

子宮頸がん予防ワクチンの有効性について

厚生労働省結核感染症課

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。
- 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。
- 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。

2. 子宮頸がん予防ワクチンの効果について

- 子宮頸がん予防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。

3. 子宮頸がん予防ワクチン導入のインパクト

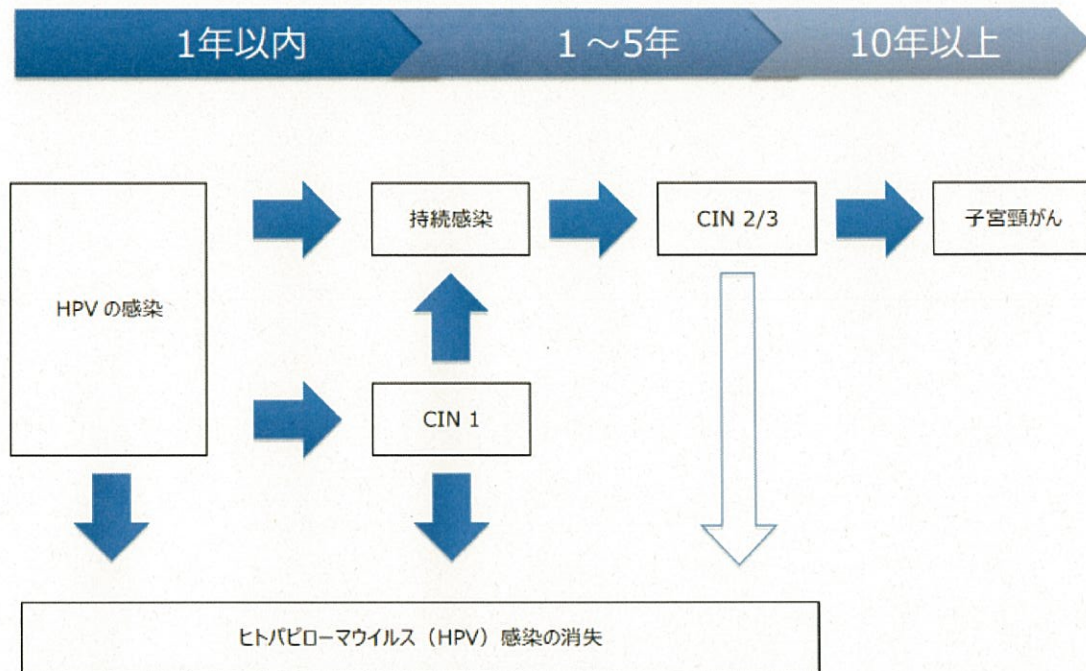
- 海外の疫学調査では、子宮頸がん予防ワクチン導入により、導入前後で、HPV 感染症の頻度が実際に減少したとする報告がある。
- 海外における、数理モデルによる推計では、子宮頸がん予防ワクチンの導入により、子宮頸がんによる罹患、子宮頸がんによる死亡を、ともに 70%-80%程度減少させるとされている。

4. 我が国における、子宮頸がん予防ワクチン導入による効果の推計

- 子宮頸がん予防ワクチン投与により、累積子宮頸がん罹患率を約 1%から約 0.5%程度に下げることができる。
- 子宮頸がん予防ワクチンの国内での販売開始以降、予防接種により回避することができた子宮頸がん罹患患者数は 13,000 人-20,000 人と推計される。
- 現在までの予防接種により回避することができた子宮頸がんによる死者数は 3,600 人-5,600 人と推計される。

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

(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、子宮頸がんを発展する可能性がある。

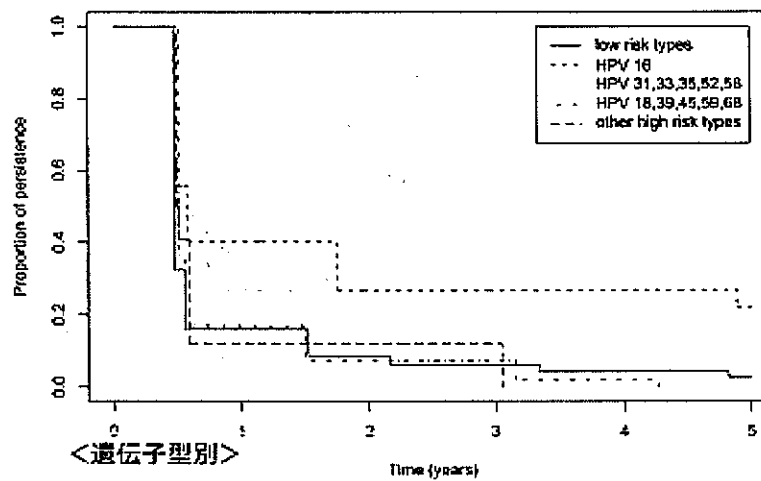
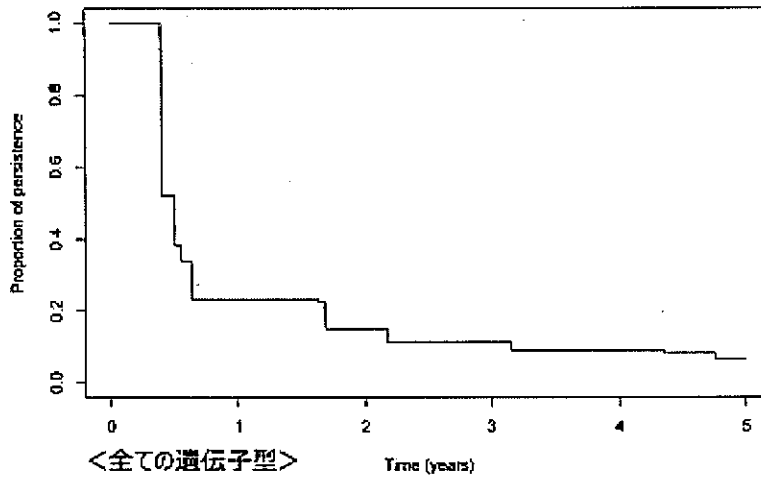
出典:

CDC, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventive-Diseases 12th 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。



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がんへの累積(10年)発症率

	上皮内がん以上	浸潤がん
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、骨盤壁又は膈壁の下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(推定値)

- ・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
	HPV	HPV	
	(遺伝子型問わず)	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、16型及び18型に対する有効性

Luらは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	0.1 (0.03, 0.38)

CIN1+: CIN1以上の病変

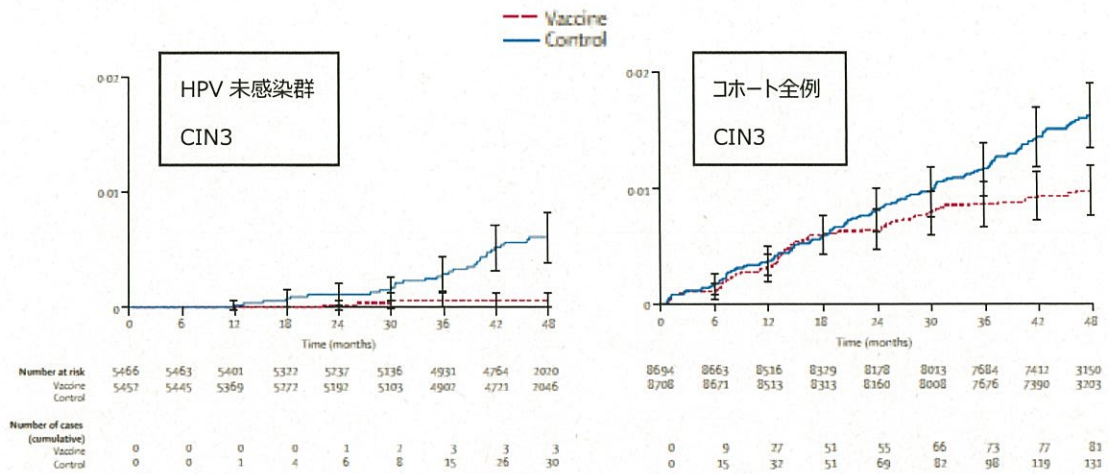
CIN2+: CIN2以上の病変

※子宮頸がん患者における16、18型のHPV保有割合は、50～70%程度と報告されている。

出典:Lu et al. Efficacy and Safety of prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Disease among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. BMC Infectious Disease 2011, 11:13

(2) CIN3 以上の病変に対する有効性

Matti Lehtinenらは、15歳-25歳の女性が含まれる国際的なコホートを解析した結果、子宮頸がん予防ワクチン接種によりCIN3の病変についても有意に減少させることを示した。



出典: Matti Lehtinen, Jorma Paavonen et al, Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia:4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial; Lancet Oncol 2012; 13: 89-99

(3) 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。

海外臨床試験の結果において、HPV-16及びHPV-18に対するGMTは1回目の接種から7ヶ月目にピークに達し、以後18ヶ月目からはプラトーに達し9.4年(113ヶ月)まで維持された。また、113ヶ月目時点でHPV-16及びHPV-18のいずれも、GMTは自然感染による抗体価の10倍以上であり、抗体陽性率はそれぞれ100%を維持した。

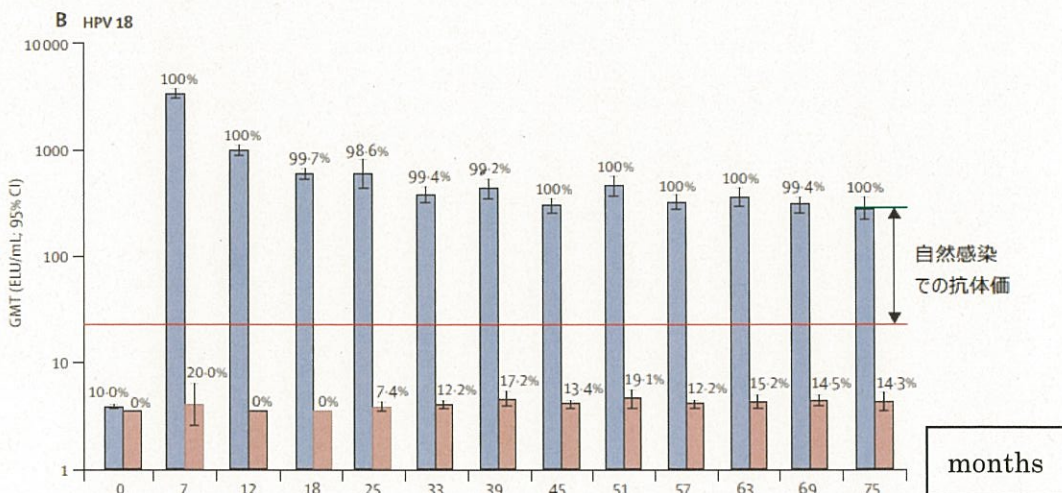
- ・ ガーダシル：初回接種後少なくとも6年間の持続が確認されている。

16-26歳の女性を対象としたFUTURE II試験(海外)のフォローアップ試験の中間報告(初回接種後からの期間 中央値:6.7年、最大値:8.4年)において、主要評価項目であるHPV16及び18型に関連したCIN2/3、AIS又は子宮頸がんの発生はなかった。本報告において、本剤の予防効果は、初回接種後少なくとも6年間持続することが示された

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。



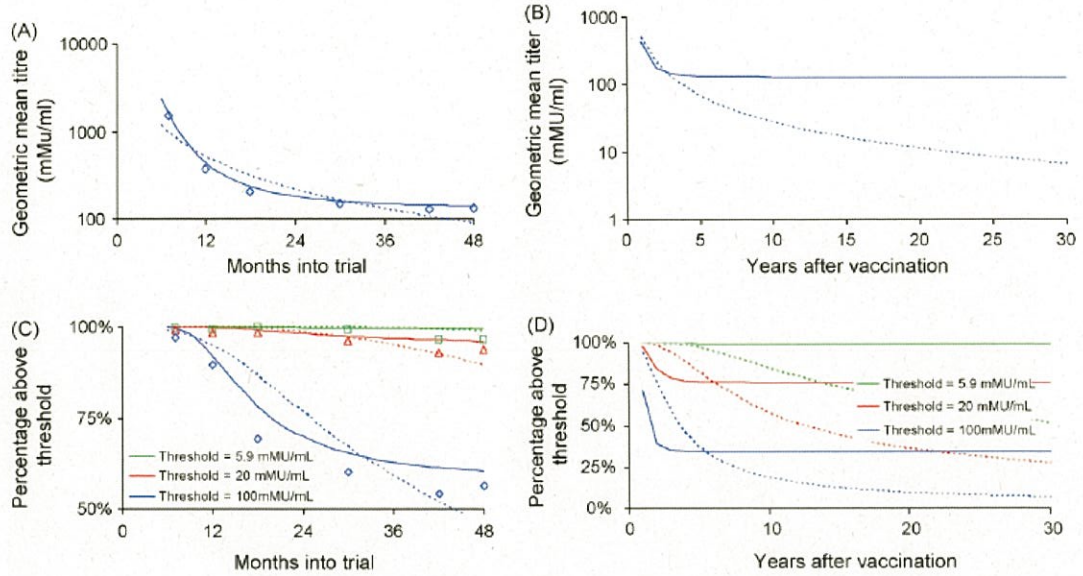
青: ワクチン投与群

赤: プラセボ投与群

出典: Romanowski et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus(HPV)-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine: analysis of a randomized placebo-controlled trial up to 6.4 years. Lancet 2009;374:1975-85

(ウ) 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、20~30 年間に渡る抗体価の持続が推定されている。

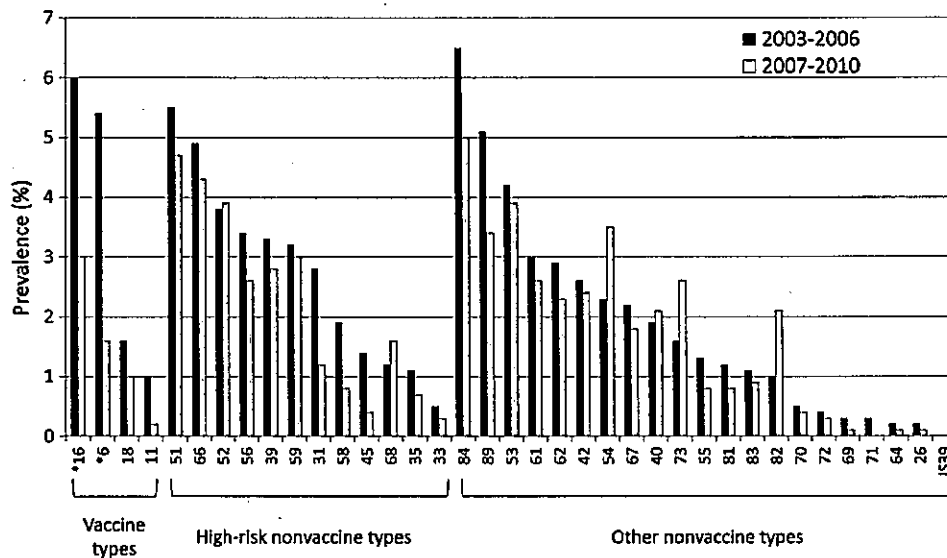


出典: Fraser et al. Modeling long-term antibody response of a human papillomavirus(HPV) virus-like particle(VLP) type 16 prophylactic vaccine. Vaccine 25(2007)4324-4333

3. 子宮頸がん予防ワクチン導入のインパクト

(ア) 子宮頸がん予防ワクチン導入による HPV 感染率の推移

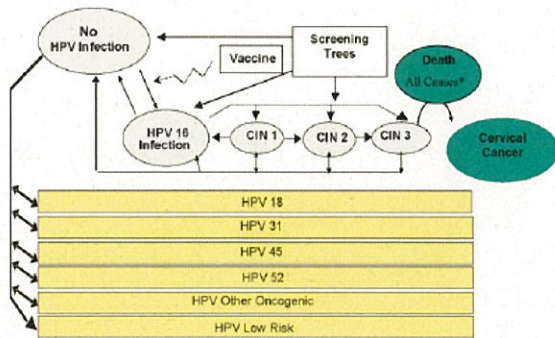
子宮頸がん予防ワクチンを 2006 年に導入した米国では、国内のサーベイランスシステムを通じて、ワクチン導入前時期（2003 年-2006 年）とワクチン導入後時期（2007 年-2010 年）に収集したサンプルを比較し、HPV 感染症の有病率が有意に下がっていることを示している。



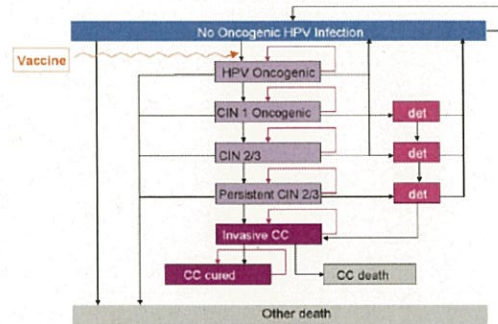
出典: Lauri E. Markowitz, Susan Hariri, et al; Reduction in Human Papillomavirus (HPV) Prevalence Among Young Women Following HPV Vaccine Introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010; J Infect Dis. 2013 Aug 1;208(3):385-93.

(イ) 子宮頸がん予防ワクチン導入によるインパクトの各種推計

子宮頸がん予防ワクチン導入のインパクトの推計は簡潔モデルと詳細モデルがある。



詳細モデル



簡潔モデル

各国におけるワクチン導入のインパクトの推計の主なものは下記の通りである。

	英国		カナダ		台湾		イタリア	
	詳細モデル	簡潔モデル	詳細モデル	簡潔モデル	詳細モデル	簡潔モデル	詳細モデル	簡潔モデル
子宮頸癌罹患患者数								
ワクチンを導入した場合	630	565	495	468	657	538	500	489
ワクチンなしの場合	2636	2441	1678	1643	2308	1888	1097	1959
減少率 (%)	76.1	76.9	70.5	71.5	71.5	71.5	76.2	75
子宮頸癌による死者数								
ワクチンを導入した場合	335	214	180	176	298	198	232	205
ワクチンなしの場合	1404	941	628	620	1066	696	995	825
減少率 (%)	76.2	77.3	71.4	71.7	72	71.6	76.7	75.2

出典: Donna Debickia, Nicole Ferko, et al; Comparison of detailed and succinct cohort modelling approaches in a multi-regional evaluation of cervical cancer vaccination; Vaccine 26S (2008) F16-F28

4. 子宮頸がん予防ワクチンの効果に関する推計（厚生労働省結核感染症課による）

ワクチン、検診の効果発現までにかかる時間及び子宮頸がん予防ワクチンが導入されて間もないことを考慮し、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。

・子宮頸がん予防ワクチンが子宮頸がんを予防する効果

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 による持続感染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¹⁾²⁾とされている。

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

$$0.5 \times 0.90 = 0.45 \quad 45\%$$

-子宮頸がんの 70%が HPV-16/18 陽性であると考えた場合

$$0.7 \times 0.90 = 0.63 \quad 63\%$$

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。

・生涯罹患率をもとにした推計

現在の累積子宮頸がん罹患率（子宮頸がん生涯罹患率）は約 1%（83 人に 1 人）とされている³⁾。ここでは 1%として推計する

子宮頸がん予防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

-子宮頸がんワクチンの子宮頸がんを予防する効果が 45%である場合

$$0.01 \times 0.45 = 0.0045 \quad 0.45\% \text{ (約 220 人に 1 人)}$$

-子宮頸がんワクチンの子宮頸がんを予防する効果が 65%である場合

$$0.01 \times 0.65 = 0.0065 \quad 0.65\% \text{ (約 150 人に 1 人)}$$

子宮頸がん予防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 150 人から 220 人に 1 人が子宮頸がん罹患を回避できる、と推計される。

つまり、子宮頸がん予防ワクチン投与により、累積子宮頸がん罹患率を約 1%から約 0.5%程度に下げることができる。

・現在までに予防できた罹患

現在までに子宮頸がん予防ワクチンの出荷数は約 900 万本 (資料 1、2、当日提示資料) である。

仮に、全ての被接種者が 3 回の接種を受けていた場合、約 300 万人が 3 回の接種を受けることができたと考えられる。現在までの接種本数で予防できた子宮頸がんの罹患患者数については

-子宮頸がんワクチンの子宮頸がんを予防する効果が 45%である場合

$$300 \text{ 万} \times 0.0045 = 13500 \text{ 人}$$

-子宮頸がんワクチンの子宮頸がんを予防する効果が 65%である場合

$$300 \text{ 万} \times 0.0065 = 19500 \text{ 人}$$

であり、13,000 人-20,000 人と推計される。

・子宮頸がんの死亡

がんの統計'12、地域がん登録における生存率 (2000-2002 年診断例) によれば、子宮頸部のがんにおける 5 年相対生存率は 72.2%とされている⁴⁾。ここから、子宮頸がんによる死亡率を 28%と推定する。現在までの接種本数で予防できた子宮頸がんによる死亡者数については

-現在までに予防できた罹患患者数が 13,000 人の場合

$$13000 \times 0.28 = 3640 \text{ 人}$$

-現在までに予防できた罹患患者数が 20,000 人の場合

$$20000 \times 0.28 = 5600 \text{ 人}$$

であり、3,600 人-5,600 人と推計される。

参考資料:

- 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) Donna Debickia, Nicole Ferkoa, et al; Comparison of detailed and succinct cohort modelling approaches in a multi-regional evaluation of cervical cancer vaccination; Vaccine 26S (2008) F16-F28
- 3) 国立がん研究センターがん対策情報センター
- 4) がんの統計'12