

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

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 ファクトシートの要約

（疾患の特性）

子宮頸がんはウイルス感染が原因の疾患であり、ヒトパピローマウイルス（ human papillomavirus: HPV ）の子宮頸部での持続的な感染が、子宮頸部浸潤がん（扁平上皮がん、腺がん）及びその前駆病変である子宮頸部上皮内腫瘍（ cervical intraepithelial neoplasia: CIN ）と上皮内腺がん（ adenocarcinoma in situ: AIS ）を引き起こす。これらの疾患の原因となるのは約 15 種の高リスク型 HPV（ HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 ）である。HPV は性行為を介して感染し、一生涯に 80-90 %の女性が何らかの HPV に感染すると推定されている。CIN1 などの軽度病変は宿主の免疫系により自然治癒することが多いが、一部の女性で HPV が排除されずに持続感染すると、通常 5-10 年以内に CIN2/3 や AIS などの前がん病変が生じる。さらに前がん病変患者の一部から、10 年以上の感染期間を経て、細胞遺伝子に変異が蓄積することで、浸潤性の子宮頸がんに行進すると考えられている。

子宮頸がん予防のために国内では、子宮頸がん検診での子宮頸部擦過細胞診が 20 歳以上の女性を対象に実施されている。HPV 検査を細胞診に追加的あるいは代替的に用いる試みが欧米では導入されており、日本でも HPV 検査・細胞診の併用による子宮頸がん検診の有効性が検討されている。

子宮頸がんの治療は手術療法と放射線療法が主体であり、それらに化学療法が組み合わされる。一方、CIN3/AIS などの前がん病変に対しては通常、子宮頸部円錐切除術が行われる。

（疫学の状況（国内及び海外））

全世界で年間約 57 万人が子宮頸がん罹患し、約 31 万人が死亡していると推計されている（2018 年）。子宮頸がんの罹患率は、開発途上国で高く先進国で低い。北米、北欧、西欧、オーストラリアなどでは、子宮頸がん検診の普及により子宮頸がんの罹患率は低く抑えられている。2007 年ごろから HPV ワクチンが導入された北米、北欧、オーストラリアなどでは、ワクチン接種世代において子宮頸部前がん病変の減少が一致して観察され、子宮頸がんの減少も観察され始めている。東アジアでも罹患率・死亡率が高かった韓国ではここ数十年で大きく減少している。一方、日本では罹患率・死亡率ともに増加しており、特に若年女性での増加が顕著である。最近では日本の罹患率、死亡率は先進国で最も高い水準となり、韓国よりも高くなりつつある。日本の子宮頸がん検診の受診率は 40%程度にとどまり、欧米諸国や韓国と比較して低い。

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 25-29 歳が最も多く、最近では男女ともに報告数は横ばいである。海外では HPV ワクチン接種後 5-8 年の追跡が実施された結果、肛門性器の疣贅は男女ともに減少した。米国では、2006 年に HPV ワクチンが導入された後、HPV ワクチンを受ける可能性が最も高い年齢層で肛門性器疣贅の患者数が減少し、4 価 HPV ワクチンを用いたランダム化比較試験において、男性の生殖器疣贅、肛門がんの前がん病変に対して高い有効性が報告された。ドイツでも HPV に関連する可能性のある肛門性器疾患の負担の減少が観察された。

予防接種法に基づく感染症流行予測調査では HPV16 に対する ELISA 抗体価が 20 歳以上の女性を対象に毎年度調査されている。2011 年度から始まった子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業で接種した女性（接種対象年齢 12-16 歳になる年度）が抗体調査の対象に含

61 まれるようになり、20-24 歳群の女性の抗体保有率が年々上昇した（2015 年度 27.9 %⇒
62 2016 年度 29.3 %⇒2017 年度 51.2 %⇒2018 年度 61.1 %⇒2019 年度調査 77.5 %）。

63 HPV の遺伝子型は 200 以上が報告されており、将来的な発がん性の有無により高リスク
64 型と低リスク型に分けられ、高リスク型には、HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58,
65 59, 68, 73, 82 が含まれ、低リスク型には、HPV6, 11 が報告されている。浸潤性子宮頸がん
66 に含まれる遺伝子型は、世界の地域によって異なっているが、いずれの地域においても 9 価
67 HPV ワクチンに含まれる遺伝子型（HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58）で全体の約 90%
68 に相当する。日本においても子宮頸がんに含まれる遺伝子型は 9 価 HPV ワクチンに含まれ
69 る遺伝子型で約 90%とされている。

70 71 **（予防接種の導入により期待される効果）**

72 HPV ワクチン導入の目的は、子宮頸がん及びその前がん病変の罹患率を減少させ、子宮
73 頸がんの死亡率を減少させることである。子宮頸がん検診による子宮頸部病変の早期発見
74 に加えて、HPV ワクチン接種により HPV 感染自体を予防することで、子宮頸がん罹患率
75 のさらなる減少が期待される。

76 2021 年 1 月の時点で国内で製造販売承認されている HPV ワクチンには 2 価、4 価、9 価
77 HPV ワクチンがあり、いずれも組換え DNA 技術を用いて産生した HPV L1 キャプシド蛋
78 白質を、ウイルス様粒子に再構成したものを抗原としている。2 価 HPV ワクチンは
79 HPV16,18、4 価 HPV ワクチンは HPV6,11,16,18、9 価 HPV ワクチンは
80 HPV6,11,16,18,31,33,45,52,58 を標的としている。

81 9 価 HPV ワクチンの効果については、4 価 HPV ワクチンとの比較による無作為化二重
82 盲検試験が実施されている。初回接種から 4 年後の時点で、追加 HPV 型（HPV31, 33, 45,
83 52, 58）に関連する高度子宮頸部疾患（CIN2/3、AIS、浸潤性子宮頸がん）、高度外陰部
84 疾患（VAIN2/3、外陰がん）、及び高度腔疾患（VIN2/3、腔がん）の発生に対して、9
85 価 HPV ワクチン接種群では 4 価 HPV ワクチン接種群と比べて 97.4 %の有効性（95 %
86 信頼区間 85.0-99.9）が示された。また共通 HPV 型（HPV6, 11, 16, 18）に対する効果
87 は、初回接種後 7-42 か月までの期間、9 価 HPV ワクチン接種群での共通 HPV 型に対する
88 血清抗体価が 4 価 HPV ワクチン接種群に比べ同等かそれ以上であり、共通 HPV 型に対す
89 る免疫原性に関して 9 価 HPV ワクチンの非劣性が示された。さらに共通 HPV 型に関連す
90 る疾患発生率についても、有意な差は認められなかった。効果の持続性については、9 価
91 HPV ワクチンの 9-15 歳での 3 回接種者の血清抗体価は、初回接種から 7 か月後にピーク
92 を示し、90 か月後までに徐々に減少したが、その時点でも 90%以上の被接種者が、9 種類
93 の HPV 型に対して抗体陽性を示した。

94 95 **（予防接種の安全性）**

96 9 価 HPV ワクチンの臨床試験において報告された接種部位の症状のうち、報告頻度が
97 高かったのは痛み、腫れ、紅斑であった。これらの症状発現は、9 価 HPV ワクチン被接
98 種者において 4 価 HPV ワクチン被接種者より多かった。全身症状は頭痛、発熱、嘔気等
99 が報告され、報告頻度は 9 価 HPV ワクチンと 4 価 HPV ワクチンで同等であった。

100 2 価および 4 価 HPV ワクチンに関する疫学研究において、HPV ワクチン既接種者と未
101 接種者で死亡、その他重篤な有害事象、自己免疫疾患の発症は同等であった。

102
103

104 **（医療経済学的評価）**

105 国内・海外の先行研究などを参考にして HPV 感染から子宮頸がん発症に至る自然史モデ
106 ルを改めて構築し、ジェノタイプ分布・QOL データについても国内データを組み込んだ上
107 で、ワクチン接種の費用対効果を非接種を比較対照として分析した。具体的には、未接種・
108 4 価 HPV ワクチン接種・9 価 HPV ワクチン接種の 3 つの戦略について、生涯の医療費と
109 アウトカム（質調整生存年 QALY, 子宮頸がんの発症数、子宮頸がんの死亡数）を推計し
110 た。結果は、戦略ごとの費用の差を、獲得 QALY の差で除した、1QALY 獲得あたりの増分
111 費用効果比 ICER で提示した。ICER の値は小さいほど「費用対効果に優れる」とされ、絶
112 対的基準としては 1QALY あたり 500-600 万円以下であれば費用対効果が良好と判断でき
113 る。

114 ICER の結果は、効果持続期間を 10 年とすると 4 価 HPV ワクチン vs 未接種で 712 万
115 円・9 価 HPV ワクチン vs 未接種で 420 万円となった。100 万人あたりでみると、ワクチン
116 導入による子宮頸がんの死亡数と罹患数減少は 4 価 HPV ワクチンで 40 人・522 人、9 価
117 HPV ワクチンで 104 人・1,098 人となった。効果持続期間として 15 年以上を仮定すると、
118 いずれのワクチンも費用対効果は良好となった。検診の受診率引き上げ（80%）の ICER は
119 175 万円/QALY と、ワクチン接種よりも費用対効果に優れる結果になった。現時点では、
120 他のがん種への予防効果（ワクチンの費用対効果を相対的に改善する）や副反応のデータ
121 （相対的に悪化する）は組み込んでおらず、より精緻な分析が必要である。

122 123 **（諸外国の導入状況）**

124 2020 年 10 月 27 日現在、WHO 全加盟国（194 か国・地域）のうち、110 か国（57 %）、
125 および WHO 非加盟国の 21 の国と地域（2019 年 12 月現在）で HPV ワクチンが国の予防
126 接種スケジュール（the National Immunization Program; NIP）に導入されていた。WHO
127 の提言に基づき、2 回接種スケジュールを導入している国が多い。WHO, UNICEF による
128 調査では、各国の HPV ワクチンの推定接種率（2018 年）は国によって大きく異なっ
129 ており、10 %未満の国から 90 %以上の国まで様々である。また、近年、男児も NIP の対象
130 とする国が増えつつある。

131 2019 年における世界の HPV ワクチンのシェアは 4 価 HPV ワクチン 60 %、9 価 HPV
132 ワクチン 30 %、2 価 HPV ワクチン 10 %となっており、また、約 18 %は男児の接種と推
133 定されている。

134

| | |
|-----|---|
| 135 | |
| 136 | |
| 137 | 1. 対象疾患の基本的知見 7 |
| 138 | (1) 疾患の特性 7 |
| 139 | ① 病原体の特徴 |
| 140 | ② 不顕性感染の割合 |
| 141 | ③ 鑑別を要する他の疾患 |
| 142 | ④ 検査法 (迅速検査、検診、確定診断等) |
| 143 | 1) 子宮頸部への HPV 感染の診断 |
| 144 | 2) 子宮頸がん検診 |
| 145 | ⑤ 治療法 |
| 146 | ⑥ 予防法 |
| 147 | ⑦ その他 (病原体の生態、免疫学等) |
| 148 | |
| 149 | (2) 国内の疫学状況 (及び諸外国に於ける状況、国内との比較) 12 |
| 150 | ① 患者数 (性年齢階級別、経年変化、地域分布等) |
| 151 | 1) 子宮頸がん |
| 152 | 2) 尖圭コンジローマ |
| 153 | (ア) 国内の尖圭コンジローマ疫学状況 |
| 154 | (イ) 海外の尖圭コンジローマ疫学状況 |
| 155 | ② 死亡者数 |
| 156 | ③ HPV 遺伝子型の分布 |
| 157 | 1) HPV の疫学 |
| 158 | 2) 世界における HPV の分布 |
| 159 | (ア) 軽度扁平上皮内病変に関連した HPV 遺伝子型の分布 |
| 160 | (イ) 浸潤子宮頸がんにおける HPV 遺伝子型の分布 |
| 161 | (ウ) 日本での HPV 型分布 |
| 162 | ④ HPV16 に対する抗体保有状況 |
| 163 | |
| 164 | 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性 30 |
| 165 | (1) 接種の目的 30 |
| 166 | (2) 使用可能な製剤 30 |
| 167 | (3) 有効性の観点 31 |
| 168 | ① 2, 4 価 HPV ワクチンの臨床試験成績 |
| 169 | 1) 有効性評価 |
| 170 | 2) 有効性の持続期間 |
| 171 | 3) 国内での有効性評価 |
| 172 | 4) ワクチン型以外に対する効果 |
| 173 | 5) 接種スケジュール |
| 174 | ② 9 価 HPV ワクチンの臨床試験成績 |
| 175 | 1) 海外での臨床試験 |
| 176 | 2) 国内での臨床試験 |
| 177 | ③ HPV ワクチン導入後の人口レベルの効果 |

| | |
|-----|--|
| 178 | 1) 海外でのインパクト |
| 179 | 2) 国内でのインパクト |
| 180 | (4) 安全性の観点 (副反応の頻度、重篤な副反応等) 44 |
| 181 | ① 接種部位の症状 |
| 182 | 1) 9 価 HPV ワクチンに関する臨床試験結果 |
| 183 | 2) 米国における 9 価 HPV ワクチン承認後の有害事象報告 |
| 184 | ② 全身症状 |
| 185 | 1) 9 価 HPV ワクチンに関する臨床試験結果 |
| 186 | 2) 米国における 9 価 HPV ワクチン承認後の有害事象報告 |
| 187 | 3) 2 価および 4 価 HPV ワクチンの安全性 |
| 188 | ③ 国際機関、米国、欧州における HPV ワクチンの安全性に関する考え方 |
| 189 | 1) 世界保健機関 |
| 190 | 2) 米国疾病予防管理センター |
| 191 | 3) 欧州疾病予防管理センター |
| 192 | (5) 医療経済学的な観点 54 |
| 193 | (6) 諸外国の導入状況 64 |
| 194 | ① 国別の HPV ワクチン導入状況 |
| 195 | ② 9 価 HPV ワクチンの導入状況 |
| 196 | |
| 197 | 3. 引用文献 81 |
| 198 | |
| 199 | 4. 執筆担当者 97 |
| 200 | |

201 1. 対象疾患の基本的知見

202 Human papillomavirus (HPV)ワクチンにより予防可能な疾患としては、子宮頸部浸潤が
203 ん(扁平上皮がん、腺がん)及びその前駆病変である子宮頸部上皮内腫瘍(cervical
204 intraepithelial neoplasia: CIN1, 2, 3)と上皮内腺がん(adenocarcinoma in situ: AIS)、外
205 陰部上皮内腫瘍(vulvar intraepithelial neoplasia: VIN1, 2, 3)、膣上皮内腫瘍(vaginal
206 intraepithelial neoplasia: VAIN1,2,3)、肛門がん(扁平上皮がん)及びその前駆病変であ
207 る肛門上皮内腫瘍(anal intraepithelial neoplasia: AIN1,2,3)、尖圭コンジローマがある。

209 (1) 疾患の特性

210 ① 病原体の特徴

211 パピローマウイルス科(Papillomaviridae)には、約8,000塩基対の環状DNAをゲノ
212 ムとする直径50-55nmの小型ウイルスが属している。ほ乳類を宿主とする様々なウイルス
213 があり、宿主の名前をつけてヒトパピローマウイルス(human papillomavirus: HPV)の
214 ように名付けられている。宿主域は厳格で、HPVはヒト以外の動物に感染しない。主要キ
215 ャプシド(L1)遺伝子の塩基配列の相同性に基づいて、これまでに200以上の遺伝子型
216 に分類されている(1)。約40種の遺伝子型は粘膜の病変から、約160種は皮膚の病変から
217 分離され、それぞれ粘膜型HPV、皮膚型HPVと呼ばれる。粘膜型のうち少なくとも15種
218 (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82)は子宮頸がんからDNAが
219 検出され、高リスク型HPVと呼ばれている(2)。高リスク型HPVのうち、HPV16,18が
220 海外の約70%の子宮頸がん発症に関わっていると推定されている(3)。粘膜型HPVのう
221 ち、HPV6, 11は男性・女性の生殖器にできる良性のいぼ(尖圭コンジローマ)の原因とな
222 る。また高リスク型HPV感染は、少なくとも90%の肛門がん、40%の膣がん・外陰部
223 がん・陰茎がんに関わると推定されている(4)。

224 粘膜型HPVは性行為を介して生じる表皮の微小なキズから、生殖器粘膜の基底細胞に侵
225 入し、ゲノムが核内エピゾームとして維持される潜伏状態となる(5)。感染細胞の分裂時
226 にはゲノムも複製し、娘細胞に分配される。潜伏感染細胞が表皮形成の分化を始めると、分化
227 終盤でウイルス増殖が起こる。子宮頸部の移行帯(扁平上皮と円柱上皮が接する境界)は
228 細胞増殖が速く、HPVの潜伏・持続感染が頸管部で起こると、HPV増殖時にCIN1が生ず
229 る。CIN1の多くは宿主の免疫系により自然に治癒するが、稀にHPVゲノムが染色体に組
230 み込まれた細胞が生じて、高い増殖能を持つことがある。このような細胞が含まれる病変を
231 CIN2と分類している。病変全体が組み込み細胞になるとCIN3となり、さらに悪性形質を
232 獲得して基底膜から真皮へ浸潤すると、浸潤がんに行進する。

233 一方、子宮頸部病変をHPV増殖による一連の変化と捉えて、扁平上皮内病変(squamous
234 intraepithelial lesion: SIL)とするベセスダ分類では、病変の進行に応じてlow-grade SIL
235 (LSIL)とhigh-grade SIL(HSIL)に分類する。LSILにはHPV増殖による細胞変化
236 とCIN1が相当し、HSILにはCIN2/3が相当する。

237 HPVの感染は極めて一般的な現象で、一生に80-90%の女性が何らかのHPVに感染
238 すると推定されている(6)。性交渉の開始時期から若年女性のHPV感染が始まり、その一
239 部にHPVの持続感染が起こって、通常5-10年以内にCIN2/3などの前がん病変が生じ
240 る。なおHPVによる子宮頸部病変の進展は一方向性ではなく、CINグレード間での進
241 展・退縮の両方向性が想定されている。前がん病変が全て子宮頸がんに行進する訳ではな
242 く、浸潤性の子宮頸がんが生じるのは、高リスク型HPV感染者の内の約0.15%と推定さ
243 れている。このように子宮頸がんの発症には、長期にわたるCIN病変の進展・退縮の過程
244 を経ることから、感染から10年以上の期間が必要と考えられている(7)。また高リスク型
245 HPVの型の違いによっても、CINの進展リスクや子宮頸がんの発症リスクが異なること
246 も示されている(8)。

247 子宮頸がんでは、細胞DNAへ組み込まれた高リスク型HPVのE6/E7がん遺伝子が恒
248 常的に高発現している。E6蛋白質はp53蛋白質の分解を誘導し、E7蛋白質はRb蛋白質
249 の機能を阻害して、細胞の不死化をもたらすが、これだけでは細胞はがん化せず、子宮頸
250 がん発症の必要条件となるが十分条件ではない。がん化するには、他の共役因子(喫煙、
251 経口避妊薬の摂取、出産回数、性交渉パートナー数、HLA型など)が関与すると考えられ
252 ている。

253 臨床症状として、CIN/AIS及び初期の子宮頸がんでは通常、ほとんど自覚症状がない。
254 進行した子宮頸がんでは、無月経時や性行為の際の性器出血、臭いのある帯下、腰痛などが
255 みられる。

257 ② 不顕性感染の割合

258 子宮摘出術を受けた女性からもHPV DNAが検出されることから、HPVは子宮頸部以外
259 の膣部や外陰部など女性生殖器全体に感染することが示されているが(9)、ウイルス増殖が
260 ないHPV潜伏感染細胞は病変を作らず、また頸管部以外でHPV増殖が起こっても、目立
261 つ病変は形成しない。頸管部におけるHPVの一過性増殖に起因するCIN1は自然治癒する
262 ことが多く、若い女性に発症したCIN1の90%が3年以内に消失することが報告されてい
263 る(10)。治癒に伴ってHPV DNAも検出されなくなることから、婦人科医の多くは「HPV
264 感染は一過性で短期間の後に排除される」と考えている。しかし、高齢女性で二次的にHPV
265 検出率が上昇すること(11)、HPV既感染者にワクチンを接種してもHPV DNAが検出さ
266 れ続けること(12)などから、HPVの潜伏・持続感染はかなりの長期に渡ることが推定され
267 る。子宮頸部以外で潜伏・持続感染で生じたHPVが子宮頸部に感染することに留意する必
268 要がある。潜伏感染細胞の消長、潜伏感染細胞からHPVの増殖が起こる頻度、増殖するウ
269 イルス量などの正確な情報は無い。

271 ③ 鑑別を要する他の疾患

272 子宮頸部細胞診のベセスダ分類では、SIL診断上のグレーゾーンとしてASC(atypical

273 squamous cells) という領域を設定している。ASC は細胞異型が腫瘍性病変の基準に満た
274 ないものや、採取や固定などの過程で生じた検体の変化で判定不能のものを示す。ASC は、
275 ASC-US (undetermined significance、LSIL を否定できない) と ASC-H (HSIL を否定で
276 きない) に二分される。ASC は上皮化生が原因の局所病変であり、HPV とは無関係の非腫
277 瘍性病変と HPV が関連する腫瘍性病変に区別される。HPV 関連の病変のうち尖圭コンジ
278 ローマは、低リスク型 HPV (主に HPV6、11) の感染・増殖によるものである。

280 ④ 検査法 (迅速検査、検診、確定診断等)

281 1) 子宮頸部への HPV 感染の診断

282 臨床検体から HPV を分離できる細胞や、HPV に対する血清学的診断法がないため、HPV
283 感染を確定診断する唯一の方法は、検体中の HPV DNA の検出である。HPV DNA の検出
284 には PCR 法、サザンブロット法、ドットブロット法、in situ ハイブリダイゼーション法が
285 用いられる。PCR 法は感度・特異性が高く、最もよく用いられる。in situ ハイブリダイゼ
286 ーション法は、組織中での HPV DNA の局在を知ることができるが、感度・特異度が低い
287 欠点がある。子宮頸部からの細胞採取では、HPV が潜伏する基底細胞を確実に採取するこ
288 とが出来ないため、HPV DNA が検出されなくても HPV 感染を否定できない(13)。

289 HPV 検査はハイリスク HPV 検査と HPV タイピング検査に大別される。現在我が国で体
290 外診断用医薬品として認可されているハイリスク HPV 検査の市販キットに、HPV DNA キ
291 アゲン® HCII (キアゲン)、コパス® 4800 (ロシュ・ダイアグノスティック)、アキュ
292 ーン® HPV (アボット)、アプティマ® HPV (ホロジック) などがある。これらは高リス
293 ク型/低リスク型 HPV をまとめて検出するもので、個々の HPV 遺伝子型の判定 (HPV タ
294 イピング) はできない。

295 HPV タイピング検査には、PCR/シークエンシング法、PCR/制限酵素消化断片多型法、
296 PCR/リバーソブロットハイブリダイゼーション法 (PCR/RBH 法) などがあり、
297 PCR/RBH 法を原理とする市販キットとして MEBGEN™ HPV キット (医学生物学研究
298 所) がある。PCR/RBH 法は HPV 複合感染を高感度に検出できるが、PCR/シークエンシ
299 ング法と PCR/制限酵素消化断片多型法は複合感染の判定が難しい。

300 これらの HPV 検査・タイピングは、厳密な実験室設備と試薬管理を必要とするため、病
301 院・保健所・地方衛生研究所での一般的な診断法としては使用されていない。通常は臨床検
302 査会社が受託する形で実施されている。

303 HPV 検査・タイピングの臨床的意義として、子宮頸がん検診の感度上昇があげられる。
304 また細胞診で「意義不明な異型扁平上皮細胞 (ASC-US)」という結果であったときに、精
305 密検査を行うか経過観察にするかを決定するためにハイリスク HPV 検査を行うことが有
306 用とされ、この場合には保険診療として算定できる。

307 さらに、CIN2/3 治療後の再発リスク判定のためにハイリスク HPV 検査またはタイピン
308 グ検査を行うことで、CIN2/3 治療後に病変の残存・再発の早期発見ができる。2018 年 4 月

309 から保険診療の対象となっている。またタイピング検査は生検によって確認された CIN1/2
310 の進展リスク評価のために有用であり、どの HPV 型が感染しているかを確認することによ
311 り、フォローアップ間隔や治療方針を決定することができる。CIN1/2 に対する HPV タイ
312 ピング検査は保険適用されており、HPV16、18、31、33、35、45、52、58 の進展リスクが高いこ
313 とが示されている。(14)

315 2) 子宮頸がん検診

316 2020 年現在、日本では子宮頸がん検診として細胞診 (従来法、液状検体法) が推奨され
317 ている(15)。細胞診は、子宮頸部から採取された擦過細胞中の、異常な細胞の有無を検査す
318 る。子宮頸部の移行帯を含む領域から採取した細胞を、スライドグラス上に塗抹・固定し、
319 顕微鏡観察を行う。2004 年 4 月に子宮頸がん検診の対象年齢が 30 歳以上から 20 歳以上に
320 引き下げられ、厚生労働省の「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」(2016
321 年 2 月 4 日) では子宮頸がんについて 2 年に一度の検診が推奨されている。近年欧米では
322 塗抹細胞診に代わり、プラスチック製のはけを用いて子宮腔部と頸管部の細胞を一括して
323 採取し、固定液中に回収した後、装置を用いて均一で単層の細胞標本を作製する液状処理細
324 胞診が取り入れられ、日本でも導入が進んでいる。

325 諸外国でも、1950 年代から子宮頸部擦過細胞診を用いた子宮頸がん検診が広く行われて
326 きた。この検診に HPV 検査を追加的あるいは代替的に用いる試みが先進国を中心に進めら
327 れている。米国では 2014 年に FDA が HPV 検査を含む方法の検診としての使用を承認し、
328 細胞診・HPV 検査併用法が細胞診単独法に置き換わってきている。オーストラリアは 2015
329 年に 5 年に 1 回の細胞診・HPV 検査併用法が推奨され、2017 年末には HPV 検査単独法が
330 推奨された。英国(2019 年)、オランダ(2017 年)、スウェーデン(2015 年)でも HPV 検
331 査単独法を中心としたプログラムが推奨されている。HPV 検査の利点として、細胞診と比
332 べて感度が上昇すること、陰性であった場合に検査間隔を広げられることがあげられる一
333 方、細胞診と比べて特異度が低いため偽陽性および要精検率が増加する欠点が指摘されて
334 いる。また HPV 陽性者のうち CIN3 に進展するのは年 2 %程度であり長期の追跡が必要
335 であるが、コンプライアンスの低さが各国共通の課題となっている。開発途上国では細胞診
336 検査技師の育成および医療機関へのアクセスの問題から HPV 検査の迅速診断を導入する
337 試みが検討されている。日本でも HPV 検査・細胞診の併用による子宮頸がん検診の有効性
338 評価研究が実施されており、検診ガイドラインの改訂も進められている
339 (<http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/shikyukeigan.html>)。HPV 検査を検診に用いた場
340 合の判定結果毎のフォローアップアルゴリズムは、まだ国内で統一されておらず、現在厚生
341 労働科学研究費による検討が進んでいる。

343 ⑤ 治療法

344 子宮頸部上皮内病変のうち CIN1 と呼ばれ、その大部分が自然消退する軽度異形成につ

345 いては通常加療は行われず、経過観察される。一方、CIN3 と呼ばれる高度異形成及び上皮
346 内がんに対応する段階では、浸潤がんの除外診断を兼ねた子宮頸部円錐切除術が行われる。
347 LEEP（loop electrosurgical excision procedure）法と呼ばれる高周波電流を用いた切除法
348 もあるが、切除標本が断片化するため病変の同定が困難な場合がある。CIN2 と呼ばれる中
349 等度異形成に関しては海外では治療の対象であるが、我が国では経過観察を原則とする。た
350 だし、我が国でも 1) 1-2 年のフォローアップにて自然消失しない場合、2) HPV16, 18, 31,
351 33, 35, 45, 52, 58 のいずれかが陽性の場合、3) 患者本人の強い希望がある場合、4) 継続的
352 な受診が困難な場合には治療を行うことができる。CIN2/3 に対してレーザー蒸散法による
353 治療が行われることがあるが、レーザー蒸散法では術前に確認された病変以上の高度病変
354 が潜在していた場合でも組織学的診断ができないという問題点がある。そのため、複数回の
355 組織診で確認された CIN2/3 でなおかつ病変の全範囲がコルポスコピーで明瞭に確認でき、
356 頸管内病変がない場合に若い女性に限って行うことができる。

357 子宮頸がんの治療は手術療法と放射線療法が主体であり、それらに化学療法が組み合わ
358 される場合がある。微小浸潤扁平上皮がんである Ia1 期ではリンパ節郭清を伴わない単純子
359 宮全摘術の対象であるが、妊孕性温存を希望する場合には厳重なフォローアップを条件に
360 子宮頸部円錐切除術を行って子宮を温存することが可能とされている。ただし、Ia1 期でも
361 腺がんの場合には子宮温存は慎重に選択する必要がある。一方、Ia1 期より浸潤の程度が深
362 い Ia2 期では 0-10 % のリンパ節転移が認められることから、骨盤内リンパ節郭清を含む準
363 広汎子宮全摘出術以上の規模の手術が行われる。

364 Ib-II 期ではわが国では広汎子宮全摘出術が行われることが多いが、放射線療法も選択肢
365 として考慮される。腫瘍径が大きい場合には放射線療法に化学療法を組み合わせた同時化
366 学放射線療法(CCRT: concurrent chemoradiotherapy)が選択されることが多い。

367 III 期、IV 期については放射線療法が選択される。通常は治療効果の高い同時化学放射線
368 療法が推奨されるが、80 歳以上の高齢者などに対しては放射線単独療法を行う。

369 CIN3 の腫瘍制御率は限りなく 100 % に近いと考えられている。適切な治療が行われた場
370 合の子宮頸がんの治療成績は日本産科婦人科学会治療年報(2019 年)によれば、早期浸潤
371 がんである Ia1 期の 5 年生存率は 99.3 %、I 期全体では 92.9 %、II 期 75.5 %、III 期 58.2 %、
372 IV 期 26.7 % である。

373 また、悪性度の低い HPV（主に HPV6 と HPV11）の感染によって発症する尖圭コンジ
374 ローマに対しては、外科的切除や電気焼灼、凍結療法、レーザー治療など外科的治療法があ
375 る。また外陰尖圭コンジローマに対する薬物療法としては、イミキモド 5% クリーム（ベ
376 セルナクリーム®：持田製薬）が第一選択である。諸外国では 10-25% のポドフィリンアル
377 コール溶液や 0.5% ポドフィロックス溶液またはゲルの外用液が用いられるが、日本では発
378 売されていない。また、5-FU 軟膏は 2008 年以降日本性感染症学会ガイドラインから削除
379 されており、現在は推奨されていない。

380

381 ⑥ 予防法

382 HPV ワクチンは、ワクチンに含まれる HPV 型の感染を予防することで、CIN1/2/3、
383 AIS、子宮頸がん（扁平上皮がん、腺がん）、外陰部上皮内腫瘍、膣上皮内腫瘍、肛門がん、
384 肛門上皮内腫瘍、尖圭コンジローマ（4 価・9 価 HPV ワクチンのみ）の発生を予防する。
385 HPV が原因の子宮頸がんに対する治療ワクチンは実用化されていない。HPV 感染で起こる
386 CIN2/3 及び子宮頸がんの早期発見治療には、子宮頸部細胞診でのスクリーニングが有効で
387 ある。

389 ⑦ その他（病原体の生態、免疫学等）

390 潜伏感染状態では HPV 抗原は殆ど産生されず、免疫系から逃れている。分化に連動する
391 HPV 増殖でも、作られるウイルスは微量で、やはり免疫系を強く刺激することは無い。感
392 染者の血清中の抗 HPV 抗体価は一般に低い。HPV は男性生殖器にも感染し、陰茎上皮内
393 腫瘍（penile intraepithelial neoplasia: PIN）及び陰茎がんの原因となる。男性での感染部
394 位や感染自然史は不明な点が多いが、陰茎亀頭、冠状溝、陰茎幹、陰囊などから HPV DNA
395 が検出されている(16)。ブラジル・メキシコ・米国の男性のコホート研究から、男性生殖器
396 からの HPV 検出率として、何らかの HPV: 50 %、高リスク型 HPV: 30 % が報告されてい
397 る(17)。また全世界の 30 スタディのメタ解析により、陰茎がんでの HPV 検出率: 47.9 %、
398 HPV16,18 検出率: 36.7 % が報告されている(18)。

400 (2) 国内の疫学状況（および諸外国における状況、国内との比較）

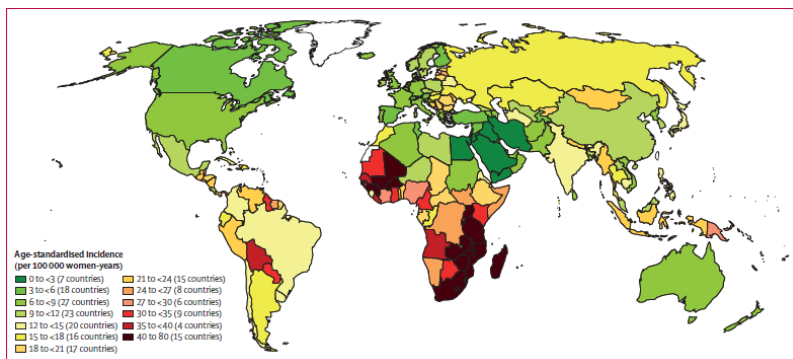
401 ① 患者数（性年齢階級別、経年変化、地域分布等）

402 1) 子宮頸がん

403 高リスク型 HPV の持続感染は子宮頸がんの最大のリスク因子であり、ほぼ 100 % の子宮
404 頸がんで高リスク型 HPV の DNA が検出される。国際がん研究機関（IARC）のグループ
405 の推計によると、2018 年に全世界で年間約 57 万人が子宮頸がん罹患し、約 31 万人が死
406 亡している(19)。子宮頸がんの罹患率は、西アフリカ、南アフリカ、東南アジア、中南米、
407 カリブ海沿岸地域、東欧で高い（図 1）。開発途上国で罹患率が高く先進国で罹患率が低い
408 傾向があり、その傾向は中高年層で顕著である（図 2）。北米、西欧、オーストラリアなど
409 では、子宮頸がん検診の普及により、前がん病変段階での発見および治療が可能となり、子
410 宮頸がんの罹患率は低く抑えられている。オーストラリア、北欧、北米などでは 2007 年ご
411 ろから HPV ワクチンが順次導入された。これらの国ではワクチン接種世代において子宮頸
412 部前がん病変の減少が一致して観察されており(20-23)、子宮頸がんの減少も観察され始め
413 ている(24-26)。

414

415 図1. 子宮頸がん年齢調整罹患率の国際比較(19)

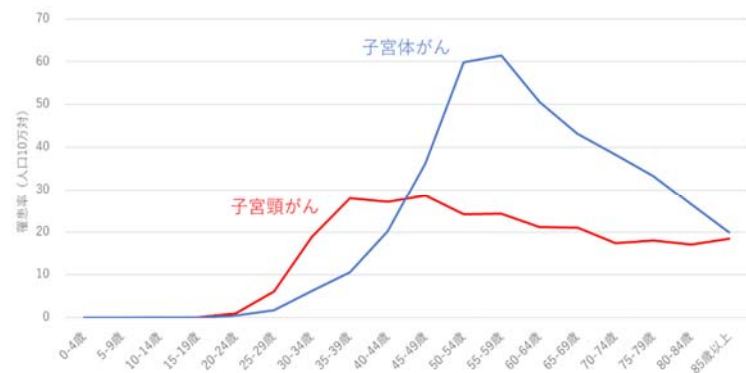


416
417

418 我が国の子宮がんの罹患患者数は年間 28,183 例（子宮頸がん：11,012 例、子宮体がん：
419 16,724 人、どちらか不明ながん：447 人）と報告されている（2017 年全国がん登録、上
420 皮内がんを除く）(27)。なお、子宮体がんは HPV 感染が原因ではない。子宮頸がんと子宮
421 体がんは好発年齢に違いがあり、頸がんの罹患率は 20 歳代後半から 40 歳代まで増加した
422 後、徐々に下がる傾向がある一方、体がんの罹患率は 40 歳代から増加して 50 歳代でピー
423 クとなり、その後減少する（図 2）。子宮頸がんは女性のがん全体の 3% であるが、20 歳代
424 では甲状腺と並んで最も多いがん種の一つであり、30 歳代では乳がんに次いで多い（図 3）
425 (28)。30 歳代までの子宮がんは約 3/4 が子宮頸がんである。

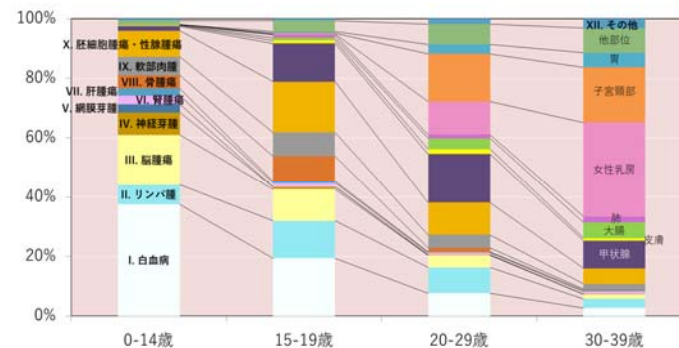
426
427

図 2. 子宮頸がん・子宮体がん年齢階級別罹患率（2017 年）(29)



428
429

430 図 3. 小児 AYA がんのがん種の内訳 (0-39 歳) [女性 2009-2011 年](30)



431

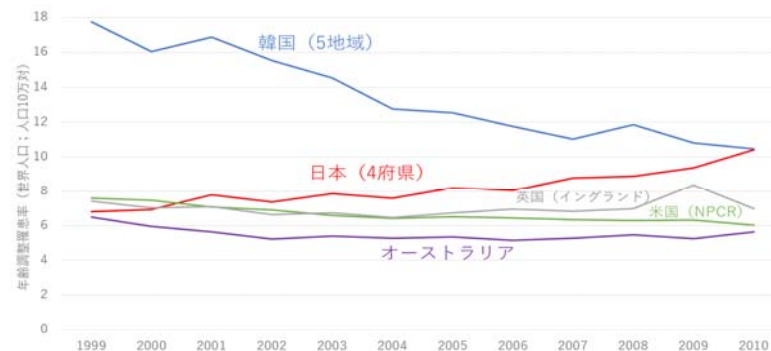
432 子宮頸がんの年齢調整罹患率（年齢構成の違いを調整した罹患率）は東アジアでは韓国
433 で高かったが、ここ数十年で大きく減少している（図 4）。英米、オーストラリアなどでも
434 子宮頸がん罹患率はゆるやかに減少している。対照的に、日本では子宮頸がん罹患率の増加
435 が続いており、2010 年には韓国とほぼ同じレベルとなり（図 4）、直近の値と比較すると日
436 本の方が高い値となっている；日本 14.1（2017 年）(27)、韓国 9.1（2016 年）(31)、いず
437 れも人口 10 万対・年齢調整率（世界 Segi 人口）。日本における子宮頸がん罹患率は 1980
438 年代には高齢層にピークがあったが、罹患率が高齢層で減少、若年層で増加した結果、2010
439 年代では 30-40 歳代に罹患率のピークが移動している（図 5）。

440

図 4. 子宮頸がん年齢調整罹患率年次推移の国際比較 (32)

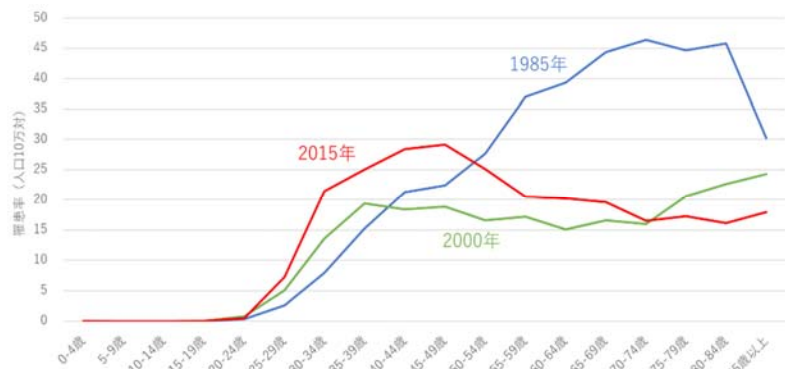
(注)日本は宮城、福井、大阪、長崎の 4 府県。

441
442
443



444
445

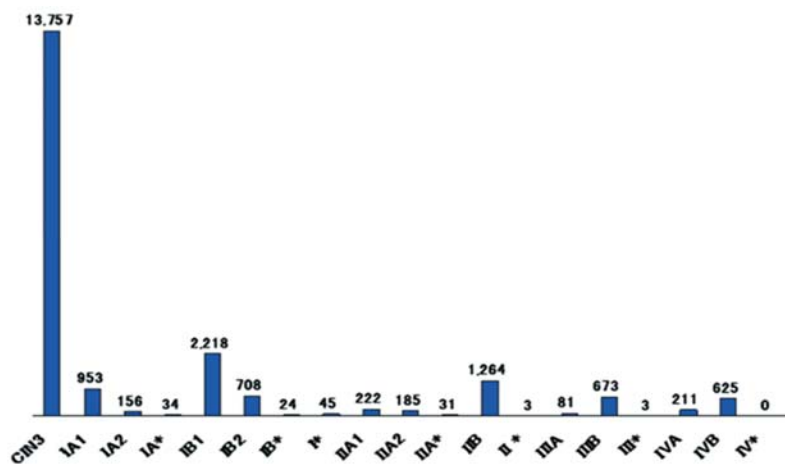
446 図 5. 子宮頸がん年齢階級別罹患率の推移(33)



447
448 子宮頸がんは前がん病変として発見されることが多く、CIN3 以上の子宮頸部異形成と子
449 宮頸がんを合わせた子宮頸部異常診断例のうち、CIN3 が 65 % を占める (図 6) (34)。
450

451 図 6. 子宮頸部異形成および子宮頸がんのステージ分布(34)

452 注) CIN: cervical intraepithelial neoplasm (子宮頸部異形成; CIN3 は高度異形成または上皮内がん)



453
454

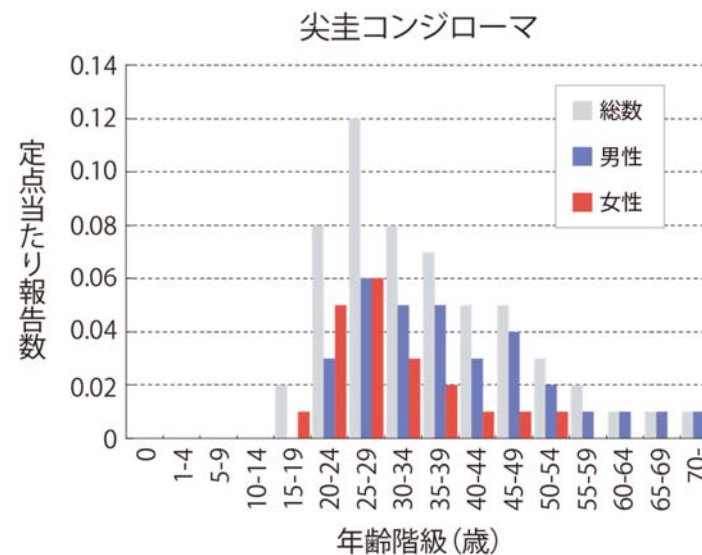
455 2) 尖圭コンジローマ

456 (ア) 国内の尖圭コンジローマ疫学状況

457 尖圭コンジローマは、HPV6,11 等の感染により発症する良性のいぼで、生殖器およびそ
458 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
459 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
460 群別に患者数が報告されている。

461 2020 年 9 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
462 示す。尖圭コンジローマの年齢群のピークは男性・女性ともに 25-29 歳であった。(図 7)。
463

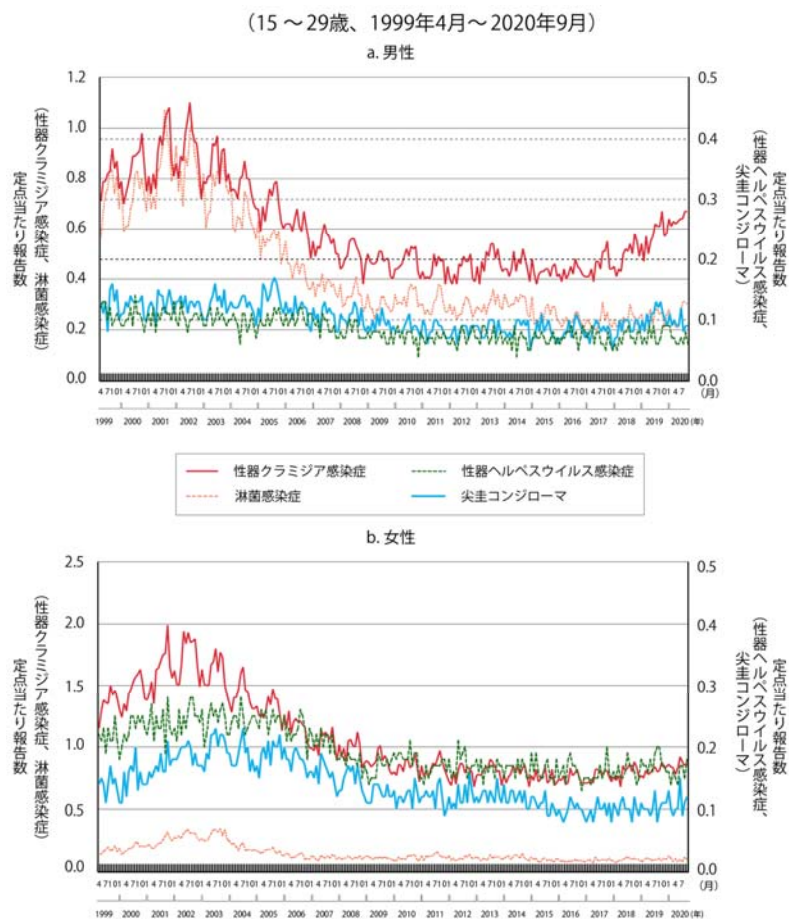
464 図 7. 尖圭コンジローマの男女別・年齢群分布 (2020 年 9 月) (35)



465
466 性感染症定点から報告された 15-29 歳の若年者での尖圭コンジローマの発生動向は、性
467 器クラミジア感染症等に比較して頻度は低いものの、最近男女ともに横ばいである (図
468 8)。また、男女とも報告数に季節性はなく、定点当たり毎月 0.5 人前後の報告である (図 9)。

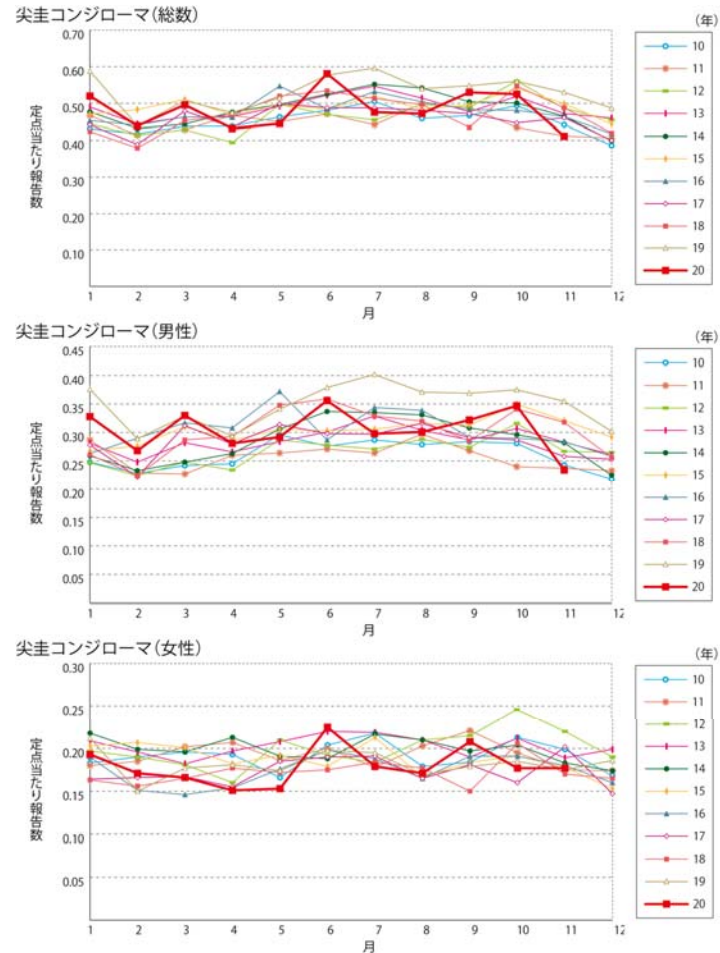
469 2015 年の感染症発生動向調査と 2014 年 9 月の日本の医療機関調査で報告された全外来
470 患者数を用いた推計によると、2015 年の日本における人口 10 万人あたりの尖圭コンジ
471 ローマの新規推定症例数は 61 (95 % 信頼区間 29-93) であった(36)。
472

473 図 8. 若年層における尖圭コンジローマの年別・月別推移 (15-29 歳、1999 年 4 月-2020 年
474 9 月) (35)



475
476

477 図 9. 尖圭コンジローマの年別・男女別・月別推移 (2010 年 1 月-2020 年 11 月) (35)



478
479

イ) 海外の尖圭コンジローマ疫学状況

480 HPV vaccination Impact Study Group によるシステマティックレビュー・メタアナリシス
481 によると(37)、HPV ワクチン接種後 5-8 年の追跡が実施された結果、肛門性器の疣贅は 15-
482 19 歳の女児で 67 % (RR 0.33, 95%信頼区間 0.24-0.46)、20-24 歳の女性で 54 % (RR
483 0.46, 95%信頼区間 0.36-0.60)、25-29 歳の女性で 31 % (RR 0.69, 95%信頼区間 0.53-
484 0.89) 減少した。15-19 歳の男児の肛門性器の疣贅は 48 % (RR 0.52, 95%信頼区間 0.37-
485 0.75)、20-24 歳の男性では 32 % (RR 0.68, 95%信頼区間 0.47-0.98) 減少した。

486 2006-2014年に米国テネシー州 Medicaid に登録された肛門性器疣贅のトレンドと
 487 HPV ワクチンのインパクトをみた研究では、2006年に HPV ワクチンが導入された後、
 488 肛門性器疣贅の発生率は15-19歳（APC = -10.6; P < 0.01）及び20-24歳（APC = -
 489 3.9; P = 0.02）の女性で減少し、15-19歳の男性では2010年以降減少し始めた。25-39
 490 歳の登録者では割合は増加あるいは不変であり、HPV ワクチンを受ける可能性が最も高
 491 い年齢層で肛門性器疣贅の患者数が減少したことが報告された(38)。

492 4価 HPV ワクチンを用いたランダム化比較試験において、男性の生殖器疣贅、肛門がん
 493 の前がん病変に対して高い有効性が示され(39)、米国、カナダ、オーストリア、オーストラ
 494 リアでは、男女ともに予防接種が推奨されている。

495 外科的切除を奨められた皮膚科クリニックに通院する男性129人と女性27人から得られ
 496 た肛門性器疣贅標本における HPV 型別分布に関する検討では、高リスク型 HPV が34.6%、
 497 低リスク型 HPV が14.4%、HPV9 が0.64%、一般的な疣贅に関連する型が50.6%で検
 498 出された。多重ロジスティック回帰モデルによる検討では、年齢、性別、国籍、疣贅の数、
 499 各疣贅の大きさ、および性的パートナーにおける疣贅の陽性歴は、HPV タイプの予測因子
 500 ではなく、肛門性器疣贅の罹病期間が1-6か月の患者は、1か月未満の患者と比較して高リ
 501 スク型 HPV 感染の可能性が3倍高かった。高リスク型 HPV 型は生殖器疣贅の患者の約
 502 35%から検出され、罹病期間が1-6か月の疣贅で検出された(40)。

503 ドイツの健康保険請求データに基づいて、2012-2017年に23-25歳の女性について検討
 504 した結果、生殖器疣贅は1989年の出生コホート1.30%（1.12-1.49）から1992年の出
 505 生コホート0.94%（0.79-1.10）に減少し、グレードIIIの肛門性器疾患は1989年のコ
 506 ホートで1.09%（0.93-1.26）から1992年のコホートで0.71%（0.58-0.86）に減少
 507 した。重篤な子宮頸部異形成は、1989年の出生コホートでは0.91%（0.76-1.07）、1992
 508 年の出生コホートでは0.60%（0.48-0.74）で観察された。若い出生コホートで HPV に
 509 関連する可能性のある肛門性器疾患の負担の減少が観察された(41)。

510 2006-2015年にノルウェーとデンマークに居住する12-35歳の男女の生殖器疣贅発生率
 511 と4価 HPV ワクチン接種に関して検討された。ノルウェーとデンマーク合わせて20万人
 512 以上の生殖器疣贅症例が見つかり、71万人以上の女性が研究期間中に少なくとも1回の4
 513 価 HPV ワクチンの接種を受けた。2015年のノルウェーとデンマークの4価 HPV ワクチン
 514 接種率は、12-35歳の女性でそれぞれ24%と70%であった。ノルウェーとデンマークの
 515 生殖器疣贅の発生率は、2009-2015年にかけて、女性ではそれぞれ4.8%（95%CI: 4.3-
 516 5.3）と18.0%（95%CI: 17.5-18.6）、男性では1.9%（95%CI: 1.4-2.4）と10.7%
 517 （95%CI: 10.3-11.2）であった。デンマークでの生殖器疣贅の発生率は、4価 HPV ワク
 518 チン接種後、男女およびすべての年齢層で急速に減少したが、ノルウェーではわずかな減少
 519 であった(42)。

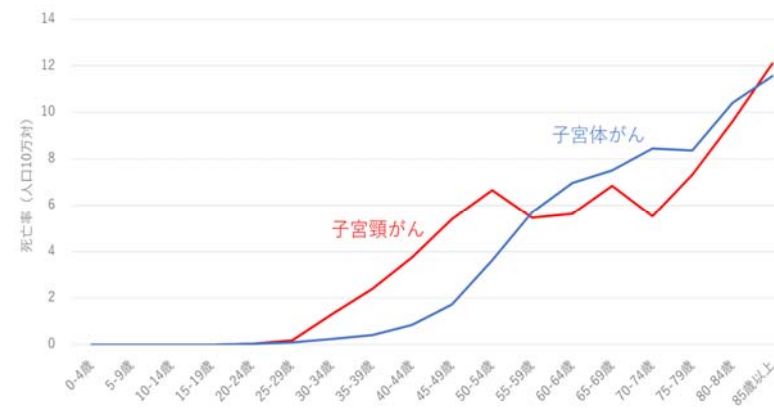
520

521 ② 死亡者数

522 我が国の子宮がんによる死亡数は年間6,800人、（子宮頸がん：2,871人、子宮体がん：
 523 2,601人、いずれか不明な子宮がん：1,328人）と報告されている（2018年人口動態統計）
 524 (43)。罹患率と同様、死亡率も若年層で子宮頸がんが子宮体がんより高い（図10）。

525

526 図10. 子宮頸がん・子宮体がん年齢階級別死亡率（2018年）(43)



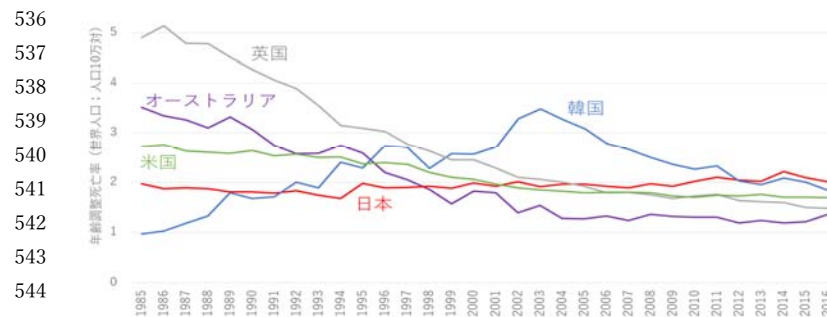
527

528 子宮頸がんの年齢調整死亡率は、欧米諸国では長期的に減少しており、東アジアで死亡率
 529 が高かった韓国でもここ数十年では大きく減少している（図11）。対照的に、日本では死亡
 530 率が微増しており、最近では先進国で最も高い水準になっている。日本における子宮頸がん
 531 死亡率の増加は、30歳代から50歳代前半までで顕著で、高齢層では逆に死亡率が減少する
 532 傾向がある（図12）。

533

534 図11. 子宮頸がん年齢調整死亡率年次推移の国際比較(44)

535



544

545 図 12. 子宮頸がん年齢階級別死亡率の推移(43)



546 欧米諸国および韓国における子宮頸がん罹患率および死亡率の減少には、細胞診による
 547 子宮頸がん検診の普及が寄与している (45-46)。我が国でも 1982 年の老人保健法制定によ
 548 り細胞診による子宮頸がん検診が国からの補助金事業として導入された。1998 年からは国
 549 の補助金から市町村事業に移行し、厚生労働省の定める「がん予防重点健康教育及びがん検
 550 診実施のための指針」に基づいて実施されている。しかし、子宮頸がん検診の受診率は 40 %
 551 程度にとどまり、欧米諸国や韓国と比較して低い (図 13)。

552 図 13. 子宮頸がん検診受診率の国際比較 (20-69 歳) (47)



553

554 ③ HPV 遺伝子型の分布

555 1) HPV の疫学

556 HPV はエンベロープを持たない直径 50-55 nm のウイルスで、二本鎖 DNA ウィルスに
 557 分類される。遺伝子型は 200 以上が報告されており、多くが皮膚や粘膜上皮細胞に感染す
 558 る (48)。HPV の遺伝子型は、将来的な発がん性の有無により高リスク型と低リスク型に大
 559

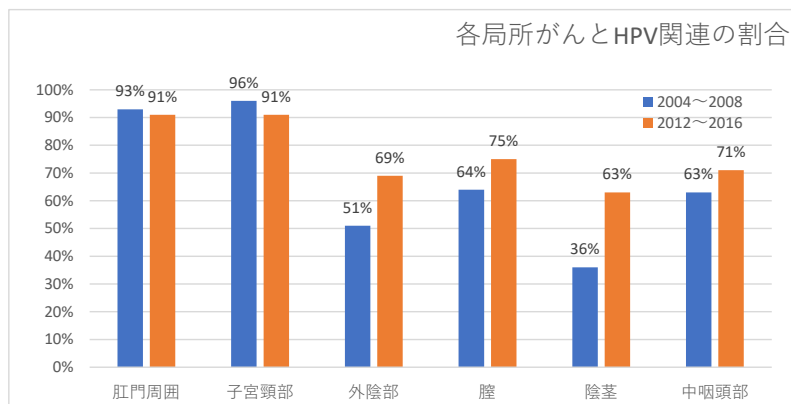
560 きく分けられており、高リスク型として HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59,
 561 68, 73 および 82 が、低リスク型として HPV 6 および 11 が報告されている (下線太字は 9
 562 価 HPV ワクチンに含まれる遺伝子型) (49)。疾患別には、96 % の子宮頸がん、93 % の肛
 563 門がん、64 % の膣がん、51 % の外陰部がん、36 % の陰茎がんおよび 63 % の口腔咽頭が
 564 んが HPV に関連している (50)。関連している遺伝子型を表 1 に示す(49, 51)。
 565
 566 なお、2 価 HPV ワクチンに含まれる遺伝子型は HPV16, 18、4 価 HPV ワクチンに含ま
 567 れる遺伝子型は HPV6, 11, 16, 18、9 価 HPV ワクチンに含まれる遺伝子型は HPV6, 11, 16,
 568 18, 31, 33, 45, 52, 58 である。
 569
 570

表 1. HPV の遺伝子型と疾患の関係 (49, 51)

| 部位 | HPV 関連疾患 | HPV タイプ |
|---------------|---|---|
| 皮膚 | 疣贅 | 1, 2, 3, 4, 7, 10, 26, 27, 28, 29, 41, 48, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 77, 88, 95 |
| | 疣贅状表皮発育異常 | 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 46, 47, 49, 75, 76, 80, 92, 93, 96 |
| 咽頭口腔部, 喉頭, 口腔 | 頭頸部がん | 主に 16 (頻度は低いが高リスク型も含む) |
| 口腔 | FEH (局所の上皮過形成) focal epithelial hyperplasia | 13,32 |
| 喉頭 | 喉頭乳頭腫 | 6,11 |
| 肛門性器周辺 | 陰部疣贅、生殖器疣贅 (低リスク型) | 6,11 |
| | 上皮内腫瘍性病変 (低リスク型) | 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, 81 |
| | 上皮内腫瘍性病変と子宮頸がん(高リスク型) | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73, 82 (26, 53, 66) |

572 HPV が関与しているがんの割合は、2004-2008 年の米国では、肛門周囲 93 %、子宮頸部
 573 96 %、中咽頭部 63 %、陰茎 36 %、膣 64 %、外陰部 51 %であり、2012-2016 年では
 574 肛門周囲や子宮頸部で若干割合が低下したが外陰部、膣、陰茎、中咽頭部では割合が増加し
 575 た (図 14)。

576
 577 図 14. 米国における各局所がんと HPV 関連の割合(52-53)



578
 579

580 **2) 世界における HPV の分布**

581 **(ア) 軽度扁平上皮内病変に関連した HPV 遺伝子型の分布**

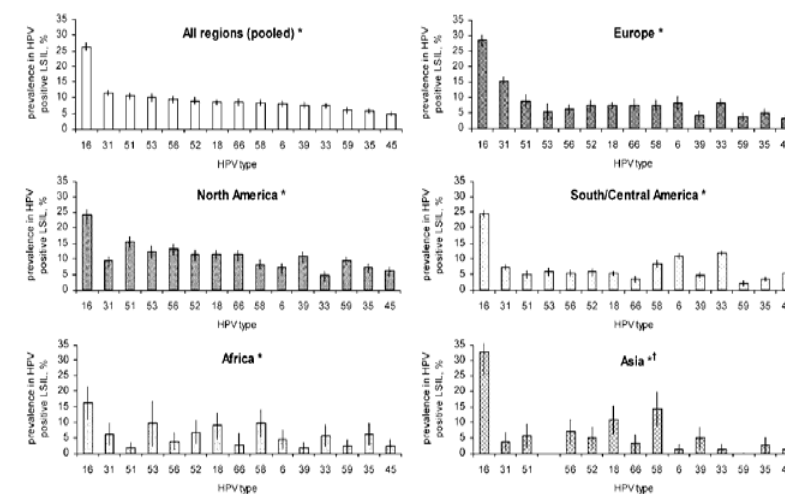
582 HPV が上皮系細胞に感染すると経過とともに上皮内に病変が出現してくる。細胞診の結果により上皮内病変は軽度扁平上皮内病変 (low-grade squamous intraepithelial lesions : LSIL) から前がん病変に相当する高度扁平上皮内病変 (high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL)) に分類されている。これら軽度扁平上皮内病変症例に関する 55 報の研究論文を元にした軽度扁平上皮内病変 (n = 8,308) のメタアナリシスの結果によると、HPV 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596

遺伝子型分布には地理的な違いがある。北米では扁平上皮内病変の 80 % で HPV が検出されているが、他の地域では 70 % 未満であった(54)。HPV 陽性軽度扁平上皮内病変 5,910 件の検討では、検出された遺伝子型の中で最も割合の高かった遺伝型は HPV16 (26.3 %) で、HPV31 (11.5 %)、HPV51 (10.6 %)、HPV53 (10.2 %) が続いた (54)。

アフリカ地域の軽度扁平上皮内病変における HPV16 の検出割合はヨーロッパの 2 分の 1 で、HPV18 はヨーロッパ、南/中央アメリカが北米の 2 分の 1 であった。子宮頸部扁平上皮がん/軽度扁平上皮内病変の比率によると、HPV 陽性の割合は、子宮頸部扁平上皮がんの方が軽度扁平上皮内病変より HPV16 で 2 倍、HPV18 で 1.5 倍高く、これら的高リスク型は他の遺伝子型 (子宮頸部扁平上皮がん/軽度扁平上皮内病変比が 0.05 から 0.85 の遺伝子型) よりも進行して発見されることが多い (図 15)。

597
 598

図 15. HPV 陽性軽度扁平上皮内病変のうち最も頻度の高い 15 遺伝子型の地域別分布 (54)



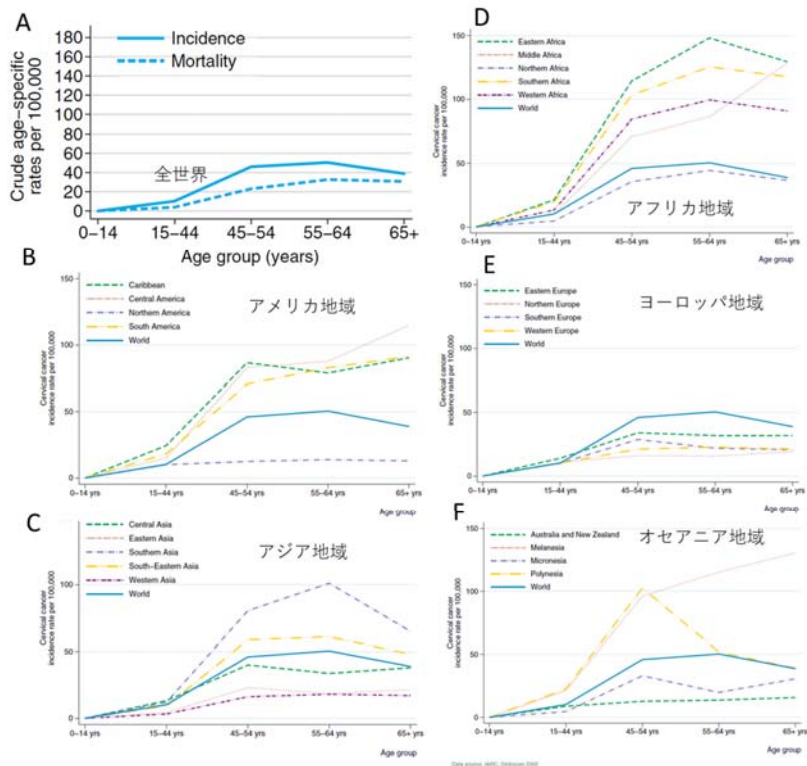
599
 600

601 **(イ) 浸潤子宮頸がんにおける HPV 遺伝子型の分布**

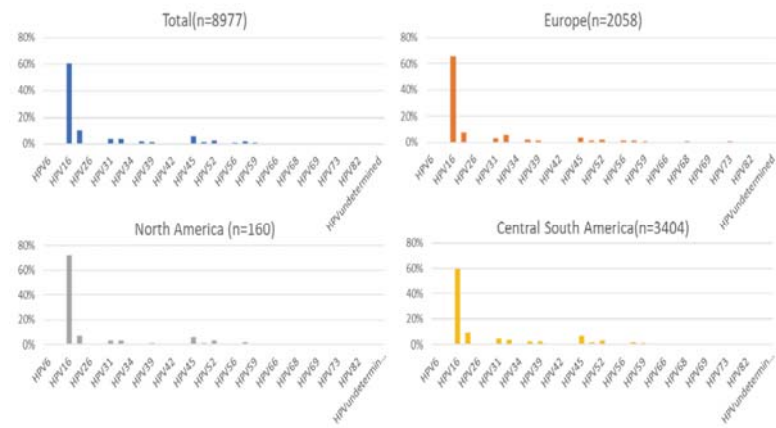
602 世界における子宮頸がんの発生率は女性 10 万人あたり 16.2、**死亡率** 8.9/10 万人であり、
 603 55-64 歳の年齢群が最も高い発生率であった (図 16)。浸潤子宮頸がんは女性にとって発生
 604 頻度の高いがんであり、毎年約 49 万人が診断され、約 27 万人が死亡している。また、子
 605 宮頸がんは 15-44 歳の成人女性に発生するがんの内、2 番目に頻度の高いがんであり、浸潤
 606 性子宮頸がんの 70.1 % が HPV16 もしくは HPV18 によると推測されている (55-57)。全
 607 世界の 1 万例を超える症例における浸潤子宮頸がんの調査では、85 % (8,977/10,575) に
 608 HPV 感染が確認され、その 91 % (8,196/8,977) が HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 および
 609 58 に関連していた。地域により症例数の偏りがあるもののヨーロッパ、北米、中米、ア
 610 フリカ、アジア、オセアニア地域の全ての地域において HPV16 の割合が最も高く 48-72 % で
 611 あった(58)。

612
 613
 614
 615

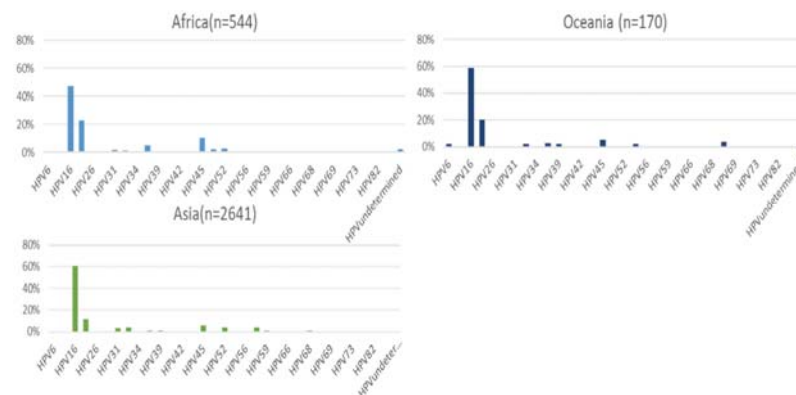
616 図 16. 世界および各地域における子宮頸がん発生率 (55)



617 618 図 17. 地域別 HPV 感染に関連した浸潤子宮頸がんに見られた HPV の遺伝子型 (58)



619 620 25



621

622

623 (ウ) 日本での HPV 型分布

624 我が国の子宮頸部細胞診正常女性 (3,249 人) と子宮頸がん患者 (356 人) を対象に
 625 した、PCR/シーケンシング法による HPV 遺伝子型の調査では、HPV 陽性率は細胞診正
 626 常女性では 10.2%、子宮頸がん患者では 87.4%であった(59)。HPV 型別の頻度は、細胞診
 627 正常女性では上位から HPV52 (12.0%)、HPV51 (8.4%)、HPV35 (8.1%) であ
 628 り、子宮頸がん患者では上位から HPV16(42.4%)、HPV33(9.0%)、HPV58(8.0%)、
 629 HPV18 (7.7%)、HPV52 (7.1%) であった。

630 小貫らの報告では、日本人女性 (2,282 人) から子宮頸部擦過細胞を収集し、L1 遺伝子
 631 を標的とした PCR 法により HPV 遺伝子型の分布を調べている(60)。子宮頸部病変のグ
 632 レードごとに、細胞診正常女性 (1,517 人)、CIN1 (318 人)、CIN2/3 (307 人)、浸潤
 633 がん (140 人) が解析されている。浸潤がんで検出される HPV 型は頻度の高い順に、
 634 HPV16 (40.5%)、HPV18 (24.4%)、HPV52 (8.4%)、HPV58 (3.1%)、HPV33
 635 (3.1%) であった。また CIN2/3 では、HPV16 (24.1%)、HPV52 (17.5%)、HPV58
 636 (10.6%)、HPV18 (6.9%)、HPV51 (6.5%)、HPV31 (4.5%)、CIN1 では、
 637 HPV51 (12.5%)、HPV52 (11.4%)、HPV16 (9.6%)、HPV56 (8.9%)、HPV18
 638 (6.8%)、HPV58 (6.8%)、であった。

639 一方、細胞診正常女性で検出される HPV 型は頻度の高い順に、HPV16 (11.7%)、
 640 HPV51 (11.7%)、HPV52 (9.4%)、HPV58 (7.0%)、HPV56 (5.8%)、HPV18
 641 (5.6%) であった (60)。細胞診正常女性の年代別の HPV 陽性率は、15-19 歳が 35.9%
 642 と最も高く、20-29 歳で 28.9%、30-39 歳で 22.3%、40-54 歳で 11.4%と減少した。一方、
 643 55 歳以上では HPV 陽性率は増加を示した。これらの年代別の傾向は、13 種の高リスク型
 644 HPV (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) に共通して認められた。同様

645 に、細胞診正常女性（3,047人）のHPV感染状況を調べた近年の報告でも、年代別のHPV
 646 陽性率は、16-19歳で39%、20-24歳で34%、25-29歳で34%、30-34歳で27%、35-39
 647 歳で21%、40-44歳で16%、45-50歳で12%となり、年齢が上がるとともにHPV陽性率
 648 が減少する傾向が示されている(61)。

649 WHOによって精度・信頼性が確認されたHPVタイピング法を用いた報告では、日本人
 650 女性の子宮頸部病変（647人）を解析している(62)。浸潤がん検出されるHPV型は頻
 651 度の高い順に、HPV16（47.7%）、HPV18（23.5%）、HPV52（8.7%）、HPV58（5.4%）、
 652 HPV33（2.7%）であった。またCIN2では、HPV16（29.3%）、HPV52（27.4%）、
 653 HPV58（22.0%）、HPV31（9.8%）、HPV51（9.8%）、CIN3では、HPV16（44.9%）、
 654 HPV52（26.0%）、HPV58（17.4%）、HPV31（12.6%）、HPV33（4.5%）であ
 655 った。

656 日本人女性の子宮頸がん（371人）及びCIN（1,526人）でHPV型分布を調べた最
 657 近の報告では、浸潤がん単独感染（single infection）で検出されるHPV型は頻度の高
 658 い順に、HPV16（48.7%）、HPV18（16.7%）、HPV52（11.8%）、HPV58（3.9%）、
 659 HPV31（4.9%）であった(63)。またCIN3では、HPV16（39.6%）、HPV52（13.9%）、
 660 HPV58（13.0%）、HPV51（6.5%）、HPV31（6.1%）であった。

661 日本人女性の子宮頸がんでのHPV型分布を、図18にまとめた。2価・4価HPVワクチ
 662 ンの標的であるHPV16,18の割合を合計すると、64.9%(60)、71.2%(62)、65.4%(63)で
 663 あった。また9価HPVワクチンの標的であるHPV16,18,31,33,45,52,58の割合を合計する
 664 と、81.0%(60)、90.7%(62)、88.3%(63)であった。

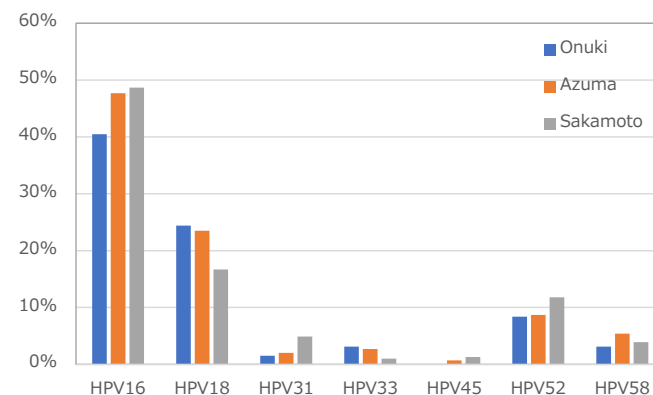
665 HPVワクチンの効果は、まず最初に前がん病変の減少として現れることから、前がん病
 666 変（CIN2/3、AIS）におけるHPV型分布を把握することは重要である。幾つかの報告(62-
 667 64)から、日本人女性のCIN3でのHPV型分布を、図19にまとめた。坂本らの報告では
 668 CIN3でのHPV16,18の割合は45.3%、HPV16,18,31,33,45,52,58の割合は80.9%であ
 669 った(63)。一方、鳥居らは、複合感染例の寄与割合を単独感染例でのHPV型分布比で補正す
 670 ることで、CIN2/3でのHPV16,18の割合として50.6%、HPV16,18,31,33,45,52,58の割合
 671 として84.1%の推定値を報告している(65)。

672 最近の小貫らの報告では、日本人女性でのHPVワクチンのインパクトを検討するために、
 673 子宮頸がん及び前がん病変（CIN2/3、AIS）と診断された40歳未満の女性でのHPV型
 674 分布を調べている(66)。子宮頸がん（1,004人）、CIN2/3及びAIS（3,073人）の解析
 675 から、HPV16,18の割合は、子宮頸がんでは84.8%、CIN2/3及びAISで45.1%であった。
 676 またHPV16,18,31,33,45,52,58の割合は、子宮頸がんでは93.6%、CIN2/3及びAISで89.4%
 677 であった。子宮頸がんにおける年齢層別のHPV16,18の割合は、20-24歳で92.6%、25-29
 678 歳で87.3%、30-34歳で87.0%、35-39歳で82.5%と年齢が上がるとともに低下する傾向
 679 が認められた。一方、HPV16,18,31,33,45,52,58の割合は、20-24歳で94.0%、25-29歳で
 680 95.5%、30-34歳で94.2%、35-39歳で92.8%とほぼ一定を示しており、40歳未満の女性

681 に対して約90%の子宮頸がんが9価HPVワクチンの標的となりうることが示された。

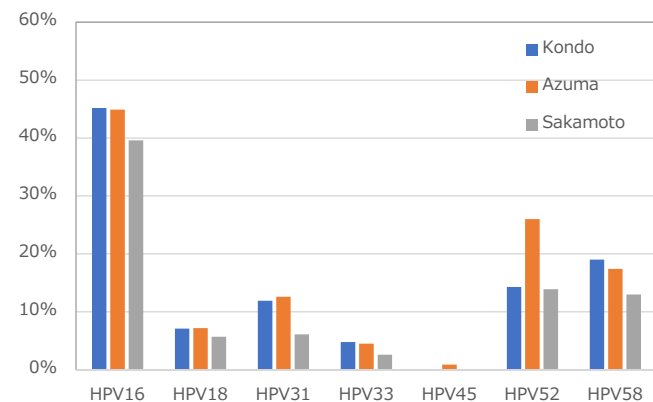
682

683 図18. 日本人女性の子宮頸がんでのHPV型分布(60, 62-63)



684

685 図19. 日本人女性のCIN3でのHPV型分布(62-64)



686

687

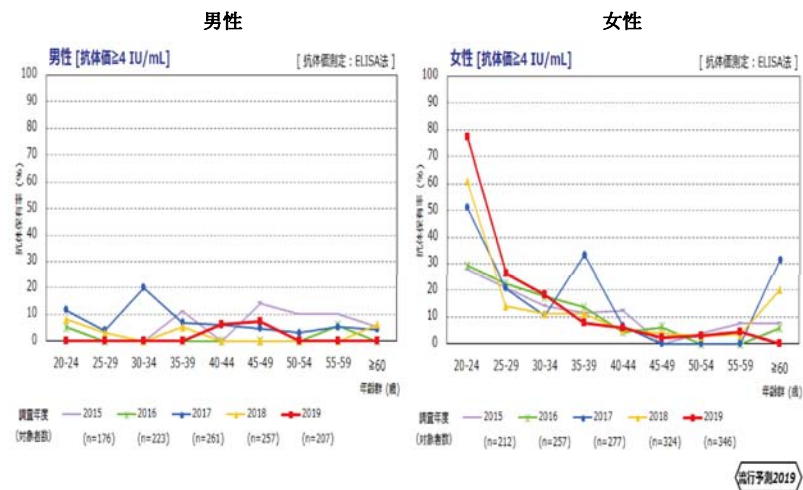
688 ④ HPV16に対する抗体保有状況

689 感染症流行予測調査事業は、厚生労働省健康局結核感染症課が主体となり、全国の都道府
 690 県／都道府県衛生研究所、国立感染症研究所が協力して毎年度実施している予防接種法に
 691 基づく事業である。定期接種対象疾患について血清抗体保有状況、予防接種実施状況等につ
 692 いて調査が行われている。

693 HPV については、2013 年度の HPV ワクチン定期接種化に伴い、2014 年度から調査疾
 694 病に導入された。調査実施自治体は千葉県(2014 年度-現在)、東京都(2014 年度-現在)、佐
 695 賀県(2014 年度)、大阪府(2015 年度-現在)であり、毎年度 20 歳以上(371-581 人/年)を
 696 対象に、国立感染症研究所で作成した HPV16 ウイルス様粒子を用いた ELISA 法で抗体
 697 価の測定が実施されている。

698 2015-2019 年度の結果を図 20 に示す。調査開始当初は 2011 年度から始まった子宮頸が
 699 ん等ワクチン接種緊急促進事業で接種した女性(対象年齢 12-16 歳になる年度)が本調査
 700 の対象年齢になっていなかったことから、抗体保有率はすべての年齢層で低値であったが、
 701 HPV ワクチン被接種者が調査対象に含まれるようになるとともに、20-24 歳群の女性の抗
 702 体保有率が年々上昇し、2015 年度 27.9 %であった抗体保有率は 2016 年度 29.3 %、2017
 703 年度 51.2 %、2018 年度 61.1 %、2019 年度調査では 77.5 %まで上昇した。

705 図 20. 感染症流行予測調査事業に基づく HPV16 に対する ELISA 抗体保有状況(2015-2019
 706 年度比較)感染症流行予測調査(67)



708
709

710 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性

711 (1) 接種の目的

712 HPV ワクチン導入の目的は、子宮頸がん及びその前がん病変の罹患率を減少させ、子宮
 713 頸がんの死亡率を減少させることにある。特に子宮頸がんは他の臓器のがんと異なり、20-
 714 40 歳代女性の罹患率が高く、また近年日本ではこの年代の患者数が増加していることから、
 715 医療上の対策の必要性・緊急性が唱えられている。細胞診による子宮頸がん検診は、子宮頸
 716 がん及び前がん病変の早期発見のための有効な手段であるが、定期的なフォローアップ・治
 717 療には医療経済的なコストが高い。また腺がんや AIS などの子宮頸管の奥から発生する病
 718 変は、細胞診での検出感度が低いことが知られている。HPV ワクチンの導入は、このよう
 719 な子宮頸がん検診の弱点をカバーし、子宮頸がん罹患率の減少に大きく寄与することが期
 720 待される。なお HPV は性交渉を介して感染することから、その感染予防のためには性交渉
 721 開始前の思春期女子で接種を行うことが重要である。一方、HPV 感染から子宮頸がんの発
 722 症まで通常 10 年以上の時間がかかることから、HPV ワクチン導入の効果が子宮頸がん患
 723 者の減少として人口レベルで認められるには、10 年以上の期間が必要と考えられる。従っ
 724 て効果が実際に確認されるまで、思春期女子の接種対象に対して高いワクチン接種率を維
 725 持することが求められる。

727 (2) 使用可能な製剤

728 2021 年 1 月の時点で、世界で使用されている HPV 感染予防ワクチンには、2 価、4 価、
 729 9 価ワクチンがあり、いずれも組換え DNA 技術を用いて HPV の L1 キャプシド蛋白質を
 730 発現させ、ウイルス様粒子 (virus-like particles: VLP) に再構成したものを抗原として用
 731 いている。VLP にはウイルス DNA は含まれていないので、ワクチンには感染性はない。
 732 ワクチンは感染予防を目的とするもので、既感染者から HPV を排除する効果は認められな
 733 い。

734 2 価 HPV ワクチンは製品名「サーバリックス®」(グラクソ・スミスクライン社)で、日
 735 本では 2009 年 10 月に承認されている。バキュロウイルス/昆虫細胞で発現・精製した
 736 HPV16, 18 の VLP を有効成分としている。1 回接種量 (0.5 mL) 中に、HPV16 VLP 20
 737 μg、HPV18 VLP 20 μg、及びアジュバントとしてモノフォスフォルリリピッド A 50 μg
 738 及び水酸化アルミニウム 500 μg を含む。モノフォスフォルリリピッド A は、サルモネラ
 739 菌細胞壁成分のリポポリサッカライドから合成した新規アジュバントである。10 歳以上の
 740 女性が接種対象で、0, 1, 6 か月の 3 回、筋肉内接種する。HPV16, 18 感染に起因する子宮
 741 頸がん及びその前駆病変である子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN2, 3) を予防する。

742 4 価 HPV ワクチンは製品名「ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ」(MSD 社)で、日本
 743 では 2011 年 7 月に承認されている。酵母細胞で発現・精製した HPV6, 11, 16, 18 の VLP
 744 を有効成分としている。1 回接種量 (0.5 mL) 中に、HPV6 VLP 20 μg、HPV11 VLP 40
 745 μg、HPV16 VLP 40 μg、HPV18 VLP 20 μg、及びアジュバントとしてアルミニウムヒド

746 ロキシホスフェイト硫酸塩 225 μg を含む。9 歳以上の女性が接種対象で、0, 2, 6 か月の 3
747 回、筋肉内接種する。HPV6, 11, 16, 18 感染に起因する子宮頸がん及びその前駆病変 (CIN1,
748 2, 3, AIS)、外陰部上皮内腫瘍、膣上皮内腫瘍、尖圭コンジローマを予防する。2020 年 12 月
749 に、9 歳以上の男女における肛門がん (扁平上皮がん) 及び肛門上皮内腫瘍 (anal
750 intraepithelial neoplasia: AIN1, 2, 3)、9 歳以上の男性における尖圭コンジローマが、予防の
751 適応として追加承認された。

752 9 価 HPV ワクチンは製品名「シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ」(MSD 社) で、2019
753 年 7 月の時点で世界の 79 の国・地域で承認されており、日本では 2020 年 7 月に承認され
754 た。ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジに含まれる 4 種類の HPV 型 (HPV6, 11, 16, 18)
755 及び 5 種類の新たな HPV 型 (HPV31, 33, 45, 52, 58) の VLP を、酵母細胞で発現・精製
756 して、有効成分としている。1 回接種量 (0.5 mL) 中に、HPV6 VLP 30 μg、HPV11 VLP
757 40 μg、HPV16 VLP 60 μg、HPV18 VLP 40 μg、HPV31 VLP 20 μg、HPV33 VLP 20
758 μg、HPV45 VLP 20 μg、HPV52 VLP 20 μg、HPV58 VLP 20 μg、及びアジュバントと
759 してアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 500 μg を含む。9 歳以上の女性が接種対
760 象で、0, 2, 6 か月の 3 回、筋肉内接種する。HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 感染に起因
761 する子宮頸がん及びその前駆病変 (CIN1, 2, 3, AIS)、外陰部上皮内腫瘍、膣上皮内腫瘍、
762 尖圭コンジローマを予防する。

763 いずれのワクチンも一回使用量が充填された懸濁注射液として供給される。チメロサー
764 ルや抗菌薬、安定化剤は含まれず、2-8°C で冷蔵保存する (凍結不可)。

765 (3) 有効性の観点

766 ① 2, 4 価 HPV ワクチンの臨床試験

767 1) 有効性評価

768 2 価または 4 価 HPV ワクチンを接種後、6 か月から 6 年フォローアップした第三相、及
769 び 8-9 年フォローアップした第二相の無作為化比較試験 (26 スタディ、約 74,000 人) の
770 結果がメタ解析され、HPV ワクチンの有効性について確度の高いエビデンスが示されてい
771 る(68)。HPV16/18 に未感染の女性 (15-26 歳) に接種した場合、ワクチン投与群とプラ
772 セボ投与群を比較して、HPV16/18 による持続感染 (6 か月間隔で同じ型の HPV DNA が
773 検出)、CIN2 以上の病変、AIS に対する非常に高い予防効果 (相対危険度 0.1 以下) が
774 認められた (表 2)。上の年齢層 (24-45 歳) では、HPV16,18 持続感染に対する高い予防
775 効果 (相対危険度 0.17) が、CIN2 以上の病変に対する中程度の予防効果 (相対危険度
776 0.3) が認められた (表 2)。ワクチン接種時点で既に HPV に感染している女性も対象に含
777 めると、15-26 歳の女性では CIN2 以上の病変に対する予防効果が中程度 (相対危険度 0.46)
778 に低下し、26-45 歳の女性では効果が認められなかった (表 2)。HPV16/18 既感染女性 (18-
779 25 歳、2,189 人) に対して 2 価 HPV ワクチンを接種した別の臨床試験では、接種後 6、
780 12 か月の時点の HPV DNA の検出頻度はワクチン投与群とプラセボ投与群とで差がなかつ
781

782 たことから(12)、HPV ワクチンにはウイルスを排除する効果はないことが示された。

783

784 表 2.2 価および 4 価 HPV ワクチンの有効性試験(68)

| | ワクチン群 | | プラセボ群 | | 相対危険度 (95%信頼区間) | 予防効果 |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|--------------------|-------|
| | n | N | n | N | | |
| HPV16/18未感染女性 (15-26歳) | | | | | | |
| HPV16/18の持続感染 | 72 | 11389 | 750 | 11414 | 0.10 (0.08-0.12) | 非常に高い |
| HPV16/18によるCIN2以上 | 8 | 17215 | 195 | 17263 | 0.05 (0.03-0.10) | 非常に高い |
| HPV16/18によるCIN3以上 | 4 | 16572 | 95 | 16627 | 0.05 (0.02-0.14) | 非常に高い |
| HPV16/18によるAIS (24-45歳) | 0 | 8532 | 10 | 8547 | 0.09 (0.01-0.72) | 非常に高い |
| HPV16/18の持続感染 | 28 | 3782 | 165 | 3738 | 0.17 (0.10-0.29) | 高い |
| HPV16/18によるCIN2以上 | 5 | 3802 | 17 | 3750 | 0.30 (0.11-0.81) | 中程度 |
| HPV既感染者を含む女性 (15-26歳) | | | | | | |
| HPV16/18によるCIN2以上 (24-45歳) | 278 | 17404 | 596 | 17448 | 0.46 (0.37-0.57) | 中程度 |
| HPV16/18によるCIN2以上 | 53 | 4602 | 72 | 4598 | 0.74 (0.52-1.05) | 効果なし |

785

786

787 上記のメタ解析では子宮頸部浸潤がんに対する予防効果については、さらに長期のフォ
788 ローアップが必要とされているが、最近フィンランドでの 2 価及び 4 価 HPV ワクチン臨床
789 試験のフォローアップ調査結果が公表され、HPV 関連浸潤がんに対する有効性が初めて報
790 告されている(24)。ワクチン非接種群 (17,838 人) で 10 人の HPV 関連浸潤がん患者 (う
791 ち 8 人が子宮頸がん) が発生したのに対し、ワクチン接種群 (9,529 人) では 0 人で、
792 予防効果は 100 % (95 %信頼区間 16-100) であった。

793

794 2) 有効性の持続期間

795 HPV に対する感染防御機構は中和抗体による液性免疫が主と考えられている。抗
796 HPV16,18 抗体陰性の女兒 (10-14 歳) に 2 価 HPV ワクチンを 3 回接種した場合、10 年
797 後の抗 HPV16,18 抗体陽性率は 100 % で、自然感染時の 26-53 倍の血中抗体価が維持され
798 ていた (表 3) (69)。接種時の年齢が上がるほど抗体産生応答が低下したが、46-55 歳の年
799 齢層でも 10 年後の抗体陽性率は 84-96 % で、自然感染時の 3-5 倍の抗体価が維持されてい
800 た (表 3) (70)。また、4 価 HPV ワクチンを 9-15 歳の男女 (528 人) に 3 回接種して 10
801 年後の抗 HPV6/11/16 抗体の陽性率は 89-96 % で、抗 HPV18 抗体の陽性率は測定方法に
802 より異なったが 60-79 % であった(71)。数理モデルによって、2 価 HPV ワクチン接種後少
803 なくとも 30-50 年は、自然感染時以上の抗体価が維持されることが予測されている(69-70)。
804 子宮頸部粘液中に血清 IgG が滲出することで感染防御されると考えられるが、HPV 感染阻
805 害に必要な血中の抗 HPV 抗体価については不明である。

806

807 表 3.2 価 HPV ワクチン接種 10 年後の抗体陽性率と抗体価(69-70)

| | 抗体陽性率 | | 抗体価 | |
|-------------------|-------|-----|------------------|-----|
| | % | n | 倍* (95%信頼区間) | n |
| 10-14歳 | | | | |
| HPV16 | 100 | 393 | 53.4 (47.4-60.1) | 393 |
| HPV18 | 100 | 395 | 26.3 (23.6-29.4) | 395 |
| 15-25歳 | | | | |
| HPV16 | 100 | 142 | 32.4 (26.3-39.9) | 123 |
| HPV18 | 99.2 | 142 | 14.1 (11.8-17.0) | 126 |
| 26-45歳 | | | | |
| HPV16 | 99.2 | 172 | 11.2 (9.1-13.8) | 120 |
| HPV18 | 93.7 | 172 | 5.1 (4.3-6.1) | 133 |
| 46-55歳 | | | | |
| HPV16 | 96.3 | 156 | 5.3 (4.2-6.6) | 103 |
| HPV18 | 83.8 | 156 | 3.1 (2.5-3.7) | 109 |
| *自然感染時との比較 | | | | |

808
809
810 ワクチンの長期に渡る効果をフォローアップした報告では、4 価 HPV ワクチンを女兒
811 (9-15 歳、614 人) に接種して 10 年の時点で、HPV6,11,16,18 による CIN は発生して
812 いない(71)。また、4 価 HPV ワクチンをワクチン型 HPV に未感染の女性 (16-23 歳、1,495
813 人) に接種して 12 年の時点で、HPV6,11,16,18 による CIN2 以上の病変は発生してい
814 ない(22)。HPV 既感染者を含む女性 (16-17 歳、2,465 人) に 2 価 HPV ワクチンを接種し
815 て 10 年の時点で、原因 HPV の型を問わず 4 件の CIN3 が発生したのに対し、ワクチン非
816 投与群 (18-19 歳、15,627 人) では 75 件の CIN3 と 4 件の子宮頸部浸潤がんが発生して
817 おり、CIN3 以上に対する予防効果は 66 % (95 %信頼区間 8-88) であった(72)。ワク
818 チン被接種者で CIN3 を発症した人はすべて HPV16 既感染者であった。これらの成績か
819 ら、接種から少なくとも 10-12 年後までは、ワクチン型 HPV による子宮頸部前がん病変の
820 発生を予防する効果が持続すると考えられる。

821
822 **3) 国内での有効性評価**

823 2 価 HPV ワクチンを用いた我が国での無作為化二重盲検試験 (ワクチン型 HPV 未感染
824 の 20-25 歳女性) では、最初の接種から 4 年の時点で、ワクチン投与群 (406 人) とプ
825 ラセボ投与群 (404 人) を比較して、HPV16,18 による CIN1 以上の病変に対する 100 %
826 (95 %信頼区間 42.2-100) の予防効果が認められた(73)。4 価 HPV ワクチンの無作為
827 化二重盲検試験 (ワクチン型未感染者の 18-26 歳女性) では、最初の接種から 2.5 年の時
828 時点で、ワクチン投与群 (419 人) とプラセボ投与群 (422 人) を比較して、HPV6,11,16,18
829 による持続感染 (6 か月間隔で同じ型の HPV DNA が検出) または病変に対する 87.6 %
830 (95 %信頼区間 59.2-97.6) の予防効果が認められた(74)。また、4 価 HPV ワクチンを
831 ワクチン型 HPV 未感染女性 (16-26 歳、967 人) に接種して 4 年の時点で、HPV6,11,16,18

832 による CIN1 以上の病変や尖圭コンジローマ等の外陰部病変は発生していない(75)。

833

834 **4) ワクチン型以外に対する効果**

835 ワクチンに含まれる型以外の HPV に対するクロスプロテクションについては、2 価 HPV
836 ワクチン接種後 4 年の時点で、HPV31,33,45,51,52 の持続感染に対するある程度の予防効
837 果 (15-80 %) が報告されている(76-77)。また、HPV31,33 による CIN2 以上の病変
838 (HPV16,18 の共感染を除く) に対する予防効果 (59-84 %) が報告されている(76,78)。
839 しかし、フォローアップの期間が長くなると一部の型の持続感染に対する予防効果が低下
840 するとの報告もあることから(78)、クロスプロテクション効果の持続期間についてはさらに
841 長期的な臨床試験の成績が必要である。

842

843 **5) 接種スケジュール**

844 前述のように、HPV ワクチンには感染した HPV を排除する効果はないことから、性交
845 渉を開始する前の男女小児 (9-14 歳) を主な接種対象としている。いくつかの国では、
846 この年齢を過ぎた女性に対してもキャッチアップ接種を推奨している。

847 HPV ワクチンは当初 3 回接種のスケジュールで承認されたが、WHO の提言(79)により
848 2014 年から 2 回接種スケジュールが各国で承認され、実施されている。この変更は、女兒
849 (9-14 歳) に 2 回接種したときの幾何平均抗体価 (GMT) が、上の年代の女性 (15-
850 26 歳) に 3 回接種して得られる GMT と同等かそれ以上というデータ(80-83)に基づいて
851 いる (表 4)。2 回接種スケジュールの場合、少なくとも 6 か月の間隔を空けて接種するこ
852 とが推奨されている。また、初回接種時に 15 歳以上の場合は、3 回接種が推奨されてい
853 (79)。女兒 (9-14 歳) を対象とした 3 つの無作為化臨床試験をメタ解析した結果では、2
854 価または 4 価 HPV ワクチンを最初に接種してから 7 か月の時点で、2 回接種と 3 回接種で
855 抗体価に差がないという確度の高いエビデンスが示されている(81-82, 84, 85) (表 4)。初回
856 接種から 3-10 年後の抗体価も報告されているが(86-87) (表 4)、接種回数の違いが抗体産
857 生応答に与える長期間の影響については、さらに詳細な調査が必要である。

858 また、4 価 HPV ワクチンを接種した約 70 万人を対象としたデンマークとスウェーデン
859 のコホート研究では、13-19 歳の女性に 5 か月以上の間隔をあけて 2 回接種した場合、3 回
860 接種と比較して CIN2 以上の病変を発症するリスクに差がないことが報告されている(88)。

861

862 表 4.2 回接種と 3 回接種での抗体価の比較

863

| ワクチン (文献) | 初回接 種から の期間 (月) | 15-26 歳 | | 9-14 歳 | | | |
|-----------------|--------------------------|---------|---------------------------------|--------|----------------------------|-------|----------------------------|
| | | 3 回接種 | | 2 回接種 | | 3 回接種 | |
| | | N | GMT(95% 信頼 区間) | N | GMT(95% 信頼区 間) | N | GMT(95% 信頼区 間) |
| 2 価 (80-81) | 7 | HPV16 | 111 10,332 (8,329-12,792) | 65 | 11,067 (9,190-13,328) | 67 | 22,261 (18,034-27,480) |
| | | HPV18 | 114 4,262 (3,572-5,084) | 64 | 5,510 (4,646- 6,535) | 68 | 7,399 (6,033- 9,073) |
| | 60 | HPV16 | 79 1,455 (1,187-1,782) | 45 | 1,369 (1,104- 1,698) | - | - |
| | | HPV18 | 76 635 (498-809) | 43 | 627 (476-826) | - | - |
| 4 価 (84, 86) | 7 | HPV16 | - | 327 | 5,056 (4,597- 5,562) | 322 | 4,807 (4,420- 5,228) |
| | | HPV18 | - | 331 | 1,207 (1,093- 1,333) | 333 | 1,654 (1,484- 1,842) |
| | 36 | HPV16 | - | 306 | 380 (333-433) | 309 | 472 (425-525) |
| | | HPV18 | - | 310 | 71 (62-81) | 320 | 119 (103-137) |
| 4 価 (82, 87) | 7 | HPV6 | 300 943 (807-1,101) | 253 | 2,117 (1,787- 2,508) | 254 | 1,876 (1,585- 2,221) |
| | | HPV11 | 300 1,268 (1,143-1,408) | 254 | 2,339 (2,088- 2,619) | 256 | 2,117 (1,891- 2,370) |
| | | HPV16 | 300 3,545 (3,083-4,076) | 254 | 7,344 (6,310- 8,547) | 256 | 7,736 (6,651- 8,999) |
| | | HPV18 | 300 664 (586-752) | 254 | 1,169 (1,021- 1,338) | 256 | 1,730 (1,512- 1,980) |
| 120 | 7 | HPV6 | 30 111 (80-155) | 35 | 154 (109-217) | 38 | 164 (126-213) |
| | | HPV11 | 30 134 (89-201) | 35 | 133 (91-193) | 38 | 148 (109-202) |
| | | HPV16 | 30 430 (264-699) | 35 | 692 (492-973) | 38 | 571 (416-784) |
| | | HPV18 | 30 37 (21-65) | 35 | 74 (47-118) | 38 | 103 (67-160) |

864

865

866 ② 9 価 HPV ワクチンの臨床試験成績

867

1) 海外での臨床試験

868

869

870

871

872

873

874

875

876

877

878

879

880

881

882

883

884

885

886

887

888

889

890

891

892

893

894

895

896

897

898

899

900

901

日本を含めた 18 か国 105 施設で 16-26 歳の健康な女性 (14,215 人) を対象に、4 価 HPV ワクチン (ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ) を対照とした無作為化二重盲検試験が実施されている(89)。ワクチンの接種は 0, 2 及び 6 か月の計 3 回、筋肉内注射にて行われた。5 つの追加 HPV 型 (HPV31, 33, 45, 52, 58) に対する有効性を検証するために、追加 HPV 型に関連した疾患イベントの発生率が検討された(表 5)。per protocol population (初回接種前から 3 回目接種後 1 か月まで HPV 非感染) において、ワクチン初回接種から最長 6 年 (中央値 4 年) 後の時点で、HPV31, 33, 45, 52, 58 に関連する高度子宮頸部疾患 (CIN2/3、AIS、浸潤性子宮頸がん)、高度外陰部疾患 (VAIN2/3、外陰がん)、及び高度膣疾患 (VIN2/3、膣がん) の発生率は、9 価 HPV ワクチン接種群で 10,000 人あたり 0.5 人、4 価 HPV ワクチン接種群で 19.0 人であり、97.4 % の有効性 (95 % 信頼区間 85.0-99.9) が示された。高度子宮頸部疾患に限定すると、その発生率は 9 価 HPV ワクチン接種群で 10,000 人あたり 0.5 人、4 価 HPV ワクチン接種群で 18.1 人となり、97.1 % の有効性 (95 % 信頼区間 83.5-99.9) が示された。HPV31, 33, 45, 52, 58 の持続感染に対しても、4 価 HPV ワクチンと比較して、6 か月間の持続感染に対して 96.0 % (95 % 信頼区間 94.6-97.1)、12 か月の持続感染に対して 96.7 % (95 % 信頼区間 95.1-97.9) の防御効果が認められた。

両ワクチンで共通に含まれる HPV 型 (HPV6, 11, 16, 18) に対する 9 価 HPV ワクチンの有効性を検証するために、共通 HPV 型に対する血清抗体価が検討された。初回接種後 7-42 か月までの期間、9 価 HPV ワクチン接種群での HPV6, 11, 16, 18 VLP に対する幾何平均抗体価 (geometric mean titer : GMT) は、4 価 HPV ワクチン接種群に比べ同等かそれ以上であり (表 6)、共通 HPV 型に対する免疫原性について、4 価 HPV ワクチンに対する 9 価 HPV ワクチンの非劣性が示された。なお共通 HPV 型に関連する疾患イベントについても、有意な差は認められなかった (表 5)。

より若い年代の女性に対する臨床試験として、北欧を中心に 6 か国の 9-15 歳の女性 (600 人) を対象に、9 価 HPV ワクチンと 4 価 HPV ワクチンの免疫原性が比較されている(90)。ワクチン接種は 0, 2 及び 6 か月の計 3 回行われ、初回接種から 7 か月後の HPV VLP に対する血清抗体価が測定された。9 価 HPV ワクチンの接種で誘導される HPV6, 11, 16, 18 に対する血清抗体価の GMT は、4 価 HPV ワクチンと同等のレベルであった (表 7)。また、9 価 HPV ワクチンを接種した被験者のうち、HPV45 に対する 1 人を除いた全員が、HPV31, 33, 45, 52, 58 に対する抗体陽転 (seroconversion) を示した。

北米とヨーロッパを中心に、ワクチンの接種回数を 3 回から 2 回に減らした場合の、9 価 HPV ワクチンの免疫原性が検討された(91)。最後のワクチン接種から 4 週後の血清抗体価を比較すると、2 回接種された 9-14 歳の男女の GMT は、3 回接種された 16-26 歳の女性に比べて同等かそれ以上であった。

902 最近、9価 HPV ワクチンの臨床試験の長期フォローアップの中間解析が報告されている
 903 (92)。9-15 歳での 3 回接種者（男女 1,272 人）の血清抗体価 GMT は、初回接種から 7 か
 904 月後にピークを示し、90 か月後までに徐々に減少したが、その時点でも 90%以上の被接種
 905 者が、ワクチンが標的とする 9 種類の HPV 型に対して抗体陽性を示した。また 3 回目接種
 906 から約 8 年後の時点で、9 種類の HPV 型が原因の高度子宮頸部疾患及び尖形コンジローマ
 907 は 1 例も認められなかった。また 9 種類の HPV 型による 6 か月持続感染の症例数は、女性
 908 で 49.2/10,000 人年、男性で 37.3/10,000 人年であり、これまでの 4 価・9 価 HPV ワクチ
 909 ンの臨床試験で得られた結果の範囲内であった(89, 93)。

910
 911 表 5. 子宮頸部疾患、外陰部疾患、膣疾患における 9 価 HPV ワクチンの効果(89)

| | 9 価ワクチン | | 4 価ワクチン | | リスクの縮減(95%信頼区間) |
|---|---------|-------------|----------|-------------|-----------------------|
| | n/N | 症例/10,000人年 | n/N | 症例/10,000人年 | |
| HPV 持続感染 (6ヶ月) | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 68/5812 | 36.6 | 95/5830 | 51.1 | 28.5 (1.8 to 48.4) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 41/5941 | 21.5 | 946/5955 | 538.8 | 96.0 (94.6 to 97.1) |
| HPV 持続感染 (12ヶ月) | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 25/5812 | 13.4 | 35/5830 | 18.7 | 28.5 (-22.9 to 57.7) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 23/5941 | 12.1 | 657/5955 | 366.2 | 96.7 (95.1 to 97.9) |
| 子宮頸部、外陰部、膣疾患 (全てのグレード) | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 6/5883 | 3.1 | 9/5898 | 4.6 | 33.1 (-101.6 to 76.3) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 3/6016 | 1.5 | 127/6017 | 63.8 | 97.7 (93.3 to 99.4) |
| 膣炎 | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 5/5883 | 2.6 | 7/5898 | 3.6 | 28.3 (-141.0 to 77.8) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 2/6016 | 1.0 | 102/6017 | 51.1 | 98.0 (93.2 to 99.7) |
| 膣瘻 | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 1/5883 | 0.5 | 3/5898 | 1.5 | 66.6 (-203.2 to 98.7) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 1/6016 | 0.5 | 38/6017 | 19.0 | 97.4 (85.0 to 99.9) |
| 子宮頸部疾患 (全てのグレード) | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 1/5824 | 0.5 | 3/5832 | 1.6 | 66.6 (-203.0 to 98.7) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 2/5949 | 1.0 | 110/5943 | 57.2 | 98.2 (93.7 to 99.7) |
| CI N1 | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 0/5824 | 0 | 2/5832 | 1.1 | 100 (-248.1 to 100) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 1/5949 | 0.5 | 87/5943 | 45.2 | 98.9 (94.1 to 99.9) |
| 膣炎 (CI N2, CI N3, 上外内腫がん, 子宮頸がん) | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 1/5824 | 0.5 | 1/5832 | 0.5 | -0.3 (-∞ to 97.4) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 1/5949 | 0.5 | 35/5943 | 18.1 | 97.1 (83.5 to 99.9) |
| CI N2 | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 1/5824 | 0.5 | 0/5832 | 0 | NA |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 1/5949 | 0.5 | 32/5943 | 16.6 | 96.9 (81.5 to 99.8) |
| CI N3, 上外内腫がん, 子宮頸がん | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 0/5824 | 0 | 1/5832 | 0.5 | 100 (-∞ to 100) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 0/5949 | 0 | 7/5943 | 3.6 | 100 (39.4 to 100) |
| 外陰部、膣疾患 (全てのグレード) | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 5/5876 | 2.6 | 6/5893 | 3.1 | 16.4 (-201.8 to 75.0) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 1/6009 | 0.5 | 18/6012 | 9.0 | 94.4 (67.7 to 99.7) |
| 膣炎 | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 5/5876 | 2.6 | 5/5893 | 2.6 | -0.4 (-250.8 to 71.3) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 1/6009 | 0.5 | 16/6012 | 8.0 | 93.8 (61.5 to 99.7) |
| コンジローマ | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 5/5876 | 2.6 | 2/5893 | 1.0 | -150.9 (-∞ to 48.0) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 0/6009 | 0 | 4/6012 | 2.0 | 100 (-11.5 to 100) |
| VI N1 または VI N1 | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 0/5876 | 0 | 3/5893 | 1.5 | 100 (-72.0 to 100) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 1/6009 | 0.5 | 13/6012 | 6.5 | 92.3 (54.6 to 99.6) |
| 膣瘻 | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 0/5876 | 0 | 2/5893 | 1.0 | 100 (-248.3 to 100) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 0/6009 | 0 | 3/6012 | 1.5 | 100 (-71.5 to 100) |
| VI N2/3, 外陰部がん | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 0/5876 | 0 | 0/5893 | 0 | NA |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 0/6009 | 0 | 0/6012 | 0 | NA |
| VI N2/3, 膣がん | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 0/5876 | 0 | 2/5893 | 1.0 | 100 (-248.3 to 100) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 0/6009 | 0 | 3/6012 | 1.5 | 100 (-71.5 to 100) |
| 子宮頸部細胞診異常 | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 69/5761 | 37.4 | 93/5773 | 50.4 | 25.7 (-1.5 to 46.3) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 37/5883 | 19.6 | 506/5882 | 277.2 | 92.9 (90.2 to 95.1) |
| ASO-US | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 18/5761 | 9.7 | 37/5773 | 20.0 | 51.3 (15.0 to 72.4) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 16/5883 | 8.5 | 283/5882 | 152.1 | 94.4 (91.0 to 96.7) |
| LBI L | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 55/5761 | 29.8 | 59/5773 | 31.9 | 6.6 (-37.3 to 36.5) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 23/5883 | 12.2 | 331/5882 | 179.2 | 93.2 (89.8 to 95.6) |
| HBI L またはそれ以上 | | | | | |
| HPV6, 11, 16 または HPV18 に関連 | 1/5761 | 0.5 | 2/5773 | 1.1 | 49.9 (-540.3 to 98.3) |
| HPV31, 33, 45, 52 または HPV58 に関連 | 1/5883 | 0.5 | 21/5882 | 11.1 | 95.2 (73.9 to 99.8) |

912

913 表 6. HPV ワクチン接種後の抗体価効果(89)

| 抗体 | 9 価ワクチン | 4 価ワクチン | GMT比(9 価ワクチン/4 価ワクチン) |
|-------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| HPV6 | 163.9 (153.0 to 175.6) | 158.9 (148.2 to 170.4) | 1.03 (0.94 to 1.14) |
| HPV11 | 89.6 (83.3 to 96.3) | 110.9 (103.1 to 119.4) | 0.81 (0.73 to 0.90) |
| HPV16 | 386.5 (356.3 to 419.4) | 387.1 (356.7 to 420.1) | 1.00 (0.89 to 1.12) |
| HPV18 | 78.5 (71.9 to 85.6) | 62.4 (57.1 to 68.1) | 1.26 (1.11 to 1.42) |
| HPV31 | 72.7 (67.5 to 78.4) | <4 (<4 to <4) | .. |
| HPV33 | 46.8 (44.0 to 49.8) | <4 (<4 to <4) | .. |
| HPV45 | 22.9 (21.4 to 24.4) | <3 (<3 to <3) | .. |
| HPV52 | 47.9 (45.0 to 50.9) | <3 (<3 to <3) | .. |
| HPV18 | 55.0 (51.4 to 58.8) | <4 (<4 to <4) | .. |

914

915

916

表 7. 接種年齢による HPV 抗体価の比較(90)

| 抗体 | 9 価ワクチン | 4 価ワクチン | |
|-------|---------|------------------------|------------------------|
| HPV6 | 9-12歳 | 2013.2 (1770.0-2289.8) | 1919.8 (1673.0-2203.1) |
| | 13-15歳 | 1406.5 (1211.3-1633.2) | 1283.2 (1107.1-1487.2) |
| HPV11 | 9-12歳 | 1571.6 (1375.5-1795.6) | 1662.6 (1437.8-1922.5) |
| | 13-15歳 | 1105.5 (942.7-1296.4) | 1212.6 (1041.1-1412.3) |
| HPV16 | 9-12歳 | 8143.7 (7136.1-9293.5) | 8426.8 (7346.1-9666.3) |
| | 13-15歳 | 5592.6 (4920.6-6356.3) | 5695 (4930.8-6577.7) |
| HPV18 | 9-12歳 | 2475.5 (2117.5-2894.0) | 2474.1 (2065.8-2963.0) |
| | 13-15歳 | 1551.8 (1306.3-1843.5) | 1324.6 (1094.3-1603.5) |
| HPV31 | 9-12歳 | 2111.8 (1818.1-2452.9) | 28.4 (22.5-35.8) |
| | 13-15歳 | 1488 (1270.5-1742.7) | 17.5 (14.0-21.9) |
| HPV33 | 9-12歳 | 1088.1 (941.9-1257.1) | 4.8 (4.0-5.7) |
| | 13-15歳 | 809.7 (700.6-935.8) | 3.4 (3.0-3.9) |
| HPV45 | 9-12歳 | 728.8 (605.4-877.4) | 3.9 (3.2-4.6) |
| | 13-15歳 | 532.1 (441.6-641.1) | 2.7 (2.3-3.2) |
| HPV52 | 9-12歳 | 1092.1 (951.2-1254.0) | 1.9 (1.8-2.1) |
| | 13-15歳 | 789.3 (681.7-913.8) | 1.9 (1.7-2.1) |
| HPV58 | 9-12歳 | 1538.7 (1340.3-1766.4) | 12.8 (10.3-15.9) |
| | 13-15歳 | 1190.3 (1027.0-1379.5) | 7 (5.8-8.4) |

917

918

919 **2) 国内での臨床試験**

920 上記の国際臨床試験において、日本人女性集団（16-26歳、127人）のサブグループ解
 921 析が行なわれている(94)。0, 2及び6か月の3回接種により、4価HPVワクチンの接種群
 922 と比べて9価HPVワクチンの接種群で、HPV31,33,45,52,58の持続感染の90.4%（95%
 923 信頼区間62.4-98.4）が抑制された。1回目の接種から7か月後のHPV6, 11, 16, 18に対す
 924 る血清抗体価は4価HPVワクチンと同等であった。またワクチン被接種者の100%がワ
 925 クチンに含まれるHPV型に対する抗体陽転を示した。これらの有効性・免疫原性は、アジ
 926 アの他の国・地域（インド、香港、韓国、台湾、タイ）と比較して、有意な差は認められ
 927 なかった。

928 9-15歳の日本人女性（100人）を対象とした、9価HPVワクチンに対する免疫原性の
 929 試験が報告されている(95)。0, 2及び6か月の計3回のワクチン接種により、初回接種から
 930 7か月後に被接種者の100%がワクチンHPV型に対する抗体陽性を示した。HPV6, 11, 16,
 931 18, 31, 33, 45, 52, 58に対する血清抗体価のレベルは、16-26歳の日本人女性を対象とした
 932 試験と同等であった(表8)。また3回目のワクチン接種から2年間、ワクチンHPV型に対
 933 する抗体応答の持続性が示された。

934
935 **表8. 接種年齢による抗体価の比較（日本人女性の場合）(95)**

| 抗体 | 9-15歳 (N=100) | 16-26歳 (N=127) |
|--------------------------------|---------------|----------------|
| HPV6 | 1,836.5 | 839.7 |
| HPV11 | 1,331.3 | 611.1 |
| HPV16 | 6,823.6 | 2,672.7 |
| HPV18 | 2,159.9 | 688.7 |
| HPV31 | 2,052.5 | 672.3 |
| HPV33 | 994.8 | 398.3 |
| HPV45 | 811.0 | 258.5 |
| HPV52 | 1,069.1 | 306.3 |
| HPV58 | 1,488.2 | 459.6 |
| 値は3回目のワクチン接種から4週間後のGMT(mMU/mL) | | |

936

937

938 **③ HPVワクチン導入後の人口レベルの効果**

939 **1) 海外でのインパクト**

940 定期接種としてHPVワクチンを導入した欧米の国々で、ワクチン非接種者を含む人口レ
 941 ベルでのワクチン導入効果が調べられている。2019年に、これら欧米諸国からの論文の大
 942 規模なメタ解析が行われ、各種指標（HPV16,18感染、尖圭コンジローマ発症、CIN2以上
 943 病変の発生）における、ワクチン導入前に対する導入後の相対危険度が報告されている(37)。

944 HPV16,18感染に関して、最も顕著な効果が認められたのは13-19歳の女性で、ワクチン

945 導入後5-8年の時点で83%の減少が示された(表9)。HPV16,18感染の予防効果は、年齢
 946 層が上がると低下する傾向が認められ、すでにHPV16,18に感染している女性に対しては
 947 効果が低いことがうかがわれる。またHPV16,18以外の高リスク型HPVについては、
 948 HPV31,33,45感染に対して、ワクチン導入後5-8年の時点で13-19歳の女性で、54%の減
 949 少が示されており、これらのHPV型に対するクロスプロテクションによるものと考えられ
 950 る。一方でワクチンに含まれない高リスク型HPV全体に対しては、ワクチンによる有意な
 951 感染予防効果は認められないことから、全体としてクロスプロテクションは限定的と考え
 952 られる。

953 尖圭コンジローマに関しては、ワクチン導入後5-8年の時点で15-19歳の女性で、67%
 954 の予防効果が示されている(表10)。一方、男性においては、ワクチン導入後5-8年の時点
 955 で、15-19歳で48%の減少が認められた。男性はワクチンを接種していないことから、女
 956 性の接種を介した集団免疫の成立が示唆される。

957 CIN2以上の病変の発生に対しては、ワクチン導入後5-8年の時点で15-19歳の女性で、
 958 51%の予防効果が示されている(表11)。この予防効果は20-24歳の女性では31%に低
 959 下することから、性交渉開始前の女子にHPVワクチンを接種することが、CIN2以上の病
 960 変の予防に重要であることが示唆される。

961

962

表9. HPVワクチン導入によるHPV感染の予防効果(37)

| HPV16,18感染 | | |
|----------------|------------------|------------------|
| | ワクチン導入後1-4年 | ワクチン導入後5-8年 |
| 13-19歳、女性 | 0.30 (0.21-0.43) | 0.17 (0.11-0.25) |
| 20-24歳、女性 | 0.63 (0.53-0.76) | 0.34 (0.23-0.49) |
| 25-29歳、女性 | 0.86 (0.69-1.07) | 0.63 (0.41-0.97) |
| HPV31,33,45感染 | | |
| | ワクチン導入後1-4年 | ワクチン導入後5-8年 |
| 13-19歳、女性 | 0.89 (0.78-1.01) | 0.46 (0.33-0.66) |
| 20-24歳、女性 | 0.99 (0.84-1.16) | 0.72 (0.47-1.10) |
| 25-29歳、女性 | 1.02 (0.79-1.32) | 0.93 (0.71-1.22) |
| その他の高リスク型HPV感染 | | |
| | ワクチン導入後1-4年 | ワクチン導入後5-8年 |
| 13-19歳、女性 | 1.13 (0.99-1.29) | 1.12 (0.82-1.53) |
| 20-24歳、女性 | 1.11 (1.00-1.24) | 1.16 (0.93-1.46) |
| 25-29歳、女性 | 1.00 (0.92-1.10) | 1.17 (0.80-1.72) |

964

965

966 オーストラリア、米国、北欧（デンマーク、ノルウェー、スウェーデン）、スコットランド、イングランド、
 967 スペイン、英国での14スタディ ワクチン導入前に対する導入後の相対危険度（95%信頼区間）

968

969 表 10. HPV ワクチン導入による尖圭コンジローマの予防効果(37)

| | ワクチン導入後 1-4 年 | ワクチン導入後 5-8 年 |
|------------|------------------|------------------|
| 15-19 歳、女性 | 0.60 (0.46-0.76) | 0.33 (0.24-0.46) |
| 20-24 歳、女性 | 0.76 (0.67-0.86) | 0.46 (0.36-0.60) |
| 25-29 歳、女性 | 0.89 (0.80-0.98) | 0.69 (0.53-0.89) |
| 30-39 歳、女性 | 1.02 (0.92-1.13) | 0.88 (0.67-1.16) |
| 15-19 歳、男性 | 0.80 (0.62-1.04) | 0.52 (0.37-0.75) |
| 20-24 歳、男性 | 0.93 (0.82-1.06) | 0.68 (0.47-0.98) |
| 25-29 歳、男性 | 1.05 (0.93-1.17) | 0.94 (0.66-1.33) |
| 30-39 歳、男性 | 1.08 (0.98-1.19) | 1.04 (0.76-1.43) |

970 (注) 4 価 HPV ワクチン、接種は女性のみ

971 オーストラリア、デンマーク、米国、イタリア、ベルギー、カナダ、イングランド、スウェーデン、ドイ

972 ツ、ニュージーランド、英国、オランダでの 18 スタディ

973 ワクチン導入前に対する導入後の相対危険度 (95 %信頼区間)

974

975 表 11. HPV ワクチン導入による CIN2 以上の病変の予防効果(37)

| | ワクチン導入後 1-4 年 | ワクチン導入後 5-8 年 |
|------------|------------------|------------------|
| 15-19 歳、女性 | 0.73 (0.67-0.79) | 0.49 (0.42-0.58) |
| 20-24 歳、女性 | 0.94 (0.82-1.08) | 0.69 (0.57-0.84) |
| 25-29 歳、女性 | 1.12 (1.05-1.20) | 1.19 (1.06-1.32) |
| 30-39 歳、女性 | 1.07 (1.00-1.14) | 1.23 (1.13-1.34) |

976 (注) デンマーク、米国、オーストラリア、ノルウェー、カナダ、スコットランドでの 9 スタディ

977 ワクチン導入前に対する導入後の相対危険度 (95%信頼区間)

978

979 最近、スウェーデンで 4 価 HPV ワクチン導入後の国民データベースを用いて、4 価 HPV
980 ワクチンの子宮頸がんに対する予防効果が調査された(26)。2006 年以降 10 歳以上の女性
981 (1,672,983 人) を 2017 年あるいは 30 歳まで追跡した。子宮頸がんと診断されたのはワ
982 クチン接種者 527,871 人中 19 人、ワクチン非接種者 1,145,112 人中 538 人であった。診断
983 時の年齢に基づくモデルでは予防効果 (相対危険度) は 0.51 (95 %信頼区間 0.32-0.82)
984 であった。さらに暦年、居住地方、親の学歴・収入、母親の出身国・がん罹患歴を加味した
985 モデルでは予防効果は 0.37 (0.21-0.57)、これをワクチン接種開始年齢で分けると 17 歳未
986 満の場合 0.12 (0.00-0.34)、それ以降の場合 0.47 (0.27-0.75)であった。性交渉開始前の女
987 子に HPV ワクチンを接種することが、子宮頸がんの予防に重要であることが示唆される。

988

989 2) 国内でのインパクト

990 子宮頸部病変の罹患率または HPV16,18 陽性率を、ワクチン接種者とワクチン非接種者
991 の間で比較した有効性評価に関して、幾つかの論文が発表されている。それらを予防効果に
992 換算して、まとめたものを表 12 に示す。様々な指標において、概ね 70-90 %の予防効果が
993 認められている。

994 工藤らは、新潟県の子宮頸がん検診受診者 (1,814 人) を対象として、HPV ワクチン接
995 種による HPV 感染の減少効果を検討している(96)。HPV16,18 の感染率は、2 価 HPV ワ
996 クチンの接種者 (1,355 人) で 0.2 %、非接種者 (459 人) で 2.2 %を示し、89.8 %の
997 予防効果が認められた。初交前にワクチン接種した群での HPV16,18 感染率は、接種者
998 (1,000 人) で 0.1 %であり、非接種者 (454 人) の 2.2 %に対して、さらに高い 95.5 %
999 の予防効果が認められた。最終的に性交渉パートナー数と生まれ年で補正した HPV16,18
1000 感染の予防効果として 93.9 %が示されている。

1001 田中らは、秋田県の子宮頸がん検診を受診した 20-24 歳の女性 (2,425 人) の、細胞診
1002 異常の頻度について検討している(97)。ASC-US 以上の発生頻度は、ワクチン接種群 (413
1003 人) で 0.24 %、非接種群 (2,012 人) で 2.04 %を示し、88.1 %の予防効果が認められ
1004 ている。

1005 小沢らは、宮城県で子宮頸がん検診を受診した 20-24 歳の女性 (5,924 人) の細胞診異
1006 常の結果について、ワクチン接種群と非接種群で比較解析している(98)。HSIL 以上の細胞
1007 診異常は、接種群 (1,002 人) で 0.2 %、非接種群 (4,922 人) で 1.1 %を示し、82.5 %
1008 の予防効果が示された。

1009 今野らの短報では、全国 16 ケ所日本対がん協会提携団体からの子宮頸がん検診データ
1010 (20-29 歳、22,743 人) を用いて、CIN2 以上の組織診異常に対する 69.4 %の予防効果
1011 が示されている(99)。また本研究の最新のアップデートでは、20-29 歳の女性 (34,281 人)
1012 の検診データを用いて、HPV ワクチン接種者において CIN2 以上に対して 76 %、CIN3 以
1013 上に対して 91 %の予防効果が報告されている(100)。

1014

1015 表 12. 国内における HPV ワクチンの有効性評価 (96-100)

| 指標 | 予防効果 (95%信頼区間) | 対象 | 参考文献 |
|--------------|--------------------|--------------------------|-------|
| HPV16, 18 感染 | 89.8 % (63.9-97.2) | 20-22 歳、1,814 人 新潟県 6 都市 | (96) |
| ASC-US 以上 | 88.1 % (13.9-98.4) | 20-24 歳、2,425 人 秋田県 | (97) |
| HSIL 以上 | 82.5 % (28.2-95.7) | 20-24 歳、5,924 人 宮城県 | (98) |
| CIN2 以上 | 69.4 % (17.4-88.7) | 20-29 歳、22,743 人 | (99) |
| CIN2 以上 | 76 % (40-90) | 20-29 歳、34,281 人 | (100) |
| CIN3 以上 | 91 % (58-100) | 全国 16 ケ所日本対がん協会提携団体 | |

1016

1017 またワクチン導入前後の世代の比較による、人口レベルの効果を調べた論文が報告され

1018 ており、相対危険度に換算した結果を表 13 に示す。相対危険度は 0.16-0.76 でいずれも 1
1019 を下回り、ワクチン非接種者を含めた実世界レベルにおいても、ワクチン導入の効果が認め
1020 られている。

1021 軽部らは、秋田県の 18-24 歳の女性で、HPV16,18 陽性率がワクチン導入前の群（1984-
1022 1994 年生まれ、49 人）での 36.7 %から、ワクチン導入後の群（1989-1999 年生まれ、
1023 52 人）で 5.8 %に低下していることを報告している(101)。この地域での 18-24 歳女性の
1024 ワクチン接種率が 68.2 %（2,511/3,684 人）と高いことが、顕著なワクチン効果に寄与
1025 していると考えられる。

1026 八木らは、20 歳時点での子宮頸がん検診の結果を、1991-1993 年生まれと 1994-1996 年
1027 生まれの女性の間で比較検討している(102)。ワクチン接種率は 1991-1993 年生まれで 0 %
1028 （0/7,872 人）、1994-1996 年生まれで 79 %（5,837/7389 人）であり、細胞診異常
1029 （ASC-US 以上）の発生率は前者の 5.7 %に対し、後者では 3.0 %と有意に低下した。
1030 また高度病変（HSIL）の発生率も、1994-1996 年生まれの群で有意に低下していた。

1031 上田らも同様に、20 歳時点での子宮頸がん検診の結果を、ワクチン導入前後のバースコ
1032 ホート間で比較している(103)。細胞診異常（ASC-US 以上）の発生率は、ワクチン導入
1033 前の世代（1990-1993 年生まれ、8,330 人）の 3.96 %から、ワクチン導入後の世代（1994-
1034 1995 年生まれ、3,291 人）の 3.01 %に有意に低下していた。

1035 松本らは、全国 21 か所の拠点病院で前がん病変及び子宮頸がんと診断された 40 歳未満
1036 の女性での HPV16,18 検出率を調べることで、人口レベルでのワクチン効果を検討してい
1037 る(104)。2012-2017 年の期間中、20-24 歳の年齢層の CIN1 及び CIN2-3/AIS において、
1038 HPV16,18 の検出率が減少する傾向が認められた。この傾向は他の年齢層では認められず、
1039 2010-2013 年に HPV ワクチンが 14-18 歳の女子に対して高い接種率で接種されたことを反
1040 映していると考えられる。またワクチンを最初に接種した年齢層別に CIN2-3/AIS での
1041 HPV16,18 陽性率を比較したところ、13-16 歳で 12.5 %、17-20 歳で 14.3 %、21-25 歳で
1042 35.3 %、26 歳以上で 39.4 %を示し、20 歳を境に有意な差が認められており、20 歳までの
1043 キャッチアップ接種の有効性を示すものと考えられる。

1044 最近、我が国の女性を対象とした大規模な症例対照研究の結果が報告されている(105)。
1045 2013 年 4 月から 2017 年 3 月の間に子宮頸がん検診を受けた全国の女性（20-24 歳、14,779
1046 人）に対して、症例（2,483 人）と対照（12,296 人）の間で子宮頸部病変の発生に対
1047 する HPV ワクチン接種の効果が検討された。細胞診異常に対して 58.5 %、CIN1 以上の発
1048 生に対して 57.9 %、CIN2 以上の発生に対して 74.8 %の予防効果が認められている。また
1049 8 人の子宮頸がん症例は、すべてワクチン未接種者であった。

1050

1051 **表 13. 国内における HPV ワクチンの人口レベルでの効果(101-103)**

| 指標 | ワクチン導入前後の 相対危険度（95%信頼区間） | 対象 | 参考文献 |
|---|--------------------------------------|--|-------|
| 細胞診異常または HPV DNA 陽性での HPV16, 18 陽性率 | 0.16 (0.05-0.50) | 18-24 歳、101 人 秋田県 1 施設 | (101) |
| ASC-US 以上 | 0.52 (0.32-0.84) | 20 歳、1,696 人 愛媛県 1 都市 | (102) |
| ASC-US 以上 LSIL 以上 | 0.76 (0.61-0.95) 0.28 (0.12-0.64) | 20 歳、11,621 人 20 歳、3,873 人 全国 7 都市 | (103) |

1052

1053 **(4) 安全性の観点**

1054 本項ではメタアナリシス、介入研究、コホート研究、症例対照研究を中心に取り上げ
1055 た。

1056 **① 接種部位の症状**

1057 **1) 9 価 HPV ワクチンに関する臨床試験結果**

1058 9 価 HPV ワクチンの安全性に関する臨床試験において、当該ワクチン被接種者のうち、
1059 何らかの接種部位の症状が見られた者の割合は 72-95 %であった(90, 94-95, 106-113) (表
1060 14,15)。報告頻度の高かった症状は痛み (55-93 %)、腫れ (9-49 %)、紅斑 (9-42 %) で、
1061 このうち症状のために仕事ができない、または日常生活が送れない等の重症例は痛みが 0-
1062 6 %、腫れ（5 cm 以上）が 1-10 %、紅斑（5 cm 以上）が 0-3 %であった(90, 94-95, 106-
1063 113)。4 価 HPV ワクチン被接種者を対照とした試験において、9 価 HPV ワクチン被接種
1064 者における接種部位の症状発現は 4 価 HPV ワクチン被接種者と比較して多かった(90, 106,
1065 108, 113-114)。男児を対照とした試験において、女兒における接種部位の症状発現は男児
1066 と比較して多かった(106, 110)。9 価 HPV ワクチン、4 価髄膜炎菌結合体ワクチン、成人用
1067 三種混合ワクチンの同時接種を行った群と 9 価 HPV ワクチンの単独接種を行った群を比
1068 較した研究では、同時接種群で単独接種群より 9 価 HPV ワクチン接種部位の腫れを認めた
1069 者が多かった(111)（同時接種；14.4 %、単独接種；9.4 %）。9 価 HPV ワクチンと 4 種
1070 混合ワクチンの同時接種を行った群と 9 価 HPV ワクチンの単独接種を行った群を比較し
1071 た研究では、同時接種群で単独接種群より 9 価 HPV ワクチン接種部位の腫れを認めた者が
1072 多かった (115)（同時接種；40.6 %、単独接種；31.1 %）。

1073 **2) 米国における 9 価 HPV ワクチン承認後の有害事象報告**

1074 2014 年 12 月から 2017 年 12 月の期間に、米国における承認後ワクチンの有害事象報告
1075 制度（Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS）に登録された、9 価 HPV ワクチ
1076 ン接種に関する有害事象は 7,244 例であり（対象期間の 9 価 HPV ワクチンの出荷本数；

1077 27,996,934本)、うち接種部位の痛みが316例(4.5%)、紅斑が314例(4.4%)であっ
1078 た(116)。米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)
1079 と健康保険システムが共同して運営する、ワクチンの安全性を評価する制度(Vaccine
1080 Safety Datalink: VSD)において、接種部位の症状に関する報告数は想定範囲内であった
1081 (117)。

1082 ② 全身症状

1083 1) 9価HPVワクチンに関する臨床試験結果

1084 表14に示した臨床試験における9価HPVワクチン被接種者のうち、全身症状が見られ
1085 た者の割合は35-60%であった(90,94-95,106-113)(表16)。このうち、研究者によりHPV
1086 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(90,94,-95,
1087 106-113)。報告された症状とワクチン接種との関連は、接種から発症までの期間やこれまで
1088 の知見から研究者によって判断された。報告頻度の高かった全身症状は、頭痛(2-20%)、
1089 発熱(2-9%)、嘔気(1-4%)、めまい(1-3%)、疲労感(0-3%)であった(90,94-95,106-
1090 113)。9価HPVワクチン被接種者で報告された全身症状のうち、研究者が重篤であると判
1091 断した症例(致死的・継続的で重篤な後遺症あり、入院例、先天異常、がん等)は0-3%
1092 であり、このうちワクチンに関連していると判断された症例は0-0.3%であった(90,94-95,
1093 106-113)。

1094 臨床試験II-IXにおいて、9価HPVワクチン被接種者の死亡は1-5人(0-0.1%)が報
1095 告された(表17)。研究IIにおいて9価HPVワクチン被接種者のうち5人(自殺、急性
1096 リンパ性白血病、交通事故、循環血液量減少性ショックおよび敗血症性ショック、突然死)、
1097 4価HPVワクチン被接種者のうち5人(飛行機事故、脊髄損傷2人、胃がん、脳出血)
1098 の死亡が報告されたが、このうち、ワクチン接種と関連があると判断された症例はなかった
1099 (108)。研究IIIにおける9-15歳女兒の群で1例の死亡が報告されたが、9価HPVワクチ
1100 ンの3回目接種後557日後に発症した敗血症性ショックによる死亡であり、ワクチン接種
1101 とは関連がないと判断された(109)。何らかの有害事象が発生したために接種シリーズが完
1102 了できなかった症例が0-0.3%報告された(90,94-95,106-113)(表17)。

1103 9価HPVワクチンと4価HPVワクチンの安全性を比較した臨床試験のメタアナリシス
1104 (研究II、III、VIII)において、9価HPVワクチン被接種者では4価HPVワクチン被接種
1105 者に比較して頭痛を呈する者が1.07倍(95%信頼区間0.99-1.15)、めまいが1.09倍
1106 (0.93-1.27)、疲労感が1.09倍(0.91-1.30)、発熱が1.18倍(1.03-1.36)、消化器症
1107 状が1.24倍(1.09-1.45)であった(90,106,113-114,118)。安全性の性差を比較した試験
1108 において、報告された全身症状の内容は男女で同様であったが、各症状の報告頻度は女兒の
1109 方が男児より高かった(106)。9-15歳女兒と16-26歳女性における安全性を比較した試験に
1110 おいて、全身症状の内容と頻度は2群で同様であった(106)。

1111 自己免疫疾患を示唆する症状は、臨床試験II-VIIIにおいて9価HPVワクチン被接種者

1112 (3.9%;7,092人中274人)と4価HPVワクチン被接種者(3.6%;7,093人中252人)
1113 で同程度に認められた(106)。症状の内容も2つのワクチンで同様であり、報告頻度が高か
1114 ったのは関節痛(9価HPVワクチン:1.8%;4価HPVワクチン:1.7%)と甲状腺の異
1115 常(9価HPVワクチン:1.2%;4価HPVワクチン:1.0%)であった。その他の症状は
1116 報告頻度が低く(0.1%未満)、多様で複数の臓器にまたがる症状であった(106)。臨床試
1117 験IIにおいて、4価HPVワクチンと9価HPVワクチン被接種者のうち、それぞれ1人ず
1118 つが複合性局所疼痛症候群(Complex Regional Pain Syndrome: CRPS)と診断され、い
1119 ずれも以前の怪我が原因と判断された。9価HPVワクチン被接種者のうち2人が体位性頻
1120 脈症候群(Postural orthostatic tachycardia syndrome: POTS)と診断された。このうち1
1121 人は再接種時に症状の繰り返しを認めず、もう1人はワクチン接種後3年以上経過後の発
1122 症であり、時間的関連に乏しいと判断された。これらの臨床試験において、9価HPVワク
1123 チン接種とCRPSおよびPOTSとの関連は示唆されなかった(106)。

1124 失神を認めた者は、臨床試験II-VIIIにおける15,776人の9価HPVワクチン接種者のう
1125 ち36人(0.2%)であり、このうち1回目接種後に22人が、2回目接種後に11人が、3
1126 回目接種後に3人が症状を認めた(106)。失神した36人中34人(94%)は女性で、失神
1127 発症後の接種で再び失神した者はいなかった。

1128 2) 米国における9価HPVワクチン承認後の有害事象報告

1129 2014年12月から2017年12月の期間に米国VAERSに報告された、9価HPVワクチン
1130 被接種者における有害事象7,244件のうち、報告が多かった全身症状はめまい(8.0%)、
1131 失神(6.7%)、頭痛(5.8%)であった(116)。VSDにおいて、9価HPVワクチンを接
1132 種した18-26歳女性で失神を起こす頻度が、他のワクチンを接種した同年代の女性よりも
1133 高かった(117)。

1134 3) 2価および4価HPVワクチンの安全性

1135 コクランデータベースに公開された2価、および4価HPVワクチンの有効性と安全性に
1136 関する無作為化試験のシステムティックレビューにおいて、26の研究が検討された(119)。
1137 症例(HPVワクチン被接種者)と対照(他のワクチン被接種者またはアジュバント接種
1138 者)における全身症状(相対リスク:1.02;95%信頼区間:0.98-1.07)および重篤な有
1139 害事象(0.98;95%信頼区間:0.92-1.05)の報告は同程度であった。HPVワクチン被
1140 接種者における死亡者数は、対照群における死亡者数の1.29倍(95%信頼区間:0.85-
1141 1.98)であり、死亡とワクチン接種との関連性は低いと判断された。

1142 2価および4価のHPVワクチン接種と自己免疫疾患の発症に関する症例対照研究のメタ
1143 アナリシスにおいて、症例(HPVワクチン被接種者)と対照(他のワクチン被接種者ま
1144 たは未接種者)で報告された自己免疫疾患の発症は同等であった(オッズ比:1.04;95%
1145 信頼区間:0.69-1.56)(120)。

1149 国内において「疼痛または運動障害を中心とする多様な症状」による受診状況に関する調
 1150 査が行われ、当該症状を呈する者は 12-18 歳の女兒 10 万人当たり 40.3 人であった(121)。
 1151 HPV ワクチン接種歴のない 12-18 歳の女兒 10 万人当たり 20.4 人が当該症状を呈したと推
 1152 計され、HPV ワクチン接種歴のない者においても、HPV ワクチン接種後に報告されている
 1153 症状と同様の「多様な症状」を有する者が、一定数存在した。HPV ワクチンと、接種後に
 1154 現れるとされる 24 症状の関連を評価した疫学研究において、24 項目の症状の出現は HPV
 1155 ワクチン被接種者と未接種者で同様であった(122)。

1156 国内の HPV ワクチン接種後の有害事象の症例報告として、睡眠障害(123)、筋萎縮性側
 1157 索硬化症(124)、エリテマトーデス性脂肪織炎(125)等がある。多様な症状については自己免
 1158 疫反応や機能的な身体症状との関与が考察されていたところ(126-130)、多様な症状について
 1159 は厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会において、機能的な身体症状
 1160 と整理された (https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_284075.html)。

1161

1162 ③ 世界保健機関、米国、欧州における HPV ワクチンの安全性に関する考え方

1163 1) 世界保健機関(131)

1164 HPV ワクチン接種後の有害事象は、一般的に非重篤であり、持続期間の短いものが多い。
 1165 2, 4, 9 価 HPV ワクチンのいずれも優れた安全性を有しており、HPV 関連がんの 84 % を
 1166 占める子宮頸がんの予防において、HPV ワクチン接種の重要性は高い。子宮頸がん及びそ
 1167 の他の HPV 関連疾患が、公衆衛生上、重要な疾患であるという認識から、HPV ワクチン
 1168 を国家の予防接種計画に含めることを推奨する。

1169

1170 2) 米国疾病予防管理センター(132)

1171 2, 4, 9 価 HPV ワクチンのいずれも、治験において安全性が確認されている。承認後の
 1172 安全性についても継続的に観察しており、安全性に関する懸念事項は探知されていない。起
 1173 こりうる副反応として、接種部位の痛み・発赤・腫れ、発熱、めまい、失神、嘔気、頭痛、
 1174 疲労感、筋肉痛、関節痛が一般的な症状である。失神は青年期のワクチン接種時にみられや
 1175 すい症状であり、失神に伴う受傷を予防するために、座位または臥位での接種と、接種後 15
 1176 分間は接種時の姿勢を保つことが重要である。12 年以上の観察と研究の結果、HPV ワクチ
 1177 ンは優れた安全性を示している。

1178

1179 3) 欧州疾病予防管理センター(133)

1180 2, 4, 9 価 HPV ワクチンのいずれも、治験において安全性が確認されている。承認後の
 1181 安全性についても継続的に観察しており、これまでの情報からは優れた安全性が確認され
 1182 ている。欧州医薬品庁は 2015 年に、HPV ワクチン接種と CRPS および POTS の発症との
 1183 関連について評価を行い、因果関係を示唆する知見は得られなかった(134)。

1184 表 14. 9 価 HPV ワクチンの安全性に関する臨床試験

| 研 究 | デザイン等 | 対象国・地域 | 対象集団 | | | ワクチン等 | | 文献 | |
|--------|----------------------------|--------------|------------------------------------|-------|--------|--|----------------------|---|-------|
| | | | 年齢(歳) | 性別 | N† | 種類 | N† | | |
| I | 非盲検試験 | 日本 | 9-15 | 女 | 100 | 9 価 | | (95) | |
| II | ランダム化 2 重盲検試験 | 18 か国、105 地域 | 16-26 | 女 | 14,840 | 9 価 | 7,731 | (89, 94, 106- 108, 118, 135- 137) | |
| | 症例 9 価 対照 4 価 | | | | | 4 価 | 7,109 | | |
| III | ランダム化非盲検試験 | 17 か国、72 地域 | 9-15 | 男 | 669 | 9 価 | | (94, 106-107, 109, 118, 135) | |
| | | | 9-15 | 女 | 1,935 | | | | |
| | | | 16-26 | 女 | 470 | | | | |
| IV | 非ランダム化非盲検試験 | | 16-26 | 男 | 1,419 | 9 価 | | (106,110,118, 135) | |
| | | | 症例 16-26 歳・男 対照 16-26 歳・女 | 16-26 | 女 | | | | 1,101 |
| | | | 16-26 | 男 | 1,419 | | | | |
| V | ランダム化非盲検試験 | | 11-15 | 男女 | 1,241 | 9 価 | 621 | (106,111,118, 135) | |
| | | | | | | 症例 同時接種 ^a 対照 単独接種 ^a | +MenACWY+Tdap 9 価 | | 620 |
| | | | | | | 9 価 | | | |
| VI | ランダム化 2 重盲検試験 ^b | | 12-26 | 女 | 924 | 9 価 | 618 | (106,112-113, 118, 135) | |
| | | | | | | 症例 9 価 対照 生理食塩水 | 生理食塩水 | | 306 |
| | | | | | | 9 価 | | | |
| VII | ランダム化非盲検試験 | | 11-15 | 男女 | 1,054 | 9 価+DTaP-IPV | 526 | (106,115,118, 135) | |
| | | | | | | 症例 同時接種 ^c 対照 単独接種 ^c | 9 価 | | 528 |
| | | | | | | 9 価 | | | |

| Ⅷ | ランダム化2重盲検試験 | ベルギー、デンマーク、フィンランド、イタリア、スペイン、スウェーデンの24地域 | 9-15 | 女 | 600 | 9価 | 300 | (90, 106, 118, 135) |
|---|-------------|---|-------|---|-----|----|-----|---------------------|
| | 症例 | 9価 | | | | 4価 | 300 | |
| | 対照 | 4価 | | | | | | |
| Ⅸ | ランダム化2重盲検試験 | ベルギー、ドイツ、オランダ | 16-26 | 男 | 500 | 9価 | 249 | (113-114) |
| | 症例 | 9価 | | | | 4価 | 251 | |
| | 対照 | 4価 | | | | | | |

1185 MenACWY:4価髄膜炎菌結合体ワクチン; Tdap: 成人用三種混合ワクチン(破傷風、ジフテリア、百日咳); DTaP-IPV: 4種混合ワクチン
 1186 (ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ)

1187 †: 研究開始時の人数

1188 a. 症例: 9価HPVワクチン1回目、MenACWY、Tdapを同時接種したグループ、対照: 9価HPVワクチン1回目接種の1か月後に

1189 MenACWY、Tdapを接種したグループ

1190 b. 対象者は全員、4価HPVワクチンを3回接種後

1191 c. 症例: 9価HPVワクチン1回目、DTaP-IPVを同時接種したグループ、対照: 9価HPVワクチン1回目接種の1か月後にDTaP-IPVを
 1192 接種したグループ
 1193

1194 表 15. 接種部位の症状

| 研究 | 対象者† | 接種部位の症状あり‡, n(%) | 症状‡, n(%) | | | うち重症例‡, n(%) | | |
|--------|---------------------|------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|-----------|-----------|
| | | | 痛み | 腫れ | 紅斑 | 痛み | 腫れ‡ | 紅斑‡ |
| I | 9価 (n=100) | 95 (95.0) | 93 (93.0) | 42 (42.0) | 33 (33.0) | 3 (3.0) | 10 (10.0) | 0 (0.0) |
| II | 9価 (n=7,071) | 6,414 (90.7) | 6,356 (89.9) | 2,830 (40.0) | 2,407 (34.0) | 302 (4.3) | 272 (3.8) | 114 (1.6) |
| | 4価 (n=7,078) | 6,012 (84.9) | 5,910 (83.5) | 2,035 (28.8) | 1,810 (25.6) | 185 (2.6) | 109 (1.5) | 57 (0.8) |
| III | 9価 9-15歳女 (n=1,923) | 1,575 (81.9) | 1,545 (80.3) | 668 (34.7) | 567 (29.5) | 78 (4.1) | 86 (4.5) | 42 (2.2) |
| | 9-15歳男 (n=662) | 482 (72.8) | 465 (70.2) | 172 (26.0) | 160 (24.2) | 3 (0.5) | 33 (5.0) | 12 (1.8) |
| | 16-26歳女 (n=466) | 398 (85.4) | 391 (83.9) | 151 (32.4) | 132 (28.3) | 12 (2.6) | 17 (3.6) | 5 (1.1) |
| IV | 9価 女 (n=1,075) | 904 (84.1) | 887 (82.5) | 403 (37.5) | 346 (32.2) | 20 (1.9) | 28 (2.6) | 12 (1.1) |
| | 男 (n=1,394) | 942 (67.6) | 884 (63.4) | 282 (20.2) | 288 (20.7) | 8 (0.6) | 15 (1.1) | 6 (0.4) |
| V | 9価 同時接種 (n=611) | | 356 (58.3) | 88 (14.4) | 61 (10.0) | | | |
| | 単独接種 (n=609) | | 335 (55.0) | 57 (9.4) | 54 (8.9) | | | |
| VI | 9価 (n=608) | 554 (91.1) | 549 (90.3) | 298 (49.0) | 257 (42.3) | 24 (3.9) | 46 (7.6) | 20 (3.3) |
| | 生理食塩水 (n=305) | 134 (43.9) | 116 (38.0) | 18 (5.9) | 26 (8.5) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| VII | 9価 同時接種 (n=525) | | 445 (84.8) | 213 (40.6) | 160 (30.5) | 24 (4.6) | 29 (5.5) | 14 (2.7) |
| | 単独接種 (n=527) | | 441 (83.7) | 164 (31.1) | 127 (24.1) | 21 (4.0) | 17 (3.2) | 10 (1.9) |
| VIII | 9価 (n=299) | 274 (91.6) | 267 (89.3) | 143 (47.8) | 102 (34.1) | 17 (5.7) | 18 (6.0) | 5 (1.7) |
| | 4価 (n=300) | 265 (88.3) | 265 (88.3) | 108 (36.0) | 88 (29.3) | 10 (3.3) | 19 (6.3) | 6 (2.0) |
| IX | 9価 (n=248) | 196 (79.0) | 193 (77.8) | 36 (14.5) | 38 (15.3) | 0 (0.0) | 3 (1.2) | 0 (0.0) |
| | 4価 (n=300) | 179 (72.2) | 174 (70.2) | 23 (9.3) | 43 (17.3) | 0 (0.0) | 4 (1.6) | 0 (0.0) |
| II-VII | 9価 女 (n=12,583) | 11,085 (88.1) | 10,937 (86.9) | 4,918 (39.1) | 4,145 (32.9) | 514 (4.1) | 526 (4.2) | 216 (1.7) |
| | 男 (n=3,193) | 2,287 (71.6) | 2,181 (68.3) | 780 (24.4) | 714 (22.4) | 38 (1.2) | 92 (2.9) | 35 (1.1) |

- 1195 †：有害事象を追跡できた対象者数
 1196 a：接種後5日以内に1つ以上の接種部位の症状を認めた者
 1197 b：報告数の多かった症状
 1198 c：重症例：症状のために仕事ができない、または日常生活が送れない
 1199 d：重症例（腫れ、紅斑）：5 cm以上
 1200
 1201

表 16. 全身症状

| 研究対象者† | 全身症状あり 、n(%) | ワクチン接 種に関連し た全身症状 あり、n(%) | 症状内訳、n(%) | | | | | | |
|-------------------------|-----------------|------------------------------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|------------|
| | | | 頭痛 | 発熱 | 嘔気 | めまい | 疲労感 | 腹痛 | 知覚下痢 鈍麻 |
| I 9価 (n=100) | 35 (35.0) | 14 (14.0) | 2 (2.0) | 3 (3.0) | 2 (2.0) | | | 2 (2.0) | 2 (2.0) |
| II 9価 (n=7,071) | 3,948 (55.8) | 2,086 (29.5) | 1,031 (14.6) | 357 (5.0) | 311 (4.4) | 211 (3.0) | 166 (2.3) | | |
| 4価 (n=7,078) | 3,883 (54.9) | 1,929 (27.3) | 969 (13.7) | 301 (4.3) | 261 (3.7) | 197 (2.8) | 150 (2.1) | | |
| III 9価 9~15歳女 (n=1,923) | 865 (45.0) | 401 (20.9) | 183 (9.5) | 128 (6.7) | | | | 19 (1.0) | |
| 9~15歳男 (n=662) | 277 (41.8) | 144 (21.8) | 60 (9.1) | 57 (8.6) | | | | 3 (0.5) | |
| 16~26歳女 (n=466) | 266 (57.1) | 121 (26.0) | 46 (9.9) | 32 (6.9) | | | | 12 (2.6) | |
| IV 9価 女 (n=1,075) | 525 (48.8) | 252 (23.4) | 138 (12.8) | 40 (3.7) | 31 (2.9) | | | | |
| 男 (n=1,394) | 517 (37.1) | 223 (16.0) | 102 (7.3) | 33 (2.4) | 14 (1.0) | | | | |
| VI 9価 (n=608) | 363 (59.7) | 186 (30.6) | 119 (19.6) | 31 (5.1) | 24 (3.9) | 18 (3.0) | 11 (1.8) | | |
| 生理食塩水 (n=305) | 170 (55.7) | 79 (25.9) | 55 (18.0) | 5 (1.6) | 6 (2.0) | 5 (1.6) | 7 (2.3) | | |

| | | | | | | | | |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|
| VIII 9価 (n=299) | 142 (47.5) | 62 (20.7) | 34 (11.4) | 15 (5.0) | 9 (3.0) | | 0 (0.0) | |
| 4価 (n=300) | 156 (52.0) | 73 (24.3) | 34 (11.3) | 8 (2.7) | 11 (3.7) | | 8 (2.7) | |
| IX 9価 (n=248) | 101 (40.7) | 57 (23.0) | 20 (8.1) | 5 (2.0) | 5 (2.0) | | 5 (2.0) | 5 (2.0) |
| 4価 (n=248) | 100 (40.3) | 54 (21.8) | 22 (8.9) | 7 (2.8) | 3 (1.2) | | 8 (3.2) | 6 (2.4) |
| II 9価 女 (n=12,583) | 6,772 (53.8) | 3,500 (27.8) | 1,765 (14.0) | 734 (5.8) | 451 (3.6) | 317 (2.5) | 249 (2.0) | |
| ~ 男 (n=3,193) | 1,411 (44.2) | 717 (22.5) | 325 (10.2) | 221 (6.9) | 52 (1.6) | 38 (1.2) | 45 (1.4) | |

1202 †：有害事象を追跡できた対象者数

1203 a：接種後15日以内に報告された症状

1204 b：研究者がワクチン接種に関連があると判断した症状

1205

1206

表 17. 重篤な有害事象

| 研究対象者† | 重篤な全身症状あり ^a 、 n(%) | ワクチン接種に関連した死亡例、n(%) | | 有害事象により接種が 中断した症例 ^c 、n(%) |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------|---|
| | | 重篤な全身症状あり ^b 、 n(%) | 死亡例、n(%) | |
| I 9価 (n=100) | 0 (0.0) | | | 0 (0.0) |
| II 9価 (n=7,071) | 233 (3.3) | 2 (0.0) | 5 (0.1) | 7 (0.1) |
| 4価 (n=7,078) | 183 (2.6) | 2 (0.0) | 5 (0.1) | 3 (0.0) |
| III 9価 9-15歳女 (n=1,923) | 17 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.1) | 0 (0.0) |
| 9-15歳男 (n=662) | 11 (1.7) | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 16-26歳女 (n=466) | 15 (3.2) | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| IV 9価 女 (n=1,075) | 26 (2.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.1) |
| 男 (n=1,394) | 23 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (0.3) |

| | | | | | |
|------|------------------|-----------|---------|---------|----------|
| V | 同時接種 | 5 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| | 単独接種 | 5 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| VI | 9 価 (n=608) | 3 (0.5) | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 3 (0.5) |
| | 生理食塩水 (n=305) | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| VII | 9 価 同時接種 (n=525) | 9 (1.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 単独接種 (n=527) | 7 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| VIII | 9 価 (n=299) | 1 (0.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| | 4 価 (n=300) | 2 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| IX | 9 価 (n=248) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 4 価 (n=248) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| II | 9 価 女 (n=12,583) | 310 (2.5) | 6 (0.0) | 7 (0.1) | 15 (0.1) |
| VIII | 男 (n=3,193) | 46 (1.4) | 1 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (0.2) |

1207 a: 致命的、継続的で重篤な後遺症あり、入院例、先天異常、がん等により研究者が重篤であると判断した症例

1208 b: 研究者がワクチン接種に関連があると判断した症状

1209 c: 有害事象のため接種シリーズが完了できなかった症例

1210

1211

53

1212 (5) 医療経済学的な観点

1213 9 価 HPV ワクチンの費用対効果評価

1214 表 18 に、これまで公表されている HPV ワクチンの国内での費用効果分析の代表的な論
1215 文を示す(138-141)。これ以外に、ワクチン導入のインパクトを金銭換算し、価格引き下げ
1216 が必要と結論した Issiki ら (142) の費用便益分析や、子宮頸がん発症回避の効果と副反応
1217 の双方を QALY に換算して評価し、前者が後者を上回るとした Kitano ら(143)の分析があ
1218 る。

1219

1220 表 18. HPV ワクチンの国内での費用効果分析の論文

| | (138) | (139) | (140) | (141) |
|----------|------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 出版年 | 2010 | 2011 | 2013 | 2021 |
| 対象者集団 | 12 歳女子 | 11 歳女子 | 12 歳女子 | 12-16 歳女子 |
| 分析の立場 | 医療費支払者 | 社会 (生産性損失含む) | 医療費支払者 | 医療費支払者 |
| 企業 COI | あり (GSK) | なし | あり (MSD) | あり (MSD) |
| 介入 | 2 価 ワクチン接種 | 2 価 ワクチン接種 (検診受診率を 20%・50%・80% に変動) | 4 価 ワクチン接種 (単回接種と 24 歳での追加接種) | 4 価 ワクチン接種 9 価 ワクチン接種 |
| ワクチン価格 | 36,000 円 | 36,000 円 | 36,000 円 | 4 価: 36,000 円 9 価: 60,000 円 |
| 対照 | 非接種 | 非接種 | 非接種 | 非接種 |
| 組み込んだ疾患 | 子宮頸がん | 子宮頸がん | 子宮頸がん・性器疣贅 | 子宮頸がん・性器疣贅・他の HPV 関連がん* |
| 効果持続期間 | 生涯 | 生涯 | 生涯 (感度分析で 10 年も実施) | 生涯 (感度分析で 10 年も実施) |
| ジェノタイプ分布 | 海外データ | 国内データ | 海外データ | 海外データ |
| QOL 値 | 海外データ | 海外データ | 海外データ | 海外データ |

| | | | |
|-------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| | 検診 80 % vs 検診 50 %: | | |
| | 57 万円 /QALY | 非接種に対する | 4 価接種 vs 非接種: 98 万円 /QALY |
| 結果 | 181 万円 | 検診 50 %+ワクチン vs 検診 80 %: | 9 価接種+キャッチアップ vs 4 価接種: 153 万円/QALY |
| (ICER/QALY) | /QALY | 292 万円/QALY | |
| | | 検診 80 %+ワクチン vs 検診 50 %+ワクチン: | |
| | | 857 万円/QALY | |

*(141)で考慮された HPV 関連がん: 膣がん・外陰がん・陰茎がん・肛門がん・頭頸部がん

1221

1222 現時点では 9 価 HPV ワクチンの費用対効果評価は、企業ファンドの Cody ら(141) の分析が唯一のものである。Cody らは、ワクチン価格を 60,000 円 (1 回 20,000 円の 3 回接種。接種費用 1 回あたり 3,718 円を合わせると、23,718*3=71,154 円) に設定し、生涯の有効性を仮定した上で、12-16 歳女子への 9 価 HPV ワクチン接種 (17-26 歳女子へのキャッチアップ接種を含む) の ICER を 1QALY 獲得あたり 153 万円と推計している。なお子宮頸がん関連疾患のみを考慮した場合の ICER は 170 万円/QALY である。

1228 Yamamoto ら(139)が組み込んだ検診の受診率や、Yamabe ら(140)・Cody ら(141)の感度分析で組み込まれたワクチンそのものの効果持続期間は最終結果に大きく影響する。あわせて、ワクチンのジェノタイプ分布や QOL データについては、他のワクチンのファクトシート作成に関しても国内データの重要性が指摘されている (144)。

1232 そのため、国内・海外の先行研究などを参考にして HPV 感染から子宮頸がん発症に至る自然史モデルを改めて構築し、ジェノタイプ分布・QOL データについても国内データを組み込んだ上で、以下の 3 戦略の比較を実施した (図 21)。後述の通り、効果持続期間や検診受診率に関してもシナリオ分析によって考慮した。

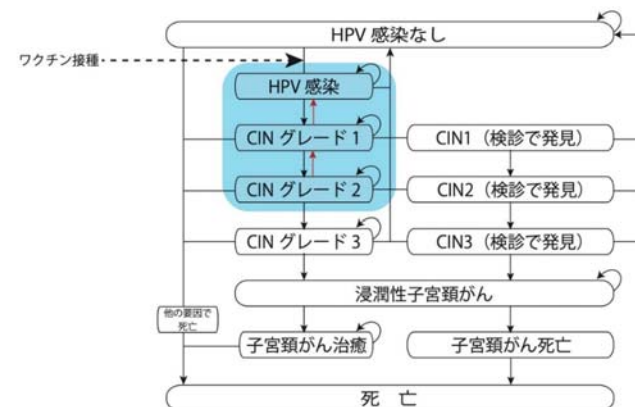
- 1236 1) ワクチン接種を行わない
- 1237 2) 4 価 HPV ワクチンの接種
- 1238 3) 9 価 HPV ワクチンの接種

1239

1240 Taguchi ら(145)および村澤ら(146)のマルコフモデルをベースに、HPV 感染から子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN1, CIN2, CIN3)、さらに子宮頸がん発症に至る自然史モデルを構築した。感染から CIN に至る移行確率の設定には、Taguchi ら(145)の研究をもとに、HPV の遺伝子型ごとの特性 (特定の型は進行が速い)を考慮した。1244 HPV 遺伝子型の分布は、Onuki ら(66)の国内データを用いた。

1245

1246 図 21. HPV 感染から子宮頸がんに至るまでの自然史モデル



1247

1248

1249 ワクチンの効果は Huh ら(89)の海外の RCT の結果を用いた。ワクチン効果の持続期間は、Vincenzo らの長期有効性に関するレビューで、2 価 HPV ワクチンについて 9.4 年間の有効性の持続が報告されている(147)。費用対効果の評価では、英国 JCVI の評価の基となっている Datta らの研究 (148)では「20 年間持続、その後 5 年間でゼロ」、米国 ACIP の評価の基となった Brisson らの研究 (149)では生涯を仮定している。今回は保守的な推計 (ワクチン導入について控えめな推計)として、ベースライン推計を Vincenzo ら(147)の報告に従って 10 年間持続・その後 5 年間でゼロと設定し、持続期間 (減衰開始までの期間)を 10 年から 30 年まで変動させて分析を行った。

1257 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。医療費のデータは、日本システム技術株式会社 (JAST) のレセプトデータベースの数値を用いた。

1260 効果指標には QALY を使い、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、Murasawa ら (150)の数値を援用した。

1262 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。1263 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 1264 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。1265 分析に組み込んだ数値を、以下の表に示す。

1266

1267 表 19. HPV 型分布およびワクチン効果のパラメータ

| HPV 型分布 | | |
|----------------|--------------------------------|------|
| 4 価 9 価ともに有効 | 17.8 % | (66) |
| 9 価のみ有効 | 32.6 % | (66) |
| どちらも無効 | 49.6 % | (66) |
| HPV 型分布 | | |
| HPV16, 18 | 15.8 % | (66) |
| HPV52, 58 | 27.1 % | (66) |
| その他高リスク型 | 30.9 % | (66) |
| 低リスク型 | 26.1 % | (66) |
| ワクチン効果 | | |
| 4 価 9 価ともに有効な型 | 95.8 % | (89) |
| 9 価のみ有効な型 | 93.1 % | (89) |
| ワクチン長期有効性 | 9 年間で 95.6 %, 以降 5 年間でゼロ (147) | |

1268

1269 表 20. 移行確率のパラメータ ((145) の数値を 1 年あたりに変換)

| 移行確率 (高リスク型, Normal HPV16) | | | | |
|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | Normal | CIN1 | CIN2 | CIN3 |
| Normal (感染状態) | 72.0 % | 9.8 % | 13.9 % | 4.3 % |
| CIN1 | 42.8 % | 12.1 % | 27.0 % | 18.0 % |
| CIN2 | 27.6 % | 12.2 % | 30.6 % | 29.4 % |
| 移行確率 (低リスク型 HPV) | | | | |
| | Normal | CIN1 | CIN2 | CIN3 |
| Normal (感染状態) | 86.2 % | 10.0 % | 3.3 % | 0.4 % |
| CIN1 | 76.8 % | 13.6 % | 7.4 % | 2.1 % |
| CIN2 | 56.1 % | 15.7 % | 18.1 % | 10.1 % |

1270 *HPV16 と低リスク型 HPV の移行確率のみを表示した。

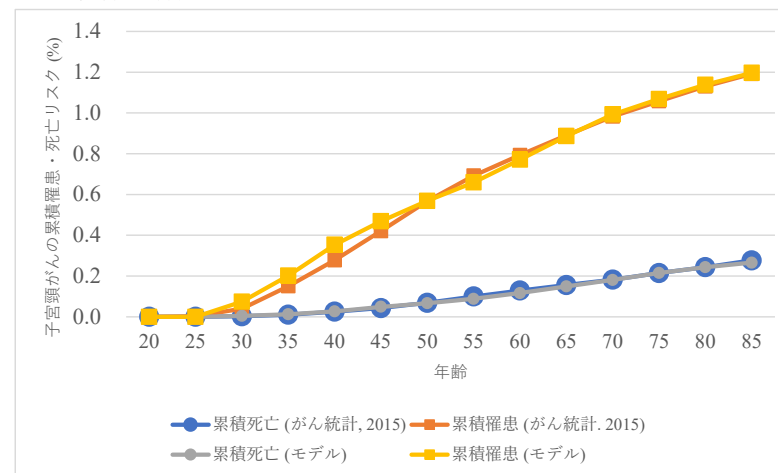
1271

1272 HPV への感染リスクと、CIN3 の子宮頸がんの発症リスクは年齢によって変動する。こ
1273 れらの数値は年齢別の子宮頸がん累積罹患リスク・累積死亡リスク(151)の数値をもとに調
1274 整し、モデルに組み込んだ。

1275 図 22 に、年齢別の累積罹患リスク・死亡リスクの調整結果を示す。

1276

1277 図 22. 子宮頸がん評価モデルのバリデーション



1278

1279

1280 表 21 費用項目

| | | | |
|--------------|--------|-------------------|-----------|
| ワクチン接種費用 4 価 | 47,345 | CIN2/3 治療費 | 270,275 |
| ワクチン接種費用 9 価 | 71,154 | 子宮頸がん治療費 (初年度) | 1,506,177 |
| 細胞診費用 | 6,600 | 子宮頸がん治療費 (2 年目以降) | 228,879 |

*「ワクチン接種費用」は、ワクチン価格と接種費用を含んだ数値である

1281

1282 ベースライン分析(ワクチン効果持続 10 年)の結果を表 22 に示す。分析は、マイクロ
1283 シミュレーション (試行回数 50 万回)により実施した。

1284 期待費用・期待 QALY ともに、9 価 HPV ワクチン接種>4 価 HPV ワクチン接種>ワク
1285 チン接種なしの順序となった。

1286 費用対効果の指標である増分費用効果比 ICER は、介入ごとの費用の差分を、効果 (獲
1287 得 QALY)の差分で割り算することで得られる。例えば 4 価 HPV ワクチン接種と接種なし
1288 とを比較した場合、費用の差分は 46,189 円、QALY の差分は 0.00648QALY となるため、
1289 1QALY 獲得あたりの ICER は 46,189 円÷0.00648=712 万円/QALY となる。

1290 接種なしを比較対照とした ICER は、4 価 HPV ワクチン接種が 712 万円/QALY、9 価
1291 HPV ワクチン接種が 420 万円/QALY となった。4 価 HPV ワクチンを比較対照とした 9 価
1292 HPV ワクチンの ICER は 228 万円/QALY であり、4 価 HPV ワクチン接種については一般
1293 的な費用対効果の基準値である 500 万円-600 万円/QALY を上回った。

1294 100 万人あたりでみると、ワクチン導入による子宮頸がんの死亡数と罹患数減少は 4 価
1295 HPV ワクチンで 40 人・522 人、9 価 HPV ワクチンで 104 人・1,098 人となる。

1296

1297 表 22. HPV ワクチンの費用対効果 (ベースライン分析・効果持続期間 10 年)

| 介入 | コスト | QALY | 子宮頸がん死亡 (100 万人あたり) | 子宮頸がん罹患 (100 万人あたり) | ICER (cost/QALY) |
|---------------|---------|---------|------------------------|------------------------|---------------------|
| なし | 64,157 | 38.9513 | 2,740 | 12,904 | |
| 4 価 | 110,347 | 38.9578 | 2,700 | 12,382 | |
| 9 価 | 132,824 | 38.9677 | 2,636 | 11,806 | |
| 4 価 vs なし | 46,189 | 0.0065 | -40 | -522 | 7,122,586 |
| 9 価 vs なし | 68,667 | 0.0163 | -104 | -1,098 | 4,200,111 |
| 9 価 vs 4 価 | 22,477 | 0.0099 | -64 | -576 | 2,278,757 |

1298 表 23 に、1QALY 獲得あたりの ICER を 500 万円・600 万円まで引き下げるために必要
1299 な価格調整幅 (ワクチン価格と接種料を含む。ベースラインの設定は 4 価 HPV ワクチン
1300 47,345 円・9 価 HPV ワクチン 71,154 円) を求めた閾値分析の結果を示す。なお 9 価 HPV
1301 ワクチンの ICER は 420 万円のため、もともとの設定でも「ICER<500 万円」をすでに満た
1302 しており、価格調整は不要となる。

1303

1304 表 23. HPV ワクチンの閾値分析 (ICER500 万円・600 万円を達成できる価格の推計)

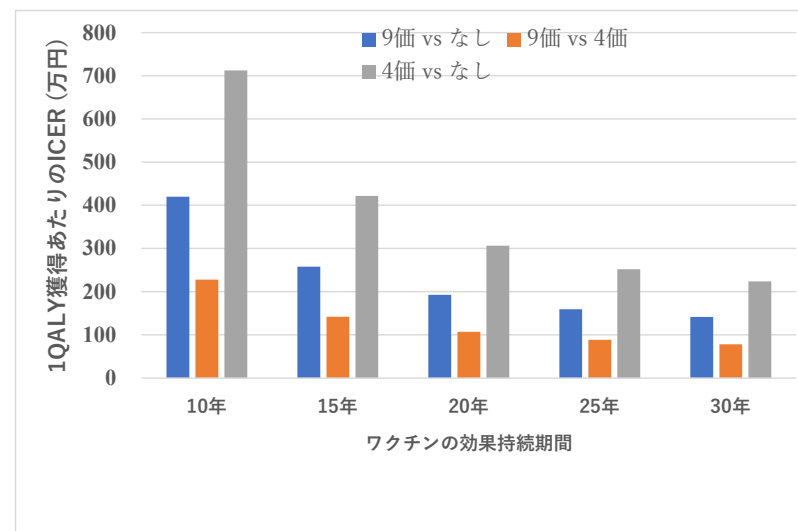
| | ICER | 基準値 500 万円/QALY | | 基準値 600 万円/QALY | |
|------------------|-----------|-----------------|--------|-----------------|--------|
| | | 値下げ幅 | 値下げ割合 | 値下げ幅 | 値下げ割合 |
| 4 価 HPV ワク チン | 7,122,586 | 13,765 | 29.1 % | 7,280 | 15.4 % |
| 9 価 HPV ワク チン | 4,200,111 | (-) | (-) | (-) | (-) |

1305

1306 ワクチン効果持続期間を 10 年から 30 年まで変化させた時の費用対効果 (ICER) への影
1307 響を図 23 に示す。15 年以上の持続期間を仮定した場合、どちらのワクチンでも一般的な費
1308 用対効果の基準値である 1QALY 獲得あたり 500-600 万円を下回った。

1309

1310 図 23. 効果持続期間を変化させた時の費用対効果への影響



1311

1312

1313 表 24 および表 25 に、効果持続期間を 15 年および 20 年に設定した時の結果を示す。15
1314 年以上の持続期間を仮定した場合、どちらのワクチンも費用対効果に優れる結果となる。

1315

1316 表 24. HPV ワクチンの費用対効果 (感度分析・効果持続期間 15 年)

| 介入 | コスト | QALY | 子宮頸がん死亡 (100 万人あたり) | 子宮頸がん罹患 (100 万人あたり) | ICER (cost/QALY) |
|---------------|---------|---------|------------------------|------------------------|---------------------|
| なし | 64,157 | 38.9513 | 2,740 | 12,904 | |
| 4 価 | 109,756 | 38.9621 | 2,654 | 12,050 | |
| 9 価 | 131,511 | 38.9774 | 2,572 | 11,124 | |
| 4 価 vs なし | 45,599 | 0.0108 | -86 | -854 | 4,218,937 |
| 9 価 vs なし | 67,353 | 0.0261 | -168 | -1,780 | 2,579,357 |
| 9 価 vs 4 価 | 21,755 | 0.0153 | -82 | -926 | 1,421,475 |

1317

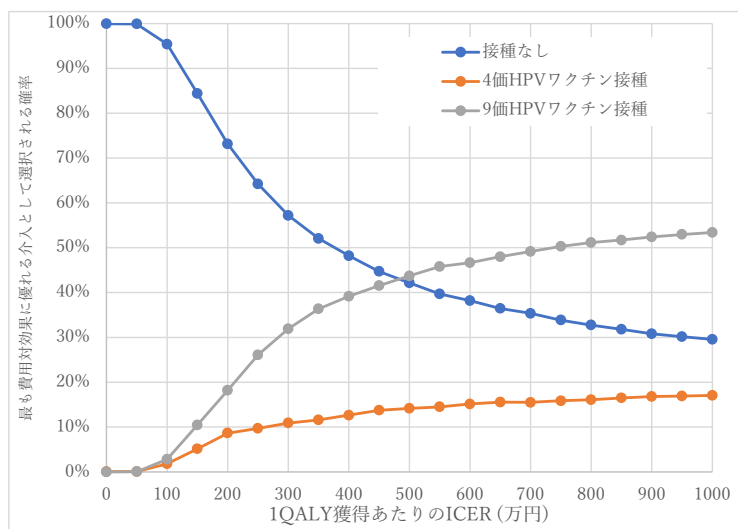
1318 表 25. HPV ワクチンの費用対効果 (感度分析・効果持続期間 20 年)

| 介入 | コスト | QALY | 子宮頸がん死亡 (100 万人あたり) | 子宮頸がん罹患 (100 万人あたり) | ICER/QALY |
|---------------|---------|---------|------------------------|------------------------|------------------|
| なし | 64,157 | 38.9513 | 2,740 | 12,904 | |
| 4 価 | 109,201 | 38.9660 | 2,604 | 11,710 | |
| 9 価 | 130,243 | 38.9857 | 2,472 | 10,356 | |
| 4 価 vs なし | 45,044 | 0.0147 | -136 | -1,194 | 3,062,425 |
| 9 価 vs なし | 66,085 | 0.0343 | -268 | -2,548 | 1,925,315 |
| 9 価 vs 4 価 | 21,042 | 0.0196 | -132 | -1,354 | 1,072,678 |

1319

1320 200 万回のシミュレーションによる感度分析の結果を図 24 に示す。一般的な基準値
1321 である 500-600 万円/QALY のレンジでは、9 価 HPV ワクチンが「最も費用対効果に優れ
1322 る介入」として選択される確率は 43.7 % (500 万円/QALY)・46.7 % (600 万円/QALY)
1323 であった。

1324 図 24. HPV ワクチンの費用対効果・感度分析の結果 (Acceptability Curve)



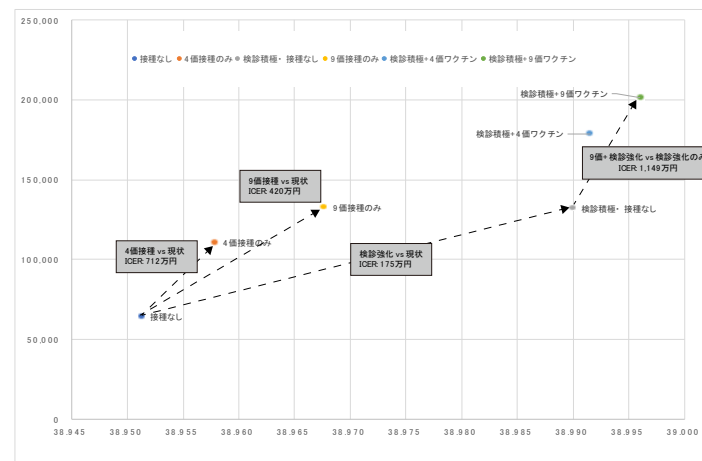
1325

1326 子宮頸がん検診と HPV ワクチンの接種は、双方ともに子宮頸がんの罹患・死亡を減少さ
1327 せる方向に働く。それゆえ、検診の受診率が向上すれば、検診によって回避される罹患・死
1328 亡者数が増加する分、相対的に HPV ワクチンの費用対効果は悪化 (ICER が増大) する。
1329 シナリオ分析として、検診の受診率が 80 % まで向上したケース (積極検診・検診強化) を
1330 仮定して計算を行った。図 25 がワクチン効果持続期間 10 年、図 26 がワクチン効果持続期
1331 間 20 年を仮定したケースである。積極検診戦略の現状と比較した ICER は 175 万円/QALY
1332 で、4 価 HPV ワクチン・9 価 HPV ワクチンの ICER を下回った。

1333 積極検診のもとで、さらにワクチンを導入した場合の費用対効果は、ワクチン効果持続期
1334 間 10 年の場合は 9 価 HPV ワクチンの ICER が 1,149 万円/QALY と、基準値 (500-600
1335 万円) を大きく上回る。持続期間を 20 年に設定した場合、9 価 HPV ワクチンの ICER は
1336 391 万円/QALY で、ほぼ基準値付近の値となった。

1337

1338 図 25. 検診受診率向上も含めた費用対効果平面(ワクチン効果持続期間 10 年)



1339

1340

1341

1342

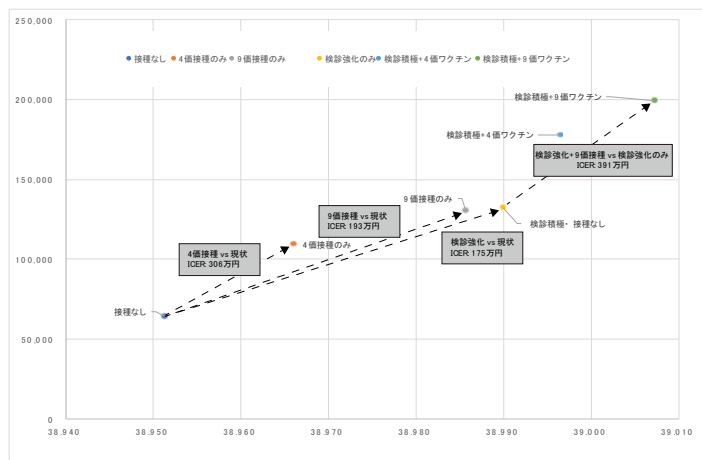
1343

1344

1345

1346

1347 図 26. 検診受診率向上も含めた費用対効果平面 (ワクチン効果持続期間 20 年)



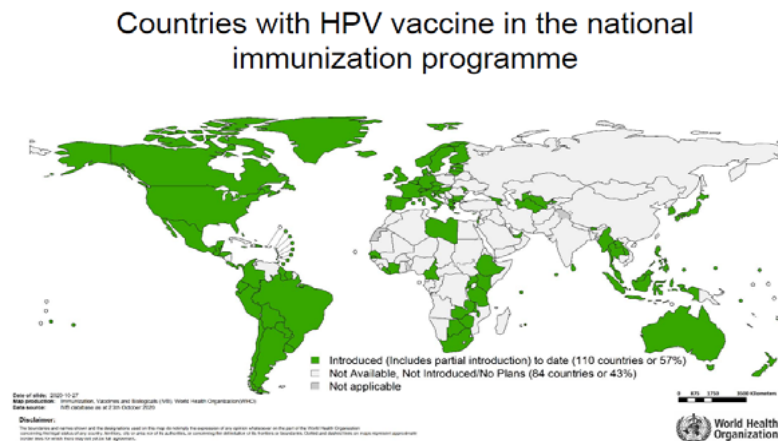
1348

1349 以上示したように、ワクチンの費用対効果は、効果持続期間や検診受診率の影響を大き
1350 く受ける。また現時点では、他のがん種への予防効果（ワクチンの費用対効果を相対的
1351 に改善する）や副反応のデータ（相対的に悪化する）は組み込んでおらず、より精緻な
1352 分析が必要である。

1353

1354 (6) 諸外国の導入状況

1355 図 27. HPV ワクチンが国の予防接種スケジュールに導入されている国(152)



1356

1357 2019 年に HPV ワクチンが新規に国の予防接種スケジュール（National immunization
1358 programme; NIP）に導入された国は 15 개국あった(153)。2020 年 10 月 27 日現在、WHO
1359 全加盟国（194 개국・地域）のうち、110 개국（57 %）で HPV ワクチンが NIP に導
1360 入されている(152)。

1361 WHO の region ごとの導入状況は 2019 年 10 月時点でそれぞれ、アフリカ地域（AFR）
1362 28 %、アメリカ地域（AMR）80 %、東地中海地域（EMR）10 %、欧州地域（EUR）
1363 68 %、南東アジア地域（SEAR）45 %、西太平洋地域（WPR）52 %となっている(154)。

1364 各国の NIP への HPV ワクチン導入状況を表 25 に示す（(152,155-156)に基づき改変）。

1365 WHO の提言に基づき(131)、2 回接種スケジュールを導入している国が多い。

1366 2019 年 12 月現在、WHO 加盟国以外では、21 の国と地域で HPV ワクチンが NIP に導
1367 入されていた(157)。

表 25. 各国の HPV ワクチンの国の予防接種スケジュール (NIP) への導入状況(152,155-156)

データ元: WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2019 global summary (Date of access : 2020/10/01)
https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/
 6. Immunization schedule. Data are available for:
 6.1 Reported immunization schedules by vaccine in html and in excel
 6.2 Year of introduction of selected vaccines database
 6.6 Slides on introduction status of selected vaccines
 ECDC Vaccine schedules in all countries of the European Union. (Date of access : 2020/10/05)
<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>

| WHO 地域 | 国名 | NIPへの導入状況 2019年12月31日時点 | NIP 開始時期 (予定を含む) | NIP 部分的導入 開始時期 | 定期接種スケジュール | 導入状況 | 備考 |
|-----------|--|----------------------------|------------------------|----------------------|------------|---|----|
| AFR | | | | | | | |
| | Algeria | | | | | | |
| | Angola | | | | | | |
| | Benin | | 2022 | | | | |
| | Botswana | ○ | 2015 | | 初回接種、+6か月後 | 標準的には9-13歳女児 | |
| | Burkina Faso | | | | | | |
| | Burundi | | | | | | |
| | Cabo Verde | | 2021 | | 10歳; | 2021年1月～ 女児 | |
| | Cameroon | | 2020 | | 9歳; | 2020年～ 女児 | |
| | Central African Republic (the) | | 2022 | | | 2022年～ | |
| | Chad | | | | | | |
| | Comoros (the) | | | | | | |
| | Congo (the) | | | | | | |
| | Côte d'Ivoire | ○ | 2019 | | 9歳; +6か月後 | 2019年11月～ 女児 | |
| | Democratic Republic of the Congo (the) | | | | | | |
| | Equatorial Guinea | | | | | | |
| | Eritrea | | | | 11-12歳; | 試験導入: 2019年 11-12歳もしくは6-7 2021年3月導入予定 | |
| | Eswatini | | 2021 | | | | |
| | Ethiopia | ○ | 2018 | | 14歳; +6か月後 | 女児 | |
| | Gabon | | | | | | |

370

| WHO 地域 | 国名 | NIPへの導入状況 2019年12月31日時点 | NIP 開始時期 (予定を含む) | NIP 部分的導入 開始時期 | 定期接種スケジュール | 導入状況 | 備考 | NIPに基づく 男児接種導入 |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------|--------------|----------------|------------------------------------|-------------------|
| | Gambia | ○ | 2019 | | 9-14歳; +6か月後 | 2019年10月～ | 3年生、4-8年生 および 通学していない場合は9-14歳女児 | |
| | Ghana | | | | | | | |
| | Guinea | | 2023 | | | 2021年10月～ | | |
| | Guinea-Bissau | | | | | | | |
| | Kenya | ○ | 2019 | | 10歳; +6か月後 | 2019年10月～ | 女児 | |
| | Lesotho | | | | | | | |
| | Liberia | ○ | 2019 | | 9歳; +6か月後 | 2019年11月～ | | |
| | Madagascar | | | | | | | |
| | Malawi | ○ | 2019 | | 9歳; +1年後 | 2019年1月～ | 女児 試験導入 10歳女児対象 | |
| | Mali | | 2023 | | 10歳; | 2021年12月導入予定 | | |
| | Mauritania | | 2020 | 2020 | 9歳; +6か月後 | 部分的導入 | 2021年4月～ | |
| | Mauritius | ○ | 2017 | | 9歳; +6か月後 | 2017年 | 女児 | |
| | Mozambique | | 2021 | | | | | |
| | Namibia | | 2021 | | | | | |
| | Niger (the) | | | | | | | |
| | Nigeria | | 2021 | | | 2021/2022年導入予定 | 9-13歳女児 | |
| | Rwanda | ○ | 2011 | | 初回接種; +6か月後 | 2011年 | 女児 | |
| | Sao Tome and Principe | | 2020 | | | | | |
| | Senegal | ○ | 2018 | | 9歳; +6か月後 | 2018年 | 9-13歳女児対象 | |
| | Seychelles | ○ | 2014 | | 10, 11歳; | 2014年 | 女児 | |
| | Sierra Leone | | 2020 | | 10歳; (x2) | 2020年10月導入予定 | | |
| | South Africa | ○ | 2014 | | 9歳; +6か月後 | 2014年 | 4年生-9歳以上の女児対象 | |
| | South Sudan | | | | | | | |
| | Togo | | 2021 | | 初回接種; +6か月後 | 2021年10月～ | 9歳女児 | |
| | Uganda | ○ | 2015 | | 10歳; +6か月後 | 2015年 | 女児 | |
| | United Republic of Tanzania (the) | ○ | 2018 | | 14歳; +6か月後 | 2018年 | 14歳女児 | |
| | Zambia | ○ | 2019 | | 14歳 | 2019年 | 女児 | |
| | Zimbabwe | ○ | 2018 | | 10-11歳; | 2018年 | 5,6年生 | |
| AMR | | | | | | | | |
| | Antigua and Barbuda | ○ | 2018 | | 9-13歳; +6か月後 | 2018年 | 9-13歳男女 2回 14-26歳男女 3回 | あり |

66

| WHO 地域 | 国名 | NIPへの導入状況 2019年12月31日時点 (予定を含む) | NIP 開始時期 (予定を含む) | NIP 部分的導入 開始時期 | 定期接種スケジュール | 導入状況 | 備考 | NIPに基づく 男児接種導入 |
|----------------------------------|----|---------------------------------------|------------------------|----------------------|--------------------|--|----|-------------------|
| Argentina | | ○ | 2011 | | 11歳; +6か月後 | 2000年以降出生女性 | | あり |
| Bahamas (the) | | ○ | 2015 | | 初回接種; +1-2, +6か月後 | 2006年以降出生男性 | | あり |
| Barbados | | ○ | 2014 | | 10-11歳, 11歳; +6か月後 | 男女 | | あり |
| Belize | | ○ | 2016 | | 9歳; +6か月後 | 9-14歳女児 学校で接種する必要がある際はクリニックでの接種可 男児接種は保護者の希望がありワクチンが使用可能な場合 | | あり |
| Bolivia (Plurinational State of) | | ○ | 2017 | | 10歳; +6 か月後 | 女児 | | |
| Brazil | | ○ | 2014 | 2013 | 9-14歳; +6か月後 | 9-14歳女児 11-14歳男児 リスクの高い9-26歳男女 3回接種 (0,2,6 か月目接種) | | あり |
| Canada | | ○ | 2009 | 2007 | 12-13歳 | 男女 (州により学年異なる) | | あり |
| Chile | | ○ | 2014 | | 9, 10歳; | 4年生 男女 1回 5年生 女児 2回 >14歳 3回接種 (0,2,6か月目接種) | | あり |
| Colombia | | ○ | 2012 | | 9-17歳; +6か月後 | 女児 | | |
| Costa Rica | | ○ | 2019 | | 10歳; +6か月後 | 2019年6月～ 女児 | | |
| Cuba | | | | | | | | |
| Dominica | | ○ | 2019 | | 11-12歳; +6 か月後 | 11-12歳 (6年生) 男女 | | あり |
| Dominican Republic (the) | | ○ | 2017 | | 9歳; +6か月後 | 女児 | | |
| Ecuador | | ○ | 2014 | | 9歳; +6か月後 | 女児 | | |
| El Salvador | | | 2020 | | 9歳 | 2019年10月～ 女児 | | |
| Grenada | | ○ | 2019 | | 9, 10歳; | 2019年3月～ 6年生女児 | | |
| Guatemala | | ○ | 2018 | | 10歳; +6か月後 | 女児 | | |
| Guyana | | ○ | 2017 | 2011 | 9-16歳; +6か月後 | 男女; 9-14歳 2回 15-16歳 3回 | | あり |
| Haiti | | | | | | | | |
| Honduras | | ○ | 2016 | | 11歳; +6か月後 | 女児 | | |
| Jamaica | | ○ | 2017 | | 11-12歳; +6か月後 | 7年生 (11-12歳) 女児 | | |
| Mexico | | ○ | 2012 | 2008 | 9-11歳; +6か月後 | 5年生・11歳女児 HIV陽性の11-49歳女性は3回接種 (0), 6, 12 か月 | | |

67

| WHO 地域 | 国名 | NIPへの導入状況 2019年12月31日時点 (予定を含む) | NIP 開始時期 (予定を含む) | NIP 部分的導入 開始時期 | 定期接種スケジュール | 導入状況 | 備考 | NIPに基づく 男児接種導入 |
|------------------------------------|----|---------------------------------------|------------------------|----------------------|---------------|--|--------------|-------------------|
| Nicaragua | | | | | | | | |
| Panama | | ○ | 2008 | | 10歳; +6か月後 | 男女および10歳以上の性暴力の被害者、 HIV感染者 | | あり |
| Paraguay | | ○ | 2013 | | 10歳; +6か月後 | 女児 | | |
| Peru | | ○ | 2015 | | 10歳; +6か月後 | 女児 5年生, 通学していない場合9-13歳 | | |
| Saint Kitts and Nevis | | ○ | 2019 | | 11歳; +6か月後 | 2019年10月～ 小学6年生男女 | | あり |
| Saint Lucia | | ○ | 2019 | | 11-12歳; (x2); | 2019年2月～ 6年生男女 | | あり |
| Saint Vincent and the Grenadines | | ○ | 2017 | | 11-12歳; +6か月後 | 6年生 女児 | | |
| Suriname | | ○ | 2013 | | 9-13歳; +6か月後 | 女児 | | |
| Trinidad and Tobago | | ○ | 2012 | | 11-15歳; +6か月後 | 11-15歳 男女 2回接種 (6か月間隔) 16歳以上 (45歳まで) 女性 3回接種 16歳以上 (26歳まで) 男性 3回接種 男女 | | あり |
| United States of America (the) | | ○ | 2006 | | 11-12歳; +6か月後 | 15歳未満で初回接種 2回接種 (6-12か月 間隔) | | あり |
| Uruguay | | ○ | 2013 | | 11歳; +6か月後 | 15歳以上で初回接種 3回接種 (0,1,6か 月) | | あり |
| Venezuela (Bolivarian Republic of) | | | | | | 男女 14歳まで 2回接種 15歳以上 3回接種 (0,2,6か月目) | | あり |
| EMR | | | | | | | | |
| Afghanistan | | | | | | | 2021年11月導入予定 | |
| Bahrain | | | | | <15歳; (x2); | | 男女 個別接種 | あり |
| Djibouti | | | 2022 | | | | | |
| Egypt | | | | | | | | |
| Iran (Islamic Republic of) | | | | | | | | |
| Iraq | | | | | | | | |
| Jordan | | | | | | | | |
| Kuwait | | | 2021 | | | | | |
| Lebanon | | | | | | | | |
| Libya | | ○ | 2013 | | 12歳; | 女児 | | |
| Morocco | | | 2020 | | | | | |

372

68

| WHO 地域 | 国名 | NIPへの導入状況 2019年12月31日時点 (予定を含む) | NIP 開始時期 (予定を含む) | NIP 部分的導入 開始時期 | 定期接種スケジュール | 導入状況 | 備考 | NIPに基づく 男児接種導入 |
|-----------|----------------------------|---------------------------------------|------------------------|----------------------|---------------|--|----|-------------------|
| | Oman | | | | | | | |
| | Pakistan | | | | | | | |
| | Qatar | | | | | | | |
| | Saudi Arabia | | 2020 | | | | | |
| | Somalia | | | | | | | |
| | Sudan (the) | | | | | | | |
| | Syrian Arab Republic (the) | | | | | | | |
| | Tunisia | | | | | | | |
| | United Arab Emirates (the) | ○ | 2019 | 2013 | 13歳; +6か月後 | 2019年3月～ 2018年第4回半期～2019年第1回半期に実 装 女児 8年生 2回 26歳までの女性 定期的プログラムと妊 | | |
| | Yemen | | | | | | | |
| EUR | Albania | | | | | | | |
| | Andorra | ○ | 2014 | | 12歳; +6か月後 | 女児 | | |
| | Armenia | ○ | 2017 | | 13歳; +6か月後 | 13歳 女児 2回接種 15-45歳 男女 3回接種 (0,2,6か月目) | | |
| | Austria | ○ | 2014 | | 9歳; +6か月後 | 男女 | | あり |
| | Azerbaijan | | | | | | | |
| | Belarus | | | | | フランドース地方: 中等学校1年生 (12 歳) 女児 ワロン地方: 中等学校2年生 (13-14歳) 女児 | | *あり 2019年9月～ |
| | Belgium | ○ | 2011 | 2008 | 12-14歳; +6か月後 | | | |
| | Bosnia and Herzegovina | | | | | | | |
| | Bulgaria | ○ | 2017 | | 12-13歳; +6か月後 | 女児 | | |
| | Croatia | ○ | 2016 | | 14歳; +6か月後 | 8年生男女 9回HPVワクチン | | あり |
| | Cyprus | ○ | 2016 | | 12-13歳; +6か月後 | 中等学校1年生女児 | | |
| | Czechia | ○ | 2012 | | 13歳; (x2); | 男女 | | *あり 2019年9月～ |

69

| WHO 地域 | 国名 | NIPへの導入状況 2019年12月31日時点 (予定を含む) | NIP 開始時期 (予定を含む) | NIP 部分的導入 開始時期 | 定期接種スケジュール | 導入状況 | 備考 | NIPに基づく 男児接種導入 |
|-----------|------------|---------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------|------|--|-------------------|
| | Denmark | ○ | 2007 | | 12歳; +5か月後 | | 2007年生まれ以降は男女 12-14歳に初回接種 18歳まで公費負担 | *あり 2019年9月～ |
| | Estonia | ○ | 2018 | | 12-14歳; | | 女児 2018-2019年はキャッチアップ接種 | |
| | Finland | ○ | 2013 | | 10-12歳; (x2); | | 女児 | |
| | France | ○ | 2006 | | *11-14歳; +6か月後 | | *9回HPVワクチン 11-14歳女児 2回接種 (6～13か月間隔) 15-19歳女児 26歳未満のMSM 3回接種 (0,2,6か月目) 4価HPVワクチンの場合は 11-13歳女児 2回接種 (6か月間隔) 14-19歳女児 26歳未満のMSM 3回接種 (0,2,6か月目) | *2021年1月～ 導入予定 |
| | Georgia | ○ | 2019 | | 10-12歳; +6か月後 | | 2019年8月～ 国全体で導入 | |
| | Germany | ○ | 2007 | | 9-14歳; (x2); | | 男女 | あり *2018年～ |
| | Greece | ○ | 2009 | | 11-15歳; (x2); | | 9-18歳 女児 9-26歳 男女のハイリスク者 | |
| | Hungary | ○ | 2014 | | 12歳; (x2); | | 7年生女児 2回接種 学校におけるキャ ンペーン | |
| | Iceland | ○ | 2011 | | 12歳; +6か月後 | | 女児 | |
| | Ireland | ○ | 2010 | | 12歳; +5か月後 | | 12-13歳 (中等学校1年生) 男女* | *あり |
| | Israel | ○ | 2010 | | 13歳; +6か月後 | | 男女 2019年からHPV9へ切り替え | 2019年9月～ |
| | Italy | ○ | 2009 | | 11歳; +6か月後 | | 男女 MSM 3回接種 | あり *2017年～ |
| | Kazakhstan | | 2022 | | 11歳 | | 2022年1月～導入予定 女児 | |
| | Kyrgyzstan | | | | | | | |
| | Latvia | ○ | 2010 | | 12歳; (x2); | | 女児 | |
| | Lithuania | ○ | 2016 | | 11歳; (x2); | | 11歳女児 (6か月以上間隔) | |
| | Luxembourg | ○ | 2008 | | 9-13歳; +6か月後 | | 男女 | あり |
| | Malta | ○ | 2013 | | 12歳; +6か月後 | | 女児 | |

374

70

| WHO 地域 | 国名 | NIPへの導入状況 2019年12月31日時点 | NIP 開始時期 (予定を含む) | NIP 部分的導入 開始時期 | 定期接種スケジュール | 導入状況 | 備考 | NIPに基づく 男児接種導入 |
|---|----|----------------------------|------------------------|----------------------|-------------------|--------------|--|---------------------------------------|
| Monaco | | ○ | 2006 | | 11歳; +6 months | | | |
| Montenegro | | | 2021 | | 9歳; (x2); | 2019年12月導入予定 | 女児 | |
| Netherlands (the) | | ○ | 2010 | | 12歳; + 6month; | | 女児 | * 2021年～ 導入予定 |
| North Macedonia | | ○ | 2009 | | 12歳; +6か月後 | | 女児 | |
| Norway | | ○ | 2009 | | 12歳; (x2); | | 男女 | あり * 2018年～ |
| Poland | | | | | | | | |
| Portugal | | ○ | 2008 | | 10歳; +6か月後 | | 女児 | |
| Republic of Moldova (the) | | ○ | | 2017 | 10歳; (x2); | 部分的導入 | GAVI試験プログラム 女児 | |
| Romania | | | | | 11-14歳 | | 女児 希望者のみ | |
| Russian Federation (the) | | | | | 12-14歳; +1, +6か月後 | 部分的導入 | 女児 国の接種スケジュールではなく、 で費用負担可能な希望者のみ | |
| San Marino | | ○ | 2008 | | 11-14歳; +6か月後 | | 女児 | |
| Serbia | | | | | | | | |
| Slovakia | | | | | | | | |
| Slovenia | | ○ | 2009 | | 11, 12歳; | | 小学6年生女児 12歳あるいは学校集団接種の地域では6年 生女児 | |
| Spain | | ○ | 2007 | | 12歳; (x2); | | | |
| Sweden | | ○ | 2010 | | 10-12, 11-13歳; | | 5-6年生女児 | * あり 2020年8月～ * 2020年秋～ 導入予定 |
| Switzerland | | ○ | 2006 | | 11-14歳; +6か月後 | | 男女 | |
| Tajikistan | | | | | | | | |
| Turkey | | | | | | | | |
| Turkmenistan | | ○ | 2016 | | 9歳; +6か月後 | | 女児 | |
| Ukraine | | | | | | | | |
| United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland (the) | | ○ | 2008 | | 12-13歳; +6-24か月後 | | * 男女 キャッチアップ接種 25歳まで | * あり 2019年9月～ |
| Uzbekistan | | ○ | 2019 | | 9歳 | | | |

71

| WHO 地域 | 国名 | NIPへの導入状況 2019年12月31日時点 | NIP 開始時期 (予定を含む) | NIP 部分的導入 開始時期 | 定期接種スケジュール | 導入状況 | 備考 | NIPに基づく 男児接種導入 |
|--|----|----------------------------|------------------------|----------------------|-----------------|-------|--|---------------------------------------|
| SEAR | | | | | | | | |
| Bangladesh | | | 2022 | | 10歳; +6か月後 | | | 2022年3月導入予定 10歳6年生女児 |
| Bhutan | | ○ | 2009 | | 12歳; +6か月後 | | | 女児 |
| Democratic People's Republic of Korea (the) | | | 2024 | | | | | |
| India | | | | | | | | |
| Indonesia | | ○ | *** 2015 | 2016 | 11, 12歳; | 部分的導入 | 5-6年生女児。 Jakarta地方、 Yogyakarta地 方、 Surabaya市、 Makassar市、 Manado市 の通学していない女児も含む | |
| Maldives | | ○ | 2019 | | 10歳; +6か月後 | | | 2019年4月～ 10-14歳女児 |
| Myanmar | | | 2020 | | | | | |
| Nepal | | | | | | | | |
| Sri Lanka | | ○ | 2017 | | 10-11歳; +6か月後 | | | 10-11歳女児 (6年生) 2回接種 (6か月 |
| Thailand | | ○ | 2017 | | 11歳; +6か月後 | | | |
| Timor-Leste | | | 2021 | | | | | |
| WPR | | | | | | | | |
| Australia | | ○ | 2007 | | 12-13歳; (x2); | | 7-8歳年生男女 | あり |
| Brunei Darussalam | | ○ | 2012 | | 13歳; (x2); | | 7年生女児 | |
| Cambodia | | | 2021 | | 9歳; (x2) | 部分的導入 | 試験導入は2018年で終了 2019年は2つの地方の6つの地域で実施 | |
| China | | | | | | | | |
| Cook Islands | | ○ | 2011 | | 9歳; (x2); | | | 9歳女児 |
| Fiji | | ○ | 2013 | | 8-13歳; + 6か月後 | | | 8年生女児 |
| Japan | | ○ | 2011 | | 13歳; (x3); | | | |
| Kiribati | | | | | | | | |
| Lao People's Democratic Republic (the) | | | 2020 | | 10-14歳, 11-15歳; | | | 2020年3月～ 女児 |
| Malaysia | | ○ | 2010 | 2009 | 13歳; (x2); | | | 学校集団接種: 女児 |
| Marshall Islands (the) | | ○ | 2009 | | 11歳; | | | 女児 |
| Micronesia (Federated States of) | | ○ | 2010 | | >=10歳; +6か月後 | | | 5年生 (10-11歳) 女児 参加校のみにおいて同意書にサインした |
| Mongolia | | | 2021 | 2020 | | | | |
| Nauru | | | | | | | | |

376

72

| WHO 地域 | 国名 | NIPへの導入状況 2019年12月31日時点 | NIP 開始時期 (予定を含む) | NIP 部分的導入 開始時期 | 定期接種スケジュール | 導入状況 | 備考 | NIPに基づく 男児接種導入 |
|--------|-------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------|---------------|------------------|----|-------------------|
| | New Zealand | ○ | 2008 | | 11,12歳; | 8年生男女 2回接種 | | あり |
| | Niue | ○ | 2019 | | 12歳; +6month; | 9-26歳の男女を対象に公費負担 | | |
| | Palau | ○ | 2008 | | 初回接種; +6か月後 | | | |
| | Papua New Guinea | | | | | | | |
| | Philippines (the) | ○ | | 2016 | 9-14歳; (x2); | 部分的導入 女児 4年生 | | |
| | Republic of Korea (the) | ○ | 2016 | | 12歳; +6か月後 | 女児 | | |
| | Samoa | ○ | 2020 | | 10歳 | 2021年3月～ | | |
| | Singapore | ○ | 2010 | | 9-26歳 (x3); | 女児 | | |
| | Solomon Islands | ○ | 2019 | 2019 | 9-14歳; | | | |
| | Tonga | | 2020 | | | | | |
| | Tuvalu | | 2020 | | | | | |
| | Vanuatu | | 2020 | | | | | |
| | Viet Nam | | | | | | | |

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

AFR: アフリカ地域

AMR: アメリカ地域

EMR: 東地中海地域

EUR: ヨーロッパ地域

SEAR: 南東アジア地域

WPR: 西太平洋地域

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

** *: 参考資料 Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2020. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_29jun20.pdfに基づき追記

*** *: 参考資料 Kosen S, Andriyono A, Ocviyanti D, Indriatni W. The Cost-Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination in Indonesia. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(7):2011-2017.に基づき追記

381 表 26. 国の予防接種スケジュールで HPV ワクチンを接種している国と地域 (2020 年 5 月 4 日時点) (157)

Countries and territories with HPV vaccine on national routine immunization schedule

| WHO Member States (n=107 active; n=3 stopped) | | | | Non-members (n=21) |
|---|--|--|--|---------------------------------|
| Andora (2014) | Ecuador (2014) | Liberia * (2019) | Senegal † (2018) | American Samoa (2009) |
| Antigua & Barbuda (2018) | Ethiopia * (2018) | Libya (2014) | Seychelles (2014) | Anguilla (2016) |
| Argentina (2011) | El Salvador (2020) | Lithuania (2016) | Singapore (2010) | Aruba (2014) |
| Armenia * (2018) | Estonia (2018) | Luxembourg (2008) | Solomon Islands * (2019) | Bermuda (2007) |
| Australia (2007) | Federated States of Micronesia (2009) | Macedonia FYR (2009) | South Africa * (2014) | Bonaire (2015) |
| Austria (2008) | Fig † (2008-09, stopped 2010, 2013) | Malawi * (2019) | South Korea (2016) | Cayman Islands (2012) |
| Bahamas (2015) | Finland (2013) | Malaysia (2010) | Spain (2007) | Greenland (2008) |
| Barbados (2014) | France (2006) | Maldives (2019) | Sri Lanka (2017) | Guam (2007) |
| Belgium (2007) | The Gambia (2019) † | Malta (2012) | St. Kitts and Nevis (2019) | Liechtenstein (2013) |
| Belize (2016) | Germany (2007) | Marshall Islands ‡ (2009) | St. Lucia (2019) | Macao (2013) |
| Bhutan * (2010) | Georgia (2019) | Mauritius (2016) | St. Vincent and the Grenadines (2017) | Monserrat (2017) |
| Bolivia * (2017) | Greece (2008) | Mexico † (subnational 2008-2011, 2012) | Suriname (2013) | New Caledonia (2011) |
| Botswana * (2015) | Grenada (2019) | Moldova * (2020) | Sweden (2012) | Northern Mariana Islands (2008) |
| Brazil * (2014) | Guatemala (2018) | Morocco (2011) | Switzerland (2008) | Puerto Rico (2008) |
| Brunei (2012) | Guyana † (Subnational 2012-13, 2017) | Netherlands (2010) | Tanzania * (2018) | Saba (2013) |
| Bulgaria (2012) | Honduras (2016) | New Zealand (2008) | Thailand * (2017) | St. Eustatius (2014) |
| Canada (2007) | Hungary (2014) | Niue (2019) | Trinidad & Tobago (2012, stopped 2013, 2015) | St. Maarten (2013) |
| Chile (2014) | Iceland (2011) | Norway (2009) | Turkmenistan (2016) | Taiwan (2018) |
| Colombia † (2012) | Ireland (2010) | Palau (2008) | Uganda † (2015) | Turks and Caicos (2019) |
| Cook Islands (2011) | Israel (2013) | Panama † (2008) | United Arab Emirates † (subnational 2008-2012, 2013) | U.S. Virgin Islands (2012) |
| Costa Rica (2019) | Italy (2008) | Paraguay (2013) | United Kingdom (2008) | Wallis and Futuna (2013) |
| Côte d'Ivoire * (2019) | Jamaica (2017) | Peru * (2011, stopped 2012, 2014) | United States (2006) | |
| Croatia (2016) | Japan (2011) | Philippines † (2015) | Uruguay (2013) | |
| Cyprus (2016) | Kazakhstan (subnational 2013-2015, stopped 2015) | Portugal (2008) | Uzbekistan * (2019) | |
| Czech Republic (2012) | Kenya * (2019) | Romania (2009-10, stopped 2011) | Zambia * (2019) | |
| Denmark (2008) | Lao PDR * (2020) | Rwanda (2011) | Zimbabwe * (2018) | |
| Dominica (2019) | Latvia (2010) | Slovenia (2009) | | |
| Dominican Republic (2017) | Lesotho * (2012, stopped 2015) | San Marino (2008) | | |

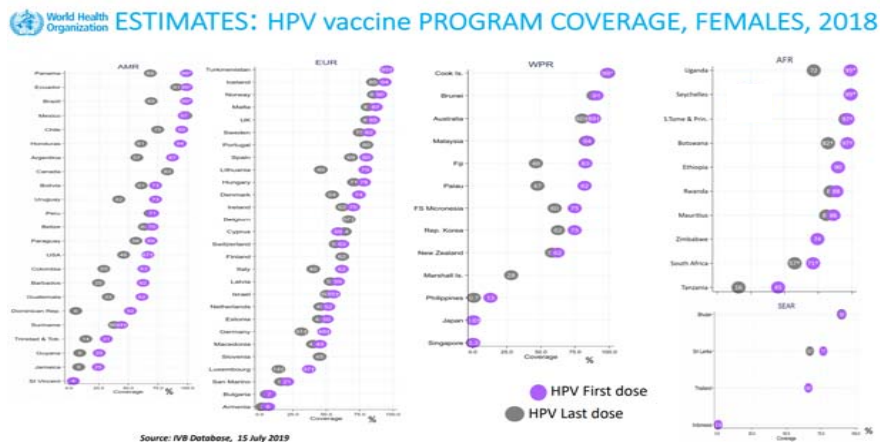
As of 4 May 2020



* National/territorial introduction has followed pilot.
† National/territorial introduction in phases, either based on geography, target population, or both.

383 また、WHO、UNICEF による調査では各国の HPV ワクチンの推奨接種率（2018 年）は様々で、下記の結果が報告されている(154,158)

385 図 28. HPV ワクチン推奨接種率、女性 2018 年 (WHO 資料) (154)



386

387

75

1388 ① 国別の HPV ワクチン導入状況

1389 1) 欧州

1390 2018 年までに、全ての EU/EEA の加盟国において国の予防接種スケジュール (the
1391 National immunization programs; NIP)に HPV ワクチンが導入された。半数の国々は2006-
1392 2007 年に HPV ワクチンが承認され、承認後3年間のうちに導入された。2020 年10月現
1393 在、オーストリア、ベルギー、クロアチア、チェコ、デンマーク、ドイツ、アイルランド、
1394 イタリア、リヒテンシュタイン、ルクセンブルグ、ノルウェー、スロベニア、スウェーデン、
1395 英国では NIP の対象が男児に広げられている (156, 159)。接種プログラムは国によって異
1396 なっており、国内の地域によっても異なる場合がある。

1397 フィンランド、ハンガリー、アイスランド、マルタ、ノルウェー、ポルトガル、スペイン、
1398 英国の国全体の接種率は70%以上と報告されている。一方、フランスやドイツでは接種率
1399 は50%を下回っている。デンマーク、アイスランドでは、接種率が一時大きく低下したが、
1400 再び徐々に回復してきているところである(159)。

1401 9 価 HPV ワクチンは、2015 年6月に European Medicine Agency (EMA) により、EU
1402 全体で販売承認された。接種対象者は9歳以上の男女で、接種回数は年齢に応じて、9-14
1403 歳では2回接種、15歳以上では3回接種が推奨されている(160)。

1404

1405 ドイツ

1406 2006 年に2価 HPV ワクチン、4 価 HPV ワクチンが承認され、2007 年から12-17 歳の
1407 女児に対する接種推奨が出された。2014 年に対象年齢が変更され9-14 歳を対象としてい
1408 る(161)。

1409 男児への接種対象拡大は2018年6月に the Standing Committee on Vaccination (STIKO)
1410 の推奨により開始された(157)。

1411 男女ともに2回接種が推奨されているが、1回目の接種から6か月未満で2回目を接種
1412 した場合は3回接種が推奨されている(154)。

1413

1414 フランス

1415 2007 年から4 価 HPV ワクチン、2008 年から2 価 HPV ワクチンが使用可能となり(162)、
1416 14 歳の女児とキャッチアップ接種として15-23 歳までの女性を対象に接種が開始された。

1417 2012 年に対象年齢が11-14 歳の女児へ変更され(163)、2020 年現在、9 価 HPV ワクチン
1418 で11-14 歳女児を通常の対象者として2回接種、キャッチアップ接種として15-19 歳の女
1419 児に3回接種が行われている(156)。2021 年1月からは男児も定期接種対象に含まれる方
1420 針が公表された(164)。

1421 なお、フランスでは2018 年から NIP として全部で11 種のワクチンが義務接種となった
1422 が(165)、HPV ワクチンは義務接種の対象には含まれておらず、接種率は15%未満と低い
1423 状態にある(166)。

1424 イタリア
1425 2008年にNIPに導入され、12歳の女児を対象に公費負担で接種が開始された。地域ご
1426 とに制度が異なり、一部の地域ではキャッチアップ接種も同時に実施された。また、全ての
1427 地域で26歳未満の女性に接種の費用助成が行われた(167)。

1428 2017-2019年のNIPの推奨では、12歳の男女（2回接種スケジュール）と25歳の女
1429 性、MSM（3回接種スケジュール）への接種が推奨されている。また、目標とする接種
1430 率を95%以上としているが、近年低下傾向にある(168)。

1431

1432 英国

1433 NIPは2008年から12-13歳の女児を対象に開始された。同時に13-18歳の女児にキャッ
1434 チアップ接種の機会が設けられた。2018年4月、45歳以下のMSMも接種対象となった。
1435 2019年9月からは12-13歳の男児にも接種対象が拡大された(169)。2価HPVワクチンが
1436 最初に導入され、2012年以降2019年現在まで4価HPVワクチンのみ使用可能となってい
1437 る(169-170)。2020年10月現在、2回接種スケジュールで実施されている(156)。

1438

1439 2) 北米

1440 米国

1441 米国では、4価HPVワクチンが2006年6月に9-26歳の男女を対象に承認され、NIPに
1442 導入された。続いて2価HPVワクチンが2009年10月に9-25歳の女性を対象に承認され
1443 た。9価HPVワクチンは米国FDAによって2014年12月に最初に承認され、9-26歳の女
1444 性と9-15歳の男性を対象として接種が開始された。2018年2月9日に9価HPVワクチン
1445 の接種対象が27-45歳にも拡大された(171)。現在は米国では9価HPVワクチンのみが使
1446 用可能である(172)。定期接種は通常11-12歳の男女を対象に推奨されているが、9歳から
1447 開始可能で、18歳までキャッチアップ接種が定期接種として推奨されている(173)。添付文
1448 書に、9-14歳は2回接種スケジュール（0, 6-12か月）、15-45歳は3回接種スケジュー
1449 ル（0, 2, 6か月）の接種方法が掲載されている。ただし、1回目と2回目の接種期間が
1450 5か月未満となった場合は、2回目の接種から少なくとも4か月あけて3回目の接種を行う
1451 ことを推奨している(174)。

1452 2020年6月、9価HPVワクチンの適応に一部のHPV関連頭頸部がんが追加承認され
1453 た。(175)。

1454

1455 カナダ

1456 9価HPVワクチンは2015年2月に承認され、2019年現在2価HPVワクチン、4価
1457 HPVワクチン、9価HPVワクチンが使用可能となっているが(176)、州ごとに予防接種制
1458 度が異なっており、ブリティッシュコロンビア州では2価HPVワクチン、9価HPVワク
1459 チンのみが使用されている。

1460 カナダにおいて男女ともに接種が承認されているのは9価HPVワクチンのみで(177)、
1461 9価HPVワクチンは9-45歳の男女に適応が承認されている(178)。定期接種で推奨される
1462 接種スケジュールは州によって異なるが、対象は9-14歳の範囲で設定され2回接種が行わ
1463 れている(179)。9価HPVワクチンの添付文書上は、9-14歳は2回接種スケジュール（0,
1464 5-13か月）での代替が可能と記載されている。ただし、1回目と2回目の接種期間が5か
1465 月未満となった場合は、2回目の接種から少なくとも3か月あけて3回目の接種を行うこと
1466 を推奨している(178)。

1467

1468 3) オセアニア

1469 オーストラリア

1470 2007年、12-13歳の女児を対象に4価HPVワクチンの3回接種がNIPとして公費負担
1471 で開始された。接種機会のなかった26歳までの女性（-2009年まで）にもキャッチアッ
1472 プ接種の機会が設けられた。

1473 2013年に男児（対象12-13歳、2014年末までは14-15歳にキャッチアップ接種）に対
1474 象が拡大された(180)。

1475 2018年1月に、4価HPVワクチンから9価HPVワクチンの2回接種へ変更された。現
1476 在NIPとしては9価HPVワクチンのみで使用されている(181)。9価HPVワクチンの添
1477 付文書上は2回接種スケジュールの記載はないものの、Australian Technical Advisory Group
1478 on Immunisation（ATAGI）の推奨に基づいた接種方法として12-14歳を対象に2回接種
1479 スケジュール（接種間隔6-12か月）が用いられている。ただし、接種間隔が5か月未満
1480 となった場合は3回目の接種を行う(182,183)。

1481 オーストラリアにおいて9価HPVワクチンは女性9-45歳、男性9-26歳への接種が承認
1482 されている(182)。

1483

1484 ニューージーランド

1485 2008年からNIPに導入され、4価HPVワクチンが用いられていたが、2017年1月から
1486 9価HPVワクチンの使用に変更された。9-13歳が適切な接種機会とされているが、年齢の
1487 幅が広く設けられており、26歳以下の男女をNIPの対象としている(184)。

1488 9-14歳は2回接種（0, 6-12か月（接種間隔が5か月未満の場合は3回接種））、15-
1489 26歳、あるいは9-26歳のHIV感染者、移植術後については3回接種（0, 2, 6か月）
1490 が実施されている(185)。また、9-26歳で化学療法後の者への1回追加接種も公費負担で実
1491 施されている。4価HPVワクチンで接種を開始した人も9価HPVワクチンで残りの回数
1492 の接種がNIPとして可能だが、4価HPVワクチンで接種が完了している場合は、9価HPV
1493 ワクチンの接種は公費負担されない。加えて、27歳以上45歳までの人で、HPV感染の機
1494 会がそれまで少なかった人、MSM、HIV感染者については、公費負担はないが接種の推奨
1495 が示されている(184)。

1496 ニュージーランドにおける9価HPVワクチンのデータシートにも、9-14歳は2回接種
 1497 スケジュール（0, 5-13か月）での代替が可能と記載されている。ただし、1回目と2回
 1498 目の接種期間が5か月未満となった場合は、3回の接種を推奨している(186)。

1499
 1500 **4) アジア**

1501 韓国
 1502 韓国では、2価HPVワクチン、4価HPVワクチンが2016年6月からNIPに導入され、
 1503 12歳女児を対象に2回接種スケジュールで実施されている。それぞれのワクチンは、導入
 1504 より以前に Korea Food and Drug Administration (KFDA) (2013年に Ministry of Food and
 1505 Drug Safety (MFDS)に名称変更)によって国内での承認は得られていた（各ワクチンの承
 1506 認時期:4価HPVワクチン2007年、2価HPVワクチン2008年、9価HPVワクチン2016
 1507 年1月）(187)。

1508 現在、それぞれのワクチンで接種の適応が承認されている対象者は、4価HPVワクチン
 1509 は9-26歳男女、2価HPVワクチンは9-25歳女性となっている。Korea Centers for Disease
 1510 Control and Prevention (KCDC) (韓国疾病予防管理センター)は、2価HPVワクチン、
 1511 4価HPVワクチンの11-12歳への接種を推奨しているが、The Korean Society of
 1512 Gynecologic Oncology (韓国婦人科がん学会)の推奨としては、4価HPVワクチンの9-
 1513 26歳の女性(キャッチアップ接種を含む)と9-15歳男児への接種、2価HPVワクチン
 1514 の10-25歳の女性(キャッチアップ接種を含む)への接種推奨が提示されている(187, 188)。

1515
 1516 中国
 1517 2020年1月現在、NIPには導入されていない(152)。しかし、近年HPVワクチンの承認
 1518 がなされ、2価HPVワクチンは2017年7月、4価HPVワクチン2017年11月、9価HPV
 1519 ワクチン2018年4月にそれぞれ導入された(189)。接種対象は9-26歳の男女である。

1520
 1521 ② 9価HPVワクチンの導入状況
 1522 各国で使用されているHPVワクチンの種類はそれぞれ異なっている。9価HPVワクチ
 1523 ンは海外では2014年12月に米国で最初に承認され、続いて2015年2月にカナダ、2015
 1524 年6月にEU、オーストラリアで承認された。

1525 下表(表27)は主要な国々のHPVワクチンの導入状況(2018年時点)がまとめられ
 1526 たもので、米国、デンマークでは9価HPVワクチンのみで使用されている(187)。

1527

1528 **表 27. 国別にみた HPV ワクチンの国の予防接種スケジュールへの導入(187)**

1529

1530

1531

1532

1533

1534

1535

1536

1537

1538

1539

1540

1541

1542

1543

1544

1545

1546

1547

1548

1549

1550

1551

1552

Table 2. Introduction of HPV vaccines into the NIP by country

| Programs | Australia | France | Germany | UK | Denmark | Sweden | USA | Japan |
|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|---------|----------------------|-------------|--------------|
| NIP introduction (male) | 2007 (2013) | 2007 | 2007 | 2008 | 2009 | 2012 | 2006 (2011) | 2013 |
| Routine vaccination | 12-13 | 11 | 12-17 | 12-13 | 12 | 10-12 | 11-12 | 12-16 |
| Catch-up vaccination | 13-26 | 12-20 | - | 13-17 | 13-15 | 13-17 | 13-26 | - |
| NIP vaccine | 2HPV 4HPV 9HPV | 2HPV 4HPV 9HPV | 2HPV 4HPV 9HPV | 4HPV | 9HPV | 2HPV 4HPV 9HPV | 9HPV | 2HPV 4HPV |

HPV = human papillomavirus, NIP = national immunization program.

現在存在する3種のHPVワクチンの2019年時点の世界全体での推定されるシェアは、4価HPVワクチン60%、9価HPVワクチン30%、2価HPVワクチン10%であった(153)。また、2019年における世界のHPVワクチンの需要の約18%は男児の接種と推定されている(153)。

多くの国々でHPVワクチンが導入される中で、2019年10月に開催された Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) の meeting において、HPVワクチンの不足のために、今後HPVワクチンの導入、あるいは接種継続が困難になる国々が生じることの懸念が示された。現在、ワクチン供給の制約がある中で、需要に対して十分な供給が可能となり、全ての国においてWHOが推奨する9-14歳の女児に対する接種が導入できるまで、男児や15歳を越える年齢を対象とした接種は一時的に中止することの推奨が出された(190)。

現在のところ、このHPVワクチンの不足は2024-2026年までには解消すると予測されている(191)。

1553 3. 引用文献

1554

1555 1. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. (2015). International standardization and classification
1556 of human papillomavirus types. *Virology* 476:341-344.

1557 <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.028>

1558 2. Muñoz, N., et al. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types
1559 associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348(6): 518-527.

1560 3. Muñoz, N., et al. (2004). Against which human papillomavirus types shall we vaccinate
1561 and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 111(2): 278-285.

1562 4. Parkin, D. M. and F. Bray (2006). Chapter 2: The burden of HPV-related cancers.
1563 *Vaccine* 24 Suppl 3: S3/11-25.

1564 5. zur Hausen, H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical
1565 application. *Nat Rev Cancer* 2(5): 342-350.

1566 6. Bosch, F. X., et al. (2012). Reframing cervical cancer prevention. Expanding the field
1567 towards prevention of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 30
1568 Suppl 5: F1-11.

1569 7. Moscicki, A. B., et al. (2012). Updating the natural history of human papillomavirus and
1570 anogenital cancers. *Vaccine* 30 Suppl 5(0 5): F24-33.

1571 8. Demarco, M., et al. (2020). A study of type-specific HPV natural history and implications
1572 for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine* 22: 100293.

1573 9. Castle, P. E., et al. (2006). Human papillomavirus prevalence in women who have and
1574 have not undergone hysterectomies. *J Infect Dis* 194(12): 1702-1705.

1575 10. Moscicki, A. B., et al. (2004). Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions
1576 in young women. *Lancet* 364(9446): 1678-1683.

1577 11. Jacobs, M. V., et al. (2000). Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with
1578 cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types.
1579 *Int J Cancer* 87(2): 221-227.

1580 12. Hildesheim, A., et al. (2007). Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle
1581 vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *Jama* 298(7):
1582 743-753.

1583 13. Woodman, C. B., et al. (2007). The natural history of cervical HPV infection: unresolved
1584 issues. *Nat Rev Cancer* 7(1): 11-22.

1585 14. Matsumoto, K., et al. (2011). Predicting the progression of cervical precursor lesions by
1586 human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 128(12): 2898-
1587 2910.

1588 15. 厚生労働省.がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針.(健発第03310
1589 58号平成20年3月31日厚生労働省健康局長通知別添)(平成28年2月4日一部改正)
1590 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000111662.pdf>

1591 16. Doorbar, J., et al. (2015). Human papillomavirus molecular biology and disease
1592 association. *Rev Med Virol* 25 Suppl 1(Suppl Suppl 1): 2-23.

1593 17. Giuliano, A. R., et al. (2011). Incidence and clearance of genital human papillomavirus
1594 infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 377(9769): 932-940.

1595 18. Backes, D. M., et al. (2009). Systematic review of human papillomavirus prevalence in
1596 invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* 20(4): 449-457.

1597 19. Arbyn, M., et al. (2020). Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018:
1598 a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 8(2): e191-e203.

1599 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31812369>

1600 20. Baldur-Felskov, B., et al. (2014). Incidence of cervical lesions in Danish women before
1601 and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control*
1602 25(7): 915-922. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797870>

1603 21. Gertig, D. M., et al. (2013). Impact of a population-based HPV vaccination program on
1604 cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med* 11: 227.

1605 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24148310>

1606 22. Kjaer, S. K., et al. (2018). A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the
1607 Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin Infect Dis* 66(3):
1608 339-345.

1609 23. Pollock, K. G., et al. (2014). Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities
1610 associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer* 111(9):
1611 1824-1830 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25180766>

1612 24. Luostarinen, T., et al. (2018). Vaccination protects against invasive HPV-associated
1613 cancers. *Int J Cancer* 142(10): 2186-2187.

1614 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29280138>

1615 25. Guo, F., et al. (2018). Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human
1616 Papillomavirus Vaccine Introduction. *Am J Prev Med* 55(2): 197-204.

1617 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29859731>

1618 26. Lei, J., et al. (2020). HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl*
1619 *J Med* 383(14): 1340-1348. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32997908>

1620 27. 国立がん研究センター がん情報サービス. がんに関する統計データのダウンロード.
1621 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html

1622 28. Katanoda, K., et al. (2017). Childhood, adolescent and young adult cancer incidence in
1623 Japan in 2009-2011. *Jpn J Clin Oncol* 47(8): 762-771.

1624 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541571>

1625 29. 国立がん研究センター がん情報サービス.(2020). 全国がん罹患データ (2016年-2017

1626 年) cancer_incidenceNCR(2016-2017).xls.

1627 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html

1628 30. 国立がん研究センター がん対策情報センター.(2018).「がん登録・統計」小児・AYA

1629 世代のがんの罹患率. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/child_aya.html

1630 31. Jung, K. W., et al. (2019). Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and

1631 Prevalence in 2016. *Cancer Res Treat* 51(2): 417-430.

1632 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30913865>

1633 32. Cancer Incidence in Five Continents Time Trends, I., WHO (2018). NPCR: National

1634 Program of Cancer Registries. <https://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx>

1635 33. 国立がん研究センター がん情報サービス.(2020).全国推計値：がん罹患データ (1975

1636 年-2015年) cancer_incidence(1975-2015).xls

1637 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html

1638 34. Saito, T., et al. (2017). Annual Report of the Committee on Gynecologic Oncology,

1639 Japan Society of Obstetrics and Gynecology: Patient Annual Report for 2014 and Treatment

1640 Annual Report for 2009. *J Obstet Gynaecol Res* 43(11): 1667-1677.

1641 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28892220>

1642 35. 厚生労働省 国立感染症研究所.(2020).感染症週報 2020年第42週・50週. 通巻第22

1643 巻第42号・50号.

1644 <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2020/idwr2020-42.pdf>

1645 <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2020/idwr2020-50.pdf>

1646 36. Kawado, M., et al. (2020). Estimating nationwide cases of sexually transmitted diseases

1647 in 2015 from sentinel surveillance data in Japan. *BMC Infect Dis* 20(1): 77.

1648 37. Drolet, M., et al. (2019). Population-level impact and herd effects following the

1649 introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review

1650 and meta-analysis. *Lancet* 394(10197): 497-509.

1651 38. Shing, J. Z., et al. (2019). Trends in anogenital wart incidence among Tennessee

1652 Medicaid enrollees, 2006-2014: The impact of human papillomavirus vaccination.

1653 *Papillomavirus Res* 7: 141-149.

1654 39. Stanley, M. (2014). HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccin Immunother* 10(7):

1655 2109-2111.

1656 40. Al-Awadhi, R., et al. (2019). Association of HPV genotypes with external anogenital

1657 warts: a cross sectional study. *BMC Infect Dis* 19(1): 375.

1658 41. Reuschenbach, M., et al. (2020). Burden of HPV related anogenital diseases in young

1659 women in Germany - an analysis of German statutory health insurance claims data from 2012

1660 to 2017. *BMC Infect Dis* 20(1): 297.

1661 42. Orumaa, M., et al. (2020). The impact of HPV multi-cohort vaccination: Real-world

1662 evidence of faster control of HPV-related morbidity. *Vaccine* 38(6): 1345-1351.

1663 43. 国立がん研究センター「がん情報サービス」. 全国がん死亡データ (1958年-2018年)

1664 cancer_mortality(1958-2018).xls. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html

1665 44. WHO (2019). Cancer Mortality Database

1666 <https://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>

1667 45. Lee, J. H., et al. (2018). Contributions and Limitations of National Cervical Cancer

1668 Screening Program in Korea: A Retrospective Observational Study. *Asian Nurs Res (Korean*

1669 *Soc Nurs Sci)* 12(1): 9-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29463482>

1670 46. Smith, M. and K. Canfell (2016). Impact of the Australian National Cervical Screening

1671 Program in women of different ages. *Med J Aust* 205(8): 359-364.

1672 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27736623>

1673 47. 公益財団法人 がん研究振興財団.(2020)がん統計'19.

1674 https://www.fpcr.or.jp/data_files/view/41/mode:inline

1675 48. Van Doorslaer, K., et al. (2017). The Papillomavirus Episteme: a major update to the

1676 papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Res* 45(D1): D499-D506.

1677 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28053164>

1678 49. Graham, S. V. (2017). The human papillomavirus replication cycle, and its links to

1679 cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond)* 131(17): 2201-2221.

1680 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28798073>

1681 50. Cobos, C., et al. (2014). The role of human papilloma virus (HPV) infection in non-

1682 anogenital cancer and the promise of immunotherapy: a review. *Int Rev Immunol* 33(5): 383-

1683 401. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24811210>

1684 51. Brianti, P., et al. (2017). Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*

1685 *40(2): 80-85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28368072>*

1686 52. Senkoma, V., et al. (2019). Human Papillomavirus-Attributable Cancers - United

1687 States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 68(33): 724-728

1688 53. Centers for Disease, C. and Prevention (2012). Human papillomavirus-associated

1689 cancers - United States, 2004-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61: 258-261.

1690 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513527>

1691 54. Clifford, G. M., et al. (2005). Human papillomavirus genotype distribution in low-grade

1692 cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol*

1693 *Biomarkers Prev* 14(5): 1157-1164. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894666>

1694 55. X. Castellsague, S. d. S., T. Aguado, K.S. Louie, L. Bruni, J. Munoz, M. Diaz, K. Irwin,

1695 M. Gacic, O. Beauvais, G. Albero, E. Ferrer, S. Byrre, F.X. Bosch (2007). SECTION I.

1696 CONTINENTS and REGIONS. HPV and Cervical Cancer in the World: 2007 Report.
1697 WHO/ICO information Centre on HPV and cervical cancer (HPV Information Centre) 25:
1698 C1-C26.
1699 56. X. Castellsague, S. d. S., T. Aguado, K.S. Louie, L. Bruni, J. Munoz, M. Diaz, K. Irwin,
1700 M. Gacic, O. Beauvais, G. Albero, E. Ferrer, S. Byrne, F.X. Bosch (2007). SECTION II.
1701 COUNTRIES. HPV and Cervical Cancer in the World: 2007 Report. WHO/ICO information
1702 Centre on HPV and cervical cancer (HPV Information Centre) 25: C27-C219.
1703 57. X. Castellsague, S. d. S., T. Aguado, K.S. Louie, L. Bruni, J. Munoz, M. Diaz, K. Irwin,
1704 M. Gacic, O. Beauvais, G. Albero, E. Ferrer, S. Byrne, F.X. Bosch (2007). SECTION III.
1705 METHODS. HPV and Cervical Cancer in the World: 2007 Report. WHO/ICO information
1706 Centre on HPV and cervical cancer (HPV Information Centre) 25: C221-C230.
1707 58. de Sanjose, S., et al. (2010). Human papillomavirus genotype attribution in invasive
1708 cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 11(11): 1048-
1709 1056. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952254>
1710 59. Asato, T., et al. (2004). A large case-control study of cervical cancer risk associated with
1711 human papillomavirus infection in Japan, by nucleotide sequencing-based genotyping. *J*
1712 *Infect Dis* 189(10): 1829-1832. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15122519>
1713 60. Onuki, M., et al. (2009). Human papillomavirus infections among Japanese women: age-
1714 related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* 100(7): 1312-1316.
1715 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19432906>
1716 61. Sasagawa, T., et al. (2016). Population-based study for human papillomavirus (HPV)
1717 infection in young women in Japan: A multicenter study by the Japanese human
1718 papillomavirus disease education research survey group (J-HERS). *J Med Virol* 88(2): 324-
1719 335. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26147986>
1720 62. Azuma, Y., et al. (2014). Human papillomavirus genotype distribution in cervical
1721 intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in Japanese women. *Jpn J Clin*
1722 *Oncol* 44(10): 910-917. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25156680>
1723 63. Sakamoto, J., et al. (2018). Single type infection of human papillomavirus as a cause for
1724 high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer in Japan. *Papillomavirus Res*
1725 6: 46-51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30401640>
1726 64. Kondo, K., et al. (2012). Genotype distribution of human papillomaviruses in Japanese
1727 women with abnormal cervical cytology. *Open Virol J* 6: 277-283.
1728 65. Torii, Y., et al. (2016). Comparison of methods using paraffin-embedded tissues and
1729 exfoliated cervical cells to evaluate human papillomavirus genotype attribution. *Cancer Sci*
1730 107(10): 1520-1526. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27501394>
1731 66. Onuki, M., et al. (2020). Human papillomavirus genotype contribution to cervical

1732 cancer and precancer: Implications for screening and vaccination in Japan. *Cancer Sci* 111(7):
1733 2546-2557.
1734 67. 国立感染症研究所 感染症流行予測調査. (2020). 感染症流行予測調査事業に基づく
1735 HPV16 に対する ELISA 抗体保有状況 (2015-2019 年度).
1736 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/667-yosoku-graph.html>
1737 68. Arbyn, M., et al. (2018). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to
1738 prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 5(5): Cd009069.
1739 69. Schwarz, T. F., et al. (2019). A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-
1740 HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years. *Hum Vaccin Immunother* 15(7-8):
1741 1970-1979.
1742 70. Schwarz, T. F., et al. (2017). Ten-year immune persistence and safety of the HPV-16/18
1743 AS04-adjuvanted vaccine in females vaccinated at 15-55 years of age. *Cancer Med* 6(11):
1744 2723-2731.
1745 71. Ferris, D. G., et al. (2017). 4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in
1746 Preadolescents and Adolescents After 10 Years. *Pediatrics* 140(6).
1747 72. Lehtinen, M., et al. (2017). Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine
1748 efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of
1749 three cohorts from randomized trials. *BMJ Open* 7(8): e015867.
1750 73. Konno, R., et al. (2014). Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-
1751 adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young
1752 Japanese women. *Hum Vaccin Immunother* 10(7): 1781-1794.
1753 74. Yoshikawa, H., et al. (2013). Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11,
1754 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years. *Cancer Sci* 104(4):
1755 465-472.
1756 75. Sakamoto, M., et al. (2019). Effectiveness on high-grade cervical abnormalities and
1757 long-term safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese women. *J*
1758 *Infect Chemother* 25(7): 520-525.
1759 76. Wheeler, C. M., et al. (2012). Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted
1760 vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types:
1761 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*
1762 13(1): 100-110.
1763 77. Tota, J. E., et al. (2020). Efficacy of the AS04-Adjuvanted HPV16/18 Vaccine: Pooled
1764 Analysis of the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Randomized Controlled Trials. *J Natl*
1765 *Cancer Inst* 112(8): 818-828.
1766 78. Malagón, T., et al. (2012). Cross-protective efficacy of two human papillomavirus
1767 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 12(10): 781-789.

1768 79. WHO (2014). Weekly epidemiological record. No. 21, 2014, 89, 221–236.
1769 80. Romanowski, B., et al. (2016). Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-
1770 adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical
1771 data and modeling predictions from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 12(1): 20-
1772 29.
1773 81. Romanowski, B., et al. (2011). Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-
1774 adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose
1775 schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin* 7(12): 1374-1386.
1776 82. Dobson, S. R., et al. (2013). Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger
1777 adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *Jama* 309(17): 1793-1802.
1778 83. D'Addario, M., et al. (2017). Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine:
1779 Systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 35(22): 2892-2901.
1780 84. Leung, T. F., et al. (2015). Comparative immunogenicity and safety of human
1781 papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine
1782 administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month
1783 12 from a randomized trial. *Hum Vaccin Immunother* 11(7): 1689-1702.
1784 85. Bergman, H., et al. (2019). Comparison of different human papillomavirus (HPV)
1785 vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males.
1786 *Cochrane Database Syst Rev* 2019(11).
1787 86. Leung, T. F., et al. (2018). Comparative immunogenicity and safety of human
1788 papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and 4vHPV vaccine administered
1789 according to two- or three-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 36 from
1790 a randomized trial. *Vaccine* 36(1): 98-106.
1791 87. Donken, R., et al. (2020). Immunogenicity of 2 and 3 Doses of the Quadrivalent Human
1792 Papillomavirus Vaccine up to 120 Months Postvaccination: Follow-up of a Randomized
1793 Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 71(4): 1022-1029.
1794 88. Dehlendorff, C., et al. (2018). Effectiveness of varying number of doses and timing
1795 between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. *Vaccine* 36(43):
1796 6373-6378.
1797 89. Huh, W. K., et al. (2017). Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-
1798 valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind
1799 trial. *Lancet* 390(10108): 2143-2159.
1800 90. Vesikari, T., et al. (2015). A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the
1801 Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle
1802 Vaccine (V503) Versus Gardasil(R) in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J* 34(9): 992-
1803 998.

1804 91. Iversen, O. E., et al. (2016). Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-
1805 Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *Jama* 316(22): 2411-2421.
1806 92. Olsson, S. E., et al. (2020). Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of
1807 nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of age: Interim
1808 analysis after 8 years of follow-up. *Papillomavirus Res* 10: 100203.
1809 93. Giuliano, A. R., et al. (2011). Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV
1810 Infection and disease in males. *N Engl J Med* 364(5): 401-411.
1811 94. Garland, S. M., et al. (2018). Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a 9-Valent Human
1812 Papillomavirus Vaccine: Subgroup Analysis of Participants From Asian Countries. *J Infect Dis*
1813 218(1): 95-108.
1814 95. Iwata, S., et al. (2017). Safety and Immunogenicity of a 9-Valent Human Papillomavirus
1815 Vaccine Administered to 9- to 15-Year-Old Japanese Girls. *Jpn J Infect Dis* 70(4): 368-373.
1816 96. Kudo, R., et al. (2019). Bivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness in a
1817 Japanese Population: High Vaccine-Type-Specific Effectiveness and Evidence of Cross-
1818 Protection. *J Infect Dis* 219(3): 382-390.
1819 97. Tanaka, H., et al. (2017). Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the
1820 development of uterine cervical lesions in young Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res*
1821 43(10): 1597-1601.
1822 98. Ozawa, N., et al. (2017). Lower Incidence of Cervical Intraepithelial Neoplasia among
1823 Young Women with Human Papillomavirus Vaccination in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med*
1824 243(4): 329-334.
1825 99. Konno, R., et al. (2018). Effectiveness of HPV vaccination against high grade cervical
1826 lesions in Japan. *Vaccine* 36(52): 7913-7915.
1827 100. Shiko, Y., et al. (2020). Effectiveness of HPV vaccination against the development of
1828 high-grade cervical lesions in young Japanese women. *BMC Infect Dis* 20(1): 808.
1829 101. Karube, A., et al. (2019). Reduction in HPV 16/18 prevalence among young women
1830 following HPV vaccine introduction in a highly vaccinated district, Japan, 2008-2017. *J Rural*
1831 *Med* 14(1): 48-57.
1832 102. Yagi, A., et al. (2019). Evaluation of future cervical cancer risk in Japan, based on birth
1833 year. *Vaccine* 37(22): 2889-2891.
1834 103. Ueda, Y., et al. (2018). Dynamic changes in Japan's prevalence of abnormal findings in
1835 cervical cervical cytology depending on birth year. *Sci Rep* 8(1): 5612.
1836 104. Matsumoto, K., et al. (2019). Reduction in HPV16/18 prevalence among young
1837 women with high-grade cervical lesions following the Japanese HPV vaccination program.
1838 *Cancer Sci* 110(12): 3811-3820.
1839 105. Ikeda S, Ueda Y, et al. (2020). Human papillomavirus vaccine to prevent cervical

1840 intraepithelial neoplasia in Japan: A nationwide case-control study. *Cancer Sci.* doi:
1841 10.1111/cas.14682. Online ahead of print.
1842 106. Moreira, E. D., Jr., et al. (2016). Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A
1843 Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics* 138(2)
1844 <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/138/132/e20154387.full.pdf>
1845 107. Ruiz-Sternberg, A. M., et al. (2018). Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent
1846 human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women.
1847 *Papillomavirus Res* 5: 63-74.
1848 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5887018/pdf/main.pdf>
1849 108. Joura, E. A., et al. (2015). A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial
1850 neoplasia in women. *N Engl J Med* 372(8): 711-723.
1851 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25693011/>
1852 109. Van Damme, P., et al. (2015). Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine.
1853 *Pediatrics* 136(1): e28-39.
1854 <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/136/131/e128.full.pdf>
1855 110. Castellsague, X., et al. (2015). Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine
1856 in men. *Vaccine* 33(48): 6892-6901.
1857 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15009032>
1858 111. Schilling, A., et al. (2015). Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus
1859 Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics* 136(3): e563-572.
1860 https://scholarworks.iupui.edu/bitstream/handle/1805/9429/Schilling_2015_coadministrat
1861 [ion.pdf](https://scholarworks.iupui.edu/bitstream/handle/1805/9429/Schilling_2015_coadministrat)
1862 112. Garland, S. M., et al. (2015). Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in
1863 females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*
1864 33(48): 6855-6864.
1865 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1501187>
1866 113. Moreira, E. D., et al. (2018). Safety profile of the 9-valent human papillomavirus
1867 vaccine: assessment in prior quadrivalent HPV vaccine recipients and in men 16 to 26 years
1868 of age. *Hum Vaccin Immunother* 14(2): 396-403.
1869 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5806635/pdf/khvi-5806614-5806602->
1870 [1403700.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5806635/pdf/khvi-5806614-5806602-)
1871 114. Van Damme, P., et al. (2016). A phase III clinical study to compare the
1872 immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine*
1873 34(35): 4205-4212.
1874 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16304807>
1875 115. Kosalaraksa, P., et al. (2015). An open-label, randomized study of a 9-valent human

1876 papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and
1877 poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 34(6):
1878 627-634.
1879 116. Shimabukuro, T. T., et al. (2019). Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus
1880 Vaccine. *Pediatrics* 144(6)
1881 <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/144/146/e20191791.full.pdf>
1882 117. Donahue, J. G., et al. (2019). Near Real-Time Surveillance to Assess the Safety of the
1883 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics* 144(6)
1884 <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/144/146/e20191808.full.pdf>
1885 118. Costa, A. P. F., et al. (2017). Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A
1886 Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Immunol Res* 2020.
1887 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546048/pdf/JIR5542017-3736201.pdf>
1888 119. Arbyn, M. and L. Xu (2018). Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A
1889 Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev Vaccines* 17(12): 1085-1091.
1890 <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/14760584.2018.1548282?needAccess=true>
1891 120. Genovese, C., et al. (2018). HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review
1892 and meta-analysis of the literature. *J Prev Med Hyg* 59(3): E194-e199.
1893 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196376/pdf/jpmh-6192018-6196303->
1894 [e6196194.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196376/pdf/jpmh-6192018-6196303-)
1895 121. 祖父江友孝. 青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の受療
1896 状況に関する全国疫学調査. [https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-](https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000161352.pdf)
1897 [Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000161352.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000161352.pdf)
1898 122. Suzuki, S. and A. Hosono (2018). No association between HPV vaccine and reported
1899 post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study.
1900 *Papillomavirus Res* 5: 96-103.
1901 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5887012/pdf/main.pdf>
1902 123. 平井 利明, 黒岩 義之. (2019). 【呼吸の謎 2019】複数回の呼吸停止後に人工呼吸器
1903 管理を要したヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群の 1 例. *脳神経内*
1904 *科* 2019 ; 91 : 619-629. <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2020084047>
1905 124. Hikiami, R., et al. (2018). Amyotrophic Lateral Sclerosis after Receiving the Human
1906 Papilloma Virus Vaccine: A Case Report of a 15-year-old Girl. *Intern Med* 57(13): 1917-1919.
1907 125. Choi, J. Y., et al. (2017). Case of lupus erythematosus panniculitis triggered by human
1908 papillomavirus quadrivalent vaccine injection. *J Dermatol* 44(12): 1420-1421.
1909 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1346-8138.13735>
1910 126. 高嶋 博, 荒田 仁.(2018).ヒトパピローマウイルスワクチン由来の新規視床下部症候
1911 群に関する基礎的、臨床的洞察 ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害. 自律

1912 神経 55 : 179-183 https://www.jstage.jst.go.jp/article/ans/56/3/56_93/_pdf/-char/ja
1913 127. Yokota, S., et al. (2018). Human papilloma virus(HPV) vaccination-associated neuro-
1914 immunopathic syndrome(HANS): a unique symptomatic spectrum and the pathological role
1915 of hypothalamus. 自律神経 55(3): 171-178.
1916 <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2019282514>
1917 128. Aratani, S., et al. (2018). What occurs in human papilloma virus vaccination-associated
1918 neuro-immunopathic syndrome(HANS)?: implications of previous animal model studies. 自
1919 自律神経 55(3): 165-117. <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2019282513>.
1920 129. 高嶋 博. (2019).脳炎・脳症・脊髄症の新たな展開 ヒトパピローマウイルスワクチ
1921 ン接種後の神経症状は、なぜ心因性疾患と間違われるのか. 神経治療学 2018 ; 35 : 536-542.
1922 <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2019260843>
1923 130. Ushida, T., et al. (2016). The Effect of Guidance regarding Home Exercise and ADL
1924 on Adolescent Females Suffering from Adverse Effects after HPV Vaccination in Japanese
1925 Multidisciplinary Pain Centers. Pain Res Manag 2016: 3689352.
1926 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4904598/pdf/PRM3682016-3689352.pdf>
1927 131. WHO (2017). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Wkly
1928 Epidemiol Rec 92(19): 241-268.
1929 132. Centers for Disease Control and Prevention.(2020). Vaccine for HPV.
1930 <https://www.cdc.gov/hpv/parents/vaccinesafety.html>
1931 133. Control, E. C. f. D. P. a. (2020). Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus
1932 on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction.
1933 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination>
1934 -in-EU-countries2020-03-30.pdf
1935 134. Agency, E. M. HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause
1936 CRPS or POTS 2016.
1937 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vacc
1938 ines_20/European_Commission_final_decision/WC500196773.pdf
1939 135. Zhang, Z., et al. (2017). Expanded strain coverage for a highly successful public health
1940 tool: Prophylactic 9-valent human papillomavirus vaccine. Hum Vaccin Immunother 13(10):
1941 2280-2291. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5647960/pdf/khvi-5647913->
1942 <5647910-1346755.pdf>
1943 136. Yang, D. Y. and K. Bracken (2016). Update on the new 9-valent vaccine for human
1944 papillomavirus prevention. Can Fam Physician 62(5): 399-402.
1945 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4865336/pdf/0620399.pdf>
1946 137. Luxembourg, A., et al. (2015). Phase II studies to select the formulation of a
1947 multivalent HPV L1 virus-like particle (VLP) vaccine. Hum Vaccin Immunother 11(6): 1313-

1948 1322.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514333/pdf/khvi-4514311-451430>
1949 6-1012010.pdf
1950 138. Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, Van Krieking G, Demarteau N. (2010).Cost-
1951 effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women.Int J
1952 Gynecol Cancer. 2010;20(3):385-92
1953 139. Yamamoto N, Mori R, Jacklin P, Osuga Y, Kawana K, Shibuya K, et al.(2012).
1954 Introducing HPV vaccine and scaling up screening procedures to prevent deaths from cervical
1955 cancer in Japan: a cost-effectiveness analysis. Bjog. 2012;119(2):177-86.
1956 140. Yamabe K, Singhal PK, Abe M, Dasbach EJ, Elbasha EH. (2013).The Cost-
1957 Effectiveness Analysis of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (6/11/16/18) for
1958 Females in Japan.Value Health Reg Issues. 2013;2(1):92-7.
1959 141. Cody P, Tobe K, Abe M, Elbasha EH.(2012). Public health impact and cost
1960 effectiveness of routine and catch-up vaccination of girls and women with a nine-valent HPV
1961 vaccine in Japan: a model-based study. BMC Infect Dis. 2021;21(1):11
1962 142 . Isshiki T. HPV vaccination for cervical cancer prevention is not cost-effective in Japan.
1963 Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15(15): 6177-80.
1964 143 . Kitano T. Stopping the HPV vaccine crisis in Japan: Quantifying the benefits and risks
1965 of HPV vaccination in quality-adjusted life-years for appropriate decision-making. J Infect
1966 Chemother. 2020; 26(3): 225-30.
1967 144. 厚生労働省, 第 14 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
1968 会 資料 3 沈降 1 3 価肺炎球菌結合型ワクチンを高齢者へ定期接種で使用することは非
1969 に関する検討方針について
1970 <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka->
1971 <Kouseikagakuka/0000111764.pdf>
1972 145. Taguchi, A., et al. (2020). Multistate Markov Model to Predict the Prognosis of High-
1973 Risk Human Papillomavirus-Related Cervical Lesions. Cancers (Basel) 12(2).
1974 146. 村澤秀樹 大久保一郎, 荒川一郎. (2014). 子宮頸がん検診へのヒトパピローマウイル
1975 ス DNA 検査導入に関する費用対効果分析.日本予防医学会雑誌 2014 ; 9 (2) : 83-91.
1976 147. De Vincenzo, R., et al. (2014). Long-term efficacy and safety of human papillomavirus
1977 vaccination. Int J Womens Health 6: 999-1010.
1978 148. Datta, S., et al. (2019). Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies
1979 for adolescent girls and boys in the UK. BMC Infect Dis 19(1): 552.
1980 149. Brisson, M., et al. (2016). Health and Economic Impact of Switching from a 4-Valent
1981 to a 9-Valent HPV Vaccination Program in the United States. J Natl Cancer Inst 108(1).
1982 150. Murasawa, H., et al. (2014). Evaluation of health-related quality of life for hypothesized
1983 medical states associated with cervical cancer. Asian Pac J Cancer Prev 15(22): 9679-9685.

1984 151. 国立がん研究センター がん対策情報センター. (2020)がん情報サービス「がん登録・
1985 統計」年齢階級別累積がん罹患リスク・累積がん死亡リスク (2017年)
1986 http://gdb.ganjoho.jp/graph_db/gdb1?smTypes=17
1987 152. WHO. (2020). Immunization, Vaccines and Biologicals_ Data, statistics and graphics.
1988 6. Immunization schedule. Data are available for: 6.6 Slides on introduction status of selected
1989 vaccines.
1990 [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/data-statistics-and-](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/data-statistics-and-graphics)
1991 [graphics](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/data-statistics-and-graphics)
1992 153. WHO. (2019). GLOBAL MARKET STUDY HPV.
1993 [https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/m](https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module2/WHO_HP_V_market_study_public_summary_Dec2019.pdf)
1994 [odule2/WHO_HP_V_market_study_public_summary_Dec2019.pdf](https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module2/WHO_HP_V_market_study_public_summary_Dec2019.pdf)
1995 154. Bloem, P. (2019). Update on access to HPV vaccine. SAGE meeting of October 2019.
1996 [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2019/october/bloem_hpv_sage_october_](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2019/october/bloem_hpv_sage_october_2019.pdf)
1997 [r_2019.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2019/october/bloem_hpv_sage_october_2019.pdf)
1998 155. WHO. (2019). vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2019 global
1999 summary. https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary
2000 156. ECDC Vaccine schedules in all countries of the European Union.
2001 <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
2002 157. PATH. (2020). Global HPV vaccine introduction review. .
2003 [https://path.azureedge.net/media/documents/Global_HP_Vaccine_Intro_Overview_Slides](https://path.azureedge.net/media/documents/Global_HP_Vaccine_Intro_Overview_Slides_webversion_2020May.pdf)
2004 [s_webversion_2020May.pdf](https://path.azureedge.net/media/documents/Global_HP_Vaccine_Intro_Overview_Slides_webversion_2020May.pdf)
2005 158. WHO. (2019). Monitoring and Surveillance of HPV Vaccination Programmes. WHO
2006 estimates of Human papillomavirus immunization coverage 2010-2018
2007 [https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/HPV_estimates.xls?ua=](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/HPV_estimates.xls?ua=1)
2008 [1](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/HPV_estimates.xls?ua=1)
2009 159. ECDC. (2019). Public consultation on draft guidance for introduction of HPV vaccines
2010 in EU countries: focus on 9-valent HPV vaccine and vaccination of boys and people living
2011 with HIV.
2012 [https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hpv-public-consultation-1-April-](https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hpv-public-consultation-1-April-2019.pdf)
2013 [2019.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hpv-public-consultation-1-April-2019.pdf)
2014 160. European Medicine Agency. (2016). EPAR summary for the public. Gardasil 9.
2015 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gardasil-9-epar-summary-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gardasil-9-epar-summary-public_en.pdf)
2016 [public_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gardasil-9-epar-summary-public_en.pdf)
2017 161. Buttman-Schweiger, N., et al. (2017). Cancer incidence in Germany attributable to
2018 human papillomavirus in 2013. BMC Cancer 17(1): 682.
2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29037233>

2020 162. Fagot, J. P., et al. (2011). HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the
2021 National Health Insurance. Vaccine 29(19): 3610-3616.
2022 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21382486>
2023 163. Hequet, D., et al. (2015). Age impact on human papillomavirus vaccination in France
2024 in 2014: A study from the National Health Insurance Database. Bull Cancer 102(11): 892-
2025 897. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26526386>
2026 164. Ministère des Solidarités et de la Santé. (2020). Calendrier des vaccinations et
2027 recommandations vaccinales 2020.
2028 https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_29juin20.pdf
2029 165. Lefèvre, H., et al. (2018). The New HPV Vaccination Policy in France. N Engl J Med
2030 378(12): 1160.
2031 166. Lefèvre, H., et al. (2018). HPV vaccination rate in French adolescent girls: an example
2032 of vaccine distrust. Arch Dis Child 103(8): 740-746.
2033 167. Cappelli, M. G., et al. (2018). Cervical cancer prevention: An Italian scenario between
2034 organised screening and human papillomaviruses vaccination. Eur J Cancer Care (Engl)
2035 27(5): e12905.
2036 168. Acampora A, G. A., Barbara A, Causio A, Calabrò G.E., Cicchetti A., Waure Cd (2019).
2037 Strategies to achieve HPV-related disease control in Italy: results from an integrative
2038 approach. Epidemiology Biostatistics and Public Health. 2019;16(3).
2039 https://academic.oup.com/eurpub/article/29/Supplement_4/ckz186.511/5623409
2040 169. GOV.UK. (2019). HPV universal vaccination guidance for healthcare practitioners.
2041 [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/813014/PHE_HP_V_universal_programme_guidance.pdf)
2042 [data/file/813014/PHE_HP_V_universal_programme_guidance.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/813014/PHE_HP_V_universal_programme_guidance.pdf)
2043 170. GOV.UK. (2019). Greenbook_chapter_18a.
2044 [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/828868/Greenbook_chapter_18a.pdf)
2045 [data/file/828868/Greenbook_chapter_18a.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/828868/Greenbook_chapter_18a.pdf)
2046 171. U.S. Food & Drug Administration. (2020). Gardasil 9. [https://www.fda.gov/vaccines-](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil-9)
2047 [blood-biologics/vaccines/gardasil-9](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil-9)
2048 172. Centers for Disease Control and Prevention.Vaccine Information Statements (VISs)
2049 What's New with VISs. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/what-is-new.html>
2050 173. Centers for Disease Control and Prevention.(2020). Immunization Schedules.
2051 <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>
2052 174. U.S. Food and Drug Administration. (2020). Package Insert - GARDASIL 9 – FDA.
2053 <https://www.fda.gov/media/90064/download>
2054 175. U.S. Food and Drug Administration. (2020). Supplement Accelerated Approval.
2055 <https://www.fda.gov/media/138949/download>

2056 176. Mejilla, A., et al. (2017). Human papilloma virus (HPV) vaccination: Questions and
2057 answers. *Can Pharm J (Ott)*. 150: 306-315.
2058 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894500>
2059 177. British Columbia HealthLink BC.(2019). Human Papillomavirus (HPV) Vaccines.
2060 <https://www.healthlinkbc.ca/healthlinkbc-files/hpv-vaccines>
2061 178. Merck Canada Inc. (2020). PRODUCT MONOGRAPH GARDASIL®9.
2062 https://www.merck.ca/static/pdf/GARDASIL_9-PM_E.pdf
2063 179. Public Health Agency of Canada.(2019). Public Health Agency of Canada. Canada's
2064 Provincial and Territorial Routine (and Catch-up) Vaccination Schedule for Infants and
2065 Children. [https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/provincial-](https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/provincial-territorial-immunization-information/childhood-vaccination-schedule-august-2019.pdf)
2066 [territorial-immunization-information/childhood-vaccination-schedule-august-2019.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/provincial-territorial-immunization-information/childhood-vaccination-schedule-august-2019.pdf)
2067 180. Patel, C., et al. (2018). The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV)
2068 vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent?
2069 *Euro Surveill* 23(41).
2070 181. National Centre for Immunisation Research and Surveillance. Factsheet Human
2071 Papillomavirus (HPV) .(2018). Factsheet Human Papillomavirus (HPV) .
2072 <http://ncirs.org.au/ncirs-fact-sheets-faqs/human-papillomavirus-vaccine-australians>
2073 182. Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited. (2017). PRODUCT INFORMATION
2074 GARDASIL®9. [https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-human-papillomavirus-9-](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-human-papillomavirus-9-valent-vaccine-170103-pi.pdf)
2075 [valent-vaccine-170103-pi.pdf](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-human-papillomavirus-9-valent-vaccine-170103-pi.pdf)
2076 183. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Clinical Advice.
2077 (2017). Introduction of GARDASIL® 9 In a 2-Dose Schedule under the School-based National
2078 Immunisation Program (NIP). [https://www.health.gov.au/sites/default/files/atagi-advice-](https://www.health.gov.au/sites/default/files/atagi-advice-gardasil9.pdf)
2079 [gardasil9.pdf](https://www.health.gov.au/sites/default/files/atagi-advice-gardasil9.pdf)
2080 184. The New Zealand Ministry of Health.HPV vaccine.
2081 [https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/hpv-](https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/hpv-immunisation-programme/hpv-vaccine)
2082 [immunisation-programme/hpv-vaccine](https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/hpv-immunisation-programme/hpv-vaccine)
2083 185. The Immunisation Advisory Centre . Gardasil 9 Schedule and administration.
2084 <https://www.immune.org.nz/vaccines/available-vaccines/gardasil-9>
2085 186. Merck Sharp & Dohme (New Zealand) Limited. (2019).NEW ZEALAND DATA
2086 SHEET GARDASIL® 9
2087 <https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/g/gardasil9inj.pdf>
2088 187. Kim, M. A., et al. (2018). Current Status of Human Papillomavirus Infection and
2089 Introduction of Vaccination to the National Immunization Program in Korea: an Overview. *J*
2090 *Korean Med Sci* 33(52): e331.
2091 188. Min, K. J., et al. (2019). Clinical guideline for 9-valent HPV vaccine: Korean Society

2092 of Gynecologic Oncology Guideline. *J Gynecol Oncol* 30(2): e31.
2093 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30740959>
2094 189. Jiang, Y., et al. (2019). Cost-effectiveness and value-based prices of the 9-valent human
2095 papillomavirus vaccine for the prevention of cervical cancer in China: an economic modelling
2096 analysis. *BMJ Open* 9(11): e031186. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31767588>
2097 190. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2019:
2098 conclusions and recommendations. (2019).
2099 *Weekly Epidemiological Record*. 2019, 94, 541–560.
2100 <https://www.who.int/wer/2019/wer9447/en/>
2101 191. The European Technical Advisory Group of Experts on Immunization (ETAGE).
2102 (2019). 19th meeting of the European Technical Advisory Group of Experts on immunization
2103 (ETAGE) (2019).
2104 https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/424647/ETAGE-2019-report.pdf
2105

2106 4. 執筆担当者 (五十音順)

- 2107 新井 智 国立感染症研究所 感染症疫学センター
- 2108 五十嵐 中 横浜市立大学 医学群健康社会医学ユニット
- 2109 池田 俊也 国際医療福祉大学医学部 公衆衛生学
- 2110 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
- 2111 片野田 耕太 国立がん研究センター がん統計・総合解析研究部
- 2112 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
- 2113 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
- 2114 新橋 玲子 国立感染症研究所 感染症疫学センター
- 2115 鈴木 基 国立感染症研究所 感染症疫学センター
- 2116 高梨 さやか 国立感染症研究所 感染症疫学センター
- 2117 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
- 2118 多屋 馨子 国立感染症研究所 感染症疫学センター
- 2119 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
- 2120 森野 紗衣子 国立感染症研究所 感染症疫学センター
- 2121
- 2122 協力：松本 光司 教授 (昭和大学 医学部 産婦人科学講座)
- 2123