

# 子宮頸がん予防ワクチン（HPV ワクチン）接種の手引き

## 1. 子宮頸がん予防ワクチン（HPV ワクチン）の効能・効果

2010年2月末日現在、わが国で承認されている子宮頸がん予防ワクチン(HPV ワクチン)は、2価 HPV ワクチン（グラクソ・スミスクライン：サーバリックス）のみである。4価 HPV ワクチン（万有：ガーダシル）は、承認申請中である。したがって、現在のところ使用できるのは2価 HPV ワクチンだけであるが、4価 HPV ワクチンについては相違点などを米国添付文書に基づいて記載する。今後、国内で4価 HPV ワクチンが承認された場合には、必要に応じて記載の変更を行う予定である。

2価 HPV ワクチンは、HPV16型、18型に起因する子宮頸癌（扁平上皮癌、腺癌）およびその前駆病変を予防するワクチンである。投与対象は10歳以上の女性である。高齢者に対しては慎重な投与が必要である。

4価 HPV ワクチンは、HPV6型、11型、16型、18型に起因する下記疾患を予防するワクチンである（国内未承認薬。米国添付文書より抜粋）。<sup>1)</sup>

- ・ 子宮頸癌、外陰癌、膣癌 およびその前駆病変
- ・ 尖圭コンジローマ

いずれの HPV ワクチンも発癌性 HPV のうち HPV16型および18型の感染を予防するが、他のタイプの発癌性 HPV の感染予防効果に関する臨床試験データは十分ではない。予防効果の持続期間は確立されていないが、臨床試験で6.4年間は十分な抗体価の持続が確認されている<sup>2)</sup>。また、推計学的には20年以上抗体価が持続するという報告がある<sup>3)</sup>。

## 2. 接種推奨対象

### 1) 第一の接種推奨対象：11～14歳の女兒

HPV は主に性行為によって感染するが、初回性交後短期間で感染するリスクが高いため、ワクチン接種は初回性交前に行われるのが理想である。したがって、HPV ワクチンの優先接種対象を決めるにあたり、若年者における安全性や抗体価のデータ<sup>4、5、6)</sup>、初回性交年齢に関するデータ<sup>5)</sup>などを総合的に考慮した。

9～15歳の女性を対象とした海外および国内の臨床試験により、安全性と、高い抗体価が得られることが証明されている<sup>5、6)</sup>。

年齢別の性交経験率に関する調査は国内でもいくつか行われているが、中学3年生までは概ね10%以下であるのに対して、高校生になると20%以上に増加する傾向が見られる<sup>7)</sup>。したがって、性交経験者が増加する前の中学生までに HPV ワクチンを接種することが効率が良いため、11～14歳の女兒を第一の接種対象として推奨する。

## 2) 第二の接種推奨対象 15歳から45歳までの女性

15歳以上の女性に対しても、HPV ワクチン接種は推奨される。上述のように、HPV は主に性行為で感染するため、15歳以上であっても性交経験のない女性は全面的に HPV ワクチンの利益が得られる。また、すでに性交経験のある女性においては、ワクチンに含まれるいずれかの HPV 型に感染している可能性はあるものの、ワクチンに含まれる未感染の HPV 型による疾患の予防効果が得られる<sup>8, 9, 10)</sup>。わが国の臨床試験で 20~25 歳の一般女性において、HPV16 型あるいは HPV18 型のいずれかの型が感染していた頻度は 10%であった<sup>11)</sup>。また、HPV に感染したとしても多くの場合は細胞性免疫により排除されるため<sup>12, 13)</sup>、次の感染予防という観点から接種意義は十分あると考えられる。海外の臨床試験では 45 歳までの女性に対して有効性が示されており、また、55 歳までの女性に対する安全性と抗体価の上昇が確認されている<sup>10)</sup>。因みにオーストラリアでは 2 価 HPV ワクチンは 45 歳までの女性に対して接種が承認されている。

一方、医療経済学的な検討では、本邦における子宮頸がん検診受診状況、子宮頸がんならびに前駆病変の発生数、およびこれらに要する治療費、疾患にともなう労働損失、QOL の向上を考慮した費用効果分析により、45 歳までの女性はワクチン接種により恩恵を受けると見積られている<sup>14)</sup>。

以上より、過去にワクチン接種を受けていない 15 歳から 45 歳までの女性を第二の接種対象として推奨する。

### 3. 用法・用量、接種スケジュールなど

2 価 HPV ワクチンは、1 回接種量が 0.5 ml で、合計 3 回接種する。使用に当たり、接種前に十分振り混ぜたのち、上腕三角筋部に接種する。2 回目および 3 回目の接種は、それぞれ初回接種後 1 ヶ月および 6 ヶ月である。他の薬剤とは混合しないこと。

接種間隔が既定のスケジュールを変更せざるをえない場合は以下の通りとする。初回と 2 回目のワクチン接種の間には最低 4 週間の間隔を置く。2 回目と 3 回目のワクチン接種の間には最低 16 週間の間隔を置く。

4 価 HPV ワクチンは、1 回接種量が 0.5ml で、合計 3 回筋肉内に接種する。2 回目および 3 回目の接種は、それぞれ初回接種後 2 ヶ月および 6 ヶ月である。1 年以内に 3 回の接種を終了する。2 回目接種は 1 回目接種から少なくとも 1 ヶ月以上、3 回目接種は 2 回目から少なくとも 3 ヶ月間隔を置いて接種する<sup>1)</sup>。

2 価 HPV ワクチンにおいては 10 歳未満の女兒に対するワクチン接種は認可されていない (4 価 HPV ワクチンも 9 歳未満は認可されていない<sup>1)</sup>)。また、明らかに発熱している者、重篤な急性疾患にかかっている者、本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者、その他予防接種を行うことが不適当な状態にある者については接種を行わない。

なお、ワクチン接種前に HPV DNA 検査や HPV 抗体のスクリーニングを行う必要はない。一方、ワクチン接種後にも子宮頸がん検診は引き続き行うことが必要である。

### 4. 特別な状況における接種

#### 1) 他のワクチン製剤との接種間隔

使用添付書では、生ワクチンの接種を受けたものは、通常、27 日以上間隔をおくこと、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常 6 日以上間隔をおいて本剤を接種すること、とされている。

## 2) 細胞診に異常所見または HPV 感染がみられる女性への接種

細胞診異常、HPV 陽性、尖圭コンジローマの既往のある女性への接種については、HPV ワクチンに含まれる全ての型に感染している可能性は低いため<sup>11, 15)</sup>、感染していない HPV 型による疾患の予防の目的としてワクチン接種は十分意義があると考えられる。もし、HPV ワクチンに含まれる HPV に感染していたとしても、副反応が増強したり、病変が進行することはない。

しかしながら、ワクチンが既存の HPV 感染や子宮頸部病変に対しては治療効果がないことを被接種者に事前に説明しておく必要がある。

## 3) 妊婦、産婦への接種

臨床試験においては、妊婦に接種した場合でも自然流産、奇形の発生率は、対照群、あるいは自然発生群と比較して有意な違いは見られていない<sup>15)</sup>。しかし、現在のところデータが十分ではないため、妊婦または妊娠している可能性のある女性への接種は妊娠終了まで延期することが望ましい。接種がはじまっている妊婦については分娩終了後まで待って残りの接種を行う。ワクチン接種後に妊娠が判明した場合に人工妊娠中絶をする必要はない。

## 4) 授乳婦への接種

授乳婦への接種については安全性が確立していないので、ワクチン接種の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ接種する。

なお、米国の添付書においては接種可能とされている<sup>1)</sup>。

## 5) 免疫不全患者への接種

過去に免疫不全の診断がなされている者および先天性免疫不全症の近親者がいる女性は、健康状態および体質を勘案し、接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種する。

# 5. ワクチン接種前後における注意事項

## 1) 被接種者に対する予診票での同意の取得

ワクチン接種を受ける女性に対しては、接種前に説明書に記載のある事項、とくにワクチン接種によって通常起こり得る反応および稀に生じる重い副反応、ならびに救済制度について十分に説明し、理解を求める。その上で、ワクチン接種の同意の有無を予診票で確認する。接種者は予診票の同意欄に被接種者（未成年者などでは保護者）からサインを得た上で接種を行う。

## 2) ワクチン成分に対する過敏症またはアレルギー

ワクチンの成分に対して過敏症を呈したことがある者には接種しない。

## 3) 応急治療の準備

ワクチン接種後にアナフィラキシーショックやけいれん等の重篤な副反応がみられた場合に応急治療ができるように、救急処置器材（血圧計、静脈路確保用品、輸液、エピネフリン・抗ヒスタミン薬・抗けいれん薬・副腎皮質ステロイド薬等の薬液、喉頭鏡、気管チューブ、蘇生バック等）を準備しておく。

## 4) ワクチン接種後の管理

ワクチン接種後に、とくに女兒においては失神発作（血管迷走神経性反応または血管拡張性失神）を起すことがある。ワクチン接種後の失神に伴う受傷を防止するため、立位での接種を避ける。ワクチン接種後は少なくとも 30 分間患者の経過を観察する。

接種部位を清潔に保ち、接種後 24 時間は過激な運動は避けるよう指導する。接種当日の入

浴は差し支えない。

接種後、局所の異常反応や体調の変化がみられた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう指導する。特に、接種後1週間は副反応の出現に注意する。

## 5) ワクチン接種後の副反応

国内臨床試験における副反応では、2価HPVワクチン(サーバリックス)接種後7日間に生じた局所の副反応は、疼痛99.0%、発赤88.2%、腫脹78.8%である。また、全身性の副反応は、疲労57.7%、筋肉痛45.3%、頭痛37.9%、胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)24.7%、関節痛20.3%、発疹5.6%、蕁麻疹2.6%である。上記の局所症状は大部分が軽度から中等度で、3回の接種スケジュール遵守率への影響はみられていない。また、上記の全身症状は接種回数が増加しても発現率の上昇は見られていない。<sup>11)</sup>

## 6. ワクチン接種後の女性に対する子宮頸がん検診

本ワクチン接種は、定期的な子宮頸がん検診に代わるものではない。ワクチン接種を行った女性も定期的な子宮頸がん検診を受けるべきである。

HPV16型および18型に起因する子宮頸がんは本邦では全体の約60~70%であり<sup>16, 17)</sup>、ワクチンの接種を受けた女性でも予防できないハイリスク型HPVに感染するリスクがある。また、性行動のある女性においては、ワクチン接種時にすでにHPV16型、あるいは18型に感染している可能性がある。ワクチン接種者は、被接種者に対し定期的な子宮頸がん検診受診の重要性を十分に説明する必要がある。

### 参考文献

- 1) 米国添付文書 GARDASIL 2009年6月改定
- 2) David PM et al.: Gyneol Oncol. 115 : (3 Suppl) S1-6, 2009
- 3) Keam SJ et al.: Drugs. 68:359-372, 2008
- 4) Block SL et al. Pediatrics. 118: 2135-2145, 2006
- 5) Pedersen et al.: J Adolescent Health. 40: 564-571, 2007
- 6) 神谷齊ほか: 小児科臨床. 62:2451-2460, 2009
- 7) 都性研: 2008年児童・生徒の性意識性行動調査
- 8) Garland SM et al. N Engl J Med 356: 1928-1943, 2007
- 9) FUTURE II study group. N Engl J Med 356: 1915-1927, 2007
- 10) Munoz N et al. Lancet 373: 1949-1957, 2009
- 11) Konno R et al.: Int J Gynecol Cancer. 19:905-911, 2009
- 12) Frazer IH: Nature Rev Immunol. 4:46-54, 2004
- 13) Brown DR et al.: J Infect Dis. 191: 182-192, 2005
- 14) 今野良、他.: 産婦治療 97: 530-542, 2008.
- 15) Paaavonen J et al.: Lancet. 374:301-314, 2009
- 16) Miura S et al.: Int. J. Cancer. 119: 2713-2715, 2006
- 17) Onuki M et al.: Cancer Sci. 100:1312-1316, 2009

### 日本産婦人科医会 [平成21・22年度]

#### (がん対策委員会)

委員長	岩成	治夫
副委員長	大村	峯夫
〃	平井	康夫
委員	小澤	信義
〃	鎌田	正晴
〃	児玉	省二
〃	今野	良寛
〃	寺本	勝樹
〃	中山	裕樹
〃	森本	紀道
アドバイザー	柏村	正衛
〃	坂田	壽樹
〃	竹下	茂樹

#### (がん部会)

副会長	竹村	秀雄
常務理事	鈴木	光明
〃	平原	史樹
理事	高田	茂樹
〃	東條	龍太郎
幹事	鈴木	俊治
〃	関根	憲憲
〃	永石	匡司