

平成26年4月17日
東京国際フォーラム
日本産婦人科学会総会
専攻医教育プログラム4

HPVワクチン

藤田保健衛生大学

産婦人科学教室

藤井多久磨

第66回 日本産科婦人科学会学術講演会 利益相反状態の開示

筆頭演者名 : 藤井 多久磨

所属: 藤田保健衛生大学産婦人科

今回の演題に関して開示すべき利益相反状態は以下のとおりです。

内容

講演料など

企業名

MSD株式会社

ハイリスクHPV

International Agency for Research on Cancer (IARC)⁽²⁾

リスクとなる候補23種類のHPVを分類

Group1 Carcinogenic:16,18,31,33,35,39,45,51,52,52,56,58,59

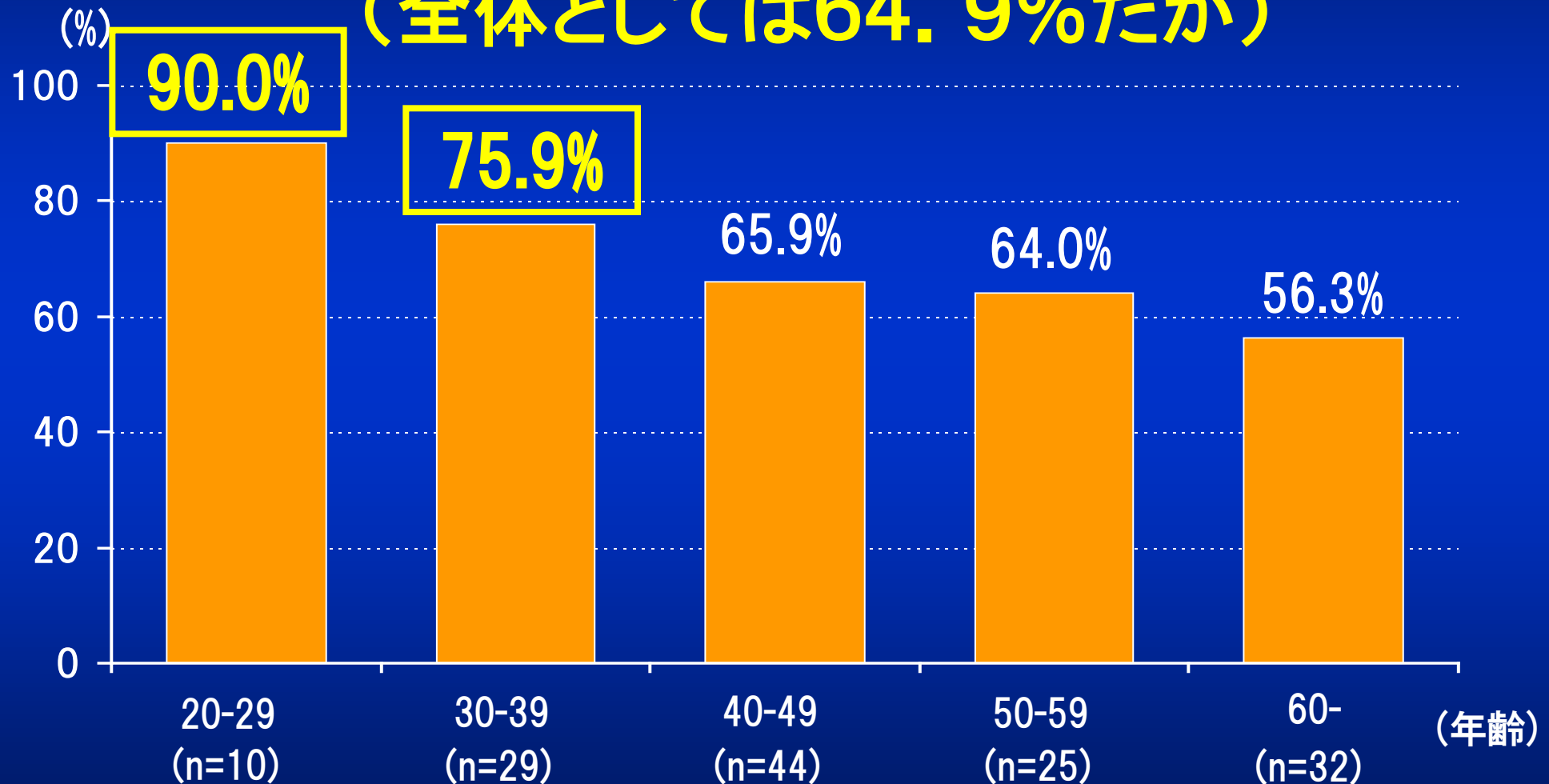
Group2A probably carcinogenic: 68

Group2B possibly carcinogenic: 26,53,64,66,67,69,70,73,82

(1) van Hamont D, J Clin Microbiol,44,3122,2006,

(2) Schiffman M, Infect agents and Cancer,4:8, 2009

日本人子宮頸がん患者における年齢別 HPV16/18の感染頻度 (全体としては64.9%だが)



HPV感染が引き起こす 腫瘍性変化についての最近の研究結果

- ・ HPVのDNAは通常、6－18ヶ月（中央値 約8ヶ月）で検出できなくなる
- ・ 治療が必要な「前がん病変」への進展がHPV16型の持続感染（3－5年）で40%のリスクがある
- ・ 細胞診による検診ではHPV18型感染による「前がん病変」が見つけにくい

(Lancet 890,370, 2007)

HPVワクチンの有効性

4価HPVワクチン接種プログラムによる重要な知見

- ・ **HPV感染率の減少**

- HPV6/11/16/18の感染率低下(18-24歳女性;オーストラリア)
- HPV6/11/16/18の感染率低下(13-19歳女性;アメリカ)

- ・ **尖圭コンジローマの減少**

- 尖圭コンジローマ発生率低下(21歳未満女性;オーストラリア)など

- ・ **前がん病変発症率の減少**

- CIN2,CIN3/AIS発症率の減少(HPVワクチン接種者;オーストラリア)
- CIN3,CIN2/3,異形成以上の病変発症率が減少(HPVワクチン接種プログラム対象コホート;デンマーク)
- CIN2+発症率の減少(21-24歳女性;アメリカコネチカット州)

- ・ **子宮頸がん発症率・死亡率の減少**

- 未報告

前がん病変(CIN2)に対する予防効果

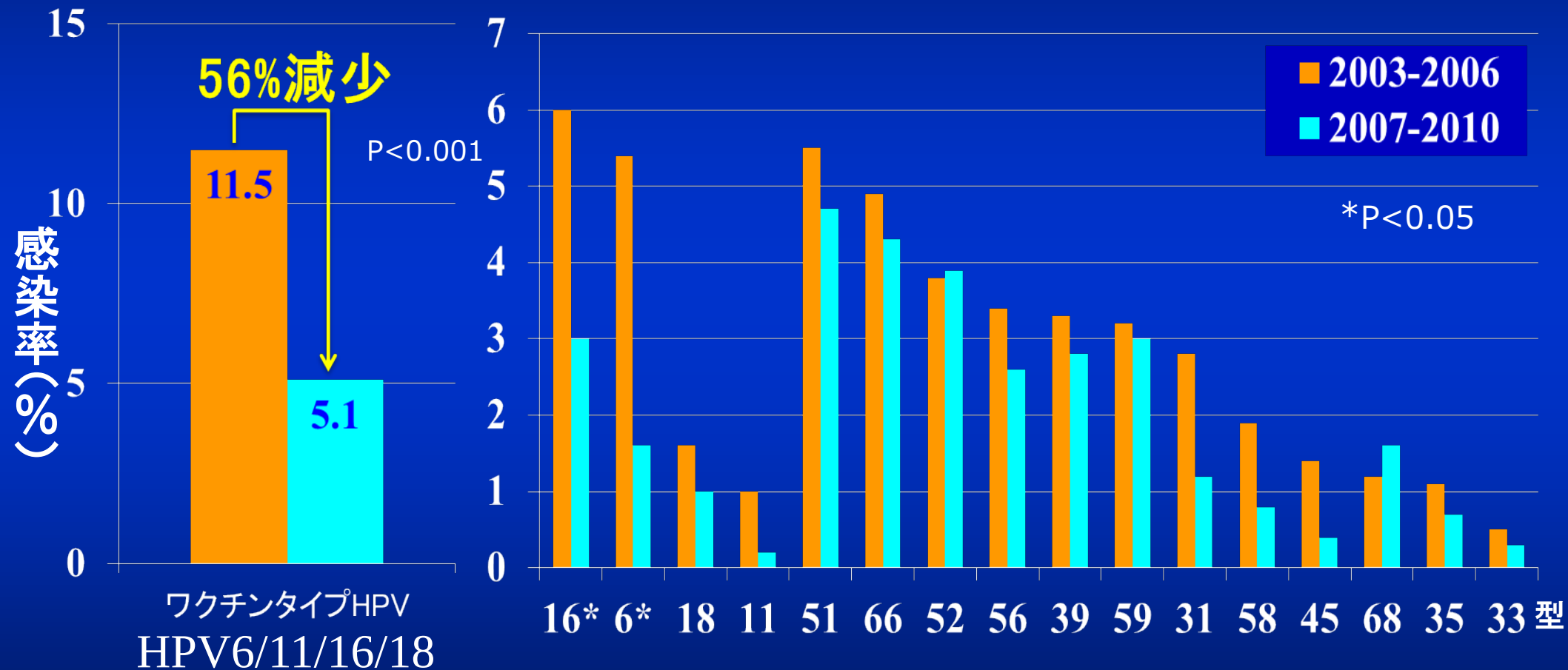
ワクチンがカバーするウイルスタイプ(HPV16, 18)によるもの

対象 (16ー26歳女性)	ワクチン接種群 発症数/母数	対照群 発症数/母数	ワクチンの有効性 (95% CI)
ワクチン3回接種完了し、14 のHPV型に未感染女性の集 団 【学童女性を想定】	0/4616	45/4680	100% (91.4 to 100)
ワクチンを1回以上接種した HPV既感染女性を含む集団 【全ての女性を想定】	79/8562	168/8598	53.0% (38.2 to 64.5)

ワクチンはHPVに感染する前に接種することが重要

14のHPV型: HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59

HPVワクチン導入前後のHPV感染率変化 (14-19歳女性:アメリカ)



● 2010年HPVワクチン接種率: 32%(3回接種; 13-17歳)

HPVワクチン接種※によりCIN2+の発症リスクが減少 (オーストラリア)

2007年の 年齢	コントロール	細胞診異常		CIN2+	
		発症数	オッズ比 (95% CI)	発症数	オッズ比 (95% CI)
11-14歳	1410	129	0.60 (0.45-0.80)	6	0.71 (0.19-2.66)
15-18歳	15367	1461	0.64 (0.59-0.69)	59	0.43 (0.31-0.62)
19-22歳	4188	314	0.70 (0.61-0.79)	29	0.47 (0.32-0.70)
23-27歳	2022	109	0.72 (0.59-0.88)	25	0.95 (0.63-1.45)
All ages	22987	2013	0.66 (0.62-0.70)	119	0.54 (0.43-0.67)

※3回接種完了者

Crowe E. et. al. BMJ. 2014 Mar 4;348:g1458.

HPVワクチン接種により子宮頸部異形成のリスクが減少；検診受診者（デンマーク）

ワクチン接種と未接種群での比較

出生コホート (ワクチン接種率)	異形成以上の病変		CIN 2/3		CIN3	
	ハザード比 (95% CI)	P	ハザード比 (95% CI)	P	ハザード比 (95% CI)	P
1989-1990 (14.3%)	0.75 (0.66 - 0.86)	< 0.001	0.85 (0.65 - 1.11)	0.23	0.75 (0.52 - 1.09)	0.13
1991-1992 (26.7%)	0.64 (0.53 - 0.77)	< 0.001	0.77 (0.51 - 1.16)	0.21	0.88 (0.49 - 1.58)	0.67
1993-1994 (88.1%)	0.47 (0.34 - 0.65)	< 0.001	0.33 (0.13 - 0.83)	0.02	0.25 (0.07 - 0.90)	0.03
1995-1996 (89.8%)	0.63 (0.25 - 1.61)	0.34	—	—	—	—
1997-1999 (86.0%)	—	—	—	—	—	—

4価ワクチン予防効果の持続性

対象	被験者数	フォロー 期間	予防効果の確認
16-26歳女性 (FUTURE II)	1724例	8.4年	HPV16及び18型に関連した CIN2/3、AISまたは子宮頸がん の発生なし
24-45歳女性 (FUTURE III)	684例	6年	HPV6/11/16/18型に関連した CIN1/2/3、AIS、尖圭コンジロー マの発生なし
9-15歳男女	女兒 246例	8年	HPV6/11/16/18型に関連した 疾患の発生なし

長期フォローデータの中間報告では、ガーダシル接種群において
HPV6/11/16/18関連の疾患は発症していない(プロトコール遵守群)

ガーダシル®添付文書 2013年6月(第4版)、インタビューフォームより

2価ワクチン予防効果の持続性

対象	被験者数	フォロー 期間	予防効果の確認
15-25歳女性 (HPV-023試験)	437例	9.4年	HPV6/11/16/18型に関連した疾患の発生なし

長期フォローデータの中間報告では、サーバリックス接種群において
HPV16/18関連の疾患は発症していない

HPV感染予防ワクチン接種が推奨されている年齢の国際比較

年齢	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
アメリカ																		
イギリス																		
フランス																		
ドイツ																		
イタリア				キャッチアップ接種は地域により異なる														
オランダ																		
スイス																		
スペイン																		
ポルトガル																		
オーストラリア																		
ニュージーランド																		
マレーシア																		
日本(ガイドライン)																		
日本(定期接種)																		



優先接種対象



キャッチアップ接種対象

HPVワクチン公費助成実施国（58カ国）



平成26年3月現在

日本産科婦人科学会

「産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編」

HPV ワクチン接種の対象は？

Answer: **最も推奨される10-14歳の女性に接種する**
次に推奨される15-26歳の女性に接種する

優先接種対象

キャッチアップ
接種対象



2製品のHPVに対する感染予防ワクチンから選択

ガーダシル: HPV6, 11, 16, 18型の感染予防、MSD

サーバリックス: HPV16, 18型の感染予防、ジャパンワクチン)

子宮頸がんのワクチンによる予防

● 公費助成によるHPV感染予防ワクチン

『子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業』

- ー 平成22年度より実施
- ー 中学1年生～高校1年生の女子が対象（原則）
- ー 2製品のHPV感染予防ワクチンから選択
 - ガーダシル: HPV6, 11, 16、18感染を予防、MSD
 - サーバリックス: HPV16、18感染を予防、ジャパンワクチン

● 定期接種

平成25年度より実施

平成25年6月より積極的な接種推奨の中止

接種スケジュール

- ・ 接種回数

- 3回

- ・ 接種間隔

- 4価ワクチン:0,2,6ヶ月

- ・ 許容範囲:0,1-3,4-8ヶ月

- ・ その他の報告 ① 0,2,12ヶ月

- ② 0,3,9ヶ月

- ③ 0,6,12ヶ月

- 2価ワクチン:0,1,6ヶ月

- ・ 許容範囲:0, 1-2, 5-12ヶ月

JID, 208,1325,2013, J Women's Health, 19,1441,2010,
ガーダシル添付文書4版、2013年6月改定、サーバリックス添付文書7版、2013年6月改定
予防接種に関するQ&A集 2013年版、日本ワクチン産業協会編、PP145

日本におけるHPV感染予防ワクチン導入 における効果の推計

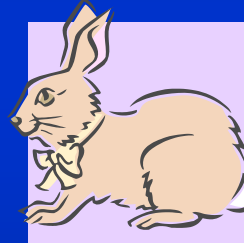
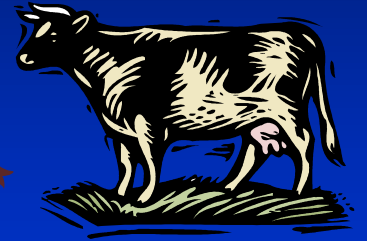
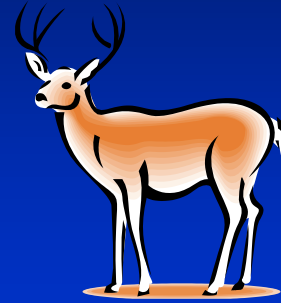
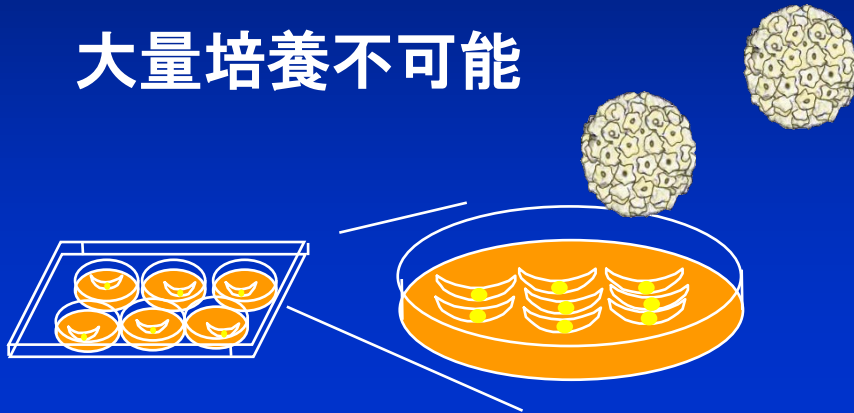
- ・ 子宮頸がん予防ワクチン投与により、累積子宮頸がん罹患率を約1%から約0.5%程度に下げることができる
- ・ 子宮頸がん予防ワクチンの国内での販売開始以降、予防接種により回避することができた子宮頸がん罹患患者数は13,000人-20,000人、死者数は3,600-5,600人と推計される

HPVワクチンの安全性

ワクチンが簡単に作れない理由

種特異性

大量培養不可能



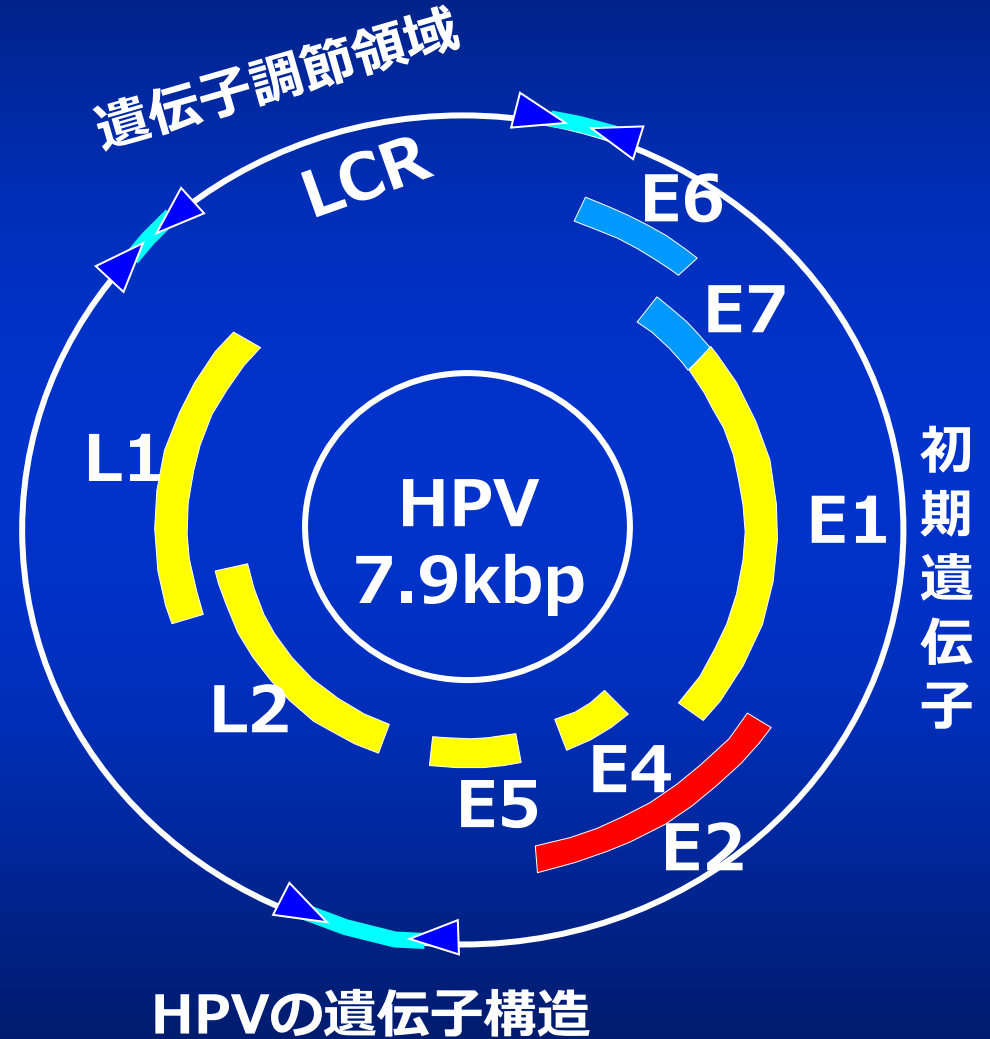
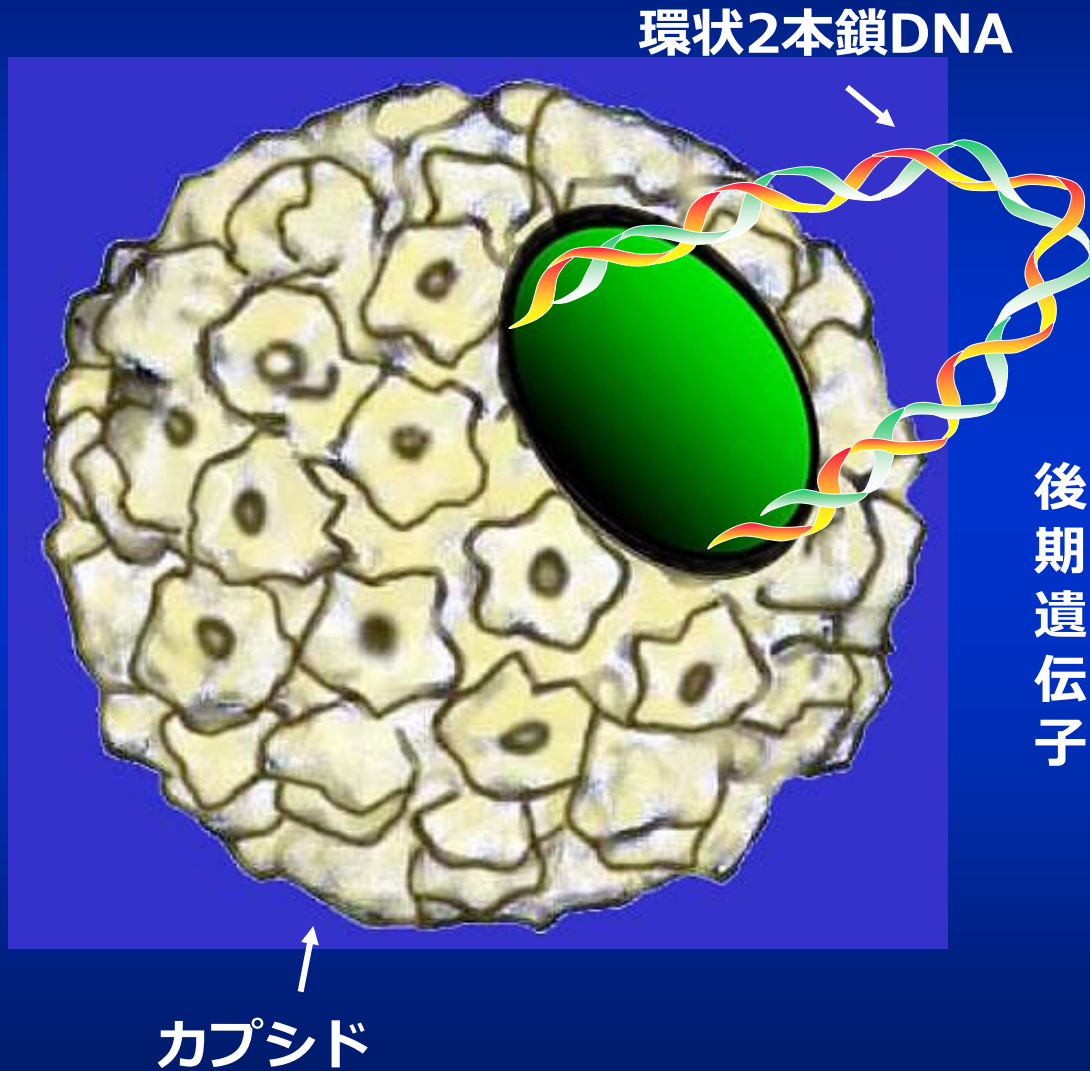
高度な分子生物学的遺伝子組み換え技術
とアジュバント添加

値段が高い

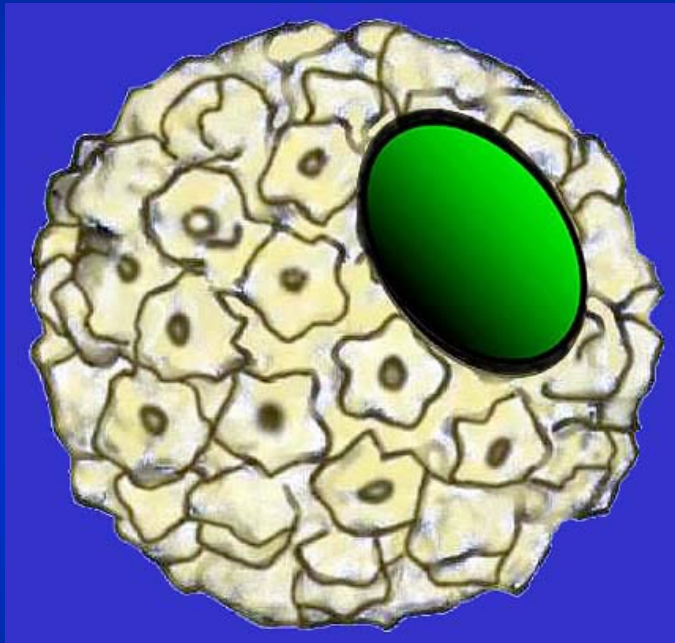
副反応？

動物実験が困難

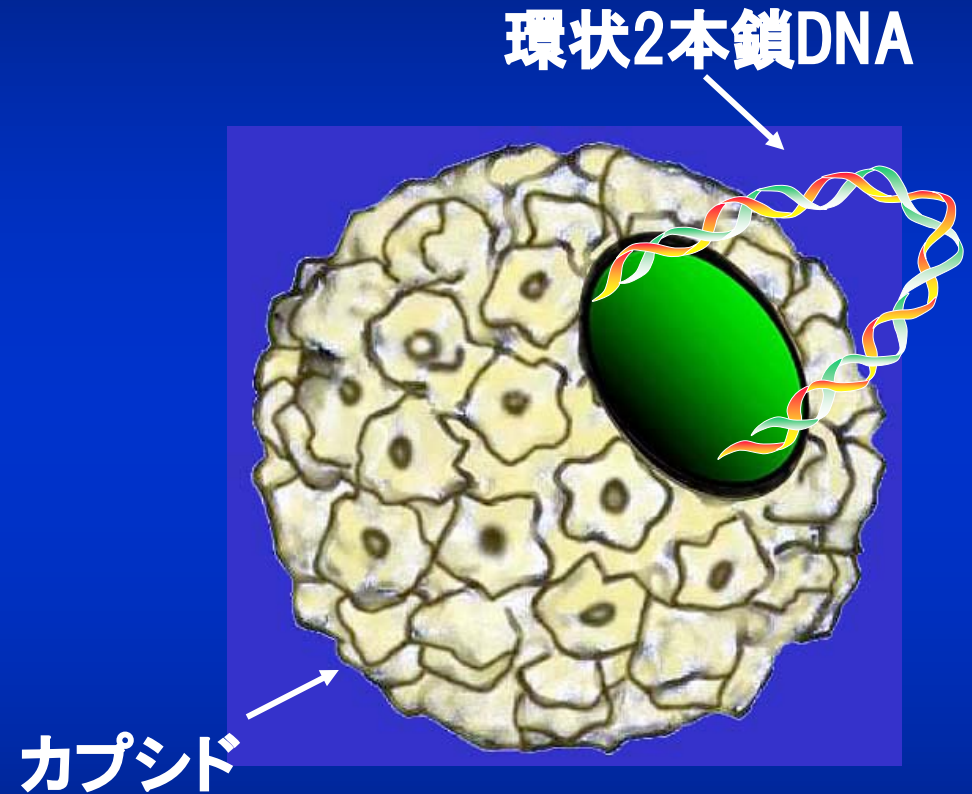
パピローマウイルスの構造



HPVワクチン接種では、感染しない



ウイルス様粒子(ワクチン)



自然界に存在するHPV

HPVワクチン接種後の重篤な副反応報告 4カ国比較:10万接種当たりの副反応報告頻度

副反応				
全ての報告	26.1	53.9	103.6	22.3
重篤な報告	6.1	3.3	31.8	1.3
個別の副反応(例)	(重篤のみ)	(重篤のみ)	(重篤＋軽症)	(重篤のみ)
局所反応	0.09	0.2	10.9	0.03
失神	0.6	0.4	8.4	0.3
過敏症反応	0.3	0.2	-	-
アナフィラキシー	0.2	0.03	1.1	0.04
ギラン・バレー症候群	0.1	0.1	0.08	-
横断性脊髄炎	0	0.04	-	-
静脈血栓症	0	0.2	-	-
複合性局所疼痛症候群 (CRPS)	0.1	-	0.1	-
死亡	0.01	0.1	0.03	-
接種部位以外の広範な疼痛	1.1	0.1	0.6	0.1
合計ワクチン接種数	約890万	約2,300万	約600万	約700万

HPVワクチン接種後における 重篤な副反応報告の状況(平成25年9月30日まで)

	サーバリックス (件)	ガーダシル (件)	2剤合計 (件)	発生率 (10万接種対)
失神・意識レベルの低下	59	26	85	0.9
発熱	67	9	76	0.9
過敏症(アレルギー障害)	28	3	31	0.3
アナフィラキシー	16	5	21	0.2
四肢痛	15	5	20	0.2
筋力低下	13	4	17	0.2
注射による四肢の運動低下	14	0	14	0.2
関節痛	10	4	14	0.2
CRPS	8	5	13	0.1
痙攣	7	5	12	0.1

CRPS:複合性局所疼痛症候群

医療機関報告と企業報告の合計

平成25年度第6回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会資料より

HPVワクチンのリスク

国内で報告されたHPVワクチン接種後の重篤な副反応

報告疾患	頻度
アナフィラキシー	10万接種あたり0.2件
ギラン・バレー症候群	10万接種あたり0.06件
複合性局所疼痛症候群(CRPS)	10万接種あたり0.1件
接種部位以外の広範な疼痛	10万接種あたり1.1件

※副反応報告は因果関係を問わずに収集している
※診断名は報告医によるもの

HPVワクチンの安全性に関するステートメント

2014年3月12日

GACS has not found any safety issue that would alter any of the current recommendations for the use of the vaccine.

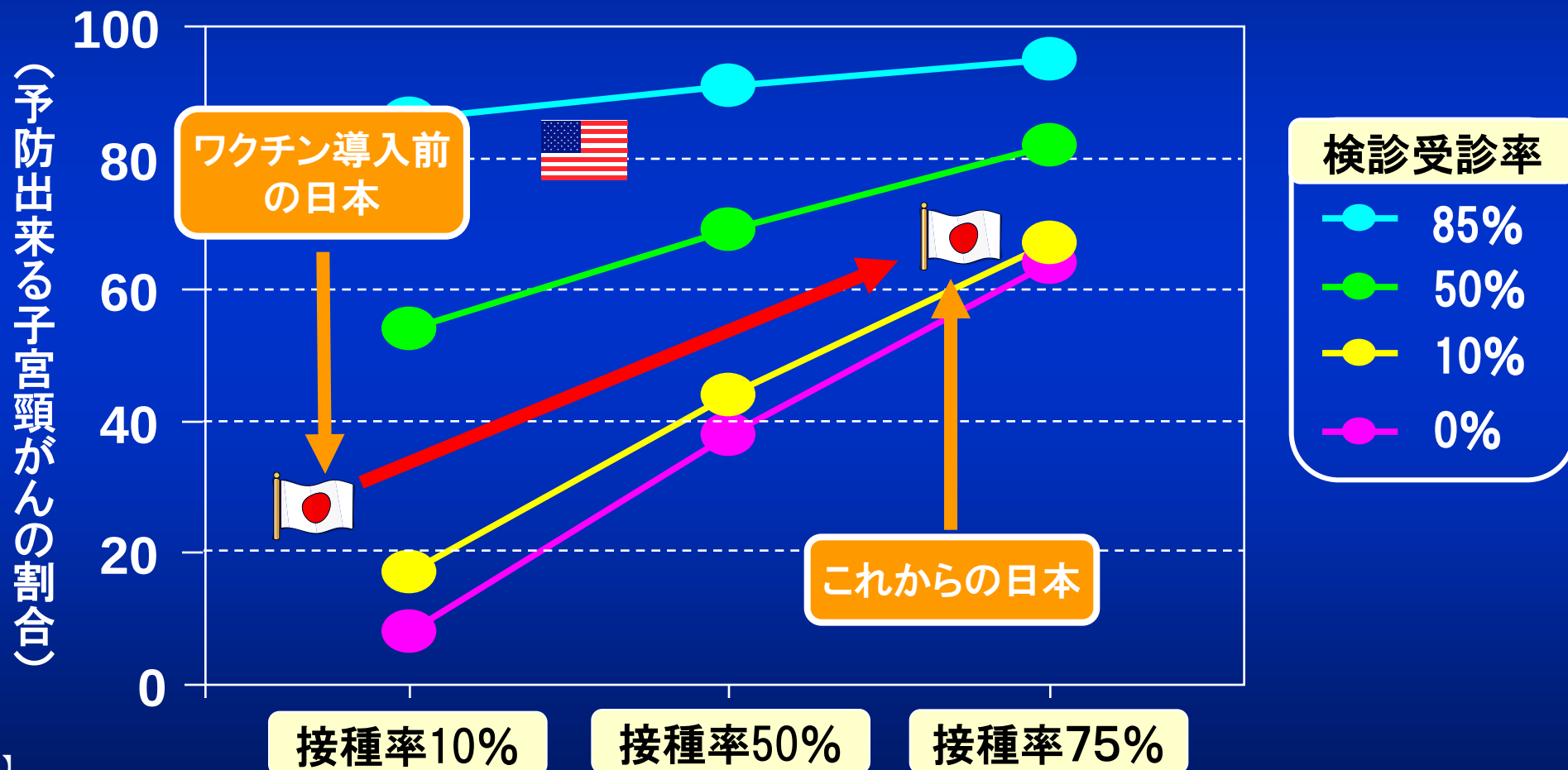
GACS: the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, an expert clinical and scientific advisory body ,was established by WHO

[http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS Statement HPV 12 Mar 2014.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS%20Statement%20HPV%2012%20Mar%202014.pdf)

定期接種の積極的勧奨の中止とその後の議論の概要

- ・ ワクチンと副反応の因果関係の究明
 - ・ 痛みの頻度の調査
 - ・ 痛みに対する診療を受けられる体制の整備
-
- ・ 海外においてはワクチン安全性への懸念とは捉えられていない
 - ・ 機能的な身体症状（心身の反応）の可能性があり、患者と医療者の症状に対する意識のすりあわせが重要である
 - ・ 安心して接種が受けられるようにかかりつけ医等なじみのある医療環境での接種が望ましい

検診とHPVワクチンによって 防ぐことが可能な子宮頸がんの割合



【前提条件】

- ・ HPVワクチンによって 75% の子宮頸癌がカバーできる
- ・ 質の高い検診プログラムが実施される

公衆衛生上の取り組みとしての 予防接種

20世紀の偉大な10大公衆衛生業績 (米国疾病管理予防センター)

1) 予防接種

- 2) 車の安全性向上
- 3) 労働安全性の向上
- 4) 伝染病予防・対策
- 5) 心筋梗塞・脳梗塞死亡率の減少

- 6) 食物安全性の向上
- 7) 母子保健の向上
- 8) 避妊など家族計画
- 9) フッ素入り水道水の普及
- 10) 煙草の有害性の周知

MMWR 1999;48(50) P1141-1147

- ワクチンは生物医学と公衆衛生の最も偉大な業績の一つ
- すべての年齢層におけるワクチン接種率を高める努力が、全体的な公衆衛生への恩恵をもたらす。

子宮頸がんを予防するには

子宮頸がんの1次予防

予防ワクチン

思春期における性を含めた生活指導

9歳

12歳

子宮頸がんの2次予防

効率のよいスクリーニング
(検診)

ハイリスク患者の抽出

16歳

28歳

48歳

感染

子宮