

第31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29年度第9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) 資料 16

HPVワクチン WHOポジションペーパー (2017年5月)

厚生労働省健康局健康課予防接種室仮訳 P 1 ~

WHO原文 P 22 ~

厚生労働省健康局健康課

(厚生労働省健康局健康課予防接種室仮訳)

○ Introduction (はじめに)

保健政策上の課題について、加盟国に指針を提供するという任務に従い、WHO は、国際的に公衆衛生にインパクトのある疾患に対するワクチン、およびワクチンの組み合わせに関するポジションペーパーを定期的にアップデートしている。これらのポジションペーパーは、主として大規模な予防接種プログラムにおけるワクチンの使用を念頭においている。ポジションペーパーは、該当疾患とそのワクチンに関する基本的な情報を要約しており、グローバルな文脈における、現在の WHO のポジションを示している。

ポジションペーパーは外部専門家と WHO のスタッフによりレビューされており、さらに WHO 戦略的諮問委員会 (Strategic Advisory Group of Experts on immunization, SAGE) によりレビューされ承認されている

(<http://www.who.int/immunization/sage/en/>)。エビデンスの質に関する系統的評価には GRADE の方法論を用いている。SAGE の決定プロセスは「エビデンス—推奨」テーブルに反映されている¹。ポジションペーパー作成過程の詳細は以下のアドレスから参照可能である：

http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

このポジションペーパーは、国の公衆衛生担当部局および予防接種プログラムの責任者を念頭において執筆されている。また、国際基金団体、ワクチン諮問グループ、ワクチンメーカー、医学界、科学メディア、一般市民にも向けられている。

本ポジションペーパーは、ヒトパピローマウイルス (HPV) による疾患に対するワクチンの WHO ポジションペーパー (2014) のアップデート版である²。当初は重点が置かれていた子宮頸がんの予防だけでなく、HPV ワクチンによって予防できる多様ながん、その他の疾患の予防にも考慮に入れている。9 価ワクチンの承認を含め、最新の HPV ワクチンの開発状況や、最近の有効性のデータ、ワクチンの選択に向けたガイドラインも示している。予防接種対象として女兒のみか男女ともに接種するかといったワクチン戦略や、多様な出生コホートへの接種に関する新しい推奨も示している³。これらの推奨は 2016 年 10 月に SAGE によって議論されたものである⁴。SAGE のミーティングで提出されたエビデンスは、以下のアドレスから参照可能である：

<http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en/>

○ Background (背景)

HPV は生殖器に感染する最もよく見られる感染ウイルスで、男性、女性にとって、がんに進展しうる前がん病変を含めた広い疾患の原因となる。HPV 感染の大部分が症状

の原因となる前に自然に消失するが、HPV の持続感染が疾患の原因となる。女性の場合、ある種の HPV タイプ（最も頻度が高いのは HPV-16, 18）が持続感染すると、前がん病変へと進展する可能性があり、もし治療されなければ、子宮頸がんに進展する可能性がある⁵。HPV 感染はこのほかにも男性・女性ともに、口腔咽頭がんや肛門性器がんと関連している。

○ Epidemiology of HPV infection and HPV-related disease
(HPV 感染と HPV 関連疾患の疫学)

女性から採取した子宮頸部検体における HPV 感染率：

メタ・アナリシスによると、子宮頸部細胞診が正常である女性における全世界での HPV 感染率は、11.7%程度と推定される（95%CI: 11.6-11.7%）⁶。最も感染率が高いのは、サブサハラアフリカ地方で 24%（95%CI: 23.1-25.0%）、次いでカリブ海およびラテン・アメリカ（16.1% 95%CI: 15.8-16.4%）、東ヨーロッパ（14.2% 95%CI: 14.1-14.4%）、東南アジア（14% 95%CI: 13.0-15.0）の順である。しかしながら、全世界で子宮頸部検体における国別調整感染率は、1.6%から 41.9%であった。年齢別に見てみると、25 歳未満の若い年齢層における感染率は、粗率で 21.8%（95%CI: 21.3-22.3%）、年齢調整で 24.0%（95%CI: 23.5-24.5%）であり、中年層の感染率は低かった。中南米においては、より高齢な層（45 歳以上）の感染率の増加が報告されている⁷。アジアおよびアフリカのいくつかの低所得国においては、全年齢層において HPV の感染率は極めて類似している⁸。HPV のタイプは、全世界的には HPV-16, 18 が最も多いが、全地域を通して HPV-16 が最も多い。HPV-18 とその他のハイリスクタイプ、すなわち、HPV-31, 39, 51, 52, 56, 58, 59 の感染率は類似している。一つのタイプの HPV に感染している女性は、ほかのタイプの HPV に同時感染しているもしくは次にほかのタイプの HPV に感染する可能性がある⁹。

男性における HPV 感染率：

18 歳以降の男性における性器周囲 HPV 感染の系統的レビューでは、女性よりもやや高い年齢において感染率のピークがあり、加齢と共に感染率が低下すると結論づけられている。HPV の感染率は全地域を通じて高いが、低リスク男性においては 1%から 84%、高リスク男性（性感染症外来を受診した患者、HIV 陽性者、HPV 感染もしくは細胞診異常の女性をパートナーに持つ男性）は 2%から 93%の感染率であった。男性と性交渉をもつ HIV 陽性の男性が最も感染率が高かった¹⁰。男性と性交渉をもつ男性において、肛門における HPV 感染が最もよくみられ、HIV 感染者ではほぼ全例に HPV 感染がみられる¹¹。

異性交渉をする男性を対象とした、多施設共同の臨床試験において、陰茎、陰囊、会陰・肛門周囲の HPV 感染における感染率のベースラインデータが評価された。陰茎における HPV の感染率は 18.7%であり、陰囊は 13.1%、会陰・肛門周囲は 7.9%であり、

全部位では 21.0%であった。HPV 感染率はアフリカ人男性で最も高く、アジア-太平洋領域で最も低かった。年齢に関しては、HPV-6, 11, 16, 18 型の他、検査した他の型においても関連がなかった。生涯のセックスパートナーが3人以上であるとき、最も高い感染率を示した：HPV-6, 11, 16, 18 に対するオッズ比は 3.2 (95%CI: 2.1-4.9) であり、全 HPV 型に対するオッズ比は 4.5 (95%CI: 3.3-6.1) であった¹²。

サブサハラアフリカ地方の男性に関する系統的レビューにおいて、HPV 感染率は 19.1% から 100%と報告されている¹³。推定値としての HPV 感染率は、HIV 感染男性で 78.2% (95%CI: 54.2-91.6%)、HIV 非感染男性で 49.4% (95%CI: 30.4-68.6%) であった (p=0.0632)。年齢の差異については明らかではなかった。最もよく見られるタイプは HPV-16 と 52 であり、全年齢を通して低リスク HPV として最もよく見られたのは HPV-6 であった。

女性の HPV 関連子宮頸がん

ハイリスク型の HPV の持続感染は子宮頸がんの進展と強く関連している^{14, 15}。2012 年には 63 万人の新規の HPV 関連がん患者が発生したと推測されるが、そのうち 53 万人 (84%) が子宮頸がんであった。全世界での子宮頸がんによる死亡は 26 万 6 千人と推定され、その年における女性の全がん死亡のうち 8%を占める^{5, 16}。HPV-16, 18 で全世界の子宮頸がんの 71%を占める¹⁷。より詳しく言うと、HPV-16 が 60.6% (95%CI: 9.6-10.9%)、HPV-18 が 10.2% (95%CI: 9.6-10.9%) であった。HPV-31 は子宮頸がんの 3.7%、HPV-58 は 2.3%であった。HPV-16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 で HPV 陽性子宮頸部扁平上皮がんのほぼ 90%を占める^{18, 5}。

高リスク HPV の感染が子宮頸がんの原因としてある一方で、高リスク HPV に感染しているほとんどの女性ががんに進展しない。女性の数%しか持続感染から慢性感染-前がん病変のプロセスをとらず、浸潤がんに至るのはさらにそのうちの一部である。

大部分の (85%超) 子宮頸がん症例 (年間 44 万 5 千人) は、発展途上国で発生しており、女性の全がんの 12%を占める。対して、先進国においては全がんの 1%未満 (年間 8 万 3 千人) しか子宮頸がんの占める割合はない。死亡率は、先進国における 10 万人当たり 2 から、いくつかの途上国における 10 万人あたり 28 まで、国家間で 18 倍もの開きがある。

男性および女性における他の HPV 関連疾患：

肛門性器における HPV 感染は、皮膚・粘膜の悪性腫瘍および肛門性器疣贅を含む良性疾患の原因となる。HPV の多くのタイプが肛門性器疣贅の原因となるが、実際の寄与はもっと低いと考えられているものの、HPV-6, 11 が全症例の 90%以上を占めるとの報告がある^{19, 20}。全世界的な系統的レビューにおいては、(男性と女性を合わせた) 肛門

性器疣贅（新規発症と再発）の罹患率は人口 10 万人当たり 160 から 289 と推定されている。肛門性器疣贅の推測される新規発生率は、人口 10 万人当たり、男性で 137、女性で 121 であった。一般集団における罹患率は 0.15%から 0.18%であった²¹。

ある特定の HPV タイプは肛門がん、口腔咽頭がん、外陰がん、膣がん及び陰茎がんの原因となる。HPV 関連がんの中で、HPV-16, 18 が HPV 関連頭頸部がんの 85%を占め、肛門がんの 87%を占める—これは HPV 関連がんの第 2, 3 位となり、年間の症例数はそれぞれ 38,000 人、35,000 人と推定されている⁵。

○ Pathogen（病原体）

ヒトパピローマウイルスは、パピローマウイルス科に属する。ウイルス粒子はエンベロープをもたず、2 本鎖 DNA を内包している。遺伝物質は、L1, L2 と呼ばれる主構造タンパク、副構造タンパクからなる正十二面体のカプシドで覆われている。これらのウイルスは組織特異性が高く、皮膚および粘膜の両方に感染する。主としてカプシドの構造タンパクをコードする L1 のゲノムシーケンスに基づいて、200 種以上の HPV タイプが同定され特徴付けられている^{22, 23}。パピローマウイルスは慣例的に「タイプ」に分けられている。HPV タイプは多くの方法で分類されているが、それぞれのウイルスが感染しやすい部位（皮膚もしくは粘膜型）、がんに至らしめる能力、たとえば高リスク型と低リスク型、で分類されている。がんに関する国際研究機関は、人類のがんに関連する 12 の高リスク型（HPV-16, 18, 31, 32, 33, 35, 39, 45,, 51, 52, 56, 58, 59）を定義しており、さらにがん原性の限定的なエビデンスがある型（68 と 73）を追加して定めている²²。

○ Disease（疾患）

HPV のウイルス粒子は、性器周囲皮膚や粘膜、体液への接触で感染し、またオーラル・セックスを含む性交渉でも伝播しうる。HPV 感染のほとんど（70-90%）は無症候性で、1-2 年以内で自然消失する。適切に検出されなかった場合もしくは治療がなされなかった場合、高リスクタイプの持続感染は、性器周囲を中心として、感染部位の浸潤がんに進展する可能性がある。HPV 感染の持続感染は子宮頸がんの発生に必須である¹⁵。

HPV の持続感染は、たいていは 6 ヶ月以上に渡って、複数回の臨床検体でタイプ特異的な HPV DNA が検出されることと定義されるが、この定義は全世界的に受け入れられているわけではない^{24, 25}。HPV 感染を起こした女性の 5-10%が持続感染となる。月及び年の単位での持続感染は、組織学的には子宮頸部上皮内病変（CIN）と呼ばれる、腺及び扁平上皮の前がん病変へ進展する可能性があり、さらにがんに進展する可能性がある。CIN はさらに以下のように細分類される：CIN1 軽度異形成；CIN2 中等度異形成；CIN3 高度異形成から上皮内がんの 3 つである。ほとんどの CIN は年の単位で徐々に自然消滅するが、子宮頸部の病変はゆっくりとがんへ進展する。

HPV の感染から、浸潤がんへ至るまでの間は、たいてい 20 年もしくはそれ以上を要するとされている。この進展過程はよく分かっていない部分もあるが、素因となる状態およびリスク因子には次のようなものが挙げられる：HPV のタイプ、免疫状態（免疫が高度に抑制されている者、HIV 感染者、免疫抑制治療を受けている者）；他の性感染症に罹患している者（単純ヘルペス、クラミジア、淋菌感染など）；経産回数および若い年齢での妊娠；喫煙である。HIV 感染者は、そうでないものと比較して高率に HPV の持続感染を起こしており、しばしば複数の HPV タイプを有し、高度の CIN もしくは子宮頸がんへの進展確率も高い²⁶。

HPV 感染は、肛門がん（88%）、外陰がん（15-48%、年齢による）、膣がん（78%）、陰茎がん（51%）とも関連しており、口腔咽頭がん（13-60%、部位による）とも関連がある。すべての部位において、HPV-16 が最も優勢なタイプである^{27, 15}。

低リスク型 HPV の感染は、男女の肛門性器疣贅（尖圭コンジローマ、もしくは性器疣贅）の原因となる。これらの 90%以上は HPV-6, 11 による。HPV 感染から性器疣贅にいたるまでの期間の中央値は、男性で 11-12 ヶ月、女性で 5-6 ヶ月と報告されている²¹。性器疣贅は難治性で、まれではあるが悪性化することもある。

HPV-6, 11 は、まれではあるが、気道閉塞の原因となり得る気道その他の部位にできる乳頭腫を形成する再発性気道乳頭腫症（RRP）の原因として知られている。RRP は 2 つの形態をとる：母体からの垂直感染による若年発症 RRP と、性交渉によって水平感染していき、典型的には 20 代で発症する成人発症 RRP である²⁸。RRP は生命の危険にさらされる機会が多く、気道確保のために複数回の外科切除が必要になることもある。また致命的となる可能性もあり、病変は悪性化することもある。

○ Immune response after HPV infection（HPV 感染後の免疫反応）

免疫反応は個人によって、また HPV のタイプによっても異なるが、HPV 感染から抗体陽転までの期間の中央値は、おおむね 8-12 ヶ月程度である。HPV 感染は上皮または粘膜面に限局しており、活発な免疫反応を誘導しない^{29, 24}。最も良く特徴付けられ、タイプ特異的な抗体は、ウイルスの L1 タンパクに対する抗体である。自然感染のあと、70-80%の女性で抗体誘導がなされる；抗体反応は典型的には緩徐で、親和性も低い。しかしながら男性においては HPV 感染においてほとんど反応せず、抗体誘導もほぼ起こらず、抗体誘導された後であっても、産生された抗体は防御能を有さない³⁰。

HPV の自然感染の後、誘導された抗体が再感染を防ぐかどうかの入手可能なデータは不確かである。同じタイプの再感染を予防すると思われるが、他のタイプの再感染防止や全身的な免疫防御に関しては明かではない。ほとんどの場合、病変が出現した症例では、効果的な細胞性免疫（cell-mediated immune, CMI）が働き、病変が消失する。有

効な CMI の誘導に失敗した場合は、持続感染や高リスク HPV の症例においては、CIN2/3 への進展に寄与する²⁴。

○ Diagnosis of cervical HPV infection/disease

(子宮頸部 HPV 感染/疾患の診断)

子宮頸部 HPV 感染は、子宮頸部・膣スワブで HPV DNA を採取して同定することで診断される。HPV 感染により誘導された子宮頸部上皮の変化に関してはパパニコロウ染色として知られる、剥離細胞の顕微鏡検査によって検出される。HPV DNA 検査、細胞診、とくに医療資源の乏しい地域においては、酢酸加工による視診が病変の識別や子宮頸がんの検出に行われている^{32, 33}。

○ Treatment (治療)

HPV 感染に対するウイルス特異的な治療法は存在しないが、スクリーニングや浸潤性になるまえの病変のための治療は、子宮頸がんに至るプロセスを遮断し、非常に有効である。子宮頸部前がん病変の治療は、異常な組織を焼灼もしくは凍結 (cryotherapy) することにより除去する、もしくは外科的切除 (LEEP もしくは円錐切除術) することが行われる³⁴。子宮頸がんの予防やコントロールが存在する低所得国においては、前がん病変の治療に cryotherapy が最も良く行われる。外科的切除もまた有効であり、病変が大きい場合は必須な手技である^{32, 34}。円錐切除術はより進行したまたは再発症例に適応となるが、とくに頸管内進展を起こしている症例には有用である。

○ Vaccines (ワクチン)

高リスクタイプの HPV 感染を予防する目的で3つの予防ワクチンがあり、HPV 関連疾患の予防のために全世界で広く使用可能である：4価ワクチンが2006年に承認され、次いで2価ワクチンが2007年、9価ワクチンが2014年に承認された³⁵。これらのすべてのワクチンは、可能であれば性的活動の開始 (最初の HPV の曝露) 前に接種することが望ましい。リコンビナント DNA 技術を用い、ウイルス様粒子 (VLPs) と呼ばれる、HPV のタイプ特異的な空殻が凝集した L1 構造タンパクを精製したのからすべての3ワクチンは作製される。どのワクチンも生ワクチンではなく、生きて生物学的成分やウイルス DNA を含まないため、感染性はない；抗生物質や保存剤を含まない。

2017年3月17日までに、全世界のうち71カ国(37%)が、女兒に対する国家ワクチンプログラムに導入しており、11カ国(6%)では男児に対しての接種も導入している³⁶。

2価 HPV ワクチン：

2価ワクチンは、HPV-16, 18に対する精製 L1 タンパクを含む溶液で、筋肉内注射する。バイアル製剤 (1回分、2回分) もしくはプレフィルドシリンジが使用可能である。

Trichoplusia ni 細胞中のバキュロウイルス発現系を用いて製造される。2価ワクチンの 0.5 mL 中に、HPV-16 の L1 タンパクが 20 μ g、HPV-18 の L1 タンパクが 20 μ g 含まれており、アジュバントとして 500 μ g の水酸化アルミニウムと、50 μ g の 3-O-desacyl-4-monophosphoryl lipid A (AS04) が添加されている。このワクチンは特異的な HPV タイプに関連する子宮頸がんおよび肛門がん、子宮頸部・外陰・膣・肛門の前がん病変の予防について、9 歳以上の男女に適応がある。

4 価 HPV ワクチン：

4 価ワクチンは、HPV-6, 11, 16, 18 に対するワクチンで、筋肉内注射する。バイアル製剤（1 回分）もしくはプレフィルドシリンジが使用可能である。酵母由来の基質を用いて作製され、非晶質水酸化アルミニウム硫酸塩 (AAHS) をアジュバントとして含んでいる。4 価ワクチンの 0.5 mL 中に、HPV-6 の L1 タンパクが 20 μ g、HPV-11 の L1 タンパクが 40 μ g、HPV-16 の L1 タンパクが 40 μ g、HPV-18 の L1 タンパクが 20 μ g 含まれており、アジュバントが 225 μ g 添加されている。このワクチンは、高リスクタイプの HPV が関連する子宮頸部・外陰・膣・肛門の前がん病変の予防について、またある特異的 HPV タイプが関連する肛門性器疣贅の予防について、9 歳以上の男女に適応がある。

9 価 HPV ワクチン：

9 価ワクチンは、9 種の HPV タイプ（6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58）に対する精製 L1 タンパクを含む溶液で、筋肉内注射する。バイアル製剤（1 回分）もしくはプレフィルドシリンジが使用可能である。4 価ワクチンと同様、酵母由来の基質を用いて作製され、AAHS をアジュバントとして含んでいる。9 価ワクチンの 0.5 mL 中に、HPV-6 の L1 タンパクが 20 μ g、HPV-11 の L1 タンパクが 40 μ g、HPV-16 の L1 タンパクが 60 μ g、HPV-18 の L1 タンパクが 40 μ g、HPV-31 の L1 タンパクが 20 μ g、HPV-33 の L1 タンパクが 20 μ g、HPV-45 の L1 タンパクが 20 μ g、HPV-52 の L1 タンパクが 20 μ g、HPV-58 の L1 タンパクが 20 μ g、含まれており、アジュバントが 500 μ g 添加されている。このワクチンは、高リスクタイプの HPV が関連する子宮頸部・外陰・膣・肛門の前がん病変の予防について、またある特異的 HPV タイプが関連する肛門性器疣贅の予防について、9 歳以上の男女に適応がある。

○ Administration, manufactures' stipulated schedules and storage

（接種法、メーカーによって規定された接種スケジュールと保存法）

すべての HPV ワクチンは、メーカーにより年齢に応じた接種スケジュールが定められている。ワクチンは三角筋部位に筋肉内注射する。

2 価 HPV ワクチン³⁷。9-14 歳の男女児に対しては、2 回接種（0.5 mL を 0 ヶ月と 5-13 ヶ月目に接種）が推奨される。初回接種が 15 歳以上の場合は、3 回接種（0.5 mL

を0、1、6ヶ月目に接種)が推奨される。可能であれば、2回目の接種は1回目の接種から1-2.5ヶ月後に、3回目の接種は1回目の接種から5-12ヶ月後に接種するのが望ましい。どの年代においても、2回目の接種が初回接種から5ヶ月以内に接種された場合には、3回目の接種をすべきである。追加接種の必要性については確立していない。

4価 HPV ワクチン³⁸。9-13歳の男女児に対しては、2回接種(0.5 mLを0ヶ月と6ヶ月目に接種)が推奨される。2回目の接種が初回接種から6ヶ月以内に接種された場合には、3回目の接種をすべきである。あるいは、3回接種のスケジュール(0.5 mLを0、2、6ヶ月目に接種)で行っても良い。2回目の接種は1回目の接種から少なくとも1ヶ月後に、3回目の接種は1回目の接種から少なくとも3ヶ月後に接種すべきである。

14歳以上の男女に対しては、3回接種のスケジュール(0.5 mLを0、2、6ヶ月目に接種)が推奨される。2回目の接種は1回目の接種から少なくとも1ヶ月後に、3回目の接種は1回目の接種から少なくとも3ヶ月後に接種すべきである。追加接種の必要性については確立していない。

9価 HPV ワクチン³⁹。9-14歳の男女児に対しては、2回接種(0.5 mLを0ヶ月と5-13ヶ月目に接種)が推奨される。2回目の接種が初回接種から5ヶ月以内に接種された場合には、3回目の接種をすべきである。2回目の接種は1回目の接種から少なくとも1ヶ月後に、3回目の接種は1回目の接種から少なくとも3ヶ月後に接種すべきである。15歳以上の男女に対しては、3回接種のスケジュール(0.5 mLを0、2、6ヶ月目に接種)が推奨される。

HPV ワクチンの保存：

HPV ワクチンは、凍結を避けて、2-8°Cで保存し、冷蔵庫から取り出したら可及的速やかに使用する。しかしながら、2価ワクチンは8°Cから25°Cの間であれば3日間まで、25°Cから37°Cの間であれば1日まで安定であることが示されている。4価ワクチンは8°Cから42°Cの間であれば3日間まで安定であることが示されている。9価ワクチンは8°Cから25°Cの間であれば3日間まで安定であることが示されている。

○ Vaccine immunogenicity, efficacy, and effectiveness

(ワクチンの免疫原性、有効性)

HPV ワクチンの防御機構については、動物モデルによるデータに基づき、主な外殻構造タンパクであるL1に対するポリクローナルな中和抗体によっておこるものと考えられている。ワクチンの臨床試験においては、3回接種の4週後に抗体価のピークがあり、最初の1年で抗体価の減少がみられ、18ヶ月のところでプラトーとなる。免疫学的な反応は、自然感染した場合に比して予防接種後のほうが非常に強い(logスケールで1

ー4倍)。詳しい理由は分かっていないが、粘膜感染による場合に比して、ワクチンの接種のほうが、リンパ節細胞を標的化／活性化しており、おそらく添加されているアジュバントの使用が関連している。主に骨髄で見られる長寿命の形質細胞は、連続的にIgG抗体を産生し、HPV特異抗体の維持に役割を果たしている²⁴。

ワクチン接種により誘導された抗体は、女性生殖器の中に分泌された活性化IgGにより感染部位に到達する。長期予防に寄与する役割は不明であるが、記憶B細胞も免疫に関与している⁴⁰。感染予防効果は抗体の量だけでなく抗体の質（親和性）にも依拠している⁴¹。記憶B細胞は、高親和性のB細胞に成熟するのに、ワクチンの初回接種から少なくとも4－6ヶ月はかかる。この事実が、どのワクチンにおいても最初の接種から少なくとも4ヶ月あけて2回目を接種する理由であり、効率的に記憶B細胞を活性化させ、抗体分泌型の形質細胞への転換を図っているのである。よって、短い間隔での2回接種スケジュールは、親和性の成熟が起こらず、予防効果が短期間しか維持されないため、許容されない。1回接種によって十分な免疫が得られるかどうかについては、データが不十分である。最近の研究では、このコホートにおいて、2価ワクチンの1回接種でHPV-16, 18に対する抗体保有率100%が4年持続したと報告されている⁴²。一方で、4価ワクチン接種の5年フォローアップ研究で、高度異形成、上皮内腺がん、浸潤がんの発生率について、2回接種群（3.0%）に比較して1回接種群（4.3%）のほうが有意に高かった（ $p=0.04$ ）⁴³。

臨床研究において、CIN2, 3に対する、もしくは持続感染に対する防御効果と関連のある最低抗体価レベルの閾値を同定できるような突発的な症例はいまだ確認されていない。免疫反応を評価するために開発されたアッセイ系は次のようなものがある：VLPに基づいた酵素免疫測定法、標識された中和モノクローナル抗体を用いた競合的免疫測定法、in vitroの中和法である。2価ワクチンと4価ワクチンの臨床試験には異なる免疫評価系が使用されているため、直接の比較はできない。さらなる情報は以下より参照されたい。*Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines and in the WHO human papillomavirus laboratory manual*^{44, 45}。

若年成人女性における臨床的有効性が示され、4価及び9価ワクチンに関しては、若年成人男性における効果が認められたため、薬事承認がなされている。3ワクチンともに、男女とも思春期前および青年期に適応年齢が拡大されたのは、有効性に関する臨床試験ができないと考えられていた（倫理的配慮と、感染から検出可能な病変への進展までのフォローアップ期間を理由として）世代において、思春期女子における抗体反応が成人女性と比較して非劣性であったことが理由としてある。

(i) Three-dose schedules (3回接種)

3種のHPVワクチンは、当初すべて3回接種スケジュールによって承認されていた。しかしながら、免疫原性データに基づいて、2回接種スケジュールが3ワクチン共に承認された。2回接種スケジュールについては、有効性が証明されている若年成人と比較して、免疫反応が非劣性であったことが根拠となっている。

3回接種スケジュールが終了した時点で、2、4、9価ワクチンともに高い免疫原性を示し、9-15歳で最も高い免疫応答を示した^{46,47}。抗体陽性率が100%であった2価ワクチンについては、少なくとも10年以上^{48,49}、4価ワクチンは少なくとも9.9年以上^{5,50}、9価ワクチンは5年以上抗体価上昇が維持される⁵¹。

4価ワクチンは3つの第Ⅱ/Ⅲ相試験で評価されている。長期フォローアップ研究において、Luminex 免疫測定法による総IgGの抗体陽性率は、HPV-6, 11, 16, 18のそれぞれで、97.6%, 96.3%, 100%, 91.4%であった。子宮頸部高度異形成、外陰異形成、膣異形成に対する有効性は高く、承認前に実施されたHPVに感染していない方を対象にした臨床試験では、CIN2+に対する有効性は98.2% (95%CI: 93.3-99.8)、VAIN2+及びVIN2+に対しては100% (95% CI: 82.6-100) と報告されている⁵²。感染の他、グレードを問わない子宮頸部、外陰、膣における病変においても4価ワクチンの有効性が示されている⁵³。

2価ワクチンの有効性は2つの第Ⅲ相試験で評価されている。両方の試験ともに、HPVに感染していない女性における、HPV-16, 18に関連する病変および感染について、高い有効性が観察されている^{54, 55}。一方の試験では、HPVのタイプを問わず、CIN2+以上に対する有効性は64.9% (95% CI: 52.7-74.2)、HPVに感染していない女性におけるCIN3+に対する有効性は93.2% (95% CI: 78.9-98.7%) と報告されている⁵⁴。もう一方の試験においては、HPVのタイプを問わず、HPVに感染していない女性におけるCIN2+に対する有効性は80.8% (95% CI: 52.6-93.5) と報告されている⁵⁶。

2価ワクチンと4価ワクチンの免疫原性については、直接比較が行われている。予防接種開始後7ヶ月時における18-26歳の女性における免疫原性は、HPV-16に対しては3.7倍、HPV-18に対しては7.3倍、2価ワクチンの方が抗体上昇率が高かった⁵⁷。60ヶ月のフォローアップの後、幾何平均抗体価(GMTs)は、全年齢層(18-45歳)において2価ワクチンの方が高かった: HPV-16で2.3-7.8倍、HPV-18で7.8-12.1倍であった⁵⁸。しかしながら、これらの知見と臨床的な有効性との関連は不明である。

3回接種法による、9価ワクチンと4価ワクチンの有効性を比較したRCTが2つ存在し、それぞれ対象が16-26歳の女性⁵⁹、9-15歳の女児⁶⁰である。9-15歳の女児を対象とした試験においては、7ヶ月の時点における、両者に共通して含まれるHPV

タイプに対する幾何平均抗体価は有意差がなく、非劣性であった。4価ワクチンに含まれない HPV タイプ (31, 33, 45, 52, 58) に関しては、9価ワクチンの方が GMT が高かった。両方のワクチングループにおいて、7ヶ月時点における HPV-6, 11, 16, 18 に対する抗体陽転率は 100%であった。16-26 歳女性を対象とした試験においては、9価ワクチンと 4価ワクチンの間で、7ヶ月及び 24ヶ月時点における HPV-6, 16 に対する GMT の値に有意差はなく、非劣性であった。HPV-11 に対しては 4価ワクチンの方が GMT が高かったが、HPV-18 に対しては 9価ワクチンの方が GMT が高く、全体として非劣性であった。HPV-31, 33, 45, 52, 58 に対する GMT は 7ヶ月時点および 24ヶ月時点の両方で 9価ワクチンの方が高かった。HPV-6, 11, 16, 18 に対する 7ヶ月と 24ヶ月における抗体陽転率は、24ヶ月における HPV-18 は 9価ワクチンの方が高かったことを除いて、両者に差がなかった。HPV-31, 33, 45, 52, 58 に対する 7ヶ月および 24ヶ月時点の抗体陽転率は 9価ワクチンの方が高かった。HPV-6, 11, 16, 18 に関して言えば、4価ワクチンと 9価ワクチンの間に差異はない。しかしながら、HPV-31, 33, 45, 52, 58 に対する臨床的アウトカムは、6ヶ月、12ヶ月時点での持続感染に対して高い有効性を示し、CIN1, CIN2, CIN2+に対しても有効であった^{59, 61}。

(ii) Two-dose schedules (2回接種スケジュール)⁶²

系統的レビューの結果より^{63, 61}、9-14歳における2回接種の免疫原性は、15-24歳における3回接種のそれと非劣性であったと報告されている⁶⁴。

4つの RCT (4価ワクチンについて1つ、2価ワクチンについて2つ、9価ワクチンについて1つ)^{65, 66, 67, 68}、2つの非 RCT (それぞれ4価ワクチン、2価ワクチン)^{69, 70}が存在し、2回接種スケジュール(0, 6ヶ月、いくつかは0, 12ヶ月)の9-14歳と、3回接種スケジュール(0, 1-2, 6ヶ月)の15-26歳を比較している。RCTにおいては、2回接種の女兒は、3回接種の女性と比較して、HPV すべてのタイプにおいて、非劣性もしくは GMT がより高い (HPV-45 を除く、非劣性は満たす) 結果であった。7ヶ月の時点においては、9つの HPV タイプすべてで抗体陽転率に有意な差は見られなかった。2つの非 RCT においては、HPV-11, 18 に対して非劣性が示されたが、HPV-6, 16 に対しての非劣性は示されなかった；抗体陽転率は示されていない⁶¹。

最近の研究では、2回接種スケジュールによる男女児と、3回接種スケジュールによる若年女性の免疫原性を比較した研究がある⁷¹。最終接種から4週時点における、9-14歳男女児の2回接種スケジュール(6ヶ月または12ヶ月に分けて比較)による HPV 抗体反応は、3回接種を受けた若年女性および思春期女兒のそれと非劣性であった ($p < .001$ 、それぞれの HPV タイプで)。

2価ワクチンや4価ワクチンの1回接種に関わる高い有効性を示す研究が4つ存在する^{72, 73, 74, 75}。しかしながら、接種回数の無作為化が行われていない、サンプルサイズの

問題、一過性もしくは持続感染の少なさなどいくつかの理由により、ワクチン接種を完了していない女性を対象とした試験の解釈は限定的である。

現時点でのエビデンスは、3つの HPV ワクチンが子宮頸がんの予防に有効であると近似できる⁴。

一般的な集団におけるワクチンプログラムのインパクトに関しては、子宮頸部の高異型度の病変を減少させる効果がある^{76, 77, 78}、若年女性における高リスク HPV の感染率を低下させる⁷⁹エビデンスが存在する。

HPV 予防接種プログラムは、肛門性器疣贅の減少に対しても効果がある。4価ワクチンは、肛門性器疣贅の主たる原因である HPV-6, 11 を含んでおり、男女における肛門性器疣贅と、16-26 歳の感受性の高い男性における肛門性器前がん病変を予防する；本ワクチンの導入後には、性器疣贅の有病率が劇的に減少した⁵³。血清反応が陰性である被接種者においては、9-45 歳の女性および9-26 歳の男性において、高い抗体陽転率と HPV-6, 11 の VLP に対する抗体が高いレベルで誘導された⁸⁰。ワクチンの有効性に関する研究において、HPV 未感染の人が4価ワクチン接種により HPV-6, 11 が関連する肛門性器疣贅を 100%予防でき、肛門性器疣贅全体の約 83%に対して有効であることが示された⁸¹。

過去の HPV 曝露歴を問わず（生涯のセックスパートナーが4人以内で、子宮頸部細胞診異常がない）HPV ワクチン接種をした若年女性は、肛門性器疣贅全体に対する有効性は 62%であった⁸²。多くの国では、国家の予防接種プログラムで4価ワクチンを導入して以降速やかに減少しており、女性のみを接種対象としている状況で、ワクチン接種をしていない男性における性器疣贅の減少が観察され、集団免疫（herd immunity）が確認されている^{83, 84, 85, 86}。ある研究においては、9価ワクチンと4価ワクチンとの間で、HPV-6, 11 に関連する性器疣贅の減少効果に統計学的な差は見られなかった⁵⁹。矛盾もはらんではあるが、4価ワクチンが関わる直接効果よりは弱い、2価ワクチンにおいてもあるレベルでの交差免疫により肛門性器疣贅に対する効果がみられている^{87, 88, 89, 90}。

同じワクチンタイプに曝露歴のある女性における、HPV 関連の肛門性器領域の前がん病変に対する、HPV ワクチンの効果は相反するエビデンスが存在する^{91, 92}。

男性への4価ワクチンの接種では、口腔内にも HPV に対する抗体が誘導されること、循環する抗体レベルとも相関することがエビデンスからも示されている⁹³。2価ワクチンに関する研究では、最初の HPV ワクチン接種から4年経過後の口腔内の HPV-16, 18 に対するワクチンの有効性は 93.3%と報告されている⁹⁴。

○ Vaccination of immunocompromised and/or HIV-infected individuals

(免疫不全者及び／または HIV 感染者への予防接種)

免疫不全者及び／または HIV 感染者への HPV ワクチン接種に関する免疫原性については、限定的な情報しかない。3 回接種スケジュールによるデータは、HIV 感染女性を対象としたもの^{95, 96}、男性を対象としたもの⁹⁷、小児を対象としたもの (7-12 歳)⁹⁸ においては、安全性について再度確認されている⁹⁹。

3 回接種スケジュールによりワクチンを接種した HIV 陽性小児においては、HPV ワクチンに含まれるタイプだけでなく、ワクチンに含まれないタイプに対しても抗体陽転が起きることが観察されている^{98, 100}。HIV 感染女性においては、2 価ワクチンの 3 回接種スケジュールによる GMT の上昇は、HIV 非感染女性に比較して低い；しかしながら両群で抗体陽転率は差がなかった。HIV 感染成人に対して、2 価ワクチンの 3 回接種スケジュールによる HPV-16 に対する免疫原性は 4 価ワクチンと類似しているが、HPV-18 に対する GMT の上昇と抗体陽転率は、2 価ワクチンの方が高かった^{102, 103, 104}。

HIV 感染者に対する 2 回接種スケジュールを使用したデータはない。

○ Cross-protection (交差免疫)

子宮頸がんの予防という観点では、市販されている 3 つのワクチンは HPV-16, 18 に対して高い予防効果を示し、全世界的には子宮頸がん全体の 71% をカバーしている。

HPV ワクチンは、ワクチンに含まれない HPV タイプに対しても交差免疫を示すことがある。臨床試験のデータおよび市販後調査に基づき、2 価および 4 価ワクチンは HPV-16, 18 以外の高リスクタイプ、特に HPV-31, 33, 45 タイプに対して交差免疫を示す^{5, 105, 106, 107}。2 価および 4 価ワクチンが交差免疫を示すとされる HPV-31, 33, 45 は、子宮頸がんの 13% を占める。HPV-31, 33, 45, 52, 58 は、9 価ワクチンが直接効果をもつものであるが、この 5 つで子宮頸がんの 18% を占める。すなわち、HPV-31, 33, 45 に対して交差免疫性を示す 2 価及び 4 価ワクチンに比して、9 価ワクチンはさらに 5% の予防効果がある。

9 価ワクチンに含まれないタイプに対する交差免疫の程度については不明である。

系統的レビューにおいて、予防接種の前および後において HPV-16, 18 以外の高リスクタイプの感染率を評価した¹⁰⁸。交差免疫は HPV-31 で観察された (有病率=0.73 [95% CI: 0.58-0.92]) が、HPV-33 (有病率=1.04 [95% CI: 0.78-1.38]) 及び HPV-45 (有病率=0.96 [95% CI: 0.75-1.23]) では明かではなかった。

○ Duration of protection (予防期間)

4価ワクチンを3回接種スケジュールで使用した場合、ワクチン接種を受けた思春期前および思春期の人について、10年間のフォローアップの間に HPV-6, 11, 16, 18 に関連する突発的な症例は認められなかった¹⁰⁹。2価ワクチンにおいては、3回接種スケジュールによる、子宮頸部病変に対する予防効果および感染予防の免疫原性に関して、HPV-16 に対しては 8.4 年、HPV-18 に対しては 9.4 年と報告されている⁴⁸。9価ワクチンにおいては、感染予防および子宮頸部、外陰/腔病変に対する有効性は、最長で 5.6 年と報告されている。

9-14 歳の女兒が 2 価および 4 価ワクチンの 2 回接種スケジュールで接種の後に到達した抗体価のレベルは、その後 5 年にわたって、成人女性に 3 回接種スケジュールで接種した場合の抗体価レベルと同程度に保たれており、消失動態が類似していることが示されている。2 価ワクチンでの 3 回接種スケジュールのあと最長で 9.4 年保持されるというデータによれば、HPV-16, 18 に関連する感染および CIN1+ に対する有効性が、経時的に減衰するというデータはない¹¹⁰。

○ Vaccine safety (ワクチンの安全性)

WHO のワクチン安全性に関する諮問委員会 (GACVS) は HPV ワクチンの安全性に関する報告を定期的にレビューしている。委員会は承認後に得られた、米国、オーストラリア、日本や何らかの懸念のあった国からのサーベイランスのデータ、メーカーからの情報を収集してレビューしている。得られるすべてのデータからは、3 つすべてのワクチンについて、安全性のプロファイルが再度確認されている¹¹¹。GACVS では、根拠の乏しいエビデンスに基づいて、安全で有効なワクチンを使用しないことは深刻な害悪をもたらすと発言し続けている。2016 年 1 月、GACVS は入手可能なデータからは HPV の使用に関して安全性の懸念を示すデータは提示されなかったと結論づけた¹¹²。

局所反応：

接種部位の疼痛が最もよく報告される事象で、接種の数時間後もしくは数日後に比較して、接種時の方が多かった¹¹³。4 価ワクチンの市販前プラセボ対照臨床試験において報告された局所反応は、接種部位疼痛 (84%)、紅斑 (<25%)、腫脹 (25%) で、疼痛はプラセボ群よりも多く報告された。プラセボ (生食) は 49%、プラセボ (アルミニウム) は 75% であった。1000 人を超える 18-45 歳の女性において、4 価ワクチンよりも 2 価ワクチンの接種で疼痛が強かった。接種部位疼痛 (2 価 : 92.9%、4 価 : 71.6%)、赤み (2 価 : 44.3%、4 価 : 25.6%)、腫脹 (2 価 : 36.5%、4 価 : 21.8%) であった。重度の疼痛 (自発痛または正常の活動を妨げる疼痛) はワクチン接種者の 6% で認められた¹¹⁴。9 価ワクチンにおいては、AE のほとんどは、局所反応で、軽度から中等度の接種部位疼痛、腫脹、紅斑がみられた。9 価ワクチンは、4 価ワクチンと比較して、これらの AE はわずかに高かった (9 価 : 90.7%、4 価 : 84.9%)⁵⁹。9-15 歳の女兒では、

接種部位疼痛 89.3%、腫脹 47.8%、紅斑 34.1%であった。9-15歳の男児においては、接種部位疼痛 71.5%、腫脹 26.9%、紅斑 24.9%で、いずれも女児より低かった。

全身反応：

4価ワクチンの市販前臨床試験においては、発熱が唯一報告された有害事象でプラセボ群よりも多く観察された（ワクチン群：10.1%、プラセボ群：8.4%）。ほかにも全身反応が少数報告されているが、いずれも両群の差は0.5%以内であった。ワクチン接種との関連が示唆される軽度なAEとしては、頭痛、めまい、筋肉痛、関節痛、消化器症状（嘔気、嘔吐、腹痛）であった。2価ワクチンと4価ワクチンの直接比較によれば、全身反応で差が見られたのは倦怠感（2価：49.8%（95% CI: 45.5-54.2）、4価：39.8%（95% CI: 35.6-44.1））、筋肉痛（2価：27.6%（95% CI: 23.8-31.6）、4価：19.6%（95% CI: 16.3-23.3））であった。頭痛、発熱、嘔気、倦怠感などのAEは4価ワクチンと9価ワクチンでほぼ同等であった（9価：55.8%、4価：54.9%）⁵⁹。

市販後サーベイランスにおいて、全身反応は全体的に軽度で自然に軽快するものであった。多くのワクチンでも報告されている、接種後の失神が報告されているが、軽微なもので、十分な準備により回避可能である。HPV ワクチン接種に関する、集団接種での不安反応—予防接種プログラムに影響を及ぼしている—が観察されている。

承認前臨床試験において、4価および2価の両方で重篤な有害事象の報告はなかった¹¹⁵。9価ワクチンにおいては、重篤な有害事象は0.1%未満である¹¹⁶。9価ワクチンと4価ワクチンの比較によれば、重篤な有害事象の発生頻度はそれぞれ0.4%と0.2%であった⁵⁹。18-45歳を対照とした、4価ワクチンと2価ワクチンの安全性に関する承認後臨床試験においては、新規発症の自己免疫疾患を含め、新規発症の慢性疾患に2群で差がなかった。

ワクチン接種後に生じた新規発症の慢性疾患については、自己免疫疾患も含めて症例報告があるが、承認後の安全性サーベイランスに関する、よくデザインされた、集団ベースの研究においては、HPV ワクチンとこれらの事象との関連は認められなかった。HPV ワクチンは、ギラン・バレー症候群の頻度を上昇させないことも再確認されている¹¹⁷。2価ワクチンの接種後4年以上にわたる安全性サーベイランスに関する承認後レビューにおいては、ワクチン接種後に免疫関連疾患が発症することは確認されず、ベル麻痺およびギラン・バレー症候群の頻度も一般集団で見込まれる発生率の範囲内であった。HPV ワクチン接種後の複合性局所疼痛症候群（CRPS）や起立性頻脈症候群（POTS）に関する懸念が挙げられている。両疾患ともに診断は難しいが、承認前後のデータからは、これらの症候群に対するHPV ワクチンの直接の影響を示すエビデンスは得られなかった¹¹²。

妊娠：

妊婦におけるよくデザインされた研究はないため、妊婦に対する予防措置としての HPV ワクチン接種は推奨されない。しかしながら、妊娠中にあやまって HPV ワクチンを接種した方の妊娠転帰に関する研究は入手可能である。3つの HPV ワクチンすべてで、妊娠中もしくは胎児の発育に影響を及ぼしたという結果は報告されていない^{119, 120, 59, 121}。

承認後調査のサーベイランスにおいては、妊娠登録から得られた4価ワクチン接種について、いくつかの AE（重大な胎児奇形、胎児死亡、自然流産）について、一般人口で発生する比率と比較して差はなかった。2価ワクチンの市販後安全性調査をレビューすると、妊娠中にあやまって接種された妊婦の妊娠転帰については、ワクチン接種を受けなかった妊婦と類似していた。9価ワクチンを接種された妊婦における異常な妊娠転帰の割合は、一般集団での割合の範囲内であった¹¹⁶。生児出産、難産、自然流産、後期胎児死亡の割合は、4価ワクチン接種者と9価ワクチン接種者の間で差はなかった¹¹⁶。推定妊娠日の前後30日以内にいずれかのワクチンを接種した妊婦において、先天異常の報告はなかった⁵⁹。最近のコホート研究において、妊娠中の4価ワクチン接種は、有害な妊娠転帰のリスク上昇と関連しないことを示している¹²¹。

○ Co-administration with other vaccines（他のワクチンとの併用接種）

メーカーによれば、ジフテリア（d）、破傷風（T）、不活化ポリオワクチンの有無にかかわらず、無細胞百日せきを含むワクチン（IPV, dTap, dTap-IPV ワクチン）の同時接種は、お互いの抗体反応に関して、臨床的に干渉することなく接種可能であるとしている^{37, 38, 39}。dTap-IPV 接種の1ヶ月後に HPV 2価ワクチンを接種する場合は、HPV ワクチン単独接種に比して、HPV-16, 18 に対する GMT は低い傾向がある。この臨床的な意義は分かっていない。2価ワクチンは、不活化 A 型肝炎ワクチン及び B 型肝炎ワクチンとの同時接種が可能で、2価ワクチンおよび4価ワクチンの両方とも B 型肝炎ワクチンとの同時接種が可能である。同時接種した場合に HBs 抗体の幾何平均濃度(GMCs)が有意に低下することが分かっているが、この臨床的意義は分かっていない。9価ワクチンと B 型肝炎ワクチンとの同時接種についてはデータがない。HPV ワクチンを、同時接種可能な他のワクチンと共に接種する場合には、常に異なる部位に接種するべきである^{37, 38, 39}。

系統的レビュー¹²³において、髄膜炎菌コンジュゲートワクチンを含めた他のワクチンとの同時接種で、HPV ワクチンを接種した場合の非劣性は証明されており、局所および全身反応を含めた反応原性も上昇しない。更に言えば、9価ワクチンと髄膜炎菌ワクチン、dTap ワクチンとの同時接種については、十分な忍容性があり、同時接種ワクチンとの抗体反応を干渉しない¹²⁴。

インフルエンザ、麻しん、おたふくかぜ、風しんワクチンを含むワクチンとの同時接種については研究されていない。

○ Cost-effectiveness（費用対効果）

HPV ワクチンの費用対効果の評価は、ワクチン価格、運用コスト、HPV 感染率、接種回数、がん検診及び治療の影響を受け、とくに医療資源が限られている環境でその影響は強くなる¹²⁵。国単位でのエビデンスに基づいた全世界的な費用対効果の研究では、思春期前の女兒に対する接種は費用対効果が高く、これは特に、子宮頸がんの予防およびコントロールに対する医療資源が限られている環境で示されている^{126, 127}。

様々な予防接種スケジュールの増分費用対効果の評価もまた、予防期間の評価に影響を受ける。2つのダイナミックモデルがあり、1つはコンパートメント伝染モデル、もう1つは個人伝染モデルであるが、両者とも HPV ワクチン導入のインパクト、HPV 感染及び性感染および感染の自然史を評価した。2つのモデル共に女性のみで2回接種スケジュールで、効果の持続期間が20年以上であると仮定した場合、さらに3回目の接種を行うことで予防されるようになる症例はわずかであると予測した。しかしながら効果の持続期間が10年に満たないと仮定した場合、3回目の接種のベネフィットははるかに大きなものとなる。高所得国においては、効果の持続期間が10-20年であった場合には、3回目の接種は費用対効果に見合わないと考えられている。

10カ国の高所得国（HICs）からの16の独立した伝染ダイナミックモデルが統合されて示された系統的レビューおよびメタ・アナリシスによれば、HPV ワクチン接種は強力な集団免疫効果を示し、ワクチン接種を受けていない女性および男性にも HPV 感染症及び関連する疾患を長期的に減少させることを示唆している。集団免疫効果はワクチン接種率が40%と低い場合でもみられ、HPV-16よりも HPV-6, 11, 18において高いと予測されている。低所得国および中所得国（LMICs）でのデータでの結果は、高所得国のデータと同様である。2価ワクチン及び4価ワクチンの現在の価格であれば、女兒のみの接種で費用対効果は高く、交差免疫や集団免疫効果を考えなくとも、ワクチン未接種者と比較して効果が認められる。世界的な解析において、女兒のみの接種は、ワクチンを接種した女兒に対する直接効果とアウトカムとしての子宮頸がんの予防に限った場合から様々な閾値を用いた場合でも費用対効果が高かった。性別を問わず HPV ワクチンの接種をすることは、女兒のみへの接種に比較して費用対効果は劣るが、これは女兒の接種率が80%以上の場合である。女兒の接種率が50%以上である場合は、男女児への接種は費用対効果としては低い。接種率が50%を下回る場合は、経費、HPV 関連疾患の疫学、予防接種プログラムの問題によっては、費用対効果が高くなる¹²⁶。

現在の高所得国および中・低所得国のモデルは、9価ワクチンへの切り替えにより、子宮頸部以外の病変には影響は変わらないが、子宮頸がんおよび子宮頸部前がん病変のさ

らに減少させると予想している。しかしながら、重要なことであるが、9価ワクチンの子宮頸がん予防効果は、2価ワクチンおよび4価ワクチンの交差免疫の程度と期間の推計に大きく依拠する。高所得国においては、9価ワクチンの接種費用／接種量が4価ワクチンに比して10-15%高いと仮定した場合、9価ワクチンへの切り替えが費用対効果が高いもしくは費用削減になる。全世界的な分析では、9価ワクチンの女兒のみへの接種は、中・低所得国においては費用対効果が高い（対2価および4価ワクチン。費用対効果閾値として、 $1 \times \text{GDP}$ を使用）。9価ワクチンは、（2価ワクチンと比較して）、2価ワクチンが最大の交差免疫を発揮すると仮定した場合は、費用対効果が低い。

高所得国と中・低所得国において、複数の年齢コホートへの予防接種は、単一の年齢コホートへの接種よりも、ワクチン導入の効果達成までの期間が本質的に短いと予測された。しかしながら、性的活動の開始時期が早い国においては、複数の年齢コホートへの導入のインパクトは減少する可能性がある。全世界の分析においては、予防接種を受けた9-14歳の女兒においては費用対効果が高く、特に2回接種スケジュールの時が高かった。15歳以上の女性を追加的に対象とした場合、3回接種スケジュールの導入が必要であることと、既に感染している女性の比率がより高くなるため、増分費用効果は小さくなる。

○ WHO position (WHO のポジション)

WHO は、全世界の公衆衛生上、子宮頸がんとその他の HPV 関連疾患の重要性を認識しており、HPV ワクチンが国家の予防接種プログラムに組み込まれるべきだと繰り返し勧告を行っている。子宮頸がんは HPV 関連疾患の 84% を占めるが、HPV 予防接種の優先度が依然として高い。子宮頸がんの予防の最も良い方法は、性的活動を始める前の女兒に予防接種することである。3つの HPV ワクチン—2価、4価、9価ワクチン—はどれも優れた安全性と有効性を有している。

実施に当たっての戦略：

HPV ワクチンは、子宮頸がんおよびその他 HPV 関連疾患を予防するための包括的で組織化された戦略の一部として予防接種プログラムに組み込まれるべきである。本戦略には、HPV 感染を増やすような行動を減らすための教育、医療従事者の研修、子宮頸部前がん病変および子宮頸がんのスクリーニング、診断、治療に関する情報提供を含む。またこの戦略には、質の高いスクリーニングと治療を受ける機会の増加及び、浸潤がんの治療および緩和医療を受ける機会の増加も含まれるべきである。HPV ワクチンの導入に当たっては、子宮頸がんの有効なスクリーニング・プログラムの開発および維持に対する資金を縮小したり流用してはならない。ワクチンそのものは、すべての高リスクタイプ HPV を予防できるわけではなく、またワクチン接種が推奨される年齢以上の女性に対しての効果は限定的であるため、HPV ワクチンは一次予防のツールであって、子宮頸がんスクリーニング検査の必要性を完全に排除するものではない。HPV ワクチ

ンの導入に当たっては、同年齢で行われる他のワクチン（ジフテリアや破傷風など）や、若い層を対象としたプログラム（学校や思春期の健康サービスなど）との関連を重要視すべきである。しかしながら他の関連する介入は同時にはできないので、HPV ワクチンによる予防接種の導入を延期すべきではない¹²⁸。

WHO は、すべての国に対して HPV ワクチンをプログラムとして導入するよう推奨している。ワクチンの導入は、保健医療施設を基盤とした、地域社会及び／または学校生活への支援、およびキャンペーンを組み合わせることで成功する。国は、(i)比較可能な配送インフラやコールド・チェーン、(ii)安価で、費用対効果が高く、持続可能で、(iii)最も高い接種率を達成できる、ことを念頭におくべきである。段階的な導入は、カレンダー単年度で国を挙げた予防接種プログラムの展開が金銭的にまた運用的に難しい場合の一時的な手段としてのみ使われるべきである。この場合、人生において子宮頸がんのスクリーニングを受ける機会の少ないと思われる集団を含めた戦略が最も重視されるべきである。

第一、第二の対象集団：

子宮頸がんの予防のため、HPV ワクチンの接種対象集団は、性活動前の 9 – 14 歳女児を第一の推奨集団としている。ワクチン接種はまずこの第一の推奨集団に対して高い接種率を目指すべきである。

高いワクチン接種率 (>80%) が達成されれば、男児の HPV 感染リスクも減少する¹²⁹。

第二の対象集団は 15 歳以上の女性もしくは男性であるが、これは、実行可能であり、安価で、費用対効果が良く、第一対象集団もしくはスクリーニング・プログラムの医療資源を妨げない状況であれば、推奨される。

HPV ワクチンの導入に当たっては、単一年齢のコホートに実施するよりも、9 – 18 歳の複数年齢コホートに一度に導入する方が、直接効果や地域免疫の観点からもより早くより大きな効果が上がるとされている¹³⁰。このようなアプローチにより配送における規模の経済の機会を提供すると共に、ワクチン供給に何らかの障害が出た場合に、プログラムの回復力を高める可能性がある。複数年齢コホートに接種する場合、9 – 14 歳に対しては、2 回接種スケジュールが最も費用対効果が良い。複数年齢コホートに初めて導入する際、9 – 14 歳が含まれるプログラムが推奨される。15 歳以上にとっては、相対的に費用対効果が低くなる。というのも、この年齢層は 3 回接種スケジュールが推奨されるとともに、性交渉経験のある人の割合も、年齢の高いこの層のほうが多いからである。

HPV ワクチンの選択：

現在のエビデンスからは、公衆衛生の観点から 2 価、4 価、9 価ワクチン共に、HPV-16,

18 型が主として関与する子宮頸がんの予防に関して免疫原性、有用性、有効性をもたらすことが示唆される¹³¹。HPV ワクチンの選択は地域の関連データの評価に基づいて、かつ HPV に関連した公衆衛生問題（子宮頸がん、他の HPV 関連がん、肛門性器疣贅）、ワクチンがすでに承認されている人口を含む多くのデータに基づいてなされるべきである。決定する者は、価格やプログラムの検討事項などの製品の特性についても考慮すべきである。

ワクチンスケジュール：

9-14 歳においては、1 回目と 2 回目に適当な間隔を置いて 2 回接種するスケジュールが推奨される。このスケジュールは、費用削減とプログラムにおいて、高い接種率を維持するための利点がある。

15 歳未満の者に対しては、1 回目から 6 ヶ月の間隔をあけて 2 回目を接種することが推奨される。2 回目の接種が 15 歳以上であっても、2 回の接種で十分な予防効果がある。

接種間の最長間隔については推奨がない。しかしながら、12-15 ヶ月以上の間隔は、性活動の前にスケジュールを終えるためにも避けた方がよいとされている。もし接種間隔が 5 ヶ月より短くなってしまった場合は、最初の接種から 6 ヶ月以上経過した時点で 3 回目の接種を行うべきである。

3 回接種スケジュール（0、1-2、6 ヶ月）は、15 歳以上のすべての者と、15 歳未満の免疫不全かつ／または HIV 感染（抗ウイルス療法を行っているかどうかにかかわらず）の者に推奨される。HPV ワクチン接種の前に HPV もしくは HIV の抗体価を測定する必要はない。

他のワクチンとの併用について：

HPV ワクチン以外のワクチンとの同時接種は、異なるシリンジで、異なる部位に接種する限り許容される。予防接種プログラムの理由から、DT のブースター接種と HPV ワクチンの同時接種を考慮すべきである。

HPV ワクチンの互換性について：

3 つの HPV ワクチンの互換性について、安全性、免疫原性、有効性に関して限られたデータしかない。これらのワクチンは、それぞれ異なった特性をもち、内容と適応も異なり、1 種以上のワクチンが使用できる状況下においては、すべて同じワクチンで接種するようあらゆる努力がなされるべきである。しかしながら 1 回目の接種の種類が不明もしくは入手不能である場合、他のワクチンでスケジュールを完了させることが可能である。

安全性：

HPV ワクチン接種後の有害事象は、一般に非重篤で、短期間で消失する。ワクチンは免疫不全者かつ／または HIV 感染者にも使用可能である。妊婦に対する安全性のデータは限られているため、妊婦への接種は避けるべきである。もし若い女性が HPV ワクチン接種のシリーズ中に妊娠した場合は、残りの接種は分娩後に延期すべきである。妊娠中にあやまって HPV ワクチンを接種してしまった場合であっても、中絶の適応とはならない。授乳は HPV ワクチン接種の禁忌ではない。授乳中の女性に HPV ワクチンを接種して母胎もしくは乳児に有害事象のリスクが増大することは示されていない。

HPV ワクチンの接種で重度のアレルギー反応を起こした者へは、HPV ワクチンを接種してはならない。

海外渡航者および医療従事者：

海外渡航者および旅行者は高リスク者ではないので、一般対象と同様の推奨をうければよい。

モニタリング：

性的活動のある若い女性において、HPV タイプの感染率をモニタリングすることで、ワクチンの有効性を早期に示すことができる。これには少なくとも5-10年は要し、医療資源も必要であるため、すべての国に適応できるものではない。しかしながら、すべての国で包括的ながん登録システムを確立し、改善し報告するべきであると考え¹³³。人口をベースとしたがん登録は、HPV ワクチン導入や子宮頸がんスクリーニングのインパクトを測るのに必要である。

HPV ワクチンの安全性をモニターするためのサーベイランスも必要である。予防接種プログラムにおいて、関連のある重篤な有害事象を迅速かつ厳密な調査を行うことで、信頼が維持される。

研究の優先順位：

長期間の有効性、とくに9価ワクチンの2回目、3回目接種後の防御期間についてはさらなる研究が必要である。低所得国における多施設共同研究が、健康女性および特殊な層（たとえば HIV 感染者、低栄養の青少年、マラリアの感染地域など）における有効性のデータを提供してくれるであろう。1回接種や、9歳未満の者に対する免疫原性や安全性、有効性及び費用対効果については、さらなる研究が必要である。