

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

分担研究報告書

子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究
子宮頸がんワクチンの有効性評価に係る子宮頸がん検診内症例対照研究
(子宮頸がん検診と子宮頸がんワクチン接種歴の記録照合に基づく)

研究分担者 原 めぐみ (佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野・准教授)
上田 豊 (大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学・助教)
榎本 隆之 (新潟大学医学部産婦人科・教授)
垣添 忠生 (日本対がん協会・会長)
喜多村祐里 (大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学・准教授)

研究協力者 打出 喜義 (浅ノ川総合病院部長産婦人科・教授)

研究代表者 祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学・教授)

研究要旨

子宮頸がんワクチン（HPV ワクチン）の有効性を評価するために、HPV ワクチン接種開始後、平成 25 年度から平成 29 年度の 5 年間に於ける 20～24 歳の子宮頸がん検診受診者（平成 2 年から平成 9 年生まれ）の細胞診の結果をもとに、異常ありを「症例」、生年と市町村をマッチした者を「対照」とし、HPV ワクチン接種記録と照合して接種歴を調べ、HPV ワクチン接種と子宮頸部前癌病変との関連を検討する計画を立てた。平成 27 年度に引き続き、全国の自治体と交渉を行った。平成 28 年 8 月末時点で 9 市より協力の承諾を得たことで、研究の基盤が確立した。平成 28 年 9 月より、実施体制の強化及び質の向上のため、日本医療研究開発機構研究費「HPV ワクチンの有効性と安全性の評価のため の大規模疫学研究（研究代表者：榎本隆之）」において実施することとなった。

A. 研究目的

わが国では、2 価ワクチンであるサーバリックスが 2009 年 12 月から、4 価ワクチンであるガーダシルが 2011 年 8 月から発売された。2010 年 11 月から子宮頸がん等ワクチン接種緊急対策推進事業が開始され、2013 年 4 月には定期予防接種となったが、持続的な疼痛がワクチン接種後にみられたという事例の報告を受けて、同 6 月には積極的な接種勧奨が一時的に差し控えられる

こととなった。今後の同ワクチンの在り方を検討するためには、安全性と有効性の両面を正しく評価することが重要である。そこで、同ワクチンの有効性を評価することを当研究の目的とした。

B. 研究方法

各市町村で、平成 25 年度から平成 29 年度に於ける 20～24 歳(平成 2 年から平成 9 年生まれ)の子宮頸がん検診受診者のうち、細

胞診で異常あり（ベセスダ判定：ASC-US以上）を「症例」（症例定義 1）とする。また、細胞診で異常なし（ベセスダ判定：NILM）の中から、生年と市町村が同一である対照者を受診日の近い順に 5 例を選び、対照リストを作成する。最終的には症例 1 人に対し対照 5 人を選定解析に使用する（マッチングによる対照の抽出）。これら作業は各自治体または対がん協会各県支部で行う。

これら対象者の HPV ワクチン接種歴の記録を市町村で照合し、ワクチンの種類、接種回数、接種日の情報を得る。HPV ワクチン接種記録のない者について転入の有無の照会を行い、平成 22 年度以降の転入の有無を確認（自治体内にて実施）。転入のある場合は問診で確認し、別に解析する。

市町村の接種記録との照合による接種歴と検診結果（細胞診結果）を連結可能匿名化した上で提供を受け、それぞれワクチン接種によるオッズ比(OR)を算出する。ワクチン有効率は $(1 - OR) \times 100$ (%) で算出する。細胞診で異常のあった症例について翌年以降、精密検査の結果を情報に追加し、症例 2（精密検査で異常あり）・対照 2（細胞診で異常なし）と定義し直し、ワクチン接種によるオッズ比(OR)、ワクチン有効率を算出する。

（倫理面への配慮）

当研究は、既に大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会の承認を得ている。当研究では匿名化されたデータのみを扱うが、それらデータの使用に関しては、対がん協会（各支部を含む）・各自治体・検診実施施設等で、ホームページやポスターを利用し

て研究案内を行い、被験者が拒否する機会を持てるように配慮している。

C. 研究結果

平成 28 年度は、全国の自治体から協力を得るために、個別に自治体への交渉を進めるとともに、全国政令市保健所長協議会にて、本研究の趣旨説明と協力依頼を行った。8 月末時点で佐賀市、福井市、金沢市、岡山市、高松市、三原市、尾道市、鹿児島市、福岡市の計 9 市から基本的な了解を得ることができた。さらに、全国に協力自治体の拡大が見込め、研究基盤が確立した。

平成 28 年 9 月より、実施体制の強化及び質の向上のため、本研究は、日本医療研究開発機構研究費「HPV ワクチンの有効性と安全性の評価のため の大規模疫学研究（研究代表者：榎本隆之）」において実施することとなった。

D. 考察

HPV ワクチンの接種割合を 40～70%、有意水準 5%、検出力 80%、症例：対照 = 1：3（除外者を加味して 1：5 で選定）、ワクチン有効率は CIN1 が 34% (OR=0.66)、CIN2 以上が 46% (OR=0.54) とすると、必要症例数は、CIN1 以上とした場合 280 人、CIN2 以上とした場合 140 人である。本研究で研究基盤が確立したことにより、今後、研究協力自治体の増加により症例数も増加することで、主要評価指標を CIN1 以上から CIN2 以上にすることができれば、研究の質の向上が期待できる。

E. 結論

子宮頸がん検診結果と HPV ワクチン接種

歴の照合による有効性評価のための研究基盤が確立した。実施体制の強化及び質の向上のため、日本医療研究開発機構研究費「HPV ワクチンの有効性と安全性の評価のため の大規模疫学研究（研究代表者：榎本隆之）」において実施することとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

