.2)	0.13
AIS						
12–17	NA	NA	NA	–63.7	(–92.4 to –2.1)	0.045
18–20	–15.1	(–60.7 to 76.1)	0.66	–47.5	(–77.4 to 3.1)	0.06
21–24	–4.0	(–26.2 to 24.9)	0.76	–3.7	(–20.9 to 17.2)	0.70
25–34	9.2	(–4.7 to 25.2)	0.20	3.8	(–6.3 to 14.9)	0.48
35–44	15.0	(–7.1 to 42.8)	0.20	8.2	(–2.1 to 19.6)	0.12
≥45	24.8	(–4.2 to 64.1)	0.10	13.1	(–3.4 to 33.1)	0.13

HPVワクチンの効果に関する推計

(厚生労働省健康局健康課予防接種室による)

HPVワクチンが子宮頸がんを予防する効果

現在の子宮頸がん罹患率は、検診による予防効果は反映しており、ワクチンの効果は反映していないものと仮定した。また、HPVワクチンの予防効果は、接種後長期間維持されるものとし、集団免疫や交差免疫は考慮していない。

- 我が国の、子宮頸がんの、ほぼ100%がHPV陽性¹であり、50-70%がHPV-16/18陽性¹であるとされている。
- HPV-16, 18によるCIN2+を予防する効果として、子宮頸がん予防ワクチンにおける有効性は、90%以上と報告されている¹⁻³。
- 以上より子宮頸がん予防ワクチンの子宮頸がんを予防する効果については
 - 子宮頸がんの50%がHPV-16/18陽性であると考えた場合
 $0.5 \times 0.90 = 0.45$ 45%
 - 子宮頸がんの70%がHPV-16/18陽性であると考えた場合
 $0.7 \times 0.90 = 0.63$ 63%
- また、HPVのタイプを問わず、CIN2+を予防する効果としては、64.9%と報告されている⁴。

ここでは子宮頸がんワクチンの子宮頸がんを予防する効果として45-65 (%)とする。

1. 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). 国立感染症研究所.
2. FUTURE II Study Group.. [N Engl J Med](#). 2007; 356: 1915-27.
3. Paavonen J et al. *Lancet*. 2009; 374: 301-14.
4. Lehtinen M et al. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 89-99.

生涯累積罹患リスクをもとにした推計

- 最新(2012年)の子宮頸がん生涯累積罹患リスクは、1.322% (76人に1人)とされている*。
- HPVワクチンを接種した場合に子宮頸がん罹患を避けられる確率は、
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が45%である場合
 $0.01322 \times 0.45 = 0.00595$ 0.60% (約170人に1人)
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が65%である場合
 $0.01322 \times 0.65 = 0.00859$ 0.86% (約117人に1人)
- HPVワクチンの有効性として、子宮頸がん予防ワクチン接種したもののうち117人から170人に1人が子宮頸がん罹患を回避できる、と期待される。
- 生涯罹患率 1.322% = 10万人あたり1,322人なので、
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が45%である場合
 $1322 \times 0.45 = 595$ 人
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が65%である場合
 $1322 \times 0.65 = 859$ 人
- HPVワクチンの有効性として、子宮頸がん予防ワクチン接種により、10万人あたり859～595人 が子宮頸がん罹患を回避できる、と期待される。

※ 国立がん研究センター がん情報サービス http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/index.html

※※ 現在の子宮頸がん罹患率は、検診による予防効果は反映しており、ワクチンの効果は反映していないものと仮定した。また、HPVワクチンの予防効果は、接種後長期間維持されるものとし、集団免疫や交差免疫は考慮していない。

生涯累積死亡リスクをもとにした推計

- 最新(2014年)の子宮頸がん生涯累積死亡リスクは0.321%(312人に1人)とされている*。
- HPVワクチンを接種した場合に子宮頸がん死亡を避けられる確率は、
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が45%である場合
 $0.00321 \times 0.45 = 0.0014445$ 0.14%
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が65%である場合
 $0.00321 \times 0.65 = 0.0020865$ 0.20%
- HPVワクチンの有効性として、累積子宮頸がん死亡率を約0.3%から約0.2%程度に下げることが期待される。
- 累積死亡率 0.321% = 10万人あたり321人なので、
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が45%である場合
 $321 \times 0.45 = 144$ 人
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が65%である場合
 $321 \times 0.65 = 209$ 人
- HPVワクチンの有効性として、子宮頸がん予防ワクチン接種により、10万人あたり209~144人が子宮頸がん死亡を回避できる、と期待される。

※ 国立がん研究センター がん情報サービス http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/index.html

※※ 現在の子宮頸がん罹患率は、検診による予防効果は反映しており、ワクチンの効果は反映していないものと仮定した。また、HPVワクチンの予防効果は、接種後長期間維持されるものとし、集団免疫や交差免疫は考慮していない。