

2024(令和6)年3月14日

# ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン ファクトシート追補版

令和6（2024）年3月14日

国立感染症研究所

## ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンファクトシート追補版作成の背景

2020年12月に4価HPVワクチンの効能・効果について、前駆病変を含む肛門がん（男女）及び尖圭コンジローマ（男性）の予防に対する適応拡大が承認された。これを受け、男性に対してHPVワクチンの定期接種化の議論が求められてきた。2022年8月第19回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会にて、2価・4価HPVワクチン及び、9価HPVワクチンのファクトシートに追記する形で、男性も含めたHPV関連疾患の予防に関する最新のエビデンスの整理を中心に、ファクトシート追補版を作成することが議論された。

本追補版では、国立がん研究センター、国際医療福祉大学、横浜市立大学の協力を得て、男性に発生するHPV関連疾患の特性、その疫学、男性に対する予防接種の効果、安全性、医療経済学的評価、諸外国の男性へのHPVワクチン導入状況を中心に、2023年3月まで（一部それ以降）のエビデンス、状況について追記または情報更新をした。男性に対するHPVワクチンのわが国の予防接種政策における位置づけ、スケジュールなどに関する今後の議論の場で、本資料が活用されれば幸いである。

### HPV ワクチンファクトシート追補版の要約

#### （疾患の特性）

ヒトパピローマウイルス(Human Papillomavirus：HPV)はさまざまながんと関連しており、男女ともに発症リスクがある肛門がんや頭頸部がん、男女それぞれに特有の生殖器がんの原因ウイルスである。特に、高リスク型HPVと呼ばれるHPV16型やHPV18型は、肛門がん、中咽頭部周辺のがん、膣がん、外陰がん、陰茎がんなどの病変部位の多くから検出されており、高リスク型HPVを標的とした4価HPVワクチンによる予防効果が期待される。また、HPVの主要な感染経路は異性間の性的接触であり、男性から女性への感染だけでなく女性から男性への異性間感染にも大きな注意を払う必要がある。

#### （疫学の状況（国内及び海外））

HPVは子宮頸がん以外に、肛門がん、中咽頭がん、陰茎がん、膣がんなどの原因になることが知られている。肛門がんの年齢調整罹患率は男性0.49例、女性0.38例（2019年；人口10万対）で、男性が女性に比べて罹患率がやや高い。肛門がんの年齢調整死亡率の推移は男性ではゆるやかな上昇傾向がみられるが、女性はほぼ横ばいの推移となっている。中咽頭部周辺のがんの年齢調整罹患率は1993年から2015年にかけて男女ともゆるやかに上昇しており、毎年の増加率は男性で5.0%、女性で7.6%であったと推計されている。中咽頭部周辺のがんの50%強がHPV感染に関連していることが示唆されている。陰茎がん、外陰部がん、膣がんともに、1995年から2021年にかけて罹患率・死亡率ともにほぼ横ばいの推移で著明な増減の傾向は見られていない。

5類感染症定点把握疾患である尖圭コンジローマの年齢別報告数は男女ともに20代が最も多く、最近の発生動向は、男性は横ばい～やや増加傾向、女性は横ばいである。HPVワクチン導入前の疫学として、尖圭コンジローマ患者の約9割から低リスク遺伝子とされるHPV6型、11型が検出される一方、約半数が高リスクHPV遺伝子型にも重複感染していることが示されている。海外ではHPVワクチンを女性のみ導入後5～8年間追跡した結果、肛門性器の疣贅は男女ともに減少したことが報告されている。HPVの主要な感染経路が異性間の性的接触であることを反映し、その減少のタイミングは、男性は女性より1年程度遅れて観察されている。

### （予防接種の導入により期待される効果）

国内で男性への接種が承認されているのは HPV6、11、16、18 型の感染を予防する 4 価 HPV ワクチン「ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ」（MSD 社）で、9 歳以上の男性に 3 回接種（0、2、6 か月）する。男性への接種では肛門がんと尖圭コンジローマについて製造販売承認されている。今後男性における中咽頭がんなどそのほかの HPV 関連がんに対するエビデンスの蓄積および適応の拡大や、男性への接種による女性の子宮頸がんへの効果に関するエビデンスの蓄積、また 9 価 HPV ワクチンの男性への適応の拡大が望まれる。

4 価 HPV ワクチンの男性接種の有効性については、16 歳～26 歳の健康な男性を対象とした無作為化二重盲検試験が実施され、HPV6、11、16、18 型に未感染の被験者群で HPV6、11、16、18 型による性器周辺部病変の予防効果は 90.4% (95%CI: 69.2, 98.1)、尖圭コンジローマの予防効果は 89.4% (95%CI: 65.5, 97.9) であった。また同試験での男性と性交渉を持つ男性の被験者群において、HPV6、11、16、18 型による肛門疾患（肛門上皮内腫瘍または肛門がん）の予防効果は 77.5% (95%CI: 39.6, 93.3) であった。有効性の持続期間については、血中の抗 HPV 抗体の陽性率を指標に評価されている。3 回接種後 1 か月の時点で 10 歳～15 歳のほぼ全ての男性被験者が HPV6、11、16、18 型に対する抗体陽性を示し、その後抗体陽性率は徐々に低下したものの、接種後 10 年の時点で HPV6、11、16 型に対する抗体陽性率は 85%以上、HPV18 型に対する抗体陽性率は約 60%の被験者で維持されていた。また 16 歳～26 歳の男性被験者と比較して 9 歳～15 歳の男性被験者では、1.3～3.0 倍の HPV6、11、16、18 型抗体価が検出され、若い年代に対して更に高い免疫賦与効果が示されている。

オーストラリアから 4 価 HPV ワクチンの男性接種による集団免疫効果が報告されており、女性のみの接種期間と比べて男女双方への接種期間では、女性の尖圭コンジローマに対して、より高い予防効果が認められている。

### （予防接種の安全性）

4 価 HPV ワクチンの男性接種の臨床試験では、有害事象は接種部位の反応が多く報告されるが、重篤なものや死亡は報告されなかった。10 年間の長期フォローアップにおける安全性評価では、ワクチンに関連する死亡例はなく、忍容性は良好であった。また、新規の自己免疫疾患の発症は、接種群と非接種群で同等であった。

9 価 HPV ワクチンの臨床試験で観察された有害事象は軽度～中等度が大半であり、男女で比較すると、女性のほうが接種部位および接種部位外の全身症状を呈する頻度が概ね高いが、全体として重篤な副反応はごくまれであり、ワクチンと関連のある死亡症例はない。アメリカにおける市販後有害事象調査でも、事前に規定されたいずれの有害事象についても有意なリスクは検出されていない。

### （医療経済学的評価）

HPV ワクチン接種の費用対効果については、国内外含めいくつかの論文が出ているものの、そもそも接種回数が異なるなど前提条件がさまざまであり、結果の解釈に留意が必要である。そこで、国内の状況に合わせた解析が重要となるが、データが限られるため、女性への間接的効果の割合や女性の接種率などについて前提条件をおき推計を行った。また、シナリオとして男性に対する尖圭コンジローマ・肛門がんを対象とした場合、そこに、中咽頭部周辺のがん・陰茎がんを加えて対象とした場合、さらに、女性への間接的効果を組み入れた場合について推計した。

男性に対する疾患を対象とした場合、男性に対する尖圭コンジローマ・肛門がんを対象とした場合には ICER（増分費用効果比）が 23,459.7 万円/QALY、罹患率が相対的に高い中咽頭部周辺のがんを含む場合

においても、9,334.9 万円/QALY と、一般的に費用対効果が良好とされる上限値の 500 万円～600 万円/QALY を大きく上回った。一方、女性への間接的効果を組み入れたシナリオでは、女性の接種率を 20%、間接的効果を 50%とおいた場合には、ICER は 584.6 万円/QALY となり、500 万円～600 万円/QALY の基準値付近の数値となった。しかしながら、現時点では援用可能なデータが限られており、より広い影響を捉えられるモデルの構築と有効性・安全性双方の観点からのさらなる追加的国内データの収集が必要と考えられる。

#### (諸外国の導入状況)

HPV ワクチンは、2024 年 1 月時点において WHO 加盟国 194 か国のうち、137 개국 (71%) で国の予防接種プログラムに導入されており、経年的にその数は増加傾向にある。また、導入国のうち 59 개국 (43%) において性別を問わず男性も接種対象とする gender-neutral vaccination が開始されている。ただし、人口数の多い上位の国々で未導入、もしくは部分的導入にとどまっており、対象とされる 9 歳～14 歳における世界の 1 回以上接種割合は 2019 年時点において女性 15%、男性 4%と推定されている。近年の新たな動向として、HPV ワクチン接種の代替スケジュールとして 9 歳～20 歳の男女に対して 1 回接種スケジュールも可能との見解が off-label (未承認) の使用方法であることが言及されつつ WHO の HPV ワクチンに関するポジションペーパー (2022 年) に記された。これを受けて、オーストラリア (2023 年 2 月から)、イギリス (2023 年 9 月) をはじめ、1 回接種スケジュールを導入する国々も見られてきている。

## 目次

第1章 対象疾患の基本的知見	6
1.1 疾患の特性	6
① 肛門がん	
② 頭頸部がん	
③ 生殖器がん	
④ 異性間感染と集団免疫効果	
1.2 疫学の状況（国内及び海外）	9
① わが国の肛門がん、中咽頭とその周辺がん、生殖器がんの疫学状況	
ア) 肛門がん	
イ) 中咽頭部周辺のがん	
ウ) 陰茎がん、外陰部がん、膣がん	
② 尖圭コンジローマ	
ア) 国内の尖圭コンジローマ疫学状況	
イ) 海外の尖圭コンジローマ疫学状況	
第2章 予防接種の目的と導入により期待される効果	19
2.1 男性への接種意義	
2.2 男性に対して現在国内で使用可能な HPV ワクチン	
第3章 有効性の観点	20
3.1 4価 HPV ワクチンの有効性	
3.2 9価 HPV ワクチンの有効性	
3.3 男性接種のインパクト	
第4章 安全性の観点	28
4.1 4価 HPV ワクチンの安全性	
4.2 9価 HPV ワクチンの安全性	
4.3 本章のまとめ	
第5章 医療経済学的な観点	40
5.1 費用対効果分析に関する文献	
5.2 費用対効果分析	
5.3 費用対効果分析の解釈	
第6章 諸外国の導入状況	48
6.1 接種率に関する動向	
6.2 性別を問わない接種 gender-neutral vaccination の導入状況	
6.3 接種回数に関する動向	
第7章 引用文献	63
第8章 執筆担当者	72

## 第1章 対象疾患の基本的知見

### 1.1 疾患の特性

#### ① 肛門がん

肛門がんは高リスク型ヒトパピローマウイルス(Human Papillomavirus : HPV) HPV16、18型)の持続感染と関連し(1)、HPV感染により男女ともに発症リスクのある疾患である。肛門がんにおいても子宮頸がんと同様、腺がんや扁平上皮がんなどの組織型が存在する。肛門がんの代表的な組織型である肛門扁平上皮がんは、約90%がHPV感染に関連している。また、HPV陽性の肛門がんのうちの約90%からはHPV16型が検出され、ワクチンで予防できる可能性が高い(2)(3)。

肛門がんは、かつては男性同性愛者に特有のがんと考えられていた。しかし、1998年1月から2017年12月の間に肛門がんの治療を受けたHIV陰性の372名の患者を対象とした20年間のアメリカのコホート研究では、女性の発症率は男性を上回っており(比率:2.51)、特に女性で患者数の増加が認められている(4)。

HPVゲノムの宿主染色体への組込みは、子宮頸がんをはじめとしたHPV関連がんの大きな特徴であり、疾患の進行とも関連する。しかし、HPVゲノムの組込みはHPV関連がんに普遍的なものではないと考えられている。子宮頸がんでは、病変部位の検体の約80%にHPVゲノムの染色体への組込みが確認されている。一方で、肛門がんではHPVゲノムの組込みの割合はわかっていない(5)。The Cancer Genome Atlas Research Networkの報告によると、肛門がんの80%で宿主染色体へHPVゲノムが組込まれる。しかし、これらの病変部位の検体は同時に染色体外のHPVゲノムを含んでいることも明らかになっており、子宮頸がんとは異なる自然史が存在していることが示唆される。

喫煙や免疫抑制などあらゆるリスク因子により発症する肛門がんには共通した腫瘍発生のメカニズムは、染色体のヘテロ接合性消失(loss of heterozygosity: LOH)によるがん抑制遺伝子の不活性化であることが判明している(6)。HPV関連の肛門扁平上皮がんでは、11q23(11番染色体長腕の領域1の3番目の縞)でのLOHが最もよく観察される染色体異常であり、肛門がんの発症におけるHPVの役割に関連すると考えられる(7)。そのほかの肛門がんの発がんの自然史の詳細は、子宮頸がんと比較して解明されていない部分が多い。

肛門がん患者の治療においても、HPV感染の有無は重要である。肛門がん患者において、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子p16タンパク質陽性であれば、全生存期間(Overall Survival: OS)の改善の予後因子になることが示唆されている。p16タンパク質とHPV感染との関連は、肛門がんだけでなく子宮頸がんや後述の中咽頭部周辺のがんでも明らかになっている。通常の細胞では、p16の発現が高い細胞は増殖を停止するが、HPV感染細胞ではHPVのE7タンパク質の働きによりp16が高発現のまま細胞増殖する。このため、p16の高発現はHPVのE7タンパク質の高発現を意味し、良いHPV感染マーカーとなる。HPV関連肛門がんとHPV非関連肛門がんでは治療方法が異なり、肛門がん患者に対するHPV感染の診断は必須である(4)。

#### ② 頭頸部がん

鼻、口腔、咽頭などの頭頸部に発症する頭頸部がんは、喫煙や飲酒が主な原因であると考えられてきたが、2007年にD'SouzaらがHPVと中咽頭部周辺のがんの関連を報告し(8)、これ以降も複数の報告がある。HPV関連の中咽頭部周辺のがんは、その約90%がHPV16型を原因とし、ワクチンで予防できる可能性がある(9)(10)。中咽頭部は、側壁(扁桃・口蓋弓・舌扁桃溝)、前壁(舌根、咽頭蓋谷)、上壁(軟

口蓋下面、口蓋垂)、後壁(咽頭後壁)に分類され、頭頸部における HPV 関連がんの発症部位の多くは中咽頭部で、特に扁桃と舌根に多い。中咽頭部周辺における HPV 関連がんの分子動態は不明であり、口腔の HPV 関連がんが中咽頭部に多く発症する理由は未解明であるが、以下のような説明が考えられている。

- 1) 子宮頸部と同様に、扁桃は移行粘膜(transitional mucosa)を持ち、HPV が基底細胞に到達しやすい。
- 2) 基底膜が不連続である。
- 3) 扁桃や舌根には陰窩(crypt)と呼ばれるくぼみがあり、このくぼみにより HPV への感受性が高くなる可能性がある。
- 4) リンパ組織である扁桃では、HPV に対する T 細胞応答を抑制する PD-L1 が発現し、免疫システムから逃れることができるため、HPV の持続感染が成立する(11)。

また、中咽頭部がんでは前がん病変が同定されていないが、これは中咽頭部の側壁のサンプリングが困難であることに起因すると考えられている。

HPV 関連の頭頸部がんと、HPV 非関連の頭頸部がんでは、遺伝子発現や LOH の様相に違いがみられる。HPV 関連がんでは、HPV 非関連の頭頸部がんで高発現する EGFR タンパク質が低発現(12)であり、LOH が生じる箇所も少ないとされている。HPV 非関連がんでは 3p (3 番染色体の短腕)、9p, 12p, 18q (18 番染色体の長腕)に LOH が見られるが、HPV 関連中咽頭がんでは 16q の LOH が高頻度に確認されている(13)。このような報告から、子宮頸がんとは異なる自然史の存在が示唆される。

がんの進行の程度を示すステージ(病期)は、National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Head and Neck Cancers ガイドライン(14)において TNM 分類で分類されるが、中咽頭がんでは、HPV 感染に伴い高発現する p16 タンパク質の状態が TNM 分類が定められており、p16 発現の有無で治療方針が層別されている。そのため、中咽頭がん患者においても HPV 感染の診断は必須である。

### ③生殖器がん

HPV 関連の生殖器がんで代表されるのは女性特有の子宮頸がんであるが、そのほかにも膣がん、外陰がん、陰茎がんなどの生殖器がんが HPV を原因に発症することがわかっている。膣がんや外陰がんは子宮頸がんと同様に女性特有のがんで、どちらのがんもほとんどが扁平上皮に発生する。膣がんの原因についてははっきりわかっていないが、膣がんの大半が HPV16 型陽性である(15)ことがわかっている。また、外陰がんでも HPV16 型が最も多く報告されている。

陰茎がんは男性特有のがんで、年齢、喫煙、包茎、HPV 感染など、さまざまなリスク因子が知られている。陰茎がんでもほとんどが扁平上皮がんである。陰茎がんのうち約 31%は HPV16 型、18 型に関連している(16)ことがわかっている。また、外陰がんでも HPV16 型が最も多く報告(17)(18)されている。しかし、これらの生殖器がんの感染や発がんの自然史は解明されていない部分が多い。

### ④異性間感染と集団免疫効果

女性における HPV 感染の主な感染経路は男性パートナーとの性交渉である。一部の性感染症では、性交渉によりピンポン感染((お互いにうつしたりうつされたりを繰り返すこと)が成立することがあるが、HPV におけるピンポン感染の有無は学術的に証明されておらず、詳細はわかっていない。しかし、HPV に感染している女性の男性パートナーにおける HPV 陽性率は約 50%と高く(19)、その遺伝子型一致率は 60%を超えるという報告(20)もあり、女性から男性への異性間感染にも大きな注意を払う必要がある

ことは明らかである。

集団免疫効果とは、ある集団の一部がワクチン接種を受けたことにより、その集団の中でワクチン未接種の人が間接的に保護されることを指す。

HPV の主要な感染経路として異性間の性的接触があることを反映して、女性のみワクチン接種が行われている集団においても、異性愛の男性における HPV の感染率の低下、さらにワクチン未接種の女性における HPV の感染率の低下がオランダで報告されている(21)。

## 1.2 疫学の状況（国内及び海外）

### ① わが国の肛門がん、中咽頭部周辺のがん、生殖器がんの疫学状況

HPV は子宮頸がん以外に、肛門がん、中咽頭がん、陰茎がん、膣がんなどの原因になることが知られている(22) (23)。この章ではわが国における肛門がん、中咽頭部周辺のがん（ICD-10 コード C01, C05, C09, C10）、陰茎がん、外陰部がん、膣がんの疫学について解説する。この章で扱うがん部位とそれぞれの定義を表 1 に示す。それぞれのがんの罹患データは、2015 年までは都道府県ごとに収集されていた「地域がん登録」、2016 年以降は「全国がん登録」に基づく統計である。また死亡データは人口動態統計に基づく統計である。

表 1. HPV関連がんの定義（子宮頸がんを除く）

	ICD-10コード
肛門がん	C21
中咽頭部周辺のがん*	C01(舌根), C05(口蓋), C09(扁桃), C10(中咽頭)
中咽頭部がん	C10
陰茎がん	C60
外陰部がん	C51
膣がん	C52

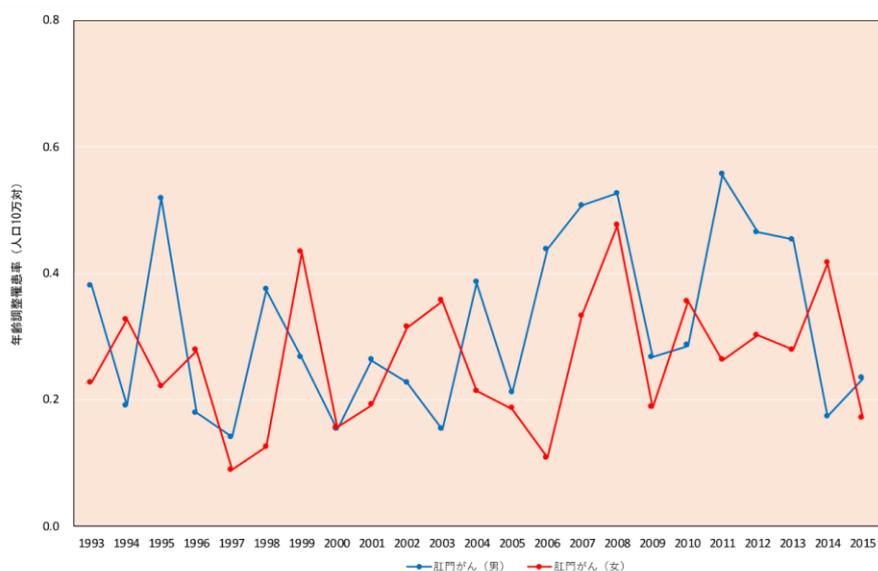
\*C05のうちC05.1, C05.2のみがHPVと関連がある中咽頭部がんに含まれるが、ここではC05を全て含む

#### ア) 肛門がん

肛門がんの罹患数はがん全体の 0.1%未満であり、比較的まれながんである。全国がん登録によると、肛門がんの 2019 年の罹患数は 1,163 例（男性：581 例、女性：582 例）であり、年齢調整罹患率は男性 0.49 例（人口 10 万対）、女性 0.38 例（人口 10 万対）で、男性のほうが女性に比べて罹患率がやや高い(24)。年齢別にみると、罹患率は高齢になるほどより高い傾向にある。肛門がんの年齢調整罹患率の推移（地域がん登録：高精度地域（山形・福井・長崎）の実測値）は、1993 年から 2015 年にかけて男女とも長期的にほぼ横ばいの傾向となっている（図 1）(25)。肛門がんの 2021 年の死亡数は 513 人（男性：265 人、女性：248 人）であった(26)。年齢調整死亡率の推移は男性ではゆるやかな上昇傾向がみられ、1995 年の 0.13 人（人口 10 万対）から 2021 年の 0.20 人（人口 10 万対）に増加した（図 2）。一方で、女性の肛門がんは 1995 年から 2020 年にかけてほぼ横ばいの推移となっている。年齢別では高齢になるほど死亡率が高い傾向にある。

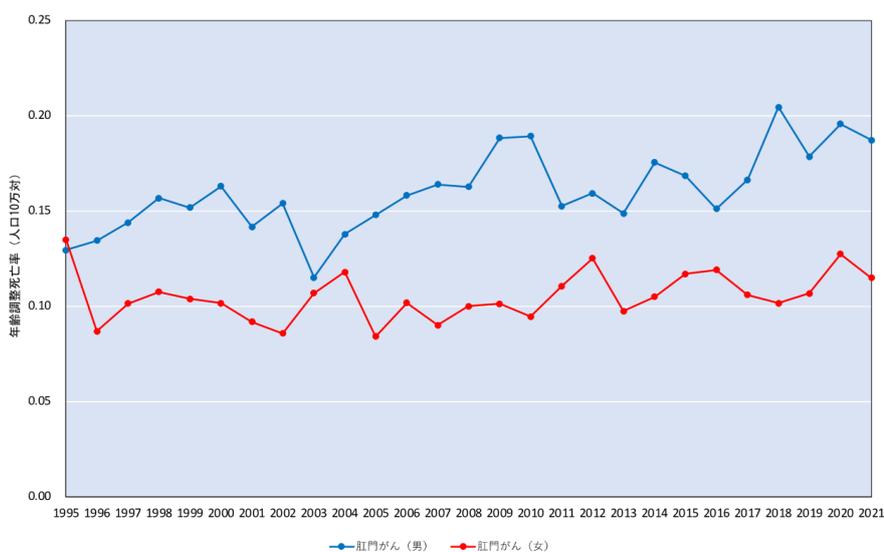
肛門がんの罹患率は西欧、北欧、北米、南米、西アフリカ、オセアニアで高い（図 3）(27)。日本は世界的にみても肛門がんの罹患率、死亡率は低い国である。

図1 年齢調整罹患率の推移（肛門がん）



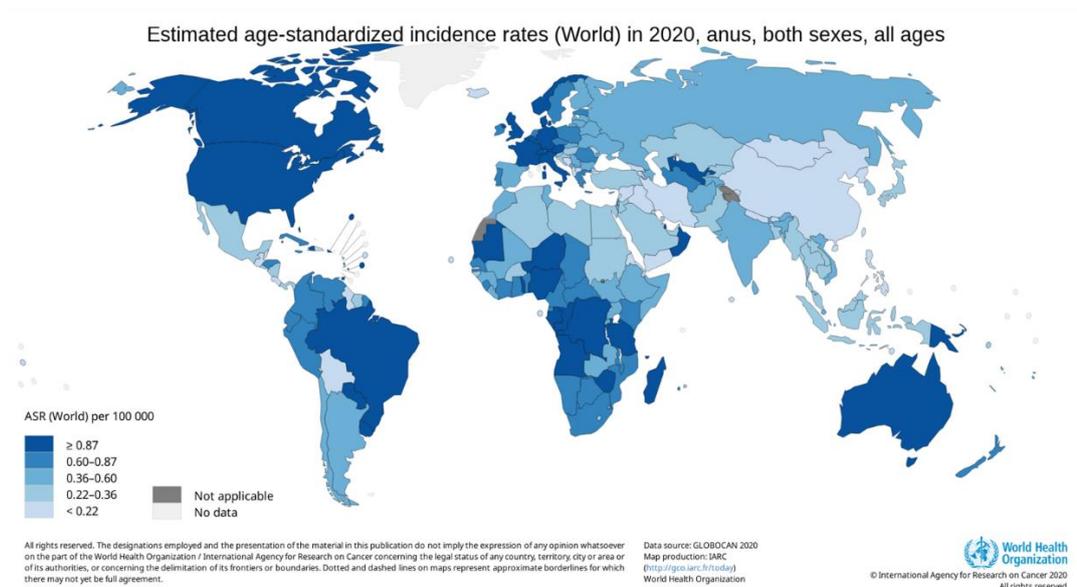
出典：厚生労働行政推進調査事業費補助金がん対策推進総合研究事業「国際比較可能ながん登録データの精度管理および他の統計を併用したがん対策への効果的活用」の研究（研究代表者：松田智大）2022年度報告書  
高精度地域実測値（山形・福井・長崎）：がん罹患年次推移データ  
（基準人口は昭和60年（1985年）モデル人口を使用）

図2 年齢調整死亡率の推移（肛門がん）



出典：人口動態統計データ（基準人口は昭和60年（1985年）モデル人口を使用）

図3 年齢調整罹患率推定値の国際比較（肛門がん）



年齢調整は世界人口(Sei)を使用

出典：GLOBOCAN 2020, International Agency for Research on Cancer, WHO (<https://gco.iarc.fr/>)

## イ) 中咽頭部周辺のがん

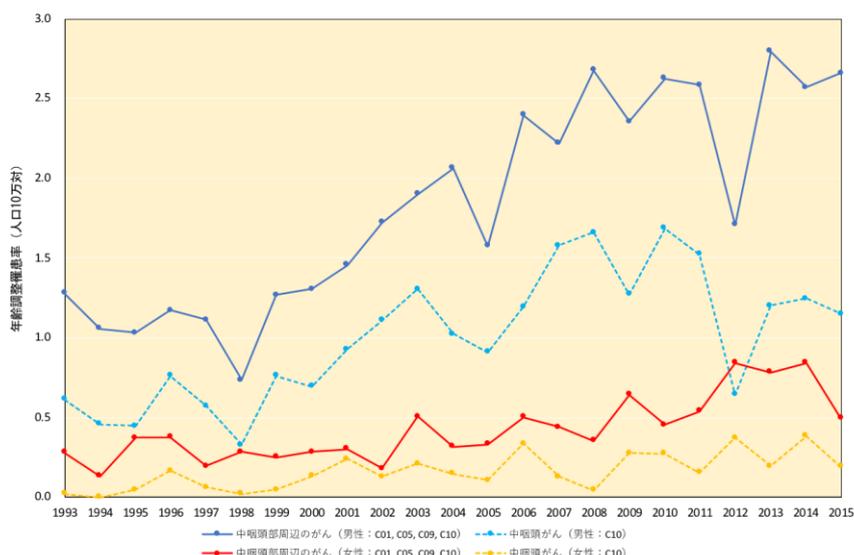
日本頭頸部癌学会の頭頸部悪性腫瘍全国登録（2019年）の報告によると、中咽頭部周辺のがんのHPV（p16）陽性が1,113例に対し、陰性が893例であり、中咽頭部周辺のがんの約55%がHPVに関連していることが示唆される(28)。中咽頭部周辺のがんは全国がん登録によると2019年罹患数は4,826例（男性：3,760例、女性：1,066例）であった。このうち、中咽頭がん（C10）は2,277例（男性：1,854例、女性：423例）で、中咽頭部周辺のがんの約半数を占めており、男性において多い傾向がある。

年齢調整罹患率（地域がん登録）の推移をみると、中咽頭部周辺のがんでは1993年から2015年にかけて男女ともゆるやかに上昇しており（図4）(25)、この傾向を統計学的に検討した報告では年平均の増加率が男性で5.0%、女性で7.6%であったと推計されている(29)。中咽頭がんの年齢調整罹患率は1993年に男性で0.61例（人口10万対）であったが上昇傾向にあり、2015年には1.15例（人口10万対）と約2倍に増加している。女性においても1993年に0.02例（人口10万対）であったが上昇傾向にあり、2015年には0.19例（人口10万対）に増加している。年齢別の罹患率をみると、中咽頭がんは60歳代～80歳代で罹患率が高い。

中咽頭部周辺のがんの2021年の死亡者数は1,305人（男性：1,070人、女性：235人）であった(26)。このうち、中咽頭がんは1,146人（男性：962人、女性：184人）で、中咽頭部周辺のがんの約88%を占めており、男性で多い(26)。中咽頭がんの年齢調整死亡率は1995年に男性で0.41人（人口10万対）であったが過去25年間で上昇傾向にあり、2021年には0.75人（人口10万対）に増加している（図5）。女性においても中咽頭がんの年齢調整死亡率は1995年に0.04人（人口10万対）であったが過去25年間で上昇傾向にあり、2021年には0.12人（人口10万対）に増加しており、男性に比べて死亡率は低いものの、約3倍に増加している。年齢別の死亡率については、中咽頭部周辺のがんは高齢になるほどより死亡率が高い傾向にある。

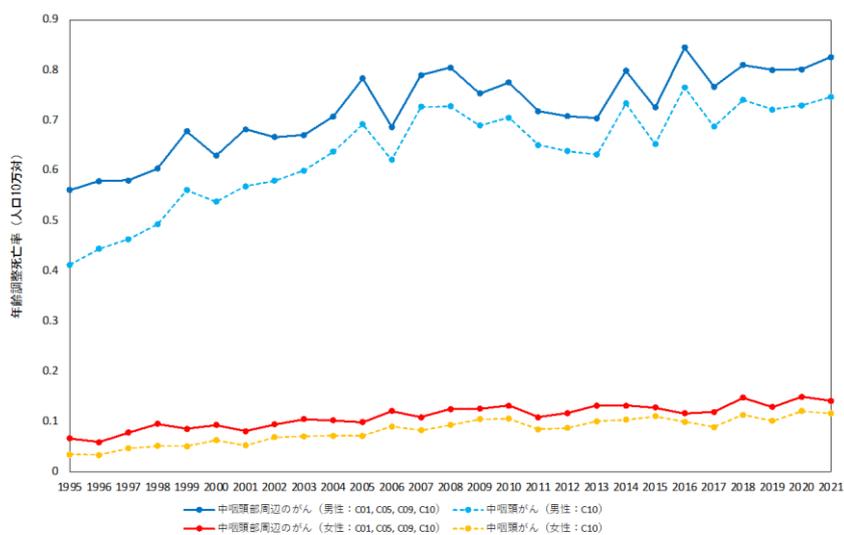
中咽頭がんの罹患率は西欧、北欧、東欧、北米、南米、オセアニア、南アジアで高い（図6）(27)。日本における罹患率、死亡率は世界的に見てやや高い水準である。

図4 年齢調整罹患率の推移（中咽頭部周辺のがん）



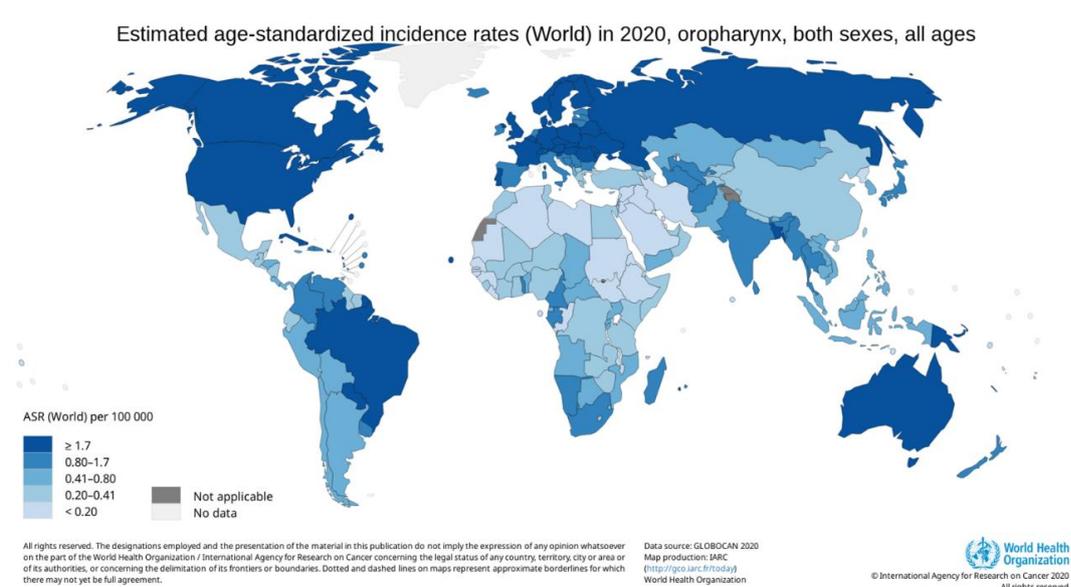
出典：厚生労働行政推進調査事業費補助金がん対策推進総合研究事業「国際比較可能ながん登録データの精度管理および他の統計を併用したがん対策への効果的活用」の研究（研究代表者：松田智大）2022年度報告書  
高精度地域実測値（山形・福井・長崎）：がん罹患年次推移データ  
（基準人口は昭和60年（1985年）モデル人口を使用）

図5 年齢調整死亡率の推移（中咽頭部周辺のがん）



出典：人口動態統計データ（基準人口は昭和60年（1985年）モデル人口を使用）

図6 年齢調整罹患率推定値の国際比較（中咽頭がん）



年齢調整は世界人口(Segei)を使用

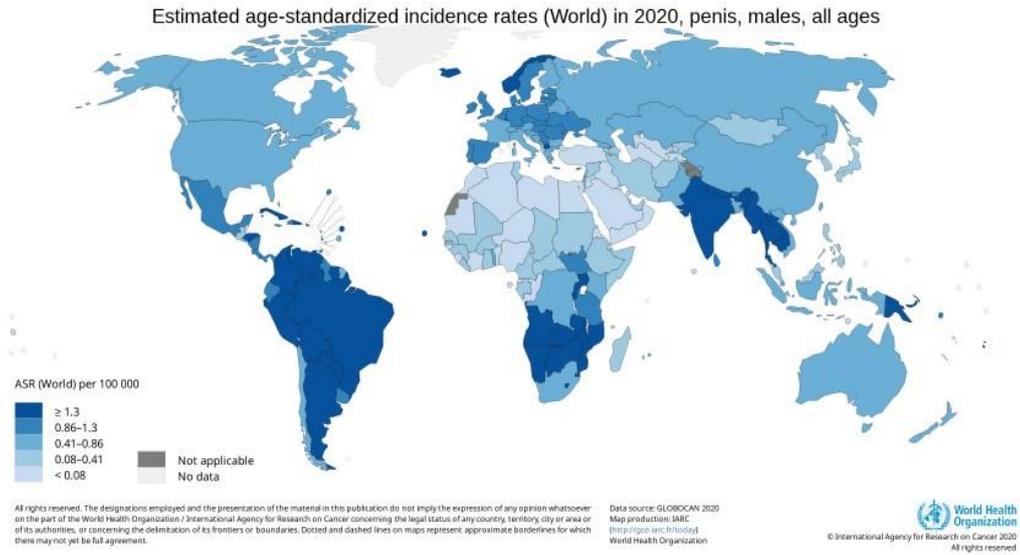
出典：GLOBOCAN 2020, International Agency for Research on Cancer, WHO (<https://gco.iarc.fr/>)

### ウ) 陰茎がん、外陰部がん、膣がん

全国がん登録（2019年）によると、陰茎がんの罹患数は510例で年齢調整罹患率は0.37例（人口10万対）、外陰部がんの罹患数は990例で年齢調整罹患率は0.60例（人口10万対）、膣がんの罹患数は371例で年齢調整罹患率は0.28例（人口10万対）であった。陰茎がん、外陰部がん、膣がんの年齢調整罹患率（地域がん登録）は、それぞれ長期的なトレンドで著明な増減の傾向は見られていない。年齢別の罹患率は、これらのがんは高齢になるほどより罹患率が高い傾向にある。2021年の死亡数は陰茎がんで176人、外陰部がんで323人、膣がんで152人となっている(26)。陰茎がん、外陰部がん、膣がんともに、1995年から2021年にかけて年齢調整死亡率はほぼ横ばいの推移で著明な増減の傾向は見られていない。年齢別ではこれらのがんは高齢になるほど死亡率が高い傾向にある。

陰茎がんの罹患率は南米、南アフリカ、東南アジアで顕著に高く、地域的な偏りが大きい。世界的にみて日本は陰茎がんの罹患率、死亡率ともに低い国である（図7）(27)。外陰部がん、膣がんの罹患率は西アフリカ、南アフリカ、南アジア、北米で高く、陰茎がんと同様に地域的な偏りが大きい。日本は膣がんの罹患率、死亡率ともに低い国である。

図7 年齢調整罹患率推定値の国際比較（陰茎がん）



年齢調整は世界人口 (Segi) を使用

出典：GLOBOCAN 2020, International Agency for Research on Cancer, WHO (<https://gco.iarc.fr/>)

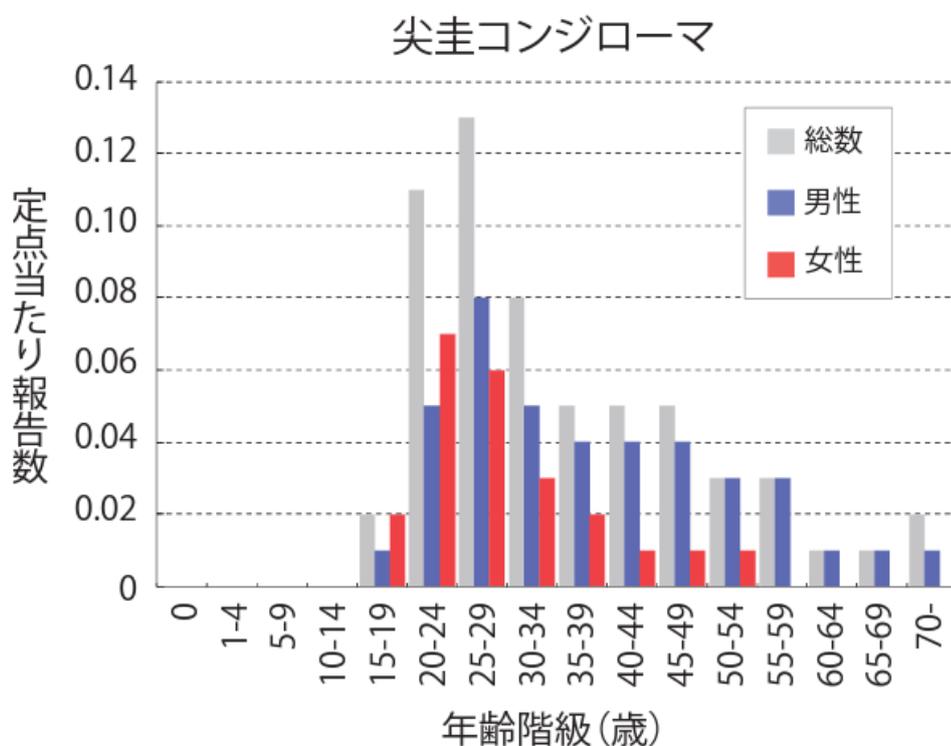
## ②尖圭コンジローマ

### ア) 国内の尖圭コンジローマ疫学状況

尖圭コンジローマは、HPV6、11 型などの感染により発症する良性の疣贅で、生殖器およびその周辺に発症する。感染症法に基づく感染症発生動向調査では5類感染症定点把握疾患に分類され、全国約1,000箇所の性感染症定点医療機関（性感染症定点）から毎月性別、年齢群別に患者数が報告されている。

2023年3月に性感染症定点から報告された尖圭コンジローマの男女別年齢群別報告数を示す。尖圭コンジローマの年齢群のピークは、男性は25歳～29歳、女性は20歳～24歳であった。（図8）

図8. 尖圭コンジローマの男女別・年齢群分布（2023年3月）（30）



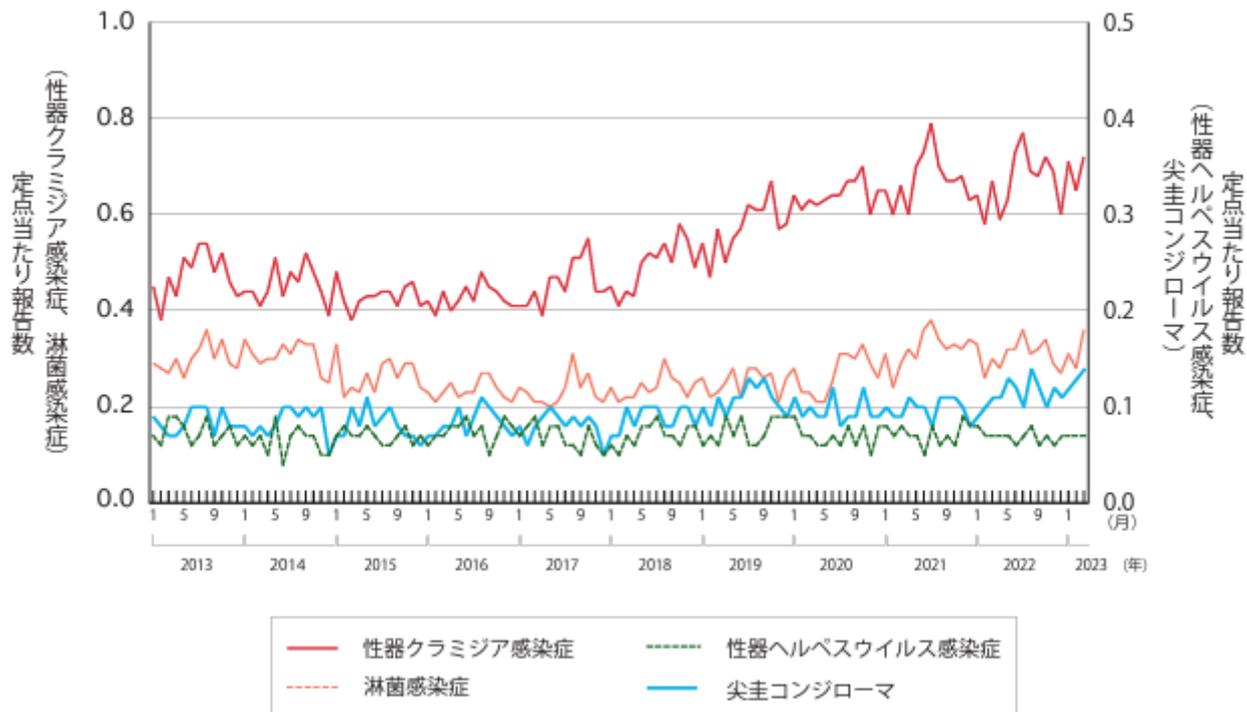
性感染症定点から報告された15歳～29歳の若年者での尖圭コンジローマの発生動向は、性器クラミジア感染症などに比較して頻度は低いものの、男性は横ばい～やや増加傾向、女性は横ばいである（図9）。また、男女とも報告数に季節性はなく、定点あたり0.5人/月前後の報告であるが、2022年後半から2023年3月まで0.5人/月～0.6人/月とやや増加しており、男性における増加が反映されている（図10）。

2015年の感染症発生動向調査と2014年9月の日本の医療機関調査で報告された全外来患者数を用いた推計によると、2015年の日本における人口10万人あたりの尖圭コンジローマの新規推定症例数は61（95%CI：29,93）であった（31）。

図9. 若年層における尖圭コンジローマの年別・月別推移 (15歳~29歳、2013年1月~2023年3月)  
(30)

(15 ~ 29歳、2013年~2023年3月)

a. 男性



b. 女性

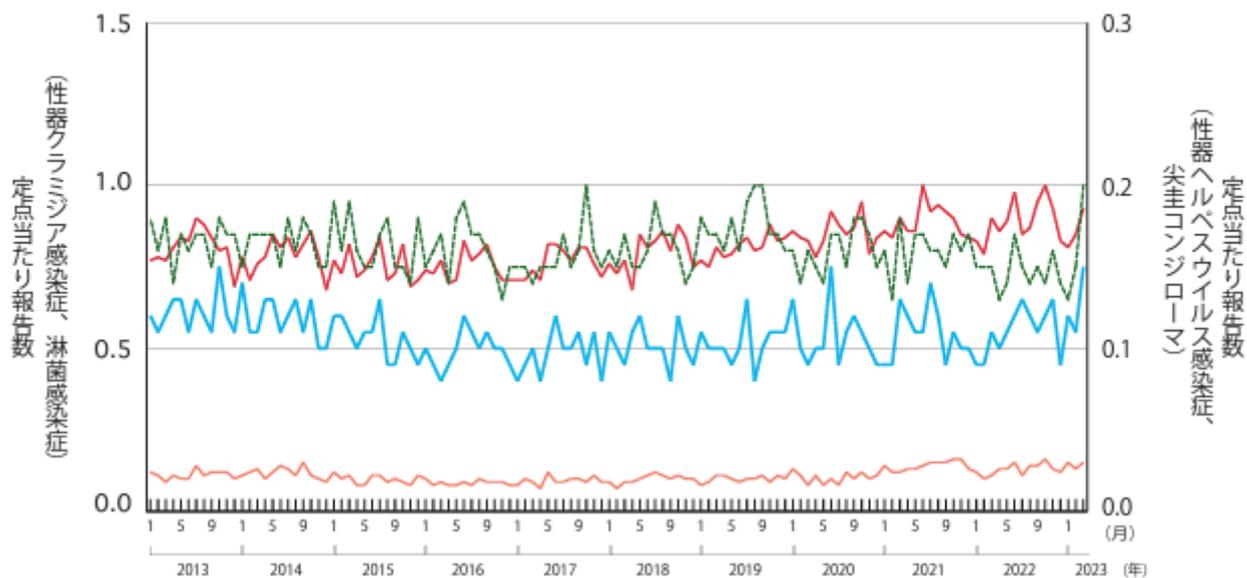
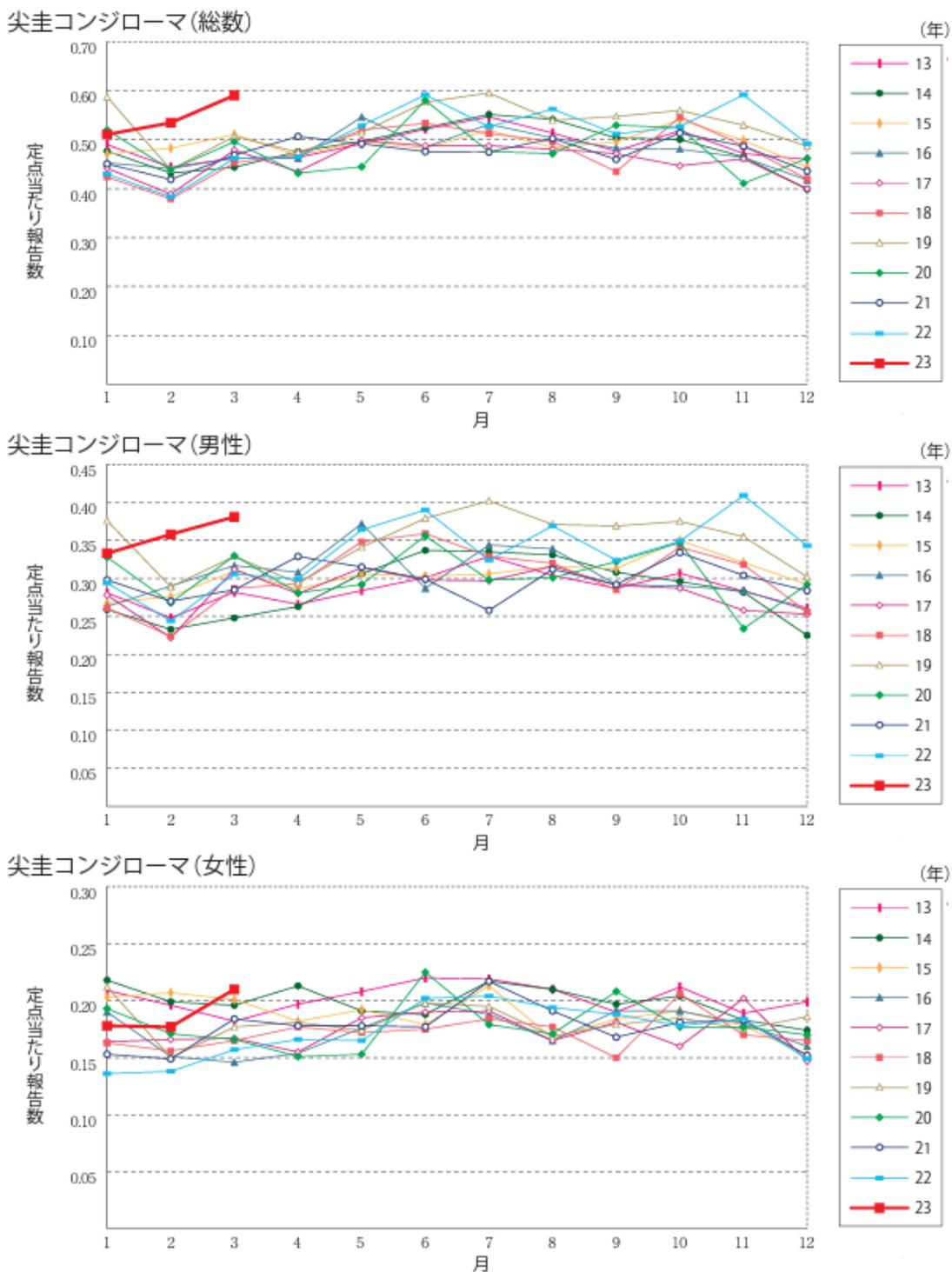


図 10. 尖圭コンジローマの年別・男女別・月別推移（2013 年 1 月～2023 年 3 月）(30)



### イ) 海外の尖圭コンジローマ疫学状況

HPV ワクチンが導入されていない中国において、山東省の定点医療機関で尖圭コンジローマと診断された全ての患者を対象に実施された調査（2019 年～2021 年）によると(32)、対象患者は 1,185 人（男性 870 人、女性 315 人）、平均年齢 34.85 歳（範囲 15～88, SD13.6）、男性 35.90 歳、女性 31.94 歳（ $p < 0.01$ ）とわずかに性差があり男性の平均年齢が高かった。性的嗜好を報告した患者の 89.1%が異性愛者で、2 人以上の性的パートナーがいる割合は女性患者（54.9%）と比較し男性患者（66.9%,  $p < .001$ ）で多

かった。HPV 遺伝子型検査を受けた 880 人において、HPV 陽性割合は 91.4%で、陽性者の 91.3%で 1 つ以上の低リスク HPV 遺伝子型が検出され、53.5%で高リスク HPV 遺伝子型が検出された。低リスク 遺伝子型のみを検出が 46.5%、低リスクと高リスク遺伝子の重複検出が 44.8%、高リスク遺伝子のみ の検出が 8.7%であった。検出された HPV 遺伝子型は多いものから HPV6 型(57.8%)、HPV11 型(37.2%)、 HPV16 型 (13.7%)、HPV42 型 (10.3%)、HPV52 型 (8.8%) であった。対象患者の 87.4%で HPV6、 11 型が検出されたが、約半数が高リスク HPV 遺伝子型にも重複感染していた。

尖圭コンジローマは感染後早期に発症することから、HPV ワクチンプログラム効果を評価するマーカ ーとして使用可能とされている。2006 年に HPV ワクチンが導入され、13 歳～17 歳の女性に一部補助金 を支給したことで HPV ワクチンカバー率が 30%までに達した女性と実質ワクチン接種者がいない (カ バー率<0.1%) 男性においてワクチン導入後の尖圭コンジローマの発生を見たスウェーデンの報告(33) によると、10 万人年あたりの発生率は、男女ともに 15 歳～19 歳の若年層で最も減少が認められた。女 性は 2008 年～2009 年には減少し始め、15 歳～19 歳の年平均変化率は 2008 年～2009 年-13.0%(95%CI: -16.8, -8.9)、2010 年～2012 年-18.6% (95%CI : -22.8, -14.1)、20 歳～24 歳も同様に減少し、2008 年～ 2009 年-8.6% (95%CI : -10.5, -6.6)、2010 年～2012 年-11.3% (95%CI : -13.5, -9.1) であった。25 歳 ～29 歳の女性は 2006 年～2012 年を通して年平均変化率は-4.2% (95%CI : -5.0, -3.4) であった。一方、 男性は女性より 1 年以上遅れて 2010 年～2012 年にかけて減少し始め、2006 年～2007 年、2008 年～ 2009 年はそれぞれ年平均変化率が 6.6% (95%CI : 2.4, 10.9)、3.9% (95%CI : 0.2, 7.8) であったが、2010 年～2012 年は-16.6% (95%CI : -21.7, -11.1) となった。

HPV vaccination Impact Study Group のシステマティックレビュー・メタアナリシスによると (34)、 主に 2 価または 4 価 HPV ワクチンを女性のみで 3 回接種している国において、HPV ワクチン接種後 5 年～8 年の追跡調査が実施された結果、肛門性器の疣贅は 15 歳～19 歳の女性で 67 % (Risk ratio(RR) : 0.33, 95%CI : 0.24, 0.46)、20 歳～24 歳の女性で 54 % (RR : 0.46, 95%CI : 0.36, 0.60)、25 歳～29 歳 の女性で 31% (RR : 0.69, 95%CI : 0.53, 0.89) 減少した。15 歳～19 歳男性の肛門性器の疣贅は 48 % (RR : 0.52, 95%CI : 0.37, 0.75) 、20 歳～24 歳の男性では 32 % (RR : 0.68, 95%CI : 0.47, 0.98) 減 少した。

## 第2章 予防接種の目的と導入により期待される効果

### 2.1 男性への接種意義

男性の HPV 関連がんとしては、肛門がん、陰茎がん、中咽頭がんがあり、主に HPV 16、18 型が関与している。現時点で日本国内では、男性への接種について 4 価 HPV ワクチンが肛門がんに対してのみ製造販売承認されている。この 4 価 HPV ワクチンは、尖圭コンジローマの主な原因である HPV6、11 型も標的としており、男性への発症予防効果が示されている(35)。一方で、男性への接種による男性の中咽頭がんなどの、肛門がん以外の HPV 関連がんに対する有効性に関する直接的な報告はなく、エビデンスは限られている。また、現時点で日本国内では、女性への接種に使用されている 9 価 HPV ワクチンについて男性への適応がない。

HPV 関連疾患が性感染症であることから、集団予防という観点については、性的区別のない(gender-neutral)接種によって女性の尖圭コンジローマの予防効果が高まるという報告があり(55)、男性への接種により女性の子宮頸がんや HPV 関連がんの予防につながる可能性がある。

また、女性の子宮頸がんの予防には HPV ワクチン接種に加え、子宮頸がん検診を行うことで予防、早期発見が可能であるが、男性の HPV 関連疾患に関して有効性の確立した検診は存在せず、肛門がんについてはワクチン接種が唯一の予防方法であり、そのほかの男性の HPV 関連疾患についても、HPV ワクチンの有効性のエビデンス蓄積が待たれる。

今後男性における中咽頭がんなどそのほかの HPV 関連がんに対する適応の拡大や、男性への接種による女性の子宮頸がんへの効果に関するエビデンスの蓄積、また国内での 9 価 HPV ワクチンの男性への適応の拡大が望まれる。

### 2.2 男性に対して現在国内で使用可能な HPV ワクチン

HPV ワクチンは、HPV の L1 タンパク質ウイルス様粒子(Virus-Like Particles : VLP)を有効成分とする非感染性のワクチンで、国内で認可されている HPV ワクチンには 3 種類ある (9 価 HPV ファクトシート 30~31 ページ参照(37))。このうち、2023 年 6 月 30 日現在、国内で男性への接種が製造販売承認されているワクチンは、4 価 HPV ワクチンのみで、任意接種扱いとなっている。

4 価 HPV ワクチンは、HPV16、18 型に加えて、尖圭コンジローマの主要な原因となる HPV6、11 型の L1VLP を含み、アジュバントとしてアルミニウム塩を使用している。

4 価 HPV ワクチンの接種対象は 9 歳以上の者で、年齢の上限は設定されていない。標準的な接種スケジュールは、2 か月あけて 2 回、初回 1 回目接種から 6 か月あけて 1 回の計 3 回行う。やむを得ず接種間隔の変更が必要な場合は、2 回目の接種は 1 回目の接種から 1 か月以上、3 回目の接種は 2 回目の接種から 3 か月以上の間隔をおいて実施する必要がある(38)。「1 か月あけて」は翌月の同じ日以降になり、同じ日がない場合は、翌月の 1 日になる。

また、海外の一部の国では 9 価 HPV ワクチンも男性へ接種されている。9 価 HPV ワクチンは HPV6、11、16、18 型に加えて、子宮頸がんから検出される HPV31、33、45、52、58 型の L1VLP を含み、アジュバントとしてアルミニウム塩を使用している。

### 第3章 有効性の観点

#### 3.1 4価 HPV ワクチンの有効性

男性における HPV6、11、16、18 の感染に起因する肛門がん（扁平上皮がん）及びその前駆病変（肛門上皮内腫瘍(AIN)グレード 1、2、3）、尖圭コンジローマの発症予防を目的としており、日本を含めた 18 か国の 16 歳～26 歳の健康な男性を対象とした無作為化二重盲検試験が実施されている(39)。陰茎/陰茎亀頭、陰囊及び会陰/肛門周囲の肛門外にあたる部位を性器周辺部とし、HPV6、11、16、18 に関連した性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、陰茎/肛門周囲/会陰部の上皮内腫瘍(PIN)及び陰茎/肛門周囲/会陰部のがん）に対する 4 価 HPV ワクチンの発症予防効果が検討された。初回接種前から 3 回目接種後 1 か月まで HPV6、11、16、18 型に未感染の集団(per-protocol population)で、4 価 HPV ワクチン接種者（1,397 人）とプラセボ接種者（1,408 人）を 3 年間観察した。HPV6、11、16、18 型に関連した性器周辺部病変に対する発症予防効果は 90.4%（95%CI：69.2, 98.1）、尖圭コンジローマに対する発症予防効果は 89.4%（95%CI：65.5, 97.9）であった。プラセボ接種群で PIN1 以上は 3 人だったのに対し、ワクチン接種群では 0 人であった。また性器周辺部での HPV6、11、16、18 型の持続感染に対する予防効果は 85.6%（95%CI：73.4, 92.9）、HPV16 型の持続感染に対する予防効果は 78.7%（95%CI：55.5, 90.9）、HPV18 型の持続感染に対する予防効果は 96.0%（95%CI：75.6, 99.9）であった。一方、登録時の HPV 感染を問わない集団(intention-to-treat population)では、持続感染に対するワクチンの有効率は、HPV16 型で 46.9%（95%CI：28.6, 60.8）、HPV18 型で 56.0%（95%CI：28.2, 73.7）であった。

この臨床試験では肛門疾患の発症頻度が高い集団として、男性と性交渉を持つ男性(mem who have sex with men：MSM)の被験者群が設定されている(3)。この被験者群の per-protocol population のワクチン接種者（299 人）とプラセボ接種者（299 人）において、HPV6、11、16、18 型に関連した肛門疾患（AIN 又は肛門がん）に対する予防効果は 77.5%（95%CI：39.6, 93.3）であった。AIN グレード 1 および 2/3 に対する予防効果は、73.0%（95%CI：16.3, 93.4）および 74.9%（95%CI：8.8, 95.4）であった。また肛門部での HPV6、11、16、18 型の持続感染に対する予防効果は 94.9%（95%CI：80.4, 99.4）であった。

血清抗体陽転(seroconversion)については、4 価 HPV ワクチンを 3 回接種後 1 か月の時点で、ほぼ全ての被験者が HPV6、11、16、18 型に対する抗体陽性を示した（表 2）(39)。10 年間にわたる長期観察の結果では、抗体陽性率は徐々に低下し、HPV18 型に対する抗体陽性率は約 40%まで低下したが、HPV6、11、16 型に対しては約 80%以上の被験者で抗体陽性が維持されていた(40)。

表 2 4 価 HPV ワクチン接種者（16 歳～26 歳の男性）の抗体陽性率

	ワクチン接種後 1 か月 (95%CI) (39)	ワクチン接種後 10 年 (95%CI) (40)
HPV6 型抗体	98.9% (98.1～99.4)	79.1% (74.7～83.2)
HPV11 型抗体	99.2% (98.4～99.6)	79.9% (75.5～83.9)
HPV16 型抗体	98.8% (97.9～99.3)	94.9% (92.2～96.9)
HPV18 型抗体	97.4% (96.3～98.2)	40.2% (35.4～45.1)

より若い年代の男性に対する 4 価 HPV ワクチンの免疫原性も報告されている。10 歳～15 歳の健康男女を対象にした臨床試験では、4 価 HPV ワクチンを 3 回接種後 1 か月の時点で、ほぼ全ての男性被験者

で HPV6、11、16、18 型に対する抗体が検出され（表 3）（41）、抗体陽性率は男女間で差は認められなかった。また 16 歳～23 歳の女性被験者と比較して、10～15 歳の男性被験者では 1.7～2.7 倍の HPV6、11、16、18 型に対する幾何平均抗体価(geometric mean titer : GMT)が検出された。別の 9 歳～15 歳の健康男女を対象とした臨床試験では、3 回接種後 1 か月の時点で、ほぼ全ての男性被験者が HPV6、11、16、18 型に対する抗体陽性を示した(42)。また 10 年間にわたる長期観察では抗体陽性率は低下し、HPV18 型に対する抗体陽性率は約 60%を示したが、HPV6、11、16 型に対する抗体陽性率は 85%以上の被験者で維持されていた(43)。

表 3 4 価 HPV ワクチン接種者（若い年代の男性）の抗体陽性率

	ワクチン接種後 1 か月 接種年齢：10 歳～15 歳 (41)	ワクチン接種後 1 か月 接種年齢：9 歳～15 歳(42)	ワクチン接種後 10 年 接種年齢：9 歳～15 歳 (95%CI) (43)
HPV6 型抗体	100%	99.8%	86.6% (80.9～91.2)
HPV11 型抗体	100%	99.8%	87.2% (81.5～91.6)
HPV16 型抗体	100%	99.5%	94.1% (89.6～97.0)
HPV18 型抗体	99.7%	99.8%	59.6% (52.2～66.7)

国内でも 16 歳～26 歳の健康男性を対象とした無作為化二重盲検試験の結果が報告されている(44)。per-protocol population の 4 価 HPV ワクチン接種者 (561 人) とプラセボ接種者 (562 人) を 3 年間観察した結果、肛門性器部の HPV6、11、16、18 型の持続感染の予防効果は 85.9% (95%CI : 52.7, 97.3) であった。HPV6、11、16、18 型に関連した肛門性器部疾患については、プラセボ接種群で 2 人 (尖圭コンジローマ、PIN) だったのに対し、ワクチン接種群では 0 人であった。

この国内臨床試験においても、4 価 HPV ワクチンの 3 回接種後 1 か月の時点で、ほぼ全ての被験者が HPV6、11、16、18 型に対する抗体陽性を示した（表 4）（44）。また 9 歳～15 歳の健康男性 (100 人) を対象とした国内臨床試験では、4 価 HPV ワクチンの 3 回接種後 1 か月の時点で、ほぼ全ての被験者で HPV6、11、16、18 型に対する抗体陽性が検出された(45)。前述の国内臨床試験(44)の 16 歳～26 歳の男性被験者と比較して、9 歳～15 歳の男性被験者では 1.3 倍～3.0 倍の HPV6、11、16、18 型に対する GMT が検出された。

表 4 4 価 HPV ワクチン接種者（国内男性）の抗体陽性率

	ワクチン接種後 1 か月 接種年齢：16 歳～26 歳 (95%CI) (44)	ワクチン接種後 1 か月 接種年齢：9 歳～15 歳 (95%CI) (45)
HPV6 型抗体	99.3% (98.0～99.9)	94.9% (88.5～98.3)
HPV11 型抗体	99.8% (98.7～100)	99.0% (94.4～100)
HPV16 型抗体	100% (99.1～100)	99.0% (94.5～100)
HPV18 型抗体	97.1% (95.1～98.5)	99.0% (94.4～100)

国内外の臨床試験の成績を総合すると、9 歳～26 歳の男性に 4 価 HPV ワクチンを 3 回接種すること

によりほぼ全ての接種者で HPV6、11、16、18 型に対する血清抗体陽転が起こり、特に 15 歳以下の若い年代で誘導される抗体価が高いことが分かる。また肛門性器部での HPV6、11、16、18 型の持続感染に対する予防効果も示されており、肛門がんおよび尖圭コンジローマを含む肛門性器部の HPV6、11、16、18 型に関連する病変を予防する効果があると推測される。

4 価 HPV ワクチン接種による口腔内での抗体応答について報告されている(46)。4 価 HPV ワクチンを 3 回接種したアメリカ、メキシコの 27 歳～45 歳の男性 (150 人) を対象として、3 回接種後 1 か月の時点での口腔内検体 (口腔洗浄液、Merocel スポンジ) に含まれる HPV16、18 型抗体価が測定された。血清では全ての被験者が HPV16、18 型抗体陽性を示したのに対して、口腔内洗浄液検体では HPV16 型 (93.2%)、HPV18 型 (72.1%)、スポンジ検体では HPV16 型 (95.7%)、HPV18 型 (65.5%) の抗体陽性率を示した。血清中と比べて口腔内の抗体価は約 500 倍低いレベルだったが、両者は高い相関性を示した。一方、接種後 18 及び 24 か月の時点では口腔内検体での抗体価は減少し、24 か月後の抗体陽性率は HPV16 型で 29.6%、HPV18 型で 4.6%であった(47)。

なお HPV ワクチンが口腔・咽頭内での HPV 感染を防ぐことで、実際にこれらの部位のがんに対する予防効果を示すかは臨床試験では明らかにされていない。アメリカでは子宮頸部や生殖器の病変に対する予防効果をもとに、中咽頭がんや頭頸部がんの予防が適応として accelerated approval の形で承認されている。

### 3.2 9 価 HPV ワクチンの有効性

9 価 HPV ワクチンの男性での免疫原性を調べる臨床試験が行われており、欧米・アジア・中南米などの 17 か国で行われた第三相非無作為化臨床試験では 9 価 HPV ワクチン接種者での抗体応答が男女間で比較解析された(48)。9 価 HPV ワクチンを 16 歳～26 歳の健康な男女に 3 回接種後 1 か月の時点で、男性での各 HPV 型に対する GMT と抗体陽性率は女性と比較して同等かそれ以上であり、9 価 HPV ワクチンの免疫原性について男性での非劣性が示された (表 5)。

表 5 9 価 HPV ワクチン接種後の抗体価と抗体陽性率(48)

	男性 (1103 人)			女性 (1099 人)		
	n	GMT (mMU/mL)	抗体陽性率 (%)	n	GMT (mMU/mL)	抗体陽性率 (%)
HPV6 型	847	782.0	99.6	708	703.9	99.6
HPV11 型	851	616.7	100.0	712	564.9	99.9
HPV16 型	899	3346.0	100.0	781	2788.3	99.9
HPV18 型	906	808.2	99.9	831	679.8	99.8
HPV31 型	908	708.5	100.0	826	570.1	100
HPV33 型	901	384.8	100.0	853	322.0	99.9
HPV45 型	909	235.6	99.8	871	185.7	99.5
HPV52 型	907	386.8	100.0	849	335.2	99.8

HPV58 型	897	509.8	100.0	839	409.3	99.8
---------	-----	-------	-------	-----	-------	------

ベルギー・ドイツ・オランダで行われた第三相無作為化臨床試験では、男性での9価 HPV ワクチンの免疫原性が4価 HPV ワクチンと比較解析されている(105)。16歳～26歳の健康男性に4価または9価 HPV ワクチンを3回接種後1か月の時点での GMT と抗体陽性率が調べられた。9価 HPV ワクチンは4価 HPV ワクチンでは検出されない HPV31、33、45、52、58 型に対する免疫応答を誘導した(表6)。また9価 HPV ワクチン接種者は HPV6、11、16、18 型に対しても、4価 HPV ワクチン接種者と同等の免疫応答を示した。

表6 9価または4価 HPV ワクチン接種後の抗体価と抗体陽性率(105)

	9価 HPV ワクチン			4価 HPV ワクチン		
	N	GMT (mMU/mL)	抗体陽性率 (%)	n	GMT (mMU/mL)	抗体陽性率 (%)
HPV6 型	228	758.3	98.2	226	618.4	98.7
HPV11 型	228	681.7	100.0	226	769.1	100
HPV16 型	234	3924.1	100.0	237	3787.9	100
HPV18 型	234	884.3	99.6	236	790.9	99.6
HPV31 型	234	794.4	100.0	237	14.8	61.6
HPV33 型	236	460.5	100.0	236	3.4	16.9
HPV45 型	232	262.9	100.0	236	2.5	9.3
HPV52 型	235	430.7	100.0	236	1.9	2.5
HPV58 型	232	691.0	100.0	233	5.7	36.1

欧米・アジア・中南米などの17か国で行われた第三相無作為化臨床試験では、9価 HPV ワクチンを3回接種した9歳～15歳の男女での GMT と抗体陽性率が追跡調査され、初回接種から約8年後までの中間解析結果が報告されている(50, 51, 52, 53)。各 HPV 型に対する GMT は、初回接種から7か月後にピークに達し、12か月後まで急激に減少した後、24か月後から徐々に減少した(図11)。また90か月後においても93%以上の被験者がすべての HPV 型に対して抗体陽性を示した。さらに9歳～15歳の男女に接種後の GMT は、16歳～26歳の女性に接種後の GMT よりも高い傾向が認められ(図11、表7)、免疫応答における9歳～15歳の男女での非劣性が示された。9歳～15歳の男女に接種して90か月後の各 HPV 型に対する GMT は、16歳～26歳の女性に接種して60か月後の GMT と同等かそれ以上であった。16歳～26歳の女性に接種後60か月時点での有効性がすでに示されていることから、9価 HPV ワクチンを9歳～15歳の男女に接種して少なくとも約8年間は高い感染予防効果を発揮するのに十分な抗体価が維持されることが予想される。

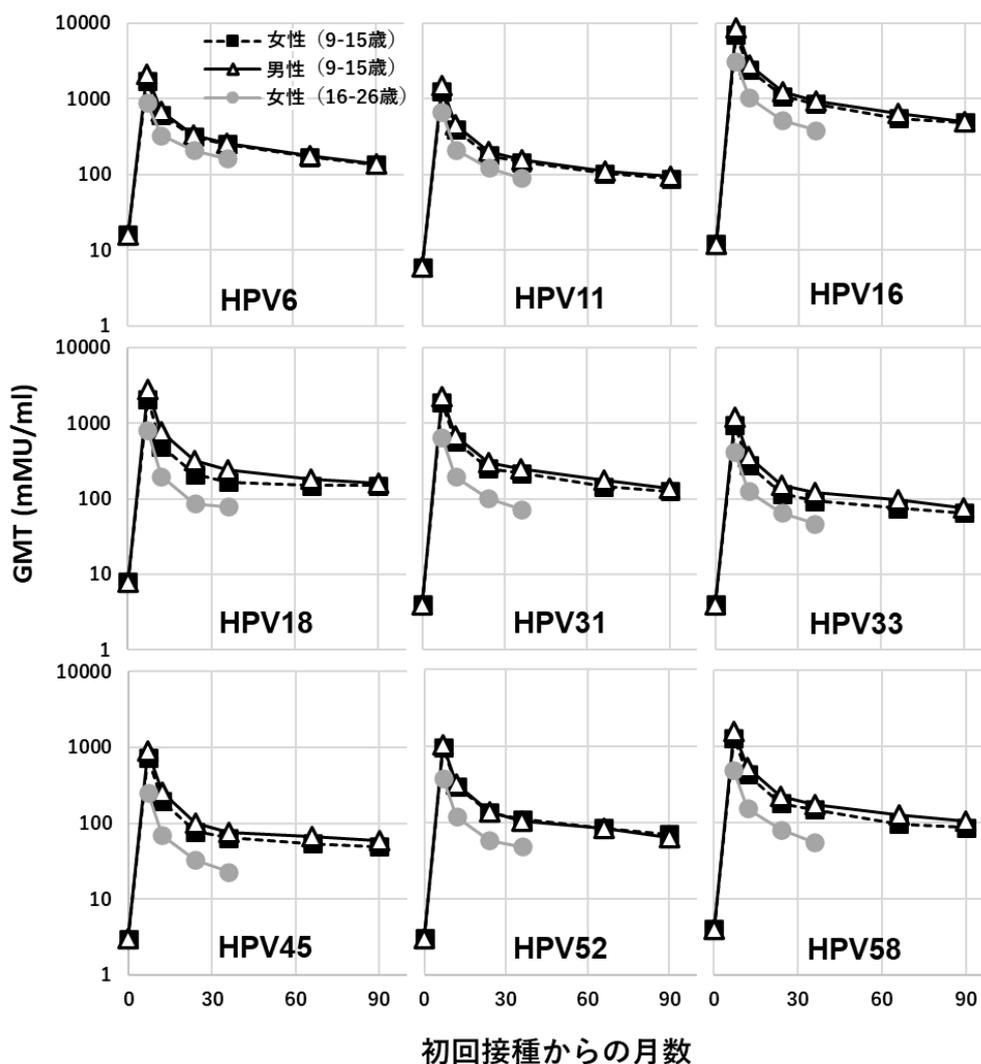


図 11. 9 歳～15 歳の男性、女性および 16 歳～26 歳の女性での 9 価 HPV ワクチン接種後の抗体価の推移 (51,105) (一部改変)

表 7 9 価 HPV ワクチン接種後の抗体価と抗体陽性率 (50)

	男児 (9～15 歳)			女兒 (9～15 歳)			女性 (6～26 歳)		
	n	GMT (mMU/mL)	抗体陽性率 (%)	n	GMT (mMU/mL)	抗体陽性率 (%)	n	GMT (mMU/mL)	抗体陽性率 (%)
HPV 6 型	559	2084.7	99.8	517	1715.4	99.8	328	900.8	99.7
HPV 11 型	559	1487.1	100.0	517	1295.1	100.0	332	706.6	100.0

HPV 16 型	569	8628.9	100.0	529	6979.8	100.0	329	3522.6	100.0
HPV 18 型	567	2822.8	100.0	531	2153.7	99.8	345	882.7	99.7
HPV 31 型	564	2221.2	100.0	522	1891.6	100.0	340	753.9	99.7
HPV 33 型	567	1198.7	100.0	534	980.4	100.0	354	466.8	99.7
HPV 45 型	570	907.0	100.0	534	714.4	99.8	368	272.2	99.5
HPV 52 型	568	1037.8	100.0	533	932.9	100.0	337	419.6	99.7
HPV 58 型	566	1567.7	100.0	531	1286.7	100.0	332	590.5	100.0

この臨床試験では9歳～15歳の男性(301人)を被験者として、9価HPVワクチンの予防効果も評価されており、上記の予想を支持する結果が得られている(52)。初回接種から約8年後の時点で、ワクチンに含まれるHPV型に起因する生殖器の尖圭コンジローマおよびPINは観察されていない。またワクチンに含まれるHPV型による持続感染(6か月間隔で同じ型のHPV DNAが検出)の発生率は37.3(95%CI: 7.7, 109.1)/10,000人年であり、これは、男性および女性を対象とした4価HPVワクチンおよび女性を対象とした9価HPVワクチンの臨床試験結果から期待される範囲内であった。これに対し、ワクチンに含まれない型(HPV35、39、51、56、59型)による持続感染の発生率は270.7(95%CI: 165.3, 418.0)/10,000人年であり、9価HPVワクチンによる型特異的な感染予防効果が示唆された。これらの結果から、9価HPVワクチンを9歳～15歳の男性に接種した場合、少なくとも約8年は感染予防効果が持続すると考えられる。

### 3.3 男性接種のインパクト

若年男性におけるHPVワクチン導入後6年の時点でのHPV感染率の変化が、アメリカから報告されている(54)。14歳～26歳の男性(男性、女性、もしくは両方との性的接触あり)を対象に、2013年～2014年に400人、2016年～2017年に347人が試験に組み込まれ、陰茎、陰囊、肛門のHPV感染が調査された。4価HPVワクチンの接種歴を持つ男性の割合は、2013/2014年から2016/2017年にかけて23%から44%に増加し、ワクチン型(HPV6、11、16、18型)の感染は全ての男性被験者で31%(Odds Ratio[OR]: 0.62, 95%CI: 0.44, 0.88)、ワクチン非接種の男性被験者で36%(OR: 0.56, 95%CI: 0.34, 0.86)減少した。一方、ワクチン接種を受けた男性被験者においても21%減少したが、有意差は無かった。これらの結果は、男性でのHPVワクチン接種の有効性と集団免疫効果を示している。

オーストラリアでは2007年から女性に対するHPVワクチン接種が実施され、2013年には若い男性も含めた性的区別のない(gender-neutral)接種プログラムが開始された。三つの期間(ワクチン導入前、女性のみ接種期間、男女双方への接種期間)を比較することで、尖圭コンジローマに対するワクチン効果が検討されている(55)。2004年～2018年のオーストラリア国内サーベイランスデータ(男性: 121,038人、女性: 116,341人)が解析され、ワクチン接種プログラム導入前と比べて、導入後の全期間において尖圭コンジローマの診断は、全ての女性で58%(Prevalence Ratio [PR]: 0.42、95%信頼区間: 0.40～

0.44)、全ての男性で 45% (PR : 0.55, 95%CI : 0.53, 0.57) 減少した。最大の減少効果は若い世代で観察され、年齢の増加とともに減少幅は小さくなった (15 歳~20 歳、21 歳~25 歳、26 歳~30 歳、31 歳~35 歳、36 歳以上の女性で、それぞれ 80%、72%、61%、41%、16%の減少。15 歳~20 歳、21 歳~25 歳、26 歳~30 歳、31 歳~35 歳、36 歳以上の男性で、それぞれ 70%、61%、49%、37%、29%の減少)。またワクチン導入前と比較して、女性のみの接種期間では尖圭コンジローマの診断が、全ての女性で 42% (PR : 0.58, 95%CI : 0.55, 0.62)、15 歳~20 歳の女性で 68% (PR : 0.32, 95%CI : 0.28, 0.36)、全ての男性で 26% (PR : 0.74, 95%CI : 0.71, 0.77)、15 歳~20 歳の男性で 49% (PR : 0.51, 95%CI : 0.43, 0.61) 減少した。さらに男女双方への接種期間ではワクチン導入前と比較して全ての女性で 75% (PR : 0.25, 95%CI : 0.23, 0.27)、15 歳~20 歳の女性で 93% (PR : 0.07, 95%CI : 0.06, 0.09)、全ての年齢の男性で 63% (PR : 0.37, 95%CI : 0.35, 0.39)、15~20 歳の男性で 89% (PR : 0.11, 95%CI : 0.08, 0.15) の更なる大幅な減少が観察された。これらの結果は、4 価 HPV ワクチンの男性接種により、女性の尖圭コンジローマの予防効果が高まるという集団免疫効果を示唆している。

また MSM での HPV 感染率を調べることで、オーストラリアでの若年男性に対する 4 価 HPV ワクチン接種プログラムの効果が報告されている(36)。2013 年の男性接種プログラム開始前後 (各々 200 人) の 16 歳~20 歳の MSM が試験に組み込まれ、肛門/陰茎/口腔内の HPV 感染が調査された。4 価 HPV ワクチンで予防可能な HPV 型 (HPV6、11、16、18 型) の肛門での感染率は、ワクチン導入後のほうが導入前の被験者よりも 76%低く (PR : 0.24, 95%CI : 0.14, 0.42)、これは主に HPV6 型の感染減少に起因していた。またワクチン導入後の被験者では導入前と比べて、肛門での HPV16、18 型感染率で 69% (PR : 0.31, 95%CI : 0.14, 0.68) の減少が認められた。陰茎での HPV6、11、16、18 型の感染率も、ワクチン導入後のほうが導入前の被験者よりも 52% (PR : 0.48, 95%CI : 0.24, 0.97) 低く、これは HPV6、11 型の感染減少に起因していた。口腔内における HPV6、11、16、18 型の感染率もワクチン導入後のほうが導入前の被験者よりも 90% (PR : 0.10, 95%CI : 0.01, 0.97) 低く、ワクチン導入後の被験者では口腔内の HPV6、11 型の検出例はなかった。ワクチン接種が確認された男性被験者をワクチン導入前後で比較すると、肛門で 91% (PR : 0.09, 95%CI : 0.03~0.25)、陰茎で 82% (PR : 0.18, 95%CI : 0.05, 0.59)、HPV6、11、16、18 型の感染が減少したが、口腔内 (PR : 0.17, 95%CI : 0.03, 1.08) では減少は有意でなかった。

口腔内での HPV 感染に対する 4 価 HPV ワクチンの人口レベルでの効果が、アメリカから報告されている(56)。2011 年~2014 年に全米から収集された 18 歳~33 歳の男女 (2,627 人) の口腔内検体が調査され、HPV ワクチン接種歴の有無で HPV6、11、16、18 型の検出率が比較解析された。ワクチン接種率は全体で 18.3% (女性:29.2%、男性:6.9%) であった。ワクチン接種から平均 4.1 年後の時点で、HPV6、11、16、18 型の口腔内の検出率は非接種者 (1.61%) と比べて接種者 (0.11%) で有意に低く、88.2% (95%CI : 5.7%, 98.5%) 減少した。特に男性の接種者 (0.0%) では非接種者 (2.13%) と比べて有意に低かった。一方、ワクチンに含まれない HPV 型については、接種者と非接種者の間で検出率に有意な差は見られなかった。またアメリカでの実際のワクチン接種率をもとに、HPV6、11、16、18 型の口腔内感染への人口レベルでの効果が解析され、全体で 17.0% (女性 25.0%、男性 6.9%) の感染予防効果が推定された。

またアメリカの 2009 年~2014 年の国民健康保健調査データを用いて、口腔内の HPV 感染に対する 4 価 HPV ワクチンの効果が検討されている(57)。18 歳~30 歳の男女 (3040 人) の口腔内での HPV6、11、16、18 型及び高/低リスク型 HPV の検出率が、ワクチン接種歴の有無で比較解析された。全体での

ワクチン接種率は 22%で、何らかの HPV の検出率は 5.6%であった。ワクチン接種者 (1.99%) では非接種者 (3.52%) と比べて有意に低い高リスク型 HPV の検出率を示した。この効果は HPV16 型について顕著で、接種者 (0.09%) では非接種者 (0.84%) と比べて有意に低い HPV16 型検出率を示した。一方、ほかの高/低リスク型 HPV については、検出率の有意な差は認められなかった。

アメリカの 13 歳~21 歳の女性 (1,289 人) を対象とした縦断的コホート研究では、口腔洗浄液検体の 6.2% (95%CI : 4.9%, 7.6%) から何らかの HPV DNA が検出され、HPV6、11、16、18 型の検出率はワクチンを少なくとも 1 回接種した者では未接種者より有意に低かった (OR : 0.20, 95%CI : 0.04, 0.998) (58)。

イギリスからは咽頭内の HPV 感染に対する HPV ワクチンの効果が報告されている(59)。12 歳~24 歳の女性において、ワクチン接種者 (0.5%) は非接種者 (5.6%) と比べて有意に低い咽頭内の HPV16 型検出率を示した。イギリスでは 2 価及び 4 価 HPV ワクチンを用いた女性のための接種プログラムが実施されているが、ワクチンを接種していない男性 (0%) でもワクチン接種した女性 (0.5%) と同等の HPV16 型検出率を示し、その検出率はワクチン未接種の女性 (5.6%) よりも低かった。女性のための接種により男性の HPV16 型感染も減少するという、集団免疫効果を示していると考えられる。

## 第4章 安全性の観点

### 4.1 4価HPVワクチンの安全性

本項では4価HPVワクチンの男性接種における安全性の知見を示す。

#### ① 16歳～25歳の男性を対象とした無作為化二重盲検比較試験（海外、2011年）

Giulianoらにより、4価HPVワクチンの有効性と安全性が報告されている(39)。2004年9月3日～2008年8月29日の期間に、16歳から26歳の健康な男性4,065例を対象とし、プラセボ群を対照とした無作為化二重盲検比較試験が行われた。用法・用量はワクチンまたはプラセボを0、2、6か月の計3回、0.5mlを筋肉内接種した。安全性評価ではワクチン群2,020例、プラセボ群2,029例が評価された。ワクチン群の69.2%、プラセボ群の64.2%に一つ以上の有害事象が報告され、これらの大部分が接種に関連するものであり、ワクチン群で多く見られた（表8）。接種後5日以内の37.8度以上の口腔内温度の上昇は、ワクチン群で6.0%、プラセボ群では5.8%で報告された（P=0.82）。接種部位の疼痛はワクチン群において多かったが、疼痛が重篤と報告された症例はワクチン群で1.3%、プラセボ群1.0%と少数であった。全身症状については、ワクチン群で14.1%、プラセボ群14.6%で報告されているが、ワクチンに関連する重篤な有害事象は報告されていない（表9）。

表8 有害事象の概要

有害事象	ワクチン群；例（%）	プラセボ群；例（%）	リスク差（95%CI）	P値
対象者数	2,020	2,029		
追跡可能者数	1,945	1,950		
全研究期間における有害事象発生数				
なし	599（30.8）	698（35.8）		
一つ以上の有害事象あり	1,346（69.2）	1,252（64.2）	5.0（2.0 - 8.0）	<0.001
接種部位	1,169（60.1）	1,047（53.7）	6.4（3.3 - 9.5）	<0.001
全身	616（31.7）	622（31.9）	-0.2（-3.2 - 2.7）	0.88
ワクチン関連事象*	1,242（63.9）	1,134（58.2）	5.7（2.6 - 8.8）	<0.001
接種部位	1,169（60.1）	1,046（53.6）	6.5（3.3 - 9.6）	<0.001
全身	274（14.1）	284（14.6）	-0.5（-2.7 - 1.7）	0.67
重篤な有害事象	8（0.4）	11（0.6）	-0.2（-0.7 - 0.3）	0.49
重篤なワクチン関連有害事象	0	0	0.0（-0.2 - 0.2）	1.00
死亡	3（0.2）	10（0.5）	-0.4（-0.8 - 0.01）	0.052
接種後15日以内の有害事象発生数				
なし	600（30.8）	706（36.2）		
一事例以上	1,345（69.2）	1,244（63.8）	5.4（2.4 - 8.3）	<0.001
接種部位	1,169（60.1）	1,047（53.7）	6.4（3.3 - 9.5）	<0.001
全身	615（31.6）	613（31.4）	0.2（-2.7 - 3.1）	0.90
ワクチン関連事象*	1,242（63.9）	1,134（58.2）	5.7（2.6 - 8.8）	<0.001
接種部位	1,169（60.1）	1,046（53.6）	6.5（3.3 - 9.6）	<0.001
全身	274（14.1）	284（14.6）	-0.5（-2.7 - 1.7）	0.67
重篤な有害事象	5（0.3）	1（0.1）	0.2（-0.1 - 0.6）	0.10
重篤なワクチン関連有害事象	0	0	0（-0.2 - 0.2）	1.00
死亡	0	0	0（-0.2 - 0.2）	1.00

\*ワクチン関連事象は研究者によりワクチンと関連があるとされた事象

\*\*ワクチン群の重篤な有害事象は虫垂炎、蜂窩織炎、非心原性胸痛、過敏症（ピーナッツアレルギー）、水痘関連痙攣、交通事故（2例、死亡例）、銃創（死亡）。プラセボ群における重篤な有害事象は、交通事故に関連する外傷、死亡例として銃創（3例）、薬剤過剰内服（2例）、自殺（2例）、交通事故（1例）、薬物中毒（1例）、心筋梗塞（1例）。

表9 全身・接種部位に関連する有害事象の詳細

有害事象	ワクチン群				プラセボ群			
	全有害事象		接種に関連する有害事象		全有害事象		接種に関連する有害事象	
	n	%	n	%	n	%	N	%
対象者数	2,020				2,020			
追跡可能者数	1,945				1,950			
接種部位関連*	1,166	59.9			1,046	53.6		
紅斑	304	15.6			275	14.1		
疼痛**	1113	57.2			991	50.8		
搔痒	22	1.1			24	1.2		
腫脹	219	11.3			187	9.6		
全身†	615	31.6	274	14.1	613	31.4	284	14.6
消化管疾患	125	6.4	35	1.8	120	6.2	33	1.7
腹痛（上部）	19	1.0	5	0.3	23	1.2	7	0.4
下痢	40	2.1	10	0.5	36	1.8	13	0.7
嘔気	27	1.4	16	0.8	16	0.8	7	0.4
一般症状	160	8.2	109	5.6	169	8.7	122	6.3
倦怠感	13	0.7	6	0.3	19	1.0	15	0.8
発熱	118	6.1	91	4.7	125	6.4	98	5.0
感染症	182	9.4	18	0.9	187	9.6	20	1.0
インフルエンザ	42	2.2	9	0.5	44	2.3	7	0.4
鼻咽頭炎	44	2.3	3	0.2	50	2.6	5	0.3
咽頭炎	22	1.1	1	0.0	20	1.0	0	0.0
上気道炎	27	1.4	3	0.2	20	1.0	4	0.2
外傷、中毒、合併症	30	1.5	0	0.0	24	1.2	0	0.0
筋骨系疾患	61	3.1	21	1.1	50	2.6	15	0.8
神経系合併症	207	10.6	121	6.2	231	11.8	138	7.1
めまい	19	1.0	12	0.6	218	0.9	14	0.7
頭痛	179	9.2	107	5.5	207	10.6	119	6.1
呼吸器疾患	70	3.6	25	1.3	68	3.5	8	0.4
咽喉頭痛	38	2.0	14	0.7	37	1.9	2	0.1
皮膚・皮下疾患	26	1.3	10	0.5	31	1.6	14	0.7

\*接種1日～5日目、接種部位の有害事象は全てワクチン関連と考えられた。

\*\*ワクチン群とプラセボ群においてP値=0.001

†接種1日～15日目

‡研究者により、ワクチンに関連するとされた事象

## ②16歳～26歳の男性を対象とした無作為化二重盲検比較試験（国内、2019年）

国内では三嶋らより、16歳～26歳の健康な男性を対象に、国内の24の施設にて、4価HPVワクチン群とプラセボ群（アジュバントのみ）を対象とした無作為化二重盲検比較試験が報告された(44)。研究期間は2016年6月より開始された。用法・用量はワクチンまたはプラセボを0、2、6か月の計3回、0.5mlを筋肉内接種し、安全性評価は接種1回目から36か月が追跡され、1,113例（ワクチン群554例、プラセボ群559例）が評価された（表10）。

有害事象、ワクチン関連の有害事象は、ワクチン群とプラセボ群で概ね同等であった。いずれかの回のワクチン接種 15 日以内の有害事象およびワクチン関連の有害事象は、ワクチン群で 63.9% (354 例) 及び 60.8% (337 例)、プラセボ群で 59.6% (330 例) 及び 55.1% (308 例) で報告され、最も多かったのは接種部位の疼痛、紅斑、腫脹であった。

接種部位の疼痛と腫脹はプラセボ群と比較してワクチン群で多く報告された。全身の有害事象はワクチン群で 14.4%、プラセボ群で 15.4%に報告され、そのうちワクチン関連のものはそれぞれ 3.4%と 5%であった。最も多く見られたワクチン関連の全身の有害事象は発熱（ワクチン群：1.4%、プラセボ群：1.6%）、頭痛（ワクチン群：0.4%、プラセボ群：1.3%）であり、接種後 15 日以内に重篤な有害事象は報告されなかった。

プラセボ群で 3 回目投与 440 日目に死亡（自殺）が 1 例報告されたが、ワクチンとは関連はないとされた。また、接種後 15 日以内に 3 例（全てプラセボ群）が有害事象によりワクチン接種を中止しているが、それぞれ気管支痙攣、気管支炎、注射部位のびらんであり、ワクチンに関連するものとされた。

表 10 接種後 1 日～15 日の有害事象

n (%)	ワクチン群 554 例	プラセボ群 559 例
全ての有害事象	354 (63.9)	335 (59.9)
接種部位	331 (59.7)	309 (55.3)
全身	80 (14.4)	86 (15.4)
ワクチン関連事象	337 (60.8)	316 (56.5)
接種部位	330 (59.6)	308 (55.1)
全身	19 (3.4)	28 (5.0)
重篤な有害事象	0	0
死亡	0	0
有害事象による中止	0	3 (0.5)
ワクチンに関連する有害事象による中止	0	3 (0.5)
ワクチンに関連する一般的な有害事象		
接種部位の疼痛*	303 (54.7)	271 (48.5)
接種部位の紅斑*	136 (24.7)	121 (21.6)
接種部位の腫脹*	118 (21.3)	81 (14.5)
接種部位の掻痒*	6 (1.1)	4 (0.7)
発熱 (37.5 度以上)	8 (1.4)	9 (1.6)
頭痛	2 (0.4)	7 (1.3)

\*いずれかの接種の接種後 1 日～5 日

### ③9 歳～15 歳の男性を対象とした非盲検試験（国内、2019 年）

9 歳～15 歳の日本人男性を対象とした 4 価 HPV ワクチンの免疫原性及び忍容性における非ランダム化、非盲検、単群試験が国内の 4 施設で実施され、村田らより報告された(45)。

研究期間は 2015 年 9 月に開始され、100 例について安全性が評価された。用法・用量はワクチンを 0、2、6 か月の計 3 回、0.5 ml を筋肉内接種し、安全性は、1 回目接種から 30 か月後までの有害事象が収集された。安全性については、参加者の 70% (70 例) がいずれかのワクチン接種後の 1 日～15 日目に有害事象を報告した (表 11)。注射部位の有害事象は参加者の 64% (64 例) で報告され、全てがワクチンに関連するとされた。最も多い接種部位の有害事象は疼痛 57% (57 例)、腫脹 34% (34 例)、紅斑

31% (31 例) であった。全身性の有害事象は 3% (3 例) で報告され、全て軽度の発熱で接種後 2 日以内に消退した。接種部位の紅斑や腫脹の多くは 0 インチ～2 インチであり、そのほかの有害事象の多くは軽度であった。接種後 1 日目から 7 か月目において、死亡、重篤な有害事象、接種中止に至った有害事象は報告されなかった (表 12)。また、全ての有害事象が消退し、消退までの期間は多くが 2 週間以内であった。

表 11 接種後 1 日～15 日の有害事象

有害事象	n (%)
一つ以上の非重篤な有害事象	70 (70.0)
接種部位関連の有害事象	64 (64.0)
疼痛*	57 (57.0)
腫脹	34 (34.0)
紅斑	31 (31.0)
掻痒	5 (5.0)
硬結	2 (2.0)
全身の有害事象 (接種部位とは関連しない)	21 (21.0)
ウイルス性の上気道炎	9 (9.0)
発熱	6 (6.0)
頭痛	2 (2.0)
インフルエンザ	2 (2.0)
消化不良	1 (1.0)
胃腸炎	1 (1.0)
マイコプラズマ気管支炎	1 (1.0)
打撲	1 (1.0)
靭帯損傷	1 (1.0)
鼻詰まり	1 (1.0)
咽頭痛	1 (1.0)
瘡瘡	1 (1.0)
ワクチン関連の有害事象**	64 (64.0)
接種部位	64 (64.0)
全身性の有害事象 (接種部位とは関連しない)	3 (3.0)
発熱	3 (3.0)
重篤な有害事象	1 (1.0)
死亡	1 (1.0)
有害事象による接種中止	1 (1.0)

\*1 例で疼痛の程度が重篤とされた

\*\*ワクチンに関連があるかは研究者により決定された。

表 12 接種部位の有害事象 (接種後 1 日～5 日) 及びワクチン関連有害事象 (接種後 1 日～15 日)

有害事象	n (%)
全ての接種部位有害事象	57 (57.0)
軽度	45 (45.0)
中等度	11 (11.0)
重度	1 (1.0)
疼痛	57 (57.0)
軽度	46 (46.0)
中等度	10 (10.0)
重度	1 (1.0)

搔痒	5 (5.0)
軽度	3 (3.0)
中等度	2 (2.0)
重度	0 (0.0)
硬結	2 (2.0)
軽度	2 (2.0)
中等度	0 (0.0)
重度	0 (0.0)
紅斑 (最大経、インチ)	
合計	31 (31.0)
0～1	25 (25.0)
1～2	5 (5.0)
2～3	1 (1.0)
腫脹 (最大経、インチ)	
合計	34 (34.0)
0～1	27 (27.0)
1～2	3 (3.0)
2～3	4 (4.0)
ワクチン関連の全有害事象	3 (3.0)
発熱	3 (3.0)
軽度	3 (3.0)
中等度	0 (0.0)
重度	0 (0.0)

\*ワクチン接種後1日～5日に発生した接種部位の腫脹及び紅斑は含まれない。

前述の4価HPVワクチンの国際多施設共同二重盲検プラセボ対照試験の参加者の男性(16歳～26歳)において(39)、長期フォローアップ試験の結果が報告されている(40)。試験において、4価HPVワクチンを1回以上接種した参加者は早期接種群として、プラセボを接種した参加者は試験終了時に3回の4価HPVワクチン接種が提供されており、1回以上の接種が行われた場合はキャッチアップ接種群として、長期フォローアップ試験への登録を可能とした。1,803例が登録され、そのうち936例が早期接種群(3回接種後の追跡期間の中央値:9.5年)、867例がキャッチアップ接種群(3回接種後の追跡期間の中央値:4.7年)について評価が行われ、ワクチンに関連すると研究者に評価された死亡と重篤な有害事象の報告はなかった。

また、9歳～15歳の男性及び女性を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照試験の10年間の長期フォローアップ試験も報告されている(43)。前述の試験と同様に1,245例(早期接種群821例、キャッチアップ接種群424例)が登録され、803例(早期接種群528例、キャッチアップ接種群275例)が10年間のフォローを終了した。フォローの期間の中央値は早期接種群で9.9年、キャッチアップ接種群で7.4年であった。本研究は8年間のフォローアップ時点でも報告されており、重篤な有害事象は3例報告された。3例は、早期接種群において交通事故による死亡例と強直間大運動の症例が、キャッチアップ接種群において第7神経麻痺の症例(ワクチンとの因果関係が示唆されたが転帰は回復)がそれぞれ1例ずつ報告された(60)。その後、本研究の10年間のフォローにおいて新たな報告はなく、全般的に安全で忍容性が良好とされた(43)。

アメリカにおいて、4価 HPV ワクチンを接種した男性において新規の自己免疫疾患の発症リスクを評価した研究が報告された。アメリカの健康保険データベースにおいて、2009年から2016年に4価 HPV ワクチンを接種した男性と、接種していない男性を傾向スコアでマッチさせ、4つのカテゴリー（リウマチ・血液疾患、消化器疾患、内分泌疾患、神経・眼科疾患）の20の疾患において評価された。未接種群の55,670例を未接種群とマッチさせ解析したところ、39,735人年において35例の発症があり罹患率は0.88（95%CI：0.61, 1.23）、接種群では58,215人年において47例の発症があり罹患率は0.81（95%CI：0.59, 1.07）であり率比は1.09（95%CI：0.70, 1.69）とされ、接種群における自己免疫疾患の罹患率は未接種群と同程度でありほかの研究結果と同様であった。なお4価 HPV ワクチンの男性適応が2009年に承認され、2011年に Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP: 予防接種の実施に関する諮問委員会)が推奨した。現在は9価 HPV ワクチンに移行している。

アメリカの予防接種後の有害事象報告システムである Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) における報告では、2009年1月から2015年12月の期間に約600万回の4価 HPV ワクチンが接種され、その後の19,760件の有害事象報告が解析された(61)。女性が11,894例（60.2%）、男性は3,391例（17.2%）、性別不明が4,475例（22.6%）報告された。男性3,391例の報告のうち、非重篤の報告は3,202例（94.4%）報告され、めまい501例（15.7%）、失神457例（14.3%）、接種部位の紅斑328例（10.2%）、接種部位の腫脹280例（8.7%）、蒼白253例（7.9%）であった。重篤な副反応は189例（5.6%）で報告され、頭痛58例（30.7%）、嘔気48例（25.4%）、発熱46例（24.3%）、倦怠感39例（20.6%）、嘔吐38例（20.1%）であった。本研究において新たな、予期せぬ安全性に関する懸念は認められなかった。一般的な有害事象に関しては、女性に特異的な疾患を除き、男性と女性で類似していた。

## 4.2 9価 HPV ワクチンの安全性

本項では9価 HPV ワクチンファクトシートの追補版として、9価 HPV ワクチンファクトシートの男性接種に関連する該当の内容を抽出し補足してまとめるとともに、発行以降の情報を追加記載する。

### ①臨床試験結果 有害事象：接種部位症状および全身の症状

#### ア) 9価 HPV ワクチンファクトシート(62)のまとめ

安全性に関する臨床試験結果 (9価 HPV ワクチンファクトシート(62)表 14 の試験番号Ⅱ～Ⅷのまとめ、合計人数は男性 (n=3,193)、女性 (n=12,583)) において、ワクチン接種後に何らかの接種部位の症状が見られた者の割合は72%~95%で、痛みが最も報告頻度が高く(55%~93%)、腫れ(9%~49%)、紅斑(9%~42%)が続いた。全身症状に関する臨床試験結果(上記と同じまとめ)では、被接種者のうち全身症状が見られた者の割合は35%~60%で、研究者により HPV ワクチン接種と関連のある全身症状と判断された者の割合は14%~31%であった。報告頻度が高かった症状は頭痛(2%~20%)、発熱(2%~9%)、嘔気(1%~4%)、めまい(1%~3%)、疲労感(0%~3%)であった。研究者が重篤と判断した症状(致死的、重篤な後遺症、入院例など)は0~3%であり、ワクチンに関連していると判断された症例は0.3%であった。

#### イ) 男性を対象とした試験について

男性を対象とした臨床試験に注目し、表 13 にまとめた。全体として、男性における症状発現は女性と比較して少ない(48, 49, 63, 64, 65, 66)。

一海外 020 試験において、若年男性における9価 HPV ワクチンの安全性プロファイルを評価した研究では、注射部位および全身症状は女性よりも男性のほうが少なく、その大部分が軽度であり、4価と9価(それぞれ接種者248名)で安全性プロファイルは同様であった(63,105)。

9歳~26歳の男女(参加時に妊娠していない)を対象に実施された7つの第Ⅲ相試験(001,002,003,005,006,007,009試験)を評価した研究(3回接種)では(49)、注射部位副反応の頻度は4価 HPV ワクチンよりも9価 HPV ワクチンのほうが高かったが、ほとんどが軽度から中等度であった。9価 HPV ワクチン被接種者女性12,583名、男性3,193名のうち、接種部の痛みがそれぞれ88.1%、82.5%で、ひどい痛みは31.3%、17.4%であった。接種部の腫脹で5cmを超えたものは各4.2%、2.9%であった。最も一般的な全身症状は発熱・頭痛で、頭痛は男女で各14.0%、10.2%、発熱は5.8%、6.9%であった。ワクチン関連全身性症状の頻度は、9価 HPV ワクチン群と4価 HPV ワクチン群の間で概ね同様であった。全体として試験の中止およびワクチン関連の重篤な有害事象はごくまれ(それぞれ0.1%および0.1%未満)で、7名の死亡があったがいずれもワクチン関連ではなかった。また、本研究において、15,776人の9価 HPV ワクチン接種者のうち36人(0.2%)が失神症状を呈したことが示された。このうち1回目接種後は22人、2回目接種後は11人、3回目接種後は3人が症状を認めていた。失神した36人中34人は女性であり、94%と大半を占めた。

海外 003 試験では(48)、16歳~26歳の異性愛者男性(HM)1,100人、16歳~26歳の男性と性交渉を持つ男性(MSM)300人、16歳~26歳の若い女性1,100人を登録するよう設計された。すべての被験者は同じ9価 HPV ワクチンを3回投与レジメン(1日、2か月、6か月)で接種した。被接種者は各3回

のワクチン接種時に、ワクチン接種報告カードに、接種日の夕方と接種後4日間の口腔内体温を記録した。また、各回のワクチン接種後、接種日を含む合計15日間、注射部位および全身性の有害事象、併用薬、併用したワクチン接種を記録した。有害事象による接種の中止は合計5件とまれで、ワクチンに関連する重篤な有害事象は存在しなかった。試験中に死亡した被験者はいなかった。少なくとも1つの注射部位または全身性の有害事象を報告した参加者の割合は、女性よりも男性で少なかった。最も一般的な（発生率2%以上）注射部位の症状は疼痛、腫脹、紅斑およびそう痒症であり、そのほとんどは軽度から中程度であった。若い男性（HMおよびMSM）で最も多かった（発生率2%以上）ワクチン関連の全身性の症状は、頭痛および発熱であった。いずれかの接種から5日以内に発熱（ $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ ）を起こした参加者の割合は、HMとMSMの2つのコホート間で同等であった。

海外010試験において(64, 65, 66, 67)、9価HPVワクチン接種の14日後までの注射部位及び非注射部位の有害事象、並びに試験終了時点までの死亡、重篤な有害事象及び妊娠の転帰について情報収集された。9歳～14歳群(男女それぞれ301名登録、12月間隔の2回接種)で接種部位副反応は36例(12.3%)見られ、そのうち女性が29例と大半であった。接種部位の痛みが女性では16.7%、男性では9.5%で見られた(65)。非注射部位症状は、同じ9歳～14歳男女の2回接種群(12か月間隔)で12例(4.1%)にみられ、そのうち女性が8例であった。全体で合計34名の参加者が重篤な副反応を経験したが、接種中止に至った事象は、9歳～14歳男女の2回接種群(12か月間隔)では2例(内、女性1例)に認められ、蕁麻疹(因果関係あり:女性)及び神経根障害(因果関係なし:男性)が各1例であった。試験終了時点までに認められた重篤な副反応及び中止に至った副反応は、いずれも転帰は回復であった。

## ②アメリカにおける有害事象報告

### ア) アメリカワクチン有害事象報告システム; VAERSからの報告(1)(68)

2014年12月から2017年12月までのアメリカVAERSから、9価HPVワクチン接種後の報告について検索し集計した。計7,244件の報告で性別の内訳は女性31.2%、男性21.6%であり、47.2%については性別報告なしであった。全体として報告の97.4%は非重篤であった。めまい、失神、頭痛、注射部位反応が多く報告され、それらの有害事象の頻度は女性と男性の間で同様であった。9価HPVワクチン接種後の死亡例は2件確認されたが、ワクチン関連ではなかった。臨床的に重要な有害事象を伴う安全性に関する新規または予期せぬ懸念や報告は検出されなかった。9価HPVの安全性プロファイルは、認可前の試験データおよび4価HPVワクチンの市販後安全性データと一致していた。

#### 【そのほかの重要な症候群についての報告】

同報告から、以下の症候群についての情報を抽出した。いずれも報告で大半を占めるのは女性であった。ただし、アメリカVAERSからの報告は、時間経過としてのワクチン接種後の有害事象をまとめているが、必ずしもワクチンと報告有害事象の因果関係を示唆するものではないことに留意が必要である。

#### ■ ギラン・バレー症候群; Guillain-Barre Syndrome (GBS)

GBSの報告は、女性4件、男性2件、性別が特定されない2件の計8件を確認した。8件のうち、4件はBrighton基準を満たさないか、診断に十分な情報を含んでいなかった。残りの4件は、GBSのBrighton分類\*におけるレベル1(n=1)またはBrighton分類レベル2(n=3)のいずれかを満たしていたが、いずれも女性での報告であった。

\*GBSのBrighton分類について(69): レベル1>2>3の順に診断確実性が高く、レベル1は以下

のすべての基準を満たす。両側性・弛緩性の上肢または下肢の脱力、脱力肢における腱反射の減弱ないし消失、单相性の経過と発症から症状の極期までの時間が 12 時間～ 28 日、髄液細胞数 $< 50/mm^3$ 、髄液蛋白 $>$ 正常上限、末梢神経伝導検査において GBS に矛盾ない所見、そのほかの疾患が除外できる。なおレベル 2 では、髄液蛋白と末梢神経伝導検査所見が必須ではない。

- 体位性頻脈症候群；Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS)

POTS は 17 件の報告があり、そのうち 12 件 (70.6%) は診断基準を満たさないか、診断に十分な情報を含んでいなかった。5 件 (29.4%) は診断基準を部分的に満たしており、4 件は女性、1 件が男性であった。年齢中央値は 12 歳 (範囲：11 歳～22 歳)、接種後から発症までの日数の中央値は 19 日 (範囲：接種当日～接種後 114 日) であった。併存疾患として、不安、慢性頭痛、注意欠陥・多動性障害、甲状腺疾患などが報告された。

- 複合性局所疼痛症候群；Complex regional pain syndrome (CRPS)

CRPS の可能性のある症例は 9 価 HPV ワクチン接種の翌日に背中と下肢に広がる仙骨周囲痛を生じた 1 件で、女性症例であった。

- 急性散在性脳脊髄炎；Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)

ADEM の報告は 2 件確認されいずれも男性症例であった。1 件は、既往歴のない 11 歳男性で、発熱、めまい、だるさ、歩行困難を生じた。MRI 検査で脳と脊髄に ADEM と一致する病変を認めた。発症から約 1 年後、回復した。もう一つの症例は頭痛、吐き気、嘔吐、意識障害を呈した 12 歳の男性であった。麻痺や歩行困難はなく、MRI で leptomeningeal inflammation (軟膜炎) が確認され、ADEM よりも無菌性髄膜炎に近いと診断された。医療記録上、この患者は入院期間中に明らかな改善を認め、退院時転帰は回復であった。

そのほか、横紋筋炎と慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)) の報告は確認されなかった。

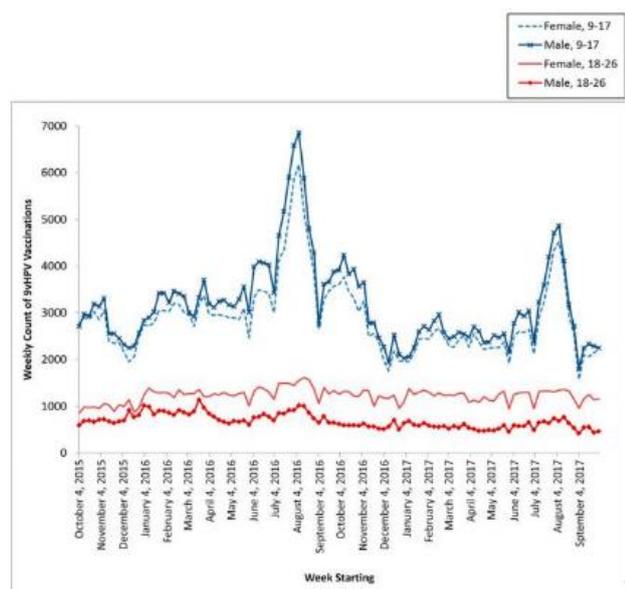
#### イ) アメリカワクチン有害事象報告システム；VAERS からの報告 (2) (70)

2006 年 1 月 1 日から 2018 年 9 月 30 日までのアメリカ VAERS にある合計 5,493 件の予防接種後有害事象 (AEFI) の報告について検討された。男性においてほかのワクチンよりも HPV ワクチンでより頻繁に発生した事象は、失神 ( $n=701$ , OR : 2.85, 95%CI : 1.41, 5.76)、意識消失 ( $n=425$ , OR : 2.79, 95%CI : 1.36, 5.72) および転倒 ( $n=272$ , OR : 3.54, 95%CI : 2.00, 6.26) であった。AEFI のほとんどは、市販前の臨床試験ですでに報告されたものであった。HPV ワクチンは一般的に男性で良好な忍容性を示すが、自発的な報告には限界があることを考慮する必要がある。

#### ウ) Vaccine Safety Datalink : VSD (2015 年 10 月から 2017 年 10 月のデータ) (71)

2015 年 10 月から 2017 年 10 月まで、Vaccine Safety Datalink の 6 つのサイトで 9 歳～26 歳までのデータファイルから、予防接種と有害事象が毎週抽出された。図 12 のように、9 歳～17 歳の年齢群では男女の接種数がほぼ同等であった。事前に規定した有害事象は、アナフィラキシー、アレルギー反応、虫垂

炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、注射部位反応、腭炎、発作、脳卒中、失神、静脈血栓塞栓症であった。105 週間の監視期間中に、838 991 回分の 9 価 HPV ワクチンが接種され、4



件の有害事象（3 回目投与後の 9 歳～17 歳男性の虫垂炎、18 歳～26 歳男性の腭炎、2 回目投与後の 9 歳～17 歳女性および 18 歳～26 歳女性のアレルギー反応）がみられたが、カルテ調査、経時的な解析、疫学的な追加解析などの評価を行った結果、有意な有害事象のシグナルは確認されなかった。18 歳～26 歳女性で失神を起こす頻度が、ほかのワクチンを接種した同年代の女性よりも高かった。

図 12 （文献(71)より転載）

2015 年 10 月 4 日週～2017 年 10 月 1 日週に VSD サイトで行われた 9 価 HPV ワクチン接種の週間回数を年齢・性別ごとにまとめた折れ線グラフ

### 4.3 本章のまとめ

#### ・4 価 HPV ワクチン

4 価 HPV ワクチンの男性接種の臨床試験では、有害事象は接種部位の反応が多く報告されるが、重篤なものや死亡は報告されなかった。10 年間の長期フォローアップにおける安全性評価では、ワクチンに関連する死亡例はなく、忍容性は良好であった。また、新規の自己免疫疾患の発症は、接種群と非接種群で同等であった。

#### ・9 価 HPV ワクチン

臨床試験のいずれの報告でも、有害事象は軽度～中等度が大半であった。男女で比較すると、女性のほうが接種部位および接種部位外の全身症状を呈する頻度がおおむね高いといえるが、一部の報告では、男女で頻度が同等であった。全体として、重篤な副反応はごくまれであり、ワクチンと関連のある死亡症例はなかった。アメリカにおける市販後の有害事象調査では、9 価 HPV の安全性プロファイルは、認可前の試験データおよび 4 価 HPV ワクチンの市販後安全性データと一致しており、POTS や CRPS などのその他の注意すべき症候群は男性ではほぼ見られなかった。ただし、臨床試験で失神症状を示したのは女性が大半であったという報告がある一方、男性においてほかのワクチンと HPV ワクチン接種後を比較すると、失神・意識消失・転倒が頻繁に発生していたという報告もある。アメリカ疾病予防管理センター（CDC）は(72)、4 価 HPV ワクチンおよび、9 価 HPV ワクチンいずれにおいても事前に規定されたいずれの有害事象について統計的に有意なリスクは検出されておらず、安全性の監視データによって HPV ワクチンの安全性に関して強いエビデンスが示されていると述べている。

表 139 9価 HPV ワクチン安全性に関する臨床試験のうち、被験者に男性を含む主な試験

相	試験名	本章での項目番号	デザインなど	対象国・地域	対象集団・条件	9価 HPV ワクチン	文献
III	海外 002	②-2	ランダム化 二重盲検	17 개국	9歳～15歳女性 約 1,900 例 9歳～15歳男性 669 例 16歳～26歳女性 470 例	0,2,6 か月の 3 回、筋注	(49)
III	海外 003	② -2 ②-3	非ランダム化 非盲検	17 개국	16歳～26歳の異性愛者男性 (HM) 1,100 人、 16歳～26歳の男性と性交渉を持つ男性 (MSM) 300 人 16歳～26歳の女性 1,100 人	0,2,6 か月の 3 回、筋注	(48)
III	海外 005	②-2	ランダム化 非盲検	6 개국	同時接種群 女性 311 例、男性 310 例 非同時接種群 女性 310 例、男性 310 例 同時接種は 1 回目、非同時接種は 1 回目接種の 1 か月後	0,2,6 か月の 3 回、筋注  組み合わせたワクチンは MenACWY 及び Tdap	(49)
III	海外 007	②-2	ランダム化 非盲検	6 개국	同時接種群：女性 264 例、男性 262 例 非同時接種群：女性 264 例、男性 264 例 同時接種は 1 回目、非同時接種は 1 回目接種の 1 か月後	0,2,6 か月の 3 回、筋注  組み合わせたワクチンは DTaP-IPV	(49)
III	海外 020	②-1	ランダム化 二重盲検	3 개국	16歳～26歳男性 500 人 (これまでの女性性パートナーが 5 人以下、男性性パートナーがいない)	0,2,6 か月の 3 回、筋注	(63,105)
III	海外 010	②-4	ランダム化 非盲検	15 개국	2 回接種 (6 か月間隔) 9歳～14歳 男女各 301 例 (12 か月間隔) 9歳～14歳 女性 151 例、男性 150 例 3 回接種 9歳～14歳女性 301 例 3 回接種 16歳～26歳女性 314 例	6 か月間隔または 12 か月間隔の 2 回  0,2,6 か月の 3 回 筋注	(64, 65, 66, 67)

II / III	(参考) 海外 001	②-2	ランダム化 二重盲検	18 か国	16 歳～26 歳女性 計 15457 例	0,2,6 か月の 3 回、筋注	(49)
III	(参考) 海外 009	②-2	ランダム化 二重盲検	6 か国	9 歳～15 歳女性 9 価 HPV ワクチン群 300 例、 4 価 HPV ワクチン群 300 例	0,2,6 か月の 3 回、筋注	(49)
III	(参考) 国内 066	なし (男性の 試験結果は 未着)	非ランダム 化非盲検	日本	2 回接種 9 歳～14 歳女性 2 回接種 9 歳～14 歳男性 約 100 例予定 3 回接種 9 歳～15 歳男性 約 100 例予定	6 か月間隔 2 回または 0,2,6 か月の 3 回 筋注	(66)

## 第5章 医療経済学的観点

### 5.1 費用対効果分析に関する文献

#### ① システマティックレビュー

Libertováらは、2020年6月までに出版された、女性への接種と男女両性への接種とを比較した費用対効果分析のシステマティックレビューを報告している(73)。ワクチンの種類は2価、4価、9価が含まれており、接種回数は2回の研究に限定している。該当論文は9件で、日本の文献は含まれていなかった。このうち4件は男女への接種の費用対効果が良好との結果であった。ほかの4件は基本分析では費用対効果が悪かったが、シナリオ分析において費用対効果が良好となる場合があり、割引率を小さくした場合、頭頸部がん(中咽頭がん)や陰茎がんの予防効果もあると仮定した場合、女性2価接種と男女9価接種とを比較した場合などにおいて、費用対効果が改善していた。

残りの1件はカナダにおける4価HPVワクチンの女性接種と4価HPVワクチンの男女接種を比較した研究であり、費用対効果が悪いとの結果であった。

#### ② 文献レビュー

Libertováらのレビューに含まれていない最近の論文を収集し、レビューを行った。PubMedで検索キーワードは「HPV male cost QALY」とし、次の条件を満たす文献を対象とした。

- 女性への接種と男女両性への接種とを比較している
- QALYを効果指標としてICER(増分費用効果比)を算出している

なお、低・中所得国のみを対象とした研究ならびに頭頸部がん(中咽頭がん)の予防効果のみを対象とした研究は除外した。文献検索は2023年12月に行った。

5件の論文が該当した(74, 75, 76, 77, 78)。すべての論文で、女性の子宮頸がん(子宮頸部上皮内腫瘍を含む)・膣がん・外陰がん、両性の肛門がんの予防効果について推計を行っていた。両性の頭頸部がん(中咽頭がん)と男性の陰茎がんの予防効果については、4文献では基本分析に含めていたが、1文献では基本分析には含めずシナリオ分析で取り扱っていた。両性の陰部疣贅・再発性呼吸器乳頭腫症の予防効果は4文献で含めていた。

5文献のうち4文献では基本分析において費用対効果が良好との結果が得られていた。残りの1文献はシンガポールにおける研究であり、陰部疣贅・再発性呼吸器乳頭腫症の予防効果が分析に含まれていない。9価HPVワクチンの女性接種と9価HPVワクチンの男女接種を比較した場合は費用対効果が悪かった。2価HPVワクチンの女性接種と2価HPVワクチンの男女接種を比較した場合も費用対効果が悪いが、割引率を年率3%ではなく年率

1.5%とすると費用対効果が良好となっていた。

なお、日本の文献が1件含まれており、基本分析では接種率を女性で30%、キャッチアップで15%、男性が15%と設定し、ICERの値が4,732,320円/QALYと500万円/QALYを下回り費用対効果が良好と判断されていた。ただし、接種率が上がると費用対効果が悪化することに留意が必要である。また、基本分析ではわが国において効能・効果に含まれていない疾病の予防効果も含まれており、予防効果を子宮頸がん、子宮頸部上皮内腫瘍、陰部疣贅に限定した場合にはICERは6,044,256円/QALYに悪化していた。

表 14. 文献レビューで該当した費用効果分析の論文

	(74)	(75)	(76)	(77)	(78)
出版年	2021	2022	2023	2023	2023
国・地域	フランス	スペイン	香港	シンガポール	日本
対象	11歳～14歳男女	12歳男女	12歳男女	13歳男女	12歳～16歳女性、 12歳～16歳男性
比較対照	女性のみ	女性のみ	女性のみ	女性のみ	女性のみ
価数	9価	9価	9価	2価、9価	女性9価、男性4価
回数	2回	2回	2回	2回	女性14歳以下2回・15歳以上3回、男性3回
基本分析のICER	15,184ユーロ/QALY	34,040ユーロ/QALY	248,354HKD/QALY	2価： 50,944SGD/QALY 9価： 143,721SGD/QALY	4,732,320円/QALY
費用対効果	良好	悪い	良好	悪い	良好
閾値	113,979ユーロ/QALY	25,000ユーロ/QALY	382,046HKD/QALY	45,000SGD/QALY	500万円/QALY
企業COI	あり（MSD France）	なし	あり（Merck Sharp & Dohme LLC）	なし	あり（Merck Sharp & Dohme LLC）

備考			シナリオ分析では 21,323 ユーロ/QALYで費用対効果良好		割引率を年率3%から1.5%に変更すると2価では費用対効果良好	Cervical cancer, Anogenital warts, CINに限定すると6,044,256円/QALYで費用対効果悪い
組み込んだ疾患	Cervical cancer	○	○	○	○	○
	Anal cancer	○	○	○	○	○
	Penile cancer	○	シナリオ分析	○	○	○
	Vaginal cancer	○	○	○	○	○
	Vulvar cancer	○	○	○	○	○
	Genital warts	○	○	○		○
	Recurrent respiratory papillomatosis	○	○			○
	Oropharyngeal cancer	○	シナリオ分析	○	○	○

### ③ まとめ

システマティックレビュー・個別レビューで扱った文献は、費用対効果が良好としているもの、条件により良好となり得るもの、悪いと結論づけるものと、さまざまであった。そもそも2回接種が前提となっているため、日本の状況に適用するのは困難であり、また、応用したとしてもさらに悪くなると想定される。また、日本国内における解析を行った論文については、薬事上の効能効果として国内で認められていない疾病の予防効果も含んでいるなど、結果の解釈について留意が必要である。

## 5. 2 費用対効果分析

### ① 前提条件

男性への HPV ワクチン接種の費用対効果について、Ng らの 9 価 HPV ワクチンの費用対効果評価のシステマティックレビュー (2018) (79)では、34 件の費用対効果の論文が検討されており、このうち 14 件が男性接種すなわち"gender-neutral vaccination"の研究である。14 件すべての研究で、女性への間接的効果 (主に子宮頸がん) が評価に組み込まれている。

「男性」接種による「女性」の子宮頸がんの罹患減少効果を推計する際には、必然的に接種者以外への波及効果を組み込んだモデルが必要になる。そのため、接種者本人以外の罹患減少効果を考慮できる Dynamic model が、14 件全ての研究で採用されている。

Dynamic model は集団への影響評価を前提とするため、通常の罹患率のデータのみならず、性行動の頻度や男女間の感染確率などについてもデータが必要になる。十分な国内データに基づいて Dynamic model を再構築することが困難であることから、Palmer らの Dynamic model による国内の推計(78) (80)と、Kitano らの Markov model (Static model に分類される)に基づいた国内の推計(81)をベースに、i) 男性の HPV 関連各種疾患への直接的効果を Markov model により推計し、ii) 女性への間接的効果 (子宮頸がんの予防効果) を女性接種に関する評価モデルを通して推計することとした。

分析にあたっては、受益者の視点、製造販売承認の範囲内かどうかという視点から、下記の 3 つのシナリオに対してそれぞれ評価を行った。

- A) 男性に対する尖圭コンジローマ・肛門がんを対象とした場合
- B) A) に加えて、中咽頭部周辺のがん・陰茎がんを対象とした場合
- C) B) に加えて、女性への間接的効果を組み入れた場合

また、男性の HPV 関連疾患の影響を評価するためには、疾患そのものの罹患率に加えて、

- 1) 各疾患のうち HPV (より正確には、ワクチンに含まれる HPV 型の HPV)が関与する割合
- 2) 「HPV が関与している疾患」を、ワクチンによって予防できる期間

の検討が必要になる。

1)については、既存の費用対効果の文献(78)(80)から関与割合を求めた。2)については、通常のワクチン効果持続期間に加えて、感染から発症に至るまでの経過時間も考慮する必要がある。しかし、感染から発症までのモデル化が試みられている女性の子宮頸がんとは異なり、男性の疾患では HPV の関与割合 (A)の評価はあるものの、(2)の予防期間について、ワクチンの効果持続期間と HPV 感染から発症までの期間を合わせて評価する必要がある

るが、後者の HPV 感染後発症までの所要時間（発症プロセス）について援用可能な研究は存在しない。Ng らのレビューに含まれている gender-neutral vaccination を扱った 14 件の論文の発症予防効果をみると、生涯持続が 8 件、残りの 6 件のうち記述なしの 2 件を除いた 4 件では 50 年以上の効果持続を仮定している。実際に有効性の持続期間を評価した研究としては、Goldstone らの研究(40)や、Ferris ら(43)の研究で 4 価 HPV ワクチン接種後の抗体価が 10 年持続するというデータが示されており、その後も一定程度効果が持続すると想定されることから、今回の解析では、Datta らの研究を援用し、発症予防効果の持続期間を接種後 20 年として、その後 5 年かけて発症予防効果が 95% から 0% まで減衰すると仮定した(82)。ただし、Datta の仮定は通常のワクチン効果持続期間そのものについての仮定であり、感染後発症までの所要時間は考慮されていない。そのため、発症予防効果が接種後 30 年持続するとした場合の感度分析を実施し、別途示した。

疾患そのものの罹患率は、Kitano らの研究での手法をもとに国内の数値を援用した。肛門がん及び陰茎がんは WHO のデータ(83)から、尖圭コンジローマは Kawado ら(31)の研究から得た。中咽頭がんの罹患率は、頭頸部がん全体の数値をがん統計(84)から取得した上で、日本頭頸部癌学会のがん登録データ(85)から得た頭頸部がんのうちの中咽頭がんの占める割合を乗じて求めた。

公的医療費支払者の立場から、保健医療費（ワクチン接種関連費用と、感染症治療に関わる保険医療費）のみを分析に組み込んだ。1 回 12,000 円の 3 回接種を仮定しており、接種費用 1 回あたり 3,718 円を合わせると、 $15,718 \times 3 = 47,354$  円となる。医療費のデータは、日本システム技術株式会社(JAST)と DeSC ヘルスケア株式会社のレセプトデータベースの数値を用いた。2022 年までのレセプトが集計対象となった。

効果指標には QALY を用い、1QALY 獲得あたりの増分費用効果比 ICER を算出した。QOL 値のデータは、Palmer らの数値を援用した。将来に発生するコストや QALY を現在の価値に調整する割引 (discount) を適用した。割引率は年率 2% とした。年率 2% で調整すると、10 年後・30 年後・50 年後に発生する 100 万円のコストはそれぞれ現在の価値で 82.0 万円・55.2 万円・37.2 万円と換算される。

なお、海外においては男性への 9 価 HPV ワクチンの接種および 2 回が認められているが、国内では認められていないため、4 価 HPV ワクチンの 3 回接種を前提として解析を行った。

## ② 費用対効果分析

### ア) 男性に対する疾患のみを対象とした場合

男性に対する疾患のみを対象とした場合、製造販売承認の範囲内である、尖圭コンジローマ・肛門がんを対象とする場合 (A) と、承認の範囲外ではあるが、有効性が推定される中咽頭部周辺のがん・陰茎がんを対象として加えた場合 (B) のシナリオがある。(A) では、ICER が 2 億 3,459.7 万円/QALY と極めて大きく、また、罹患率が相対的に高い中咽頭部周辺のがんを含んだ (B) のシナリオでは ICER は 9,334.9 万円/QALY に低下するものの、一般的に「費用対効果が良好である」と判断される水準(上限値)は 500 万円~600 万円で、

推計結果はこの基準を大きく上回っていた。なお、分母である増分 QALY の値が極めて小さいため、値の不確実性が大きいことには留意すべきである。

表 15 男性に対する疾患のみを対象とした場合の費用対効果 (ICER: 万円/QALY)

	ICER (万円/QALY)	組み入れ疾患
(A)	23,459.7	尖圭コンジローマ・肛門がん
(B)	9,334.9	尖圭コンジローマ・肛門がん・中咽頭がん・陰茎がん

#### イ) 男性に対する疾患に加え女性への間接的効果を組み入れた場合

女性への費用対効果分析については、「女性本人に接種したときの影響」に、「男性接種」による「女性の子宮頸がん減少」のインパクトを乗じて推計を行い、(ア) (B) のシナリオで解析した男性への費用対効果に加算して、ICER を算出した。

女性本人に 4 価 HPV ワクチンを接種したときの影響 (医療費削減・QALY 改善) については、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用に構築したモデルを用いて、効果持続期間 20 年・30 年それぞれの状況下で推計を実施した。20 年の場合は 1 人あたりの医療費削減は 1532.7 円・獲得 QALY は 0.0185、30 年の場合は 1 人あたりの医療費削減は 2167.5 円・獲得 QALY は 0.0256 となった。なおこの数値は間接的効果の推計のために行っているため、ワクチン費用は算入せずに、子宮頸がん関連疾患の医療費削減のみを算入したものである。

「男性接種」による「女性の子宮頸がん減少」のインパクトの推計については、男性女性間の間接的効果についての情報は極めて限られているものの、Drolet ら (2019) (86) のメタアナリシスにおいて、女性接種にともなう男性の尖圭コンジローマの減少効果について、15 歳～19 歳で 48%、20 歳～24 歳で 32%と推計していることから、この数値を参考に用い、男性接種にともなう女性の子宮頸がん減少効果のレンジを 30～50%と仮定して分析を行った。

また、女性への間接的効果については、女性の接種率が影響し、接種率が高くなれば、間接的効果のインパクトは小さくなる。ここでは、女性の接種率として 20%～80%の間で 4 通りの場合について推計を行った。さらに、女性へのインパクトの持続期間も考慮する必要があるが、男性と同様に 20 年とした。なお、接種後 30 年を発症予防期間とした場合の感度分析については、別に示す。

この前提条件において推計した女性への間接的効果を組み入れた場合の費用対効果を表 16 に示す。間接的効果として 30%～50%を置いた場合の数値で見た場合、もっとも費用対効果が良好となる「女性の接種率 20%・間接的効果 50%」の状況では、ICER は 584.6 万円/QALY となり、500 万円～600 万円/QALY の基準値付近の数値となった。

表 16 女性の子宮頸がん減少の間接的効果を組み入れた場合の費用対効果 (ICER: 万円/QALY)

女性の接種率 (%)	女性への間接的効果 (%)		
	30	40	50
20	939.7	721.2	584.6
40	1,214.4	939.7	765.8
60	1,713.1	1,345.1	1,106.7
80	2,898.9	2,356.0	1,983.9

### ③ 感度分析

上記の②の解析においては、効果が明らかである発症予防期間を接種後 20 年として、女性の接種率・女性への間接的効果を変動させて解析を行った。海外の文献においては、有効性の持続期間を生涯としている場合もあることから、男性への直接的効果・女性への間接的効果の発症予防期間を 30 年とした場合においても、同様の解析を行った。男性に対する疾患を対象とした場合、中咽頭部周辺のがん・陰茎がんを対象として加えた場合においても、4,165.3 万円/QALY であった(表 17)。また、女性の子宮頸がん減少の間接的効果を組み入れた場合においては、女性の接種率を 20%に設定し、なおかつ間接的効果を 40%・50%に定めた場合は、ICER の数値は 500 万円/QALY を下回った (表 18)。海外の研究で一般的に用いられているような、50 年・生涯などに発症予防期間を設定すれば、ICER はより低下する。しかし発症予防期間についての明確なエビデンスが無い現状においては、結果の解釈を慎重に行う必要がある。

表 17 男性に対する疾患を対象とした場合の費用対効果 (ICER: 万円/QALY)  
※発症予防期間: 30 年

	ICER (万円/QALY)	組み入れ疾患
(A)	8,216.8	尖圭コンジローマ・肛門がん
(B)	4,165.3	尖圭コンジローマ・肛門がん・中咽頭がん・陰茎がん

表 18 女性の子宮頸がん減少の間接的効果を組み入れた場合の費用対効果 (ICER: 万円/QALY) ※発症予防期間: 30年

女性の接種率 (%)	女性への間接的効果 (%)		
	30	40	50
20	633.5	492.3	402.0
40	805.7	633.5	521.4
60	1,104.3	885.7	738.9
80	1,748.6	1,464.4	1,259.3

### 5.3 費用対効果分析のまとめ

男性への HPV ワクチン接種に対する費用対効果については、組み込み疾患の種類に影響を受けた。特に、中咽頭がんの組み込みの有無が大きく影響する。あわせて、女性への間接的効果の組み込みの有無によって結果は大きく変動するため、間接的効果や対象疾患、さらに効果持続期間に関するさらなる検討が不可欠である。

前述の Ng のシステマティックレビューで採用された 14 件の研究は、すべての研究で集団への影響を捕捉できる Dynamic model を使用している。Gender neutral vaccination の評価の場合、「女性のみ接種」と「男女双方の接種」を比較することになるので、Dynamic model のニーズは必然的に高くなる。しかし今回の分析は、Static model (個人への影響を評価する状態推移モデル)での計算を男女別を実施し、女性への直接接種の効果と男性接種の間接的効果の effect size の比を推定する形のものであり、探索的な手法であることは限界点といえる。これらの限界点を踏まえたうえで、より広い影響を捉えられるモデルの構築と、有効性・安全性双方の観点からのさらなる追加的国内データの収集が必要と考えられる。

そうした制限がある中で、効果持続期間を 20 年と短期間に設定して行った今回の解析において、男性疾患のみかつ承認範囲の適応症のみに絞ったシナリオ (A) では、ICER が 2 億 3,459.7 万円/QALY と極めて大きく、また、罹患率が相対的に高い中咽頭部周辺のがんを含んだ (B) のシナリオでも ICER は 9,334.9 万円/QALY に低下するものの、一般的な基準値の 500 万円~600 万円/QALY を依然として大きく上回っていた。海外文献で一般的に用いられているような「男性接種」による「女性の子宮頸がん減少」という間接的効果を (B) のシナリオに組み入れた場合、もっとも費用対効果が良好となる「女性の接種率 20%・間接的効果 50%」の状況の時には、ICER は 584.6 万円/QALY となり、500 万円~600 万円/QALY の基準値付近の数値となった。

## 第6章 諸外国の導入状況

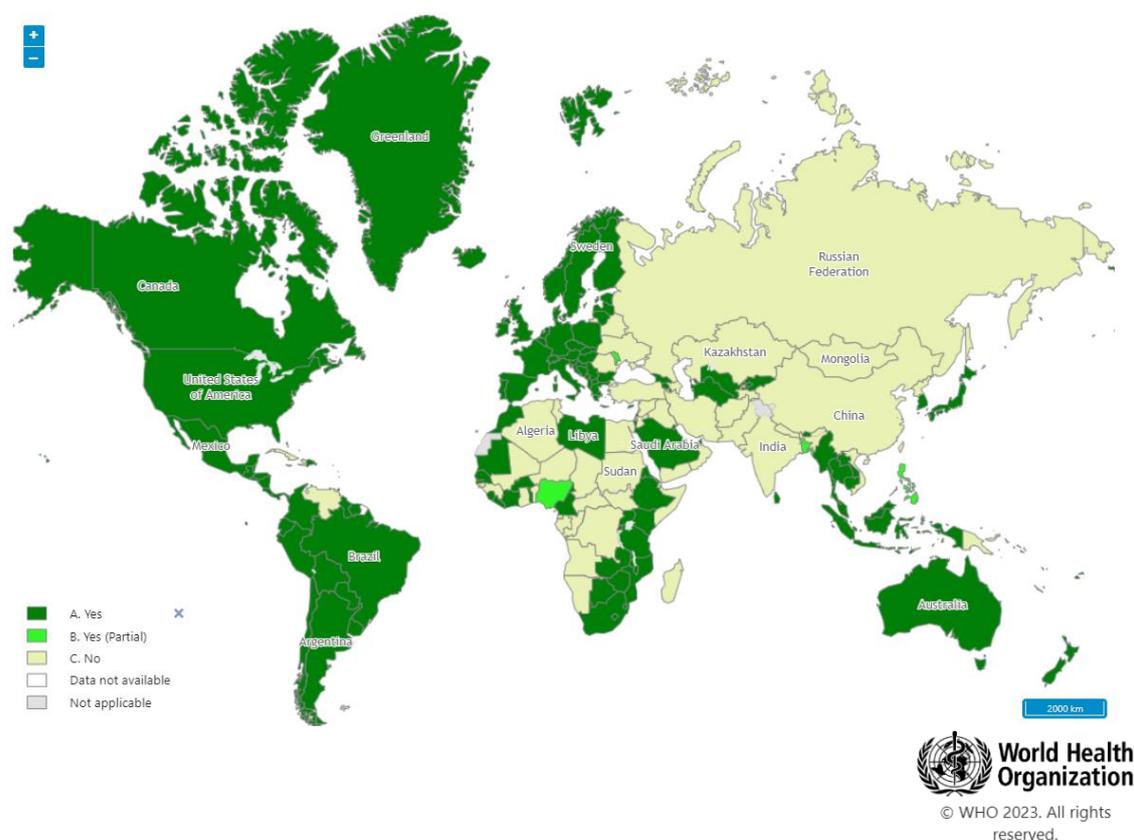


図13 各国のHPVワクチンの国の予防接種スケジュール（National Immunisation Program（NIP））への導入状況(87)

[https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)/hpv-clearing-house/hpv-dashboard](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV)/hpv-clearing-house/hpv-dashboard)

HPV ワクチンは2006年に初めて承認され、2024年1月時点において、WHO加盟国194か国のうち、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は137か国（71%）、部分的導入が4か国と経年的に増加傾向にある（未導入53か国）(87)。欧州連合EU/EEAでは2018年をもってすべての国において HPV ワクチンが国の予防接種プログラムに導入された(88, 89)。

また、導入国のうち59か国（43%）において性別を問わず男性も接種対象とする gender-neutral vaccination が開始されている(87)。

WHOは2020年に Global Strategy for cervical cancer elimination を採択した。この計画において、2030年までに15歳までの女性の HPV ワクチン接種完遂率を90%、35歳までに1回、そして45歳までにもう一回の子宮頸がん検診受診率を70%、前がん病変および侵

襲性病変の治療を 90%へ向上させること(90-70-90 targets)が目標とされた(90, 91)。その2020年時点で HPV ワクチンの市場規模は 4,450 万接種分に上り、そのシェアは 2 価 HPV ワクチン 23%、4 価 HPV ワクチン 52%、9 価 HPV ワクチン 25%と 9 価 HPV ワクチンの供給も増加している(104)。

ただし、2019年時点で WHO 加盟国 194 か国のうち、半数を上回る 107 か国で HPV ワクチンが導入されていたにもかかわらず、人口の多い上位 10 か国のうち 7 か国（中国、インド、ナイジェリア、パキスタン、インドネシア、バングラディシュ、ロシア）が未導入、もしくは部分的導入にとどまっており、世界の 70%の女性が依然接種機会のない状況にあった(92)。

各国における HPV ワクチンの導入状況について、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（令和 3（2021）年 1 月 31 日）(37)の本項で個別に取り上げた各国のうち、確認しえた更新事項を下記に記す。

#### フランス

2021 年 1 月から NIP に基づく男性への接種が開始された。2 価 HPV ワクチン、9 価 HPV ワクチンが承認されているが、新たに接種する場合には原則 9 価 HPV ワクチンが用いられており、男性への接種が承認されているのは 9 価 HPV ワクチンのみとされている。11 歳～14 歳では 2 回接種（6 か月～13 か月あけて）、15 歳～19 歳および MSM の場合は 3 回接種（0、2、6 か月）スケジュールとされている(93)。

#### イギリス

2022 年から 9 価 HPV ワクチンに切り替えられた(94)。2023 年 9 月から 25 歳未満の接種対象者への接種を 1 回接種スケジュールに変更された(95) (96, 97)。免疫不全、あるいは HIV 陽性の場合は引き続き 3 回接種スケジュールで行われる。

#### カナダ

2017 年以降、接種スケジュールに関しては更新なく、6 年生～7 年生（11 歳～12 歳相当）の男女に 2 回接種（6 か月間隔）が推奨されている。15 歳以上では 3 回接種（0、1、6 か月）が推奨される(98)。2019 年に 4 価 HPV ワクチンの販売が終了し、2023 年現在承認されているワクチンは 2 価 HPV ワクチン、9 価 HPV ワクチンの 2 種類となっている。なお、男性への接種には 9 価 HPV ワクチンのみが用いられている(99)。

#### オーストラリア(100, 101)

WHO の予防接種に関する戦略諮問委員会（Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE)）、および、イギリス予防接種に関する共同委員会（Joint Committee

on Vaccination and Immunisation (JCVI)) の推奨に準じて、2023 年 2 月 6 日付で、9 価 HPV ワクチンの 1 回接種スケジュールへ切り替えがなされた。同時に国の予防接種プログラムのもと、キャッチアップ接種の上限が 19 歳までから 25 歳まで引き上げ接種可能とする方針が示された。

表 19

□ 各国のHPVワクチン導入状況

Data source: WHO. Introduction of HPV (Human Papilloma Virus) vaccine. [https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv.html?ISO\\_3\\_CODE=&YEAR=](https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv.html?ISO_3_CODE=&YEAR=)  
 WHO. Vaccination schedule for Human papilloma virus. [https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/hpv.html?ISO\\_3\\_CODE=&TARGETPOP\\_GENERAL=](https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/hpv.html?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL=)  
 (アクセス日: 2024年1月23日)  
 一部、各国資料からデータ更新 (表下注釈参照)

WHO 地域	国名	更新データ 取得年	導入 ワクチン	NIPへの 導入状況 (左列更新年時点)	HPVワクチン 導入時期	接種対象 (左記更新年時点)	接種回数 (回)	接種スケジュール			備考	男児接種 NIP導入
								1回目	2回目	3回目		
AFRO												
	Botswana	2022	HPV4	導入	2015	女性	2	9-13歳	+6か月後	女性; 標準5年生, 学校に通っていない場合9-13歳		
	Burkina Faso	2022	HPV4	導入	2022	女性	2	9歳	9歳	女性; 9歳		
	Cabo Verde	2022	HPV2	導入	2021	女性	2	10歳	+6か月後	女性; 10歳		
	Cameroon	2022	HPV4	導入	2020	女性	2	9歳	9歳	女性; 9歳		
	Côte d'Ivoire	2022	HPV4	導入	2019	女性	2	9歳	+6か月後	女性; 9歳		
	Eritrea	2022	HPV4	導入	2022	女性	2	9歳	+8か月後	9-14歳		
	Ethiopia	2022	HPV4	導入	2018	女性	2	14歳	+6か月後	女性		
	Gambia	2022	HPV4	導入	2019	女性	2	9-14歳	+1年後	女性; 3年生, 4-8年生の複数コホート, および通学していない9-14歳, 2019年10月から		
	Kenya	2022	HPV4	導入	2019	女性	2	10-14歳	+6か月後	2019年10月から, 女性		
	Liberia	2022	HPV4	導入	2019	女性	2	9歳	+6か月後	女性; 9歳		
	Malawi	2022	HPV4	導入	2019	女性	2	9歳	+1年後	女性; 2019年1月		
	Mauritania	2022	HPV4	導入	2021	女性	2	9歳	+6か月後	女性; 9歳		
	Mauritius	2022	HPV2	導入	2017	女性	2	9歳	+6か月後	女性; 9歳		
	Mozambique	2022	HPV4	導入	2021	女性	2	9歳	9歳	女性; 9歳		
	Rwanda	2022	HPV4	導入	2011	女性	2	12歳	+6か月後	女性; 12歳		
	Senegal	2022	HPV4	導入	2018	女性	2	9歳	+6か月後	女性; 9-13歳		
	Seychelles	2022	HPV4	導入	2014	女性	2	10歳	11歳	女性; 6年生		
	Sierra Leone	2022	HPV2	導入	2022	女性	2	10歳	+6か月後	女性		
	South Africa	2022	HPV2	導入	2014	女性	2	9歳	+6か月後	4年生の9歳以上女性		
	Uganda	2022	HPV4	導入	2015	女性	2	10歳	+6か月後	女性; 10歳		
	United Republic of Tanzania	2022	HPV4	導入	2018	女性	2	14歳	+6か月後	女性; 14歳		
	Zambia	2022	HPV4	導入	2019	女性	2	14歳	+1年後	女性; 14歳 学校内外ともに		
		2022	HPV4	導入	2019	ハイリスク 対象	1			HIV陽性の女性において3回目の接種実施施設もしくはART実施診療所にて		
	Zimbabwe	2022	HPV2	導入	2018	女性	2	10歳	11歳	5年生女性		
AMRO												
	Anguilla	2022	HPV2			女性	2	9歳	+6か月後	女性; 9-13歳		
	Antigua and Barbuda	2022	HPV4	導入	2018	男女	2	9-13歳	+6か月後	男女; 9-13歳-2回接種, 14-26歳 3回接種		
	Argentina	2022	HPV4	導入	2011	男女	2	11歳	+6か月後	2000年以降に生まれた女性と2006年以降に生まれた男性を対象に、11歳時に2回接種 (0~6歳) の計画が適用される		
	Aruba	2022	HPV4			女性	2	11歳	+6か月後	女性のみ; 小学校6年生		
	Bahamas	2022	HPV4	導入	2015	男女	2	9-10歳	+2か月後	男女		
	Barbados	2022	HPV4	導入	2014	男女	2	10-11歳	+6か月後	男女; 4年生 (10-11歳) に1回目, 11歳で2回目		

WHO 地域	国名	更新データ 取得年	導入 ワクチン	NIPへの 導入状況 (左列更新年時点)	HPVワクチン 導入時期	接種対象 (左記更新年時点)	接種回数 (回)	接種スケジュール			備考	男児接種 NIP導入
								1回目	2回目	3回目		
Belize		2022	HPV9	導入	2016	男女	2	9歳	+6か月後		9-14歳男女。学校ベースの接種プログラムだが診療所での接種も必要に応じて可能	○
Bermuda		2022	HPV4			男女	2	11歳	+6-12か月後		男女；15歳未満_2回接種，15歳以上_3回接種，かつ希望に応じてその他成人も接種可能	○
Bolivia (Plurinational State of)		2022	HPV4	導入	2017	女性	2	10歳	+6か月後		10歳の女性の場合は、接触時に初回接種、初回接種から6か月後に2回目	
Brazil		2022	HPV4	導入	2013 (一部) 2014	男女	2	9-14歳	+6か月後		女性9-14歳，男性11-14歳；男女9-26歳の特にハイリスク者は3回接種（初回接種，2か月後，6か月後）	○
		2022	HPV4	導入		ハイリスク 対象	3	9-26歳	+2か月後	+6か月後	女性9-14歳，男性11-14歳；男女9-26歳の特にハイリスク者は3回接種（初回接種，2か月後，6か月後）	○
British Virgin Islands		2022	HPV4			女性	2	11-14歳	+6か月後		2019年4月以降，11-12歳女兒_2回接種6か月間隔	
Canada		2022	HPV9	導入	2007-2008 (一部) 2009	男女	2 or 3	9-13歳	11-16歳	15歳以上	男女；6年生_2回接種（8州において），7年生_2回接種（1州において），小学校4年生と高校1年生に1回ずつ（1州），4-6年生_2回接種（9-14歳_2回，15歳以上_3回接種）	○
Cayman Islands		2022	HPV4			女性	2	11-12歳	+6か月後		女性	
Chile		2022	HPV4	導入	2014	男女	2	9歳	10歳		4年生（9歳）男女；女子5年生（10歳）9歳から13歳までの女子と男子の場合、間隔は12か月、14歳以降は0、2、6か月。2020年には、2019年に接種を開始した子供たちは5年生（10歳）に入学するときに2回目の接種で完了	○
Colombia		2022	HPV4	導入	2012	女性	2	9-17歳	+6か月後		9-17歳の女性のみ_2回接種。2回目は初回接種の6か月後	
Costa Rica		2022	HPV4	導入	2019	女性	2	10歳	+6か月後		2019年からすべての10歳の女の子に適用	
Dominica		2022	HPV4	導入	2019	男女	2	11-12歳	+6か月後		2019年10月導入，男女；3回目接種は15歳以上の場合	○
Dominican Republic		2022	HPV2	導入	2017	女性	2	9-14歳	+6か月後		2020年1月現在、女性のみ；4個ワクチンへの移行は2020年に計画されていたもののパンデミックの影響で実施されていなかったが、2023年までに変更を検討。	
Ecuador		2022	HPV2	導入	2014	女性	2	9歳	+6か月後		女性	
El Salvador		2022	HPV4	導入	2020	女性	2	9歳	+6か月後		女性；9歳	
Grenada		2022	HPV9	導入	2019	男女	2	9-10歳	+6か月後		2019年3月から；4個HPVワクチン使用，9-10歳/4-6年生女性_2回接種6か月間隔，主対象は9-10歳女性であるが、ワクチン忌避の割合が高く、第二対象として11-14歳女性および9-14歳男性が追加された。	○
Guatemala		2022	HPV4	導入	2018	女性	2	10-14歳	+6か月後		現在10-14歳女性；2018年には2007-2008年生まれの子供コホートから開始、2019年には2009年生まれのコホート追加、2020年には2006年と2010年生まれコホートが追加、2021年に2011年生まれのコホートを追加、2022年に2012年生まれのコホートを追加。	
Guyana		2022	HPV4	導入	2011-2016 (一部) 2017	男女	2	9-16歳	+6か月後		男女；9-14歳は2回接種，15-16歳は3回接種（15歳では初回接種，1か月後，6か月後）	○
Honduras		2022	HPV4	導入	2016	女性	2	11歳	+6か月後		女性；11歳	
Jamaica		2022	HPV4	導入	2017	女性	2	11-12歳	+6か月後		女性；11-12歳	

WHO 地域	国名	更新データ 取得年	導入 ワクチン	NIPへの 導入状況 (左列更新年時点)	HPVワクチン 導入時期	接種対象 (左記更新年時点)	接種回数 (回)	接種スケジュール			備考	男児接種 NIP導入
								1回目	2回目	3回目		
Mexico		2022	HPV2	導入	2008	ハイリスク 対象	3	11-14歳	+6か月後	+12か月後	11-49 歳のHIV陽性、CIS およびトランスジェンダーの女性	
		2022	HPV2	導入	2008	女性	1	9-11歳			2022 年の接種回復キャンペーンでは中学1 年生および学校を卒業した13 歳女性、中学 2 年生および学校を卒業している14 歳女性を考慮	
Montserrat		2022	HPV9			女性	2	13歳	+6か月後		女性	
Panama		2021	HPV4	導入	2008	男女	2	10歳	+6か月後		10歳男女および10歳以上の性的暴行被害者、レトロウイルスクリニックに入院中のHIV患者	○
		2021	HPV4	導入	2008	ハイリスク 対象	1				10歳男女および10歳以上の性的暴行被害者、レトロウイルスクリニックに入院中のHIV患者	○
Paraguay		2022	HPV4	導入	2013	女性	2	9-14歳	+6か月後		女性；2007年生まれコホートから開始、その後10歳女児に6か月の間隔をあけて2回接種	
Peru		2022	HPV4	導入	2015	女性	2	10歳	+6か月後		女性；小学校5年生の学年初期および1回目の接種から6か月後に2回目接種	
Saint Kitts and Nevis		2022	HPV4	導入	2019	男女	2	11歳	+6か月後		男女；小学校6年生に初回接種、2回目は初回接種6か月後	○
Saint Lucia		2022	HPV4	導入	2019	男女	2	11-12歳	11歳-12歳		男女；6年生_2回接種	○
Saint Vincent and the Grenadines		2022	HPV2	導入	2017	女性	2	11-12歳	+6か月後		女性、6年生もしくは中学校相当年齢_2回接種。2回目は初回接種から6か月あけて接種。	
Sint Maarten (Dutch part)		2019	HPV9			女性	2	9-11歳	+6か月後		小学校に通う女性；2018年の9価ワクチンに変更	
Suriname		2022	HPV2	導入	2013	女性	2	9-13歳	+6か月後		女性	
Trinidad and Tobago		2022	HPV4	導入	2012	男女	2	9-15歳	+6か月後		男女；11-15歳_2回接種（6か月間隔）、15歳超_3回接種（初回接種、6週後、6か月後）、女性45歳まで、男性26歳まで	○
Turks and Caicos Islands		2022	HPV4		2019	男女	2	11歳	11歳-12歳		9歳以上女性；4価ワクチン接種、11歳に集中させるが26歳まで対象、当初は2価ワクチンが2019年2月1日に女性を対象に導入された。4価ワクチンが男女対象に接種されている。	○
United States of America		2022	HPV9	導入	2006	男女	2	11-12歳	+6か月後		男女；15歳未満に接種開始したハイリスク者以外は6-12か月あけて2回接種、15歳以上もしくはハイリスク者においては初回接種から1か月、6か月あけて計3回接種	○
		2022	HPV9	導入	2006	ハイリスク 対象	2 or 3				男女；15歳未満に接種開始したハイリスク者以外は6-12か月あけて2回接種、15歳以上もしくはハイリスク者においては初回接種から1か月、6か月あけて計3回接種	○
Uruguay		2022	HPV4	導入	2013	男女	2	11歳	+6か月後		2022年時点、11-26歳男女に接種。11-26歳までの免疫正常な男女_2回接種、9-26歳の免疫低下を伴う場合_3回接種	○
		2022	HPV4	導入		ハイリスク 対象	3	9-26歳			2022年時点、11-26歳男女に接種。11-26歳までの免疫正常な男女_2回接種、9-26歳の免疫低下を伴う場合_3回接種	○

WHO 地域	国名	更新データ 取得年	導入 ワクチン	NIPへの 導入状況 (左列更新年時点)	HPVワクチン 導入時期	接種対象 (左記更新年時点)	接種回数 (回)	接種スケジュール			備考	男児接種 NIP導入
								1回目	2回目	3回目		
EMRO												
Bahrain		2022	HPV9	未	未	男女	2	<15歳	<15歳		男女；国の定期予防接種プログラムとして提供されているものではなく、 任意かつ個別施設のみで接種可能	
		2022	HPV2	未	未	男女	2	<15歳	<15歳		男女；国の定期予防接種プログラムとして提供されているものではなく、 任意かつ個別施設のみで接種可能	
Iran (Islamic Republic of)		2022	HPV4	未	未	ハイリスク 対象	2	<25歳	<25歳		特定の対象群はないが、民間部門によってワクチン配布	
		2022	HPV2	未	未	ハイリスク 対象	2	<25歳	<25歳		特定の対象群はないが、民間部門によってワクチン配布	
Libya		2022	HPV4	導入	2013	女性	3	12歳	+2か月後	+4か月後	女性	
Qatar		2022	HPV9	未	未	男女	2	9-14歳	+6か月後		2023年にHPVワクチン導入，11-26歳男女；9-14歳_2回接種（0.5 mL，初 回，6か月後），15歳以上_3回接種（0.5 mL，初回，1か月後，6か月後）	○
Saudi Arabia		2022	HPV4	ハイリスク 対象に導入	2022	ハイリスク 対象	2	11歳	12歳		ハイリスク者	
United Arab Emirates		2022	HPV9	導入	2013-2017（一部） 2018	女性	2	13歳	+6か月後		学生	
EURO												
Albania		2022	HPV4	導入	2022	女性	1	13歳			女性，11月～	
Andorra		2022	HPV2	導入	2014	女性	2	12歳	+6か月後		女性	
Armenia		2022	HPV4	導入	2017	女性	2	14歳	+6か月後		女性のみ；14歳_2回接種（1回目から6か月後に2回目）	
		2022	HPV4	導入	2017	ハイリスク 対象	3	15-45歳	+2か月後	+6か月後		15～45歳男女 3回接種（0.2.6か月 - 1回目と3回目の接種の間隔は6か 月）
Austria		2022	HPV9	導入	2014	男女	2	9歳	+6か月後		男女	○
		*1 *2 2023	HPV9	導入		キャッチアップ 男女	2 or 3	10-30歳				2023年2月から21歳まではキャッチアップ接種を無料で実施可能，2回接 種，21歳以降30歳までは3回接種
Belgium		2022	HPV9	導入	2008-2010（一部） 2011	男女	2	12-14歳	+6か月後		2019年8月まで女性のみ，2019年9月以降男女；中学校1年生（12歳） （フランダース地方）_2回接種，中学2年生（13-14歳）（フロニア地方） _2回接種	○
Bosnia and Herzegovina		2022	HPV4	導入	2022		1	9-14歳				
Bulgaria		2022	HPV4	導入	2012 *2	女性	2	10-13歳	+6か月後		4価HPVワクチン接種；2021-2024年の子宮頸がん一次予防のための国の 接種スケジュールでは10-13歳の女性のみ	
		*1 2023	HPV2	導入		女性	2	10-13歳	+6か月後		2価，4価ワクチン使用	
Croatia		2022	HPV9	導入	2016	男女	2	14歳	14歳		男女；小学校8年生	○
Cyprus		2022	HPV9	導入	2016	男女	2	11-12歳	+6か月後		男女	○
Czechia		2022	HPV2	導入	2012	男女	2	13歳	+5-13か月後		2価，4価ワクチン使用，男女 2019年9月から性別問わない接種推奨開始 *1	○
		2022	HPV4	導入	2012	男女	2	13歳	+6か月後		2価，4価ワクチン使用，男女 2019年9月から性別問わない接種推奨開始 *1	○

WHO 地域	国名	更新データ 取得年	導入 ワクチン	NIPへの 導入状況 (左列更新年時点)	HPVワクチン 導入時期	接種対象 (左記更新年時点)	接種回数 (回)	接種スケジュール			備考	男児接種 NIP導入
								1回目	2回目	3回目		
Denmark		2022	HPV9	導入	2007	男女	2	12-14歳	+5-13か月後		2019年8月までは女性のみ、2019年9月以降は2007年7月以降に出生した男性にも接種対象を拡大、初回12-14歳、2回目は5か月以上（ただし、13か月未満）あけて接種（無料接種は18歳まで）	○
Estonia		2022	HPV9	導入	2018	女性	2	12歳	12歳		女性；2021-2022年キャッチアップ	
		2022	HPV9	導入	2018	キャッチアップ	1				女性；2021-2022年キャッチアップ	
Finland		2022	HPV2	導入	2013	男女	2	10-12歳	10歳-12歳		2020年から男性接種開始 *2	○
		2022	HPV2	導入	2013	キャッチアップ	1	<18歳			18歳未満の全員の接種開始および完了を目的としたキャッチアップ接種、2023年春季学期終了時まで確定	
France		2022	HPV9	導入	2006	男女	2	11-14歳	+6か月後		男女：11-14歳_2回接種（初回接種+6か月後）、15-19歳の女性および男性：MSMは3回接種（初回接種、+2か月後、+6か月後）、26歳まで 2021年1月から11-14歳男性接種開始 *2	○
Georgia		2022	HPV4	導入	2019	女性	2	10-12歳	+6か月後		女性；2019年8月からNIPに導入。	
Germany		2021	HPV9	導入	2007	男女	2	9-14歳	9歳-14歳		2価、4価、9価ワクチン使用、男女 2018年から性別問わない接種推奨開始 *1	○
		2021	HPV4	導入	2007	男女	2	9-14歳	9歳-14歳		2価、4価、9価ワクチン使用、男女 2018年から性別問わない接種推奨開始 *1	○
		2021	HPV2	導入	2007	男女	2	9-14歳	9歳-14歳		2価、4価、9価ワクチン使用、男女 2018年から性別問わない接種推奨開始 *1	○
		*1 2023	HPV	導入		キャッチアップ 女性	3	14-17歳	14-17歳	14-17歳	キャッチアップは女性のみ；ワクチンの種類によって14-17歳もしくは15-17歳対象、3回接種	
Greece		2022	HPV9	導入	2009	男女	2	9-11歳	+6か月後		男女；9-18歳。定期接種、15歳までは2回接種_6か月間隔、その後は3回接種 *1	○
		2022	HPV9	導入	2009	ハイリスク 対象	3	18-26歳	+1か月後	+6か月後	ハイリスク群男女；18-26歳	○
Hungary		2022	HPV9	導入	2014	男女	2	12歳	12歳		男女；学校キャンペーンにおいて7年生	○
Iceland		2022	HPV2	導入	2011	女性	2	12歳	+6か月後		女性	
Ireland		2022	HPV9	導入	2010	男女	2	12歳	+5か月後		2019年からHPV9および中学校1年生の男女接種へ切り替え。2022年11月からアイルランドでは9-24歳の免疫健全者に対して単回接種を推奨、現在9-24歳の免疫健全者において1回接種、2回接種、3回接種で有意な差がないとの十分なエビデンスが存在するため。	○
Israel		2021	HPV9	導入	2010	男女	2	13歳	+6か月後		男女	○
Italy		2022	HPV9	導入	2008 *2	ハイリスク 対象	1				MSMに対して3回接種	○
		2022	HPV9	導入	2008 *2	男女	2	11歳	+6か月後		男女；2回接種、MSM；3回接種 2017年から性別問わない接種推奨開始、年齢によっては3回接種 *1	○
Kyrgyzstan		2022	HPV4	導入	2022	女性	2	11歳	11歳		11歳	
Latvia		2022	HPV9	導入	2010	男女	2	12歳	12歳		男女	○

WHO 地域	国名	更新データ 取得年	導入 ワクチン	NIPへの 導入状況 (左列更新年時点)	HPVワクチン 導入時期	接種対象 (左記更新年時点)	接種回数 (回)	接種スケジュール			備考	男児接種 NIP導入	
								1回目	2回目	3回目			
Liechtenstein		*1 2023	HPV9	導入	2008 *2	男女	2	11-14歳	11-14歳		男女 2016年7月から性別問わない接種開始 *2	○	
		*1 2023	HPV9	導入		キャッチアップ 男女	3	15-19歳	+2か月後	+6か月後	男女		○
Lithuania		2022	HPV2	導入	2016	女性	2	11歳	+6か月後		女性; 11歳 (2回目接種は初回接種から少なくとも6か月をあける)		
Luxembourg		2022	HPV9	導入	2008	男女	2	9-13歳	+6か月後		男女 2019年1月から性別問わない接種開始 *2	○	
		2022	HPV9	導入	2008	ハイリスク 対象	3	15歳	+2か月後	+6か月後		15歳以上、免疫力の低下した若い男女、および男性と性交渉のある男性に、0、2、6か月の時点でワクチンを3回接種	○
Malta		2022	HPV9	導入	2012 *2	女性	2	12歳	+6か月後		女性; 12歳		
Monaco		2022	HPV9	導入	2006	ハイリスク 対象	1					26歳までの男性、または他の男性と性交渉を持った男性が対象	○
		2022	HPV9	導入	2006	男女	2	11-14歳	+6か月後			男女; 11-14歳_2回接種 (初回, 6か月後) . 15-19歳男女および26歳までのMSM; 3回接種 (初回, 2か月後, 6か月後)	○
Montenegro		2022	HPV9	導入	2022	女性	1	9歳			女性; 9歳 (2013年生まれコホート) ; 2022年9月26日から開始.		
Netherlands (Kingdom of the)		2022	HPV2	導入	2010	男女	2	10歳	+6か月後		男女 2021年から性別問わない接種開始 *2	○	
		*1 2023	HPV2	導入		キャッチアップ 男女	2	11-18歳	11-18歳			2022-2023年	○
		*1 2023	HPV2	導入		キャッチアップ 男女	2	18-26歳	18-26歳			2023年	○
North Macedonia		2022	HPV2	導入	2009	女性	2	12歳	+6か月後		女性のみ		
Norway		2022	HPV2	導入	2009	男女	2	12歳	+6か月後		男女 2018年から性別問わない接種推奨開始 *1	○	
Poland		*1 2023	HPV	未				12-14歳			男女; 地方自治体により公費助成、回数情報の記載なし		
Portugal		2022	HPV9	導入	2008	男女	2	10歳	+6か月後		男女 2020年10月から性別問わない接種推奨開始 *2	○	
Republic of Moldova		2022	HPV4	部分導入	2017 (一部)	女性	2	10歳	+6か月後		女性; 沿ドニエストル・モルドバ共和国の領土には導入されていない		
Romania		2022	HPV9	未	未	女性	1	11-18歳			女性; 希望者のみ **2008-2011年にキャンペーンとして導入、2013年再開、国の保健制度による費用負担はされていない		
Russian Federation		2022	HPV4	未	未	女性	3	12-14歳	+1か月後	+6か月後	12-14歳女性; 推奨スケジュール_3回接種 (0-2-6か月) . 国の予防接種スケジュールには含まれておらず、ワクチンは地域予算による負担もしくは直接自費購入が可能.		
San Marino		2022	HPV9	導入	2008	女性	2	11-14歳	+6か月後		女性		
Serbia		2022	HPV9	導入	2022	男女	1	9-19歳			男女; 9-19歳	○	
Slovakia *1		2023	HPV	導入	2016 *2	男女		12歳			回数情報の記載なし	○	
Slovenia		2022	HPV9	導入	2009	男女	2	11歳	12歳		女性; 小学6年生, 男性; 小学6年生, 2021年9月から	○	
Spain		*1 2023	HPV9	導入	2007	男女	2	12歳	+6か月後		2価, 4価, 9価ワクチン使用, 12歳もしくは6年生 (学校における接種地域) の女性のみ →2022年10月から12歳男児にも接種対象拡大 *1	○	
		2022	HPV4	導入	2007	女性	2	12歳	+6か月後		2価, 4価, 9価ワクチン使用, 12歳もしくは6年生 (学校における接種地域) の女性のみ		
		*1 2023	HPV2	導入	2007	男女	2	12歳	+6か月後		2価, 4価, 9価ワクチン使用, 12歳もしくは6年生 (学校における接種地域) の女性のみ →2022年10月から12歳男児にも接種対象拡大 *1	○	
		*1 2023	HPV	導入		キャッチアップ 女性	2 or 3	13-18歳	13-18歳			15歳以上は3回接種	

WHO 地域	国名	更新データ 取得年	導入 ワクチン	NIPへの 導入状況 (左列更新年時点)	HPVワクチン 導入時期	接種対象 (左記更新年時点)	接種回数 (回)	接種スケジュール			備考	男児接種 NIP導入
								1回目	2回目	3回目		
	Sweden	2022	HPV9	導入	2010 (実開始2012) *2	男女	2	10-11歳	11歳-12歳		男女 2020年8月から性別問わない接種推奨開始 *1, 2010年からNIPに導入されたが、ワクチン調達の遅れにより実際の導入は2012年から *2	○
	Switzerland	2022	HPV4	導入	2006	男女	2	11-14歳	+6か月後		男女	○
	Turkmenistan	2022	HPV4	導入	2016	男女	2	9歳	+6か月後			○
	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	2022	HPV9	導入	2008	ハイリスク 対象	1 or 2 or 3	<45歳	<45歳	<45歳	MSMは45歳まで、25歳までは1回接種、25-<45歳は2回接種、免疫抑制状態、HIV陽性である25-<45歳は3回接種	○
		*3 2022	HPV9	導入	2008	キャッチアップ	2	<25歳	<25歳		キャッチアップは25歳まで可能	○
		2023	HPV9	導入	2008	男女	1	12-13歳			男女；12-13歳接種。 2019年から性別問わない接種開始 *2 2023年9月から1回接種法開始	○
	Uzbekistan	2022	HPV4	導入	2019	女性	2	9歳	9歳		女性	
SEARO	Bhutan	2022	HPV4	導入	2009	男女	2	12歳		+6か月後	女性	○
	Indonesia	2022	HPV4	部分導入	2016 (一部) 2019- *4	女性	2	11歳	12歳		5, 6年生女性, Jakarta地方 (6地域), Yogyakarta地方 (5地域), Gorontalo (6地域), Central Java (38地域), North Sulawesi (15地域) Southeast Sulawesi (17地域), Bali (9地域), Makassar City	
	Maldives	2022	HPV4	導入	2019	女性	2	10歳	+6か月後		女性；10歳	
	Myanmar	2022	HPV4	導入	2020	女性	2	9歳	10歳		女性；9-10歳	
	Sri Lanka	2022	HPV4	導入	2017	女性	2	10-11歳	+6か月後		女性；10-11歳 学校において6年生を対象 および 地域の診療所において接種機会逃したり接種遅れが生じた場合に接種、2回目接種は6か月後	
	Thailand	2022	HPV4	導入	2017	女性	2	11歳	+6か月後		女性；5年生, 2回接種, 6か月間隔	
WPRO	Australia *5	2022	HPV9	導入	2007	男女	1	12-13歳			男女；7-8歳 2023年2月6日から2回接種を1回接種へ変更 免疫不全者においては3回接種を推奨 (0, 2, 6か月)	○
		2023	HPV9			キャッチアップ	1	<26歳			男女；7-8歳 2023年2月6日から2回接種を1回接種へ変更 免疫不全者においては3回接種を推奨 (0, 2, 6か月)	○
	Brunei Darussalam	2022	HPV9	導入	2012	女性	2	13歳	+6か月後		女性；7年生	
	China, Hong Kong SAR	2022	HPV9			女性	2	10歳	11歳		女性のみ	
	China, Macao SAR	2022	HPV9			女性	2	10-14歳	+6か月後		10-14歳女性_2回接種, 15-17歳女性へのキャッチアップ_3回接種。3回接種スケジュールは0か月、2か月、6か月時点で接種。	
		2022	HPV9			キャッチアップ	1	15-17歳	15-17歳	15-17歳	15-17歳女性へのキャッチアップ_3回接種。3回接種スケジュールは0か月、2か月、6か月時点で接種。	
	Cook Islands	2022	HPV2	導入	2011	女性	2	9歳	9歳		女性；9歳_2回接種	
	Fiji	2022	HPV2	導入	2013	女性	2	8-13歳	+6か月後		女性；8年生	

WHO 地域	国名	更新データ 取得年	導入 ワクチン	NIPへの 導入状況 (左列更新年時点)	HPVワクチン 導入時期	接種対象 (左記更新年時点)	接種回数 (回)	接種スケジュール			備考	男児接種 NIP導入
								1回目	2回目	3回目		
Guam		2021	HPV9			男女	2	9-12歳	+6か月後			○
		2021	HPV9			成人	1	19-22歳			○	
Japan		2022	HPV2	導入	2011	女性	3	12-16歳	12-16歳	12-16歳	標準的接種年齢 13歳	
		2022	HPV4	導入	2011	女性	3	12-16歳	12-16歳	12-16歳	標準的接種年齢 13歳	
	*6	2023	HPV9	導入	(HPV9 NIP導入 2023)	女性	2 or 3	12-16歳	12-16歳	12-16歳	標準的接種年齢 13歳。初回接種が15歳未満の場合2回接種、1回目と2回 目の接種は、少なくとも5か月以上あける、5か月未満の場合、3回目の接 種が必要、初回接種が15歳以上の場合は3回接種	
	*6	2023	HPV2	導入		キャッチアップ	3				女性；1997年4月2日～2007年4月1日生まれコホート対象，2022年4月～ 2025年3月実施	
	*6	2023	HPV4	導入		キャッチアップ	3				女性；1997年4月2日～2007年4月1日生まれコホート対象，2022年4月～ 2025年3月実施	
	*6	2023	HPV9	導入		キャッチアップ	3				女性；1997年4月2日～2007年4月1日生まれコホート対象，2022年4月～ 2025年3月実施 初回接種が15歳未満の場合2回接種，1回目と2回目の接種は、少なくとも 5か月以上あけ、5か月未満の場合、3回目の接種が必要，初回接種が15歳 以上の場合は3回接種	
		2023	HPV4			男性	3	9歳以上	9歳以上	9歳以上	NIPには導入されていない	
Lao People's Democratic Republic		2022	HPV4	導入	2020	女性	2	10歳	11歳-15歳		2020年3月から，女性	
Malaysia		2022	HPV2	導入	2009 (一部) 2010	女性	2	13歳	13歳		女性；学校保健プログラムの一部として	
Marshall Islands		2022	HPV9	導入	2009	女性	1	11歳		女性		
Micronesia (Federated States of)		2022	HPV9	導入	2010	女性	2	10-11歳	+6か月後		通学する女性のみ対象（5年生公立私立問わず）；10-11歳女性，国全体に ある参加学校において同意書にサインした者のみ	
Nauru		2021	HPV2	導入	2021	女性	2	11-14歳	11歳-14歳			
New Caledonia		2022	HPV9			女性	1	11歳				
		2022	HPV9			キャッチアップ	1	14歳		女性；14歳女性のためのキャッチアップ		
New Zealand		2022	HPV9	導入	2008	男女	2	11-13歳	11歳-13歳		男女；7-8年生に2回接種，15歳以上から接種した場合は3回目接種を行 う，9-26歳における一般的HPVワクチン接種は公費負担。	○
Niue		2022	HPV9	導入	2019	男女	2	12歳	+6か月後		男女；14歳以下のすべての対象者_2回接種（2回目接種は初回接種から6 か月後）	○
Northern Mariana Islands		2022	HPV9			男女	2	9-14歳	+6か月後		男女ともに9-14歳で初回接種、2回目、3回目の接種は1回目接種の時期に よって異なる、通常は6か月後、15歳以上男女にも提供、3回接種スケ ジュール、初回、1～2か月後、6か月後が推奨される	○
Palau		2022	HPV9	導入	2008	女性	2	9-13歳	+6か月後		女性；初回受診時	
Philippines		2022	HPV4	部分導入	2016 (一部)	女性	2	9-14歳	9歳-14歳		女性；4年生	
Republic of Korea		2022	HPV4	導入	2016	女性	2	12歳	+6か月後		女性	
Samoa		2022	HPV2	導入	2022	女性	1	13歳		8年生女子，年齢を問わない		
Singapore		2019	HPV4	導入	2010	女性	3	9-26歳	9歳-26歳	9歳-26歳	女性のみ	
		2019	HPV2	導入	2010	女性	3	9-26歳	9歳-26歳	9歳-26歳	女性のみ	
Solomon Islands		2022	HPV9	導入	2019	女性	2	9歳	+12か月後		女性	
Tonga		2022	HPV	導入	2022	女性	1	10歳		女性；10-17歳		

WHO 地域	国名	更新データ 取得年	導入 ワクチン	NIPへの 導入状況 (左列更新年時点)	HPVワクチン 導入時期	接種対象 (左記更新年時点)	接種回数 (回)	接種スケジュール			備考	男児接種 NIP導入
								1回目	2回目	3回目		
Tuvalu		2022	HPV2	導入	2021	女性	1	10歳			女性 ; 10歳	

※NIP: National Immunization Program 国の予防接種スケジュール

AFRO: アフリカ地域, AMRO: アメリカ地域, EMRO: 東地中海地域, EURO: ヨーロッパ地域, SEARO: 東南アジア地域, WPRO: 西太平洋地域

\* 1: 参考資料 ECDC Vaccine schedules in all countries of the European Unionに基づき追記

\* 2: 参考資料 Human papillomavirus vaccination in the European Union/European Economic Area and globally: a moral dilemma E. Colzani, K. Johansen, H. Johnson and L. Pastore Celentano. Euro Surveill 2021 Vol. 26 Issue 50 に基づき追記

\* 3: 参考資料 UKHSA資料 <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/649032b6b32b9e000ca969a7/HPV-green-book-chapter-18a-June-2023.pdf> に基づき追記

\* 4: 参考資料 Australian Government Department of Health and Aged Care. Human papillomavirus (HPV) vaccine Changes under the National Immunisation Program in 2023 Fact Sheet, National Immunisation Program Schedule に基づき追記

\* 5: 参考資料 PATH資料 (2022年3月発行) <https://www.path.org/our-impact/resources/global-hpv-vaccine-introduction-overview/> に基づき追記

\* 6: 参考資料 厚生労働省 定期接種実施要領 <https://www.mhlw.go.jp/content/001092480.pdf> に基づき追記

## 6.1 接種率に関する動向

WHO/UNICEF の報告において、2019 年時点の世界における HPV ワクチンの接種状況が下記の表、図にまとめられている(92)。2019 年時点で、対象とされる 9 歳～14 歳における接種完遂割合は男性 4%、女性 15%、同じく少なくとも 1 回の接種を受けた(初回接種)割合はそれぞれ 20%、5%と推定された(表 19)。女性における接種率は 2010 年から 2019 年にかけて徐々に上昇している。ただし、その増加は接種プログラムの改善よりも、HPV ワクチン導入国の増加による影響が大きいと述べられている。

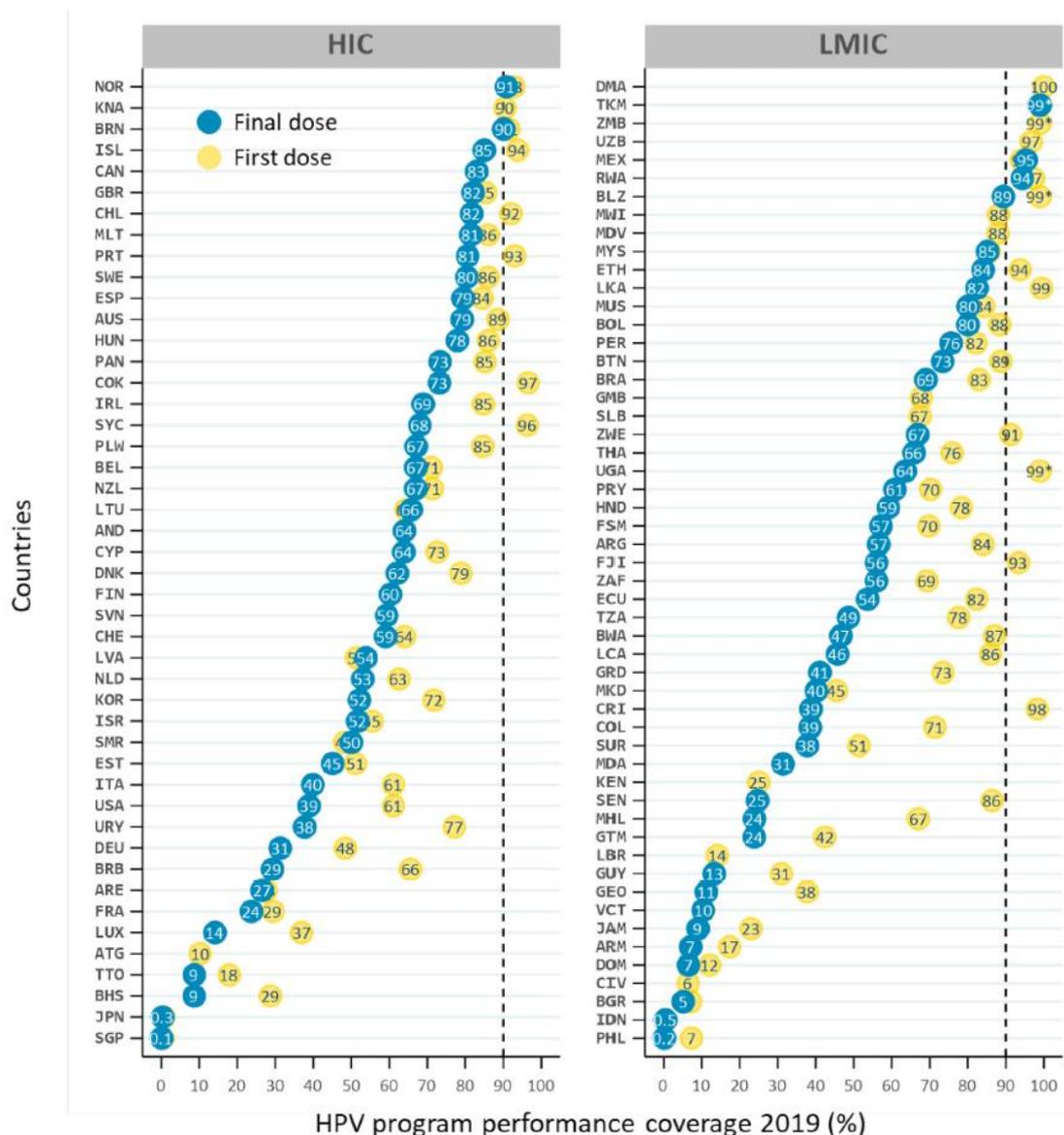
図 14 は 2019 年時点で HPV ワクチンを導入していた 107 か国のうちの 99 か国における HPV ワクチンの接種率が示された図である。各国の平均接種率は 1 回目 67%、完遂率 53%であった。

表 20 世界および地域の女性の HPV ワクチン推定接種率, 2019 年, プログラム実施率指標に基づく 文献(92)より引用翻訳転載.

		初回接種 (HPV1)			最終接種 (HPVc)		
		接種率 (人口規模による重みづけ)			接種率 (人口規模による重みづけ)		
		データ 取得国数	%	(95%CI)	データ 取得国数	%	(95%CI)
Global	世界全体						
Females	女性	95	20%	(10%-36%)	87	15%	(7%-26%)
Males*	男性	22	5%*	(0.8%-13%)	16	4%*	(0.4%-9%)*
Income level							
High income	高所得国	43	50%	(35%-63%)	44	40%	(28%-53%)
Low and middle income	低中所得国	52	16%	(8%-31%)	43	12%	(5%-24%)
Upper middle income	上位中所得国	32	27%	(9%-63%)	30	23%	(7%-52%)
Lower middle income	下位中所得国	13	4%	(1%-14%)	9	1%	(0.2%-4%)
Low income	低所得国	7	32%	(7%-56%)	4	23%	(2%-45%)
Gavi eligible- countries (2018)	Gavi適格国	14	12%	(4%-32%)	6	7%	(1%-21%)
Non Gavi-eligible countries (2018)	非 Gavi適格国	81	28%	(14%-50%)	81	23%	(11%-41%)
SDG regions							
Sub-Saharan Africa	サブ・サハラ・アフリカ	16	31%	(12%-54%)	10	20%	(5%-39%)
Northern Africa and Western Asia	北アフリカ・西アジア	5	1%	(0.2%-5%)	5	1%	(0.1%-4%)
Central and southern Asia	中央アジア・南アジア	5	3%	(0.1%-23%)	3	1%	(0%-10%)
Eastern and south-eastern Asia	東アジア・東南アジア	8	6%	(0.8%-28%)	8	4%	(0.2%-23%)
Latin America and the Caribbean	ラテンアメリカ・カリブ	28	73%	(50%-83%)	25	61%	(35%-75%)
Oceania (excl. AUS/NZL)	オセアニア (オーストラリア・ニュージーランドを除く)	6	11%	(0.8%-74%)	5	4%	(0.2%-39%)
Australia and New Zealand	オーストラリア・ニュージーランド	2	86%	(71%-89%)	2	77%	(67%-79%)
Europe and northern America	欧州・北米	25	46%	(25%-59%)	29	35%	(21%-49%)
WHO region							
AFRO	アフリカ地域	16	31%	(12%-53%)	10	19%	(5%-38%)
PAHO	全アメリカ地域	30	70%	(55%-81%)	27	55%	(38%-72%)
EMRO	東地中海地域	1	0.2%	(0%-0.7%)	1	0.2%	(0%-0.7%)
EURO	ヨーロッパ地域	29	33%	(17%-52%)	32	24%	(12%-41%)
SEARO	東南アジア地域	5	3%	(0.1%-26%)	4	2%	(0.1%-23%)
WPRO	西太平洋地域	14	6%	(1%-39%)	13	4%	(0%-34%)

接種完遂率が目標とされる 90%を超えていた国は一部（5 か国）に限られた(92)。

図 14 国別の女性における HPV ワクチン推定接種率（2019 年） 文献(92)より転載  
 (国名は ISO3 国名コード使用)



さらに 2022 年時点の接種状況に関する WHO の公開データによると、世界全体での 1 回目接種率（HPV1、118 か国中）平均値は 59%、接種完遂率（HPVc、115 か国中）は平均値 45%、また、WHO の各地域における HPV1、HPVc 平均値はそれぞれ、アフリカ地域 AFRO 56%、38%、アメリカ地域 AMRO 57%、37%、東地中海地域 EMRO 48%、34%、ヨーロッパ地域 EURO 64%、57%、東南アジア地域 SEARO 47%、37%、西太平洋地域 WPRO 60%、45%であった(87)。

## 6.2 性別を問わない接種 gender-neutral vaccination の導入状況

WHO/ UNICEF による報告では、2019 年時点で性別問わず男女への接種を導入していた国 33 か国のうち 21 か国のデータにおいては、ほとんどの国で初回接種率の男女比が 1 に近く、各国での受け入れは良好であることが示唆されたと述べられている(92)。

Gender-neutral vaccination が実施される国の数も近年増加してきており、2022 年 3 月時点で報告された Global Market study 世界の市場調査では 2022 年における世界の HPV ワクチン需要の約 10%が男性に使用されるものと推定された(102, 103)。

なお、同報告において、女性への接種を早期に広く実施することを優先し、男性接種、および、年長の複数年コホートに対するキャッチアップ接種のキャンペーンの開始は引き続き慎重な姿勢が求められつつも、2022 年時点の見込みとして、世界の HPV ワクチンの需要と供給のバランスは 2023 年から 2024 年以降安定的に改善するものとみられている(102, 103)。

## 6.3 接種回数に関する動向

2022 年に WHO の HPV ワクチンに関するポジションペーパー(102, 103)が示された。その中で、HPV ワクチンの接種スケジュールとしては 2 回接種 (6 か月以上あけて)、および、代替スケジュールとして off-label (未承認) の使用方法と言及しつつ、9 歳~20 歳の男女に対して 1 回接種スケジュールも可能との見解が記された。一方で、引き続き免疫不全者においては 2 回接種、もしくは可能であれば 3 回接種が推奨されている。

WHO/ UNICEF によるデータに基づく調査報告では、2019 年時点でほとんどの国々が 2 回接種スケジュールを導入していた(92)。

1 回接種スケジュールの適用は、需要供給バランスを短期間での改善し、幅広い年齢層へのキャッチアップキャンペーンの加速と製剤の選択を可能としうる可能性がある。ただし、すべての製剤で 1 回接種スケジュールや男性接種に関するデータが得られているわけではないことから、1 回接種スケジュールへの切り替えについては慎重に整備するよう言及されている(102, 103)。

WHO の公開データによると、1 回接種スケジュールが導入されている国も 38 か国と増加しつつある ( [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)/hvp-clearing-house/hpv-dashboard](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV)/hvp-clearing-house/hpv-dashboard), 2024 年 1 月 23 日アクセス) (87)。

前述の通り、オーストラリアでは、2023 年 2 月 6 日に、9 価 HPV ワクチンの 1 回接種へ切り替えを行われた(100, 101)。また、イギリスでも 2023 年 9 月から 25 歳未満の接種対象者への接種を 1 回接種スケジュールに変更された (96)。

## 参考文献

1. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2375-83.
2. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, Sonawane K, Nyitray AG, Liu Y, et al. Recent Trends in Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence and Mortality in the United States, 2001-2015. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(8):829-38.
3. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1576-85.
4. Bruyere D, Monnien F, Colpart P, Roncarati P, Vuitton L, Hendrick E, et al. Treatment algorithm and prognostic factors for patients with stage I-III carcinoma of the anal canal: a 20-year multicenter study. *Mod Pathol*. 2021;34(1):116-30.
5. McBride AA, Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLoS Pathog*. 2017;13(4):e1006211.
6. Salati SA, Al Kadi A. Anal cancer - a review. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2012;6(2):206-30.
7. Gervaz P, Hirschel B, Morel P. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the anus. *Br J Surg*. 2006;93(5):531-8.
8. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944-56.
9. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(1):24-35.
10. Hama T, Tokumaru Y, Fujii M, Yane K, Okami K, Kato K, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer: a multicenter study in Japan. *Oncology*. 2014;87(3):173-82.
11. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):709-20.
12. Nguyen NP, Chi A, Nguyen LM, Ly BH, Karlsson U, Vinh-Hung V. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: a new clinical entity. *Qjm*. 2010;103(4):229-36.
13. Klussmann JP, Mooren JJ, Lehnen M, Claessen SM, Stenner M, Huebbers CU, et al. Genetic signatures of HPV-related and unrelated oropharyngeal carcinoma and their prognostic implications. *Clin Cancer Res*. 2009;15(5):1779-86.
14. Network NCC. NCCN Guidelines 2023. Available from: [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1).

15. Sinno AK, Saraiya M, Thompson TD, Hernandez BY, Goodman MT, Steinau M, et al. Human papillomavirus genotype prevalence in invasive vaginal cancer from a registry-based population. *Obstet Gynecol.* 2014;123(4):817-21.
16. Kidd LC, Chaing S, Chipollini J, Giuliano AR, Spiess PE, Sharma P. Relationship between human papillomavirus and penile cancer-implications for prevention and treatment. *Translational andrology and urology.* 2017;6(5):791-802.
17. Sutton BC, Allen RA, Moore WE, Dunn ST. Distribution of human papillomavirus genotypes in invasive squamous carcinoma of the vulva. *Mod Pathol.* 2008;21(3):345-54.
18. Preti M, Rotondo JC, Holzinger D, Micheletti L, Gallio N, McKay-Chopin S, et al. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women. *Infect Agent Cancer.* 2020;15:20.
19. Scaglione G, Li Destri N, Scibetta N, Alio W, Prestileo T. HPV-related diseases and screening program in male partners. *Infez Med.* 2011;19(3):176-81.
20. Hu J, Ji L, Li P, Ni X, Huang Y, Tao J, et al. Genital HPV Prevalence, Follow-Up and Persistence in Males and HPV Concordance Between Heterosexual Couples in Wenzhou, China. *Infect Drug Resist.* 2022;15:7053-66.
21. Hoes J, Woestenberg PJ, Bogaards JA, King AJ, de Melker HE, Berkhof J, et al. Population Impact of Girls-Only Human Papillomavirus 16/18 Vaccination in The Netherlands: Cross-Protective and Second-Order Herd Effects. *Clin Infect Dis.* 2021;72(5):e103-e11.
22. 国立がん研究センター. 子宮頸がんその他のヒトパピローマウイルス (HPV) 関連がんの予防ファクトシート 2023. Available from: <https://www.ncc.go.jp/html/icc/hpvcancer/index.html>.
23. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Cancers Caused by HPV. Available from: <https://www.cdc.gov/hpv/parents/cancer.html>
24. 厚生労働省. 政府統計の総合窓口 (e-Stat) 「全国がん登録」. Available from: <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450173&tstat=000001133323>.
25. 松田智大. 厚生労働行政推進調査事業費補助金がん対策推進総合研究事業「国際比較可能ながん登録データの精度管理および他の統計を併用したがん対策への効果的活用の研究」(研究代表者: 松田智大) 2022 年度報告書.
26. 国立がん研究センターがん情報サービス. 「がん統計」(厚生労働省人口動態統計). Available from: [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/data/dl/index.html#anchor1](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#anchor1).
27. Sung H FJ, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.*2021;71(3):209-249.
28. 日本頭頸部癌学会. 「頭頸部悪性腫瘍全国登録(全国登録 2019 年初診症例の報告書)」. Available from: [http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/HNCreport\\_2019.pdf](http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/HNCreport_2019.pdf).

29. Kawakita D, OI, Iwasaki S, Matsuda T, Matsuo K, Ito H. Trends in the incidence of head and neck cancer by subsite between 1993 and 2015 in Japan. *Cancer Med.* 2022;2022 Mar;11(6):1553-1560.
30. 厚生労働省.国立感染症研究所. 感染症週報 2023 年第 15 週. 通巻第 25 巻第 15 号. 2023 Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2023/idwr2023-15.pdf>.
31. Kawado M, Hashimoto S, Ohta A, Oba MS, Uehara R, Taniguchi K, et al. Estimating nationwide cases of sexually transmitted diseases in 2015 from sentinel surveillance data in Japan. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):77.
32. Yuan H, Li R, Lv J, Yi G, Sun X, Zhao N, et al. Epidemiology of human papillomavirus on condyloma acuminatum in Shandong Province , China. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(1):2170662.
33. Herweijer E, Ploner A, Sparén P. Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. *Vaccine.* 2018;36(15):1917-20.
34. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019;394(10197):497-509.
35. Markowitz LE, Gee J, Chesson H, Stokley S. Ten Years of Human Papillomavirus Vaccination in the United States. *Acad Pediatr.* 2018;18(2s):S3-s10.
36. Chow EPF, Tabrizi SN, Fairley CK, Wigan R, Machalek DA, Garland SM, et al. Prevalence of human papillomavirus in young men who have sex with men after the implementation of gender-neutral HPV vaccination: a repeated cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(10):1448-57.
37. 国立感染症研究所. 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 (令和 3 ( 2021 ) 年 1 月 31 日) . 2022. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000770615.pdf>
38. PMDA. 「 ガーダシル 水性懸濁筋注 」 添付文書 . Available from: <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>
39. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011;364(5):401-11.
40. Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, Lazcano-Ponce E, Penny ME, Cabello RE, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(3):413-25.
41. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, et al. Comparison of

the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006;118(5):2135-45.

42. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(3):201-9.

43. Ferris DG, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Mehlsen J, et al. 4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years. *Pediatrics*. 2017;140(6).

44. Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, Yokokawa R, Han SR, Wakana A, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine*. 2019;37(12):1651-8.

45. Murata S, Takeuchi Y, Yamanaka K, Hayakawa J, Yoshida M, Yokokawa R, et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent HPV Vaccine in Japanese Boys: a Phase 3, Open-Label Study. *Jpn J Infect Dis*. 2019;72(5):299-305.

46. Pinto LA, Kemp TJ, Torres BN, Isaacs-Soriano K, Ingles D, Abrahamsen M, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Induces HPV-Specific Antibodies in the Oral Cavity: Results From the Mid-Adult Male Vaccine Trial. *J Infect Dis*. 2016;214(8):1276-83.

47. Parker KH, Kemp TJ, Isaacs-Soriano K, Abrahamsen M, Pan Y, Lazcano-Ponce E, et al. HPV-specific antibodies at the oral cavity up to 30 months after the start of vaccination with the quadrivalent HPV vaccine among mid-adult aged men. *Vaccine*. 2019;37(21):2864-9.

48. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine*. 2015;33(48):6892-901.

49. Moreira ED, Jr., Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*. 2016;138(2).

50. Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics*. 2015;136(1):e28-39.

51. Ruiz-Sternberg Á M, Moreira ED, Jr., Restrepo JA, Lazcano-Ponce E, Cabello R, Silva A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. *Papillomavirus Res*. 2018;5:63-74.

52. Olsson SE, Restrepo JA, Reina JC, Pitisuttithum P, Ulied A, Varman M, et al. Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of age: Interim analysis after 8 years of follow-up. *Papillomavirus Res*. 2020;10:100203.

53. Garland SM, Anagani M, Bhatla N, Chatterjee S, Lalwani S, Ross C, et al. Immunogenicity and safety of quadrivalent and 9-valent human papillomavirus vaccines in Indian clinical trial participants. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(6):2105067.
54. Widdice LE, Bernstein DI, Franco EL, Ding L, Brown DR, Ermel AC, et al. Decline in vaccine-type human papillomavirus prevalence in young men from a Midwest metropolitan area of the United States over the six years after vaccine introduction. *Vaccine.* 2019;37(45):6832-41.
55. Chow EPF, Carter A, Vickers T, Fairley CK, McNulty A, Guy RJ, et al. Effect on genital warts in Australian female and heterosexual male individuals after introduction of the national human papillomavirus gender-neutral vaccination programme: an analysis of national sentinel surveillance data from 2004-18. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(12):1747-56.
56. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RKL, Tong ZY, Xiao W, et al. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J Clin Oncol.* 2018;36(3):262-7.
57. Hirth JM, Chang M, Resto VA. Prevalence of oral human papillomavirus by vaccination status among young adults (18-30years old). *Vaccine.* 2017;35(27):3446-51.
58. Schlecht NF, Masika M, Diaz A, Nucci-Sack A, Salandy A, Pickering S, et al. Risk of Oral Human Papillomavirus Infection Among Sexually Active Female Adolescents Receiving the Quadrivalent Vaccine. *JAMA Netw Open.* 2019;2(10):e1914031.
59. Mehanna H, Bryant TS, Babrah J, Louie K, Bryant JL, Spruce RJ, et al. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Effectiveness and Potential Herd Immunity for Reducing Oncogenic Oropharyngeal HPV-16 Prevalence in the United Kingdom: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2019;69(8):1296-302.
60. Ferris D, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Reisinger KS, et al. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics.* 2014;134(3):e657-65.
61. Arana JE, Harrington T, Cano M, Lewis P, Mba-Jonas A, Rongxia L, et al. Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015. *Vaccine.* 2018;36(13):1781-8.
62. 国立感染症研究所. 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 2021. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000770615.pdf>.
63. Moreira ED, Giuliano AR, de Hoon J, Iversen OE, Joura EA, Restrepo J, et al. Safety profile of the 9-valent human papillomavirus vaccine: assessment in prior quadrivalent HPV vaccine recipients and in men 16 to 26 years of age. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(2):396-403.
64. Bornstein J, Roux S, Kjeld Petersen L, Huang L-M, Dobson SR, Pitisuttithum P, et al. Three-Year Follow-up of 2-Dose Versus 3-Dose HPV Vaccine. *Pediatrics.* 2021;147(1).

65. Trials.gov C. A Phase III Study of a 2-dose Regimen of a Multivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine (V503), Administered to 9 to 14 Year-olds and Compared to Young Women, 16 to 26 Years Old (V503-010) 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01984697#evnt>
66. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 組換え沈降 9 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来) 審査報告書. 2023. Available from: [https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230306001/170050000\\_30200AMX00746\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230306001/170050000_30200AMX00746_A100_1.pdf)
67. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA*. 2016;316(22):2411-21.
68. Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, Mba-Jonas A, Arana JE, Cano MV. Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics*. 2019;144(6).
69. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014;137(Pt 1):33-43.
70. Bonaldo G, Montanaro N, Vaccheri A, Motola D. Human papilloma virus vaccination in males: A pharmacovigilance study on the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(4):1912-7.
71. Donahue JG, Kieke BA, Lewis EM, Weintraub ES, Hanson KE, McClure DL, et al. Near Real-Time Surveillance to Assess the Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics*. 2019;144(6).
72. Centers for Disease Control and Prevention. HPV Vaccine Safety and Effectiveness Data 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/vaccine-safety-data.html>.
73. Linertová R, Guirado-Fuentes C, Mar Medina J, Imaz-Iglesia I, Rodríguez-Rodríguez L, Carmona-Rodríguez M. Cost-effectiveness of extending the HPV vaccination to boys: a systematic review. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75(9):910-6.
74. Majed L, Bresse X, El Mouaddin N, Schmidt A, Daniels VJ, Pavelyev A, et al. Public health impact and cost-effectiveness of a nine-valent gender-neutral HPV vaccination program in France. *Vaccine*. 2021;39(2):438-46.
75. Linertová R, Guirado-Fuentes C, Mar-Medina J, Teljeur C. Cost-effectiveness and epidemiological impact of gender-neutral HPV vaccination in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(6):2127983.
76. Cheung TH, Cheng SSY, Hsu D, Wing-Lei Wong Q, Pavelyev A, Sukarom I, et al. Health impact and cost-effectiveness of implementing gender-neutral vaccination with the 9-valent HPV vaccine in Hong Kong. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(2):2184605.
77. Wahab MT, Tan RKJ, Cook AR, Prem K. Impact of including boys in the national school-

based human papillomavirus vaccination programme in Singapore: A modelling-based cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 2023;41(12):1934-42.

78. Palmer C, Tobe K, Negishi Y, You X, Chen YT, Abe M. Health impact and cost effectiveness of implementing gender-neutral HPV vaccination in Japan. *J Med Econ*. 2023;26(1):1546-54.

79. Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine*. 2018;36(19):2529-44.

80. Cody P, Tobe K, Abe M, Elbasha EH. Public health impact and cost effectiveness of routine and catch-up vaccination of girls and women with a nine-valent HPV vaccine in Japan: a model-based study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):11.

81. Kitano T. Risk-Benefit Analysis of the 9-Valent HPV Vaccination for Adolescent Boys from an Individual Perspective. *Jpn J Infect Dis*. 2022;75(2):114-20.

82. Datta S, Pink J, Medley GF, Petrou S, Staniszewska S, Underwood M, et al. Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):552.

83. WHO. International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>

84. Ito Y, Miyashiro I, Ito H, Hosono S, Chihara D, Nakata-Yamada K, et al. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Sci*. 2014;105(11):1480-6.

85. Japan Society for Head and Neck Cancer Cancer Registry Committee. Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan Clinical Statistics of Registered Patients, 2020. Available from: [https://square.umin.ac.jp/~jshnc/pdf/HNCreport\\_2020.pdf](https://square.umin.ac.jp/~jshnc/pdf/HNCreport_2020.pdf)

86. Drolet M, Benard E, Perez N, Brisson M, Group HPVVIS. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497-509.

87. WHO. HPV Dashboard 2024. Available from: [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)/hvp-clearing-house/hpv-dashboard](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV)/hvp-clearing-house/hpv-dashboard).

88. Colzani E, Johansen K, Johnson H, Pastore Celentano L. Human papillomavirus vaccination in the European Union/European Economic Area and globally: a moral dilemma. *Euro Surveill*. 2021;26(50).

89. European Centre for Disease Prevention and Control. Human papillomavirus infection: recommended vaccinations. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38&SelectedCountryIdByDis>

[ease=-1](#).

90. WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
91. WHO. Cervical Cancer Elimination Initiative 2020. Available from: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>.
92. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010-2019. *Prev Med.* 2021;144:106399.
93. Ministère de la Santé et de la Prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023. Available from: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
94. UK Health Security Agency. Changes to the vaccine of the HPV immunisation programme 2022. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1005943/HPV\\_letter\\_changes\\_to\\_the\\_vaccine\\_of\\_the\\_HPV\\_immunisation\\_programme\\_July\\_2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1005943/HPV_letter_changes_to_the_vaccine_of_the_HPV_immunisation_programme_July_2021.pdf)
95. UK Health Security Agency. Routine childhood immunisations From September 2023. Available from: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/64f9fd8b9ee0f2000db7c073/UKHSA-12706-childhood-immunisation-schedule-September2023.pdf>
96. UK Health Security Agency. HPV vaccination programme: changes from September 2023 letter. 2023. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/hpv-vaccination-programme-changes-from-september-2023-letter/hpv-vaccination-programme-changes-from-september-2023-letter>
97. UK Health Security Agency press office. HPV vaccination programme moves to single dose from September 2023. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/hpv-vaccination-programme-moves-to-single-dose-from-september-2023>
98. Government of Canada. Provincial and territorial routine and catch-up vaccination schedule for infants and children in Canada 2023. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/provincial-territorial-immunization-information/provincial-territorial-routine-vaccination-programs-infants-children.html>.
99. Government of Canada. Contents of immunizing agents authorized for use in Canada: Canadian Immunization Guide 2023. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines.html>
100. Australian Government Department of Health and Aged Care. Human papillomavirus

- (HPV) vaccine Changes under the National Immunisation Program in 2023 Fact Sheet. 2023. Available from: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/2023-02/hpv-vaccine-fact-sheet-outlining-changes-under-the-national-immunisation-program-in-2023.pdf>
101. Australian Government Department of Health and Aged Care. National Immunisation Program Schedule. 2023. Available from: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/2023-03/national-immunisation-program-schedule.pdf>
102. WHO. Global market study: HPV vaccines. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-hpv-vaccine-global-market-study-april-2022>
103. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). *Weekly epidemiological record*. 2022;97(50):645–72.
104. UNICEF. Human Papillomavirus Vaccine: Supply and Demand Update. 2020. Available from: <https://www.unicef.org/supply/media/5406/file/Human-Papillomavirus-Vaccine-Market-Update-October2020.pdf>
105. Van Damme P, Meijer C, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine*. 2016;34(35):4205-12.

#### 4. 執筆担当者（五十音順）

新井 智	国立感染症研究所 感染症疫学センター
五十嵐 中	横浜市立大学 医学群健康社会医学ユニット
池田 俊也	国際医療福祉大学医学部 公衆衛生学
石井 克幸	国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター
奥山 舞	国立感染症研究所 感染症疫学センター
片野田 耕太	国立がん研究センター がん対策研究所
神谷 元	国立感染症研究所 感染症疫学センター
菊池 風花	国立感染症研究所 感染症疫学センター
柊元 巖	国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター
黒田 誠	国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター
柴村 美帆	国立感染症研究所 感染症疫学センター
鈴木 基	国立感染症研究所 感染症疫学センター
高梨 さやか	国立感染症研究所 感染症疫学センター
竹内 隆正	国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター
田中 宏和	国立がん研究センター がん対策研究所
十川 佳代	国立がん研究センター がん対策研究所
林 愛	国立感染症研究所 感染症疫学センター
三輪 晴奈	国立感染症研究所 感染症疫学センター
森 清一郎	国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター
森野 紗衣子	国立感染症研究所 感染症疫学センター