第31回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、
平成29年度第9回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催） 資料14

参考資料4

諸外国におけるHPVワクチンの安全性に関する文献等について

米国における４価HPVワクチンの市販後調査による安全性評価（2006～2008）

- VAERSに報告された４価HPVワクチン接種後の有害事象報告を要約し、2006年６月～2008年12月までの間にVAERSに報告された12,424例を解析した。
- 10万接種あたりの報告数は53.9件で、そのうち重篤なものは全体の6.2%を占めていた。失神と静脈血栓症について報告数が多いことが指摘された。

AEFI[a]	No. (%) Serious Adverse Events	Nonserious Events	qHPV Alone[b]	Total, No.	Reporting Rate[c]
Syncope, syncope vasovagal	93 (5)	1803 (95)	1396 (74)	1896	8.2
Local reaction[d]	41 (2)	1700 (98)	1338 (77)	1741	7.5
Dizziness	96 (6)	1476 (94)	1147 (73)	1572	6.8
Nausea	119 (10)	1045 (90)	908 (78)	1164	5.0
Headache	150 (16)	787 (84)	688 (73)	937	4.1
Hypersensitivity reaction[e]	47 (6)	678 (94)	582 (80)	725	3.1
Urticaria	22 (4)	590 (96)	501 (82)	612	2.6
Venous thromboembolic event	39 (69)	17 (31)	55 (98)	56	0.2
Autoimmune disorder	19 (37)	32 (63)	45 (88)	51	0.2
Guillain-Barré syndrome	31 (74)	11 (26)	25 (60)	42	0.2
Anaphylaxis	8 (29)	20 (71)	18 (64)	28	0.1
Death	32 (100)	0	23 (72)	32	0.1
Transverse myelitis	10 (100)	0	10 (100)	10	0.04
Pancreatitis	9 (100)	0	9 (100)	9	0.04
Motor neuron disease	2 (100)	0	2 (100)	2	0.009

出典：Slade BA et al. JAMA. 2009; 302: 750-7.

米国における４価HPVワクチン接種率（2007～12）と安全性評価（MMWR）（2006～13）

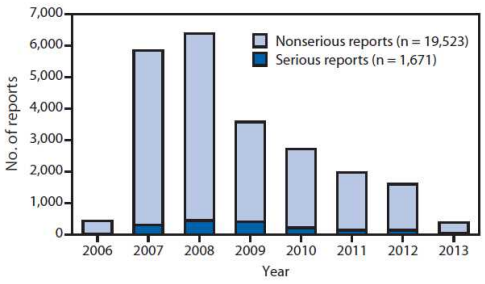
- 2006年からACIPはHPVワクチンを推奨しているが、National Immunization Survey-Teen（NIS-Teen）の接種率モニタリングによれば、１回以上のワクチン接種率は53.0%（2011年）→53.8%（2012年）と横ばいであった。
- また、安全性モニタリングによれば、４価HPVワクチンは安全であることを示している。

TABLE 1. Estimated human papillomavirus (HPV) vaccine coverage among adolescent girls aged 13–17 years, by number of doses — National Immunization Survey–Teen, United States, 2007–2012

Characteristic	Survey year* 2007 %	(95% CI)	2008 %	(95% CI)	2009 %	(95% CI)	2010 %	(95% CI)	2011 %	(95% CI)	2012 %	(95% CI)
≥1 dose HPV vaccine†	25.1	(22.3–28.1)	37.2	(35.2–39.3)§	44.3	(42.4–46.1)§	48.7	(46.9–50.5)§	53.0	(51.4–54.7)§	53.8	(52.0–55.7)
≥2 doses HPV vaccine	16.9	(14.6–19.6)	28.3	(26.4–30.3)§	35.8	(34.1–37.6)§	40.7	(38.9–42.5)§	43.9	(42.3–45.6)§	43.4	(41.5–45.2)
≥3 doses HPV vaccine	5.9	(4.4–7.8)	17.9	(16.3–19.6)§	26.7	(25.2–28.3)§	32.0	(30.3–33.6)§	34.8	(33.2–36.4)§	33.4	(31.7–35.2)
Unvaccinated girls with ≥1 missed opportunity for HPV vaccine¶	20.8	(17.6–24.3)	30.8	(28.5–33.2)§	52.5	(50.1–55.0)§	67.9	(65.5–70.2)§	77.7	(75.7–79.6)§	84.0	(82.1–85.8)§
Potential coverage with ≥1 dose of HPV vaccine if no missed opportunity	40.6	(37.3–44.0)	56.5	(54.4–58.6)§	73.5	(71.9–75.1)§	83.5	(82.2–84.8)§	89.5	(88.5–90.5)§	92.6	(91.7–93.5)§

Organization	System or review	No. of doses evaluated	Description	Methods	Findings
CDC	Vaccine Safety Datalink*	600,559	Large database used for active surveillance and research; safety assessment of seven prespecified health outcomes among female HPV4 vaccine recipients at seven managed-care organizations†	Cohort design with weekly sequential analyses of electronic medical data§	No statistically significant increase in risk for the outcomes monitored
Merck	Postmarketing commitment to FDA¶	346,972	General study assessment of HPV4 vaccine after routine administration at two large managed-care organizations	Self-controlled risk interval design, supplemented with medical record review	HPV4 vaccine associated with syncope on the day of vaccination and skin infections** in the 2 weeks after vaccination; no other vaccine safety signals detected
Merck	Postmarketing commitment FDA††	346,972	Assessment of 16 prespecified autoimmune conditions after routine use of HPV4 vaccine at two large managed-care organizations	Retrospective cohort using electronic medical data, supplemented with medical record review§§	No confirmed safety signals for the outcomes monitored

FIGURE. Number of serious and nonserious reports of adverse events after administration of quadrivalent human papillomavirus (HPV4) vaccine in females, by year — Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, June 2006–March 2013*



* Total number of reports (serious and nonserious) = 21,194. In the Vaccine Adverse Event Reporting System, reports are classified as serious if the submitter reports one or more of the following: hospitalization, prolongation of an existing hospitalization, permanent disability, life-threatening illness, or death.

出典：Stokely S et al. MMWR Recomm Rep. 2014; 63: 591-595.

米国における４価HPVワクチン接種率（2007～13）と安全性評価（MMWR）（2006～14）

- National Immunization Survey-Teen (NIS-Teen) の接種率モニタリングによれば、１回以上のワクチン接種率は53.8%（2012年）→57.3%（2013年）と横ばいであった。接種を受けない理由は、知識の欠如や必要ないとの信念が挙げられた。
- また、安全性モニタリングによれば、４価HPVワクチンは安全であることを示している。

TABLE 1. Estimated human papillomavirus vaccination* coverage among adolescent boys and girls aged 13–17 years — National Immunization Survey-Teen, United States, 2007–2013

	Survey year†													
	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
Sex/Doses	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)
Adolescent girls														
≥1 dose	25.1	(22.3–28.1)	37.2	(35.2–39.3)§	44.3	(42.4–46.1)§	48.7	(46.9–50.5)§	53.0	(51.4–54.7)§	53.8	(52.0–55.7)	57.3	(55.4–59.2)§
≥2 dose	16.9	(14.6–19.6)	28.3	(26.4–30.3)§	35.8	(34.1–37.6)§	40.7	(38.9–42.5)§	43.9	(42.3–45.6)§	43.4	(41.5–45.2)	47.7	(45.7–49.6)§
≥3 dose	5.9	(4.4–7.8)	17.9	(16.3–19.6)§	26.7	(25.2–28.3)§	32.0	(30.3–33.6)§	34.8	(33.2–36.4)§	33.4	(31.7–35.2)	37.6	(35.7–39.6)§
Adolescent boys														
≥1 dose	—	—	—	—	—	—	—	—	8.3	(7.4–9.3)	20.8	(19.4–22.4)§	34.6	(32.7–36.5)§
≥2 dose	—	—	—	—	—	—	—	—	3.8	(3.2–4.5)	12.7	(11.5–14.0)§	23.5	(21.8–25.3)§
≥3 dose	—	—	—	—	—	—	—	—	1.3	(1.0–1.7)	6.8	(5.9–7.8)§	13.9	(12.5–15.3)§

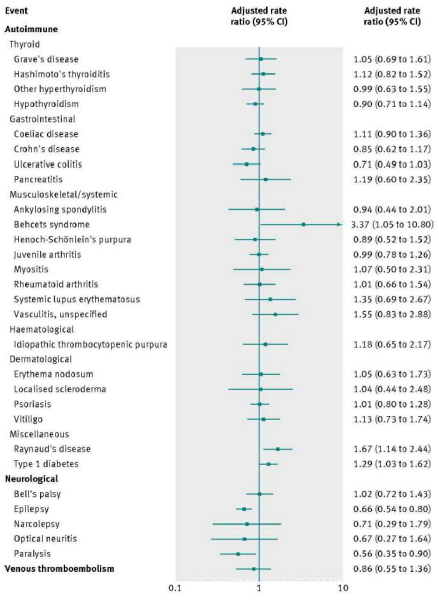
TABLE 2. Top five reasons for not vaccinating adolescents with human papillomavirus (HPV) vaccine* — National Immunization Survey-Teen, United States, 2013

Parents of girls			Parents of boys		
Reason	%	(95% CI)	Reason	%	(95% CI)
Lack of knowledge	15.5	(13.0–18.5)	Not recommended	22.8	(20.6–25.0)
Not needed or necessary	14.7	(12.5–17.3)	Not needed or necessary	17.9	(15.9–20.1)
Safety concern/Side effects	14.2	(11.8–16.8)	Lack of knowledge	15.5	(13.7–17.6)
Not recommended	13.0	(10.8–15.5)	Not sexually active	7.7	(6.4–9.2)
Not sexually active	11.3	(9.1–13.9)	Safety concern/Side effects	6.9	(5.6–8.5)

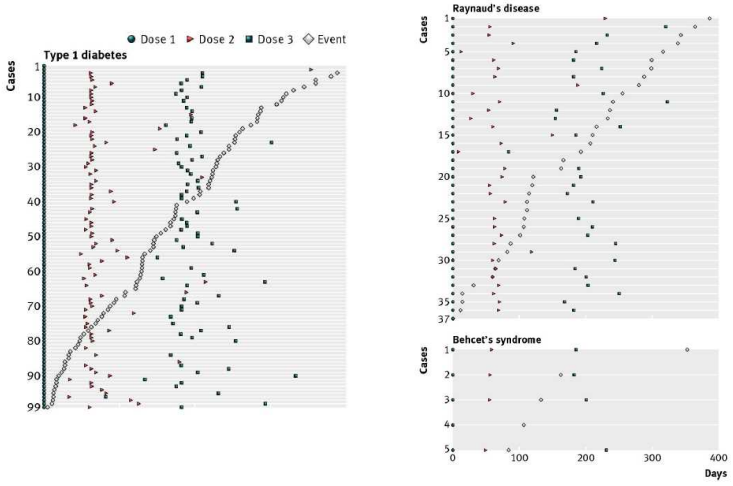
出典：Stokely S et al. MMWR Recomm Rep. 2014; 63: 620-4

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

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



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



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

英国における２価HPVワクチンと慢性疲労症候群の検討（2008–2011）

- 英国におけるサーバリックスの安全性評価を行うため、UK Yellow Card Scheme（受動的医薬品副反応報告システム）に報告された慢性疲労症候群の報告数と臨床実践リサーチデータリンク（CPRD）によって推計された背景発症率を比較することで、サーバリックス接種後のリスク増加を評価した。
- サーバリックス接種後に自発的に報告された慢性疲労症候群の報告数は報告率を低く見積もったとしても、推計の背景発症率と同程度であった。また、CPRDを使用したself-controlled case series解析（HPVワクチン接種歴を有し且つ慢性疲労症候群と診断された症例について、接種後１年間をリスク期間、他の期間をコントロールとして比較）によっても１回目接種後1年間のリスクは増加していなかった。
- サーバリックス接種と慢性疲労症候群のリスク増加との間には、関連性が認められなかった。

Yellow Card and media reported cases of fatigue syndromes.

Year	Age group (years)	Number of spontaneous cases identified			Estimated number of girls receiving at least one dose of Cervarix	Estimated background rate per 100,000 girls per year estimated from the CPRD
		Yellow Card reports	From the UK media only	Retrospectively identified (i.e. not available for real time analysis)		
2008/2009[a]	12–13	8[b]	2	5	320,414	31.2
	17–18	1	0	1	210,808	69.5
2009/2010	12–18	9	0	3	1,005,773	47.4

[a] Note that in 2008/2009 there were no cases reported in 14–16 year olds.
[b] Three were also reported in the UK media.

出典：Donegan K et al. Vaccine. 2013; 31: 4961-7.

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

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

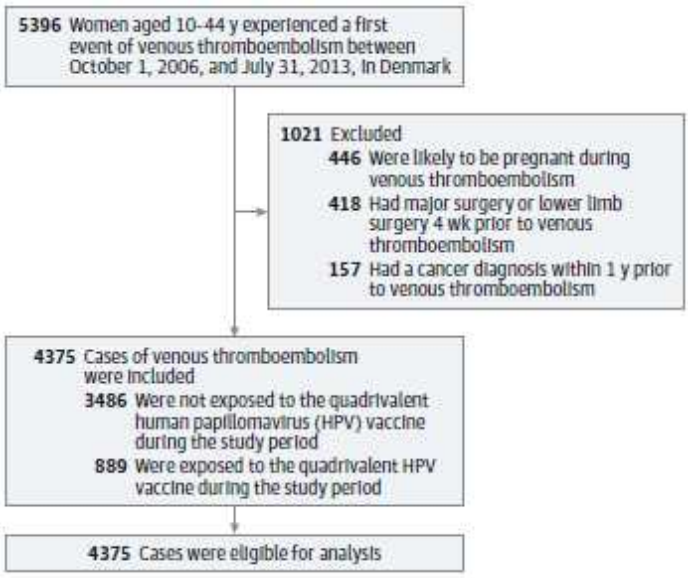


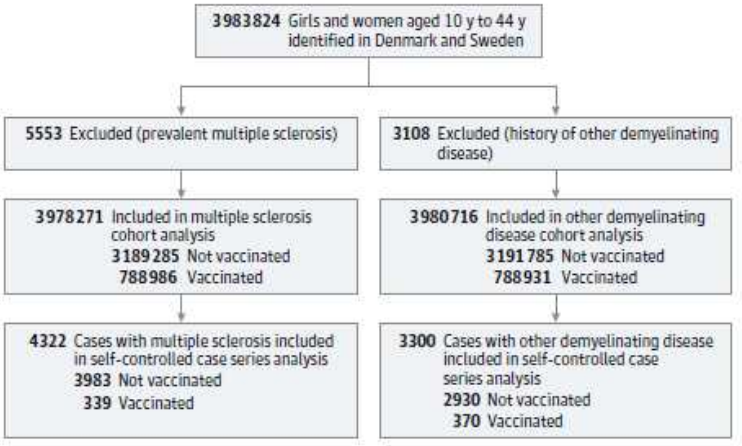
Table. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine and Incidence Rate of Venous Thromboembolism

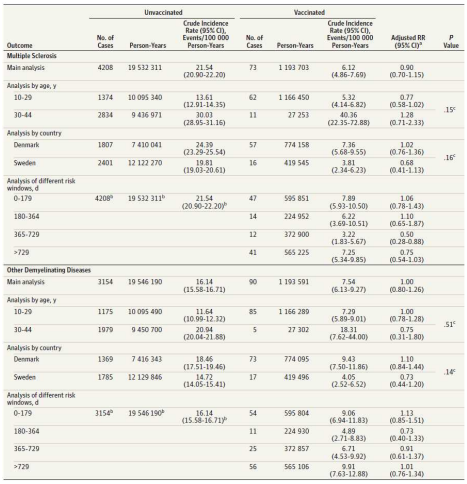
Type of Analysis	No. of Venous Thromboembolism Cases[a]	Crude Incidence Rate[b]	Adjusted Incidence Ratio (95% CI)[c]
All cases			
Postvaccination risk period of 1-42 d	29	0.126	0.77 (0.53-1.11)
1-14 d	8	0.102	0.62 (0.31-1.26)
15-28 d	8	0.103	0.63 (0.31-1.27)
29-42 d	13	0.174	1.06 (0.61-1.83)
Control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

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

スウェーデン・デンマークにおける
４価HPVワクチンと多発性硬化症、その他の中枢神経系脱髄性疾患リスクの評価（2006～2013）

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



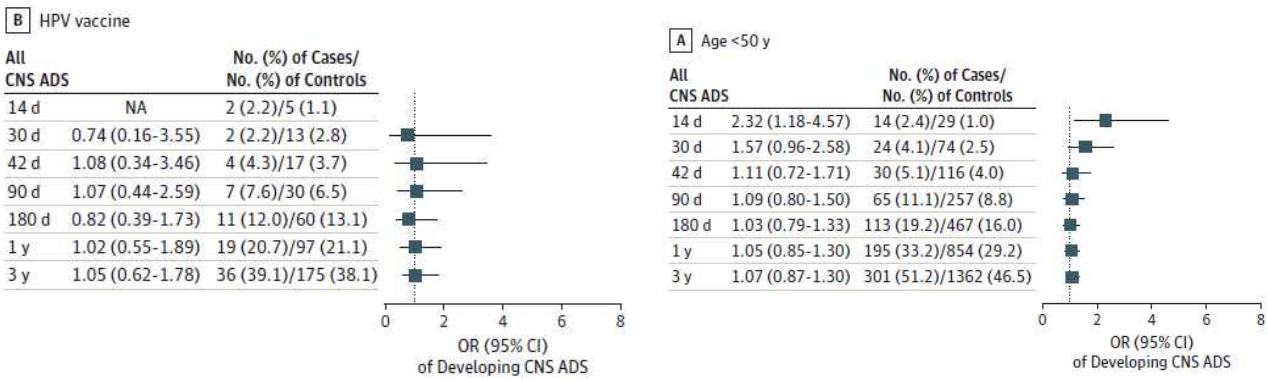


Outcome	Unvaccinated: No. of Cases	Unvaccinated: Person-Years	Unvaccinated: Crude Incidence Rate (95% CI), Events/100 000 Person-Years	Vaccinated: No. of Cases	Vaccinated: Person-Years	Vaccinated: Crude Incidence Rate (95% CI), Events/100 000 Person-Years	Adjusted RR (95% CI)[a]	P Value
Multiple Sclerosis								
Main analysis	4208	19 532 311	21.54 (20.90-22.20)	73	1 193 703	6.12 (4.86-7.69)	0.90 (0.70-1.15)	
Analysis by age, y								
10-29	1374	10 095 340	13.61 (12.91-14.35)	62	1 166 450	5.32 (4.14-6.82)	0.77 (0.58-1.02)	.15[c]
30-44	2834	9 436 971	30.03 (28.95-31.16)	11	27 253	40.36 (22.35-72.88)	1.28 (0.71-2.33)	
Analysis by country								
Denmark	1807	7 410 041	24.39 (23.29-25.54)	57	774 158	7.36 (5.68-9.55)	1.02 (0.76-1.36)	.16[c]
Sweden	2401	12 122 270	19.81 (19.03-20.61)	16	419 545	3.81 (2.34-6.23)	0.68 (0.41-1.13)	
Analysis of different risk windows, d								
0-179	4208[b]	19 532 311[b]	21.54 (20.90-22.20)[b]	47	595 851	7.89 (5.93-10.50)	1.06 (0.78-1.43)	
180-364				14	224 952	6.22 (3.69-10.51)	1.10 (0.65-1.87)	
365-729				12	372 900	3.22 (1.83-5.67)	0.50 (0.28-0.88)	
>729				41	565 225	7.25 (5.34-9.85)	0.75 (0.54-1.03)	
Other Demyelinating Diseases								
Main analysis	3154	19 546 190	16.14 (15.58-16.71)	90	1 193 591	7.54 (6.13-9.27)	1.00 (0.80-1.26)	
Analysis by age, y								
10-29	1175	10 095 490	11.64 (10.99-12.32)	85	1 166 289	7.29 (5.89-9.01)	1.00 (0.78-1.28)	.51[c]
30-44	1979	9 450 700	20.94 (20.04-21.88)	5	27 302	18.31 (7.62-44.00)	0.75 (0.31-1.80)	
Analysis by country								
Denmark	1369	7 416 343	18.46 (17.51-19.46)	73	774 095	9.43 (7.50-11.86)	1.10 (0.84-1.44)	.14[c]
Sweden	1785	12 129 846	14.72 (14.05-15.41)	17	419 496	4.05 (2.52-6.52)	0.73 (0.44-1.20)	
Analysis of different risk windows, d								
0-179	3154[b]	19 546 190[b]	16.14 (15.58-16.71)[b]	54	595 804	9.06 (6.94-11.83)	1.12 (0.85-1.51)	
180-364				11	224 930	4.89 (2.71-8.83)	0.73 (0.40-1.33)	
365-729				25	372 857	6.71 (4.53-9.92)	0.91 (0.61-1.37)	
>729				56	565 106	9.91 (7.63-12.88)	1.01 (0.76-1.34)	

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

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

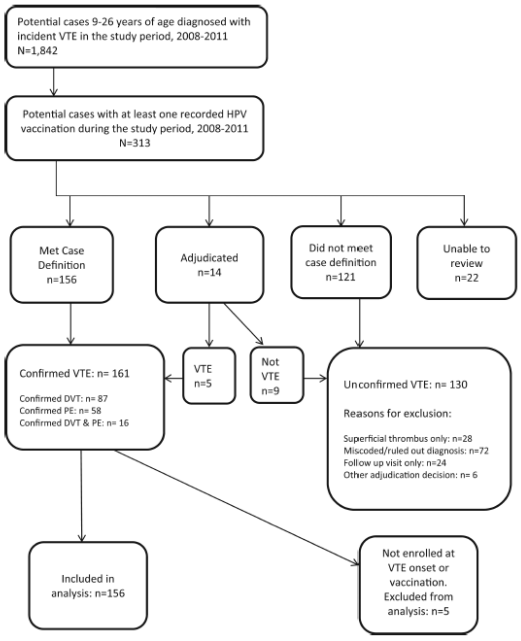
- ４価HPVワクチンおよびHBVワクチン接種後の多発性硬化症及びその他の中枢神経系脱髄疾患のリスクについて評価するため、米国で、2008年～2011年までの期間で9-26歳の女性を解析の対象として、nested case-control研究を行った。
- 92人の症例が抽出され、コントロールを459名として解析を行った。
- ワクチン接種と3年後の多発性硬化症及び他の中枢神経系脱髄疾患の発症に関連はなかった。50歳未満の方で、ワクチン接種後30日以内の発症率は高くなったが、リスクの短期的な上昇は、ワクチンが、もともと疾患のあった患者について臨床症状のない状態から発症への移行を加速させる可能性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



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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

[a] Adjusted for age, period and season.

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

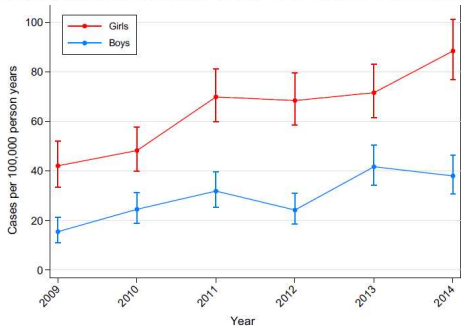
ノルウェーにおけるHPVワクチンと慢性疲労症候群/筋萎縮性脳脊髄炎の評価

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

Table 3
Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of CFS/ME[a] according to HPV vaccination among girls born 1997–2002 eligible for HPV vaccination through the Norwegian childhood immunisation programme in the period 2009–2014, N = 176,453.

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

[a] CFS/ME, Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis.
[b] CFS/ME cases diagnosed in the two-year period from September 1 in 7th grade (start of HPV vaccination) to September 1 in 9th grade.
[c] Adjusted for parental education level, country background, region of residence, and number of previous hospital contacts.



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