

H P V ワクチンの接種に係る医療従事者向けリーフレット 「医療従事者の方へ～H P V ワクチンの接種に当たって～」

参考資料

参考資料 1	HPVワクチンの安全性に関するエビデンス	P 3～
参考資料 2	HPVワクチンの有効性に関するエビデンス	P20～
参考資料 3	HPVワクチンの効果の持続性に関するエビデンス	P34～
参考資料 4	HPVワクチンの集団免疫効果に関するエビデンス	P38～
参考資料 5	HPVワクチンの効果に関する推計	P45～
参考資料 6	9 価HPVワクチンに関するエビデンス（安全性・有効性）	P49～
参考資料 7	ワクチンの交接種に関するエビデンス・諸外国の動向	P58～
参考資料 8	諸外国の動向	P65～
参考資料 9	HPVワクチンの積極的勧奨の再開に向けた議論の経緯	P67～
参考資料 10	HPVワクチン接種にかかる協力医療機関などによる支援体制のイメージ	P74～
参考資料 11	参考リンク集	P76～

HPVワクチンの安全性に関する エビデンス

米国におけるHPVワクチン市販後安全性評価 (2009-2015)

- 2009年1月～2015年12月の間に米国ワクチン有害事象報告システム (VAERS) に報告された、19,760件の4価HPVワクチン接種後の有害事象報告を解析した。
- 有害事象として、めまい、失神、注射部位の反応などが男女ともに報告されていた。報告は女性が60.2%、男性が17.2%、性別不明が22.6%で、94.2%が非重篤であった。
- 100万接種あたりの報告数は327件で、重篤なものは100万接種あたり19件だった。重篤なものとしては、頭痛、疲労、嘔気が報告されていた。
- **新たな又は予期せぬ安全性上の懸念や、4価HPVワクチンと臨床的に重要な有害事象の報告パターンは認められず、4価HPVワクチンの安全性プロファイルはこれまでに得られた臨床試験及び市販後の安全性データと一貫していた。**

Table 2

Most commonly reported adverse events^a following human papillomavirus quadrivalent vaccine (4vHPV), Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009–2015.

All 4vHPV reports	N (%)		N (%)
<i>Females</i>			
Non-serious	10,983	Serious ^b	911
Dizziness	1472 (13.4)	Headache	292 (32.1)
Syncope	1454 (13.2)	Fatigue	220 (24.2)
Headache	1083 (9.9)	Nausea	218 (23.9)
Nausea	987 (9.0)	Dizziness	208 (22.8)
Loss of consciousness	698 (6.4)	Pain	147 (16.1)
Reports where 4vHPV was given alone	N (%)		N (%)
Non-serious	7503	Serious ^b	708
Dizziness	871 (11.6)	Headache	206 (29.1)
Syncope	807 (10.8)	Fatigue	164 (23.2)
Headache	784 (10.5)	Nausea	153 (21.6)
Nausea	647 (8.6)	Dizziness	149 (21.1)
Inappropriate schedule of drug administration	557 (7.4)	Activities of daily living impaired	113 (16.0)
<i>Males</i>			
Non-serious	3202	Serious ^b	189
Dizziness	501 (15.7)	Headache	58 (30.7)
Syncope	457 (14.3)	Nausea	48 (25.4)
Injection site erythema	328 (10.2)	Pyrexia	46 (24.3)
Injection site swelling	280 (8.7)	Fatigue	39 (20.6)
Pallor	253 (7.9)	Vomiting	38 (20.1)
Reports where 4vHPV was given alone	N (%)		N (%)
Non-serious	1525	Serious ^b	118
Dizziness	220 (14.4)	Headache	33 (28.0)
Syncope	210 (13.8)	Nausea	24 (20.3)
Inappropriate schedule of drug administration	171 (11.2)	Pyrexia	24 (20.3)
Headache	133 (8.7)	Fatigue	21 (17.8)
Pyrexia	87 (5.7)	Vomiting	21 (17.8)

^a Based on Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Terms; a single report may be assigned more than one MedDRA Preferred Term (i.e., not mutually exclusive).

^b As defined in 21CFR600.80 [21].

米国におけるHPVワクチンと体位性頻脈症候群（POTS）の検討（2006-2015）

- 2006年6月～2015年8月に米国ワクチン有害事象報告システム（VAERS）に登録された、HPVワクチン（2、4、9価）接種後に生じたPOTSの報告を調査した。
- 上記の期間中、HPVワクチン接種後のVAERSへの報告は全部で40,735件あり、そのうちPOTSの診断基準を全て満たす報告は29件あり、27件（93.1%）が女性で、平均年齢は14歳だった。
- 報告された症状では、頭痛（75.9%）とめまい（72.4%）が多かった。
- 29件の中では、20件（68.9%）に既往症があり、慢性疲労（17.2%）、喘息（13.8%）、慢性頭痛（10.3%）が多かった。
- **HPVワクチン接種後のPOTSは約650万回の接種に1件と稀であり、HPVワクチンとPOTSを関連付ける安全性シグナルは検出されなかった。**

Table 3

Most frequent co-reported symptoms among postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) reports that fully met diagnostic criteria (n = 29) following human papillomavirus (HPV) vaccination, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2006–August 31, 2015

Symptom (MedDRA Preferred Term) ^a	N (%)
Headache	22 (75.9)
Dizziness	21 (72.4)
Syncope	15 (51.7)
Fatigue	13 (44.8)
Palpitations	13 (44.8)
Nausea	10 (34.5)
Weakness	10 (34.5)

Table 4

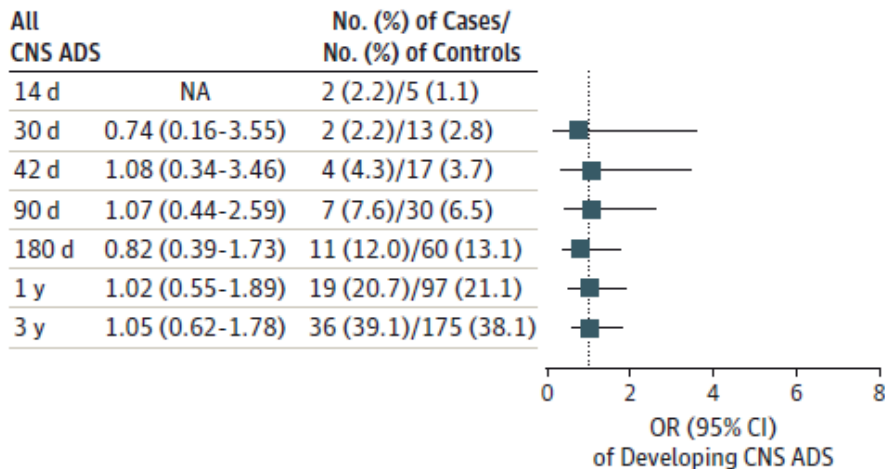
Most commonly reported pre-existing medical conditions among postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) reports that fully met diagnostic criteria (n = 29) following human papillomavirus (HPV) vaccination, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2006–August 31, 2015

Pre-existing medical conditions ^a	N (%)
Chronic fatigue	5 (17.2)
Asthma	4 (13.8)
Chronic headache	3 (10.3)
Epilepsy	2 (6.9)
Celiac disease	1 (3.4)
Connective tissue disorder	1 (3.4)
Complex regional pain syndrome	1 (3.4)
Vasovagal syncope	1 (3.4)

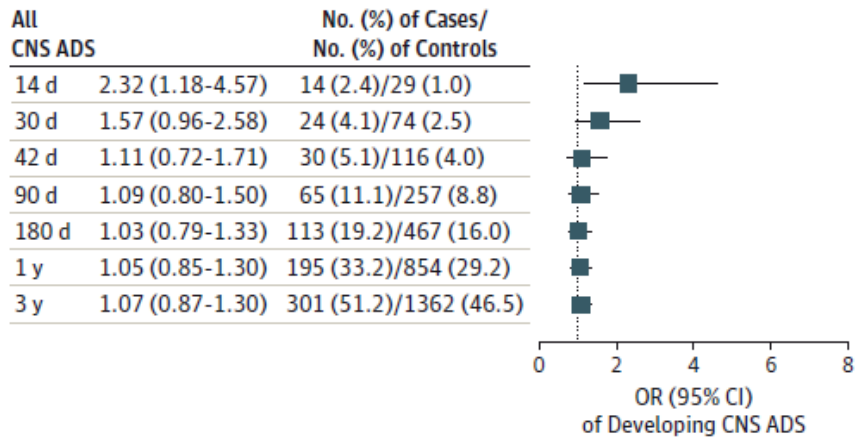
米国におけるワクチンと多発性硬化症、その他の中枢神経脱髄疾患発症リスクの評価 (2008~2011)

- 4価HPVワクチンおよびHBVワクチン接種後の多発性硬化症及びその他の中枢神経系脱髄疾患のリスクについて評価するため、米国で、2008年~2011年までの期間で9-26歳の女性を解析の対象として、nested case-control研究を行った。
- 92人の症例が抽出され、コントロールを459名として解析を行った。
- ワクチン接種と3年後の多発性硬化症及び他の中枢神経系脱髄疾患の発症に関連はなかった。50歳未満の方で、ワクチン接種後30日以内の発症率は高くなったが、リスクの短期的な上昇は、ワクチンが、もともと疾患のあった患者について臨床症状のない状態から発症への移行を加速させる可能性があることを示唆しているが、ワクチン政策の変更の必要はないことを支持している。

B HPV vaccine

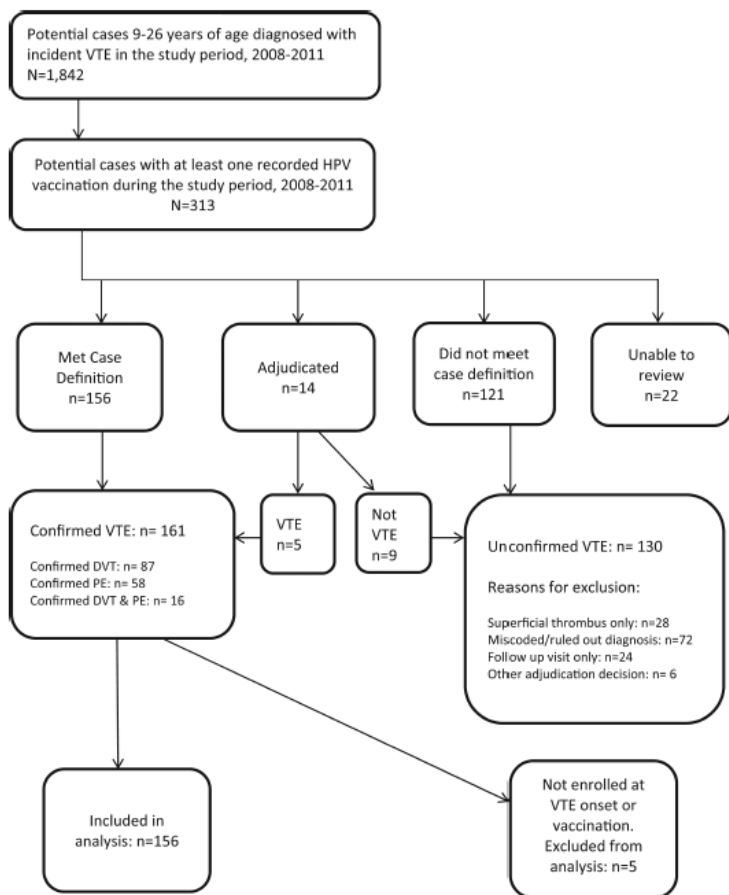


A Age <50 y



米国における4価HPVワクチンと静脈血栓塞栓症発症リスクの評価（2008～2011）

- 4価HPVワクチン接種後の静脈血栓塞栓症発症のリスク増加について評価するため、Vaccine Safety Datalinkにより、4価HPVワクチンを少なくとも1回接種し、2008-2011年の間に発症した静脈血栓塞栓症患者についてself-controlled case series解析を行った。ワクチン接種から1-60日までをリスク期間として、他の期間と比較した。
- 接種後1-7日でのリスク比は1.47（0.47-4.64）、1-60日では0.92（0.54-1.57）であり、リスクは増加していなかった。



	Exposure periods following HPV vaccination									
	1-7 days		1-14 days		1-28 days		1-42 days		1-60 days	
	Cases	IRR (95% CI)	Cases	IRR (95% CI)	Cases	IRR (95% CI)	Cases	IRR (95% CI)	Cases	IRR (95% CI)
Overall	3	1.47 (0.47-4.64)	4	0.97 (0.36-2.65)	6	0.72 (0.31-1.63)	10	0.80 (0.42-1.54)	16	0.92 (0.54-1.57)
Males	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Females	3	1.51 (0.48-4.76)	4	1.00 (0.37-2.71)	6	0.73 (0.32-1.68)	10	0.82 (0.43-1.58)	16	0.95 (0.55-1.62)
Ages 9-18	1	1.20 (0.16-8.71)	1	0.59 (0.08-4.27)	3	0.89 (0.28-2.87)	5	1.01 (0.40-2.55)	8	1.18 (0.55-2.52)
Ages 19-26	2	1.66 (0.40-6.81)	3	1.25 (0.39-3.99)	3	0.60 (0.19-1.92)	5	0.66 (0.26-1.66)	8	0.74 (0.35-1.58)
Contraceptive Use	1	0.86 (0.12-6.18)	1	0.42 (0.06-3.04)	2	0.41 (0.10-1.69)	6	0.85 (0.37-1.99)	11	1.16 (0.60-2.23)
No Contraceptive Use	2	2.44 (0.59-10.12)	3	1.84 (0.57-5.97)	4	1.21 (0.43-3.40)	4	0.78 (0.28-2.19)	5	0.67 (0.26-1.72)
Surgery/Trauma	0	-	0	-	2	0.79 (0.19-3.29)	3	0.78 (0.24-2.56)	4	0.73 (0.26-2.05)
No Surgery/Trauma	3	2.15 (0.67-6.84)	4	1.43 (0.52-3.92)	4	0.68 (0.25-1.88)	7	0.81 (0.37-1.77)	12	1.01 (0.54-1.89)

英国におけるHPVワクチンとギラン・バレー症候群発症リスクの評価（2008～2016）

- 英国における、HPVワクチンを接種した女性（12-18歳）におけるギラン・バレー症候群（GBS）の発症リスクを評価するため、2008年9月から2016年3月まで、病院エピソード統計(HES)を調査した。
- 開業医にかかり、少なくとも1回HPVワクチンを接種し、GBSの診断確定例または疑い例に当てはまる101のエピソードを抽出した。接種後3ヶ月の相対的発症インシデンス（RI）は1.04（95% CI: 0.47-2.28）であり、GBSの関連性を上げるというエビデンスはなかった。

Table 1
Description of the 101 episodes included in the SCCS analysis.

Factor	Level	Bivalent HPV (Cervarix [®]) (N = 86)	Quadrivalent HPV (Gardasil [®]) (N = 15)	Total (N = 101)
Age at admission	11	0	0	0
	12	3	9	12
	13	6	3	9
	14	5	2	7
	15	9	1	10
	16	9	0	9
	17	17	0	17
	18	21	0	21
	19	16	0	16
Diagnosis	Confirmed	70	9	79
	Probable	16	6	22
Doses of vaccine recorded in the study period ^a	1	7	6	13
	2	10	2	12
	3	68	7	75

^a The case with 2 episodes is only counted once for vaccine doses.

Table 2
Relative incidence of GBS in risk periods following any dose of HPV vaccine.

Analysis (total episodes)	Risk period (days)	Episodes in the risk period	RI ^a (95% CI)
Primary (101)	0-91	9	1.04 (0.47-2.28)
Alternative risk windows (101)	92-183	5	0.78 (0.27-2.21)
	184-365	10	1.41 (0.61-3.22)
	0-183	14	0.83 (0.41-1.69)
	0-365	24	1.10 (0.57-2.14)
Just confirmed cases (79)	0-91	9	1.26 (0.55-2.92)
Quadrivalent HPV (15)	0-91	4	1.61 (0.39-6.54)
Bivalent HPV (86)	0-91	5	0.84 (0.30-2.34)

^a Adjusted for age, period and season.

オランダにおける2価HPVワクチンと長期疲労の検討（2007-2014）

- 2価HPVワクチンと長期疲労との関連を調査するため、オランダのプライマリケアデータベースを用いた後ろ向きコホート研究において、1991～2000年生まれの女子についてワクチン接種導入前後（2007～2014年）の期間での慢性疲労症候群（CFS）、長期間の疲労（6ヶ月以上及び3～6ヶ月持続する疲労）の発生状況を調べ、その中で追跡期間に12～16歳だった女子69,429人を対象にワクチン接種導入前後*のこれらの罹患率を比較した。
- 対象となった12-16歳の女兒においては、ワクチン導入前後の時期ともに長期間の疲労はしばしば見られたものの、CFSの発生は稀であった。
- ワクチン接種導入前後の比較において、CFSや長期間持続する疲労についての罹患率に統計学的な有意差は認められなかった。

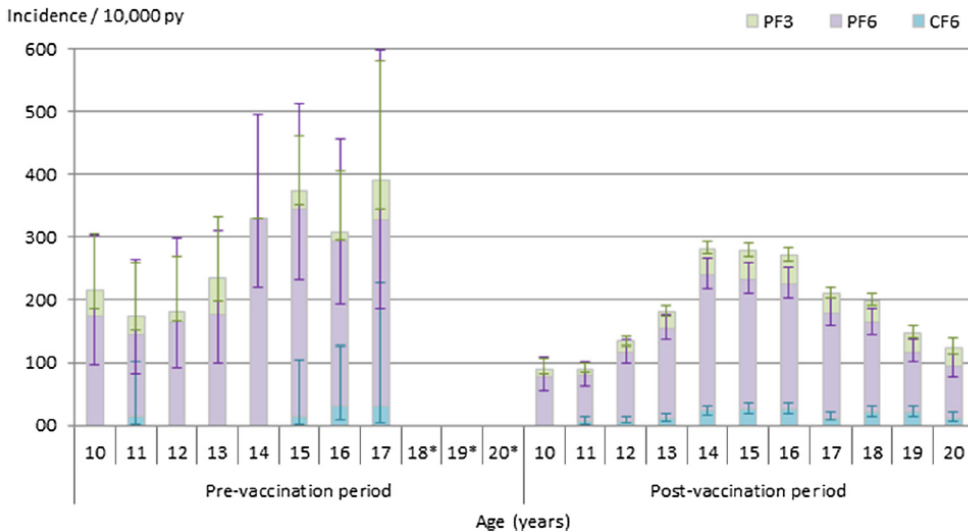


Table 1
Pre- and post-vaccination period incidences of long-term fatigue for 12-16-year-old girls.

Criteria	Pre-vaccination period (2007-2008)			Post-vaccination period (2009-2013)			Adjusted IRR* post vs. pre (95% CI)
	N events (%)	PY	Incidence/10,000 PY (95% CI)	N events (%)	PY	Incidence/10,000 PY (95% CI)	
1 CFS	1 (0.03)	2758	3.6 (0.5-25.7)	5 (0.01)	57,214	0.9 (0.4-2.1)	0.24 (0.03-2.09)
1-4 CF6	2 (0.05)	2758	7.3 (1.8-29.0)	111 (0.17)	57,092	19.4 (16.1-23.4)	2.70 (0.67-10.9)
1-5 PF6	73 (1.91)	2715	268.9 (213.7-338.2)	1117 (1.74)	55,286	202.0 (190.5-214.2)	0.76 (0.60-0.96)
6 CF3	0 (0.00)	2759	0.0	95 (0.15)	57,101	16.6 (13.6-20.3)	NA
6-7 PF3	6 (0.16)	2755	21.8 (9.8-48.5)	212 (0.32)	56,924	37.2 (32.6-42.6)	1.72 (0.76-3.87)

PY = person years, CI = confidence interval, CFS = chronic fatigue syndrome (criteria 1), CF6 = certain fatigue ≥6 months (criteria 1-4), PF6 = possible and certain fatigue ≥6 months (criteria 1-5), CF3 = certain fatigue 3-6 months (criteria 6), PF3 = possible and certain fatigue 3-6 months (criteria 6-7), IRR = incidence rate ratio.

* According to the criteria described in the methods.

Adjusted for age.

※ワクチン接種導入前は2007-2008年、導入後は2009-2014年として分析。オランダでは、HPVワクチンは2006年に承認され、2009年にキャッチアップキャンペーンが、2010年に予防接種プログラムへの導入が行われた。

PF3 : possible and certain fatigue 3-6months PF6 : possible and certain fatigue ≥6months
CF6 : certain fatigue ≥6months

フランスにおけるHPVワクチンと自己免疫性疾患のリスクの検討(2008-2014)

- HPVワクチン接種後の自己免疫性疾患のリスクを評価するため、中枢性脱髄/多発性硬化症、結合組織病、ギランバレー症候群、1型糖尿病、自己免疫性甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病の11~25歳の女性478人を症例とし、症例1人につき、上記疾患と診断されていない、年齢と居住地域をマッチさせた対照を平均4人設定して前向き症例対照研究を行った。
- 症例の10.9%が診断日以前にHPVワクチンを接種しており、対照群では22.5%が接種していた。
- HPVワクチン接種における自己免疫性疾患発症について、上記6疾患全体の調整オッズ比は0.58 (95%CI: 0.41-0.83) であり、それぞれの疾患ごとのオッズ比についても有意に低いか、低い傾向があるか、統計的有意差を認めない結果であった。
- HPVワクチン接種と自己免疫性疾患のリスク増加との関連は見られなかった。

Table 2
Association between HPV vaccines and definite cases of autoimmune diseases.

	Definite cases exposed ^a N (%)	Referents exposed N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
Autoimmune diseases (n cases/n controls)				
All combined (478/1869)	52 (10.9)	421 ^c (22.5)	0.54 (0.38–0.75)	0.58 (0.41–0.83)
Separately				
Central demyelination/multiple sclerosis (113/863)	7 (6.2)	173 (20.0)	0.28 (0.12–0.64)	0.31 (0.13–0.73)
Connective tissue disease (92/769)	14 (15.2)	147 (19.1)	0.78 (0.40–1.52)	0.84 (0.41–1.73)
Guillain-Barré syndrome (13/130)	0 (0.0)	2 (1.5)	–	–
Type 1 diabetes (86/804)	14 (16.3)	189 (23.5)	0.56 (0.30–1.06)	0.61 (0.32–1.17)
Autoimmune thyroiditis (97/802)	6 (6.2)	126 (15.7)	0.28 (0.11–0.74)	0.35 (0.13–0.92)
Immune thrombocytopenic purpura (77/698)	11 (14.3)	87 (12.5)	1.18 (0.58–2.42)	1.17 (0.56–2.41)

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

^a The number of cases and referents differ from the previous table as they are restricted to definite cases and their matched referents. Primary time window was ≤6 months before the index date for idiopathic thrombocytopenic purpura, ≤42 days for Guillain-Barré syndrome and ≤24 months for the other autoimmune diseases.

^b OR obtained from conditional logistic regression adjusted for age, familial/personal history of autoimmune disease, parent's place of birth, and use of any oral contraceptives or vaccines (other than human papillomavirus vaccine) within 2 years before the index date.

^c The total is inferior to the sum in the table as a referent could be matched to more than one case.

それぞれの自己免疫疾患とHPVワクチン接種との関連 (オッズ比)

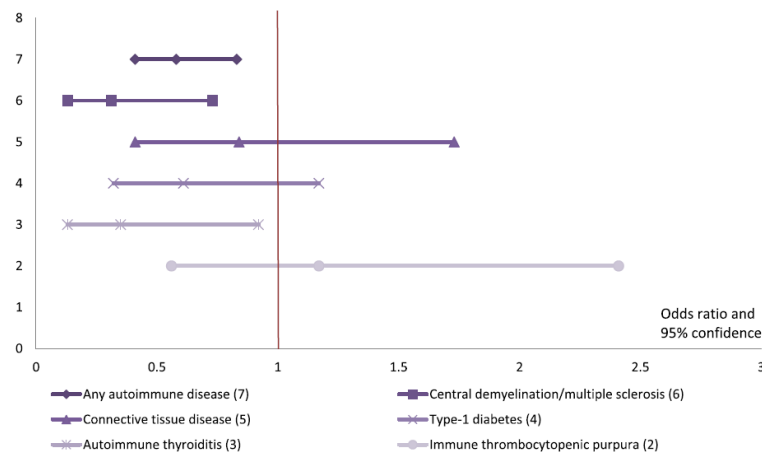
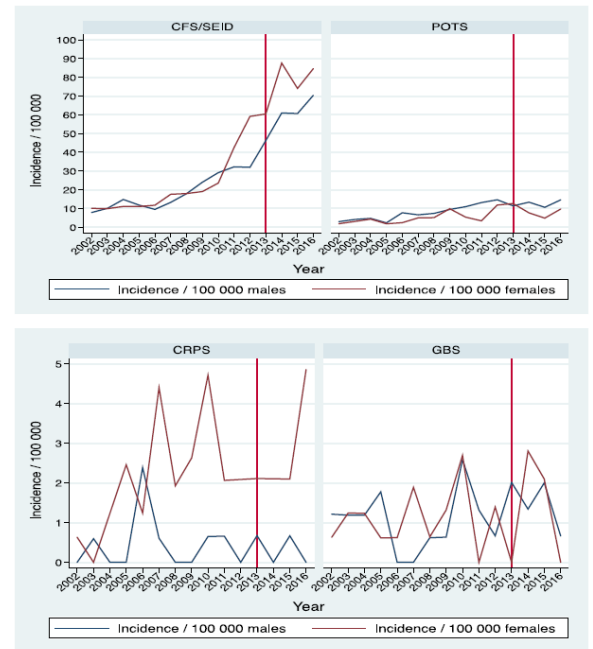


Fig. 1. Forest Plot displaying the odds (represented by the point effect estimate, OR, and 95% Confidence Intervals) of AD in association with exposure to HPV vaccines, across various autoimmune diseases.

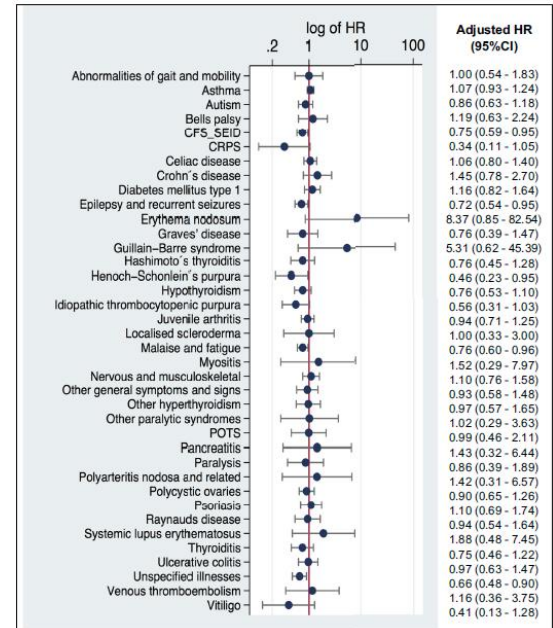
フィンランドにおける38の自己免疫性疾患および症候群と2価HPVワクチンとの関連性の検討

- フィンランドでは2013年11月より、11-13歳と14-15歳（キャッチアップ）の女兒を接種対象に、2価HPVワクチンが導入されている。HPVワクチン接種と38の自己免疫性疾患及びその他の症候群との関連性を調査するため、全国規模の登録に基づく後ろ向きコホート研究を行った（2013年11月～2016年12月）
- HPVワクチン接種対象者は240,605名で、そのうち134,615名（56%）が接種を受けていた。
- HPVワクチン導入前後で複合性局所疼痛症候群（CRPS）、ギラン・バレー症候群（GBS）、体位性頻脈症候群（POTS）の罹患率に有意な増加は認められなかった。慢性疲労症候群／全身性労作不耐疾患（CFS/SEID）では増加を認めたが、男児でも同様の増加を認めていた。
- 11～15歳女兒におけるワクチン接種者の罹患リスクに関するハザード比は0.34（95%CI: 0.11-1.05）～8.37（95%CI: 0.85-82.54）であり、統計学的に有意なリスク上昇は見られなかった。
- HPVワクチン接種後の女兒の対象疾患の罹患リスクについて、明らかな増加は認められなかった。

男女別の各疾患（CFS/SEID, POTS, CRPS, GBS）の罹患率



HPVワクチン接種と38の疾患との関連（調整ハザード比）



ノルウェーにおけるHPVワクチンと慢性疲労症候群/筋萎縮性脳脊髄炎の評価

- HPVワクチンと慢性疲労症候群/筋萎縮性脳脊髄炎（CFS/ME）の関連を研究するため、ノルウェーの、ナショナルレジストリの個人データと、患者レジストリ及び予防接種レジストリをリンクさせて、824,133人の男女（10-17歳）のデータを解析した。
- ノルウェーの全国予防接種プログラムを通じてHPVワクチンが提供された最初の6つの出生コホートの女児では、HPVワクチン接種後のCFS / MEのリスク増加の兆候は観察されなかった。

Table 3

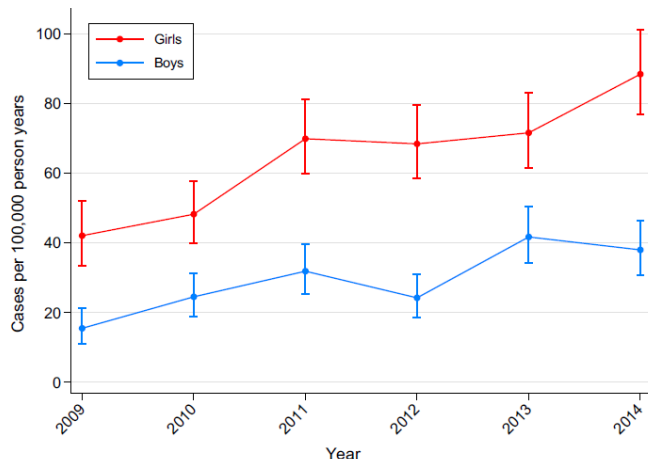
Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of CFS/ME^a according to HPV vaccination among girls born 1997–2002 eligible for HPV vaccination through the Norwegian childhood immunisation programme in the period 2009–2014, N = 176,453.

HPV vaccination	Two-year follow up period ^b				Entire follow-up period			
	No of cases	Person-years at risk	Crude HR (95% CI)	Adjusted ^b HR (95% CI)	No of cases	Person-years at risk	Crude HR (95% CI)	Adjusted ^c HR (95% CI)
No	45	107,114	1.0 (ref)	1.0 (ref)	117	156,475	1.0 (ref)	1.0 (ref)
Yes	94	178,893	0.94 (0.63–1.40)	0.96 (0.64–1.43)	290	346,717	0.85 (0.68–1.07)	0.86 (0.69–1.08)

^a CFS/ME, Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis.

^b CFS/ME cases diagnosed in the two-year period from September 1 in 7th grade (start of HPV vaccination) to September 1 in 9th grade.

^c Adjusted for parental education level, country background, region of residence, and number of previous hospital contacts.



デンマークにおける4価HPVワクチンと静脈血栓塞栓症発症リスクの評価 (2006~2013)

- HPVワクチン接種後の静脈血栓症のリスクについて評価するため、デンマークの全国診療登録システムを用いて、2006年10月~2013年7月までの期間について評価された。血栓症を発症した患者において、ワクチン接種後42日以内のものをリスク期間、ワクチン接種前+ワクチン接種後42日以上の期間をコントロール期間として、リスク比を評価した。
- ワクチン接種と静脈血栓塞栓症の関連性は示されなかった。

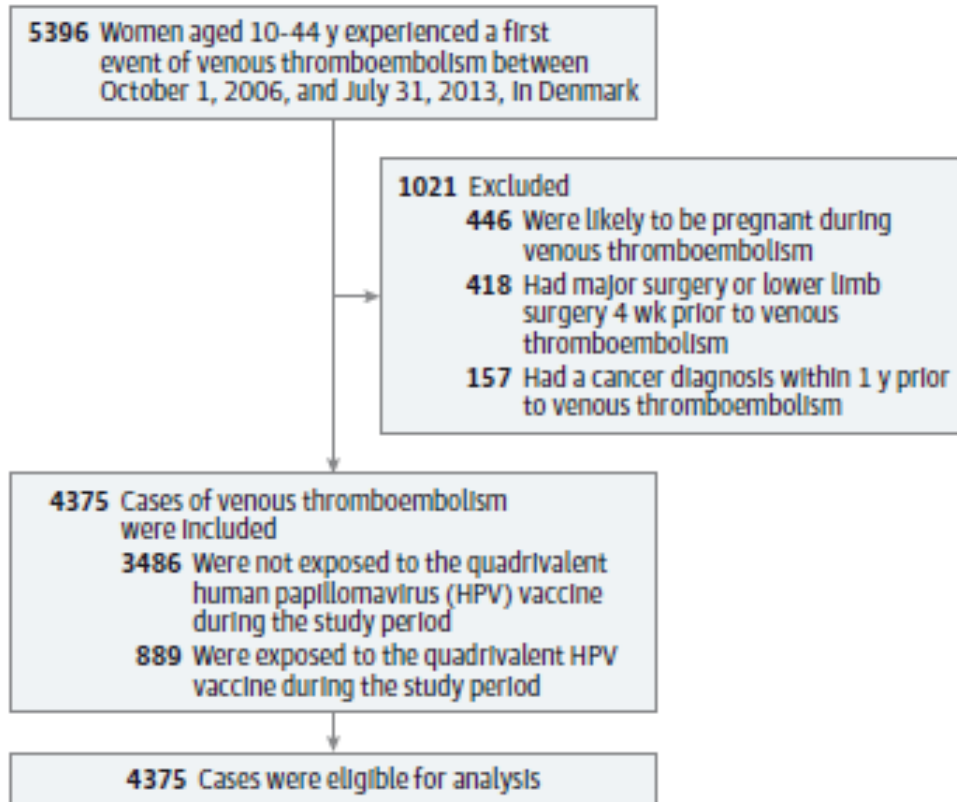
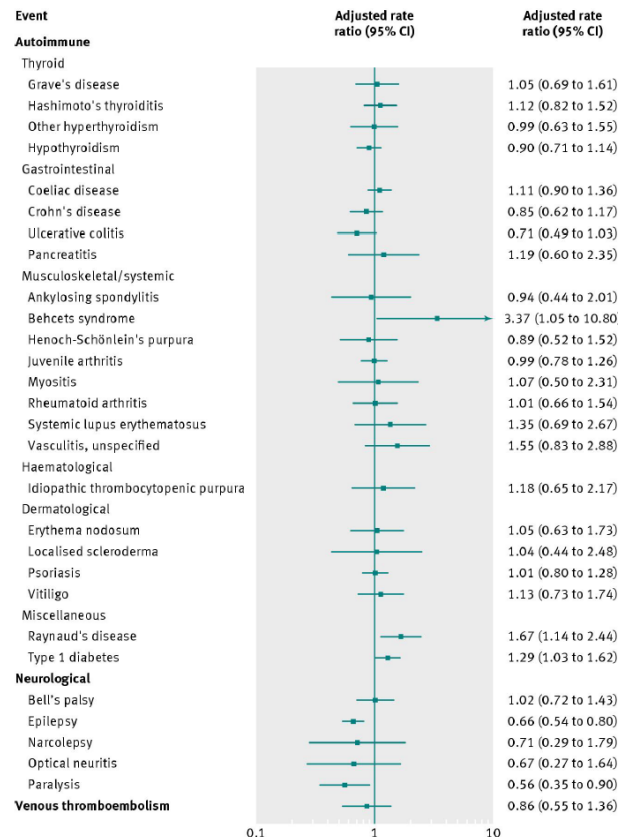


Table. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine and Incidence Rate of Venous Thromboembolism

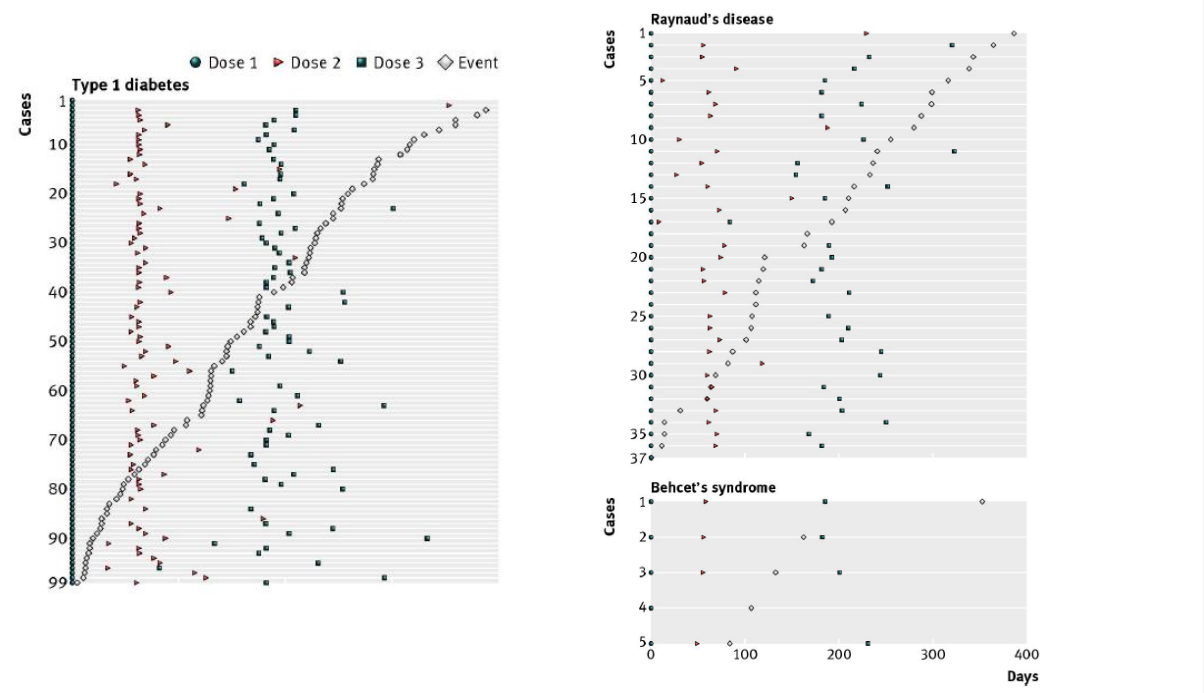
Type of Analysis	No. of Venous Thromboembolism Cases ^a	Crude Incidence Rate ^b	Adjusted Incidence Ratio (95% CI) ^c
All cases			
Postvaccination risk period of 1-42 d	29	0.126	0.77 (0.53-1.11)
1-14 d	8	0.102	0.62 (0.31-1.26)
15-28 d	8	0.103	0.63 (0.31-1.27)
29-42 d	13	0.174	1.06 (0.61-1.83)
Control period ^d	4346	0.159	1 [Reference]
HPV vaccine-exposed cases			
Postvaccination risk period of 1-42 d	29	0.126	0.79 (0.54-1.14)
1-14 d	8	0.102	0.64 (0.32-1.29)
15-28 d	8	0.103	0.65 (0.32-1.30)
29-42 d	13	0.174	1.08 (0.62-1.88)
Control period ^d	860	0.149	1 [Reference]
Cases with at least 4 wk of anticoagulant use^e			
Postvaccination risk period of 1-42 d	11	0.093	0.62 (0.34-1.14)
Control period ^d	2200	0.159	1 [Reference]
Age group, y			
10-24			
Postvaccination risk period of 1-42 d	16	0.107	0.66 (0.40-1.09) ^f
Control period ^d	902	0.145	1 [Reference]
25-44			
Postvaccination risk period of 1-42 d	13	0.162	1.00 (0.56-1.80) ^f
Control period ^d	3444	0.163	1 [Reference]
Adjustment for oral contraceptive use^e			
Postvaccination risk period of 1-42 d	29	0.126	0.80 (0.55-1.16)
Control period ^d	4346	0.159	1 [Reference]

スウェーデン・デンマークにおける4価HPVワクチンの安全性評価（2006～2010）

- スウェーデンとデンマークにおける、4価HPVワクチン接種後の重篤な有害事象のリスクについて評価するため、997,585人の女性（10-17歳）を対象とした後ろ向きコホート研究を行った。2006年10月～2010年12月までに4価HPVワクチン接種を受け、180日以内に発症した自己免疫疾患、静脈血栓症について解析し、非接種群における背景発症率と比較した。
- 29疾患のうち、ベーチェット病・レイノー症状・1型糖尿病の3疾患にワクチン接種との関連が示唆されたが、より詳細な解析の結果、関連はないと考えられた。

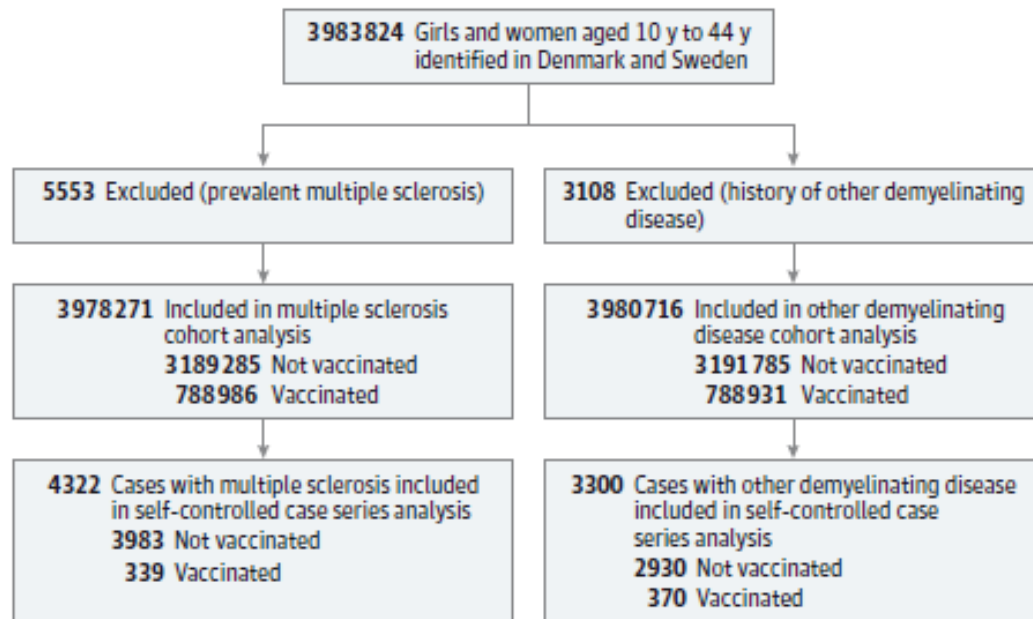


ベーチェット病・レイノー症状・1型糖尿病について、接種の時期と診断日等の時期に一定の傾向が認められず、これらに関連がないことを示唆。



4価HPVワクチンと多発性硬化症、その他の中枢神経系脱髄性疾患リスクの評価（2006～2013）

- 4価HPVワクチン接種後の多発性硬化症及びその他の中枢神経系脱髄疾患のリスクについて評価するため、スウェーデンとデンマークで、2006年～2013年までの期間で3,983,824人の女性（10-44歳）を解析の対象として、後ろ向きコホート研究を行った。リスク期間としてワクチン接種後2年とし、第一の比較として、ワクチン接種者と非接種者間、第二の比較として、self-controlled case series解析（HPVワクチン接種の有無が明らかでありかつ疾病ありと診断された症例について、接種後一定期間をリスク期間、他の期間をコントロールとして比較）を行った。
- ワクチン接種の有無の比較解析、ケースシリーズ解析いずれにおいてもワクチン接種による多発性硬化症及び他の脱髄疾患の発症リスク増加は認められなかった。



Outcome	Unvaccinated			Vaccinated			Adjusted RR (95% CI) ^a	P Value
	No. of Cases	Person-Years	Crude Incidence Rate (95% CI), Events/100 000 Person-Years	No. of Cases	Person-Years	Crude Incidence Rate (95% CI), Events/100 000 Person-Years		
Multiple Sclerosis								
Main analysis	4208	19 532 311	21.54 (20.90-22.20)	73	1 193 703	6.12 (4.86-7.69)	0.90 (0.70-1.15)	
Analysis by age, y								
10-29	1374	10 095 340	13.61 (12.91-14.35)	62	1 166 450	5.32 (4.14-6.82)	0.77 (0.58-1.02)	.15 ^c
30-44	2834	9 436 971	30.03 (28.95-31.16)	11	27 253	40.36 (22.35-72.88)	1.28 (0.71-2.33)	
Analysis by country								
Denmark	1807	7 410 041	24.39 (23.29-25.54)	57	774 158	7.36 (5.68-9.55)	1.02 (0.76-1.36)	.16 ^c
Sweden	2401	12 122 270	19.81 (19.03-20.61)	16	419 545	3.81 (2.34-6.23)	0.68 (0.41-1.13)	
Analysis of different risk windows, d								
0-179	4208 ^b	19 532 311 ^b	21.54 (20.90-22.20) ^b	47	595 851	7.89 (5.93-10.50)	1.06 (0.78-1.43)	
180-364				14	224 952	6.22 (3.69-10.51)	1.10 (0.60-1.87)	
365-729				12	372 900	3.22 (1.83-5.67)	0.50 (0.28-0.88)	
>729				41	565 225	7.25 (5.34-9.85)	0.75 (0.54-1.03)	
Other Demyelinating Diseases								
Main analysis	3154	19 546 190	16.14 (15.58-16.71)	90	1 193 591	7.54 (6.13-9.27)	1.00 (0.80-1.26)	
Analysis by age, y								
10-29	1175	10 095 490	11.64 (10.99-12.32)	85	1 166 289	7.29 (5.89-9.01)	1.00 (0.78-1.28)	.51 ^c
30-44	1979	9 450 700	20.94 (20.04-21.88)	5	27 302	18.31 (7.62-44.00)	0.75 (0.31-1.80)	
Analysis by country								
Denmark	1369	7 416 343	18.46 (17.51-19.46)	73	774 095	9.43 (7.50-11.86)	1.10 (0.84-1.44)	.14 ^c
Sweden	1785	12 129 846	14.72 (14.05-15.41)	17	419 496	4.05 (2.52-6.52)	0.73 (0.44-1.20)	
Analysis of different risk windows, d								
0-179	3154 ^b	19 546 190 ^b	16.14 (15.58-16.71) ^b	54	595 804	9.06 (6.94-11.83)	1.13 (0.85-1.51)	
180-364				11	224 930	4.88 (2.71-8.83)	0.73 (0.40-1.33)	
365-729				25	372 857	6.71 (4.53-9.92)	0.91 (0.61-1.37)	
>729				56	565 106	9.91 (7.63-12.88)	1.01 (0.76-1.34)	

韓国における若年女性のHPVワクチンと重篤な副反応の関連性の検討

- HPVワクチン接種と重篤な副反応の関連性を評価するため、2017年1月から2019年12月までの期間で韓国のデータベース（ワクチン接種者及び健康情報データベース）に登録された情報に基づき、一次分析としてコホート研究、二次分析として自己対照リスク期間分析が行われた。
- 2017年にワクチンを接種した11歳から14歳までの女兒441,399名のうち、382,020名がHPVワクチンを接種した。重篤な副反応について、内分泌疾患、消化器疾患、循環器疾患、神経疾患などに分類の上、全33の疾患を設定し、それぞれの疾患とHPVワクチン接種の関連性について評価した。
- 一次分析では片頭痛のみ接種群でリスクの増加を認めた（罹患率比1.11, 95%CI: 1.02-1.22）が、二次分析ではいずれの疾患もリスクの増加は認められなかった。
- HPVワクチン接種後と重篤な副反応との関連性を示唆するエビデンスは示されなかった。

Table 1 | Characteristics of girls aged 11-14 years vaccinated in South Korea in 2017. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

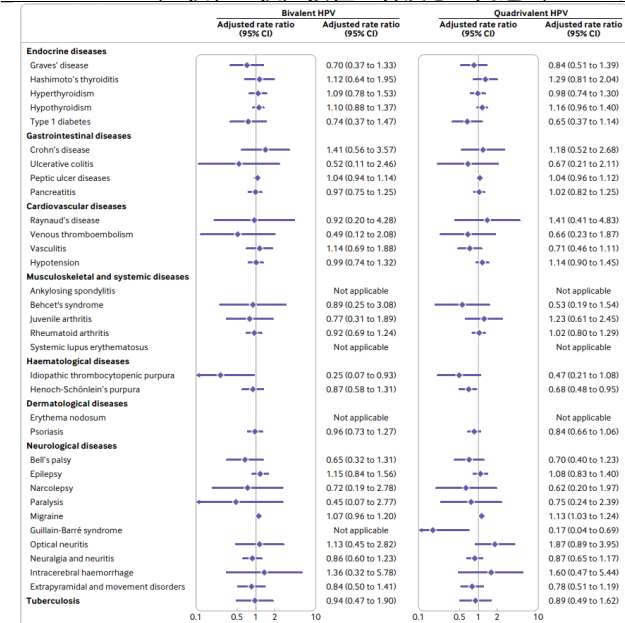
Characteristics	HPV vaccinated group (n=382 020)	HPV unvaccinated group (n=59 379)
Mean (SD) age at vaccination (years)	12.42 (0.82)	11.84 (0.56)
Birth year:		
2003	108 709 (28.5)	757 (1.3)
2004	146 094 (38.2)	15 856 (26.7)
2005	127 217 (33.3)	42 766 (72.0)
No of vaccine doses:		
1	148 014 (38.7)	NA
2	234 006 (61.3)	NA
Region of residence:		
Metropolitan	185 735 (48.6)	30 830 (51.9)
Provincial or rural	196 285 (51.4)	28 549 (48.1)
Types of health insurance:		
Local	81 814 (21.4)	12 645 (21.3)
Employee	289 744 (75.8)	45 299 (76.3)
Medical aid	10 462 (2.7)	1 435 (2.4)
Income level:		
1st quarter (most deprived)	55 438 (14.5)	7 651 (12.9)
2nd quarter	48 982 (12.8)	6 968 (11.7)
3rd quarter	80 956 (21.2)	12 097 (20.4)
4th quarter (most affluent)	190 635 (49.9)	31 877 (53.7)

HPV=human papillomavirus; NA=not applicable.

*10 large cities with populations of more than one million.

†No data for household income available for 6009 participants in the vaccinated group and 789 in the unvaccinated group.

HPVワクチン（2価、4価）接種と各疾患の関連（リスク比）



HPVワクチンと自己免疫性疾患の関連性の検討 システマティックレビューとメタアナリシス

- HPVワクチンの接種と自己免疫性疾患の関連性を評価するために、PubMedとEMBASE上の論文についてシステマティックレビューを行い、20の関連する研究（12のコホート研究、6の症例対照研究、2のランダム化比較試験）において、メタアナリシスを行った。
- 対象となった全研究中、169,000例以上の自己免疫性疾患が報告されていたが、HPVワクチンの接種と自己免疫性疾患の発症増加には関連性は見られなかった（OR=1.003, 95%CI: 0.95-1.06）。
- 接種前に自己免疫性疾患を発症していた患者においても、接種と新たな自己免疫性疾患の発症についての関連は見られなかった（OR=0.82, 95%CI: 0.7-0.96）。
- HPVワクチン接種と自己免疫性疾患との関連性を示唆するエビデンスは認められなかった。

Table 2
Subgroup analysis for studies included in the analysis.

Subgroup analysis	Number of studies	Number of estimates	Pooled OR (95% CI), I ² statistics (%), P-value for the heterogeneity Q test	Model used
Overall autoimmune disorders	12	114	1.003 (0.95-1.06); I ² = 54.2%, P < 0.001	Random effect
Participants with a history of autoimmune disorder	3	3	0.82 (0.7-0.96); I ² = 26.8%, P = 0.26	Fixed effect
Participants under 18 years old	6	56	1.01 (0.95-1.06); I ² = 32.6%, P = 0.01	Fixed effect
Study design				
Case-control	2	2	0.69 (0.45-1.04); I ² = 42.5%, P = 0.04	Fixed effect
Cohort	8	110	1.01 (0.96-1.07); I ² = 54%, P < 0.001	Random effect
RCT	2	2	0.91 (0.72-1.15); I ² = 0%, P = 0.93	Fixed effect
Neurological	19	35	0.93 (0.91-1.06); I ² = 60.7%, P < 0.001	Random effect
Bell's palsy	4	4	0.86 (0.6-1.24); I ² = 60%, P = 0.057	Random effect
Epilepsy	3	3	0.9 (0.6-1.33); I ² = 83.4%, P < 0.001	Random effect
Guillain-Barré syndrome	4	4	1.28 (0.65-2.52); I ² = 77%, P = 0.004	Random effect
Multiple sclerosis	5	5	0.92 (0.56-1.53); I ² = 0%, P = 0.563	Random effect
Narcolepsy	4	4	1.18 (0.79-1.74); I ² = 0%, P = 0.502	Fixed effect
Optic neuritis	6	6	1.12 (0.7-1.8); I ² = 55.2%, P = 0.048	Random effect
Paralysis	3	3	0.7 (0.51-0.95); I ² = 19.9%, P = 0.287	Fixed effect
Others	4	6	0.91 (0.76-1.1); I ² = 40.3%, P = 0.137	Fixed effect
Thyroid	12	22	1.02 (0.91-1.14); I ² = 55.3%, P = 0.001	Random effect
Hashimoto's thyroiditis	10	10	1.22 (1.09-1.36); I ² = 0%, P = 0.566	Fixed effect
Grave's disease	5	5	0.94 (0.71-1.23); I ² = 51%, P = 0.09	Random effect
Hypothyroidism	4	4	0.89 (0.81-0.98); I ² = 0%, P = 0.567	Fixed effect
Hyperthyroidism	3	3	1.03 (0.88-1.2); I ² = 98.6%, P < 0.007	Fixed effect
Gastrointestinal	10	25	1.06 (0.99-1.14); I ² = 42.6%, P = 0.013	Fixed effect
Inflammatory bowel diseases	9	15	1.05 (0.97-1.14); I ² = 12.5%, P = 0.313	Fixed effect
Crohn's disease	7	7	1 (0.86-1.16); I ² = 0%, P = 0.683	Fixed effect
Ulcerative colitis	8	8	1.01 (0.88-1.15); I ² = 25.6%, P = 0.225	Fixed effect
Celiac disease	7	7	1.12 (0.85-1.47); I ² = 51.4%, P = 0.055	Random effect
Pancreatitis	3	3	0.88 (0.73-1.06); I ² = 0%, P = 0.66	Fixed effect
Musculoskeletal or systemic	12	47	1.07 (0.98-1.17); I ² = 40.3%, P = 0.003	Fixed effect
Ankylosing spondylitis	3	3	1.18 (0.89-1.58); I ² = 0%, P = 0.636	Fixed effect
Rheumatoid or juvenile arthritis	9	14	1.02 (0.9-1.17); I ² = 61.7%, P = 0.572	Random effect
Systematic lupus erythematosus	6	6	1.4 (0.84-2.35); I ² = 98.6%, P = 0.001	Random effect
Vasculitis	7	8	1.15 (0.92-1.42); I ² = 0%, P = 0.45	Fixed effect
Other	6	15	1.04 (0.84-1.27); I ² = 0%, P = 0.618	Fixed effect
Haematological	12	17	1.1 (0.93-1.29); I ² = 14.8%, P = 0.28	Fixed effect
Autoimmune haemolytic anaemia	3	3	1.45 (0.79-2.63); I ² = 0%, P = 0.86	Fixed effect
Henoch-Schönlein's purpura	4	4	1 (0.68-1.45); I ² = 0%, P = 0.73	Fixed effect
Idiopathic thrombocytopenic purpura	9	9	1.1 (0.91-1.33); I ² = 48.9%, P = 0.05	Fixed effect
Dermatological	7	17	1.04 (0.93-1.16); I ² = 6.3%, P = 0.38	Fixed effect
Localized or systemic scleroderma	3	3	1.03 (0.67-1.58); I ² = 1.5%, P = 0.362	Fixed effect
Psoriasis	4	4	0.98 (0.85-1.14); I ² = 0%, P = 0.972	Fixed effect
Vitiligo	5	5	1.16 (0.84-1.61); I ² = 0.8%, P = 0.4	Fixed effect
Other	5	8	1.26 (0.99-1.6); I ² = 0%, P = 0.578	Fixed effect
Other	13	22	0.99 (0.82-1.2); I ² = 64.9%, P < 0.001	Random effect
Type 1 diabetes	11	12	0.81 (0.63-1.04); I ² = 70%, P < 0.001	Random effect

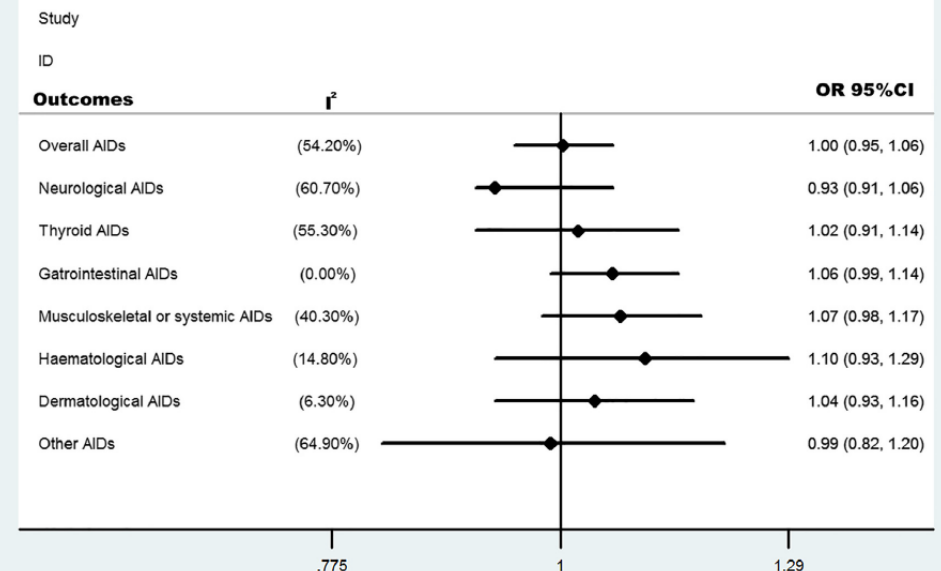


Fig. 2. Association between exposure to HPV vaccine and adverse autoimmune events (ADs).

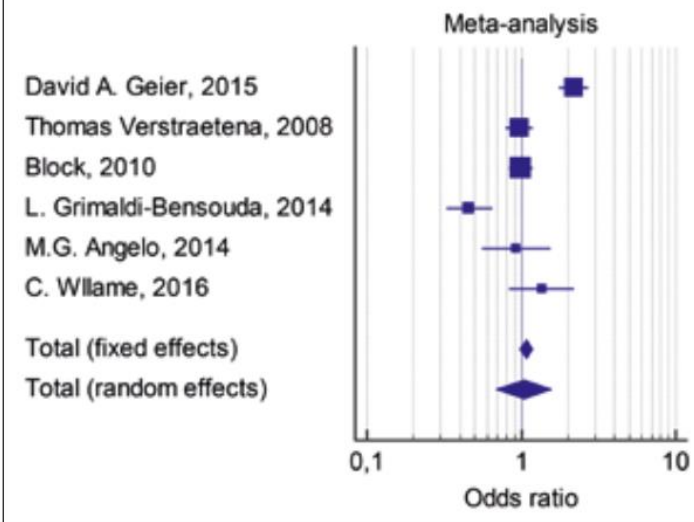
HPVワクチン接種と自己免疫性疾患発症との関連性の検討

- HPVワクチンと自己免疫性疾患発症との関連性を検討している文献を特定し、その中の6件のランダム化比較試験についてメタアナリシスを行った。
 - 2価HPVワクチンに関する研究が3件、4価HPVワクチンに関する研究が3件
 - HPVワクチン接種群が243,289人、対照群（ワクチン接種なし又は他のワクチンを接種）が248,820人
 - 各群の自己免疫疾患発症者数から2値データを抽出し、リスク比を算出
- **HPVワクチンと自己免疫性疾患発症には、関連はなかった**（pooled OR: 1.038、95%CI: 0.689-1.562）。

Tab. 1. Characteristics of the included studies.

Authors, year	Enrollment	Age range (yrs)	Study arms 1	Study arms 2
Geier, 2015	22,011	9-26	5124	16887
Verstraetena, 2008	68,512	> 10	36,744	31,768
Block, 2010	21,464	9-26	11,778	9,686
Grimaldi-Bensouda, 2014	1,365	14-26	269	1,096
Angelo, 2014	47,857	9-25	27,353	20,504
Willame, 2016	129,937	> 9	64,964	64,973

Fig. 2. Forest plot.



日本における若年女性のHPVワクチン接種後症状の検討（名古屋市調査）

- HPVワクチン接種後に報告され多様な症状と同ワクチンの潜在的な関連性を評価するため、名古屋市で1994～2001年に生まれた女性71,177人を対象に、質問票を用いた調査を実施し、29,846人分の回答を解析した。
- 24の症状について、発症の有無、症状による病院受診、現在の症状の頻度、通学や就業への影響、HPVワクチン接種歴、接種したワクチンの種類、接種を途中でやめた理由について質問した。
- **非接種群と比較して、24の症状のいずれの発症率も接種群で有意な上昇は認められなかった。**
- ただし、月経量の異常（1.43（95%CI: 1.13-1.82））、月経不順（1.29（95%CI: 1.12 -1.49））、ひどい頭痛（1.19（95%CI: 1.02-1.39））、慢性的で持続する月経量の異常（1.41（95%CI: 1.11 -1.79））による病院受診の年齢調整オッズ比に上昇が見られた。

Distribution of vaccination status and occurrence of 24 symptoms.

Symptom	Vaccine (+)			Vaccine (-)			Total	
	Symptom (+)	Symptom (-)	Probability (%)	Symptom (+)	Symptom (-)	Probability (%)	Symptom unknown	Probability (%)
1 Menstrual irregularity	5468	15,138	26.5%	2310	6696	25.6%	234	26.3%
2 Abnormal amounts of menstrual bleeding	1625	18,946	7.9%	561	8434	6.2%	280	7.4%
3 Pain in the joints or other parts of the body	1507	19,071	7.3%	720	8276	8.0%	272	7.5%
4 Severe headache	2150	18,464	10.4%	925	8097	10.3%	210	10.4%
5 Fatigue	2268	18,342	11.0%	1037	7984	11.5%	215	11.2%
6 Poor endurance	2261	18,344	11.0%	991	8028	11.0%	222	11.0%
7 Difficulty concentrating	1430	19,159	6.9%	723	8294	8.0%	240	7.3%
8 Abnormal field of vision	389	20,193	1.9%	172	8845	1.9%	247	1.9%
9 Abnormal sensitivity to light	907	19,696	4.4%	356	8662	3.9%	225	4.3%
10 Sudden vision loss	1381	19,210	6.7%	795	8221	8.8%	239	7.3%
11 Dizziness	2282	18,315	11.1%	1089	7927	12.1%	233	11.4%
12 Cold feet	2508	18,077	12.2%	1144	7873	12.7%	244	12.3%
13 Difficulty falling asleep	1483	19,118	7.2%	692	8320	7.7%	233	7.3%
14 Abnormally long duration of sleep	2454	18,119	11.9%	1058	7955	11.7%	260	11.9%
15 Skin problems	2062	18,538	10.0%	1062	7950	11.8%	234	10.5%
16 Hyperventilation	700	19,913	3.4%	336	8694	3.7%	203	3.5%
17 Memory decline	623	19,992	3.0%	217	8805	2.4%	209	2.8%
18 Loss of ability to perform simple calculations	189	20,422	0.9%	79	8940	0.9%	216	0.9%
19 Loss of ability to remember fundamental Kanji	416	20,196	2.0%	181	8846	2.0%	207	2.0%
20 Involuntary uncontrollable body movements	201	20,413	1.0%	58	8964	0.6%	210	0.9%
21 Loss of ability to walk in a normal way	72	20,534	0.3%	22	8990	0.2%	228	0.3%
22 Becoming dependent on a walking stick or wheelchair	31	20,577	0.2%	16	8994	0.2%	228	0.2%
23 Sudden loss of strength	283	20,311	1.4%	100	8909	1.1%	243	1.3%
24 Weakness in the hands and feet	354	20,189	1.7%	124	8862	1.4%	317	1.6%

Age-adjusted odds ratios of the association of vaccination and the occurrence of symptoms, hospital visits, and current symptoms.

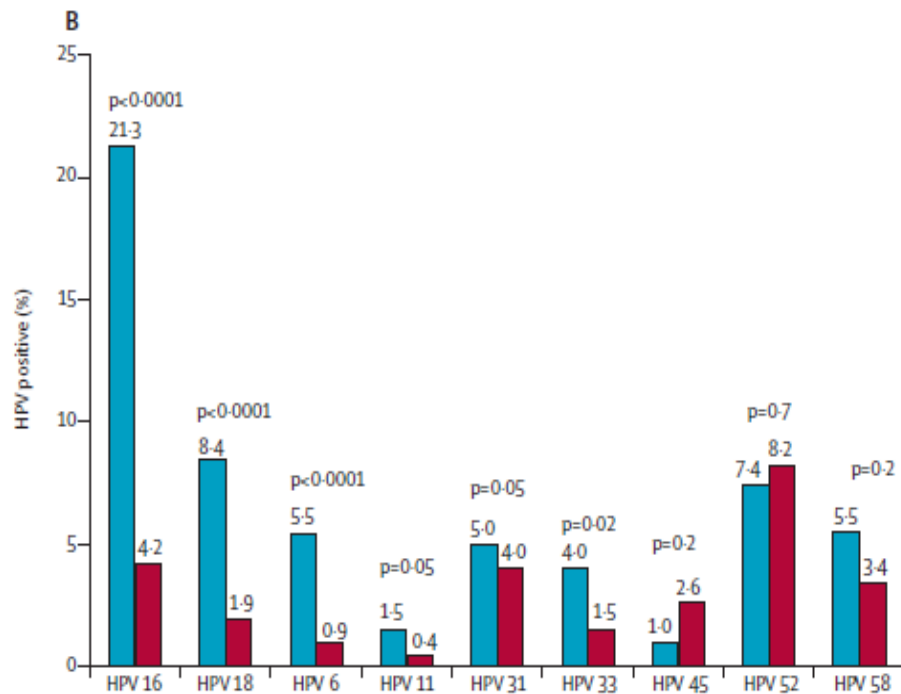
Symptom	Occurrence of the symptom (main outcome)		Hospital visits		Persistent and constant symptom	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
1 Menstrual irregularity	0.92	(0.86-0.98)	1.29	(1.12-1.49)	1.10	(0.97-1.24)
2 Abnormal amounts of menstrual bleeding	1.10	(0.98-1.23)	1.43	(1.13-1.82)	1.41	(1.11-1.79)
3 Pain in the joints or other parts of the body	0.87	(0.78-0.97)	1.25	(1.00-1.56)	0.71	(0.55-0.91)
4 Severe headache	0.95	(0.87-1.05)	1.19	(1.02-1.39)	1.08	(0.81-1.43)
5 Fatigue	0.81	(0.74-0.89)	1.28	(1.00-1.64)	0.83	(0.68-1.00)
6 Poor endurance	0.88	(0.81-0.97)	1.20	(0.91-1.58)	0.97	(0.81-1.15)
7 Difficulty concentrating	0.84	(0.76-0.94)	1.29	(0.89-1.88)	0.96	(0.77-1.20)
8 Abnormal field of vision	0.82	(0.67-1.01)	0.97	(0.64-1.47)	0.80	(0.45-1.44)
9 Abnormal sensitivity to light	0.98	(0.85-1.13)	1.03	(0.73-1.44)	0.98	(0.72-1.34)
10 Sudden vision loss	0.78	(0.70-0.87)	0.90	(0.79-1.03)	1.03	(0.83-1.29)
11 Dizziness	0.84	(0.77-0.92)	1.12	(0.92-1.37)	0.96	(0.74-1.25)
12 Cold feet	0.79	(0.73-0.87)	1.02	(0.66-1.57)	0.91	(0.79-1.05)
13 Difficulty falling asleep	.71	(0.64-0.79)	0.87	(0.65-1.19)	0.75	(0.60-0.93)
14 Abnormally long duration of sleep	.91	(0.83-0.99)	1.12	(0.78-1.60)	1.12	(0.95-1.33)
15 Skin problems	0.78	(0.71-0.85)	0.88	(0.79-0.99)	0.87	(0.75-1.00)
16 Hyperventilation	0.77	(0.66-0.90)	0.82	(0.63-1.07)	0.31	(0.10-0.91)
17 Memory decline	1.00	(0.84-1.19)	1.06	(0.55-2.06)	0.74	(0.53-1.02)
18 Loss of ability to perform simple calculations	0.70	(0.52-0.94)	1.83	(0.57-5.96)	0.35	(0.21-0.58)
19 Loss of ability to remember fundamental Kanji	0.73	(0.60-0.89)	2.09	(0.66-6.63)	0.44	(0.27-0.72)
20 Involuntary uncontrollable body movements	1.20	(0.87-1.66)	1.08	(0.56-2.07)	0.81	(0.32-2.07)
21 Loss of ability to walk in a normal way	0.94	(0.56-1.60)	1.21	(0.61-2.39)	0.42	(0.15-1.21)
22 Becoming dependent on a walking stick or wheelchair	0.55	(0.28-1.09)	0.57	(0.24-1.34)	0.36	(0.11-1.25)
23 Sudden loss of strength	1.05	(0.81-1.36)	1.41	(0.73-2.73)	0.59	(0.15-2.26)
24 Weakness in the hands and feet	1.19	(0.94-1.50)	1.42	(0.86-2.35)	1.02	(0.37-2.79)

HPVワクチンの有効性に関する エビデンス

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

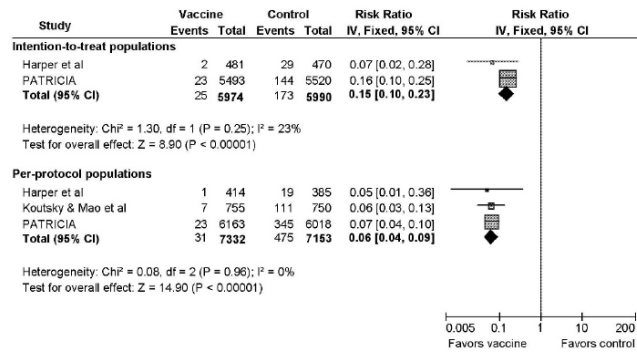
	Crude rate of HPV prevalence		Adjusted rate of HPV prevalence	
	Prevalence ratio	p value	Prevalence ratio*	p value
Any HPV type				
Prevaccine implementation	1.00	--	1.00	--
Postvaccine implementation	0.81 (0.72-0.93)	0.0017	0.77 (0.68-0.88)	<0.0001
Unvaccinated	0.93 (0.77-1.12)	0.4349	0.91 (0.76-1.10)	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

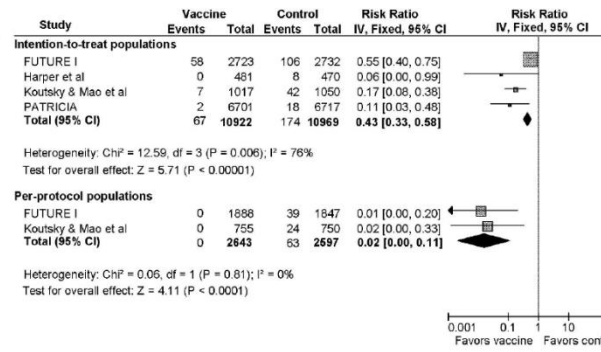
- 7つの無作為比較試験のメタアナリシスにより、HPVワクチン接種は、HPV16型及び18型の持続感染と、HPV16型及び18型に起因するCIN1+、CIN2+に対して有効性が確認されている。

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

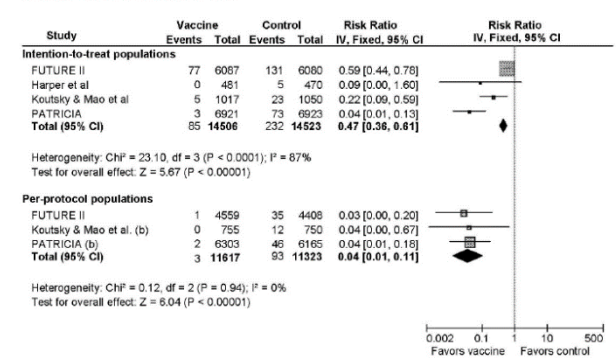
A. Persistent HPV 16 infection of ≥6 months



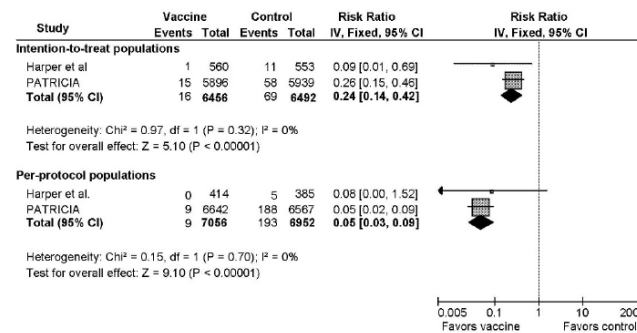
A. CIN1+ associated with HPV 16



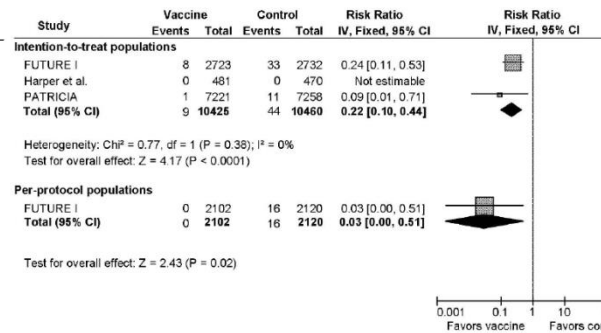
A. CIN2+ associated with HPV 16



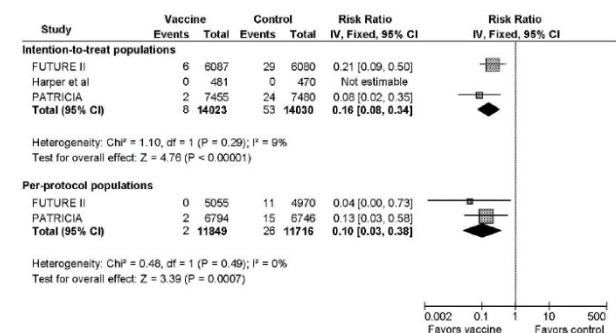
B. Persistent HPV 18 infection of ≥6 months



B. CIN1+ associated with HPV 18



B. CIN2+ associated with HPV 18



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。

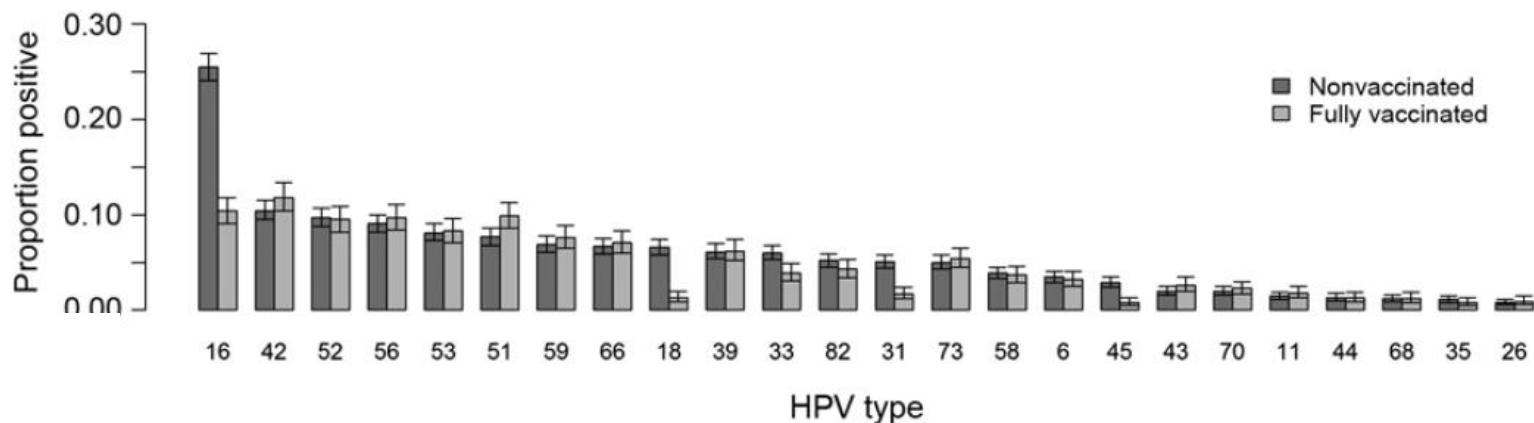
NHANESの登録データの2003–2006年と2009–2012年の年齢階級別HPV感染率と年代間の比較（14–19歳、20–24歳について抜粋）について

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



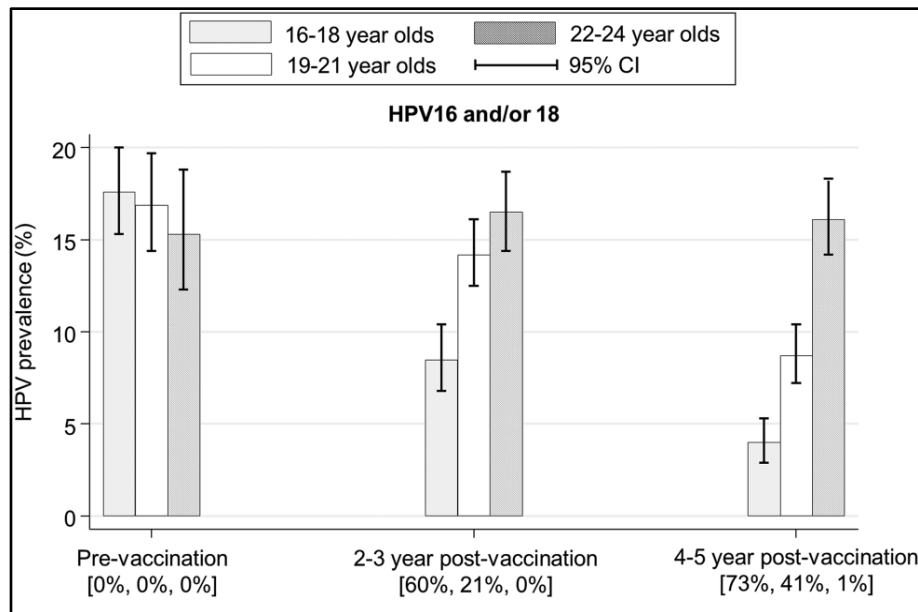
2009 – 2013年の採取年別HPV16/18型の陽性率及び非調整オッズ比について

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

10歳から30歳までの女性のHPVワクチン接種と 浸潤性子宮頸がん発症のリスクについての検討（スウェーデン）

- 4価HPVワクチンの接種による浸潤性の子宮頸がん発症予防の有効性を調べるために、スウェーデンの10歳から30歳の女性（167万人余り）に関する2006年から2017年のデータを用いて調査を行った。
- 子宮頸がんの累積発生率は接種群（約52.8万人）で10万人あたり47例に対し、非接種群（約114.5万人）では94例であった。
- 非接種群と比較して、接種群の年齢調整による子宮頸がんの罹患率比は0.51（95%CI: 0.32-0.82）、他の因子も調整した罹患率比は0.37（95%CI: 0.21-0.57）であった。
- 17歳より前に接種した群において、非接種群と比較した接種群の罹患率比（多因子調整後）は0.12（95%CI: 0.00-0.34）、17歳から30歳の間に接種した群では0.47（95%CI: 0.27-0.75）であった。
- 4価HPVワクチンの接種は人口レベルで浸潤性子宮頸がんのリスクの大きな低減と関連していた。

Table 2. HPV Vaccination and Invasive Cervical Cancer.

HPV Vaccination Status	No. of Cases of Cervical Cancer	Crude Incidence Rate per 100,000 Person-Yr (95% CI)	Age-Adjusted Incidence Rate Ratio (95% CI)	Adjusted Incidence Rate Ratio (95% CI)*
Unvaccinated	538	5.27 (4.84–5.73)	Reference	Reference
Vaccinated	19	0.73 (0.47–1.14)	0.51 (0.32–0.82)	0.37 (0.21–0.57)
Status according to age cutoff of 17 yr				
Vaccinated before age 17 yr	2	0.10 (0.02–0.39)	0.19 (0.05–0.75)	0.12 (0.00–0.34)
Vaccinated at age 17–30 yr	17	3.02 (1.88–4.86)	0.64 (0.39–1.04)	0.47 (0.27–0.75)
Status according to age cutoff of 20 yr				
Vaccinated before age 20 yr	12	0.49 (0.28–0.83)	0.52 (0.29–0.94)	0.36 (0.18–0.61)
Vaccinated at age 20–30 yr	7	5.16 (2.46–10.83)	0.50 (0.24–1.06)	0.38 (0.12–0.72)

* The adjusted incidence rate ratios were adjusted for age as a spline term with 3 degrees of freedom, county of residence, calendar year, mother's country of birth, highest parental education level, highest annual household income level, previous diagnosis in mother of CIN3+, and previous diagnosis in mother of cancers other than cervical cancer. The 95% confidence intervals were bias-corrected percentile confidence intervals that were estimated with the use of bootstrapping with a resampling frequency of 2000 times.

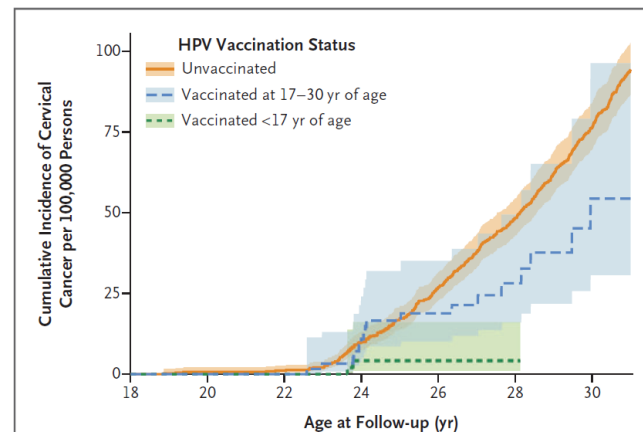


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

Age at follow-up is truncated in the graph because no cases of cervical cancer were observed in girls younger than 18 years of age.

子宮頸がんに対するHPVワクチンの効果についてのコホート研究（デンマーク）

- HPVワクチンの子宮頸がんに対する有効性を調査するため、デンマークにおいて、2006年10月から2019年12月までの間に在住した17歳から30歳までの女性を対象として、HPVワクチンの接種及び子宮頸がんの発症について、国のレジストリに登録された情報が抽出され、ワクチン接種の有無における子宮頸がんの罹患率比を算出した。（コホート研究）
- 対象となった867,689名の女性のうち、314,852名（36.3%）が17歳になる前に初回HPVワクチンを接種しており、観察期間中、17-19歳で20,063名（2.3%）、20-30歳では167,607名（19.3%）が初回接種を受けていた。
- 非接種群と比較して、子宮頸がんの罹患率比は、初回接種が16歳以下の群で0.14（95%CI: 0.04-0.53）、17-19歳の群で0.32（95%CI: 0.08-1.28）であった。一方で、20歳以上の群では1.19（95%CI: 0.80-1.79）であった。
- 20歳より前のHPVワクチン接種では子宮頸がんの予防に対する高い効果が認められ、より若年での接種の重要性が示された。

HPV接種の有無で比較した子宮頸がんの罹患率比

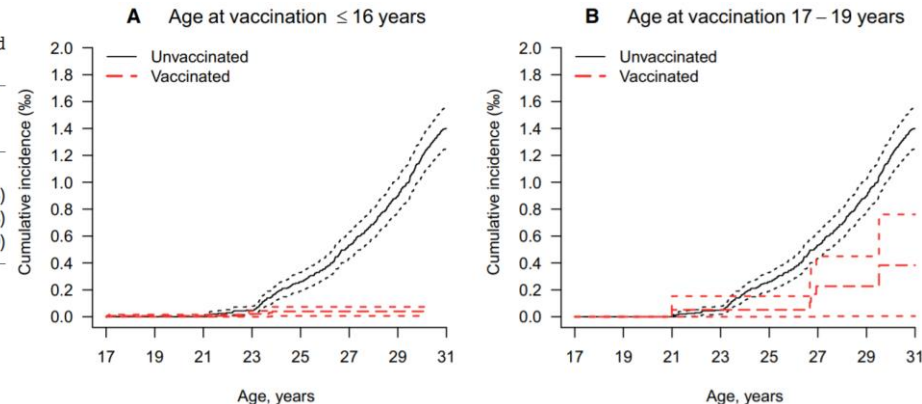
Table 2. Incidence rate ratios (IRRs) of cervical cancer comparing vaccinated with unvaccinated women according to age at vaccination and with 1-year buffer period

Vaccination status	Person-years	Events	Age-adjusted IRR (95% CI)	Adjusted ^a IRR (95% CI)	Adjusted ^b IRR (95% CI)
Unvaccinated	2 884 778	325	1	1	1
Vaccinated, age ≤16 y	1 643 967	6	0.13 (0.04 to 0.40)	0.13 (0.04 to 0.41)	0.14 (0.04 to 0.53)
Vaccinated, age 17-19 y	174 679	5	0.29 (0.08 to 1.01)	0.31 (0.09 to 1.07)	0.32 (0.08 to 1.28)
Vaccinated, age 20-30 y	841 231	168	1.15 (0.88 to 1.50)	1.14 (0.87 to 1.49)	1.19 (0.80 to 1.79)

^a Adjusted for attained age and maximum educational level of own, mother, or father. CI = confidence interval.

^b Adjusted for attained age; maximum educational level of own, mother, or father; calendar year; and ethnicity.

子宮頸がんの累積発生率



子宮頸がんとCIN3に対する2価HPVワクチンの有効性（英国）

- 英国では、2008年の2価HPVワクチンの導入から10年以上が経過している。2価ワクチンの有効性を調査するため、大規模ながん登録データを使用し、ワクチン接種群（12-13歳の定期接種群、14-16歳及び16-18歳の2つのキャッチアップ接種群の3群：合計1370万人年）と参照群（ワクチン導入前の4つの非接種群）で子宮頸がん及びCIN3病変の発生率の比較を行った。
- 接種時の年齢毎の子宮頸がん発生率の減少率は、16-18歳接種群で34%（95%CI: 25-41%）、14-16歳接種群で62%（95%CI: 52-71%）、12-13歳接種群で87%（95%CI: 72-94%）であった。CIN3発生率の減少率は、16-18歳接種群で39%（95%CI: 36-41%）、14-16歳接種群で75%（95%CI: 72-77%）、12-13歳接種群で97%（95%CI: 96-98%）であった。
- 英国では、2019年6月末の時点で、ワクチンの接種によって、448例の子宮頸がん及び17,235例のCIN3の発生が減少したと推定された。
- **HPVワクチン接種プログラムの導入は、英国の子宮頸がん発生の減少に大きく寄与した。**

出生コホートの分類(1~7群)の概要

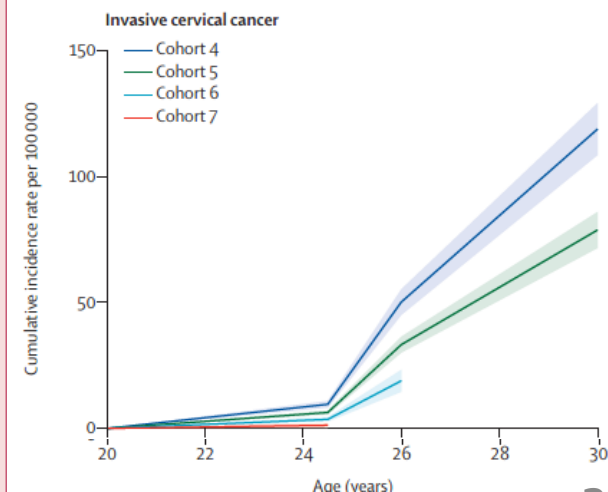
Birth cohort	Date of birth						
	Jan 2, 1941	Sept 1, 1984	Nov 1, 1985	May 1, 1989	Sept 1, 1990	Sept 1, 1993	Sept 1, 1995
Age at first invitation to screening (years)	20	20 or 25	25	24.5	24.5	24.5	24.5
Offer of HPV vaccination	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes
School years				12-13	10-11	8	
Age (years)				16-18	14-16	12-13	
Coverage*							
At least 1 dose				60.5%	80.1%	88.7%	
3 doses				44.8%	73.2%	84.9%	

*Vaccine coverages include (when data are available) mop-up vaccinations (ie, when females are vaccinated in a later year than the one in which they were first offered vaccination).

※CIN：子宮頸部異形成 軽度（CIN1）、中等度（CIN2）、高度（CIN3）に分類
各出生コホートにおける子宮頸がんの発生率比

Unvaccinated cohorts	子宮頸がん	CIN3
Cohort 1: invited from age 20.0 years and no vaccine	0.99 (0.89-1.10)	0.97 (0.94-1.01)
Cohort 2: invited from age 20.0 years or 25 years and no vaccine	1.08 (0.96-1.22)	1.03 (0.99-1.06)
Cohort 3: invited from age 25.0 years and no vaccine	1.04 (0.93-1.15)	1.01 (0.98-1.05)
Cohort 4: invited from age 24.5 years and no vaccine (reference category)	1.00	1.00
Vaccinated cohorts		
Cohort 5: invited from age 24.5 years and offered vaccine in school years 12-13	0.66 (0.59-0.75)	0.61 (0.59-0.64)
Cohort 6: invited from age 24.5 years and offered vaccine in school years 10-11	0.38 (0.29-0.48)	0.25 (0.23-0.28)
Cohort 7: not invited before age 24.5 years and offered vaccine in school year 8	0.13 (0.06-0.28)	0.03 (0.02-0.04)

子宮頸がんの累積発生率



米国におけるHPVワクチンの接種状況と罹患率（2023年のがん統計より）

- 米国では、2006年にFDAによって9～26歳女性への4価HPVワクチンが承認された。
- 米国における20～24歳女性の浸潤子宮頸がん罹患率は2005～2012年にかけて33%減少、2012～2019年にかけて65%減少しており（1998～2012年は年間3%の減少率、2012～2019年は年間11.4%の減少率）、HPVワクチン接種を受けた最初のコホートでの子宮頸がん発症予防効果が示唆される。
- 子宮頸がんは、20～39歳女性のがん死亡の第2位である。
- 2021年、13～17歳女性の79%が少なくとも1回のHPVワクチン接種を受けており、64%が接種を完了している。州によって、子宮頸がん罹患率、HPVワクチン接種率には差がある。

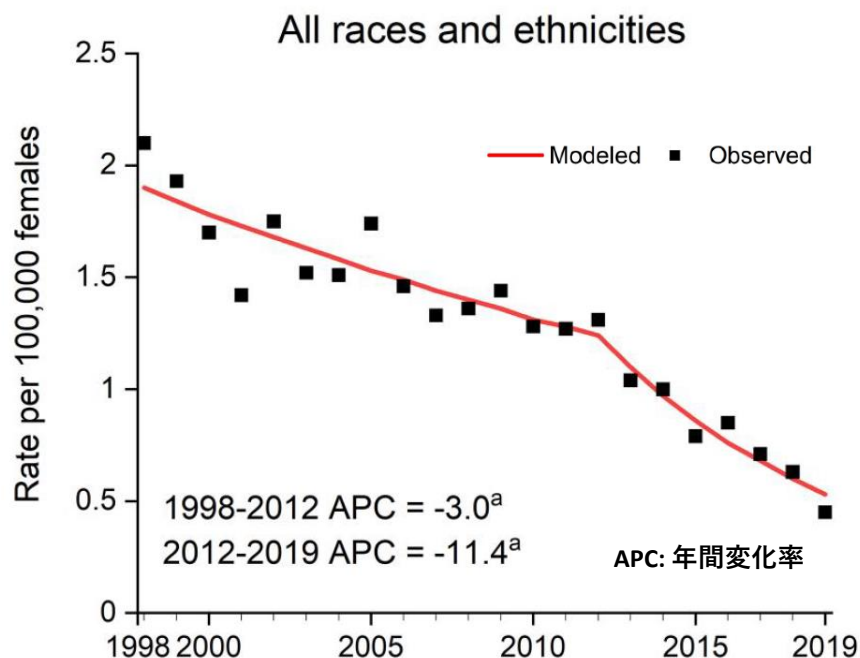


TABLE 10 Five leading causes of cancer death in the United States by age and sex, 2020

Ranking	All ages	Birth to 19 years	Aged 20-39 years	Aged 40-49 years	Aged 50-64 years	Aged 65-79 years	Aged 80 years and older
Female							
All sites	284,619	770	4463	10,241	62,434	118,754	87,955
1	Lung & bronchus 63,135	Brain & ONS 240	Breast 1062	Breast 2823	Lung & bronchus 13,771	Lung & bronchus 30,643	Lung & bronchus 17,658
2	Breast 42,275	Leukemia 174	Uterine cervix 487	Colon & rectum 1158	Breast 11,337	Breast 15,461	Breast 11,590
3	Colon & rectum 23,826	Bones & joints 89	Colon & rectum 394	Lung & bronchus 902	Colon & rectum 5236	Pancreas 10,375	Colon & rectum 8862
4	Pancreas 22,495	Soft tissue (including heart) 66	Brain & ONS 333	Uterine cervix 709	Pancreas 4322	Colon & rectum 8173	Pancreas 7285
5	Ovary 13,438	Kidney & renal pelvis 31	Leukemia 314	Ovary 553	Ovary 3532	Ovary 5898	Leukemia 4108

日本における4価HPVワクチンの有効性評価 (2011-2016)

- 16～26歳の日本人女性に対する4価HPVワクチンの有効性・安全性を、長期（48か月）にわたって追跡調査した。有効性の主要評価項目を、HPV 6/11/16/18による子宮頸部上皮内腫瘍グレード2/3（CIN 2/3）、上皮内腺癌（AIS）、子宮頸がん及び外性器病変（EGL）とした。
- 接種時のHPV感染の有無にかかわらず、1回以上ワクチン接種した1,015人（full analysis set）におけるCIN2以上の発症率は0.4/100人年であり、発症例は全例、研究開始時点でPCR陽性の参加者だった。
- ①研究開始時点で血清陰性、研究開始～接種後7ヶ月の時点でPCR陰性、②1年以内に3回ワクチンを接種、③7ヶ月以降に少なくとも1回はフォローアップを受けた、④プロトコル違反がなかった、967人（per protocol efficacy population）では、CIN2以上の症例やAIS、子宮頸がん及びEGLは報告されなかった。
- 日本人女性におけるHPV 6/11/16/18関連の高悪性度子宮頸部疾患およびEGLに対する4価HPVワクチンの有効性が示された。

Baseline demographic characteristics and HPV status.

Characteristic at Day 1 (qHPV)	Vaccination group
	(N = 1030)
Gender, % (m)	
Female	100% (1030)
Age (years)	
Mean	22.9
SD	2.2
Median	23
Range	17–26
Race, % (m)	
Asian	100% (1030)
Serostatus, % (m/n)	
Positive to HPV 6/11/16/18	9.8% (101/1030)
Positive to HPV 6	4.3% (44/1030)
Positive to HPV 11	0.7% (7/1030)
Positive to HPV 16	4.7% (48/1030)
Positive to HPV 18	2.1% (22/1030)
PCR status, % (m/n)	
Positive to HPV 6/11/16/18	5.5% (56/1023)
Positive to HPV 6	1.3% (13/1023)
Positive to HPV 11	0.2% (2/1023)
Positive to HPV 16	3.4% (35/1022)
Positive to HPV 18	1.2% (12/1023)

Effectiveness of qHPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related cervical lesions, cumulative incidence (FAS).

Endpoint	Vaccination group (N = 1030)				
	n	Number of cases	Person-years at risk	Incidence per 100 person-years at risk	95% CI
HPV 6/11/16/18-related CIN 2/3 or worse	1015	14	3747.6	0.4	(0.2, 0.6)
By HPV type					
HPV 6-related CIN 2/3 or worse	1015	0	3753.9	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 11-related CIN 2/3 or worse	1015	0	3753.9	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 16-related CIN 2/3 or worse	1015	14	3747.6	0.4	(0.2, 0.6)
HPV 18-related CIN 2/3 or worse	1015	0	3753.9	0.0	(0.0, 0.1)
By endpoint type (HPV 6/11/16/18-related)					
CIN (any grade)	1015	15	3742.6	0.4	(0.2, 0.7)
CIN 1	1015	5	3747.8	0.1	(0.0, 0.3)
CIN 2 or worse	1015	14	3747.6	0.4	(0.2, 0.6)
CIN 2	1015	9	3749.3	0.2	(0.1, 0.5)
CIN 3	1015	10	3751.8	0.3	(0.1, 0.5)
AIS	1015	0	3753.9	0.0	(0.0, 0.1)
Cervical cancer	1015	0	3753.9	0.0	(0.0, 0.1)

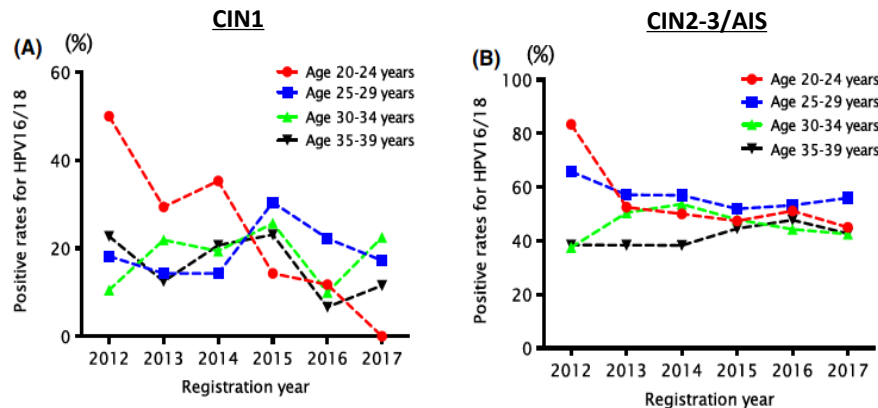
Effectiveness of qHPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related cervical lesions and EGLs, cumulative incidence (PPE population).

Endpoint	Vaccination group (N = 967)				
	n	Number of cases	Person-years at risk	Incidence per 100 person-years at risk	95% CI
HPV 6/11/16/18-related CIN	967	0	3034.6	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 2/3 or worse	967	0	3034.6	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 1	967	0	3034.6	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 6/11/16/18-related EGLs	970	0	3037.4	0.0	(0.0, 0.1)
Condyloma acuminata	970	0	3037.4	0.0	(0.0, 0.1)
VIN 1 or worse	970	0	3037.4	0.0	(0.0, 0.1)
VaIN 1 or worse	970	0	3037.4	0.0	(0.0, 0.1)

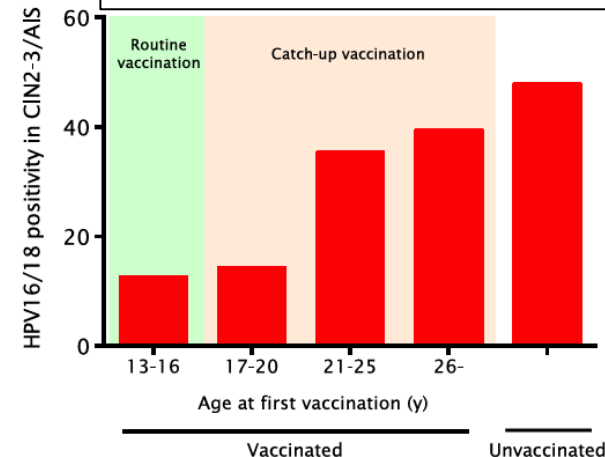
日本のHPVワクチン接種事業開始以降の 高度子宮頸部病変がある女性におけるHPV 16/18型の陽性率

- 日本のHPVワクチンの緊急促進事業及びその後の定期接種化以後の子宮頸部病変におけるHPV型の変化を調査するために、2012年から2017年まで、21の医療施設で新たに子宮頸部病変（CIN1-3, AIS, ICC）と診断された16歳から39歳の女性7,709名を対象として長期の追跡調査を行った。
- 25歳未満においてのみ、CIN1及びCIN2-3/AIS でHPV16型と18型の継時的な減少傾向を認めた（それぞれ、50.0%から0.0%（ $P < 0.0001$ ）、83.3%から45.0%（ $P = 0.07$ ））。
- 全体として、HPVワクチン接種群ではHPV 16/18関連のCIN2-3/AISの割合が有意に減少しており（47.7%から33.0%、 $p = 0.003$ ）、20歳未満で初回接種を受けた群ではCIN2-3/AIS陽性例におけるHPV16/18型の陽性率が有意に低下していた（ $p = 0.02$ ）。
- 浸潤性子宮頸がん（ICC）に対するワクチンの効果については、25歳未満の女性での発症率が少なく把握できなかった。20歳以上のキャッチアップ接種を支持する結果は認められなかった。
- **日本人におけるHPV16/18陽性のCIN/AISに対するHPVワクチンの有効性が確認された。**

各病変におけるHPV 16/18の保有率の経年変化



初回接種年齢ごとのCIN2-3/AIS患者のHPV16/18保有率



日本における高度異形成病変に対するHPVワクチンの効果についての横断研究

- HPVワクチンの子宮頸部病変に対する効果を評価するため、2015年4月から2017年3月にかけて、20から29歳の若年女性34,281名に対して実施された子宮頸がんのスクリーニングの結果（Japan Cancer Societyのデータ）を解析し、高度子宮頸部病変についてのリスク比を計算した。
- HPVワクチンの接種者は3,770名（11.0%）であった。HPVワクチン接種群では、CIN2+の病変の発生率が非接種群に比べて有意に低く（RR= 0.24, 95%CI: 0.10-0.60）、CIN3+の病変でも同様であり（RR= 0.09, 95%CI: 0.00-0.42）、ワクチン有効性（Vaccine Effectiveness: VE）はそれぞれ76%, 91%と算出された。
- HPVワクチンの緊急促進事業及び定期接種化の時期の年齢（本研究における20-22歳）において、CIN2+の病変に対するワクチンの有効性が確認された。（VE=84%, RR= 0.16, 95%CI: 0.03-0.72）
- **HPVワクチンを接種した20から29歳の女性で、高度子宮頸部病変のリスク低減が認められた。**

CIN2+, CIN3+のリスク比（HPVワクチン接種の有無）

	CIN2+		CIN3+	
	RR(95%CI)	P-value	RR(95%CI)	P-value
Aged 20-29				
Unvaccinated	1.00	Reference	1.00	Reference
Vaccinated	0.33 (0.15, 0.73)	0.006	0.09 (0.00, 0.41)	0.002
Age	1.04 (0.98, 1.10)	0.233	1.06 (0.00, 1.17)	0.246
Aged 20-29 (no overlapping)				
Unvaccinated	1.00	Reference	1.00	Reference
Vaccinated	0.24 (0.10, 0.60)	0.003	0.09 (0.00, 0.42)	0.002
Age	1.03 (0.97, 1.09)	0.360	1.06 (0.96, 1.17)	0.246
Aged 20-22				
Unvaccinated	1.00	Reference		
Vaccinated	0.23 (0.06, 0.81)	0.023		
Age	0.95 (0.51, 1.76)	0.869		
Aged 20-22(no overlapping)				
Unvaccinated	1.00	Reference		
Vaccinated	0.16 (0.03, 0.72)	0.017		
Age	0.89 (0.47, 1.68)	0.709		

各年齢におけるワクチン接種率と子宮頸部病変の有病者数

Age at screening (year)	Vaccine(-)		Vaccine(+)		CIN2+		CIN3+	
	n	%	n	%	Vaccine(-)		Vaccine(+)	
					n	n	n	n
20	514		869	62.8	4	1	1	0
21	1822		1436	44.1	5	1	3	0
22	1435		399	21.8	8	0	2	0
23	2367		197	7.7	17	1	8	0
24	2710		189	6.5	11	1	4	0
25	2740		115	4.0	17	0	6	0
26	4998		175	3.4	33	1	14	0
27	3428		108	3.1	20	0	7	0
28	6354		165	2.5	48	0	22	0
29	4143		117	2.8	19	0	10	0
Total	30,511		3770	11.0	182	5	77	0

日本における子宮頸部上皮内腫瘍に対するHPVワクチンの効果についての症例対照研究

- HPVワクチンの子宮頸部上皮内腫瘍に対する効果を評価するため、2013年4月から2017年3月にかけて、20から24歳の女性を対象に実施された子宮頸がんのスクリーニングの結果に基づき、細胞診のベセスダ分類で「異常」と判断された群を症例群、「異常なし」と判断された群を対照群として、ワクチン接種歴についての症例対照研究を行った。
- 症例群は2,483例、対照群は12,296例であった。症例群のうち、CIN1は797例（32.1%）、CIN2は165例（6.7%）、CIN3は44例（1.8%）、扁平上皮癌は8例（0.3%）であった。
- 症例群における、HPVワクチン非接種群と比較した接種群のオッズ比は、細胞学的異常で0.42（95%CI: 0.34-0.50）、CIN1で0.42（95%CI: 0.31-0.58）、CIN2で0.25（95%CI: 0.12-0.54）、CIN3で0.19（95%CI: 0.03-1.15）であり、ワクチンの有効性（Vaccine Effectiveness: VE）はそれぞれ、58.5%、57.9%、74.8%、80.9%であった。
- **子宮頸部の細胞学的異常及び子宮頸部上皮内腫瘍について、HPVワクチン接種によるリスク低減効果が示された。**

TABLE 4 HPV vaccination status and effectiveness

	Cases (with histological result)				
	Negative	CIN1	CIN2	CIN3	SCC/invasive
Vaccination (+)	70	136	22	3	0
Vaccination (-)	273	661	143	41	8
Cumulative number of cases (with histological result)					
	Controls	Cases	CIN1+	CIN2+	CIN3+
Vaccination (+)	2605	404	161	25	3
Vaccination (-)	9691	2079	853	192	49
Odds ratio		0.42	0.42	0.25	0.19
95% confidence interval		0.34-0.50	0.31-0.58	0.12-0.54	0.03-1.15
Vaccine effectiveness		58.5%	57.9%	74.8%	80.9%

Abbreviation: CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus.

CIN1+ = CIN1(including dysplasia) + CIN2 + CIN3 + SCC/invasive. CIN2+ = CIN2 + CIN3 + SCC/invasive. CIN3+ = CIN3 + SCC/invasive.

出典: S Ikeda, Y Ueda, et al.

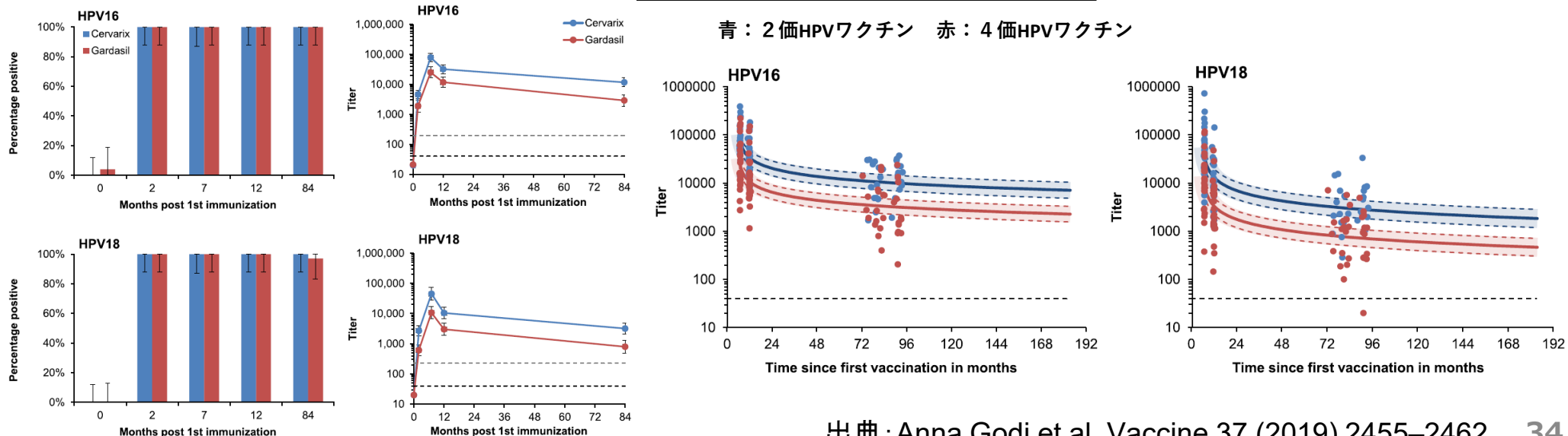
Cancer Science. 2021;112:839-846. 32

HPVワクチンの効果の持続性に関する エビデンス

2価及び4価HPVワクチン接種後の中和抗体の持続期間について7年間の追跡調査 (英国・イングランド)

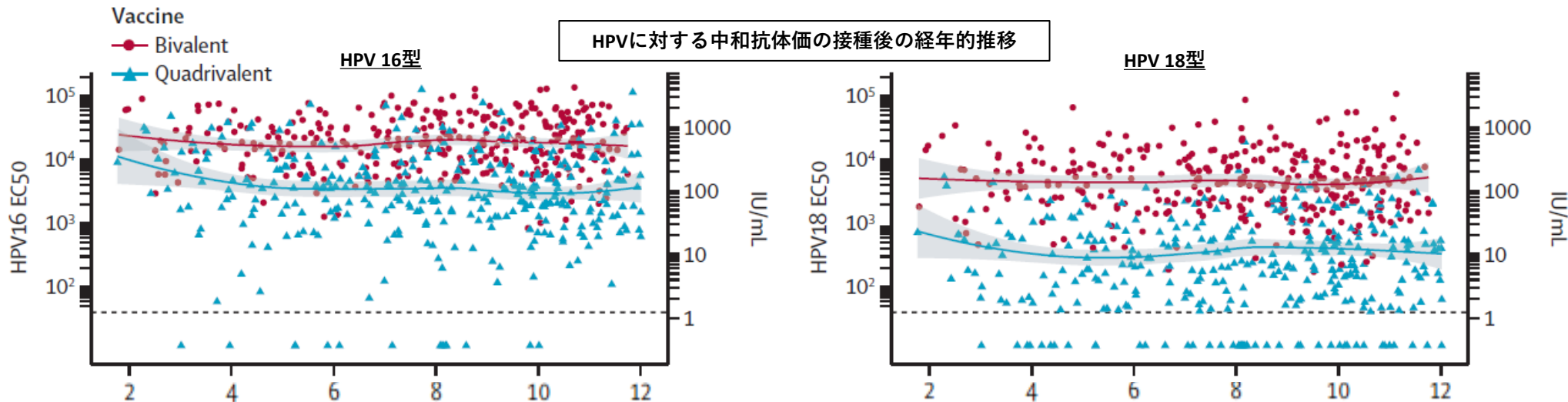
- 英国の12から15歳の女兒を対象として行われた、2価または4価のHPVワクチンの3回接種6ヶ月後（初回接種から12ヶ月）までの追跡調査の更なる追跡調査として、7年目（初回接種から84ヶ月）の時点におけるHPVに対する中和抗体についての調査を行った。
- 2価および4価HPVワクチン初回接種から84ヶ月の時点まで追跡が行われたのは、それぞれ、28名、30名であった。12ヶ月時点と84ヶ月時点のそれぞれの対象者における中和抗体量の測定が行われ、混合効果モデルを用いて、接種後15年の時点での抗体価の予測値が計算された。
- **ワクチン初回接種から84ヶ月の時点で、HPV16型に対しては2価、4価の両群とも全ての対象者が抗体陽性であり、抗体陽性率はHPV18型に対しては2価で100%、4価で97%であった。**
- ワクチン型、非ワクチン型に対する中和抗体価の減少は5-7年毎に30%と推測された。また、2価ワクチンによる抗体価は、長期にわたって4価の3-4倍に維持されると予想された。

HPV 16型および18型に対する2価、4価HPVワクチン接種後の中和抗体価



2価及び4価HPVワクチン接種後の中和抗体の持続期間について12年間の追跡調査 (フィンランド)

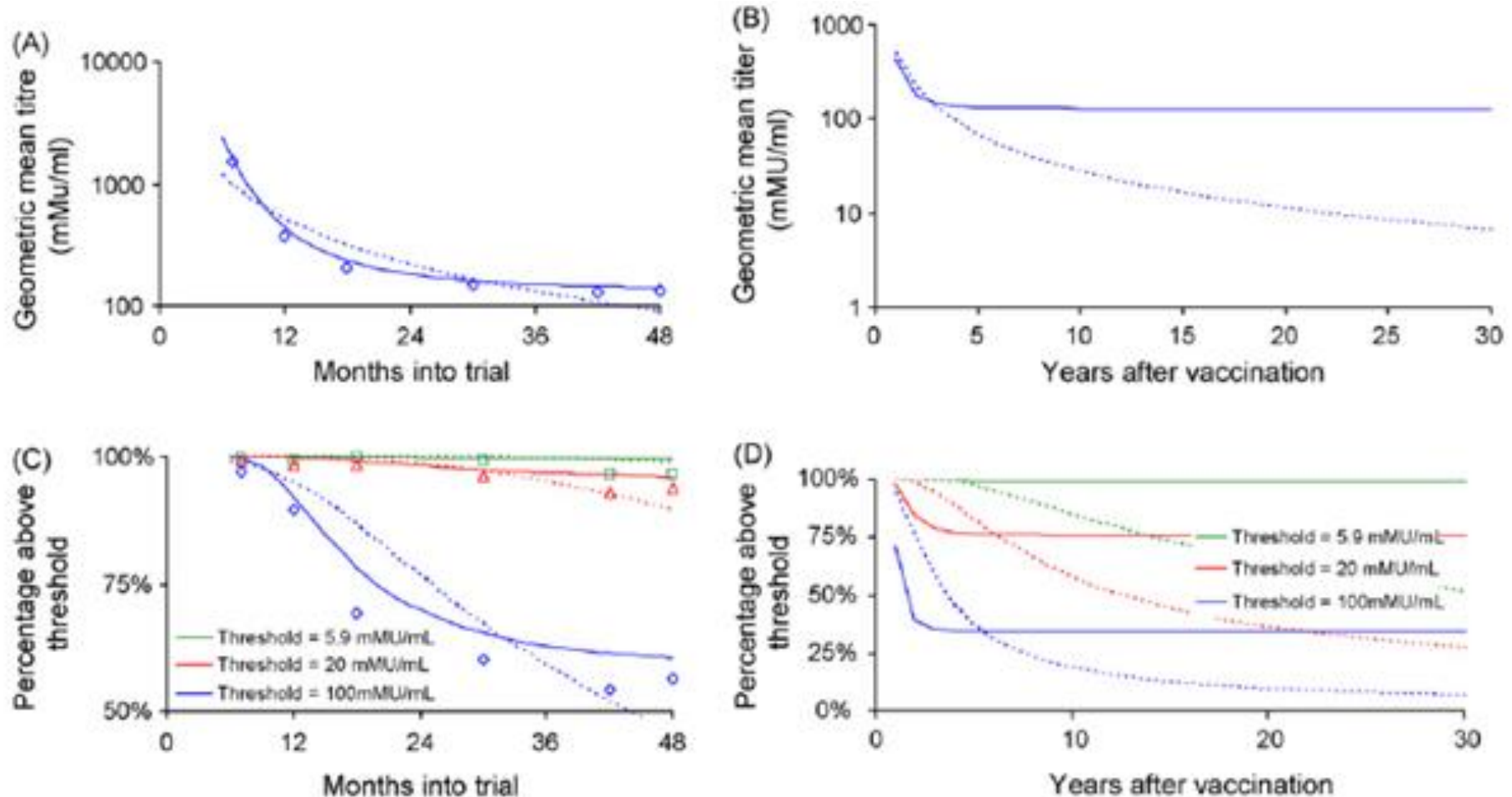
- 2価および4価のHPVワクチンの接種後の中和抗体価の持続性を調査するため、HPVに関する2つの臨床試験（RCT、第3相）の被験者における血清の中和抗体価の追跡コホート研究を行った。
- PATRICIA試験（2価）とFUTURE II試験（4価）に登録された16-17歳の女性について、妊娠初期の血清サンプルを収集するコホート研究と紐付け、HPVに対する中和抗体価について、2016年末まで最長12年間の追跡調査が実施された。
- 4価ワクチン接種者から採取された577の血清サンプル及び2価ワクチン接種者から採取された568の血清サンプルのうち、初妊婦のサンプルそれぞれ339、342サンプルについて分析が行われた。
- 接種後5-12年の追跡において、HPV16型及びHPV18型に対する中和抗体の陽性率は2価ではともに100%、4価ではそれぞれ96.1%、84.8%であった。また、2価および4価のHPVワクチンの中和抗体値の比較では、接種後5-12年の期間における中和抗体価は、HPV16型、HPV18型のいずれにおいても、2価の方が高かった（それぞれ、5.7倍、12.4倍）。
- HPVワクチン接種による中和抗体は、ワクチン接種後12年までは検出されることが示された。



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。

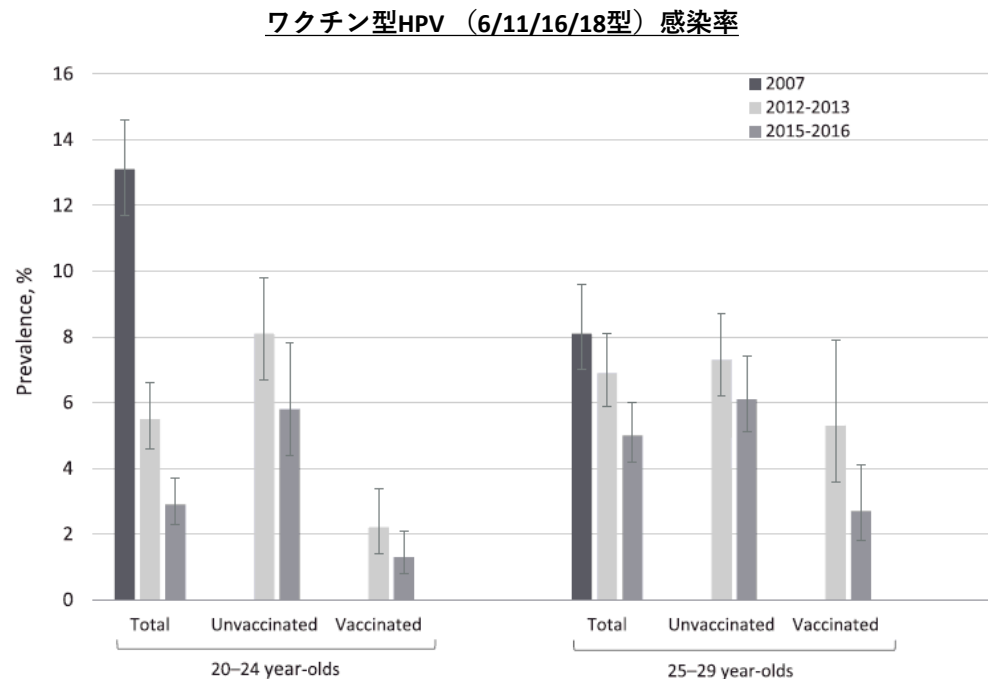
数理モデルによるHPV16型に対する抗体価の長期シミュレーションについて



HPVワクチンの集団免疫効果に関する エビデンス

HPV感染率の減少効果と集団予防効果（米国）

- 米国では2006年から、定期接種対象である11-12歳の女兒と接種歴のない26歳以下の女性を対象にHPVワクチン接種の推奨*が行われ、2011年から男性への接種が行われている。
- 子宮頸がん検診の12,788検体の細胞診のHPV型を調査し、2007年と2012-13年・2015-16年の結果を比較した。
- 2007年と2015-16年でワクチン型HPV（6/11/16/18型）感染率は、20-24歳、25-29歳でそれぞれ、78%の減少（13.1→2.9%）、38%の減少（8.1→5.0%）を認めた。
- ワクチン接種群・非接種群の両方でワクチン型HPVの感染率が減少しており、ワクチンの直接的な予防効果及び集団予防効果（herd protection）が示された。



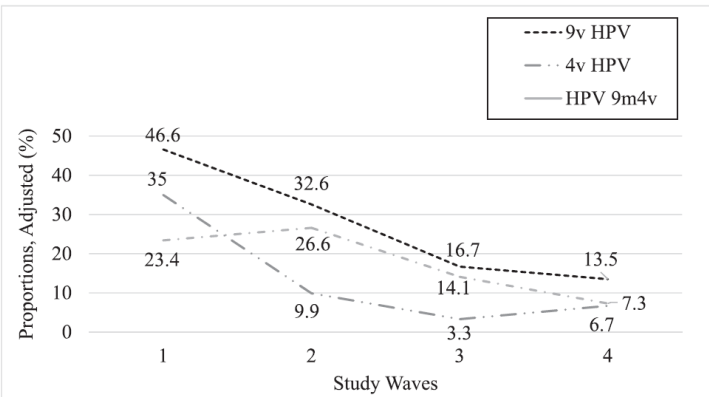
※米国では、2015年までは主に4価ワクチンを使用、2015年から2016年にかけて9価ワクチンに移行

性交経験女性のHPVワクチンの集団免疫効果（米国）

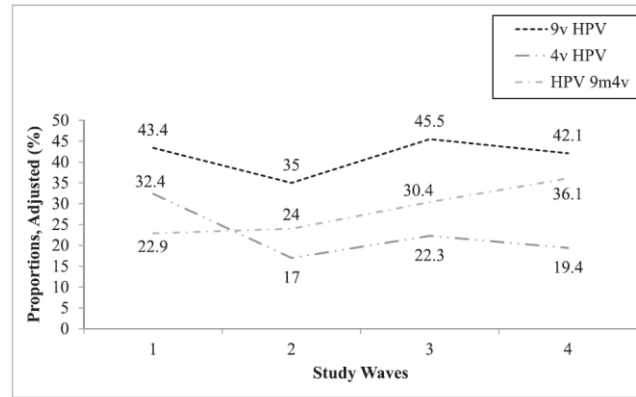
- 2006年から2017年までの間に実施された4つの時期のサーベイランスにおいて、性交経験のある1,580名の13歳から26歳の女性を対象とし、米国における4価HPVワクチン（2006年に承認）及び9価HPVワクチン（2016年に承認）の導入後のワクチンの有効性と、非接種者に対する集団免疫効果を評価した。
- 対象期間においてワクチン接種率は84.3%まで上昇し、接種者の97%は4価ワクチンを接種していた。
- ワクチンの導入後、ワクチン接種群では4価でカバーされるウイルス型（6/11/16/18型）の検出率が有意に減少（35%→6.7%、80.9%減少、OR 0.13: 95%CI 0.08-0.22）し、ワクチン非接種群でも減少が認められた（32.4%→19.4%、40%減少、OR 0.50: 95%CI 0.26-0.97）。ワクチンの有効性については、第3期（2013年-2014年）で90.6%、第4期（2016年-2017年）で80.1%と推定された。
- ワクチン接種群・非接種群双方で4価のウイルス型の検出率が減少しており、HPVワクチンの有効性と集団予防効果が示された。

対象者におけるワクチン型HPV感染者の割合（経年）

ワクチン接種者



ワクチン非接種者



全体

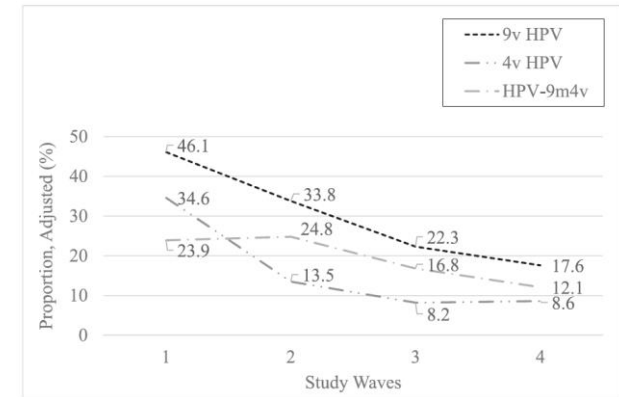


FIGURE 1
Proportions of women who were vaccinated across the 4 study waves infected with any vaccine-type HPV, adjusted for propensity scores. HPV 9m4v, 5 additional HPV types only in 9-valent vaccine (HPV-31, -33, -45, -52, and -58); 4v HPV, 4-valent vaccine-type human papillomavirus; 9v HPV, 9-valent vaccine-type human papillomavirus.

FIGURE 2
Proportions of women who were unvaccinated across the 4 study waves infected with any vaccine-type HPV, adjusted for propensity scores. HPV 9m4v, 5 additional HPV types only in 9-valent vaccine (HPV-31, -33, -45, -52, and -58); 4v HPV, 4-valent vaccine-type human papillomavirus; 9v HPV, 9-valent vaccine-type human papillomavirus.

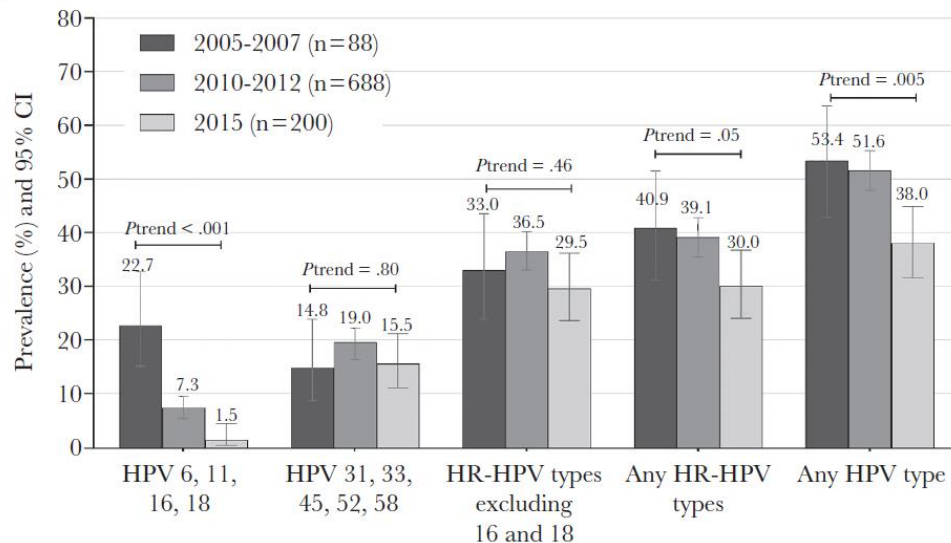
FIGURE 3
Proportions of all women across the 4 study waves infected with any vaccine-type HPV, adjusted for propensity scores. HPV 9m4v, 5 additional HPV types only in 9-valent vaccine (HPV-31, -33, -45, -52, and -58); 4v HPV, 4-valent vaccine-type human papillomavirus; 9v HPV, 9-valent vaccine-type human papillomavirus.

HPV感染率の減少効果と集団予防効果（豪）

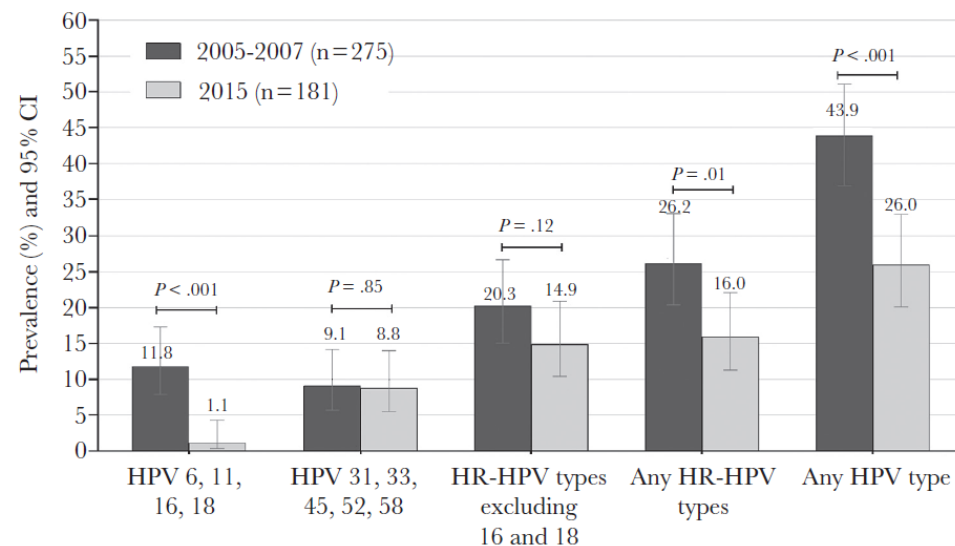
- オーストラリアでは2007年に4価HPVワクチン接種プログラムが導入された。12-13歳の女兒を定期接種対象者とし、2007～2009年には14-26歳の女性にキャッチアップ接種が行われた。
- 18-24歳と25-35歳の2群において、2005-07年と2015年のHPV感染率を比較した。
- 2015年の研究参加者において、3回接種率は53.3%（18-24歳：65.0%、25-35歳：40.3%）だった。
- 2005-2007年と2015年で、ワクチン型HPV（6/11/16/18型）感染率は、18-24歳、25-35歳でそれぞれ、22.7→1.5%（調整後感染率比0.08）、11.8→1.1%（調整後感染率比0.10）と減少を認めた。
- 接種率が低い25-35歳においてもワクチン型HPVの感染率が低下しており、3回未満のワクチン接種の有効性と集団予防効果が寄与している可能性が高い。

HPV粗感染率（A：18-24歳 B：25-35歳）

A



B



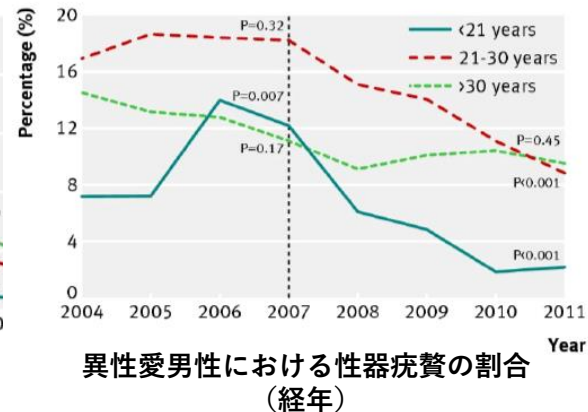
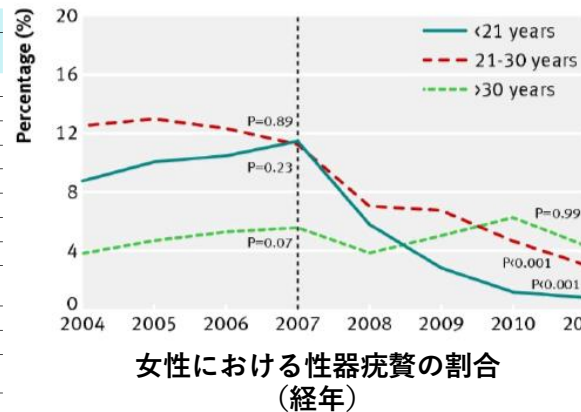
性器疣贅に対するHPVワクチンの集団免疫効果（豪）

- オーストラリアにおいて2007年から始まった4価HPVワクチンの予防接種プログラムの効果測定を行うための肛門性器疣贅の発生に関する調査。8つの性保健サービス（sexual health services）（うち2つのクリニックでHPVワクチン接種に関するデータを収集）のデータを用いて行ったトレンド解析。
- 2004年から2011年までの研究期間に初診で受診したオーストラリア生まれの男女85,770人を対象とし、そのうち7,686名（9.0%）に性器疣贅が認められた。
- 21歳未満の女性及び21歳以上30歳未満の女性で、性器疣贅と診断された割合の低下がみられた。（21歳未満：11.5%（2007年）→0.85%（2011年）， $p < 0.001$ 、21歳以上30歳以下：11.3%（2007年）→3.1%（2011年）， $p < 0.001$ ）31歳以上については有意な低下はみられなかった。
- 21歳未満の異性愛者の男性においても（女性に対する）ワクチン接種によって、同様の傾向が認められた。（21歳未満：12.1%（2007年）→2.2%（2011年）， $p < 0.001$ 、21歳以上30歳以下：18.2%（2007年）→8.9%（2011年）， $p < 0.001$ ）31歳以上については有意な低下はみられなかった。
- 異性愛者の男性における性器疣贅の減少は、女性へのワクチン接種の集団免疫効果と考えられた。

Table 2 | Average annual trends in diagnosis of warts at sexual health services with summary rate ratios, 2004-11

Group	Pre-vaccination period*		Vaccination period*		Pre-vaccination v vaccination period	
	Average annual trend (95% CI)	P value	Average annual trend (95% CI)	P value	Summary rate ratio (95% CI)	P value
Women:						
<21 years	1.10 (0.95 to 1.26)	0.232	0.50 (0.45 to 0.55)	<0.001	0.64 (0.59 to 0.69)	<0.001
21-30 years	1.00 (0.91 to 1.09)	0.891	0.74 (0.70 to 0.79)	<0.001	0.81 (0.77 to 0.85)	<0.001
>30 years	1.18 (0.99 to 1.42)	0.071	1.00 (0.93 to 1.08)	0.993	1.03 (0.96 to 1.10)	0.485
Heterosexual men:						
<21 years	1.44 (1.10 to 1.87)	0.007	0.61 (0.54 to 0.70)	<0.001	0.72 (0.65 to 0.81)	<0.001
21-30 years	1.04 (0.96 to 1.13)	0.316	0.84 (0.81 to 0.87)	<0.001	0.88 (0.85 to 0.91)	<0.001
>30 years	0.94 (0.85 to 1.03)	0.168	0.98 (0.94 to 1.03)	0.448	0.97 (0.93 to 1.01)	0.193
Men who have sex with men:						
Homosexual	0.90 (0.78 to 1.03)	0.127	0.92 (0.87 to 0.98)	0.011	0.92 (0.87 to 0.97)	0.003
Bisexual	0.93 (0.70 to 1.23)	0.593	1.03 (0.91 to 1.19)	0.590	1.01 (0.90 to 1.15)	0.797

*Pre-vaccination period=1 January 2004 to 30 June 2007; vaccination period=1 July 2007 to 31 December 2011.



2価HPVワクチンの有効性と集団予防効果（スコットランド）

- スコットランドでは2008年に2価HPVワクチンが導入され、12歳から13歳までの女児が定期接種の対象で、18歳までがキャッチアップ接種の対象となっていた。
- 2価HPVワクチンの定期接種の対象であった女性を対象に、20歳の時点でのHPVワクチン接種後の子宮頸部病変に対する影響を調査することを目的とした後ろ向き集団調査を行い、スコットランドの子宮頸部スクリーニング計画で20歳時に検査を受けた138,692名の女性（1988年～1996年生）が対象となった。
- 1995年～1996年生まれ的女性では、ワクチン接種群でCIN3+, CIN2+, CIN1のいずれの有病率も有意に低下しており（それぞれ、89%（95%CI: 81-94%）, 88%（95%CI: 83-92%）, 79%（95%CI: 69-86%））、ワクチン非接種群においても、子宮頸部異形成の有病率が低下していた。また、初回接種時年齢が低いほどCIN3以上に対するワクチン効果が高かった（接種時12-13歳：86%、接種時17歳：51%）。
- 定期接種化により、高度子宮頸部病変の減少と、非接種者に対する集団免疫効果が認められた。

Table 3 | Cytological and histological abnormalities at age 20 by age at first dose of bivalent human papillomavirus vaccine and immunisation status. Values are adjusted odds ratios (95% confidence intervals) unless stated otherwise

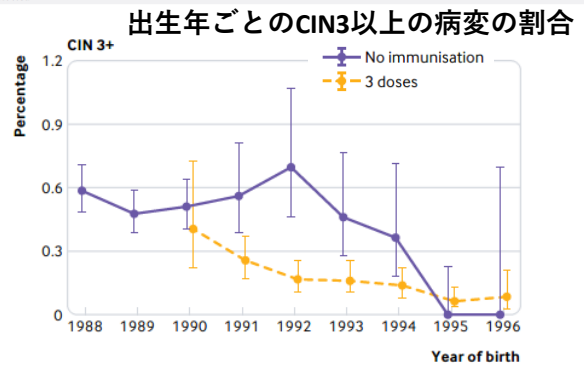
Age groups and dose	Years to first screen	No	Borderline changes	Low grade dyskaryosis	High grade dyskaryosis		CIN grade		
					Moderate	Severe	1	2	3 or worse
All: 1 dose		2051	0.94 (0.81 to 1.08)	1.27 (1.05 to 1.53)	0.89 (0.58 to 1.37)	1.02 (0.59 to 1.75)	0.94 (0.53 to 1.68)	0.95 (0.56 to 1.59)	1.19 (0.70 to 2.05)
All: 2 doses		4135	0.94 (0.85 to 1.04)	1.09 (0.94 to 1.26)	0.91 (0.67 to 1.24)	0.62 (0.38 to 1.00)	0.70 (0.43 to 1.12)	0.70 (0.45 to 1.07)	0.77 (0.48 to 1.24)
3 doses:									
12 and 13	7 or 8	16 200	0.58 (0.54 to 0.62)	1.38 (1.28 to 1.48)	0.20 (0.15 to 0.28)	0.07 (0.03 to 0.14)	0.22 (.14 to 0.34)	0.11 (0.06 to 0.19)	0.14 (0.08 to 0.25)
14	6	5409	0.55 (0.50 to 0.62)	1.37 (1.22 to 1.53)	0.26 (0.16 to 0.42)	0.23 (0.11 to 0.46)	0.48 (0.29 to 0.79)	0.13 (0.05 to 0.31)	0.18 (0.07 to 0.43)
15	5	16 532	0.59 (0.55 to 0.63)	1.31 (1.22 to 1.41)	0.36 (0.28 to 0.47)	0.28 (0.20 to 0.41)	0.48 (0.36 to 0.65)	0.35 (0.25 to 0.48)	0.29 (0.19 to 0.44)
16	4	17 511	0.75 (0.71 to 0.80)	1.05 (0.97 to 1.13)	0.35 (0.27 to 0.45)	0.25 (0.17 to 0.37)	0.58 (0.44 to 0.77)	0.31 (0.23 to 0.44)	0.14 (0.08 to 0.25)
17	3	8711	0.86 (0.80 to 0.93)	0.77 (0.96 to 0.86)	0.60 (0.46 to 0.78)	0.42 (0.27 to 0.63)	0.59 (0.41 to 0.86)	0.45 (0.30 to 0.66)	0.55 (0.36 to 0.83)
≥18	2	4117	0.98 (0.89 to 1.08)	0.80 (0.68 to 0.94)	0.65 (0.45 to 0.93)	0.58 (0.58 to 1.35)	0.79 (0.50 to 1.25)	0.75 (0.48 to 1.15)	0.85 (0.52 to 1.37)
≥1991: 0 doses		15678	0.89 (0.84 to 0.94)	1.41 (1.31 to 1.52)	0.84 (0.70 to 1.01)	0.90 (0.71 to 1.14)	0.62 (0.47 to 0.82)	0.81 (0.65 to 1.02)	0.82 (0.63 to 1.07)
1988-90: 0 doses		48 348	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

CIN=cervical intraepithelial neoplasia. Estimates derived from multinomial regression model adjusting also for deprivation and rurality. Estimated effects of these variables were similar to those in supplementary table 1 and are not repeated here.

Table 4 | Cytological and histological abnormalities at age 20 in women who did not receive bivalent human papillomavirus vaccine, by year of birth. Values are adjusted odds ratios (95% confidence intervals) unless stated otherwise

Year of birth: age (years)	No of women	Borderline changes	Low grade dyskaryosis	High grade dyskaryosis		CIN grade		
				Moderate	Severe	1	2	3 or worse
1995-96: 12-13	2210	0.64 (0.55 to 0.76)	1.62 (1.38 to 1.90)	0.42 (0.23 to 0.79)	0.15 (0.04 to 0.62)	0.37 (0.15 to 0.89)	0.34 (0.14 to 0.81)	0.00 (0.00 to 0.31)*
1993-94: 14 or 15	5472	0.75 (0.68 to 0.83)	1.70 (1.53 to 1.89)	0.81 (0.60 to 1.08)	1.11 (0.79 to 1.56)	0.53 (0.33 to 0.86)	0.78 (0.54 to 1.13)	0.76 (0.49 to 1.18)
1991-92: 16 or 17	7996	1.05 (0.97 to 1.13)	1.16 (1.04 to 1.28)	0.98 (0.78 to 1.23)	0.95 (0.70 to 1.28)	0.74 (0.53 to 1.05)	0.97 (0.73 to 1.29)	1.07 (0.78 to 1.47)
1988-90: ≥18	48 348	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

CIN=cervical intraepithelial neoplasia. Estimates derived from multinomial regression model, adjusted for deprivation and rurality using data only from unvaccinated women. 1988-90 cohorts were not eligible for vaccine. *Estimate based on Fisher's exact test.



HPVワクチンの導入による人口レベルのインパクトと集団予防効果

- 人口レベルでのHPVワクチンの効果を評価するため、2014年2月から2018年10月までに出版された関連論文のシステマティックレビューとメタアナリシスを行った。1702編の候補論文のうち、14の高所得国における65編の論文（HPV感染関連が23編、肛門性器疣贅関連が21編、CIN2+病変関連が13編、対象者の合計6000万人以上）が本研究に含まれた。
- 接種後5-8年において、HPV16、18型の保有率が13-19歳と20-24歳の女性において有意に減少していた（それぞれ、83%（RR: 0.17, 95%CI: 0.11-0.25）、66%（RR: 0.34, 95%CI: 0.23-0.49））。肛門性器疣贅の有病率も15-19歳および20-24歳の人口において男女ともに有意な減少を認めた。接種後5-9年におけるCIN2+の有病率も15-19歳および20-24歳の女性において有意な減少を認めていた（それぞれ、51%（RR: 0.49, 95%CI: 0.42-0.58）、31%（RR: 0.69, 95%CI: 0.57-0.84））。
- HPV感染とCIN2+の有病率が女性で減少し、肛門性器疣贅の有病率が男女で減少しており、人口レベルのHPVワクチン接種による直接的な効果と集団予防効果が示された。

CIN2+病変の有病率についてのリスク比のまとめ（HPVワクチン接種導入前後の比較）

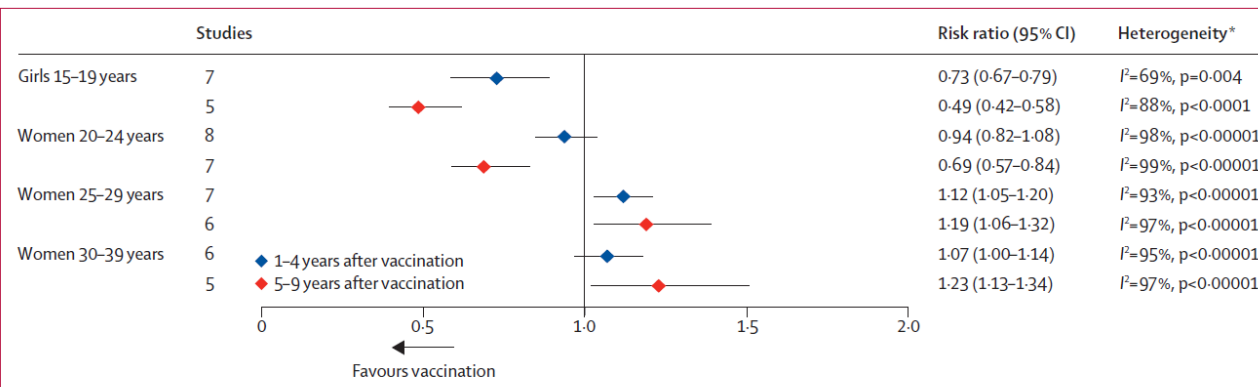


Figure 5: Changes in CIN2+ among screened girls and women between the pre-vaccination and post-vaccination periods
CIN2+=cervical intraepithelial neoplasia grade 2+. *p values are associated with the χ^2 statistic.

CIN2+病変の有病率についての
年齢層別のHPVワクチン接種後のリスク比の経年的な変化

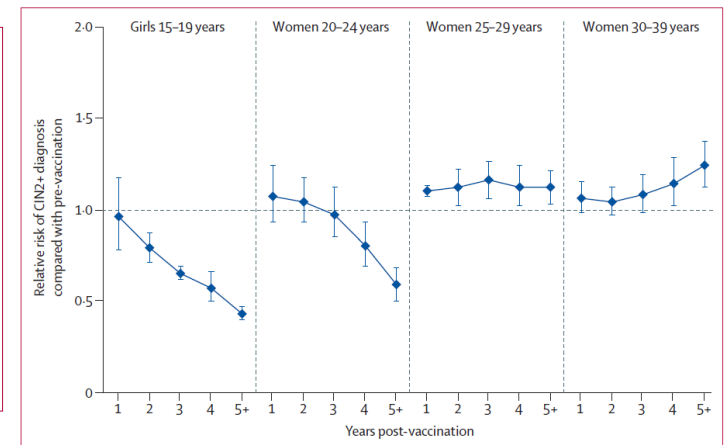


Figure 6: Changes in CIN2+ among screened girls and women during the first 7 years after the introduction of girls-only human papillomavirus vaccination, in countries with multi-cohort vaccination and high vaccination coverage

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)

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.

- 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（2012年）※。
- 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。

- 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（2014年）※。
- 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。

9 価HPVワクチンに関するエビデンス (安全性・有効性)

米国における9価HPVワクチン承認後の有害事象報告(VAERS) (2014-2017)

- 2014年12月から2017年12月の期間に、米国における承認後ワクチンの有害事象報告制度（Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS）に登録された、9価HPVワクチン接種に関する有害事象は7,244例であった（対象期間の9価HPVワクチンの出荷本数；27,996,934本）。
- 報告された有害事象のうち、接種部位の痛みが316例（4.5%）、紅斑が314例（4.4%）であった。また、報告が多かった全身症状はめまい（8.0%）、失神（6.7%）、頭痛（5.8%）であった。

TABLE 2

Most Commonly Reported AEs After 9vHPV to VAERS, 2014–2017

Report Characteristics	n (%)		n (%)
All 9vHPV Reports			
Nonserious	7058	Serious ^a	186
Dizziness	529 (7.5)	Headache	63 (33.9)
Syncope	488 (6.9)	Dizziness	50 (26.9)
Headache	355 (5.0)	Nausea	48 (25.8)
Injection site pain	316 (4.5)	Fatigue	42 (22.6)
Injection site erythema	314 (4.4)	Pyrexia	35 (18.8)
Females			
Nonserious	2142	Serious ^a	116
Dizziness	303 (14.1)	Headache	41 (35.3)
Syncope	279 (13.0)	Dizziness	37 (31.9)
Headache	211 (9.8)	Nausea	31 (26.7)
Injection site pain	193 (9.0)	Fatigue	29 (25.0)
Nausea	181 (8.4)	Asthenia	27 (23.3)
Males			
Nonserious	1501	Serious ^a	65
Dizziness	213 (14.2)	Headache	21 (32.3)
Syncope	182 (12.1)	Nausea	17 (26.2)
Injection site erythema	153 (10.2)	Vomiting	16 (24.6)
Headache	141 (9.4)	Pyrexia	14 (21.5)
Pyrexia	132 (8.8)	Fatigue	13 (20.0)

Based on MedDRA Preferred Terms; a single report may be assigned more than 1 MedDRA Preferred Term (ie, not mutually exclusive).

^aAs defined in 21CFR600.80.²¹

TABLE 3

Crude AE Reporting Rates (per 1 Million 9vHPV Doses Distributed) in VAERS, 2014–2017

Report Type or AE	n (Reporting Rate per 1 Million Doses Distributed ^a)
Report type	
All reports	7244 (259)
Serious reports ^b	186 (7)
AE ^{c,d}	
Syncope	722 (26)
POTS	17 (0.6)
Autoimmune disorders	13 (0.5)
Anaphylaxis ^e	9 (0.3)
GBS ^e	8 (0.3)
Venous thromboembolism	8 (0.3)
Death ^e	7 (0.3)
POI	3 (N/A) ^f
Stroke	2 (0.07)
ADEM	2 (0.07)
CRPS	1 (0.04)
Pancreatitis	1 (0.04)
Transverse myelitis	0 (0)
CIDP	0 (0)

N/A, not applicable.

^aEstimated 27 996 934 9vHPV doses distributed in the United States from 2014 through 2017 (Merck & Co, Inc, personal communication, 2018).

^bAs defined in 21CFR600.80.²¹

^cA single report may contain more than 1 AE (ie, not mutually exclusive).

^dSee Supplemental Table 4 for MedDRA Preferred Terms used to identify prespecified conditions.

^eConfirmed cases after clinical review of reports are as follows: anaphylaxis (n = 3), GBS (n = 4), death (n = 2).

米国における9価HPVワクチン承認後の有害事象報告(VSD) (2014-2017)

- 2015年10月から2017年10月の期間に、米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention: CDC）と健康保険システムが共同して運営する、ワクチンの安全性を評価する制度（Vaccine Safety Datalink: VSD）について検討が行われた（対象施設における期間内の9価HPVワクチンの接種回数；838,931回）。
- 接種部位の症状に関する報告数は想定範囲内であり、9価HPVワクチンを接種した18-26歳女性で失神を起こす頻度が、他のワクチンを接種した同年代の女性よりも高かった。新たな安全性の懸念は認めなかった。

TABLE 2

Summary of Uncommon Adverse Events in Selected Subgroups Evaluated With Historical Comparison Groups Using MaxSPRT and CMaxSPRT

AE	Type of SPRT Analysis ^a	Subgroup, Sex, Age Group in y	No. Observed Vaccinations	No. Observed AE	No. Comparator Vaccinations, Historical Period	No. AEs in the Historical Period	No. Expected AEs	RR	Test Statistic	Critical Value ^b	Signal
Anaphylaxis	Maximized	Male, 9–17	334 381	0	—	—	0.9	0	0	2.7	No
	CMax	Male, 9–17	334 381	0	1 053 642	2	—	0	0	2.6	No
Appendicitis	Maximized	Male, 9–17	78 885	33	—	—	25.6	1.3	0.97	3.5	No
	CMax	Male, 9–17	78 885	33	1 053 642	312	—	1.4	1.6	3.8	No
GBS	Maximized	Female, 18–26	128 645	0	—	—	0.6	0	0	2.6	No
	CMax	Female, 18–26	128 645	0	431 401	3	—	0	0	2.7	No
Pancreatitis	Maximized	Male, 18–26	51 944	8	—	—	2.6	3.1	3.7	2.9	Yes
	CMax	Male, 18–26	51 944	8	349 966	29	—	1.9	1.1	3.4	No
Seizures	Maximized	Female, 9–17	304 384	44	—	—	115.2	0.4	0	3.8	No
	CMax	Female, 9–17	304 384	44	698 263	105	—	1.0	0	3.7	No
Stroke	Maximized	Female, 18–26	128 645	5	—	—	4.9	1.0	0	2.9	No
	CMax	Female, 18–26	128 645	5	431 401	11	—	1.5	0.3	2.9	No
VTE	Maximized	Female, 18–26	128 645	8	—	—	9.8	0.8	0	3.1	No
	CMax	Female, 18–26	128 645	8	431 401	54	—	0.5	0	3.4	No

Results were extracted from the final report (week starting October 1, 2017) for all events except for pancreatitis, which comes from the week when it first signaled (week 71). CIDP was not included because there were no events during the study period. AE, adverse event; CMax, conditional maximized; SPRT, sequential probability ratio test; —, not applicable.

^aMaxSPRT: analyses were conducted in combination with the general VSD population historic comparison group (2007–2014). CMaxSPRT: analyses were conducted in combination with the historic VSD population vaccinated with comparator vaccines (2007–2014).

^bCritical values are threshold values of the test statistic above, in which the null hypothesis would be rejected.

TABLE 3

Summary of Common Adverse Events Using ESA in Subgroups Evaluated With the Concurrent Comparison Group

Adverse Event	Subgroup, Sex, Age Group in y, 9vHPV Dose	Week When First Signaled	No. 9vHPV Vaccinations in Subgroup	No. Total Cases ^a	No. Exposed Cases ^a	RR	P
Allergic reaction ^b	Female, 9–17, ED or inpatient, any	82	242 726	33	26	2.7	.04
	Female, 9–17, outpatient, any	No signal ^c	242 726	86	60	0.8	.75
	Female, 9–17, ED or inpatient, dose 1	94	109 896	26	17	2.8	.04
	Female, 9–17, outpatient, dose 1	No signal ^d	109 896	82	50	1.2	.28
	Female, 18–26, outpatient, dose 2	86	33 118	38	15	1.9	.04
Appendicitis ^f	Female, 18–26, ED or inpatient, dose 2	No signal ^c	33 118	8	1	0.4	.92
	Male, 9–17, dose 3	84	73 122	50	30	2.1	.03
	Male, 9–17, any	No signal ^g	271 679	103	81	1.5	.09
	Male, 9–17, dose 1	No signal ^g	106 741	47	25	1.4	.23
	Male, 9–17, dose 2	No signal ^g	91 156	47	26	1.5	.23
Injection site reaction	Male, 9–17, dose 3	26	23 409	29	18	2.5	.03
Nonspecific reaction	Male, 18–26, dose 3	25	4054	3	2	95.0	.04
	Male, 18–26, dose 1	34	13 228	14	9	11.1	.04
	Female, 18–26, dose 1	50	26 711	71	34	1.7	.03
	Female, 18–26, any	105	128 806	215	126	1.3	.04
	Syncope	Female, 18–26, any	25	28 234	98	67	1.8
	Female, 18–26, dose 1	25	12 245	65	35	2.0	.004
	Female, 18–26, dose 2	31	10 924	60	25	1.7	.04

Results were extracted from the report for the week when the adverse event first signaled. NS, no signal.

^aCases in a specific subgroup are only counted for analytic strata with ≥1 case (either exposed or not), ≥1 9vHPV vaccine, and ≥1 comparator vaccine, in which analytic strata are defined by age (in 1-y increments), site, sex, and week of the vaccination visit.

^bDiagnoses were made in the ED or inpatient setting or in the outpatient setting.

^cNo signal was detected for this subgroup. Data were extracted from the report for the week when allergic reaction signaled for girls 9 to 17 y old with any dose in the ED or inpatient setting.

^dNo signal was detected for this subgroup. Data were extracted from the report for the week when allergic reaction signaled for girls 9 to 17 y old with dose 1 in the ED or inpatient setting.

^eNo signal was detected for this subgroup. Data were extracted from the report for the week when allergic reaction signaled for women 18 to 26 y old with dose 2 in the outpatient setting.

^fAppendicitis was classified as an uncommon adverse event in this study, but a statistical signal was detected with ESA, and it is therefore included here.

^gNo signal was detected for this subgroup. Data were extracted from the report for the week when appendicitis signaled for boys 9 to 17 y old with dose 3.

4価HPVワクチンを対照とした9価HPVワクチンの有効性（国際共同試験）

- 日本を含めた18か国105施設で16-26歳の健康な女性（14,215人）を対象に、4価HPVワクチンを対照とした無作為化二重盲検試験（ワクチンの接種は0,2及び6か月の計3回）。
- ワクチン初回接種から最長6年（中央値4年）後の時点で、HPV31,33,45,52,58に関連する高度子宮頸部疾患（CIN2/3、AIS、浸潤性子宮頸がん）、高度外陰部疾患（VAIN2/3、外陰がん）、及び高度腔疾患（VIN2/3、腔がん）の発生率は、9価HPVワクチン接種群で10,000人年あたり0.5人、4価HPVワクチン接種群で19.0人であり、97.4%の有効性（95%信頼区間85.0-99.9）が示された。
- 共通に含まれるHPV型（HPV6,11,16,18）に対する有効性は、初回接種後7-42か月までの期間、9価HPVワクチン接種群での幾何平均抗体価（GMT）は、4価HPVワクチン接種群に比べ同等かそれ以上であり共通HPV型に対する免疫原性について、4価HPVワクチンに対する9価HPVワクチンの非劣性が示された。

	9vHPV vaccine (N=7099)*		4vHPV vaccine (N=7105)*		Risk reduction (%; 95% CI)
	n/total n†	Cases per 10 000 person-years	n/total n†	Cases per 10 000 person-years	
6 months' persistent infection					
Related to HPV 6, 11, 16, or 18					
Total	6815812	36.6	9515830	51.1	28.5 (1.8 to 48.4)
HPV 6	144697	9.3	84757	5.2	-76.9 (-339.6 to 27.5)
HPV 11	04697	0	14755	0.7	100 (→ to 100)
HPV 16	444772	28.6	7514841	48.3	40.9 (14.0 to 60.2)
HPV 18	1015374	5.8	115416	6.3	8.4 (-137.7 to 61.6)
Related to HPV 31, 33, 45, 52, or 58					
Total	4115941	21.5	94615955	538.8	96.0 (94.6 to 97.1)
HPV 31	915252	5.3	17715198	107.7	95.1 (90.5 to 97.6)
HPV 33	115553	0.6	12815560	72.3	99.2 (96.0 to 100)
HPV 45	515649	2.8	15615660	86.9	96.8 (93.8 to 98.8)
HPV 52	1315264	7.7	4515161	285.5	97.3 (95.5 to 98.6)
HPV 58	1315297	7.6	26215284	158.0	95.2 (91.8 to 97.5)
12 months' persistent infection					
Related to HPV 6, 11, 16, or 18					
Total	2515812	13.4	3515830	18.7	28.5 (-22.9 to 57.7)
HPV 6	714697	4.6	14757	0.7	-407.7 (→ to -1.1)
HPV 11	04697	0	04755	0	NA
HPV 16	124772	7.8	264841	16.7	53.4 (4.4 to 78.6)
HPV 18	615374	3.5	815416	4.6	24.4 (-122.0 to 73.8)
Related to HPV 31, 33, 45, 52, or 58					
Total	2315941	12.1	65715955	366.2	96.7 (95.1 to 97.9)
HPV 31	415252	2.4	12215198	73.9	96.8 (92.1 to 98.9)
HPV 33	115553	0.6	9115560	51.2	98.9 (94.4 to 99.9)
HPV 45	215649	1.1	9015660	49.9	97.8 (93.4 to 99.6)
HPV 52	715264	4.1	2915161	184.6	97.8 (95.4 to 99.0)
HPV 58	915297	5.3	17715284	106.0	95.0 (90.5 to 97.6)
Cervical disease (any grade)					
Related to HPV 6, 11, 16, or 18					
Total	115824	0.5	315832	1.6	66.6 (-203.0 to 98.7)
HPV 6	04708	0	14759	0.6	100 (→ to 100)
HPV 11	04708	0	04759	0	NA
HPV 16	04783	0	24844	1.3	100 (-251.2 to 100)
HPV 18	115387	0.6	015420	0	NA
Related to HPV 31, 33, 45, 52, or 58					
Total	215949	1.0	11015943	57.2	98.2 (93.7 to 99.7)
HPV 31	115260	0.6	2215200	13.0	95.5 (91.6 to 98.8)
HPV 33	015566	0	1815560	9.9	100 (91.4 to 100)
HPV 45	015659	0	915659	4.4	100 (46.4 to 100)
HPV 52	015275	0	4615159	27.4	100 (92.8 to 100)
HPV 58	115308	0.6	2915284	16.9	96.6 (80.7 to 99.8)
High-grade cervical disease					
Related to HPV 6, 11, 16, or 18					
Total	115824	0.5	115832	0.5	-0.3 (-→ to 97.4)
HPV 6	04708	0	14759	0.6	100 (→ to 100)
HPV 11	04708	0	04759	0	NA
HPV 16	04783	0	04844	0	NA
HPV 18	115387	0.6	015420	0	NA

(Table 2 continues on next page)

	9vHPV vaccine (N=7099)*		4vHPV vaccine (N=7105)*		Risk reduction (%; 95% CI)
	n/total n†	Cases per 10 000 person-years	n/total n†	Cases per 10 000 person-years	
(Continued from previous page)					
Related to HPV 31, 33, 45, 52, or 58					
Total	115949	0.5	3515943	18.1	97.1 (83.5 to 99.9)
HPV 31	015260	0	715200	4.1	100 (40.3 to 100)
HPV 33	015566	0	915563	5.0	100 (57.2 to 100)
HPV 45	015659	0	315659	1.6	100 (-71.4 to 100)
HPV 52	015275	0	1615159	9.5	100 (75.9 to 100)
HPV 58	115308	0.6	615284	3.5	83.4 (-237.7 to 99.3)
Cervical cytological abnormalities (ASC-US positive for high-risk HPV types or worse)					
Related to HPV 6, 11, 16, or 18					
Total	6915761	37.4	9315773	50.4	25.7 (-1.5 to 46.3)
HPV 6	104670	6.7	84714	5.3	-26.2 (-226.1 to 51.4)
HPV 11	64670	4.0	04714	0	NA
HPV 16	484746	31.4	774813	49.9	37.1 (10.4 to 57.1)
HPV 18	715333	4.1	1015378	5.8	29.4 (-98.0 to 77.2)
Related to HPV 31, 33, 45, 52, or 58					
Total	3715883	19.6	50615882	277.2	92.9 (90.2 to 95.1)
HPV 31	815217	4.8	9215154	55.8	91.5 (82.9 to 96.4)
HPV 33	815509	4.5	8615512	48.7	90.7 (81.7 to 96.1)
HPV 45	615599	3.3	9315602	50.9	93.5 (85.8 to 97.2)
HPV 52	1215228	7.1	2215116	139.2	94.9 (91.1 to 97.2)
HPV 58	715262	4.1	15815239	94.8	95.6 (91.0 to 98.0)
Cervical definitive therapy					
Related to HPV 6, 11, 16, or 18					
Total	015880	0	215995	1.0	100 (-248.4 to 100)
HPV 6	04745	0	14806	0.6	100 (→ to 100)
HPV 11	04745	0	04806	0	NA
HPV 16	04804	0	14868	0.6	100 (→ to 100)
HPV 18	015431	0	015475	0	NA
Related to HPV 31, 33, 45, 52, or 58					
Total	416013	2.0	4116014	20.6	90.2 (75.0 to 96.8)
HPV 31	115305	0.6	715249	4.0	85.9 (1.0 to 99.4)
HPV 33	115621	0.5	815625	4.3	87.5 (20.1 to 99.4)
HPV 45	015721	0	315722	1.6	100 (-71.3 to 100)
HPV 52	015213	0	1015213	7.5	100 (13.5 to 100)
HPV 58	215358	1.1	1515337	8.5	86.7 (49.3 to 97.8)

The per-protocol efficacy population consisted of participants who received all three doses of vaccine within 1 year, were seronegative at day 1 and PCR-negative from day 1 to month 7 for the vaccine HPV type being analysed, and had no protocol violations that could affect the evaluation of vaccine prophylactic efficacy. 9vHPV=nine-valent human papillomavirus; 4vHPV=human papillomavirus; qHPV=quadrivalent human papillomavirus; NA=not available (ie, not calculable); ASC-US=atypical squamous cells of undetermined significance. *Includes participants who received at least one dose of a study vaccine. †Number of participants with an endpoint among the participants who were eligible for the per-protocol efficacy analysis population and had at least one follow-up visit with evaluable data relating to the indicated endpoint.

Table 2: Effect of the 9vHPV vaccine on the incidence of persistent infection, cervical disease, cervical cytological abnormalities, and cervical definitive therapy related to each HPV type in the per-protocol efficacy population

北欧における9価HPVワクチンと4価HPVワクチンの免疫原性・安全性に関する比較

- 北欧を中心に6か国の9-15歳の女性（600人）を対象に、9価HPVワクチンと4価HPVワクチンの免疫原性安全性を比較した試験。ワクチン接種は0,2及び6か月の計3回行われ、初回接種から7か月後のHPVVLVに対する血清抗体価を測定。
- 9価HPVワクチンの接種で誘導されるHPV6,11,16,18に対する血清抗体価のGMTは、4価HPVワクチンと同等のレベルであった。また、9価HPVワクチンを接種した被験者のうち、HPV45に対する1人を除いた全員が、HPV31,33,45,52,58に対する抗体陽転（seroconversion）を示した。
- 安全性・忍容性については、9価HPVワクチンと4価HPVワクチンともに同様であった。接種部位の腫脹については、9価HPVワクチンの接種において発生頻度が高かった。

TABLE 2. Summary and Comparison of Post Dose 3 Anti-HPV GMTs (Per-Protocol Set)

Assay (cLIA)	Seropositivity cut-off value (mMU/mL)	9vHPV Vaccine			qHPV Vaccine			Estimated GMT Ratio 9vHPV/qHPV (95% CI)
		n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI	
Anti-HPV 16	20							
All		276	6739.5	6134.5–7404.1	270	6887.4	6220.8–7625.5	0.97 (0.85–1.11)*
9–12 yr		137	8143.7	7136.1–9293.5	131	8426.8	7346.1–9666.3	0.97 (0.80–1.17)
13–15 yr		139	5592.6	4920.6–6356.3	139	5695	4930.8–6577.7	0.98 (0.81–1.19)
Anti-HPV 18	24							
All		276	1956.6	1737.3–2203.7	269	1795.6	1567.2–2057.3	1.08 (0.91–1.29)*
9–12 yr		137	2475.5	2117.5–2894.0	131	2474.1	2065.8–2963.0	1.00 (0.79–1.27)
13–15 yr		139	1551.8	1306.3–1843.5	138	1324.6	1094.3–1603.5	1.17 (0.91–1.51)
Anti-HPV 6	30							
All		273	1679.4	1518.9–1856.9	261	1565.9	1412.2–1736.3	1.07 (0.93–1.23)
9–12 yr		135	2013.2	1770.0–2289.8	129	1919.8	1673.0–2203.1	1.05 (0.87–1.26)
13–15 yr		138	1406.5	1211.3–1633.2	132	1283.2	1107.1–1487.2	1.10 (0.89–1.35)
Anti-HPV 11	16							
All		273	1315.6	1183.8–1462.0	261	1417.3	1274.2–1576.5	0.93 (0.80–1.08)
9–12 yr		135	1571.6	1375.5–1795.6	129	1662.6	1437.8–1922.5	0.95 (0.78–1.15)
13–15 yr		138	1105.5	942.7–1296.4	132	1212.6	1041.1–1412.3	0.91 (0.73–1.14)
Anti-HPV 31	10							
All		276	1770.4	1585.7–1976.6	268	22.2	18.9–26.1	—
9–12 yr		137	2111.8	1818.1–2452.9	131	28.4	22.5–35.8	—
13–15 yr		139	1488	1270.5–1742.7	137	17.5	14.0–21.9	—
Anti-HPV 33	8							
All		275	937.1	845.3–1038.9	269	4	3.6–4.5	—
9–12 yr		136	1088.1	941.9–1257.1	131	4.8	4.0–5.7	—
13–15 yr		139	809.7	700.6–935.8	138	3.4	3.0–3.9	—
Anti-HPV 45	8							
All		275	622.4	545.4–710.2	271	3.2	2.8–3.6	—
9–12 yr		137	728.8	605.4–877.4	132	3.9	3.2–4.6	—
13–15 yr		138	532.1	441.6–641.1	139	2.7	2.3–3.2	—
Anti-HPV 52	8							
All		276	927.3	837.5–1026.9	269	1.9	1.8–2.1	—
9–12 yr		137	1092.1	951.2–1254.0	131	1.9	1.8–2.1	—
13–15 yr		139	789.3	681.7–913.8	138	1.9	1.7–2.1	—
Anti-HPV 58	8							
All		267	1348.8	1218.3–1493.2	261	9.4	8.1–10.9	—
9–12 yr		130	1538.7	1340.3–1766.4	128	12.8	10.3–15.9	—
13–15 yr		137	1190.3	1027.0–1379.5	133	7	5.8–8.4	—

*Noninferiority was achieved, as the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMT ratio was greater than 0.67. The estimated GMT ratio and associated CI are based on an analysis of variance model including group and age stratum as independent variables.

CI, confidence intervals; cLIA, competitive Luminex immunoassay; n, number of participants with available data; qHPV types are 6/11/16/18.

TABLE 3. Summary of Safety for Days 1 Through Month 7 After Any Vaccination (Safety Set)

	9vHPV Vaccine (N = 299), n (%)	qHPV Vaccine (N = 300), n (%)
No AE	12 (4.0)	19 (6.3)
One or more AE	287 (96.0)	281 (93.7)
With one or more vaccine-related AE	279 (93.3)	271 (90.3)
Injection-site adverse reaction from days 1 to 5	274 (91.6)	265 (88.3)
Solicited injection-site adverse reaction	274 (91.6)	265 (88.3)
Injection-site erythema	102 (34.1)	88 (29.3)
Injection-site pain	267 (89.3)	265 (88.3)
Injection-site swelling*	143 (47.8)	108 (36.0)
Other injection-site adverse reaction	35 (11.7)	42 (14.0)
Systemic AE from days 1–15	142 (47.5)	156 (52.0)
Vaccine-related systemic AE	62 (20.7)	73 (24.3)
Serious AE at any time	1 (0.3)	2 (0.7)
Serious vaccine-related adverse reaction	0 (0)	0 (0)
Death	0 (0)	0 (0)
Withdrawn due to an AE at any time	1 (0.3)	1 (0.3)
Withdrawn due to a vaccine-related adverse reaction	0 (0)	0 (0)
Withdrawn due to a serious AE	1 (0.3)	1 (0.3)
Withdrawn due to a serious vaccine-related adverse reaction	0 (0)	0 (0)

*The difference in AE incidence between vaccines was statistically significant only for injection-site swelling ($P = 0.003$). n indicates number of participants presenting at least once with the considered event; qHPV types are 6/11/16/18.

9価HPVワクチンの接種回数を3回から2回に減らした場合の免疫原性

- 北米・ヨーロッパを中心に、接種回数を3回から2回に減らした場合の、9価HPVワクチンの免疫原性を検討。
- 最後のワクチン接種から4週後の血清抗体価を比較すると、2回接種された9-14歳の男女のGMTは、3回接種された16-26歳の女性に比べて同等かそれ以上であった。

Table 2. Noninferiority Analysis of Antibody Geometric Mean Titers (GMTs) at 1 Month After Administration of the Last Dose of the 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine

	HPV Vaccine Administered at 0 and 6 mo in Girls Aged 9-14 y (n = 301)		HPV Vaccine Administered at 0 and 6 mo in Boys Aged 9-14 y (n = 301)		HPV Vaccine Administered at 0 and 12 mo in Girls and Boys Aged 9-14 y (n = 300)		HPV Vaccine Administered at 0, 2, and 6 mo in Adolescent Girls and Women Aged 16-26 y (n = 314)		Ratio of GMT (1-sided 97.5% CI) vs Adolescent Girls and Women With HPV Vaccine Administered at 0, 2, and 6 mo ^a		
	No.	GMT (95% CI), mMU/mL	No.	GMT (95% CI), mMU/mL	No.	GMT (95% CI), mMU/mL	No.	GMT (95% CI), mMU/mL	Girls (Vaccine at 0 and 6 mo)	Boys (Vaccine at 0 and 6 mo)	Girls and Boys (Vaccine at 0 and 12 mo)
HPV-6	258	1657.9 (1479.6-1857.6)	263	1557.4 (1391.5-1743.1)	257	2678.8 (2390.2-3002.1)	238	770.9 (684.8-867.9)	2.15 (1.83-∞)	2.02 (1.73-∞)	3.47 (2.93-∞)
HPV-11	258	1388.9 (1240.4-1555.3)	264	1423.9 (1273.2-1592.3)	257	2941.8 (2626.6-3294.9)	238	580.5 (516.0-653.0)	2.39 (2.03-∞)	2.45 (2.09-∞)	5.07 (4.32-∞)
HPV-16	272	8004.9 (7160.5-8948.8)	273	8474.8 (7582.4-9472.3)	264	14 329.3 (12 796.4-16 045.9)	249	3154.0 (2807.1-3543.7)	2.54 (2.14-∞)	2.69 (2.29-∞)	4.54 (3.84-∞)
HPV-18	272	1872.8 (1651.6-2123.6)	272	1860.9 (1641.1-2110.2)	266	2810.4 (2474.9-3191.3)	267	761.5 (670.8-864.5)	2.46 (2.05-∞)	2.44 (2.04-∞)	3.69 (3.06-∞)
HPV-31	272	1436.3 (1272.1-1621.8)	271	1498.2 (1326.5-1692.0)	268	2117.5 (1873.7-2393.1)	264	572.1 (505.8-647.2)	2.51 (2.10-∞)	2.62 (2.20-∞)	3.70 (3.08-∞)
HPV-33	273	1030.0 (920.4-1152.7)	271	1040.0 (928.9-1164.3)	269	2197.5 (1961.9-2461.3)	279	348.1 (311.5-389.1)	2.96 (2.50-∞)	2.99 (2.55-∞)	6.31 (5.36-∞)
HPV-45	274	357.6 (313.7-407.6)	273	352.3 (309.0-401.7)	268	417.7 (365.9-476.9)	280	213.6 (187.7-243.2)	1.67 (1.38-∞)	1.65 (1.37-∞)	1.96 (1.61-∞)
HPV-52	272	581.1 (521.9-647.1)	273	640.4 (575.2-713.0)	268	1123.4 (1008.1-1251.9)	271	364.2 (327.0-405.6)	1.60 (1.36-∞)	1.76 (1.51-∞)	3.08 (2.64-∞)
HPV-58	270	1251.2 (1119.6-1398.4)	270	1325.7 (1186.2-1481.6)	265	2444.6 (2185.2-2734.9)	261	491.1 (438.6-549.8)	2.55 (2.15-∞)	2.70 (2.30-∞)	4.98 (4.23-∞)

Abbreviation: mMU, milli-Merk units.

^a Although the protocol specified that noninferiority testing would use 2-sided 95% CIs, 1-sided 97.5% CIs are displayed in keeping with the standard method of presenting noninferiority studies. The lower bound of the

1-sided 97.5% CI and the lower bound of the 2-sided 95% CI are identical. The full 2-sided 95% CIs are presented in the Gardasil 9 US product information (<https://www.gardasil9.com/>) and also have been posted elsewhere (<https://clinicaltrials.gov>).

Table 3. Noninferiority Analysis of Seropositivity Rates at 1 Month After Administration of the Last Dose of the 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine

	Anti-HPV Serum Level, mMU/mL	HPV Vaccine Administered at 0 and 6 mo in Girls Aged 9-14 y (n = 301)		HPV Vaccine Administered at 0 and 6 mo in Boys Aged 9-14 y (n = 301)		HPV Vaccine Administered at 0 and 12 mo in Girls and Boys Aged 9-14 y (n = 300)		HPV Vaccine Administered at 0, 2, and 6 mo in Adolescent Girls and Women Aged 16-26 y (n = 314)		Difference in Seropositivity Rates (1-sided 97.5% CI) vs Adolescent Girls and Women With HPV Vaccine Administered at 0, 2, and 6 mo ^a		
		No.	Seropositivity, % (95% CI) ^b	No.	Seropositivity, % (95% CI) ^b	No.	Seropositivity, % (95% CI) ^b	No.	Seropositivity, % (95% CI) ^b	Girls (Vaccine at 0 and 6 mo)	Boys (Vaccine at 0 and 6 mo)	Girls and Boys (Vaccine at 0 and 12 mo)
HPV-6	≥30	258	99.6 (97.9 to 100)	263	100 (98.6 to 100)	257	100 (98.6 to 100)	238	99.6 (97.7 to 100)	0 (-1.8 to 100)	0.4 (-1.0 to 100)	0.4 (-1.1 to 100)
HPV-11	16	258	100 (98.6 to 100)	264	100 (98.6 to 100)	257	100 (98.6 to 100)	238	99.6 (97.7 to 100)	0.4 (-1.1 to 100)	0.4 (-1.0 to 100)	0.4 (-1.1 to 100)
HPV-16	20	272	100 (98.7 to 100)	273	100 (98.7 to 100)	264	100 (98.6 to 100)	249	99.6 (97.8 to 100)	0.4 (-1.0 to 100)	0.4 (-1.0 to 100)	0.4 (-1.0 to 100)
HPV-18	24	272	100 (98.7 to 100)	272	100 (98.7 to 100)	266	100 (98.6 to 100)	267	98.5 (96.2 to 99.6)	1.5 (0.1 to 100)	1.5 (0.1 to 100)	1.5 (0.1 to 100)
HPV-31	10	272	99.6 (98.0 to 100)	271	100 (98.6 to 100)	268	100 (98.6 to 100)	264	99.6 (97.9 to 100)	0 (-1.7 to 100)	0.4 (-1.0 to 100)	0.4 (-1.0 to 100)
HPV-33	8	273	99.6 (98.0 to 100)	271	100 (98.6 to 100)	269	100 (98.6 to 100)	279	99.6 (98.0 to 100)	0 (-1.7 to 100)	0.4 (-1.0 to 100)	0.4 (-1.1 to 100)
HPV-45	8	274	99.3 (97.4 to 99.9)	273	99.3 (97.4 to 99.9)	268	100 (98.6 to 100)	280	97.9 (95.4 to 99.2)	1.4 (-0.7 to 100)	1.4 (-0.7 to 100)	2.1 (0.7 to 100)
HPV-52	8	272	99.6 (98.0 to 100)	273	100 (98.7 to 100)	268	100 (98.6 to 100)	271	99.6 (98.0 to 100)	0 (-1.7 to 100)	0.4 (-1.0 to 100)	0.4 (-1.0 to 100)
HPV-58	8	270	100 (98.6 to 100)	270	100 (98.6 to 100)	265	100 (98.6 to 100)	261	99.6 (97.9 to 100)	0.4 (-1.0 to 100)	0.4 (-1.0 to 100)	0.4 (-1.1 to 100)

Abbreviation: mMU, milli-Merk units.

^a Although the protocol specified that noninferiority testing would use 2-sided 95% CIs, 1-sided 97.5% CIs are displayed in keeping with the standard method of presenting noninferiority studies. The lower bound of the

1-sided 97.5% CI and the lower bound of the 2-sided 95% CI are identical. The full 2-sided 95% CIs have been posted elsewhere (<https://clinicaltrials.gov>).

^b Represents the proportion of participants with anti-HPV serum level.

Table 4. Post Hoc Analysis of Antibody Geometric Mean Titers (GMTs) at 1 Month After Administration of the Last Dose of the 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine

	HPV Vaccine Administered at 0 and 6 mo in Girls Aged 9-14 y (n = 301)		HPV Vaccine Administered at 0 and 12 mo in Girls Aged 9-14 y (n = 151)		HPV Vaccine Administered at 0, 2, and 6 mo in Girls Aged 9-14 y (n = 300)		Ratio of GMT (95% CI) vs Girls With HPV Vaccine Administered at 0, 2, and 6 mo	
	No.	GMT (95% CI), mMU/mL	No.	GMT (95% CI), mMU/mL	No.	GMT (95% CI), mMU/mL	Girls (Vaccine at 0 and 6 mo)	Girls (Vaccine at 0 and 12 mo)
HPV-6	258	1657.9 (1479.6-1857.6)	123	2685.7 (2274.6-3171.2)	254	1496.1 (1332.7-1679.5)	1.11 (0.94-1.30)	1.80 (1.44-2.23)
HPV-11	258	1388.9 (1240.4-1555.3)	123	2915.9 (2475.1-3435.1)	254	1306.3 (1165.5-1464.1)	1.06 (0.90-1.25)	2.23 (1.82-2.74)
HPV-16	272	8004.9 (7160.5-8948.8)	129	13 828.1 (11 780.6-16 231.5)	269	6996.0 (6261.1-7817.0)	1.14 (0.98-1.34)	1.98 (1.62-2.41)
HPV-18	272	1872.8 (1651.6-2123.6)	129	2696.0 (2252.4-3227.0)	270	2049.3 (1809.8-2320.4)	0.91 (0.77-1.09)	1.32 (1.05-1.65)
HPV-31	272	1436.3 (1272.1-1621.8)	132	2086.4 (1761.7-2471.1)	271	1748.3 (1553.6-1967.5)	0.82 (0.69-0.97)	1.19 (0.96-1.48)
HPV-33	273	1030.0 (920.4-1152.7)	132	2037.4 (1737.6-2389.0)	275	796.4 (713.3-889.3)	1.29 (1.10-1.52)	2.56 (2.10-3.11)
HPV-45	274	357.6 (313.7-407.6)	132	439.6 (366.0-528.0)	275	661.7 (582.8-751.2)	0.54 (0.45-0.65)	0.66 (0.53-0.84)
HPV-52	272	581.1 (521.9-647.1)	131	1028.2 (885.0-1194.7)	275	909.9 (820.4-1009.1)	0.64 (0.55-0.75)	1.13 (0.93-1.37)
HPV-58	270	1251.2 (1119.6-1398.4)	129	2244.7 (1919.2-2625.3)	273	1229.3 (1103.8-1369.1)	1.02 (0.87-1.20)	1.83 (1.49-2.23)

Abbreviation: mMU, milli-Merk units.

9価HPVワクチンの臨床試験の長期フォローアップ

- 9価HPVワクチンの臨床試験の長期フォローアップを中間解析した研究。
- 9-15歳での3回接種者（男女1,272人）の血清抗体価GMTは、初回接種から7か月後にピークを示し、90か月後までに徐々に減少したが、その時点でも90%以上の被接種者が、ワクチンが標的とする9種類のHPV型に対して抗体陽性を示した。
- 3回目接種から約8年後の時点で、9種類のHPV型が原因の高度子宮頸部疾患及び尖形コンジローマは1例も認められなかった。

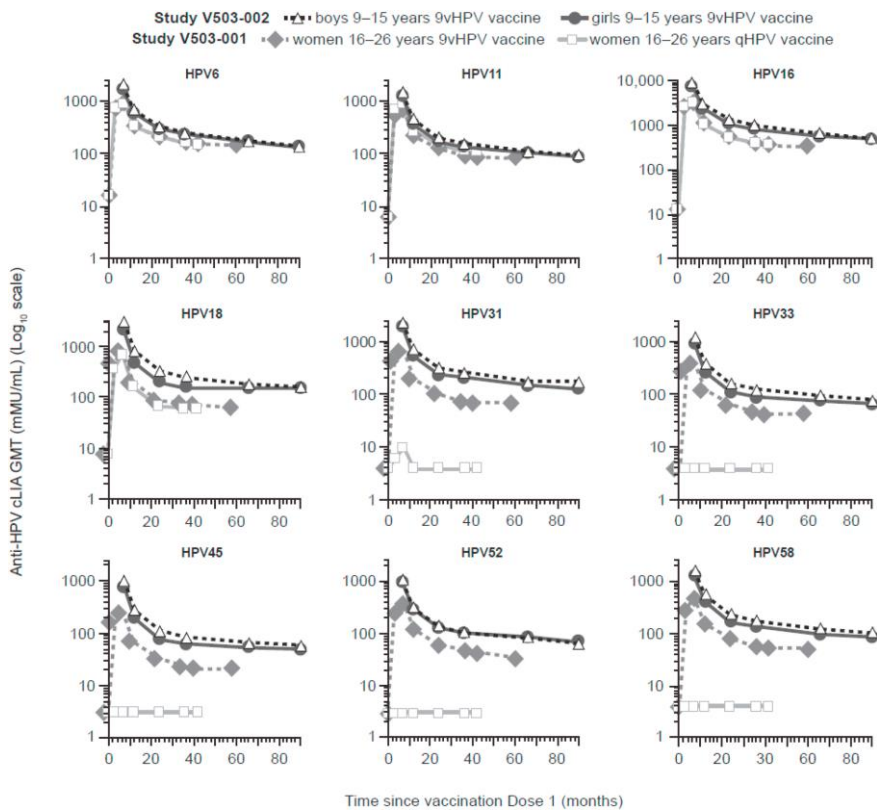


Fig. 2. Anti-HPV cLIA GMTs over time since vaccine Dose 1 in female and male participants from the 9vHPV vaccine LTFU study and young women from the pivotal efficacy study [5].
Abbreviations: 9vHPV = nine-valent human papillomavirus; cLIA = competitive Luminex Immunoassay; GMT = geometric mean titer; HPV = human papillomavirus; LTFU = long-term follow-up; qHPV = quadrivalent human papillomavirus.

Table 2
Incidence of HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58-related persistent infection and disease in vaccinated participants (PPE population).

	Females (N = 971)			Males (N = 301)		
	Cases/n	Person-years follow-up ^a	Rate per 10,000 person-years follow-up ^a (95% CI)	Cases/n	Person-years follow-up ^a	Rate per 10,000 person-years follow-up ^a (95% CI)
HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58-related 6-month persistent infection ^b or disease ^c	14/856	2843.8	49.2 (26.9–82.6)	3/251	803.2	37.3 (7.7–109.1)
HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58-related 6-month persistent infection ^b	14/856	2843.8	49.2 (26.9–82.6)	3/251	803.2	37.3 (7.7–109.1)
By HPV type						
HPV6/11/16/18	13/854	2842.2	45.7 (24.4–78.2)	1/251	808.4	12.4 (0.3–68.9)
HPV6	1/831	2784.8	3.6 (0.1–20.0)	0/245	790.6	0.0 (0.0–46.7)
HPV11	0/832	2789.2	0.0 (0.0–13.2)	1/245	790.2	12.7 (0.3–70.5)
HPV16	11/843	2805.2	39.2 (19.6–70.2)	0/250	805.2	0.0 (0.0–45.8)
HPV18	1/851	2847.1	3.5 (0.1–19.6)	0/249	800.0	0.0 (0.0–46.1)
HPV31/33/45/52/58	1/856	2862.3	3.5 (0.1–19.5)	2/251	803.6	24.9 (3.0–89.9)
HPV31	0/839	2804.7	0.0 (0.0–13.2)	0/249	805.0	0.0 (0.0–45.7)
HPV33	1/850	2847.6	3.5 (0.1–19.6)	0/249	806.3	0.0 (0.0–45.7)
HPV45	0/855	2863.7	0.0 (0.0–12.9)	1/251	805.4	12.4 (0.3–69.2)
HPV52	0/854	2859.0	0.0 (0.0–12.9)	2/251	803.6	24.9 (3.0–89.9)
HPV58	0/847	2837.8	0.0 (0.0–13.0)	0/249	805.4	0.0 (0.0–45.8)
HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58-related 12-month persistent infection ^b	7/856	2851.4	24.5 (9.9–50.6)	1/251	807.4	12.4 (0.3–69.0)
By HPV type						
HPV6/11/16/18	6/854	2849.7	21.1 (7.7–45.8)	0/251	808.8	0.0 (0.0–45.6)
HPV6	1/832	2787.8	3.6 (0.1–20.0)	0/245	790.6	0.0 (0.0–46.7)
HPV11	0/832	2789.2	0.0 (0.0–13.2)	0/245	790.6	0.0 (0.0–46.7)
HPV16	4/844	2817.2	14.2 (3.9–36.4)	0/250	805.2	0.0 (0.0–45.8)
HPV18	1/851	2847.1	3.5 (0.1–19.6)	0/249	800.0	0.0 (0.0–46.1)
HPV31/33/45/52/58	1/856	2862.3	3.5 (0.1–19.5)	1/251	807.4	12.4 (0.3–69.0)
HPV31	0/839	2804.7	0.0 (0.0–13.2)	0/249	805.0	0.0 (0.0–45.8)
HPV33	1/850	2847.6	3.5 (0.1–19.6)	0/249	806.3	0.0 (0.0–45.7)
HPV45	0/855	2863.7	0.0 (0.0–12.9)	0/251	808.8	0.0 (0.0–45.6)
HPV52	0/854	2859.0	0.0 (0.0–12.9)	1/251	807.4	12.4 (0.3–69.0)
HPV58	0/847	2837.8	0.0 (0.0–13.0)	0/249	805.4	0.0 (0.0–45.8)
HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58-related disease ^c	1/856 ^d	2865.0	3.5 (0.1–19.4)	0/251	808.8	0.0 (0.0–45.6)
CIN1 ^e	1/856	2865.0	3.5 (0.1–19.4)	–	–	–
CIN2 or CIN3 ^e	0/856	2865.9	0.0 (0.0–12.9)	–	–	–
AIS ^e	0/856	2865.9	0.0 (0.0–12.9)	–	–	–
Cervical cancer ^f	0/856	2865.9	0.0 (0.0–12.9)	–	–	–
Condyloma	0/856	2865.9	0.0 (0.0–12.9)	0/251	808.8	0.0 (0.0–45.6)
VINI or worse ^g	0/856	2865.9	0.0 (0.0–12.9)	–	–	–
VaIN1 or worse ^h	0/856	2865.9	0.0 (0.0–12.9)	–	–	–
PIN1 or worse ⁱ	–	–	–	0/251	808.8	0.0 (0.0–45.6)

Abbreviations: AIS = adenocarcinoma in situ; CI = confidence interval; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; HPV = human papillomavirus; PCR = polymerase chain reaction; PIN = penile intraepithelial neoplasia; PPE = per-protocol effectiveness; VaIN = vaginal intraepithelial neoplasia; VIN = vulvar intraepithelial neoplasia.

^a For each participant, person-years of follow-up was calculated starting from the beginning of the LTFU study (i.e. month 42 visit) or the date when the participant reached age 16 years, whichever came later.

^b A case of 6-month persistent infection is a participant who is positive to ≥ 1 common gene for the same HPV type in the HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 PCR assay in two or more cervicovaginal/external genital swab, biopsy, or definitive therapy samples obtained at two or more consecutive visits at least 6 months (± 1 month) apart.

^c In females, disease includes condyloma, CIN, AIS, VIN, VaIN, and cervical/vulvar/vaginal cancer; in males, this includes condyloma, PIN, and penile/perineal/perianal cancer.

^d A case of 12-month persistent infection is a participant who is positive to ≥ 1 common gene for the same HPV type in the HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 PCR assay in two or more cervicovaginal/external genital swab, biopsy, or definitive therapy samples obtained at three or more consecutive visits at least 6 months (± 1 month) apart.

^e HPV16-related CIN1.

^f In female participants.

^g In male participants.

日本人における9価HPVワクチンの免疫原性・安全性に関する臨床試験

- 9-15歳の日本人女性（100人）を対象とした、9価HPVワクチンに対する免疫原性・安全性に関する臨床試験（0,2及び6か月の計3回のワクチン接種）
- 初回接種から7か月後、被接種者の100%がワクチンHPV型に対する抗体陽性を示した。HPV6,11,16,18,31,33,45,52,58に対する血清抗体価のレベルは、16-26歳の日本人女性を対象とした試験と同等であった。また、3回目のワクチン接種から2年間、ワクチンHPV型に対する抗体応答の持続性を示した。
- 9価HPVワクチンの日本人女性に対する忍容性は良好であった。

Table 2. Seroprevalence rates for each of HPV types (per-protocol immunogenicity population¹⁾)

Assay (cLIA)	Time point	9vHPV vaccine (N = 100)		
		n	m	Percent ²⁾ (95% CI)
Anti-HPV 6	day 1	97	0	0.0 (0.0, 3.7)
	mo 07	97	100	100 (96.3, 100)
	mo 12	97	96	99.0 (94.4, 100)
	mo 24	97	95	97.9 (92.7, 99.7)
Anti-HPV 11	day 1	97	0	0.0 (0.0, 3.7)
	mo 07	97	100	100 (96.3, 100)
	mo 12	97	97	100 (96.3, 100)
	mo 24	97	97	100 (96.3, 100)
Anti-HPV 16	day 1	99	0	0.0 (0.0, 3.7)
	mo 07	99	99	100 (96.3, 100)
	mo 12	99	99	100 (96.3, 100)
	mo 24	99	99	100 (96.3, 100)
Anti-HPV 18	day 1	98	0	0.0 (0.0, 3.7)
	mo 07	98	98	100 (96.3, 100)
	mo 12	98	98	100 (96.3, 100)
	mo 24	98	97	99.0 (94.4, 100)
Anti-HPV 31	day 1	97	0	0.0 (0.0, 3.7)
	mo 07	97	97	100 (96.3, 100)
	mo 12	97	97	100 (96.3, 100)
	mo 24	97	97	100 (96.3, 100)
Anti-HPV 33	day 1	98	0	0.0 (0.0, 3.7)
	mo 07	98	98	100 (96.3, 100)
	mo 12	98	98	100 (96.3, 100)
	mo 24	98	98	100 (96.3, 100)
Anti-HPV 45	day 1	99	0	0.0 (0.0, 3.7)
	mo 07	99	99	100 (96.3, 100)
	mo 12	99	99	100 (96.3, 100)
	mo 24	99	99	100 (96.3, 100)
Anti-HPV 52	day 1	99	0	0.0 (0.0, 3.7)
	mo 07	99	99	100 (96.3, 100)
	mo 12	99	99	100 (96.3, 100)
	mo 24	99	99	100 (96.3, 100)
Anti-HPV 58	day 1	95	0	0.0 (0.0, 3.8)
	mo 07	95	95	100 (96.2, 100)
	mo 12	95	95	100 (96.2, 100)
	mo 24	95	95	100 (96.2, 100)

¹⁾ The per-protocol immunogenicity population includes all subjects who were not general protocol violators, received all 3 vaccinations within acceptable day ranges, were seronegative at day 1 for the relevant HPV types, and had a month 7 serum sample collected within an acceptable day range.

²⁾ Percent represents proportion of subjects with anti-HPV serum levels \geq 30, 16, 20, 24, 10, 8, 8, 8, and 8 mMU/mL for HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58, respectively.

N, Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.

n, Number of subjects contributing to the analysis.

m, Number of subjects seropositive to the relevant HPV type(s).

Table 3. GMTs for each of the HPV types (per-protocol immunogenicity population¹⁾)

Assay (cLIA)	Time point	9vHPV vaccine (N = 100)		
		n	GMT (mMU/mL)	95% CI
Anti-HPV 6	day 1	97	< 16	(< 16, < 16)
	mo 07	97	1,836.5	(1,597.7, 2,111.0)
	mo 12	97	657.7	(562.8, 768.6)
	mo 24	97	323.4	(272.2, 384.3)
Anti-HPV 11	day 1	94	313.2	(266.6, 368.0)
	mo 07	97	< 6	(< 6, < 6)
	mo 12	97	1,331.3	(1,135.0, 1,561.4)
	mo 24	97	493.6	(417.3, 583.8)
Anti-HPV 16	day 1	97	243.5	(206.4, 287.3)
	mo 07	97	196.6	(164.9, 234.5)
	mo 12	99	< 12	(< 12, < 12)
	mo 24	99	6,823.6	(5,907.9, 7,881.2)
Anti-HPV 18	day 1	99	2,424.6	(2,067.1, 2,844.0)
	mo 07	99	1,229.4	(1,032.6, 1,463.6)
	mo 12	99	1,001.9	(823.6, 1,218.7)
	mo 24	99	1,001.9	(823.6, 1,218.7)
Anti-HPV 31	day 1	98	< 8	(< 8, < 8)
	mo 07	98	2,150.9	(1,803.8, 2,586.3)
	mo 12	98	692.0	(572.7, 836.2)
	mo 24	98	302.3	(244.8, 373.3)
Anti-HPV 33	day 1	98	268.2	(214.8, 334.7)
	mo 07	97	< 4	(< 4, < 4)
	mo 12	97	2,052.5	(1,735.9, 2,426.8)
	mo 24	97	721.7	(610.7, 853.0)
Anti-HPV 45	day 1	97	365.6	(304.3, 439.3)
	mo 07	97	305.8	(253.2, 369.4)
	mo 12	98	< 4	(< 4, < 4)
	mo 24	98	994.8	(857.2, 1,154.4)
Anti-HPV 52	day 1	98	356.2	(307.5, 412.5)
	mo 07	98	184.1	(157.2, 215.6)
	mo 12	98	142.9	(120.5, 169.5)
	mo 24	98	142.9	(120.5, 169.5)
Anti-HPV 58	day 1	99	< 3	(< 3, < 3)
	mo 07	99	811.0	(679.7, 967.6)
	mo 12	99	262.0	(216.5, 317.1)
	mo 24	99	129.0	(107.0, 155.5)
Anti-HPV 6	day 1	99	101.3	(82.0, 125.0)
	mo 07	99	< 3	(< 3, < 3)
	mo 12	99	1,069.1	(908.4, 1,258.4)
	mo 24	99	392.0	(330.4, 465.2)
Anti-HPV 11	day 1	99	196.7	(166.5, 232.4)
	mo 07	99	157.6	(131.5, 188.9)
	mo 12	95	< 4	(< 4, < 4)
	mo 24	95	1,488.2	(1,285.0, 1,723.4)
Anti-HPV 16	day 1	95	646.5	(555.6, 752.2)
	mo 07	95	312.9	(264.9, 369.6)
	mo 12	95	272.9	(227.2, 327.7)
	mo 24	95	272.9	(227.2, 327.7)

¹⁾ The per-protocol immunogenicity population includes all subjects who were not general protocol violators, received all 3 vaccinations within acceptable day ranges, and had a month 7 serum sample collected within an acceptable day range.

N, Number of subjects who received at least 1 injection.

n, Number of subjects contributing to the analysis.

CI, confidence interval; cLIA, competitive luminescence immunoassay; GMT, geometric mean titer; mMU, mill merck units.

Table 6. Adverse event summary

	Subject	
	9-15 year old	Japanese girls
	n	(%)
Number of subjects in safety analysis population with adverse events	100	(97.0)
injection-site adverse events ¹⁾	97	(95.0)
Pain ²⁾	93	(93.0)
Mild	54	(54.0)
Moderate	36	(36.0)
Severe	3	(3.0)
Swelling ²⁾	42	(42.0)
Mild (0 to \leq 2.5 cm)	28	(28.0)
Moderate (> 2.5 to \leq 5 cm)	4	(4.0)
Severe (> 5 cm)	10	(10.0)
Erythema	33	(33.0)
Mild (0 to \leq 2.5 cm)	28	(28.0)
Moderate (> 2.5 to \leq 5 cm)	5	(5.0)
Pruritus ²⁾	4	(4.0)
Mild	4	(4.0)
Haemorrhage ²⁾	3	(3.0)
Mild	28	(3.0)
Warmth ²⁾	3	(3.0)
Mild	1	(1.0)
Moderate	2	(2.0)
Systemic adverse events ³⁾	35	(35.0)
Vaccine related systemic adverse events ⁴⁾	14	(14.0)
Pyrexia	3	(3.0)
Abdominal pain	2	(2.0)
Nausea	2	(2.0)
Headache	2	(2.0)
Hypoaesthesia	2	(2.0)
Serious adverse events	0	(0.0)
Discontinued due to an adverse event ⁵⁾	0	(0.0)

¹⁾ Days 1-5 after any vaccination.

²⁾ Intensities of pain, pruritus, haemorrhage and warmth are defined as follows; mild is an awareness of sign or symptom but easily tolerated; moderate is discomfort enough to cause interference with usual activity; severe is incapacitating with inability to work or do usual activity.

³⁾ Days 1-15 after any vaccination.

⁴⁾ Determined by the investigator to be related to the vaccine.

⁵⁾ Study medication withdrawn.

ワクチンの交互相種に関する エビデンス・各国の動向

2価HPVワクチンと9価HPVワクチンの単回ずつの交互接種の免疫原性と安全性（カナダ）

- 9、10歳の男女371人を、9価HPVワクチンを2回接種する群、2価HPVワクチンと9価HPVワクチンを1回ずつ交互接種する群にランダムに割り付け、抗体価と安全性プロファイル調べた。
- 2回目接種1ヵ月後、いずれの群も9価HPVワクチンがカバーする9種類のHPV型に対する抗体価が陽性であった。HPV16、18型に対するGMTは交互接種の場合の方が高く、他の7種類のHPV型に対するGMTは9価HPVワクチン2回接種の場合の方が高かった。
- 初回接種後の有害事象は2価HPVワクチンで多かったが、2回目接種後の有害事象には有意差がなかった。2価HPVワクチンを交互接種の1回目と2回目で用いた場合、9価HPVワクチンを標準接種と交互接種で用いた場合の安全性プロファイルにそれぞれ差は見られなかった。

Table 2
Anti-HPV seropositivity and geometrical mean titers post-first dose of 9vHPV and post-first dose of 2vHPV vaccine.

HPV type	1 month post-first dose of 9vHPV ^a (n = 88)		6 months post-first dose of 9vHPV (n = 171)		6 months post-first dose of 2vHPV ^b (n = 86)	
	% seropositive (95% CI)	GMT (95% CI)	% seropositive (95% CI)	GMT (95% CI)	% seropositive (95% CI)	GMT (95% CI)
HPV6	100.0 (95.9-100.0)	4.6 (3.7-5.6)	100.0 (97.9-100.0)	6.4 (5.6-7.3)	76.7 (66.4-85.2)	0.3 (0.2-0.4)
HPV11	100.0 (95.9-100.0)	5.1 (4.3-6.0)	100.0 (97.9-100.0)	6.9 (6.0-7.9)	67.4 (56.5-77.2)	0.3 (0.2-0.4)
HPV16	100.0 (95.9-100.0)	31.4 (25.8-38.1)	100.0 (97.9-100.0)	30.3 (27.1-33.8)	100.0 (95.8-100.0)	16.7 (13.3-21.0)
HPV18	100.0 (95.9-100.0)	8.8 (7.1-10.9)	100.0 (97.9-100.0)	13.7 (12.2-15.3)	100.0 (95.8-100.0)	11.7 (9.4-14.7)
HPV31	100.0 (95.9-100.0)	23.9 (19.8-29.0)	100.0 (97.9-100.0)	22.6 (19.9-25.7)	70.9 (60.1-80.2)	1.6 (1.2-2.1)
HPV33	100.0 (95.9-100.0)	33.3 (28.0-39.6)	100.0 (97.9-100.0)	36.8 (32.9-41.2)	50.0 (39.0-61.0)	4.0 (3.0-5.3)
HPV45	100.0 (95.9-100.0)	31.9 (25.9-39.3)	99.6 (96.8-99.99)	26.0 (23.0-29.5)	50.0 (39.0-61.0)	7.9 (6.0-10.4)
HPV52	100.0 (95.9-100.0)	21.7 (18.1-26.0)	100.0 (97.9-100.0)	39.1 (33.8-45.1)	54.7 (43.6-65.4)	3.6 (2.5-5.1)
HPV58	100.0 (95.9-100.0)	75.1 (60.8-92.7)	100.0 (97.9-100.0)	70.3 (62.9-78.5)	52.3 (41.3-63.2)	4.1 (3.1-5.5)

Table 3
Anti-HPV seropositivity and geometrical mean titers one month post-second dose of 9vHPV or 2vHPV vaccine.

HPV type	Two doses of 9vHPV ^a (n = 173)		9vHPV (1st dose) and 2vHPV (2nd dose) ^b (n = 86)		2vHPV (1st dose) and 9vHPV (2nd dose) (n = 86)	
	% seropositive (95% CI)	GMT (95% CI)	% seropositive (95% CI)	GMT (95% CI)	% seropositive (95% CI)	GMT (95% CI)
HPV6	100.0 (97.9-100.0)	375.9 (334.6-422.2)	100.0 (95.8-100.0)	8.9 (7.4-10.6)	1.3 (1.03-1.7)	100.0 (95.8-100.0)
HPV11	100.0 (97.9-100.0)	525.2 (470.1-586.8)	100.0 (95.8-100.0)	9.0 (7.4-10.8)	1.2 (0.97-1.60)	100.0 (95.8-100.0)
HPV16	100.0 (97.9-100.0)	1174.5 (1049-1315)	100.0 (95.8-100.0)	1541 (1289-1841)	47.2 (37.4-59.5)	100.0 (95.8-100.0)
HPV18	100.0 (97.9-100.0)	593.9 (527.7-668.3)	100.0 (95.8-100.0)	969 (793-1183)	72.2 (56.7-92.1)	100.0 (95.8-100.0)
HPV31	100.0 (97.9-100.0)	1163.0 (1033-1309)	100.0 (95.8-100.0)	104 (89.1-121)	4.50 (3.57-5.7)	100.0 (95.8-100.0)
HPV33	100.0 (97.9-100.0)	1970.6 (1746-2224)	100.0 (95.8-100.0)	79.4 (68.0-92.6)	2.1 (1.7-2.5)	100.0 (95.8-100.0)
HPV45	100.0 (97.9-100.0)	1230 (1085-1395)	100.0 (95.8-100.0)	216 (174-268)	8.6 (6.59-11.1)	100.0 (95.8-100.0)
HPV52	100.0 (97.9-100.0)	1095 (981-1222)	100.0 (95.8-100.0)	63.2 (54.2-73.7)	1.5 (1.17-1.94)	100.0 (95.8-100.0)
HPV58	100.0 (97.9-100.0)	25.8 (1673-2065)	100.0 (95.8-100.0)	106.0 (90.7-123.0)	1.5 (1.20-1.82)	100.0 (95.8-100.0)

^a 9vHPV - nonavalent HPV vaccine.
^b 2vHPV - bivalent HPV vaccine.

Table 4
Vaccine safety profile (Intention to Treat Analysis).

Adverse reaction (AR) ^a	Dose 1		Dose 2	
	2vHPV ^b vaccine % (95% CI) n = 93	9vHPV ^b vaccine % (95% CI) n = 274	2vHPV vaccine % (95% CI) N = 90 ^b	9vHPV vaccine % (95% CI) N = 271 ^b
Local AR				
Pain	83.9 (74.8-90.6)	65.2 (59.2-70.8)	81.1 (71.4-88.5)	67.5 (61.6-73.0)
Redness	34.4 (24.8-44.9)	13.6 (9.73-18.1)	38.9 (28.4-49.7)	27.7 (22.4-33.4)
Swelling	17.2 (10.1-26.4)	7.7 (4.8-11.5)	16.7 (9.64-26)	17.3 (13.0-22.3)
At least one local AR	87.1 (78.5-93.1)	67.4 (61.4-72.9)	87.2 (72.7-89.4)	73.8 (68.1-78.9)
Local grade 3 AR				
Pain grade 3	7.5 (3.1-14.9)	1.8 (0.6-4.2)	5.6 (1.83-12.4)	2.2 (0.82-4.8)
Redness &/or Swelling > 50 mm	1.1 (0.03-5.9)	0.0	1.1 (0.03-6.0)	1.1 (0.01-2.6)
At least one local grade 3 AR	8.6 (3.8-16.2)	1.8 (0.6-4.2)	6.7 (2.49-13.9)	3.3 (1.5-6.2)
Systemic AR				
Fever (>37.5 °C)	6.5 (2.4-13.5)	7.0 (4.24-10.6)	4.4 (1.2-10.9)	3.7 (1.8-6.7)
Fever (>38 °C)	2.2 (0.2-7.6)	2.2 (0.81-4.7)	0.0	0.7 (0.1-2.6)
Fatigue	37.6 (27.7-47.2)	26.4 (21.2-32.0)	27.8 (18.8-38.2)	28.4 (23.1-34.1)
Headache	22.6 (14.5-34.2)	20.9 (16.2-26.1)	15.6 (10.3-21.7)	20.7 (16-25.9)
Gastro-intestinal	9.7 (4.52-17.5)	10.3 (6.92-14.4)	6.7 (2.49-13.9)	11.1 (7.6-15.4)
Arthralgia	7.5 (3.08-14.9)	7.0 (4.24-10.6)	8.1 (4.68-18.1)	8.1 (5.16-12.0)
Myalgia	43.0 (32.7-53.6)	23.8 (18.8-29.3)	26.7 (18.8-37.0)	22.9 (18.0-28.3)
Rash	6.5 (2.1-13.5)	1.8 (0.6-4.22)	5.6 (3.18-12.4)	4.4 (2.3-7.6)
Urticaria	0.0	0.0 (0.6-4.2)	1.8 (0.27-7.8)	2.2 (0.8-4.8)
At least one systemic AR	66.7 (56.1-76.1)	49.8 (43.7-55.9)	45.6 (35.0-56.4)	52.0 (45.9-58.1)
Systemic grade 3 AR				
Fatigue	2.2 (0.3-7.6)	2.2 (0.8-4.7)	0.0	1.1 (0.2-3.2)
Headache	0.0	1.8 (0.6-4.2)	3.3 (0.7-9.4)	1.1 (0.2-3.2)
Gastro-intestinal	0.0	0.4 (0.01-2.0)	0.0	1.5 (0.4-3.7)
Arthralgia	0.0	0.0 (0.0-2.0)	0.0	0.0
Myalgia	3.2 (0.7-9.1)	2.1 (0.1-2.6)	1.1 (0.03-6.0)	0.4 (0.01-2.0)
Rash &/or Urticaria	0.0	0.8 (0.01-2.0)	0.0	0.0
At least one systemic grade 3 AR	4.3 (1.2-10.6)	4.0 (2.0-7.1)	3.3 (0.7-9.4)	1.8 (0.6-4.3)

4価HPVワクチン3回接種後の9価HPVワクチンの安全性と免疫原性（2011-2012）

- 過去に4価HPVワクチンを3回接種済の12~26歳女性を対象に、9価HPVワクチンの安全性と免疫原性を無作為化二重盲検比較試験によりプラセボと比較した。
- 注射部位の有害事象の頻度は、9価HPVワクチン接種群で高かった（91.1% vs 43.9%）が、全身性の有害事象の頻度は概ね同等であった（30.6% vs 25.9%）。
- 9価HPVワクチンの3回接種から4週間後の時点で、HPV31/33/45/52/58型に対する高い免疫原性が得られた。

Table 2A
Adverse event summary.

	9vHPV vaccine (N = 608)		Saline placebo (N = 305)	
	Count	(%)	Count	(%)
With one or more adverse events	583	(95.9)	229	(75.1)
Injection-site event ^a	554	(91.1)	134	(43.9)
Pain ^b	549	(90.3)	116	(38.0)
Mild	316	(52.0)	105	(34.4)
Moderate	209	(34.4)	10	(3.3)
Severe	24	(3.9)	1	(0.3)
Swelling	298	(49.0)	18	(5.9)
Mild (0 to <2.5 cm)	182	(29.9)	13	(4.3)
Moderate (>2.5 cm to <5.0 cm)	65	(10.7)	3	(1.0)
Severe (>5.0 cm)	46	(7.6)	1	(0.3)
Unknown	5	(0.8)	1	(0.3)
Erythema	257	(42.3)	26	(8.5)
Mild (0 to <2.5 cm)	190	(31.3)	22	(7.2)
Moderate (>2.5 cm to <5.0 cm)	39	(6.4)	0	(0.0)
Severe (>5 cm)	20	(3.3)	1	(0.3)
Unknown	8	(1.3)	3	(1.0)
Pruritus ^b	47	(7.7)	4	(1.3)
Mild	31	(5.1)	4	(1.3)
Moderate	14	(2.3)	0	(0.0)
Severe	2	(0.3)	0	(0.0)
Hematoma	29	(4.8)	7	(2.3)
Mild	24	(3.9)	6	(2.0)
Moderate	5	(0.8)	1	(0.3)
Severe	0	(0.0)	0	(0.0)
Systemic event ^c	363	(59.7)	170	(55.7)
Vaccine-related ^d systemic event	186	(30.6)	79	(25.9)
Headache	119	(19.6)	55	(18.0)
Pyrexia	31	(5.1)	5	(1.6)
Nausea	24	(3.9)	6	(2.0)
Dizziness	18	(3.0)	5	(1.6)
Serious event ^e	3 ^f	(0.5)	3 ^g	(1.0)
Vaccine-related ^d event	1	(0.2)	1	(0.3)
Death	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinuation because of an adverse event	3	(0.5)	0	(0.0)
Because of a vaccine-related ^d event	3	(0.5)	0	(0.0)
Because of a serious event ^e	0	(0.0)	0	(0.0)

^a Days 1-5 following any vaccination visit.
^b Intensities of pain and itching are defined as follows: mild is an awareness of sign or symptom but easily tolerated; moderate is discomfort enough to cause interference with usual activity; severe is incapacitating with inability to work or do usual activity.
^c Days 1-15 following any vaccination visit.
^d Investigators were instructed to assign causality to AEs on the basis of exposure, time course, likely cause, and consistency with the vaccine's known profile. Vaccine-related AEs were those that were determined by the investigator to be possibly, probably, or definitely vaccine related.
^e Serious AEs were predefined as any AE that resulted in death, were deemed by the investigator to be life-threatening, resulted in a persistent or significant disability or incapacity, resulted in or prolonged an existing in-patient hospitalization, or was a cancer, a congenital anomaly, or an 'other important medical event'.
^f Tonsillitis 2 days post-dose 1 of 9vHPV vaccine (duration: 5 days; outcome: resolved); neurocardiogenic syncope and dysautonomia 14 days post-dose 2 of 9vHPV vaccine (duration: 3 days; outcome: resolved; no further AE after receiving dose 3); appendicitis 76 days post-dose 2 of the 9vHPV vaccine (duration 2.4 weeks; outcome: resolved).
^g Thoracic and lumbar vertebral fracture (snowboarding accident) 40 days post-dose 1 of placebo (duration: 3.2 months; outcome: resolved); elective abortion 68 days post-dose 1 of placebo (duration: 5 days; outcome: resolved); migraine 9 days post-dose 2 of placebo (duration: 5 days; outcome: resolved).
 N: number of subjects as-treated who received at least 1 dose of the indicated vaccine and had at least one follow-up visit for adverse event.

Table 4B
Summary of anti-HPV cLIA seropositivity rates by vaccination group^a.

Assay (cLIA)	Time point	9vHPV vaccine (N = 615)			Placebo (N = 306)				
		n	Seropositivity		n	Seropositivity			
			m	Percent		95% CI	m	Percent	95% CI
Anti-HPV 6	Day 1	499	493	98.8%	(97.4%, 99.6%)	248	246	99.2%	(97.1%, 99.9%)
	Month 02	505	505	100%	(99.3%, 100%)	245	243	99.2%	(97.1%, 99.9%)
	Month 07	511	511	100%	(99.3%, 100%)	251	251	100%	(98.5%, 100%)
Anti-HPV 11	Day 1	513	511	99.6%	(98.6%, 100%)	261	259	99.2%	(97.3%, 99.9%)
	Month 02	511	511	100%	(99.3%, 100%)	256	254	99.2%	(97.2%, 99.9%)
	Month 07	515	515	100%	(99.3%, 100%)	261	260	99.6%	(97.9%, 100%)
Anti-HPV 16	Day 1	513	513	100%	(99.3%, 100%)	261	261	100%	(98.6%, 100%)
	Month 02	511	511	100%	(99.3%, 100%)	256	256	100%	(98.6%, 100%)
	Month 07	515	515	100%	(99.3%, 100%)	261	261	100%	(98.6%, 100%)
Anti-HPV 18	Day 1	513	459	89.5%	(86.5%, 92.0%)	261	230	88.1%	(83.6%, 91.8%)
	Month 02	511	511	100%	(99.3%, 100%)	256	226	88.3%	(83.7%, 92.0%)
	Month 07	515	515	100%	(99.3%, 100%)	261	223	85.4%	(80.6%, 89.5%)
Anti-HPV 31	Day 1	513	106	20.7%	(17.2%, 24.4%)	261	62	23.8%	(18.7%, 29.4%)
	Month 02	511	501	98.0%	(96.4%, 99.1%)	256	57	22.3%	(17.3%, 27.9%)
	Month 07	515	514	98.8%	(98.9%, 99.0%)	261	62	23.8%	(18.7%, 29.4%)
Anti-HPV 33	Day 1	513	25	4.9%	(3.2%, 7.1%)	261	14	5.4%	(3.0%, 8.8%)
	Month 02	511	485	94.9%	(92.6%, 96.6%)	256	16	6.3%	(3.6%, 10.0%)
	Month 07	515	514	99.8%	(98.9%, 100%)	261	21	8.0%	(5.0%, 12.0%)
Anti-HPV 45	Day 1	513	9	1.8%	(0.8%, 3.3%)	261	8	3.1%	(1.3%, 5.9%)
	Month 02	511	346	67.7%	(63.5%, 71.7%)	256	8	3.1%	(1.4%, 6.1%)
	Month 07	515	506	98.3%	(96.7%, 99.2%)	261	9	3.4%	(1.6%, 6.4%)
Anti-HPV 52	Day 1	513	15	2.9%	(1.6%, 4.8%)	261	4	1.5%	(0.4%, 3.9%)
	Month 02	511	482	94.3%	(92.0%, 96.2%)	256	6	2.3%	(0.9%, 5.0%)
	Month 07	515	513	99.6%	(98.6%, 100%)	261	10	3.8%	(1.9%, 6.9%)
Anti-HPV 58	Day 1	513	30	5.8%	(4.0%, 8.2%)	261	21	8.0%	(5.0%, 12.0%)
	Month 02	511	504	98.6%	(97.2%, 99.4%)	256	15	5.9%	(3.3%, 9.5%)
	Month 07	515	514	99.8%	(98.9%, 100%)	261	24	9.2%	(6.0%, 13.4%)

^a The modified per-protocol immunogenicity population includes all subjects who were not general protocol violators, received all 3 vaccinations within acceptable day ranges, and had a Month 7 serum sample collected within an acceptable day range. Percent represents proportion of subjects with anti-HPV serum levels ≥ 30 , 16, 20, 24, 10, 8, 8, 8, and 8 mMU/mL for HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58, respectively. N: number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection; n: number of subjects contributing to the analysis; m: number of subjects seropositive to the relevant HPV type(s); CI: confidence interval; cLIA: competitive Luminescence Immunoassay; mMU: milliMerck units.

4価HPVワクチン単回接種後の9価HPVワクチン単回接種の有効性（カナダ）

- 4価HPVワクチンを3～8年前に1回接種した13～18歳の女性31人に対して、9価HPVワクチンを1回接種した時の有効性を調べた。
- 9価HPVワクチンの接種直前、全員が4価HPVワクチンに含まれるHPV型に対して抗体が陽性であり、58.1～87.1%の女性がHPV31/33/45/52/58型に対して抗体を有していた。9価HPVワクチンの接種1ヵ月後には、全員が9価HPVワクチンに含まれる全ての型に対して抗体陽性を示し、GMTは36.1～89.1倍に上昇した。HPV31/33/45/52/58型に対するGMTは、接種直前に抗体陽性である方がやや高かった。
- 9価HPVワクチンの忍容性は高く、1ヵ月の経過中、重篤な有害事象は報告されなかった。

Table 1. Anti-HPV seropositivity and GMTs 3–8 years after a dose of quadrivalent and one month after a dose of nonavalent HPV vaccine.

HPV type	Post-4vHPV vaccine*		Post-9vHPV vaccine**		GMTs-fold increase post/pre 9vHPV administration (95%CI)
	n = 31	GMT† (95% CI)	N = 31	GMT (95%CI)	
HPV6	100.0 (88.8–100.0)	6.1 (3.5–10.6)	100.0 (88.8–100.0)	405.5 (271.6–605.3)	66.8 (34.1–130.9)
HPV11	100.0 (88.8–100.0)	7.7 (4.5–13.1)	100.0 (88.8–100.0)	552.9 (348.5–877.2)	71.7 (36.0–143.1)
HPV16	100.0 (88.8–100.0)	20.1 (12.0–33.7)	100.0 (88.8–100.0)	1640.5 (1094.7–2458.3)	81.5 (42.9–154.8)
HPV18	100.0 (88.8–100.0)	6.3 (3.8–10.2)	100.0 (88.8–100.0)	374.7 (246.7–569.1)	59.8 (31.8–112.5)
HPV31	87.1 (70.2–96.4)	2.2 (1.4–3.2)	100.0 (88.8–100.0)	192.0 (121.7–302.8)	89.1 (48.9–162.2)
HPV33	64.5 (45.4–80.8)	1.6 (1.0–2.3)	100.0 (88.8–100.0)	107.0 (66.6–172.03)	69.3 (37.9–126.6)
HPV45	58.1 (39.1–75.5)	2.9 (2.0–4.0)	100.0 (88.8–100.0)	103.5 (66.7–160.5)	36.1 (20.9–62.1)
HPV52	67.7 (48.6–83.3)	1.0 (0.7–1.6)	100.0 (88.8–100.0)	71.1 (50.9–99.2)	68.6 (39.5–119.1)
HPV58	64.5 (45.4–80.8)	1.8 (1.1–2.8)	100.0 (88.8–100.0)	118.5 (81.3–172.5)	66.0 (37.1–117.6)

*4vHPV – quadrivalent HPV vaccine; 9vHPV – nonavalent HPV vaccine; †GMT – anti-HPV geometrical mean titers.

Table 2. Anti-HPV geometrical mean titers to HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 and HPV58 in subjects seropositive and seronegative before nonavalent vaccine dose administration.

HPV type	Anti-HPV GMTs† in subjects seropositive pre-9vHPV			Anti-HPV GMTs in subjects seronegative pre-9vHPV		
	Pre-9vHPV** dose administration (95%CI)	Post-9vHPV dose administration (95%CI)	GMTs-fold increase post/pre 9vHPV administration (95%CI)	Pre-9vHPV dose administration (95%CI)	Post-9vHPV dose administration (95%CI)	GMTs-fold increase post/pre 9vHPV administration (95%CI)
HPV31	2.8 (2.0–4.1)	232.7 (145.1–373.2)	82.1 (46.1–146.4)	0.3 (0.2–0.5)	52.4 (17.1–160.8)	154.5 (61.0–391.1)
HPV33	2.9 (2.1–4.0)	133.6 (82.3–216.8)	45.8 (26.1–80.6)	0.5 (0.4–0.7)	71.5 (23.7–216.2)	146.6 (49.7–433.0)
HPV45	5.2 (3.7–7.3)	125.8 (67.9–233.1)	24.3 (12.3–48.0)	1.3 (0.9–1.7)	78.9 (40.0–155.7)	62.2 (30.9–125.2)
HPV52	2.0 (1.4–2.9)	77.4 (53.7–111.5)	38.1 (23.1–62.6)	0.3 (0.2–0.4)	59.4 (26.5–133.1)	236.0 (99.4–560.6)
HPV58	3.6 (2.4–5.5)	140.0 (94.7–206.8)	38.7 (22.18–7.6)	0.5 (0.4–0.7)	87.5 (36.7–208.5)	173.9 (72.3–418.7)

**9vHPV – nonavalent HPV vaccine; †GMT – anti-HPV geometrical mean titers.

4価HPVワクチン単回接種後の9価HPVワクチン単回接種の有効性② (カナダ)

- 9価HPVワクチンを6ヵ月空けて2回接種した男女の群 (Study A) と、4価HPVワクチンを1回接種後、3～8年後に9価HPVワクチンを1回接種した女性の群 (Study B) で、HPV6/11/16/18型に対する抗体価を調べた。
- 2回目の接種前、いずれの群でも全員の抗体が陽性で、GMTが同等であった。
- 接種1ヵ月後のGMTの上昇は、接種間隔が6ヵ月の群では39.5～90.9倍、3～8年の群では59.8～81.5倍であり同等であった。

Table 2. Studies designs and participants characteristics.

Study	A	B
Vaccination	Two doses of 9vHPV	One dose of 4vHPV + one dose of 9vHPV
Vaccines administration	Both doses of 9vHPV given at the study site	4vHPV given through regular school-based immunization program 9vHPV dose given at the study site
Gender of subjects	Girls and boys	Girls
Number of subjects	173	31
Age at the first dose administration	9–11 y (mean 9.6 y)	9–14 y (mean 10.1 y)
Age at the second dose administration	9.5–11 y (mean 10.1 y)	13–18 y (Mean 15.5 y)
Interval between the first and the second dose administration	6 months (mean 6.0 months)	36–96 months (mean 65.3 months)
Interval between the last dose administration and blood collection	1 month (range: 21–41 d)	1 month (range: 28–35 d)
Serological assay	IgG ELISA (M9ELISA) CDC, Atlanta	IgG ELISA (M9ELISA) CDC, Atlanta

Table 1. Antibody geometrical mean titers pre and post second HPV dose and GMT-fold increase post/pre second dose.

HPV type	Post first dose				One month post second dose of HPV9				GMT-fold increase post second dose (95% CI)	
	Study A		Study B		Study A		Study B		Study A n = 173	Study B n = 31
	1–6 months post first dose of HPV9 n = 173	3–8 y post first dose of HPV4 n = 31*	1–6 months post first dose of HPV9 n = 173	3–8 y post first dose of HPV4 n = 31*	One month post second dose of HPV9 n = 173	One month post second dose of HPV9 n = 31*				
	% sero+	GMT [IU-AU/ml] (95% CI)	% sero+	GMT [IU-AU/ml] (95% CI)	% sero+	GMT [IU-AU/ml] (95% CI)	% sero+	GMT [IU-AU/ml] (95% CI)		
HPV6	100	5.3 (4.6–6.1)	100	6.1 (3.0–10.6)	100	375.9 (334.6–422.2)	100	405.5 (271.6–605.3)	(59.0–85.5)	(34.1–130.9)
HPV11	100	5.8 (5.1–6.6)	100	7.7 (4.5–13.1)	100	525.2 (470.1–586.8)	100	552.9 (348.5–877.2)	(76.6–108.0)	(36.0–143.1)
HPV16	100	29.7 (26.2–33.7)	100	20.1 (12.0–33.7)	100	1174.5 (1049.0–1315.3)	100	1640.5 (1094.7–2458.3)	(33.3–46.9)	(42.9–154.8)
HPV18	100	11.0 (9.5–12.7)	100	6.3 (3.8–10.2)	100	593.9 (527.7–668.3)	100	374.7 (246.7–569.1)	(44.8–64.8)	(31.8–112.5)

*Received the 4vHPV vaccine as the first dose

2価または4価HPVワクチン単回接種後の9価HPVワクチン単回接種の有効性（カナダ）

- 9価HPVワクチンを初回接種した男女の群、2価HPVワクチンを1回接種後、6ヵ月後に9価HPVワクチンを1回接種した男女の群、4価HPVワクチンを1回接種後、3～8年後に9価HPVワクチンを1回接種した女性の群でHPV31/33/45/52/58型に対する抗体価を調べた。
- 9価HPVワクチン接種の1ヵ月後、いずれの群でも全員の抗体が陽性となった。
- 2価または4価HPVワクチン接種後に9価HPVワクチンを接種した群では、初回接種群と比較してHPV31/33/45/52型に対するGMTが有意に高かった（1.8～8.0倍）が、HPV58型では差がなかった。
- 1回目接種が2価HPVワクチンの群と4価HPVワクチンの群の比較ではGMTに有意差がなかった。

Table 1. Study design and participant characteristics in studies of one dose of 9vHPV with or without preceding HPV vaccination.

Study	A		B
Randomized (1:1): naïve subjects and subjects vaccinated with one dose of 2vHPV	Yes		No
Gender	Girls and Boys		Girls
Study groups (number of subjects)	Naïve (previously unvaccinated) (n = 88)	Vaccinated with one dose of 2vHPV (n = 86)	Vaccinated with one dose of 4vHPV (n = 31)
Age at first dose administration	9–11 years (mean 9.7 years)	9–11 years (mean 9.6 years)	9–14 years (mean 10.1 years)
Interval between the first dose administration and blood collection prior to second dose administration*	Not collected	6 months (mean 6.0 months)	36–96 months (mean 65.3 months)
Interval between the first and the second dose administration (2vHPV + 9vHPV or 4vHPV + 9vHPV)	6 months (mean 6.0 months)	6 months (mean 6.0 months)	36–96 months (mean 65.3 months)
Interval between the 9vHPV administration and blood collection	1 month (range: 22–40 days)	1 month (range: 21–41 days)	1 month (range: 28–35 days)

* Blood samples were collected only in prior vaccinated subjects; naïve subjects were 9–11 years old at the time of 9vHPV administration and at very low or no risk of natural exposure to HPV.

Table 2. Anti-HPV geometrical mean titers (GMTs) one month after a dose of 9vHPV* given to naïve subjects and to subjects who previously received a dose of 2vHPV or 4vHPV vaccine.

HPV type	Naïve (previously unvaccinated) (n = 88)†		2vHPV + 9vHPV (6 month interval)** (n = 86)		4vHPV + 9vHPV (36–96 month interval)‡ (n = 31)	
	Post-9vHPV		Pre-9vHPV		Post-9vHPV	
	% seropositive (95% CI)	GMTs (AU/ml) (95% CI)	% seropositive (95% CI)	GMTs (AU/ml) (95% CI)	% seropositive (95% CI)	GMTs (AU/ml) (95% CI)
HPV31	100 (95.9–100)	23.9 (19.8–29.0)	100 (60.1–80.2)	1.6 (1.2–2.1)	123.0 (101.0–148.1)	2.2 (1.4–3.2)
HPV33	100 (95.9–100)	33.3 (28.0–39.6)	100 (39.0–61.0)	4.0 (3.0–5.3)	58.4 (47.9–71.2)	1.6 (1.0–2.3)
HPV45	100 (95.9–100)	31.9 (25.9–39.3)	100 (39.0–61.0)	7.9 (6.0–10.4)	167.0 (137.1–203.0)	2.9 (2.0–4.0)
HPV52	100 (95.9–100)	21.7 (18.1–26.0)	100 (43.6–65.4)	3.6 (2.5–5.1)	59.0 (42.7–60.7)	1.0 (0.7–1.6)
HPV58	100 (95.9–100)	75.1 (60.8–92.7)	100 (41.3–63.2)	4.1 (3.1–5.5)	77.8 (65.5–92.3)	1.8 (1.1–2.8)

†Not tested pre-9vHPV administration; *9vHPV – nonavalent HPV vaccine; **2vHPV – bivalent HPV vaccine; †4vHPV – quadrivalent vaccine, AU = Arbitrary Units

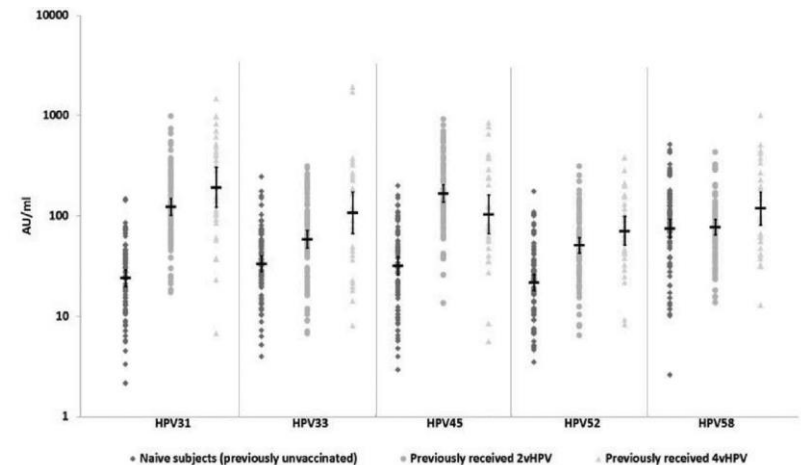


Figure 1. Antibody titer distributions and 95% confidence intervals one month after 9vHPV vaccine administration to naïve (previously unvaccinated) subjects and to subjects who previously received a dose of 2vHPV or 4vHPV vaccine.

○ HPVワクチンの互換性について

HPVワクチンは、それぞれ異なる特性・成分・適応を持っており、複数のワクチンが使用できる状況では、複数回接種するスケジュールで使用する際、全て同じワクチンを接種するよう努めるべきである。しかしながら前回の接種に使われたワクチンが不明もしくは入手不能である場合、どのワクチンでスケジュールを完了してもよい。

(WHO HPVワクチンに関するポジションペーパー (2022年12月) より)

○ 定期接種における規定の接種回数を完了した場合について

・ 過去に4価または2価HPVワクチンで一連の接種を完了した方への9価HPVワクチンの追加接種を推奨しない。

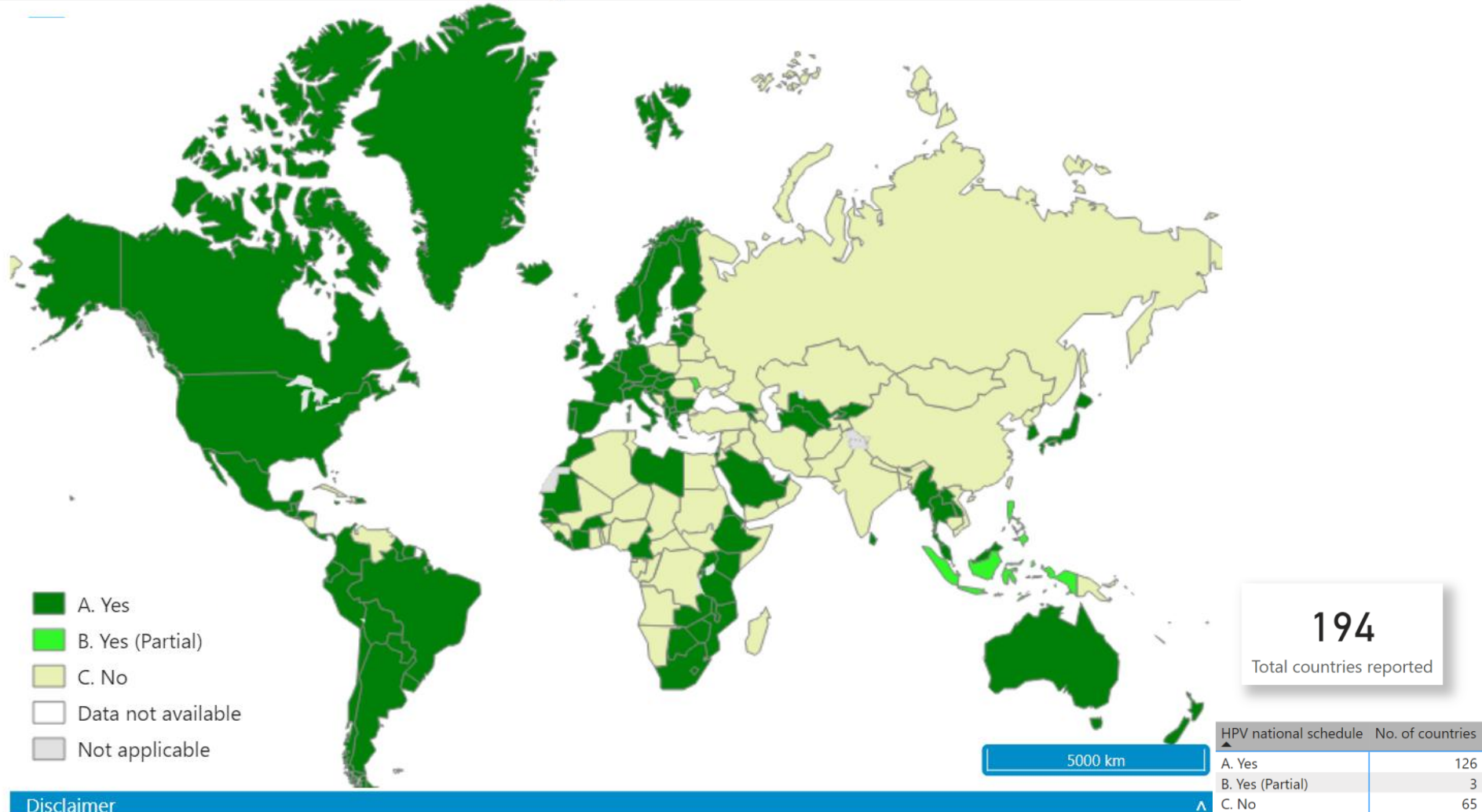
・ 4価または2価HPVワクチンで接種を開始して、9価HPVワクチンで（残りの1回または2回の接種を行い）一連の接種を完了した方への9価HPVワクチンの追加接種を推奨しない。

(CDCの予防接種の実施に関する諮問委員会 (ACIP) の見解より)

諸外国の動向

国の予防接種プログラムにHPVワクチンが導入されている国々 (2023年3月時点)

HPV vaccine included in national immunization programme



Disclaimer

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.



World Health Organization

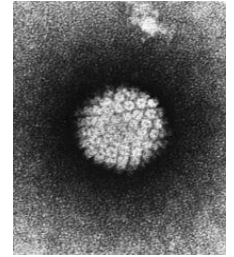
© WHO 2023. All rights reserved.

HPVワクチンの
積極的勧奨の再開に向けた
議論の経緯

HPVワクチンに関するこれまでの経緯と課題

【子宮頸がんについて】

- 日本で年間約1.1万人が罹患、約2,800人が死亡。
- 40歳までの女性でがん死亡の第2位。
- ほとんどの子宮頸がんはHPV（ヒトパピローマウイルス）への感染が原因。



ヒトパピローマウイルス

【HPVワクチンについて】

- HPVワクチンは、HPVへの感染を防ぐことで、子宮頸がんの罹患を予防。
- HPVワクチンは、子宮頸がんの原因の50～70%を占める2つのタイプ（HPV16型と18型）のウイルスの感染を防ぐ。
※ 子宮頸がんの予防に当たっては、併せてがん検診を受診することが重要。

【海外の状況】

- 世界保健機関（WHO）が接種を推奨。
- 米、英、独、仏等の先進各国において公的接種として位置づけられている。

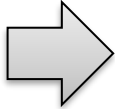
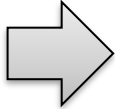
平成22年11月26日～ 平成25年3月31日	平成22、23年度補正予算により、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業（基金）を実施
平成25年4月1日	予防接種法の一部を改正する法律が施行され、HPVワクチンの定期接種が開始された
⇒ 以降、疼痛又は運動障害を中心とした多様な症状が報告され、マスコミ等で多く報道された	
平成25年6月14日	厚生労働省の審議会※で、「ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛の発生頻度等がより明らかになり、 国民に適切な情報提供ができるまでの間、定期接種を積極的に勧奨すべきではない 」とされ、 積極的勧奨差し控え （厚生労働省健康局長通知） ※ 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会と薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の合同開催

⇒ 以降、

- ① HPVワクチンのリスク（安全性）とベネフィット（有効性）を整理
- ② HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援をどう進めていくのか
- ③ HPVワクチンの安全性・有効性等に関する情報提供をどう進めていくのか

審議会において検討

HPVワクチンの安全性・有効性の整理に関する対応の経緯

平成25年12月	審議会で、国内外におけるリスク（安全性）とベネフィット（有効性）に関する情報を整理
平成26年1月・7月	審議会で、HPVワクチン接種後に生じた「多様な症状」の病態と、因果関係について評価 →病態について「機能性身体症状※」と定義 ※ 慢性的な疼痛等の身体症状はあるが、医学的検査で症状に見合う異常が認められない病態
審議会で、継続的に副反応疑い報告の発生状況をモニタリング	
平成28年12月・平成29年4月	厚生労働科学研究 祖父江班による全国疫学調査を実施し、その結果を審議会に報告  全国の医療機関からサンプリングした18,302診療科に対し「多様な症状」を有する患者の有無を調査、患者ありと回答した508診療科に対して個人表を送付し臨床疫学像（ワクチン接種歴を含む）について調査 → HPVワクチン接種歴のない者においても、HPVワクチン接種後に報告されている症状と同様の「多様な症状」を有する者が、一定数存在
平成29年11月	審議会で、国内外におけるリスク（安全性）とベネフィット（有効性）に関するエビデンスを改めて整理し、評価  平成26年1月の合同会議における検討以降、HPVワクチン接種後に生じた多様な症状とHPVワクチンとの因果関係を示唆する新しい質の高いエビデンスは報告されていない ・ワクチンの安全性及び有効性に関する最新の知見を情報提供していく

厚生科学審議会副反応検討部会・安全対策調査会合同会議（令和3年10月1日、11月12日開催） HPVワクチンの積極的勧奨の取扱いに関する議論と結論

1. HPVワクチンの安全性・有効性に関する最新のエビデンスについて

- 安全性・有効性に関する近年の主要なエビデンスが示され、現在のエビデンスによれば、ワクチンの安全性についての特段の懸念は認められない。今後も、合同会議において新たなエビデンスを収集しつつ、安全性の評価を行っていく。

2. HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援について

- 協力医療機関において必要な診療を提供するための体制が維持されている一方で、近年、ワクチン接種後に生じた症状で受診する患者がいない医療機関も多い。これまでも実施してきた協力医療機関向けの研修会について、ニーズ等を踏まえ内容の充実を行っていく。また、協力医療機関同士の相談体制の構築、協力医療機関と都道府県等が必要な情報を共有できるような連携の強化を行っていく。併せて、協力医療機関の診療実態を把握するための調査を継続的に実施していく。
- 地域の医療機関がワクチン接種後に生じた症状への適切な対応や協力医療機関等への紹介を円滑に実施できるよう、また、学校医に他の医療機関や都道府県等と必要な連携を取っていただけるよう、地域の医療機関に必要な情報の周知を行っていく。
- 地域における相談支援体制について衛生部局と教育部局との連携が重要であり、関係機関との一層の連携を図っていく。

3. HPVワクチンに関する情報提供について

- 接種対象者等が情報に接する機会を確保し、接種について検討・判断できるよう、自治体からの情報提供資材（リーフレット等）の個別送付が広がった結果、国民の理解が進み、接種者数が増えてきている。
- 最新のエビデンス等を踏まえてリーフレットを改訂する。

積極的勧奨を差し控えている状態を終了させることが妥当との結論

厚生労働省として、令和4年度からの積極的な勧奨の再開を決定
(令和3年11月26日に健康局長通知*を发出)

*通知の概要

- ・ **個別勧奨を、基本的に令和4年4月から順次実施すること。（準備が整った場合には令和3年度中に実施可）**
- ・ 積極的勧奨差し控えの間に接種の機会を逃した方への接種機会の提供について、審議会で検討すること。

HPVワクチン関係の今後の施策

1. 積極的勧奨（予診票の個別送付等）の再開について

- 積極的勧奨（予診票の個別送付等）については、基本的に令和4年4月から、接種実施医療機関における接種体制の整備等を進め、順次実施。準備が整った市町村にあっては、令和4年4月より前に実施することも可能。
- 今後、HPVワクチンの定期接種を進めるに当たっては、接種後の症状に対する相談支援体制・医療体制等の維持・確保が重要。厚生労働省から関係機関（自治体、協力医療機関・地域の医療機関）に求められる役割についてお知らせしており、従来からの連携の枠組みを再活性化・強化。
 - ➡ 接種を希望する方に対し、適切かつ十分な情報提供、円滑な接種、接種後に体調の変化等が生じた方への必要な支援が行われるような体制を構築。

2. キャッチアップ接種等について

- HPVワクチンの積極的な勧奨の差し控えにより接種機会を逃した方に対して公平な接種機会を確保する観点から、積極的な勧奨を差し控えている間に定期接種の対象であった9学年（H9年度生まれ～H17年度生まれ）すべてをキャッチアップ接種の対象とする。

※ なお、接種機会の確保の観点から、キャッチアップ接種の期間中に定期接種の対象から新たに外れる世代についても、順次キャッチアップ接種の対象者とする。

- 接種対象者の接種機会の確保の観点や、地方自治体の準備、医療機関における接種体制等の観点を踏まえ、キャッチアップ接種の期間は3年間とする。

	H9生	H10生	H11生	H12生	H13生	H14生	H15生	H16生	H17生	H18生	H19生	H20生	H21生
推定接種率	78.8%	78.7%	68.9%	14.3%	1.6%	0.4%	0.2%	0.1%	0.0%	0.0%			
H22	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳	7歳	6歳	5歳	4歳	3歳	2歳	1歳
H23	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳	7歳	6歳	5歳	4歳	3歳	2歳
H24	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳	7歳	6歳	5歳	4歳	3歳
H25	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳	7歳	6歳	5歳	4歳
H26	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳	7歳	6歳	5歳
H27	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳	7歳	6歳
H28	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳	7歳
H29	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳	8歳
H30	21歳	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳	9歳
R1	22歳	21歳	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳	10歳
R2	23歳	22歳	21歳	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳	11歳
R3	24歳	23歳	22歳	21歳	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳	12歳
R4	25歳	24歳	23歳	22歳	21歳	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳	13歳
R5	26歳	25歳	24歳	23歳	22歳	21歳	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳	14歳
R6	27歳	26歳	25歳	24歳	23歳	22歳	21歳	20歳	19歳	18歳	17歳	16歳	15歳

○ 緊急促進事業の接種対象者。12歳は例外として対象とされた場合
○ 定期接種の接種対象者。13歳は標準的接種期間にある者
※ 年齢については、各年度生まれの者が当該年度内に達する年齢を記載（例：13歳→中1）

↑ 緊急促進事業
↑ 積極的勧奨差し控え
↑ 定期接種
↑ キャッチアップ接種

<参考> HPVワクチンのキャッチアップ接種の対象者、期間について
 (令和3年12月23日第28回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会資料4より抜粋)

令和3年11月26日
健発1126第1号

各
都道府県知事
市町村長
特別区長
殿

厚生労働省健康局長
（公印省略）

ヒトパピローマウイルス感染症に係る定期接種の今後の対応について

ヒトパピローマウイルス感染症に係る予防接種法（昭和23年法律第68号）第5条第1項の規定による予防接種（以下「定期接種」という。）については、平成25年度第2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、平成25年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）において、ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛がヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（以下「HPVワクチン」という。）接種後に特異的に見られたことから、同副反応の発生頻度等がより明らかになり、国民に適切な情報提供ができるまでの間、定期接種を積極的に勧奨すべきではないとされたことを踏まえ、「ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について（勧告）」（平成25年6月14日健発0614第1号、令和2年10月9日健発1009第1号一部改正厚生労働省健康局長通知。以下「平成25年通知」という。）において、ヒトパピローマウイルス感染症に係る定期接種の対象者又はその保護者（以下「対象者等」という。）に対し、予防接種法第8条の規定による当該接種の勧奨を行うに当たっては、市町村長（特別区の区長を含む。以下同じ。）は、接種の積極的な勧奨とならないよう留意すること等の対応を勧告してきたところである。

その後、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及び薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、HPVワクチンの有効性及び安全性に関する評価、HPVワクチン接種後に生じた症状への対応、HPVワクチンについての情報提供の取組み等について継続的に議論が行われ、第72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、令和3年度第22回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）において、最新の知見を踏まえ、改めてHPVワクチンの安全性について特段の懸念が認められないことが確認され、接種による有効性が副反応のリスクを明らかに上回ると認められた。また、HPVワクチンの積極的勧奨を差し控えている状態については、引き続きHPVワクチンの安全性の評価を行っていくこと、接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関の診療実態の継続的な把握や体制強化を行っていくこと、都道府県や地域の医療機関等の関係機関の連携を強化し地域の支援体制を充実させていくこと、HPVワクチンについての情報提供を充実させていくこと、などの今後の対応の方向性も踏まえつつ、当該状態を終了させることが妥当とされたところである。以上を踏まえ、平成25年通知は、本通知の発出をもって廃止する。

については、ヒトパピローマウイルス感染症に係る定期接種に関し、下記のとおり取り扱うこととしたので、貴職におかれては、関係機関等へ周知を図るとともに、その実施に遺漏なきを期されたい。

なお、本通知の下記の内容は、地方自治法（昭和22年法律第67号）第245条の4第1項に規定する技術的な助言であることを申し添える。

記

1 HPVワクチンの個別の勧奨について

市町村長は、ヒトパピローマウイルス感染症に係る定期接種については、平成25年通知が廃止されたことを踏まえて、予防接種法第8条の規定による勧奨を行うこと。具体的には、対象者又はその保護者に対し、予診票の個別送付を行うこと等により、接種を個別に勧奨することが考えられる。

なお、予防接種法施行令（昭和23年政令第197号）第6条の規定による周知については、やむを得ない事情がある場合を除き、個別通知とし確実な周知に努めること。

こうした個別の勧奨（以下「個別勧奨」という。）については、市町村長は接種実施医療機関における接種体制の整備等を進め、基本的に令和4年4月から順次実施すること。

なお、準備が整った市町村（特別区を含む。）にあっては、令和4年4月より前に実施することも可能であること。

2 HPVワクチンの個別勧奨及び接種を進めるに当たっての留意点

(1) 個別勧奨を進めるに当たっては、標準的な接種期間に当たる者（13歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある女子）に対して行うことに加えて、これまで個別勧奨を受けていない令和4年度に14歳

から16歳になる女子についても、HPVワクチンの供給・接種体制等を踏まえつつ、必要に応じて配慮すること。例えば、令和4年度以降、以下の例のように、標準的な接種期間に当たる者に加えて、これまで個別勧奨を受けていないヒトパピローマウイルス感染症に係る定期接種の対象者であって年齢の高いものから順にできるだけ早期に個別勧奨を進めることが考えられる。

例：令和4年度：同年度に13歳になる女子（※）、16歳になる女子

令和5年度：同年度に13歳になる女子、16歳になる女子

令和6年度：同年度に13歳になる女子、16歳になる女子

（※）平成21年4月2日から平成22年4月1日までに生まれた女子（以下同様の考え方。）

（2）HPVワクチンの接種を進めるに当たっては、対象者等に対しワクチン接種について検討・判断するために必要な情報提供が行われるとともに、被接種者が接種後に体調の変化を感じた際に、地域において適切に相談や診療などの対応が行われるよう、医療機関や医師会等の関係者の連携の下、十分な相談支援体制や医療体制の確保に遺漏なきを期されたいこと。

（3）市町村長は、管内の医療機関に対して、ヒトパピローマウイルス感染症に係る定期接種の対象者等が接種のために受診した場合には、HPVワクチン接種の有効性及び安全性等について十分に説明した上で、対象者等が接種を希望した場合に接種することを引き続き周知すること。

（4）ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種を含め、予防接種による副反応疑いの報告が適切に行われるよう、市町村長は管内の医療機関に対して「定期の予防接種等による副反応疑いの報告等の取扱いについて」（平成25年3月30日健発0330第3号、薬食発第0330第1号厚生労働省健康局長、厚生労働省医薬食品局長連名通知）の周知を引き続き図ること。

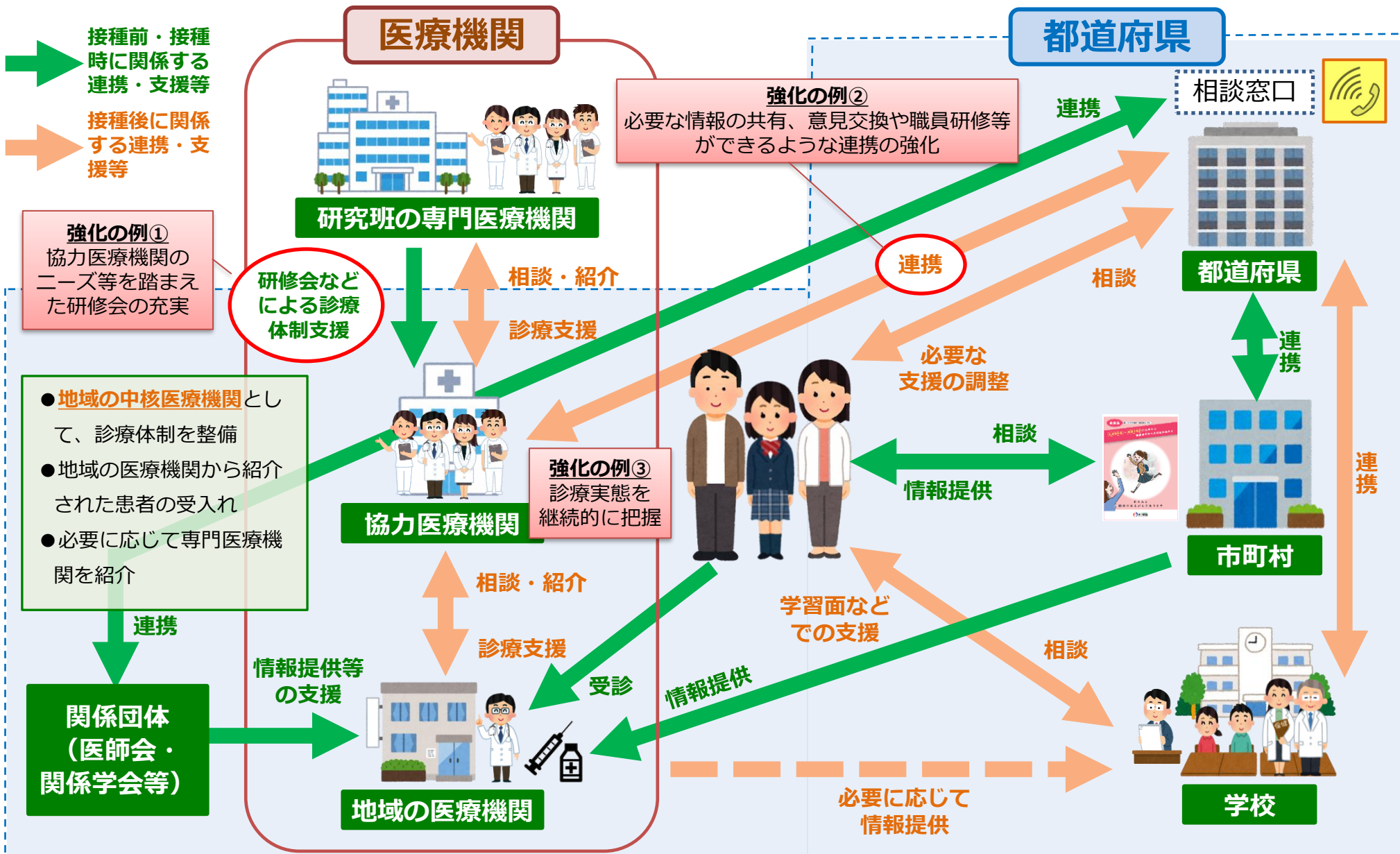
3 その他

平成25年通知が廃止されるまでの間、積極的な勧奨の差控えにより接種機会を逃した方への対応については、第26回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会において、公費による接種機会の提供等に向けて対象者や期間等についての議論を開始したところであり、今後、方針が決定し次第、速やかに周知する予定であること。

**HPVワクチン接種にかかる
協力医療機関などによる
支援体制のイメージ**

地域におけるHPVワクチン接種にかかる診療・相談体制の強化のイメージ

従来からある連携の枠組みを再活性化するとともに、重要な取組みについてはさらに強化していく。



参考リンク集

医療従事者の皆様のご参考となりそうなリンクを掲載しています。

- ◆ **厚生労働省「ヒトパピローマウイルス感染症～子宮頸がんとHPVワクチン～」**
HPVワクチンに関する情報を一元的にお知らせしています。
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/index.html>
- ◆ **厚生労働省「予防接種情報」**
予防接種法に基づいて行われる各ワクチンの定期接種に関する情報をお知らせしています。
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/yobou-sesshu/index.html
- ◆ **厚生労働省「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」**
HPVワクチンを含む各ワクチンの安全性の評価などを定期的に行っている審議会です。
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_284075.html
- ◆ **厚生労働省「9価ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンファクトシート」**
HPV感染症及びHPVワクチンに関するエビデンスをまとめたレポートです。
※レポートの題名は「9価ヒトパピローマウイルス」となっていますが、HPV感染症・HPVワクチン全般に関して記載されています。
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000770615.pdf>

- ◆ **厚生労働省「予防接種法に基づく医師等の報告のお願い」**

副反応疑い報告の詳細について記載しています。

https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou_houkoku/index.html

- ◆ **厚生労働省「予防接種健康被害救済制度」**

予防接種健康被害救済制度の詳細について記載しています。

<https://www.mhlw.go.jp/stf/>

- ◆ **日本医師会・日本医学会「HPV ワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き」**

<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/yobou150819-2.pdf>

- ◆ **厚生労働省「HPV ワクチン接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関」**

https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/medical_institution/index.html

- ◆ **世界保健機関(World Health Organization :WHO) 「HPVワクチン ポジションペーパー(2022年12月版)」**
HPVによる疾患に対するワクチンの基本的な情報を要約し、グローバルな文脈におけるWHOのポジションを示した文書です。

<英語版:WHO原文>

[https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/human-papillomavirus-\(hpv\)](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/human-papillomavirus-(hpv))

- ◆ **WHO「HPVと子宮頸がん ファクトシート」**
HPVと子宮頸がんに関するデータや基本的な情報を掲載したWHOウェブサイトのページです。

[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)

- ◆ **WHO「子宮頸がんの排除に向けたグローバル戦略」**
WHOが2020年11月に公表した、子宮頸がんの排除に向けて2030年までに達成すべき目標等を提示した戦略です。

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>