ＨＰＶワクチンの接種に関係する医療従事者向けリーフレット
「医療従事者の方へ　～ＨＰＶ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　Ｐ３～

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　P33～

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　P37～

参考資料５　HPVワクチンの効果に関する推計　P44～

参考資料６　諸外国の動向　P48～

参考資料７　HPVワクチンの積極的勧奨の再開に向けた議論の経緯　P50～

参考資料８　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　P57～

参考資料９　参考リンク集　P59～

参考資料1

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 (%)
Females			
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)
Males			
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].

出典：Jorge E. Arana et al. Vaccine.2018; 36: 1781-1788

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)

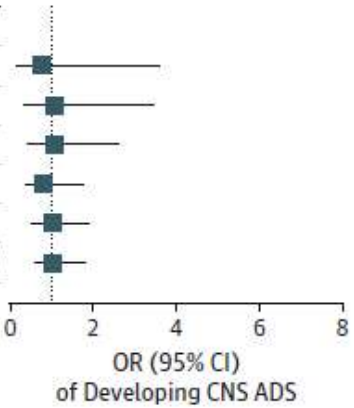
出典：Jorge Arana et al. J Adolescent Health.2017; 61: 577-582

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。

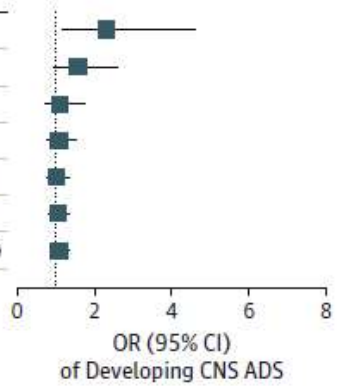
B HPV vaccine

All CNS ADS		No. (%) of Cases/ No. (%) of Controls
14 d	NA	2 (2.2)/5 (1.1)
30 d	0.74 (0.16-3.55)	2 (2.2)/13 (2.8)
42 d	1.08 (0.34-3.46)	4 (4.3)/17 (3.7)
90 d	1.07 (0.44-2.59)	7 (7.6)/30 (6.5)
180 d	0.82 (0.39-1.73)	11 (12.0)/60 (13.1)
1 y	1.02 (0.55-1.89)	19 (20.7)/97 (21.1)
3 y	1.05 (0.62-1.78)	36 (39.1)/175 (38.1)



A Age <50 y

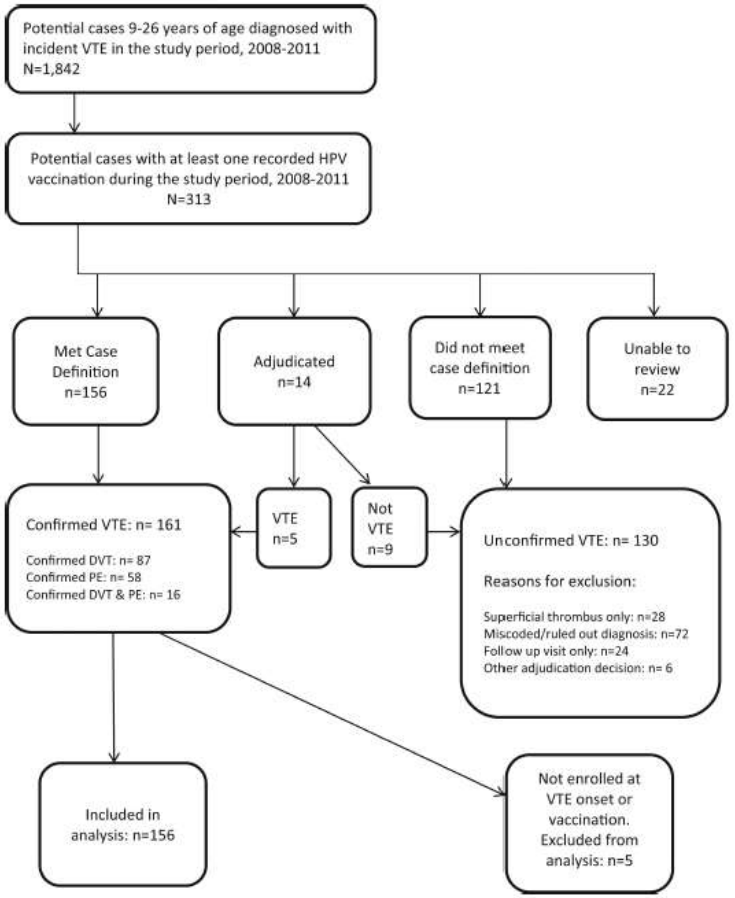
All CNS ADS		No. (%) of Cases/ No. (%) of Controls
14 d	2.32 (1.18-4.57)	14 (2.4)/29 (1.0)
30 d	1.57 (0.96-2.58)	24 (4.1)/74 (2.5)
42 d	1.11 (0.72-1.71)	30 (5.1)/116 (4.0)
90 d	1.09 (0.80-1.50)	65 (11.1)/257 (8.8)
180 d	1.03 (0.79-1.33)	113 (19.2)/467 (16.0)
1 y	1.05 (0.85-1.30)	195 (33.2)/854 (29.2)
3 y	1.07 (0.87-1.30)	301 (51.2)/1362 (46.5)



出典：Langer-Gould, A et al. JAMA Neurol. 2014 ; 71: 1506-1513.

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)

出典：Naleway AL et al. Vaccine. 2016 ;34: 167-71.

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.

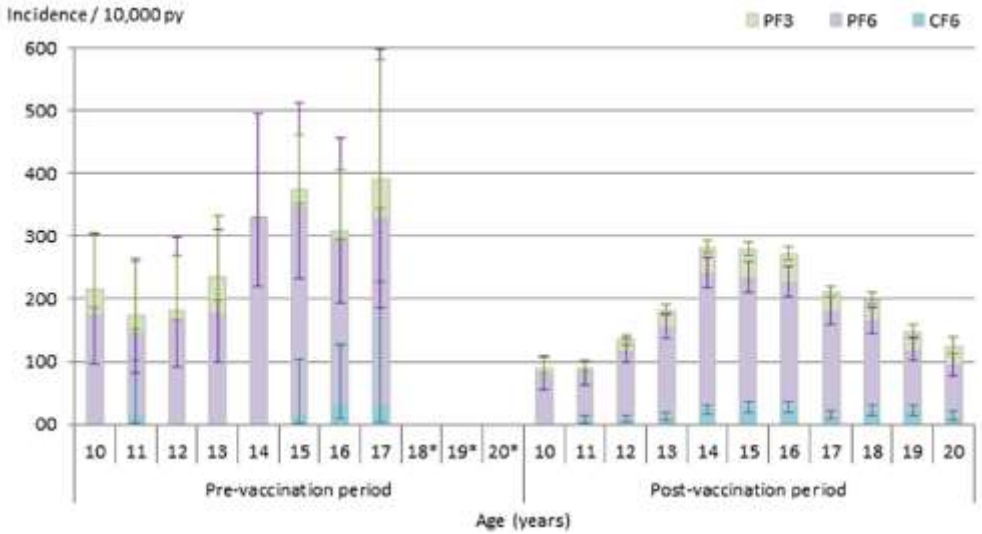
出典：Andrews N et al. Vaccine 2017; 35: 1729-1732.

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歳の女児においては、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。**



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

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。

出典：T.M.Schurink-van't Klooster et al. Vaccine.2018; 36: 6796-6802

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）

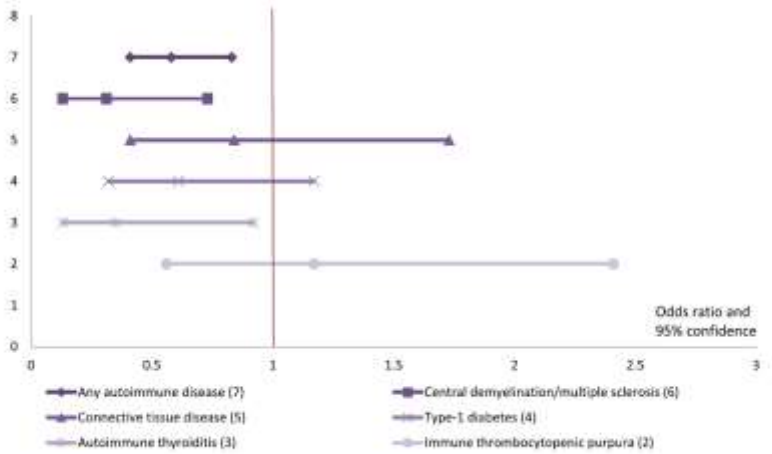


Fig. 1. Forest Plot displaying the odds (represented by the point effect estimate, OR, and 95% Confidence Intervals) of AD in association with exposure to HPV vaccines, across various autoimmune diseases.

出典：L Grimaldi-Bensouda et al. J Autoimmunity. 2017; 79: 84-90

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）の女児を接種対象に、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）

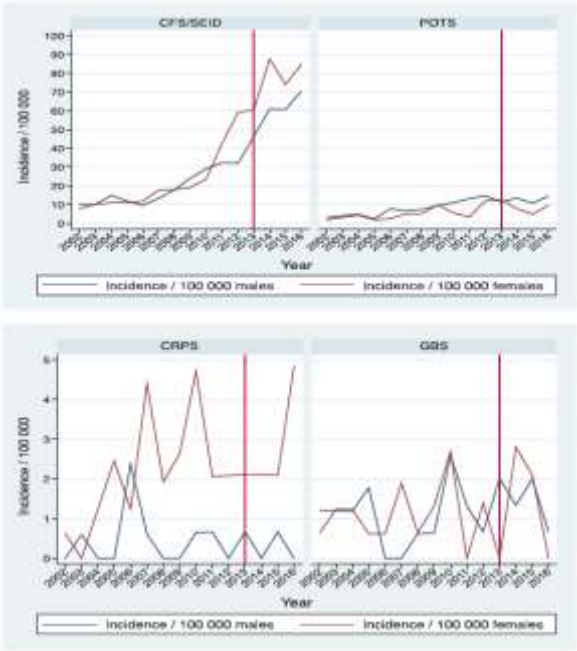
○　HPVワクチン接種対象者は240,605名で、そのうち134,615名（56％）が接種を受けていた。

○　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。

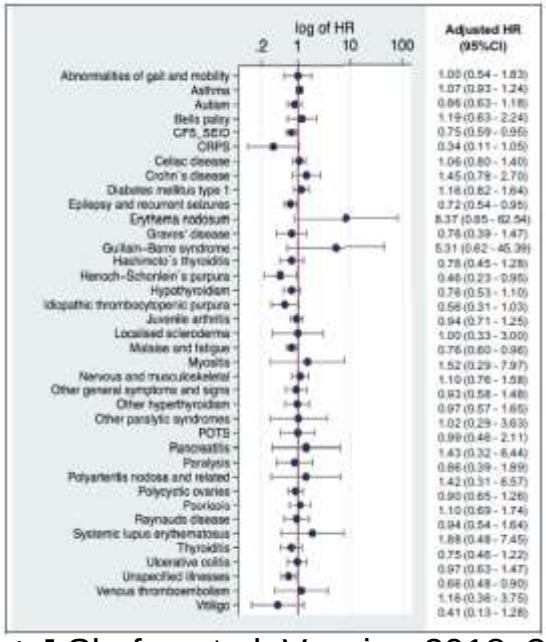
○　11～15歳女児におけるワクチン接種者の罹患リスクに関するハザード比は0.34（95％CI: 0.11-1.05）～8.37（95％CI: 0.85-82.54）であり、統計学的に有意なリスク上昇は見られなかった。

○　**HPVワクチン接種後の女児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（GFS/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）



出典：J Skufca et al. Vaccine.2018; 36: 5926-5933

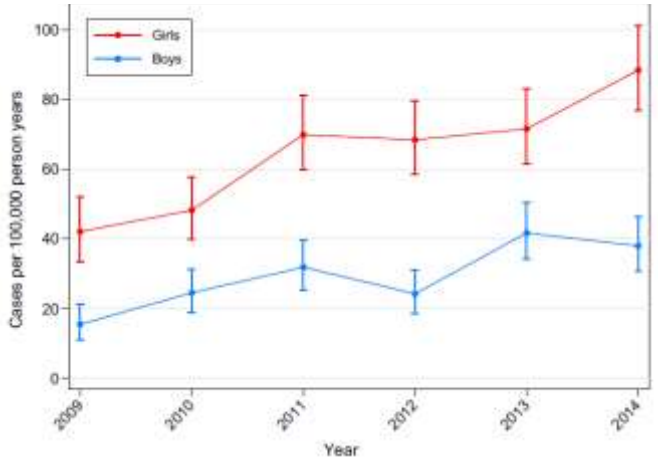
ノルウェーにおけるHPVワクチンと慢性疲労症候群/筋萎縮性脳脊髄炎の評価

- 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.

	Two-year follow up period[b]				Entire follow-up period			
HPV vaccination	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.



出典：Feiring B et al. Vaccine. 2017; 35: 4203-4212.

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。

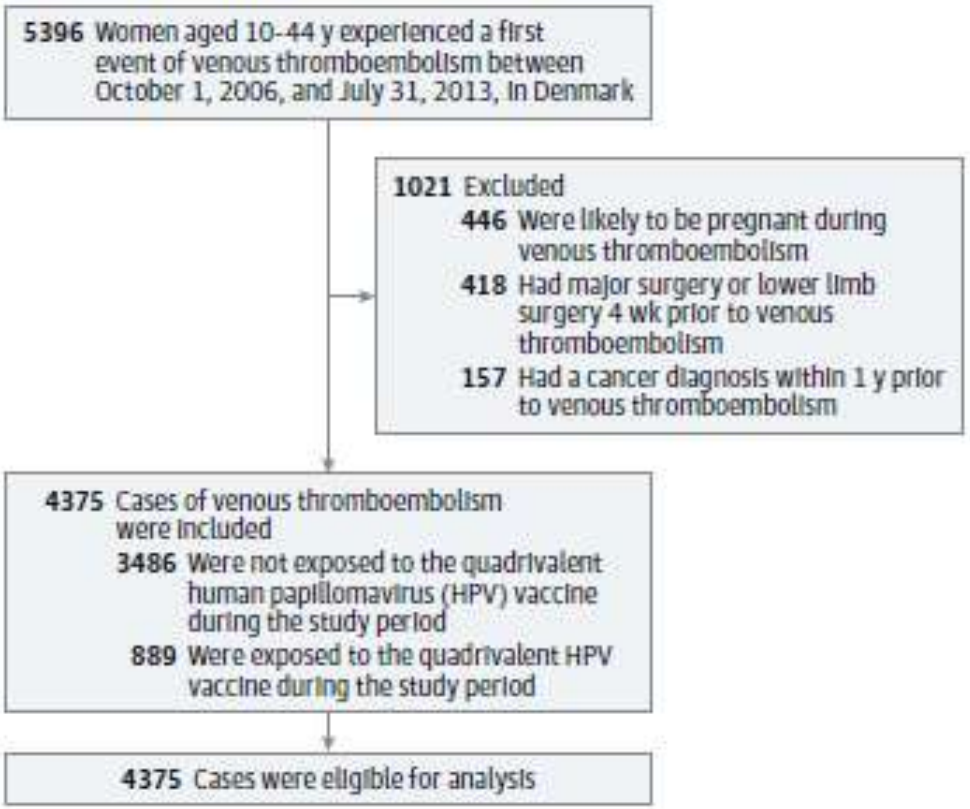


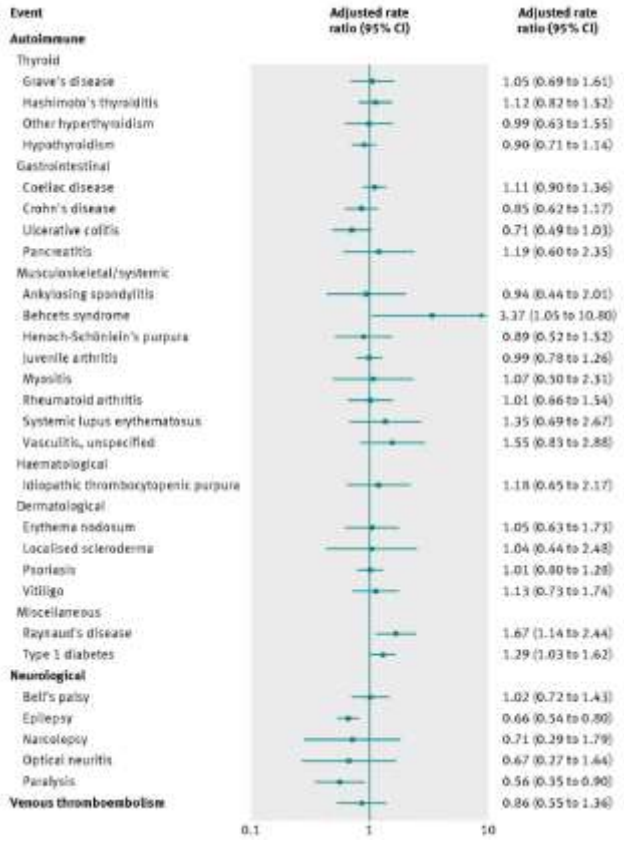
Table. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine and Incidence Rate of Venous Thromboembolism

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]

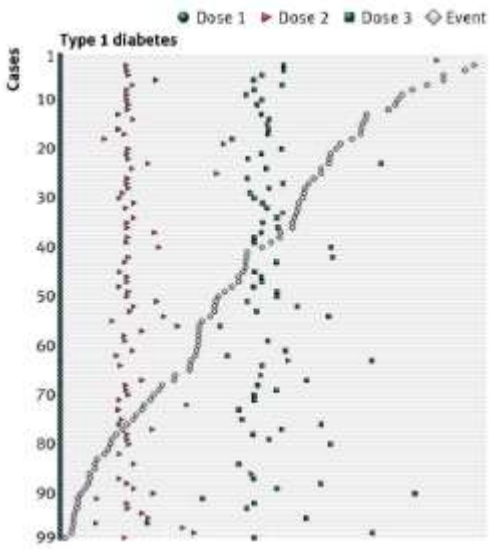
出典：Scheller NM et al. JAMA. 2014; 312: 187-8.

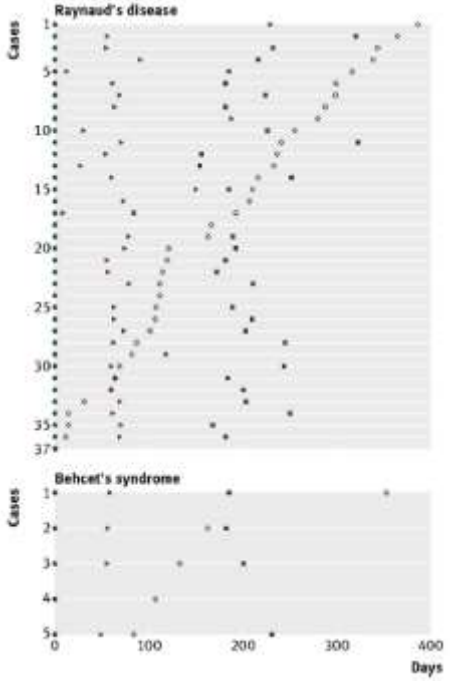
スウェーデン・デンマークにおける４価HPVワクチンの安全性評価（2006～2010）

- 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、これらの間に関連がないことを示唆。

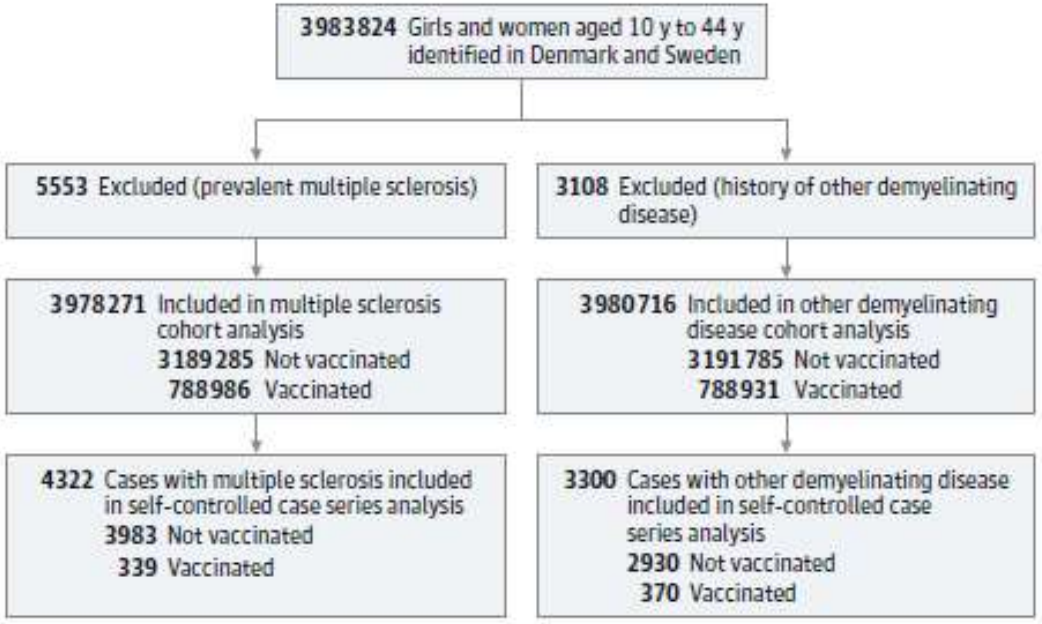


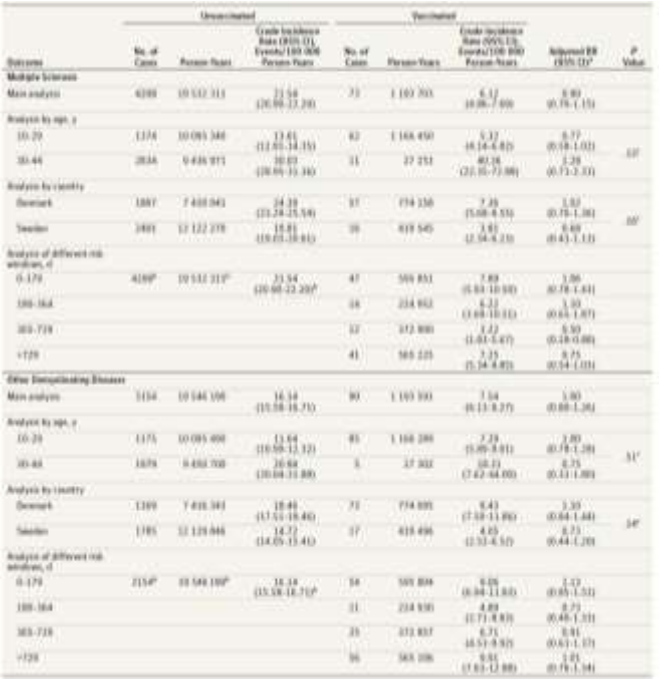


出典：Arheim-Dahlstrom L et al. BMJ. 2013 Oct 9; 347: f5906.

スウェーデン・デンマークにおける
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。





出典：Scheller NM et al. JAMA. 2015 ; 313: 54-61.

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歳までの女児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。

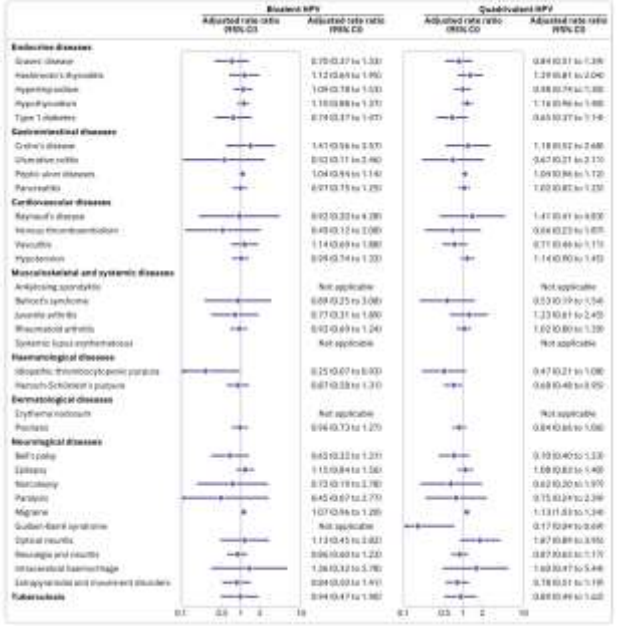
○　**HPVワクチン接種後と重篤な副反応との関連性を示唆するエビデンスは示されなかった。**

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)	1435 (2.4)
Income level†:		
1st quarter (most deprived)	55 438 (14.5)	7651 (12.9)
2nd quarter	48 982 (12.8)	6968 (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）



出典：Dongwon Yoon, Ji-Ho Lee, et al. BMJ 2021;372:m4931

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	0.81 (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
Gatrointestinal	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	1.03 (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-Schonlein'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 systematic 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

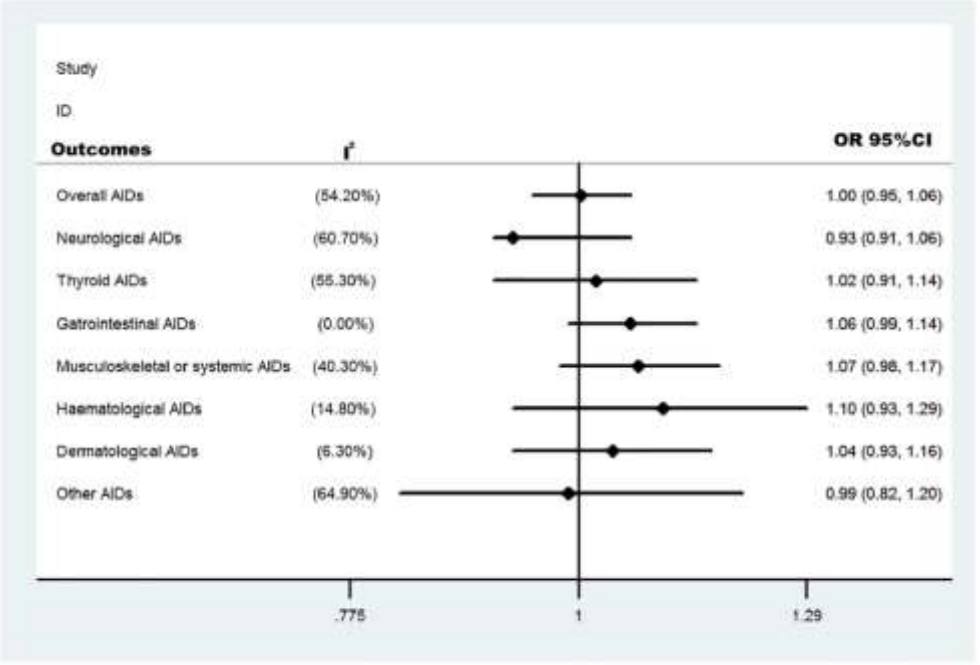


Fig. 2. Association between exposure to HPV vaccine and adverse autoimmune events (ADs).

出典：Hai-yin Jiang, Yu-dan Shi, et al. Vaccine 37 (2019) 3031–3039

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

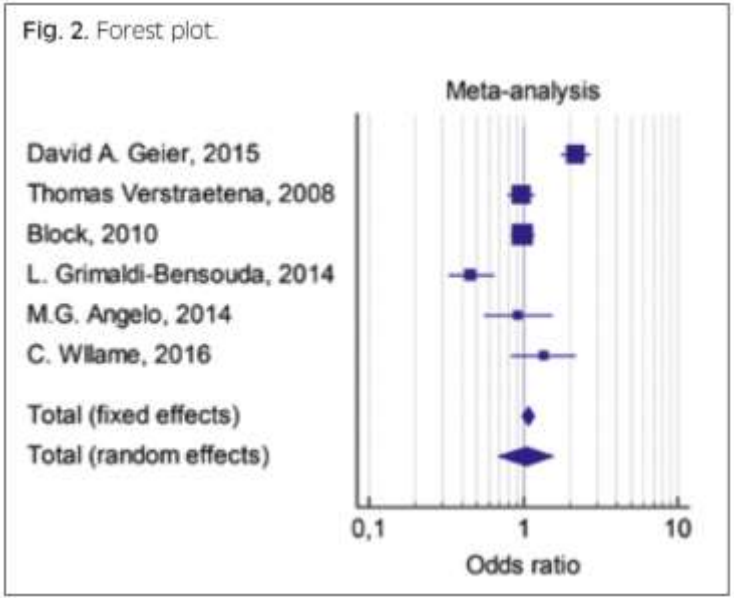
○　HPVワクチンと自己免疫性疾患発症との関連性を検討している文献を特定し、その中の6件のランダム化比較試験についてメタアナリシスを行った。

- 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. I. 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



出典：C Genovese et al. J Prev Med Hyg.2018; 59: E194-E199

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%	254	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	19,656	4.4%	356	8662	3.9%	225	4.3%
10	Sudden vision loss	1381	19,210	6.7%	795	8221	8.8%	238	7.3%
11	Dizziness	2282	18,315	11.1%	1089	7927	12.1%	233	11.4%
12	Cold feet	2598	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	18,536	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	8948	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	8993	0.2%	226	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 ratio 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)

出典：S Suzuki, A hosono. Papillomavirus Research. 2018; 5: 96-103

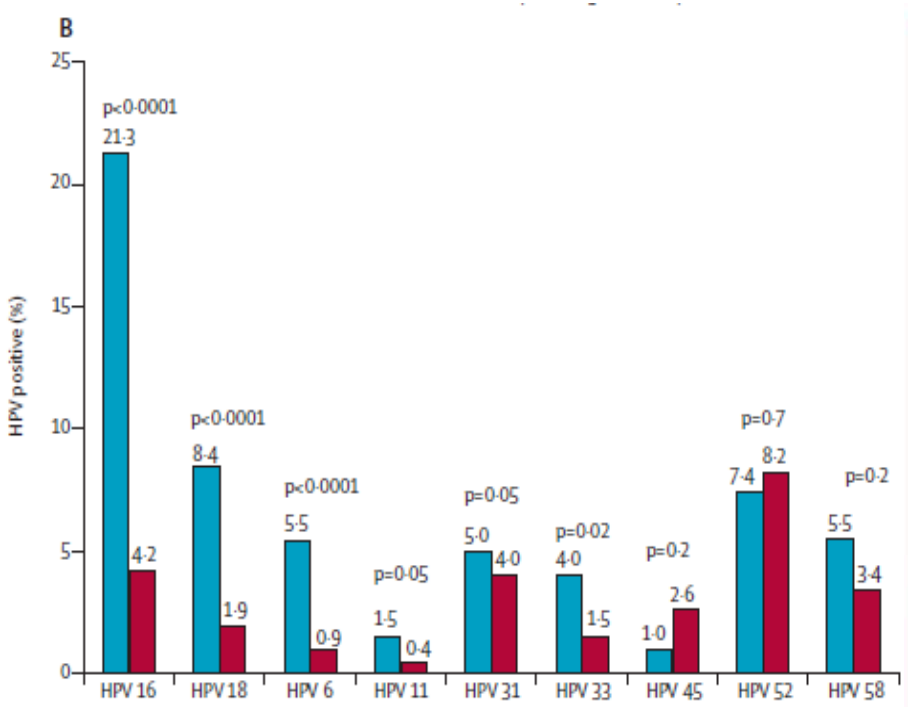
参考資料2

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

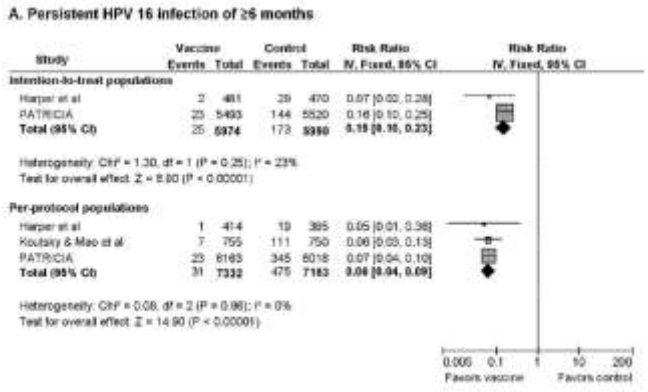
	Crude rate of HPV prevalence		Adjusted rate of HPV prevalence	
	Prevalence ratio	p value	Prevalence ratio*	p value
Any HPV type				
Prevaccine implementation	1·00	..	1·00	..
Postvaccine implementation	0·81 (0·72–0·93)	0·0017	0·77 (0·68–0·88)	<0·0001
Unvaccinated	0·93 (0·77–1·12)	0·4349	0·91 (0·76–1·10)	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

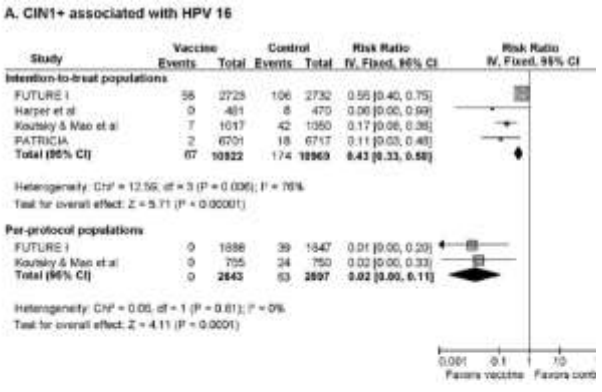
出典：Tabrizi SN et al. Lancet Infect Dis 2014; 14: 958-66.

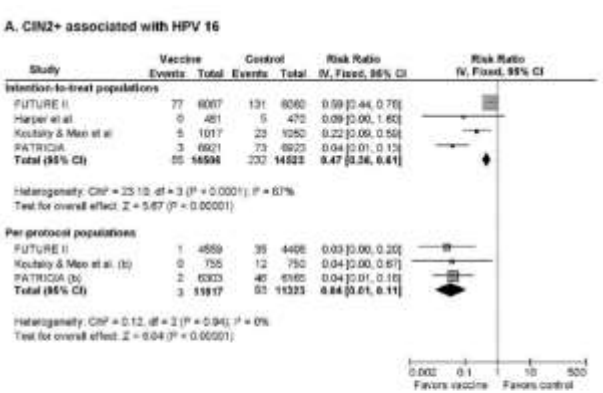
HPV16型及び18型の持続感染及びCIN1＋/2＋に対する有効性

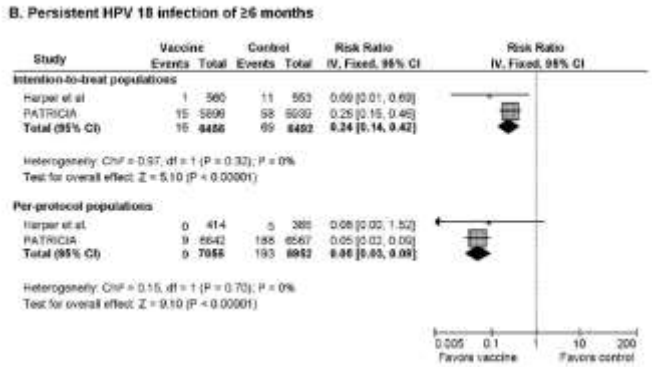
○ 7つの無作為比較試験のメタアナリシスにより、HPVワクチン接種は、HPV16型及び18型の持続感染と、HPV16型及び18型に起因するCIN1＋、CIN2＋に対して有効性が確認されている。

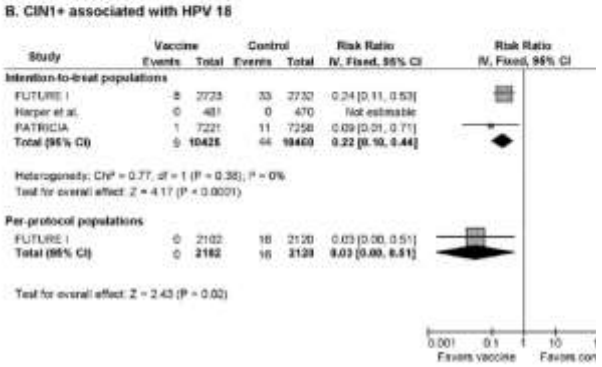
HPV16型及び18型の持続感染、CIN1+及びCIN2+に対するHPVワクチンの有効性について

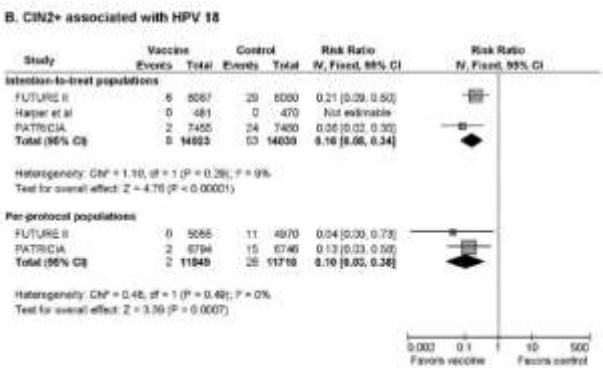












出典：Lu B et al. BMC Infect Dis. 2011; 11: 13.

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

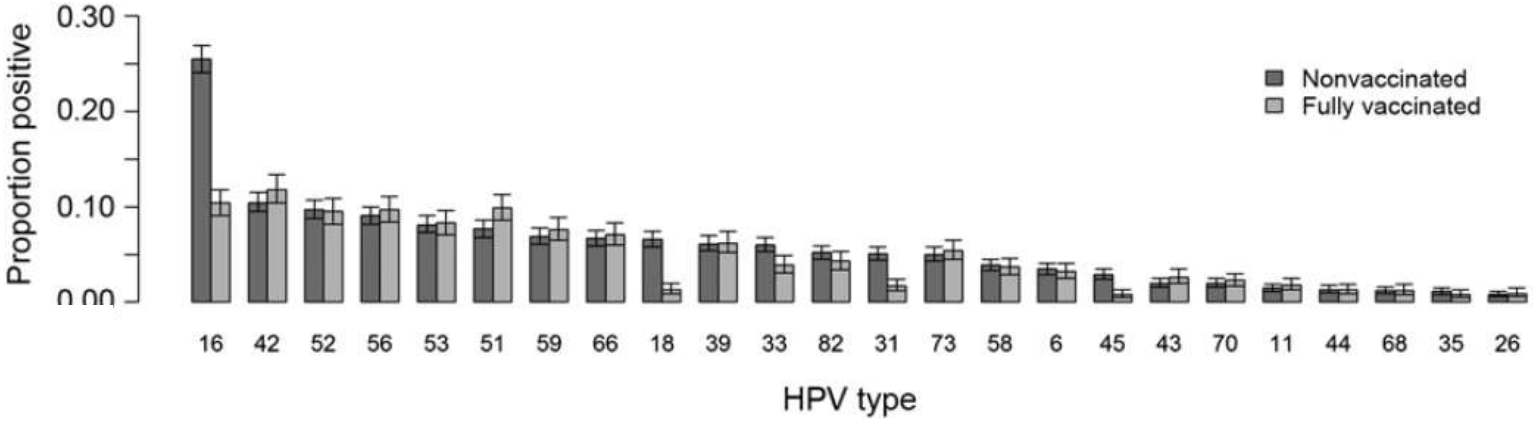
Age Group/HPV Types	Prevaccine Era 2003–2006 % (95% CI)	Vaccine Era 2009–2012 % (95% CI)	Comparison of Vaccine Era With Prevaccine Era	
			PR (95% CI)	aPR (95% CI)
14–19 y	*n* = 1363	*n* = 736		
Any HPV	32.9 (29.5–36.4)	29.0 (24.5–33.9)	0.88 (0.73–1.07)	0.93 (0.79–1.09)
Non-4vHPV	31.2 (28.0–34.7)	28.4 (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	*n* = 432	*n* = 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)*

出典：Markowitz LE et al. Pediatrics. 2016 Mar;137(3):e20151968.

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

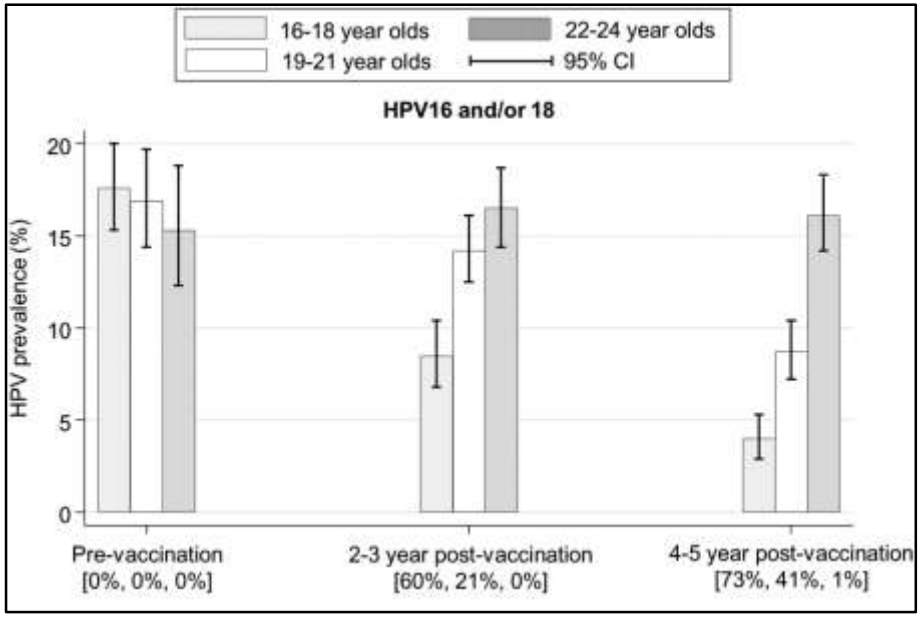
		HPV 16 or 18			Cross-protective HPV types†		
Variable	No.	No. pos	% Pos (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	No. pos	% Pos (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)
Collection year							
2009	1,652	476	28.8 (26.7–31.0)	1 (reference)	215	13.0 (11.5–14.7)	1 (reference)
2010	1,053	333	31.6 (28.9–34.5)	1.14 (0.97–1.35)	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)

出典: Cameron RL et al. Emerg Infect Dis. 2016; 22: 56-64.

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

出典：Mesher D et al. BMJ Open. 2016 ; 6: e009915.

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 (0.28–5.73)	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.

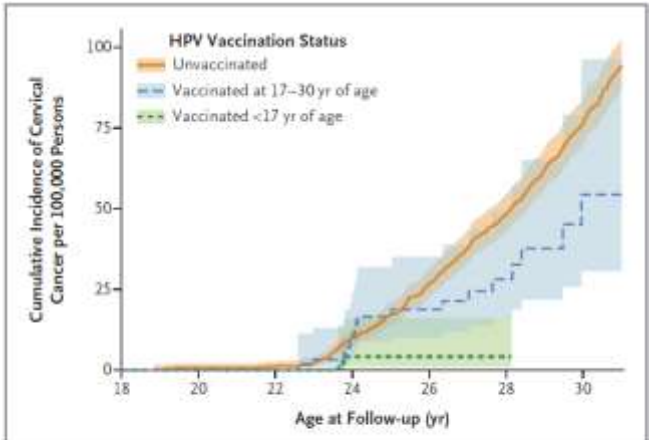


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

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.

出典：Jiayao Lei, Alexander Ploner, et al. N Engl J Med 2020, 383; 14: 1340-1348.

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。**

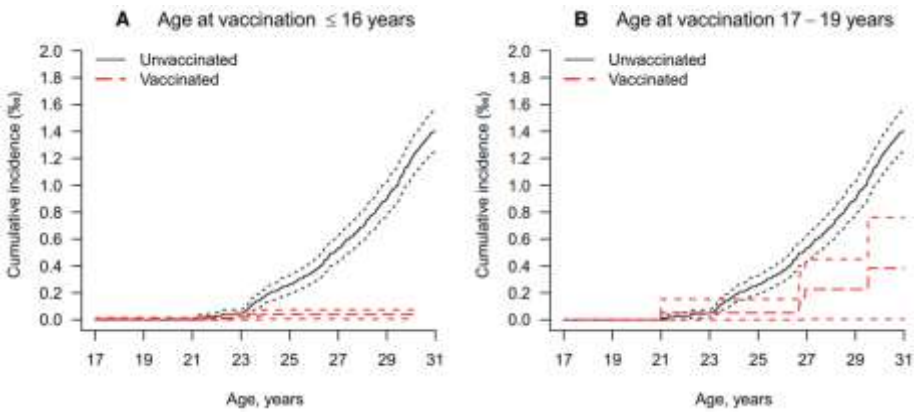
HPVV接種の有無で比較した子宮頸がんの罹患率比

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



出典：Susanne K. Kjaer, Christian Dehlendorff, et al. J Nat Cancer Inst. 2021:djab080.

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。

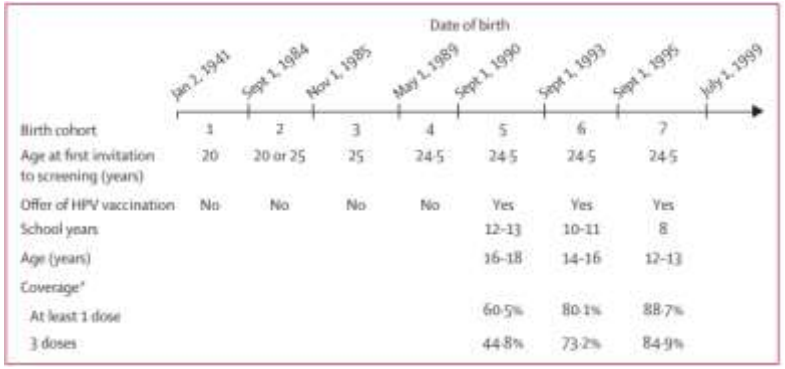
○　接種時の年齢毎の子宮頸がん発生率の減少率は、16-18歳接種群で34%（95%CI: 25-41%）、14-16歳接種群で62%（95%CI: 52－71%）、12-13歳接種群で87%（95%CI: 72-94%）であった。CIN3発生率の減少率は、16-18歳接種群で39%（95%CI: 36-41%）、14-16歳接種群で75%（95%CI: 72－77%）、12-13歳接種群で97%（95%CI: 96-98%）であった。

○　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。**

※CIN：子宮頸部異形成　軽度（CIN1）、中等度（CIN2）、高度（CIN3）に分類

出生コホートの分類（1～7群）の概要



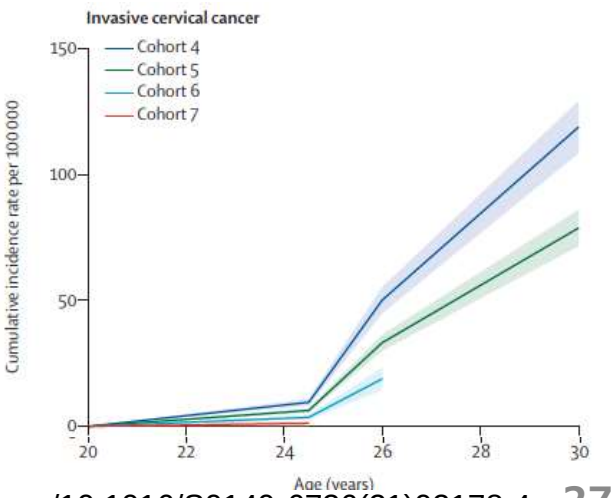
	1	2	3	4	5	6	7
Birth cohort							
Age at first invitation to screening (years)	20	20 or 25	25	24·5	24·5	24·5	24·5
Offer of HPV vaccination	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes
School years					12–13	10–11	8
Age (years)					16–18	14–16	12–13
Coverage*							
At least 1 dose					60·5%	80·1%	88·7%
3 doses					44·8%	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).

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



出典：Milena Falcaro, et al. Lancet November 3, 2021 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4.

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).

	n	Number of cases	Person-years at risk	Incidence per 100 personyears 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 acuminate	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)

出典：M Sakamoto et al. J infect Chemother 25 (2019) 520-525.

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。

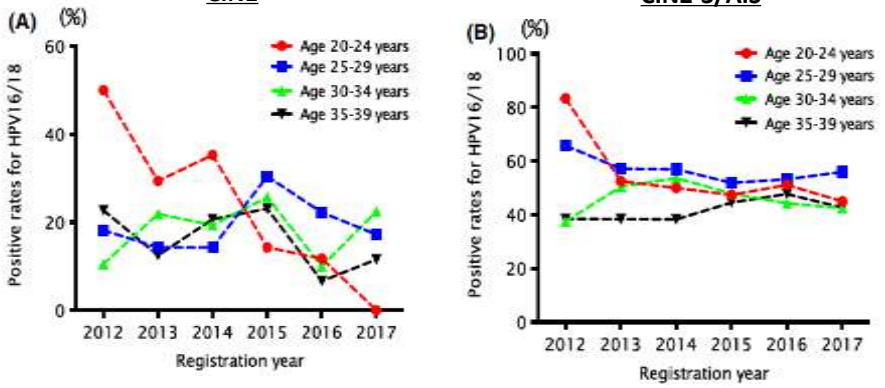
○　25歳未満においてのみ、CIN1及びCIN2-3/AIS でHPV16型と18型の継時的な減少傾向を認めた （それぞれ、50.0%から0.0%（P< 0.0001）, 83.3%から45.0%（P=0.07） ）。

○　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）。

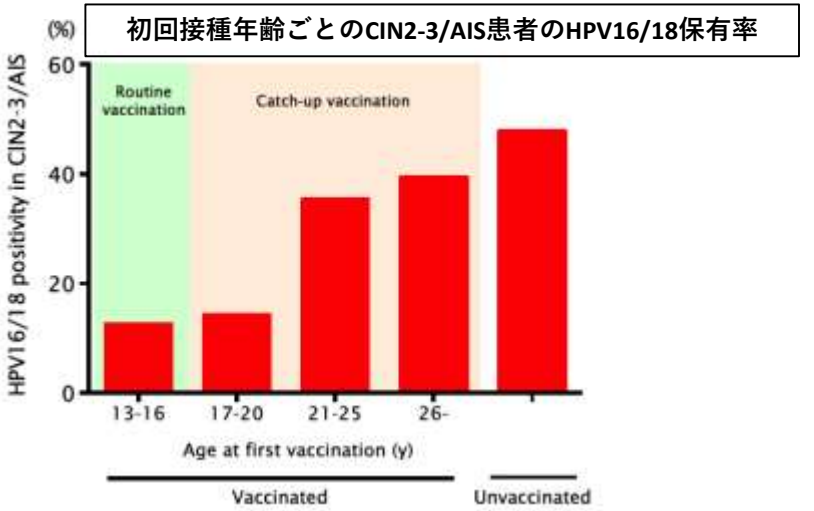
○　浸潤性子宮頸がん（ICC）に対するワクチンの効果については、25歳未満の女性での発症率が少なく把握できなかった。20歳以上のキャッチアップ接種を支持する結果は認められなかった。

○　**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



出典：K Matsumoto et al. Cancer Science. 2019;110:3811–3820.

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+	
				Vaccine(−)	Vaccine(+)	Vaccine(−)	Vaccine(+)
	n	n	%	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

出典：Y Shiko, R Konno, et al. BMC Infectious Diseases. 2020,20:808.

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.

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

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歳の女児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。

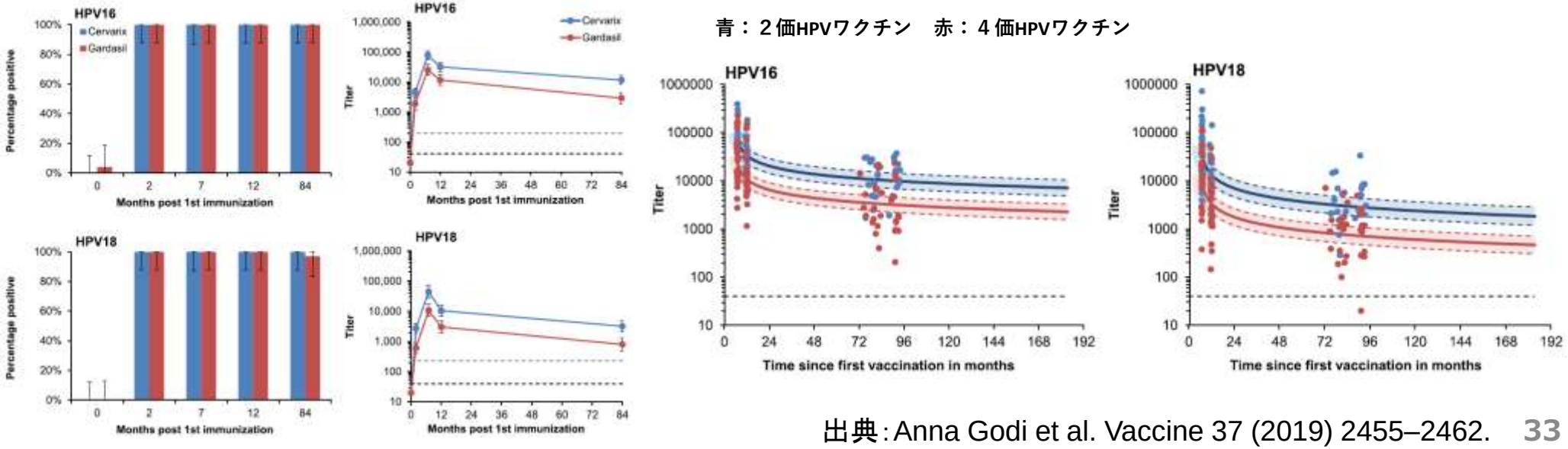
○　２価および４価HPVワクチン初回接種から84ヶ月の時点まで追跡が行われたのは、それぞれ、28名、30名であった。12ヶ月時点と84ヶ月時点のそれぞれの対象者における中和抗体量の測定が行われ、混合効果モデルを用いて、接種後15年の時点での抗体価の予測値が計算された。

○　**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で抗体陽性であり、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

青：２価HPVワクチン　赤：４価HPVワクチン



出典：Anna Godi et al. Vaccine 37 (2019) 2455–2462.

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。

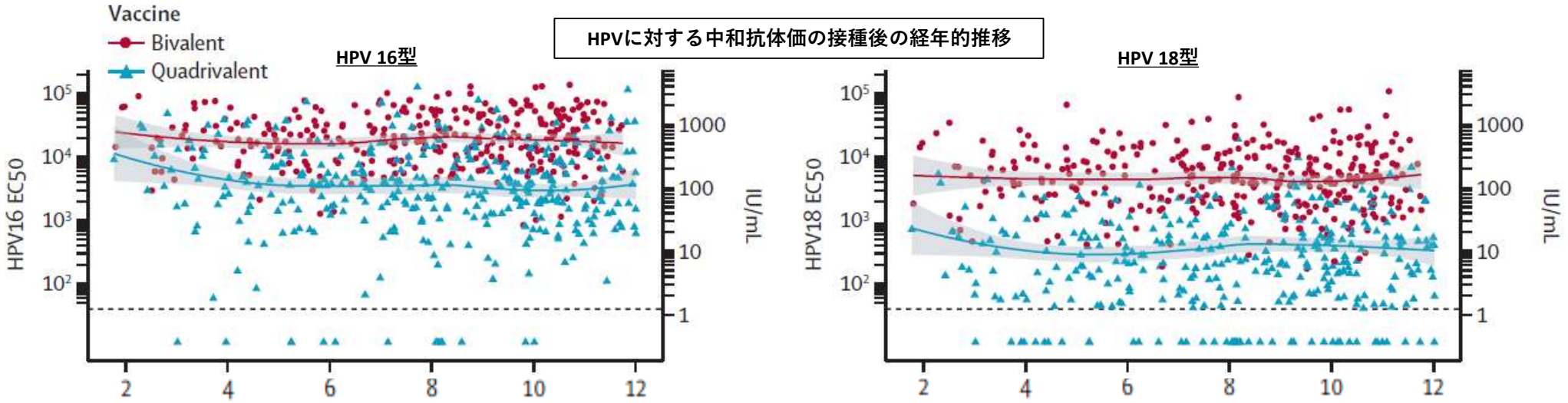
○　PATRICIA試験（２価）とFUTURE II 試験（４価）に登録された16-17歳の女性について、妊娠初期の血清サンプルを収集するコホート研究と紐付け、HPVに対する中和抗体価について、 2016年末まで最長12年間の追跡調査が実施された。

○　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年までは検出されうることが示された。**

HPVに対する中和抗体価の接種後の経年的推移

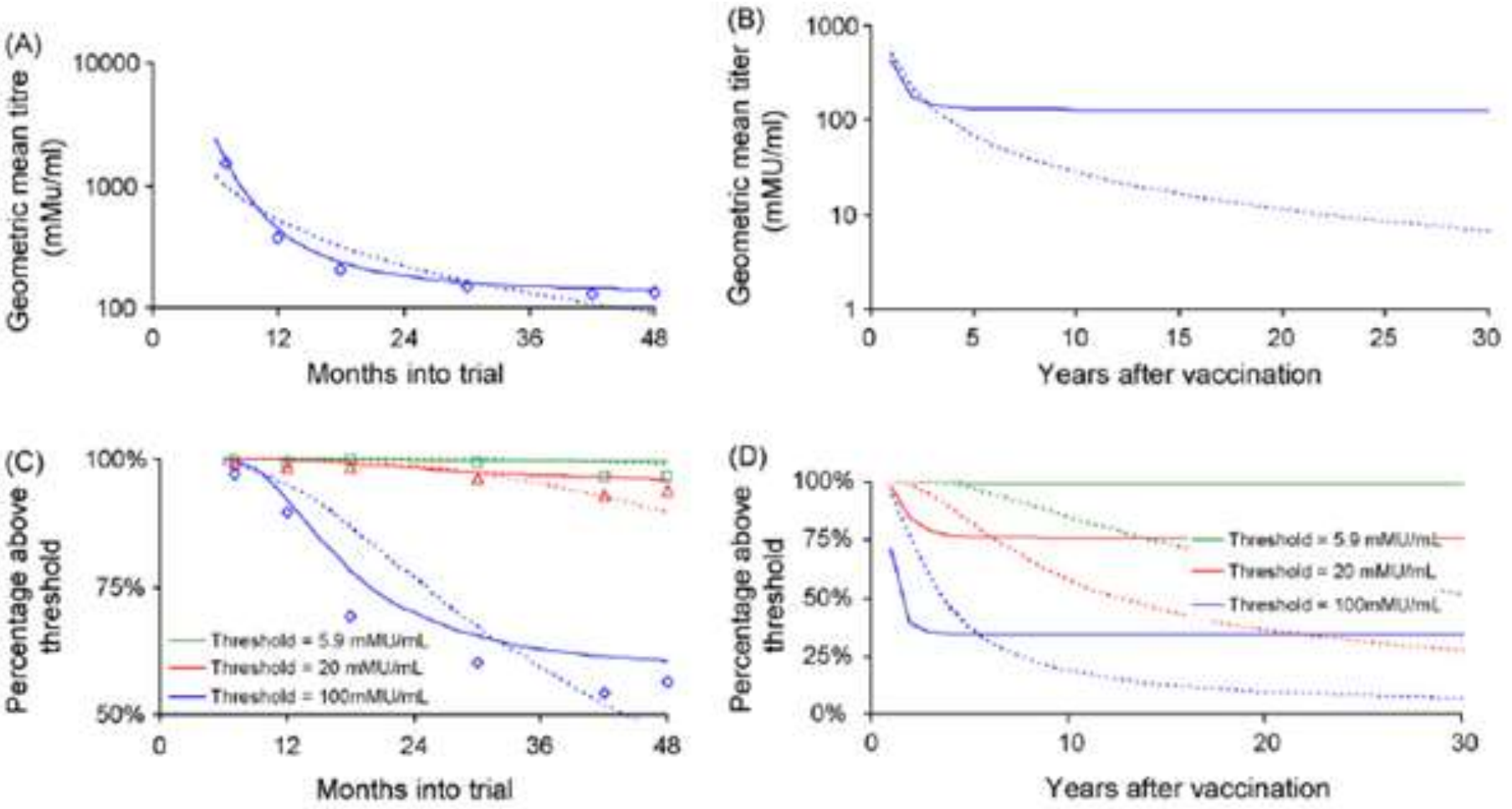


出典：Filipe Colaço Mariz et al. Lancet Infect Dis 2021:S1473-3099(20)30873-2.

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



出典: Fraser C et al. Vaccine. 2007; 25: 4324-33.

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

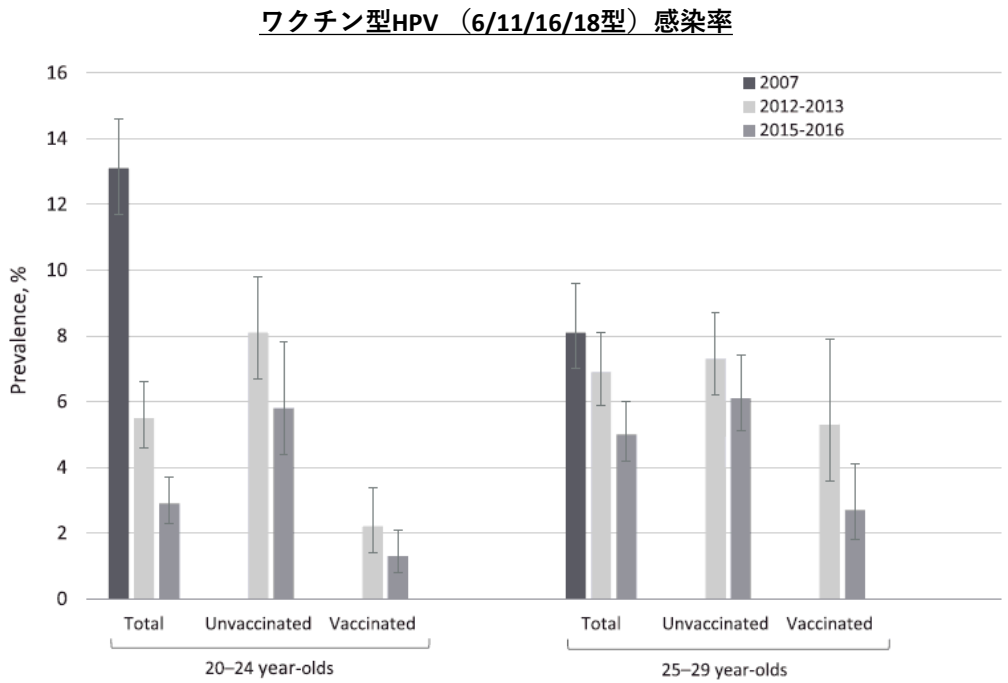
HPV感染率の減少効果と集団予防効果（米国）

○　米国では2006年から、定期接種対象である11-12歳の女児と接種歴のない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

出典：L Markowitz et al. Vaccine 37 (2019) 3918-3924.

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

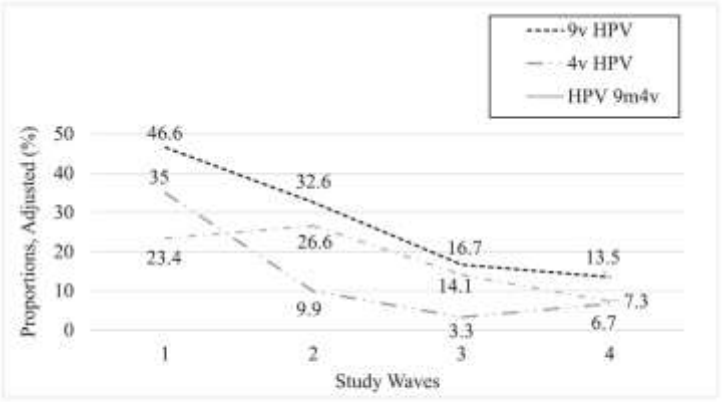


FIGURE 1
Proportions of women who were vaccinated across the 4 study waves infected with any vaccine-type HPV, adjusted for propensity scores. HPV 9m4v, 5 additional HPV types only in 9-valent vaccine (HPV-31, -33, -45, -52, and -58); 4v HPV, 4-valent vaccine–type human papillomavirus; 9v HPV, 9-valent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

ワクチン非接種者

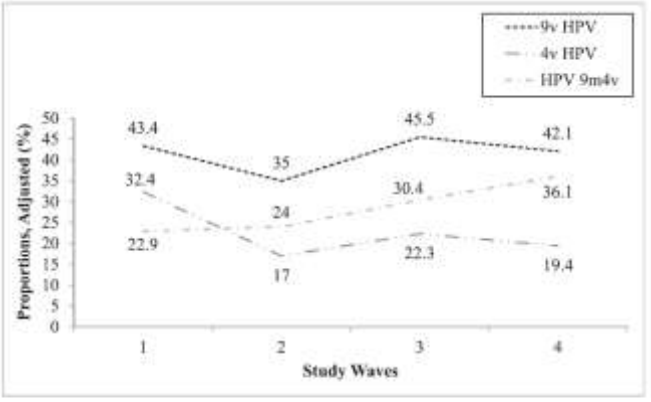


FIGURE 2
Proportions of women who were unvaccinated across the 4 study waves infected with any vaccine-type HPV, adjusted for propensity scores. HPV 9m4v, 5 additional HPV types only in 9-valent vaccine (HPV-31, -33, -45, -52, and -58); 4v HPV, 4-valent vaccine–type human papillomavirus; 9v HPV, 9-valent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

全体

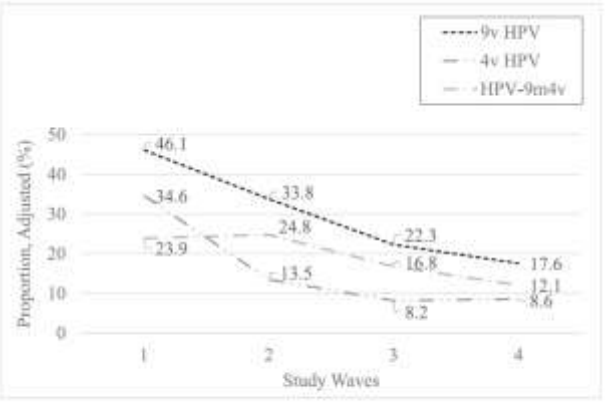


FIGURE 3
Proportions of all women across the 4 study waves infected with any vaccine-type HPV, adjusted for propensity scores. HPV 9m4v, 5 additional HPV types only in 9-valent vaccine (HPV-31, -33, -45, -52, and -58); 4v HPV, 4-valent vaccine–type human papillomavirus; 9v HPV, 9-valent vaccine–type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

出典：Spinner C, Ding L, et al. Pediatrics. 2019;143(2):e20181902.

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歳の女児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。

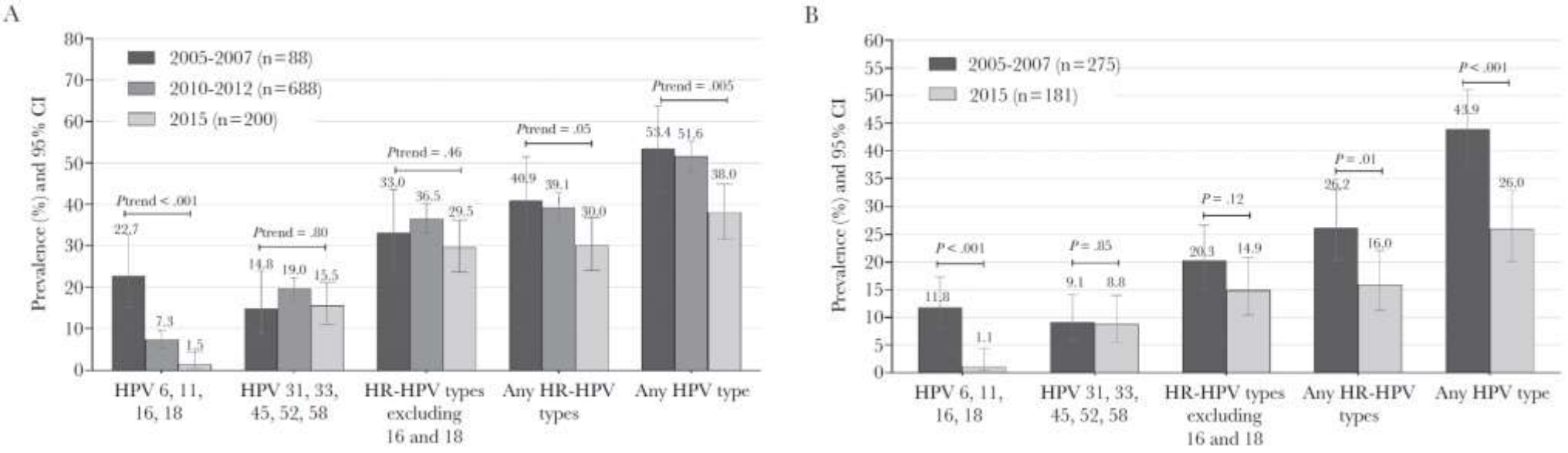
○　18-24歳と25-35歳の2群において、2005-07年と2015年のHPV感染率を比較した。

○　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）



出典：DA Machalek et al. J Infect Dis. 2018;217:1590 -1600.

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。

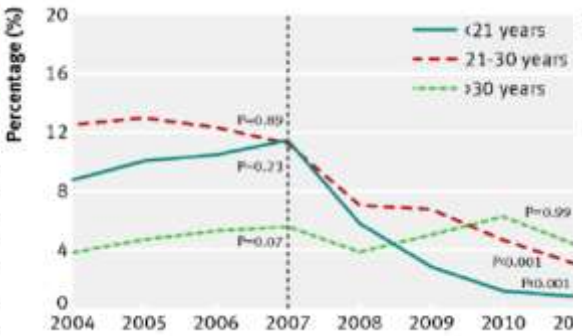
○　21歳未満の異性愛者の男性においても（女性に対する）ワクチン接種によって、同様の傾向が認められた。（21歳未満：12.1%（2007年）→2.2%（2011年）, p< 0.001、 21歳以上30歳以下： 18.2%（2007年）→8.9%（2011年）, p< 0.001 ） 31歳以上については有意な低下はみられなかった。

○　**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。**

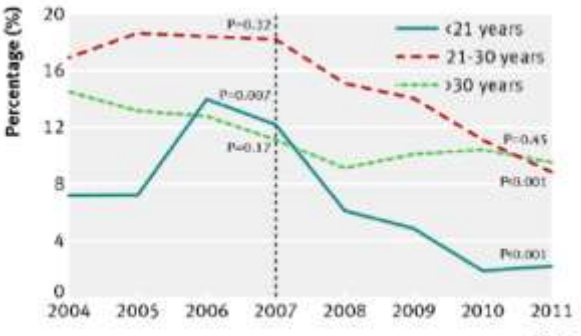
Table 2| **Average annual trends in diagnosis of warts at sexual health services with summary rate ratios, 2004-11**

Group	Pre-vaccination period* Average annual trend (95% CI)	P value	Vaccination period* Average annual trend (95% CI)	P value	Pre-vaccination v vaccination period 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)	0.881	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:	0.90 (0.80 to 1.02)	0.109	0.94 (0.89 to 0.99)	0.041	0.93 (0.89 to 0.99)	0.012
Homosexual	0.90 (0.79 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 1.16)	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.



女性における性器疣贅の割合（経年）



異性愛男性における性器疣贅の割合（経年）

出典：Hammad Ali et.al. BMJ 2013;346:f2032.

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年生まれの女性では、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)	0.27 (0.18 to 0 41)
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)	0.88 (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

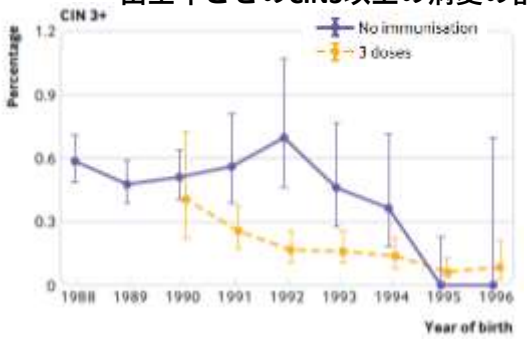
CIN=cervical intraepithelial neoplasia.
Estimates derived from multinomial regression model adjusting also for deprivation and rurality. Estimated effects of these variables were similar to those in supplementary table 3 and are not repeated here.

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 (0.35 to 0.80)	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	0.92 (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.

出生年ごとのCIN3以上の病変の割合



出典：Tim Palmer et al. BMJ 2019;365:l1161.

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）

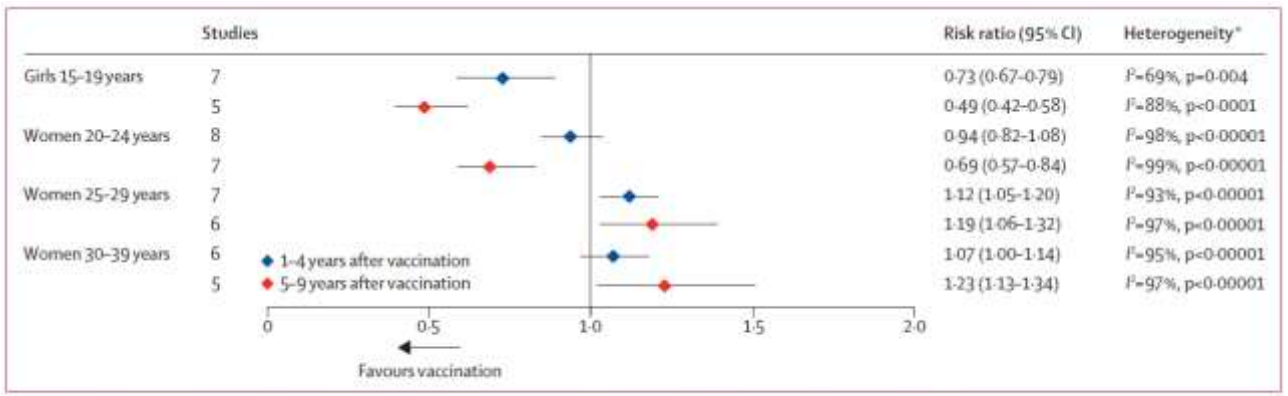


Figure 5: Changes in CIN2+ among screened girls and women between the pre-vaccination and post-vaccination periods
CIN2+=cervical intraepithelial neoplasia grade 2+. *p values are associated with the χ^2 statistic.

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

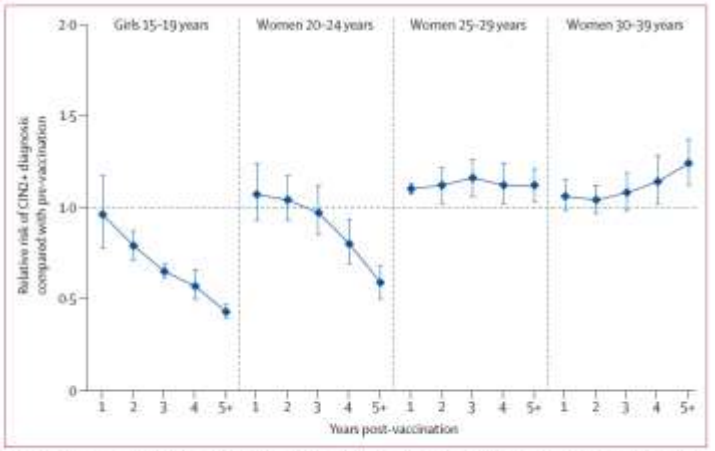


Figure 6: Changes in CIN2+ among screened girls and women during the first 7 years after the introduction of girls-only human papillomavirus vaccination, in countries with multi-cohort vaccination and high vaccination coverage

出典：Mélanie Drolet, et al. Lancet 2019;394:497–509.

参考資料5

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）

HPVワクチンが子宮頸がんを予防する効果

平成29年11月29日
副反応検討部会・安全対策調査会資料より

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.

生涯累積罹患リスクをもとにした推計

平成29年11月29日
副反応検討部会・安全対策調査会資料より

- 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
    - 0.01322×0.45 = 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
    - 0.01322×0.65 = 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
    - 1322×0.45 = 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
    - 1322×0.65 = 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。

生涯累積死亡リスクをもとにした推計

平成29年11月29日
副反応検討部会・安全対策調査会資料より

- 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
    0.00321×0.45＝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
    0.00321×0.65＝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
    321×0.45＝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
    321×0.65＝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。

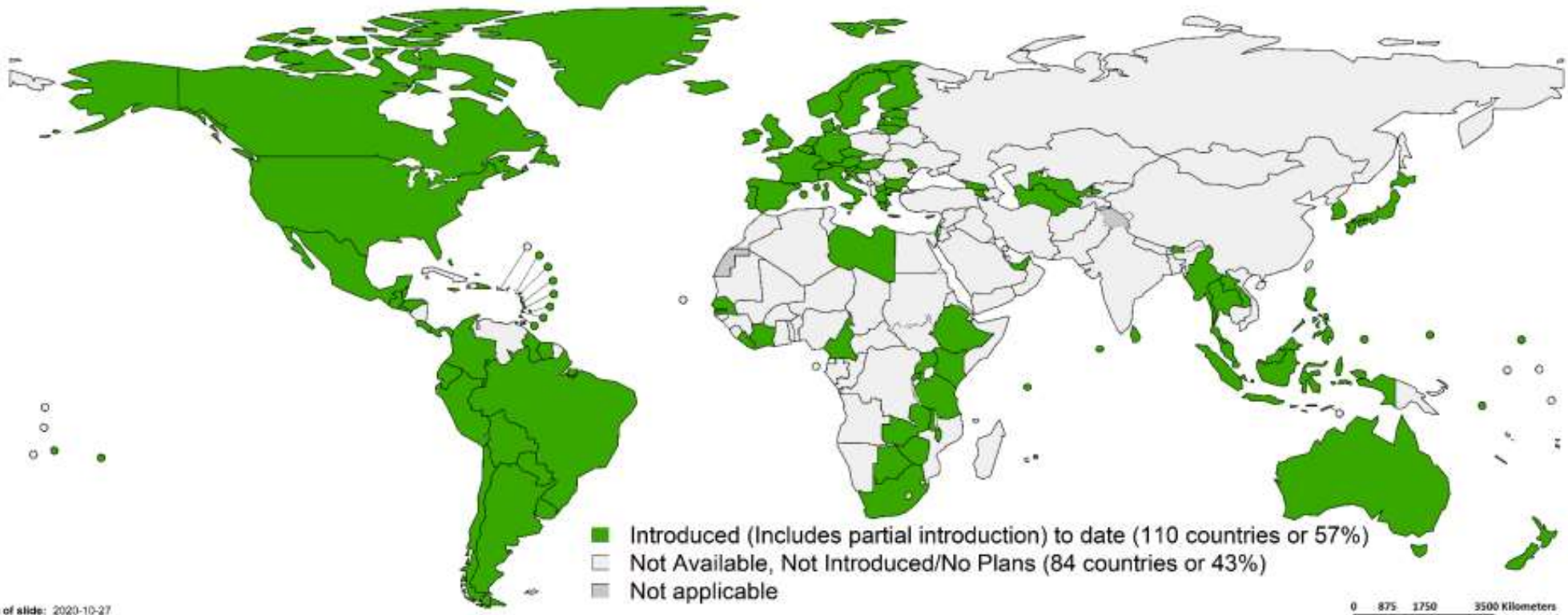
※　国立がん研究センター がん情報サービス　http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/index.html

※※　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。

参考資料6

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（2020年10月時点）



Date of slide: 2020-10-27
Map production: Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization(WHO)
Data source: IVB database as at 23th October 2020

Disclaimer:

The boundaries and names shown and the designations used on this map do notimply 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 nor 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, 2020. All rights reserved

World Health Organization

参考資料7

HPVワクチンの積極的勧奨の再開に向けた議論の経緯

※経緯の詳細については厚労省ホームページ「HPVワクチンに関するQ&A」もご参照ください。
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/hpv_qa.html#Q3-1

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、

①HPVワクチンのリスク（安全性）とベネフィット（有効性）を整理
②HPV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
③HPV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＊を発出）

＊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。

<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）

【参考】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（令和３年11月26日健発1126第１号厚生労働省健康局長通知）
https://www.mhlw.go.jp/content/000875155.pdf

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。

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。

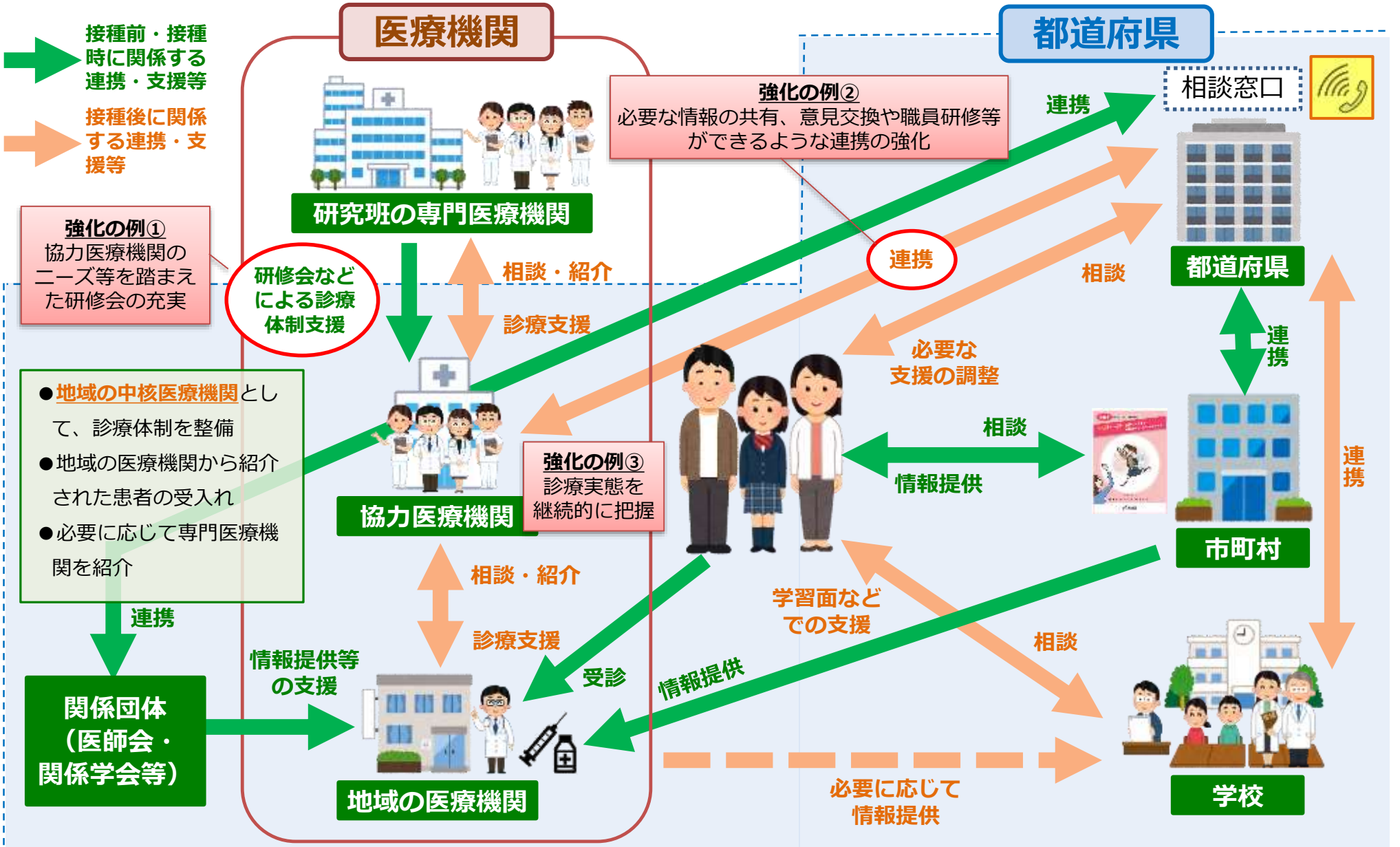
以上

参考資料8

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。



参考資料9

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。

参考リンク集

- ***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_iryou/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

参考リンク集

- ***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

参考リンク集

- ***世界保健機関（World Health Organization：WHO）「HPVワクチン　ポジションペーパー（2017年5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)

＜日本語版：厚生労働省健康局健康課予防接種室仮訳＞

https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000186461.pdf

- ***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

- ***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