

2021（令和3）年4月20日

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17

# 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  
67 価 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  
68 90%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  
69 まれる遺伝子型で約 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  
77 価 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  
78 蛋白質を、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）、及び高度陰茎疾患（VIN2/3、陰がん）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、報告頻度が高  
97 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 ワクチン被接種者  
98 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、嘔気等が報告  
99 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 **（医療経済学的評価）**

104 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、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・  
105 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  
106 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  
107 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  
108 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  
109 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  
110 る。  
111

112  
113 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 万円・  
114 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、ワクチン導入  
115 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 HPV  
116 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、いず  
117 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 175  
118 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、他の  
119 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（相  
120 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。  
121

121

#### 122 **（諸外国の導入状況）**

123 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%）、  
124 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  
125 接種スケジュール（the National Immunization Program; NIP）に導入されていた。WHO  
126 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  
127 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  
128 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  
129 とする国が増えつつある。

130 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  
131 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  
132 推定されている。

133

## 目次

134	
135	
136	1. 対象疾患の基本的知見 . . . . . 7
137	(1) 疾患の特性 . . . . . 7
138	① 病原体の特徴
139	② 不顕性感染の割合
140	③ 鑑別を要する他の疾患
141	④ 検査法 ( 迅速検査、検診、確定診断等 )
142	1) 子宮頸部への HPV 感染の診断
143	2) 子宮頸がん検診
144	⑤ 治療法
145	⑥ 予防法
146	⑦ その他 ( 病原体の生態、免疫学等 )
147	
148	(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
149	① 患者数 ( 性年齢階級別、経年変化、地域分布等 )
150	1) 子宮頸がん
151	2) 尖圭コンジローマ
152	(ア) 国内の尖圭コンジローマ疫学状況
153	(イ) 海外の尖圭コンジローマ疫学状況
154	② 死亡者数
155	③ HPV 遺伝子型の分布
156	1) HPV の疫学
157	2) 世界における HPV の分布
158	(ア) 軽度扁平上皮内病変に関連した HPV 遺伝子型の分布
159	(イ) 浸潤子宮頸がんにおける HPV 遺伝子型の分布
160	(ウ) 日本での HPV 型分布
161	④ HPV16 に対する抗体保有状況
162	
163	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
164	(1) 接種の目的 . . . . . 30
165	(2) 使用可能な製剤 . . . . . 30
166	(3) 有効性の観点 . . . . . 31
167	① 2, 4 価 HPV ワクチンの臨床試験成績
168	1) 有効性評価
169	2) 有効性の持続期間
170	3) 国内での有効性評価
171	4) ワクチン型以外に対する効果
172	5) 接種スケジュール
173	② 9 価 HPV ワクチンの臨床試験成績
174	1) 海外での臨床試験
175	2) 国内での臨床試験
176	③ HPV ワクチン導入後の人口レベルの効果

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

## 200 1. 対象疾患の基本的知見

201 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  
202 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  
203 intraepithelial neoplasia: CIN1, 2, 3)と上皮内腺がん(adenocarcinoma in situ: AIS)、外  
204 陰部上皮内腫瘍(vulvar intraepithelial neoplasia: VIN1, 2, 3)、膣上皮内腫瘍(vaginal  
205 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  
206 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。  
207

### 208 (1) 疾患の特性

#### 209 ① 病原体の特徴

210 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  
211 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  
212 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  
213 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  
214 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  
215 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  
216 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  
217 (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  
218 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  
219 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  
220 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  
221 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  
222 部がん・陰茎がんに関わると推定されている(4)。

223 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  
224 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  
225 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  
226 化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)  
227 は細胞増殖が速く、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  
228 ずる。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  
229 組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  
230 変を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  
231 質を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。

232 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  
233 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  
234 (LSIL)とhigh-grade SIL(HSIL)に分類する。LSILにはHPV増殖による細胞変化  
235 とCIN1が相当し、HSILにはCIN2/3が相当する。

236 HPV の感染は極めて一般的な現象で、一生涯に 80-90 %の女性が何らかの HPV に感染  
237 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  
238 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る。  
239 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 グレード間での進展・退縮  
240 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進化する訳ではなく、浸潤  
241 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 %と推定されている。  
242 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・退縮の過程を経ること  
243 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 HPV の型の  
244 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も示されてい  
245 る(8)。

246 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 がん遺伝子が恒常  
247 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 蛋白質の機  
248 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、子宮頸がん  
249 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、経口  
250 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てい  
251 る。

252 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。  
253 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  
254 がみられる。

255

## 256 ② 不顕性感染の割合

257 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  
258 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  
259 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  
260 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  
261 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  
262 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  
263 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  
264 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  
265 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  
266 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  
267 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  
268 イルス量などの正確な情報は無い。

269

## 270 ③ 鑑別を要する他の疾患

271 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



272 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  
273 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、  
274 ASC-US ( undetermined significance、LSIL を否定できない) と ASC-H ( HSIL を否定で  
275 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  
276 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  
277 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。

278

#### 279 ④ 検査法 (迅速検査、検診、確定診断等)

##### 280 1) 子宮頸部への HPV 感染の診断

281 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  
282 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  
283 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  
284 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  
285 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  
286 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  
287 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)。

288 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  
289 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  
290 アゲン® HCII ( キアゲン )、コバス® 4800 ( ロシュ・ダイアグノスティック )、アキュジ  
291 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  
292 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  
293 イピング ) はできない。

294 HPV タイピング検査には、PCR/シーケンシング法、PCR/制限酵素消化断片多型法、  
295 PCR/リバースブロットハイブリダイゼーション法 ( PCR/RBH 法 ) などがあり、  
296 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  
297 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/シーケンシ  
298 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。

299 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  
300 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  
301 検査会社が受託する形で実施されている。

302 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。  
303 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、  
304 精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  
305 用とされ、この場合には保険診療として算定できる。

306 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  
307 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

308 月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  
309 CIN1/2 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  
310 ことにより、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  
311 HPV タイ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  
312 クが高いことが示されている。(14)

313

## 314 2) 子宮頸がん検診

315 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  
316 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  
317 る。子宮頸部の移行帯を含む領域から採取した細胞を、スライドガラス上に塗抹・固定し、  
318 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  
319 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  
320 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  
321 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  
322 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  
323 細胞診が取り入れられ、日本でも導入が進んでいる。

324 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  
325 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  
326 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、  
327 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  
328 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  
329 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  
330 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  
331 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  
332 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  
333 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で  
334 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  
335 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試  
336 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評  
337 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  
338 ( <http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/shikyukeigan.html> )。HPV 検査を検診に用いた場  
339 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  
340 生労働科学研究費による検討が進んでいる。

341

## 342 ⑤ 治療法

343 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い

344 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内  
345 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。  
346 LEEP（loop electrosurgical excision procedure）法と呼ばれる高周波電流を用いた切除法  
347 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  
348 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。  
349 ただし、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,  
350 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  
351 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  
352 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  
353 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  
354 の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  
355 き、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。

356 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  
357 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  
358 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  
359 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  
360 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  
361 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  
362 広汎子宮全摘出術以上の規模の手術が行われる。

363 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  
364 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  
365 学放射線療法（CCRT: concurrent chemoradiotherapy）が選択されることが多い。

366 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  
367 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。

368 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  
369 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  
370 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 %、  
371 IV 期 26.7 %である。

372 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  
373 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  
374 ある。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  
375 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  
376 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  
377 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  
378 されており、現在は推奨されていない。

379

380 ⑥ 予防法

381 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 、  
382 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  
383 ん、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  
384 る。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  
385 こる 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  
386 効である。

387

388 ⑦ その他（病原体の生態、免疫学等）

389 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  
390 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  
391 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  
392 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  
393 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  
394 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  
395 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  
396 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 %、  
397 HPV16,18 検出率: 36.7 %が報告されている(18)。

398

399 (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）

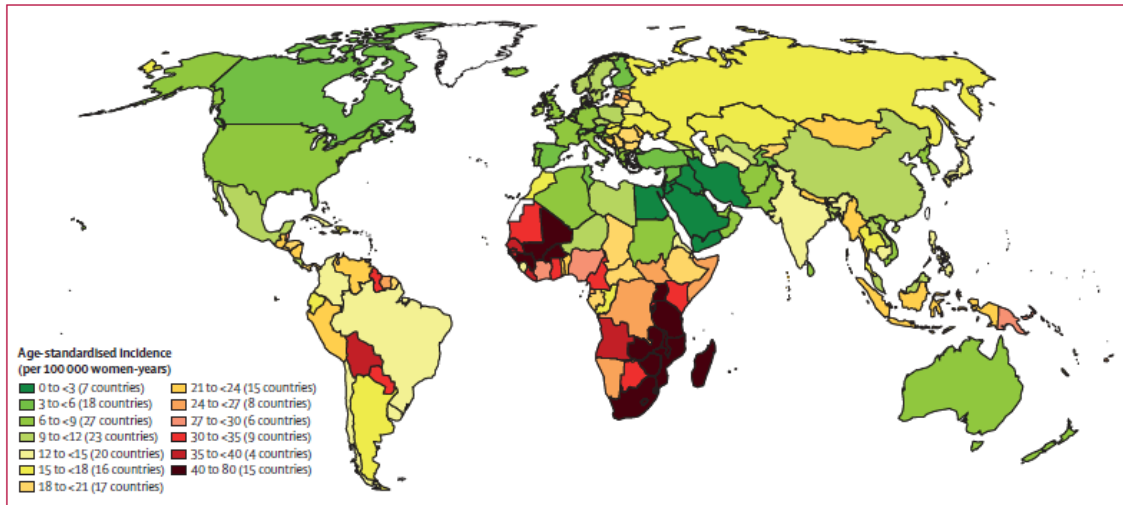
400 ① 患者数（性年齢階級別、経年変化、地域分布等）

401 1) 子宮頸がん

402 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  
403 頸がんを高リスク型 HPV の DNA が検出される。国際がん研究機関（IARC）のグルー  
404 プの推計によると、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  
405 死亡している(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、  
406 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  
407 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  
408 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、  
409 子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  
410 ごろから 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  
411 頸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  
412 めている(24-26)。

413

414 図1. 子宮頸がん年齢調整罹患率の国際比較(19)



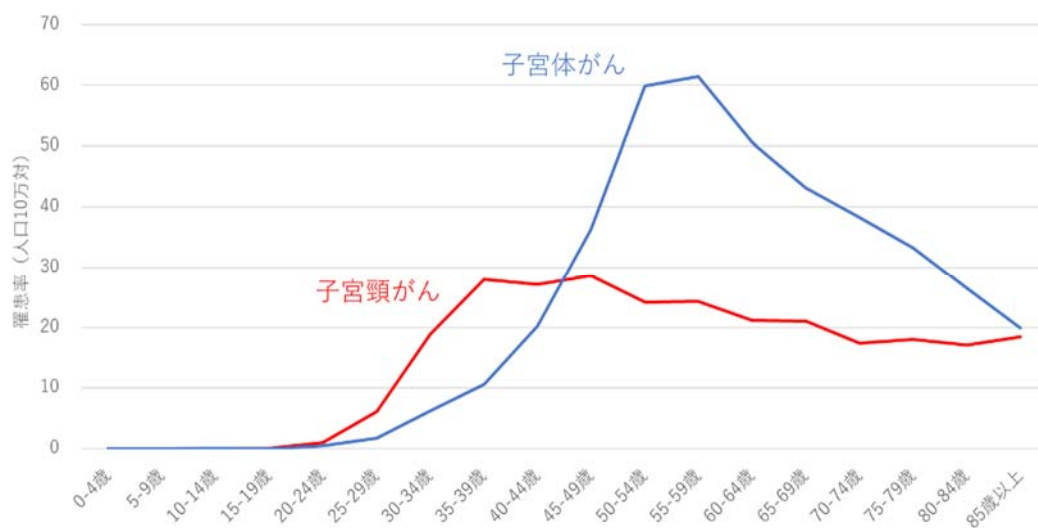
415

416

417 我が国の子宮がんの罹患者数は年間 28,183 例（子宮頸がん：11,012 例、子宮体がん：  
 418 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  
 419 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  
 420 と子宮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  
 421 た後、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  
 422 ークとなり、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  
 423 代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  
 424 3）(28)。30 歳代までの子宮がんは約 3/4 が子宮頸がんである。

425

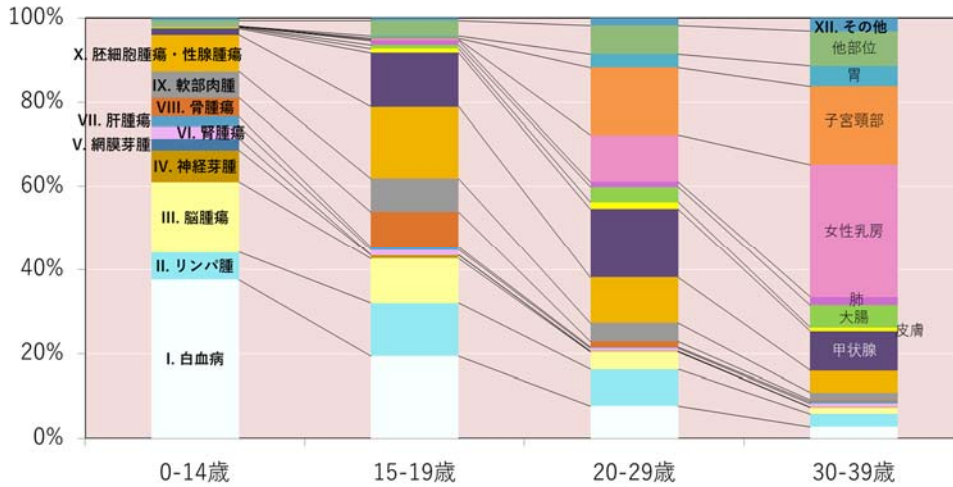
426 図2. 子宮頸がん・子宮体がん年齢階級別罹患率（2017 年）(29)



427

428

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



430

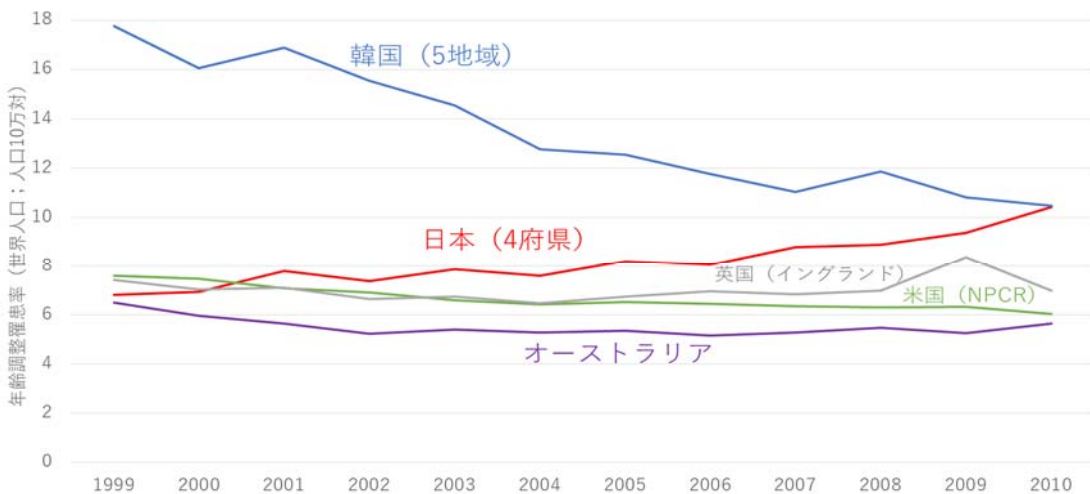
431 子宮頸がんの年齢調整罹患率（年齢構成の違いを調整した罹患率）は東アジアでは韓  
 432 国で高かったが、ここ数十年で大きく減少している（図 4）。英米、オーストラリアなどで  
 433 も子宮頸がん罹患率はゆるやかに減少している。対照的に、日本では子宮頸がん罹患率の  
 434 増加が続いており、2010 年には韓国とほぼ同じレベルとなり（図 4）、直近の値で比較する  
 435 と日本の方が高い値となっている；日本 14.1（2017 年）（27）、韓国 9.1（2016 年）（31）、  
 436 いずれも人口 10 万対・年齢調整率（世界 Segi 人口）。日本における子宮頸がん罹患率は  
 437 1980 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、  
 438 2010 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）。

439

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)

441 (注)日本は宮城、福井、大阪、長崎の 4 府県。

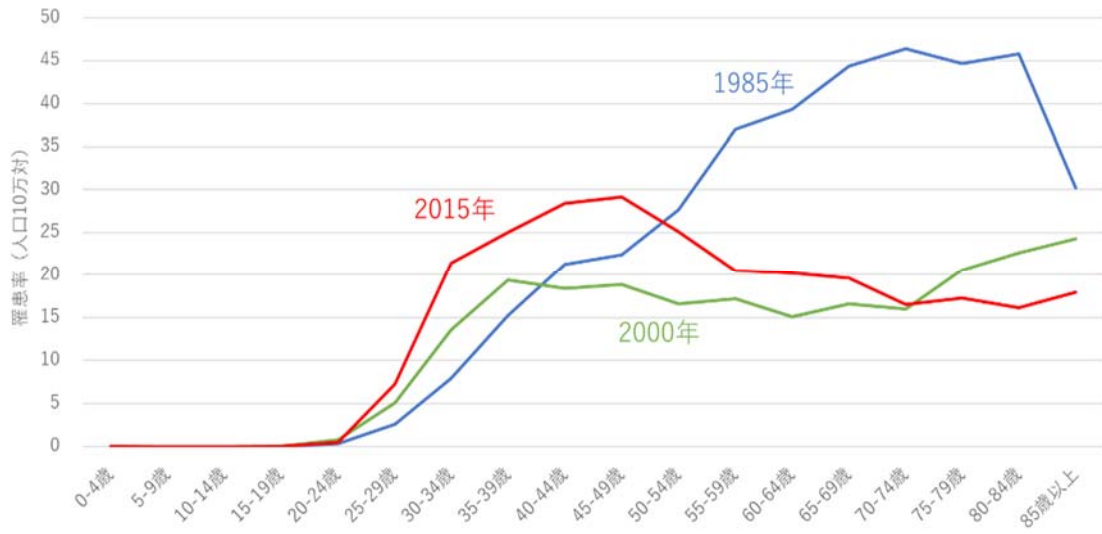
442



443

444

445 図5. 子宮頸がん年齢階級別罹患率の推移(33)



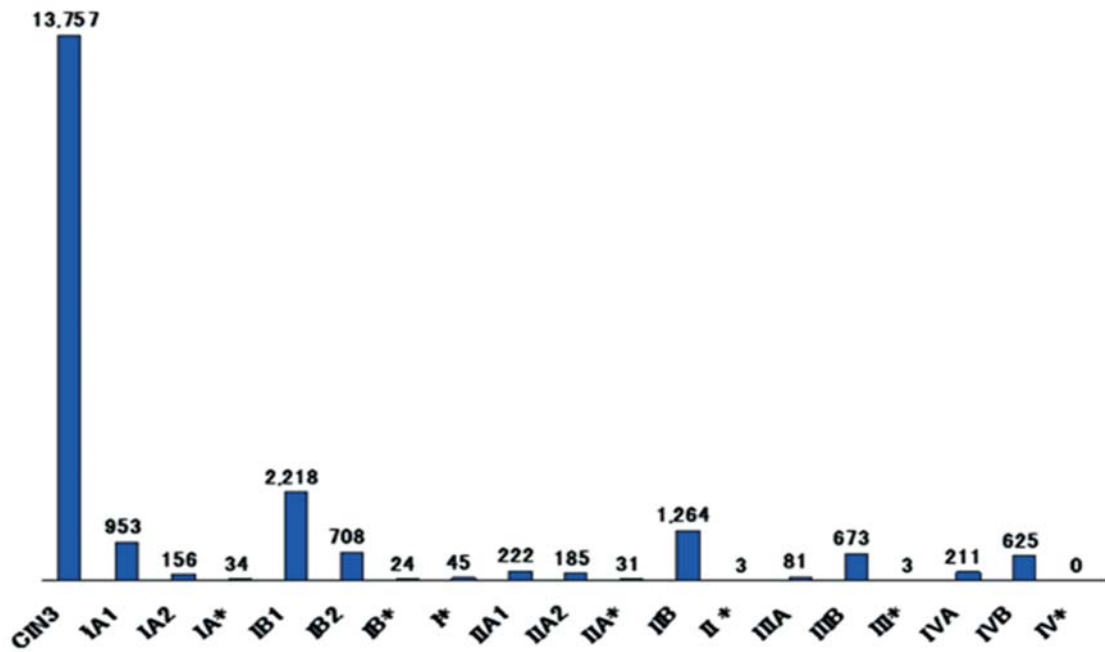
446

447 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  
 448 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)。

449

450 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)

451 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)



452

453

454 2) 尖圭コンジローマ

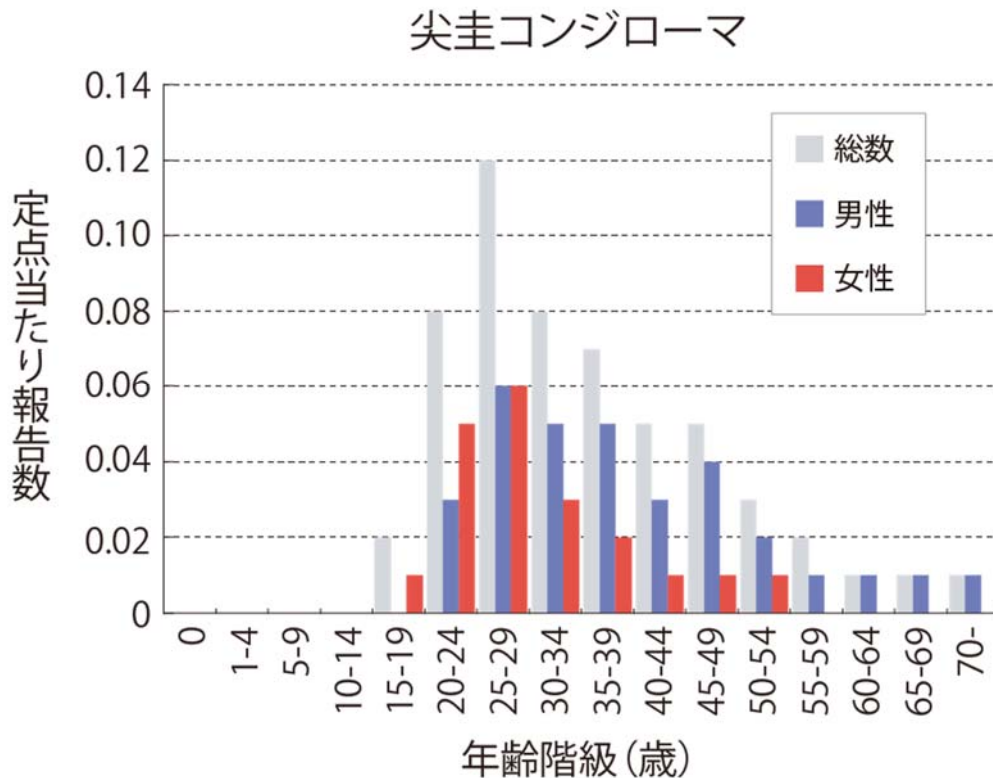
455 (ア) 国内の尖圭コンジローマ疫学状況

456 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  
457 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  
458 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  
459 群別に患者数が報告されている。

460 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  
461 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)。

462

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



464

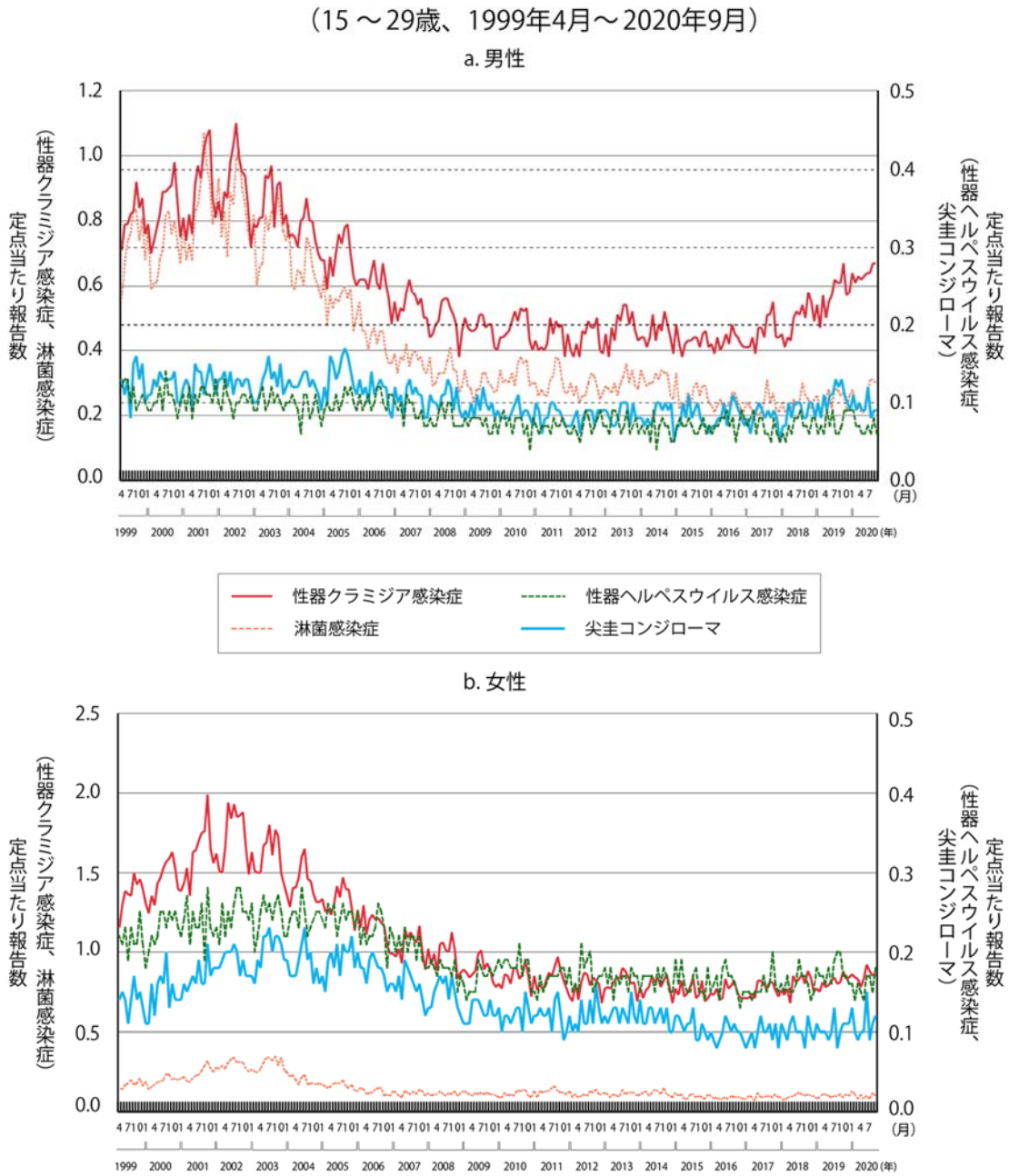
465 性感染症定点から報告された15-29歳の若年者での尖圭コンジローマの発生動向は、性  
466 器クラミジア感染症等に比較して頻度は低いものの、最近は男女ともに横ばいである(図8)。  
467 また、男女とも報告数に季節性はなく、定点当たり毎月0.5人前後の報告である(図9)。

468 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  
469 患者数を用いた推計によると、2015年の日本における人口10万人あたりの尖圭コンジロ  
470 ーマの新規推定症例数は61(95%信頼区間29-93)であった(36)。

471



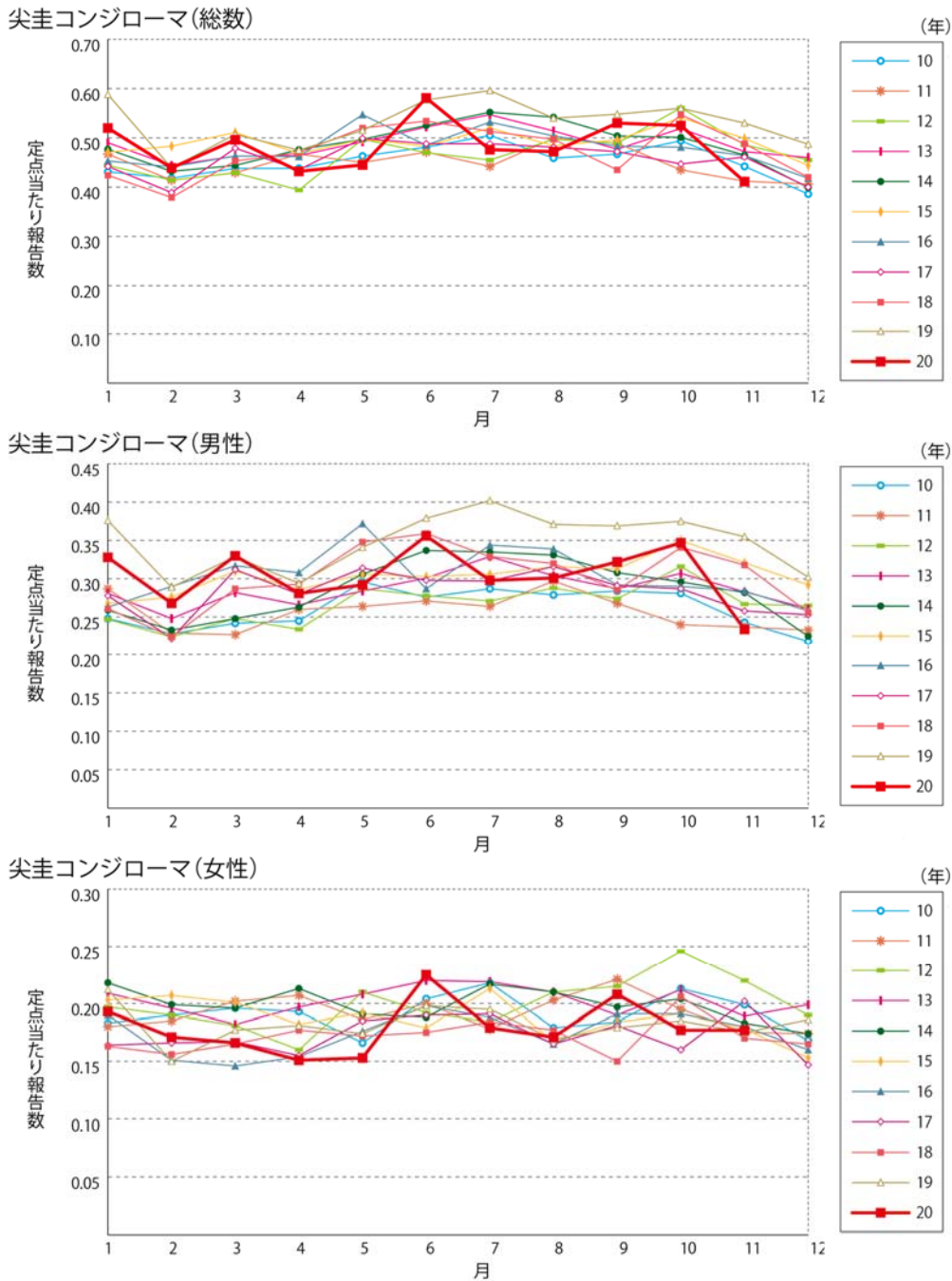
472 図8. 若年層における尖圭コンジローマの年別・月別推移（15-29歳、1999年4月-2020年  
 473 9月）（35）



474

475

476 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)



477

478 イ) 海外の尖圭コンジローマ疫学状況

479 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  
 480 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  
 481 15-19 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 %  
 482 ( RR 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  
 483 0.53-0.89 ) 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  
 484 0.37-0.75 )、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。

485 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  
486 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、  
487 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 = -3.9;  
488 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 歳の  
489 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い年  
490 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)。

491 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  
492 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、オーストラリア、オーストラ  
493 リアでは、男女ともに予防接種が推奨されている。

494 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  
495 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 %、  
496 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  
497 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、  
498 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  
499 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  
500 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  
501 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)。

502 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  
503 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  
504 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  
505 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  
506 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  
507 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  
508 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)。

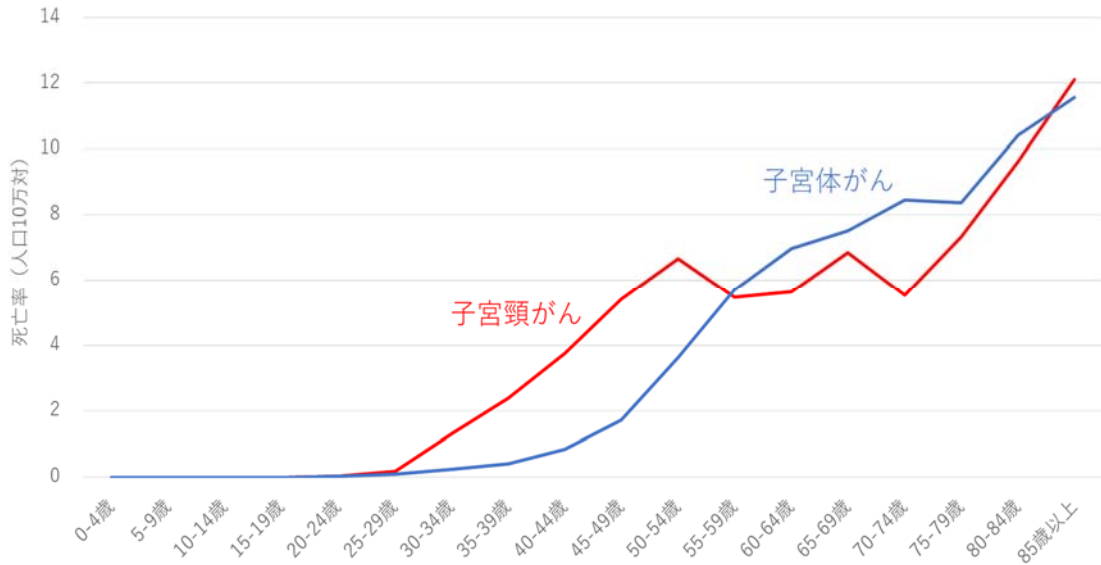
509 2006-2015 年にノルウェーとデンマークに居住する 12-35 歳の男女の生殖器疣贅発生率  
510 と 4 価 HPV ワクチン接種に関して検討された。ノルウェーとデンマーク合わせて 20 万人  
511 以上の生殖器疣贅症例が見つかり、71 万人以上の女性が研究期間中に少なくとも 1 回の 4  
512 価 HPV ワクチンの接種を受けた。2015 年のノルウェーとデンマークの 4 価 HPV ワクチン  
513 接種率は、12-35 歳の女性でそれぞれ 24 % と 70 % であった。ノルウェーとデンマークの  
514 生殖器疣贅の発生率は、2009-2015 年にかけて、女性ではそれぞれ 4.8 % ( 95%CI: 4.3-5.3 )  
515 と 18.0 % ( 95%CI: 17.5-18.6 )、男性では 1.9 % ( 95%CI: 1.4-2.4 ) と 10.7 % ( 95%  
516 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 ワクチン接  
517 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であ  
518 った(42)。

519

520 ② 死亡者数

521 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：  
 522 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 )  
 523 (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 )。  
 524

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



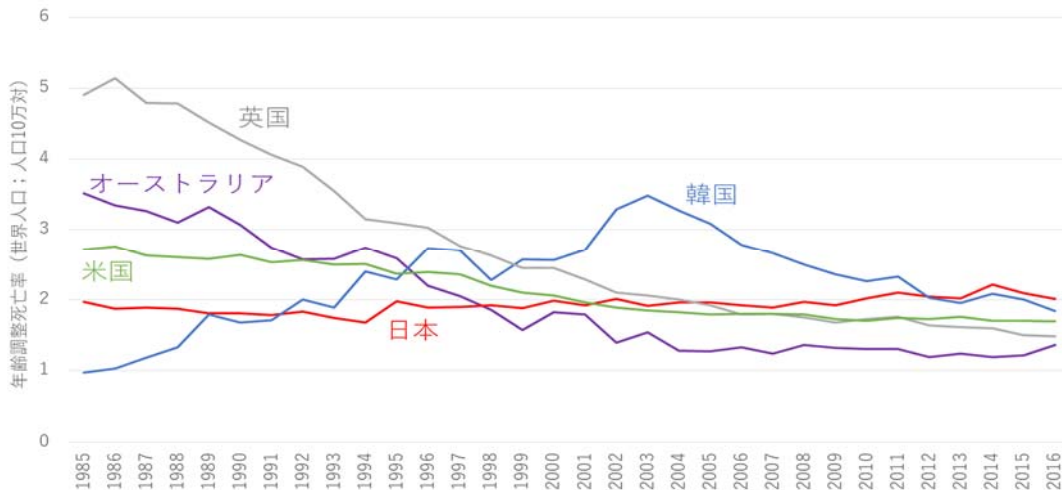
526

527 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  
 528 率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  
 529 亡率が微増しており、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  
 530 がん死亡率の増加は、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  
 531 する傾向がある ( 図 12 )。  
 532

532

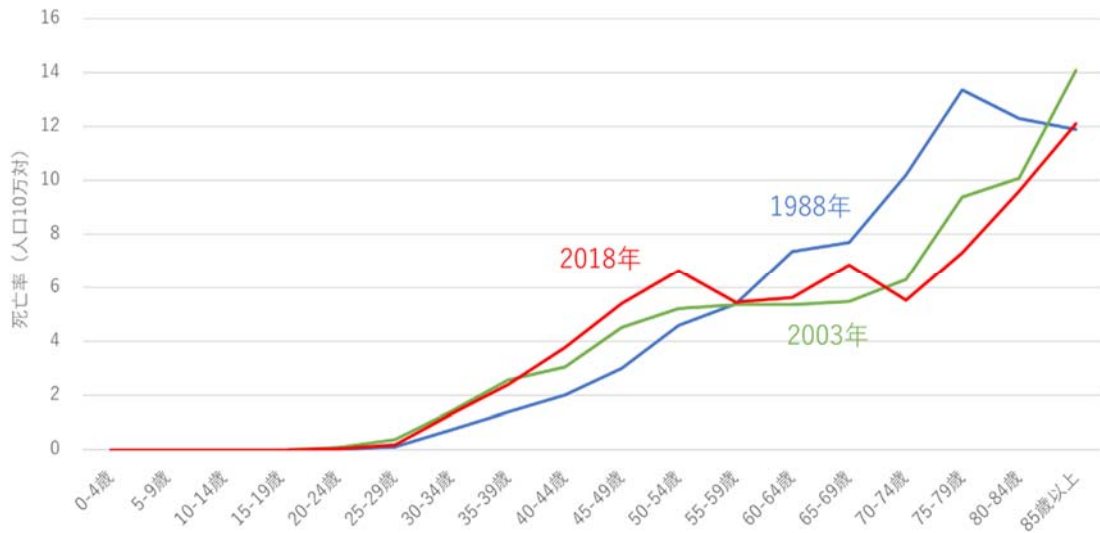
533 図 11. 子宮頸がん年齢調整死亡率年次推移の国際比較(44)

534



543

544 図 12. 子宮頸がん年齢階級別死亡率の推移(43)



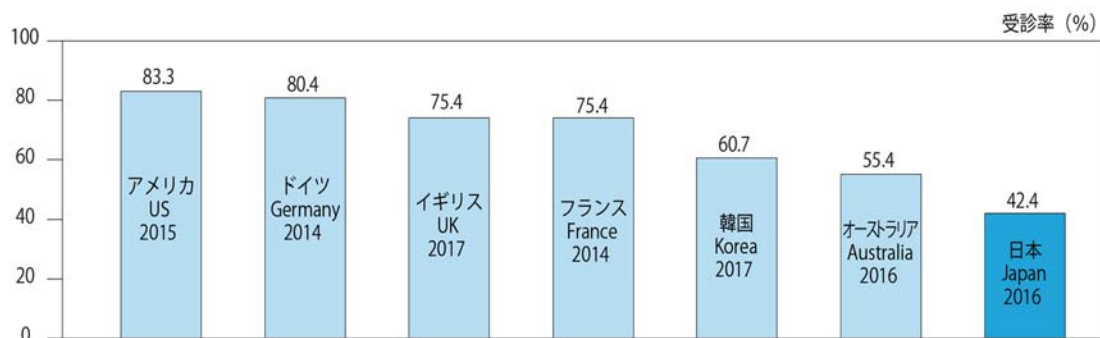
545

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り  
 548 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  
 550 検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  
 551 40 % 程度にとどまり、欧米諸国や韓国と比較して低い (図 13)。

552

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

554



555

556

557 ③ HPV 遺伝子型の分布

558

559 1) HPV の疫学

560

561 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

562 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, 68,  
 563 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 価  
 564 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 %の肛門  
 565 がん、64 %の膣がん、51 %の外陰部がん、36 %の陰茎がんおよび 63 %の口腔咽頭がん  
 566 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)。  
 567 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  
 568 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,  
 569 18, 31, 33, 45, 52, 58 である。

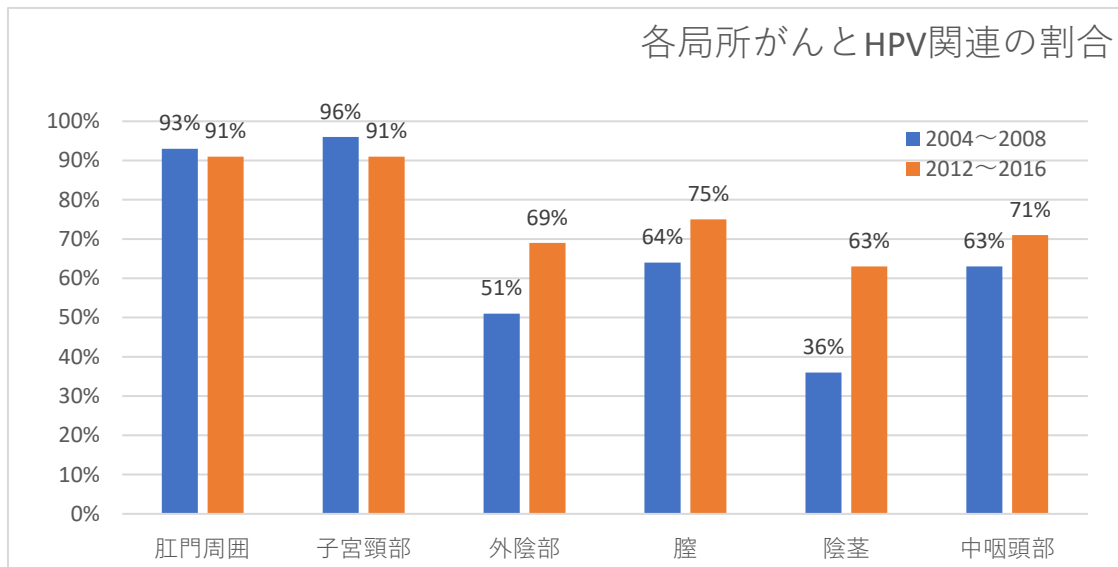
表 1. HPV の遺伝子型と疾患の関係 (49, 51)

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)

571 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  
 572 96 %、中咽頭部 63 %、陰茎 36 %、膣 64 %、外陰部 51 %であり、2012-2016 年では  
 573 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  
 574 した (図 14)。

575

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



577

578

579 **2) 世界における HPV の分布**

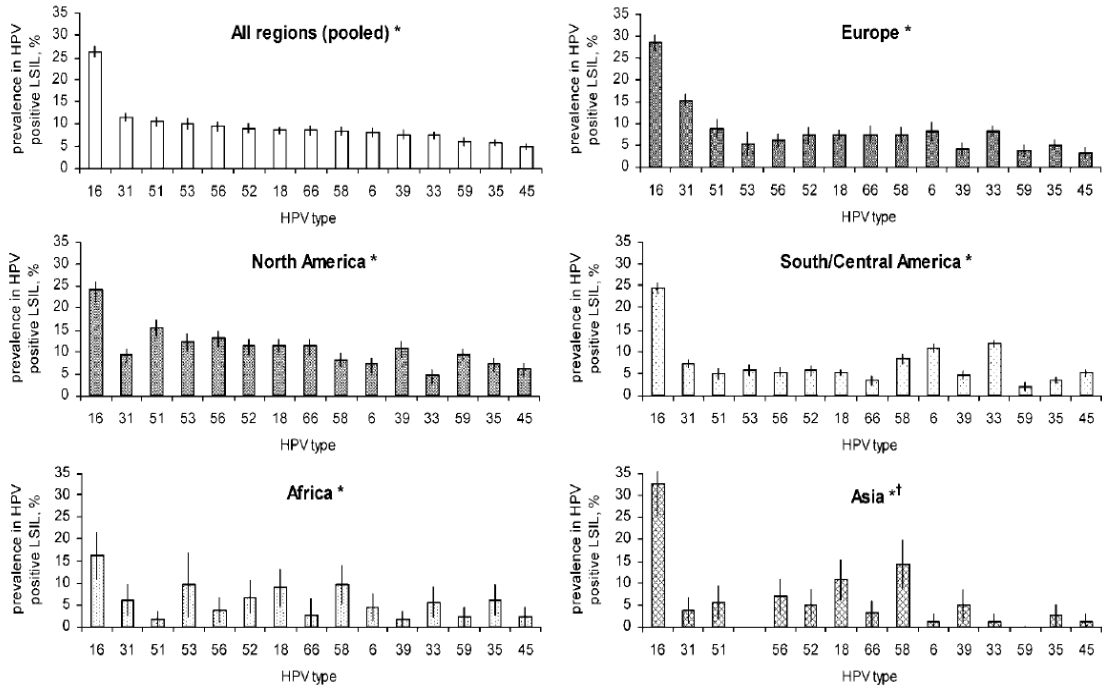
580 **(ア) 軽度扁平上皮内病変に関連した HPV 遺伝子型の分布**

581 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 586 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 % ) 589 で、HPV31 ( 11.5 % )、HPV51 ( 10.6 % )、HPV53 ( 10.2 % ) が続いた (54)。

590 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  
 591 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  
 592 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  
 593 方が軽度扁平上皮内病変より HPV16 で 2 倍、HPV18 で 1.5 倍高く、これらの高リスク型  
 594 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  
 595 型 ) よりも進行して発見されることが多い (図 15)。

596

597 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)



598

599

600 (イ) 浸潤子宮頸がんにおける HPV 遺伝子型の分布

601 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、致死率 8.9/10 万人であり、  
 602 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  
 603 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  
 604 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  
 605 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  
 606 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  
 607 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  
 608 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、アフ  
 609 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  
 610 あった(58)。

611

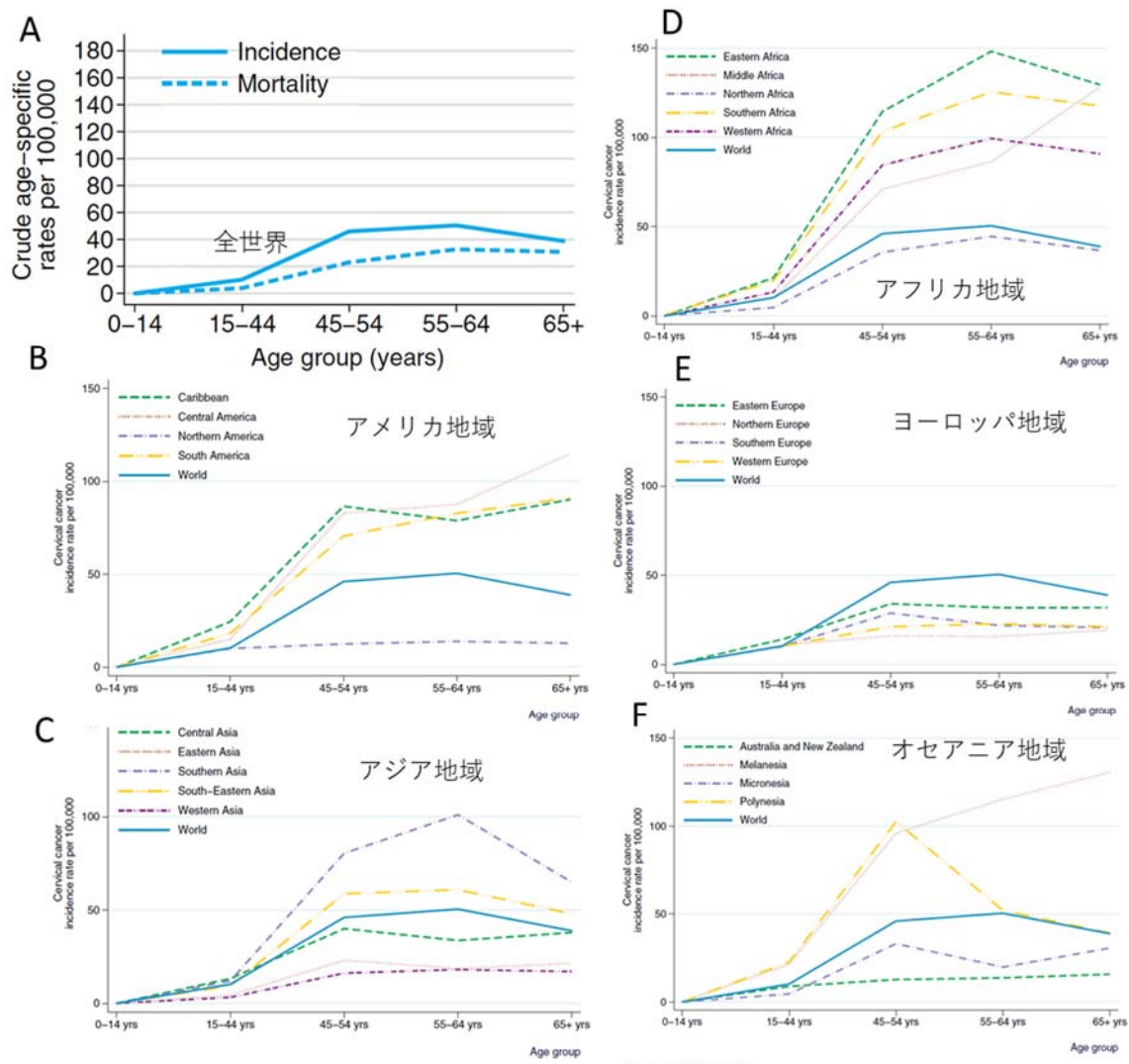
612

613

614

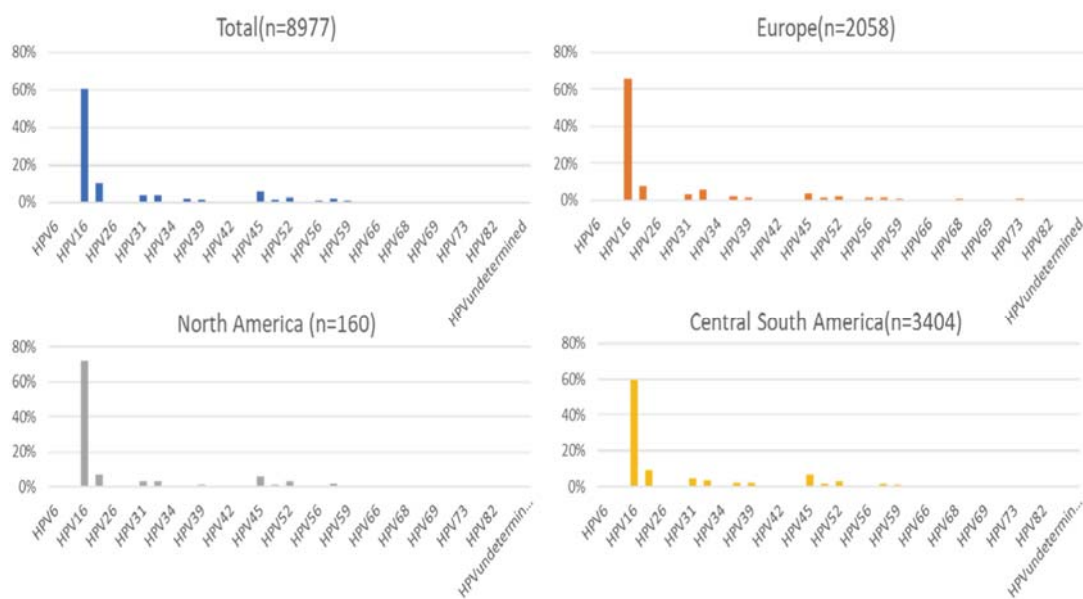


615 図 16. 世界および各地域における子宮頸がん発生率 (55)



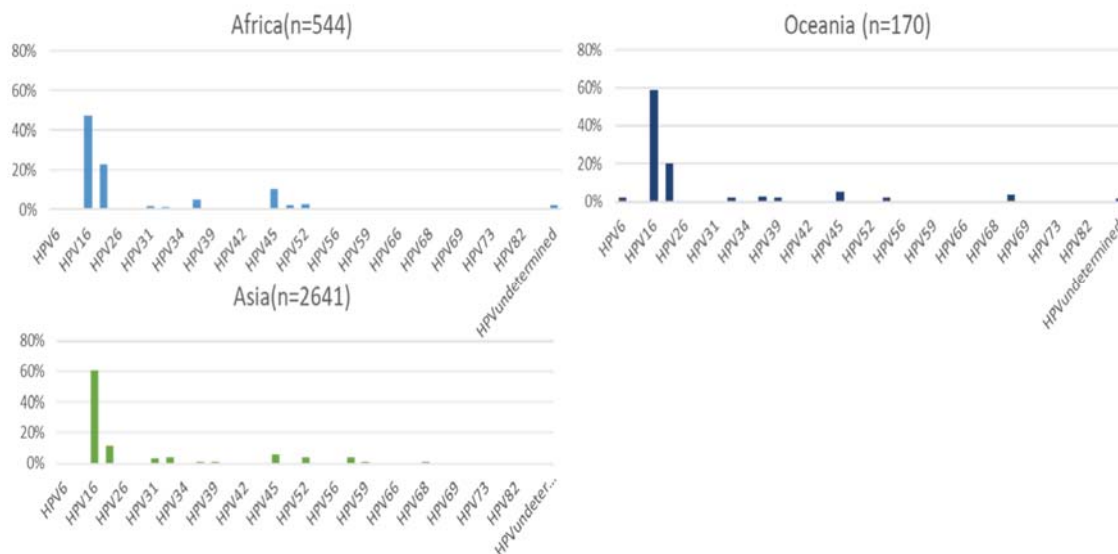
616

617 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)



618

619



620

621

622 (ウ) 日本での HPV 型分布

623 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  
 624 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  
 625 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  
 626 診正常女性では上位から HPV52（12.0%）、HPV51（8.4%）、HPV35（8.1%）で  
 627 あり、子宮頸がん患者では上位から HPV16（42.4%）、HPV33（9.0%）、HPV58  
 628 （8.0%）、HPV18（7.7%）、HPV52（7.1%）であった。

629 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  
 630 子を標的とした 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  
 631 レードごとに、細胞診正常女性（1,517人）、CIN1（318人）、CIN2/3（307人）、浸  
 632 潤がん（140人）が解析されている。浸潤がん検出される HPV 型は頻度の高い順に、  
 633 HPV16（40.5%）、HPV18（24.4%）、HPV52（8.4%）、HPV58（3.1%）、HPV33  
 634 （3.1%）であった。また CIN2/3 では、HPV16（24.1%）、HPV52（17.5%）、HPV58  
 635 （10.6%）、HPV18（6.9%）、HPV51（6.5%）、HPV31（4.5%）、CIN1 では、  
 636 HPV51（12.5%）、HPV52（11.4%）、HPV16（9.6%）、HPV56（8.9%）、HPV18  
 637 （6.8%）、HPV58（6.8%）、であった。

638 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%）、  
 639 HPV51（11.7%）、HPV52（9.4%）、HPV58（7.0%）、HPV56（5.8%）、HPV18  
 640 （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%  
 641 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、  
 642 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  
 643 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

644 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  
645 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  
646 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  
647 が減少する傾向が示されている(61)。

648 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  
649 女性の子宮頸部病変（647人）を解析している(62)。浸潤がんで検出されるHPV型は頻  
650 度の高い順に、HPV16（47.7%）、HPV18（23.5%）、HPV52（8.7%）、HPV58（5.4%）、  
651 HPV33（2.7%）であった。またCIN2では、HPV16（29.3%）、HPV52（27.4%）、  
652 HPV58（22.0%）、HPV31（9.8%）、HPV51（9.8%）、CIN3では、HPV16（44.9%）、  
653 HPV52（26.0%）、HPV58（17.4%）、HPV31（12.6%）、HPV33（4.5%）であ  
654 った。

655 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  
656 近の報告では、浸潤がんで単独感染（single infection）で検出されるHPV型は頻度の高  
657 い順に、HPV16（48.7%）、HPV18（16.7%）、HPV52（11.8%）、HPV58（3.9%）、  
658 HPV31（4.9%）であった(63)。またCIN3では、HPV16（39.6%）、HPV52（13.9%）、  
659 HPV58（13.0%）、HPV51（6.5%）、HPV31（6.1%）であった。

660 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  
661 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  
662 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  
663 と、81.0%(60)、90.7%(62)、88.3%(63)であった。

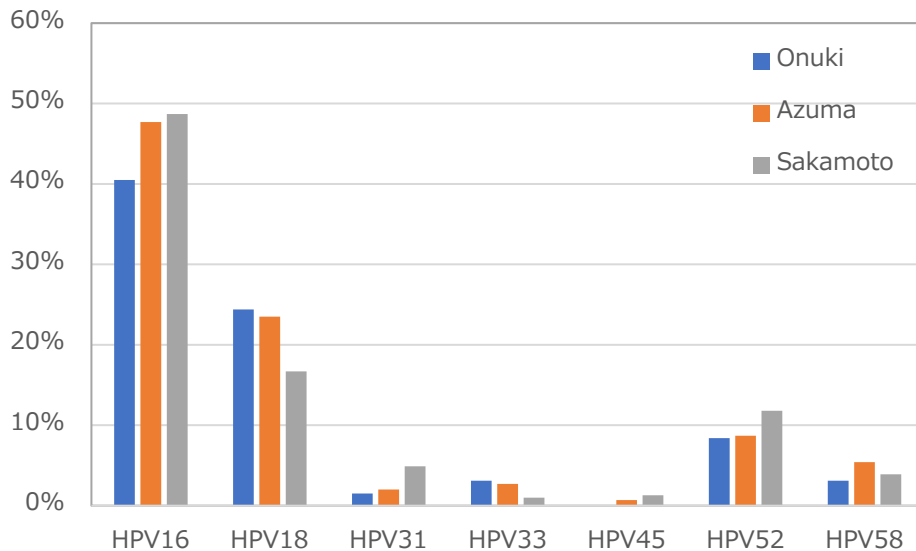
664 HPVワクチンの効果は、まず最初に前がん病変の減少として現れることから、前がん病  
665 変（CIN2/3、AIS）におけるHPV型分布を把握することは重要である。幾つかの報告  
666 (62-64)から、日本人女性のCIN3でのHPV型分布を、図19にまとめた。坂本らの報告で  
667 はCIN3でのHPV16,18の割合は45.3%、HPV16,18,31,33,45,52,58の割合は80.9%であ  
668 った(63)。一方、鳥居らは、複合感染例の寄与割合を単独感染例でのHPV型分布比で補正  
669 することで、CIN2/3でのHPV16,18の割合として50.6%、HPV16,18,31,33,45,52,58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

671 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、  
672 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  
673 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  
674 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。  
675 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%  
676 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  
677 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  
678 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  
679 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

680 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。

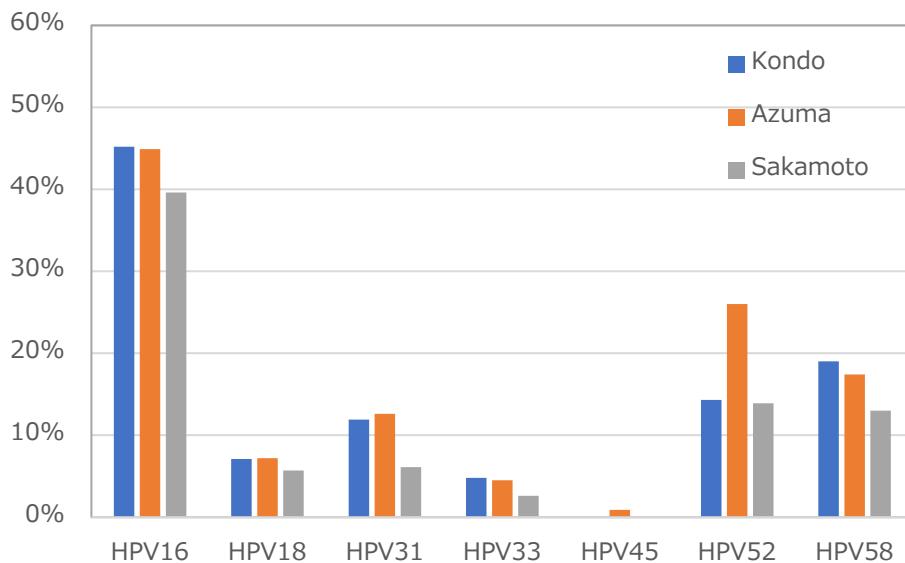
681

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



683

684 図 19. 日本人女性の CIN3 での HPV 型分布(62-64)



685

686

#### 687 ④ HPV16 に対する抗体保有状況

688 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  
689 府県／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  
690 に基づく事業である。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  
691 について調査が行われている。

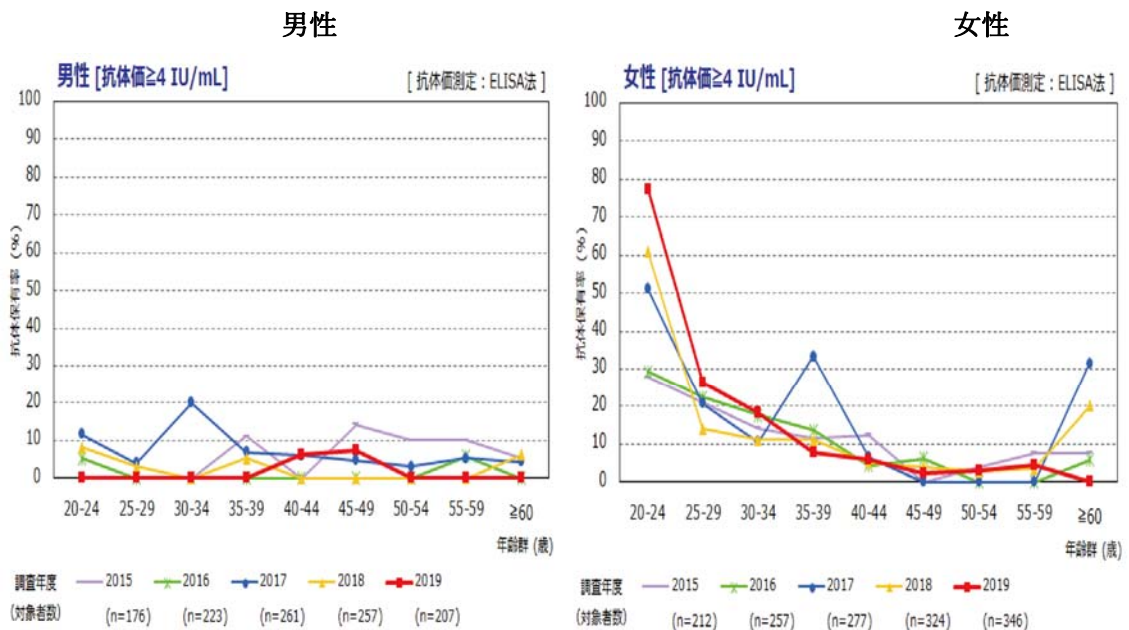
692 HPV については、2013 年度の HPV ワクチン定期接種化に伴い、2014 年度から調査疾  
 693 病に導入された。調査実施自治体は千葉県(2014 年度-現在)、東京都 (2014 年度-現在)、佐  
 694 賀県 (2014 年度)、大阪府(2015 年度-現在)であり、毎年度 20 歳以上 (371-581 人/年)  
 695 を対象に、国立感染症研究所で作成した HPV16 ウイルス様粒子を用いた ELISA 法で抗  
 696 体価の測定が実施されている。

697 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ん  
 698 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  
 699 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、  
 700 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  
 701 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  
 702 年度 51.2 %、2018 年度 61.1 %、2019 年度調査では 77.5 %まで上昇した。

703

704 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  
 705 年度比較)感染症流行予測調査(67)

706



流行予測2019

707

708

## 709 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性

### 710 (1) 接種の目的

711 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  
712 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、  
713 20-40 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  
714 ら、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、  
715 子宮頸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  
716 ップ・治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  
717 生する病変は、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、  
718 このよう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  
719 ことが期待される。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  
720 性交渉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  
721 がんの発症まで通常 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  
722 頸がん患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  
723 る。従っ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  
724 種率を維持することが求められる。

725

### 726 (2) 使用可能な製剤

727 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、  
728 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  
729 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  
730 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。  
731 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  
732 い。

733 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  
734 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  
735 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  $\mu$ g、  
736 HPV18 VLP 20  $\mu$ g、及びアジュバントとしてモノフォスホリルリピッド A 50  $\mu$ g 及び  
737 水酸化アルミニウム 500  $\mu$ g を含む。モノフォスホリルリピッド A は、サルモネラ菌細  
738 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 歳以上の女性  
739 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頸が  
740 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。

741 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  
742 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  
743 を有効成分としている。1 回接種量 ( 0.5 mL ) 中に、HPV6 VLP 20  $\mu$ g、HPV11 VLP 40  
744  $\mu$ g、HPV16 VLP 40  $\mu$ g、HPV18 VLP 20  $\mu$ g、及びアジュバントとしてアルミニウムヒド

745 ロキシホスフェイト硫酸塩 225  $\mu\text{g}$  を含む。9 歳以上の女性が接種対象で、0, 2, 6 か月の 3  
746 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,  
747 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  
748 月に、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  
749 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  
750 適応として追加承認された。

751 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  
752 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  
753 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 )  
754 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  
755 製して、有効成分としている。1 回接種量 ( 0.5 mL ) 中に、HPV6 VLP 30  $\mu\text{g}$ 、HPV11 VLP  
756 40  $\mu\text{g}$ 、HPV16 VLP 60  $\mu\text{g}$ 、HPV18 VLP 40  $\mu\text{g}$ 、HPV31 VLP 20  $\mu\text{g}$ 、HPV33 VLP 20  $\mu\text{g}$ 、  
757 HPV45 VLP 20  $\mu\text{g}$ 、HPV52 VLP 20  $\mu\text{g}$ 、HPV58 VLP 20  $\mu\text{g}$ 、及びアジュバントとして  
758 アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 500  $\mu\text{g}$  を含む。9 歳以上の女性が接種対象で、  
759 0, 2, 6 か月の 3 回、筋肉内接種する。HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 感染に起因する子  
760 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、尖圭コ  
761 ンジローマを予防する。

762 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  
763 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)。

764

### 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  
775 防効果 ( 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  
776 度 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  
777 に含めると、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  
778 度 0.46 ) 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  
779 染女性 ( 18-25 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、  
780 接種後 6、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

781 差がなかったことから(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  
782 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		
<b>HPV16/18未感染女性 (15-26歳)</b>						
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
<b>HPV既感染者を含む女性 (15-26歳)</b>						
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
<b>10-14歳</b>				
HPV16	100	393	53.4 (47.4-60.1)	393
HPV18	100	395	26.3 (23.6-29.4)	395
<b>15-25歳</b>				
HPV16	100	142	32.4 (26.3-39.9)	123
HPV18	99.2	142	14.1 (11.8-17.0)	126
<b>26-45歳</b>				
HPV16	99.2	172	11.2 (9.1-13.8)	120
HPV18	93.7	172	5.1 (4.3-6.1)	133
<b>46-55歳</b>				
HPV16	96.3	156	5.3 (4.2-6.6)	103
HPV18	83.8	156	3.1 (2.5-3.7)	109
<b>*自然感染時との比較</b>				

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な  
 814 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。これらの成績から、  
 819 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発生  
 820 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 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 ( 15-26  
850 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)に基づいている  
851 (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とが推  
852 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る(79)。  
853 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 価ま  
854 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 回接種で抗体  
855 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)。初回接種  
856 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生応  
857 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	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 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  
869 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  
870 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  
871 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、  
872 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  
873 ( 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  
874 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  
875 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  
876 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 人年  
877 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  
878 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  
879 クチン接種群で 10,000 人年あたり 0.5 人、4 価 HPV ワクチン接種群で 18.1 人となり、  
880 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  
881 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 %  
882 ( 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  
883 95.1-97.9 ) の防御効果が認められた。

884 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  
885 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  
886 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  
887 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  
888 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  
889 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  
890 いても、有意な差は認められなかった (表 5)。

891 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  
892 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)。  
893 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  
894 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  
895 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  
896 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,  
897 33, 45, 52, 58 に対する抗体陽転 ( seroconversion ) を示した。

898 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  
899 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  
900 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  
901 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  
 904 か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  
 905 種者が、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  
 906 種から約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  
 907 マは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  
 908 性で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  
 909 チ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、陰疾患における9価 HPV ワクチンの効果(89)

	9価ワクチン		4価ワクチン		リスクの低減(95%信頼区間)
	n/N	症例/10,000人年	n/N	症例/10,000人年	
<b>HPV持続感染(6ヶ月)</b>					
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)
<b>HPV持続感染(12ヶ月)</b>					
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)
<b>子宮頸部、外陰部、陰疾患(全てのグレード)</b>					
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)
<b>低度</b>					
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)
<b>高度</b>					
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)
<b>子宮頸部疾患(全てのグレード)</b>					
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)
<b>CI N 1</b>					
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)
<b>高度(CI N 2, CI N 3, 上皮内腺がん, 子宮頸がん)</b>					
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)
<b>CI N 2</b>					
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)
<b>CI N 3, 上皮内腺がん, 子宮頸がん</b>					
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)
<b>外陰部、陰疾患(全てのグレード)</b>					
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)
<b>低度</b>					
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)
<b>コンジローマ</b>					
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)
<b>VIN 1 またはVAIN 1</b>					
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)
<b>高度</b>					
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)
<b>VIN 2/3, 外陰部がん</b>					
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
<b>VAIN 2/3, 陰がん</b>					
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)
<b>子宮頸部細胞診異常</b>					
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)
<b>ASO-US</b>					
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)
<b>LSIL</b>					
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)
<b>HSILまたはそれ以上</b>					
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)	..
			値はワクチン接種から36ヶ月後のGMT(mMU/mL) (95%信頼区間)

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)
			値は3回目のワクチン接種から4週間後のGMT(mMU/mL) (95%信頼区間)

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 と較べて 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  
 927 れなかった。

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  
 933 対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

936

値は 3 回目のワクチン接種から 4 週間後の GMT(mMU/mL)

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  
 943 上病変の発生）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  
 944 (37)。

945 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  
 946 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  
 947 齢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  
 948 は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、  
 949 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  
 950 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  
 951 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  
 952 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  
 953 られる。

954 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 %  
 955 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  
 956 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  
 957 性の接種を介した集団免疫の成立が示唆される。

958 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、  
 959 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  
 960 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  
 961 変の予防に重要であることが示唆される。

962

963 **表 9. HPV ワクチン導入による HPV 感染の予防効果(37)**

964 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)

965

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)

966

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)

967

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、

968

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)



969

970 **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)

971 (注) 4 価 HPV ワクチン、接種は女性のみ

972 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  
973 ツ、ニュージーランド、英国、オランダでの 18 スタディ

974 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 )

975

976 **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)

977 (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

978 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)

979

980 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  
981 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  
982 ( 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  
983 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  
984 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 )  
985 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  
986 た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  
987 未満の場合 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  
988 女子に 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。

989

990 **2) 国内でのインパクト**

991 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  
 992 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  
 993 に換算して、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  
 994 が認められている。

995 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  
 996 接種による 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  
 997 ワクチンの接種者（1,355 人）で 0.2 %、非接種者（459 人）で 2.2 %を示し、89.8 %  
 998 の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  
 999 （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 %  
 1000 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  
 1001 感染の予防効果として 93.9 %が示されている。

1002 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  
 1003 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  
 1004 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  
 1005 ている。

1006 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  
 1007 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  
 1008 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 %  
 1009 の予防効果が示された。

1010 今野らの報告では、全国 16 日本対がん協会提携団体からの子宮頸がん検診データ（20-29  
 1011 歳、22,743 人）を用いて、HSIL 以上の細胞診以上に対する 69.4 %の予防効果が示され  
 1012 ている(99)。他の報告と比べて予防効果が低いのは、対象年齢が幅広く、ワクチン接種年齢  
 1013 が高い群が含まれる（すでに HPV16,18 感染しており、ワクチン効果が低い）ためと考  
 1014 えられる。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）の検診  
 1015 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 以上に対  
 1016 して 91 %の予防効果が報告されている(100)。

1017

1018 **表 12. 国内における HPV ワクチンの有効性評価（96-99）**

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)
HSIL 以上	69.4 % (17.4-88.7)	20-29 歳、22,743 人 全国 16 日本対がん協会提携団体	(99)

1019 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  
1020 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  
1021 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  
1022 められている。

1023 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  
1024 ( 1984-1994 年生まれ、49 人 ) での 36.7 %から、ワクチン導入後の群 ( 1989-1999 年  
1025 生まれ、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  
1026 歳女性のワクチン接種率が 68.2 % ( 2,511/3,684 人 ) と高いことが、顕著なワクチン効  
1027 果に寄与していると考えられる。

1028 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  
1029 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 %  
1030 ( 0/7,872 人 )、1994-1996 年生まれで 79 % ( 5,837/7389 人 ) であり、細胞診異常  
1031 ( 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。  
1032 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。

1033 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  
1034 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  
1035 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  
1036 ( 1994-1995 年生まれ、3,291 人 ) の 3.01 %に有意に低下していた。

1037 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  
1038 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  
1039 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、  
1040 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、  
1041 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  
1042 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  
1043 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  
1044 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  
1045 のキャッチアップ接種の有効性を示すものと考えられる。

1046 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)。  
1047 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  
1048 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  
1049 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  
1050 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  
1051 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。

1052

1053 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)

1054

1055 (4) 安全性の観点

1056 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  
1057 た。

1058 ① 接種部位の症状

1059 1) 9 価 HPV ワクチンに関する臨床試験結果

1060 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、  
1061 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  
1062 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、  
1063 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  
1064 0-6 %、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,  
1065 106-113)。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  
1066 接種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,  
1067 106, 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  
1068 男児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  
1069 人用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  
1070 比較した研究では、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  
1071 た者が多かった(111) ( 同時接種 ; 14.4 %、単独接種 ; 9.4 % )。9 価 HPV ワクチンと 4  
1072 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較し  
1073 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  
1074 多かった (115) (同時接種 ; 40.6 %、単独接種 ; 31.1 %)。

1075 2) 米国における 9 価 HPV ワクチン承認後の有害事象報告

1076 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  
1077 制度 (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS ) に登録された、9 価 HPV ワクチ  
1078 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 ;

1079 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  
1080 た(116)。米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)  
1081 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  
1082 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  
1083 (117)。

1084

## 1085 ② 全身症状

### 1086 1) 9価HPVワクチンに関する臨床試験結果

1087 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  
1088 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  
1089 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,  
1090 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  
1091 で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%)、  
1092 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, 106-113)。  
1093 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断した  
1094 症例(致死・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%であり、  
1095 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,  
1096 106-113)。

1097 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  
1098 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  
1099 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)、  
1100 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)  
1101 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つ  
1102 た(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  
1103 チンの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  
1104 種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  
1105 完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)。

1106 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  
1107 (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  
1108 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  
1109 (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  
1110 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  
1111 験において、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  
1112 児の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  
1113 験において、全身症状の内容と頻度は2群で同様であった(106)。

1114 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

1115 ( 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 )  
1116 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  
1117 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  
1118 異常 ( 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  
1119 状は報告頻度が低く ( 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  
1120 床試験 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  
1121 人ずつが複合性局所疼痛症候群 ( Complex Regional Pain Syndrome: CRPS ) と診断され、  
1122 い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  
1123 頻脈症候群 ( Postural orthostatic tachycardia syndrome: POTS ) と診断された。このうち  
1124 1 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  
1125 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  
1126 チン接種と CRPS および POTS との関連は示唆されなかった(106)。

1127 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  
1128 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  
1129 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  
1130 発症後の接種で再び失神した者はいなかった。

1131

## 1132 2) 米国における 9 価 HPV ワクチン承認後の有害事象報告

1133 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  
1134 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 % )、  
1135 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  
1136 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  
1137 高かった(117)。

1138

## 1139 3) 2 価および 4 価 HPV ワクチンの安全性

1140 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  
1141 関する無作為化試験のシステマティックレビューにおいて、26 の研究が検討された(119)。  
1142 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  
1143 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  
1144 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  
1145 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 : 0.85-1.98 )  
1146 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。

1147 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  
1148 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  
1149 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 %  
1150 信頼区間 : 0.69-1.56 ) (120)。

1151 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  
1152 調査が行われ、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)。  
1153 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  
1154 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  
1155 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  
1156 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  
1157 ワクチン被接種者と未接種者で同様であった(122)。

1158 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)、筋委縮性側  
1159 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  
1160 疫反応や機能性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  
1161 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、機能性身体症  
1162 状と整理された ([https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei\\_284075.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_284075.html))。

1163

### 1164 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

#### 1165 1) 世界保健機関(131)

1166 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。  
1167 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  
1168 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  
1169 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  
1170 を国家の予防接種計画に含めることを推奨する。

1171

#### 1172 2) 米国疾病予防管理センター(132)

1173 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  
1174 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。  
1175 起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  
1176 痛、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  
1177 られやすい症状であり、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、  
1178 接種後15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、  
1179 HPVワクチンは優れた安全性を示している。

1180

#### 1181 3) 欧州疾病予防管理センター(133)

1182 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  
1183 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  
1184 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  
1185 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)。

1186 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				
			症例 9-15 歳・男女 対照 16-26 歳・女	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
V	ランダム化非盲検試験		11-15	男女	1,241	9 価 +MenACWY+Tdap	621	(106,111,118, 135)	
							症例 同時接種 <sup>a</sup> 対照 単独接種 <sup>a</sup>		620
									9 価
VI	ランダム化 2 重盲検試験 <sup>b</sup>		12-26	女	924	9 価 生理食塩水	618	(106,112-113, 118, 135)	
							症例 9 価 対照 生理食塩水		306
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 <sup>c</sup> 対照 単独接種 <sup>c</sup>	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 4価	300 300	(90, 106, 118, 135)
	症例							
	対照							
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 4価	249 251	(113-114)
	症例							
	対照							

1187 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

1188 (ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ)

1189 †: 研究開始時の人数

1190 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MenACWY、  
1191 Tdapを接種したグループ

1192 b. 対象者は全員、4価HPVワクチンを3回接種後

1193 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  
1194 接種したグループ

1195

1196 表 15. 接種部位の症状

研究	対象者 †	接種部位の症 状あり <sup>a</sup> , n(%)	症状 <sup>b</sup> , n(%)			うち重症例 <sup>c</sup> , n(%)		
			痛み	腫れ	紅斑	痛み	腫れ <sup>d</sup>	紅斑 <sup>d</sup>
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-VIII	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)

- 1197 †: 有害事象を追跡できた対象者数  
 1198 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  
 1199 b: 報告数の多かった症状  
 1200 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  
 1201 d: 重症例(腫れ、紅斑): 5cm以上

1202

1203 表 16. 全身症状

研究	対象者 †	全身症状あり a、n(%)	ワクチン接 種に関連し た全身症状 あり <sup>b</sup> 、n(%)	症状内訳、n(%)						
				頭痛	発熱	嘔気	めまい	疲労感	腹痛	知覚 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)
	4価 (n=248)	100 (40.3)	54 (21.8)	22 (8.9)	7 (2.8)	3 (1.2)		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)
VIII								

1204 †：有害事象を追跡できた対象者数

1205 a：接種後 15 日以内に報告された症状

1206 b：研究者がワクチン接種に関連があると判断した症状

1207

1208 表 17. 重篤な有害事象

研究	対象者 †	重篤な全身症状あり <sup>a</sup> 、 n(%)	ワクチン接種に関連した 重篤な全身症状あり <sup>b</sup> 、 n(%)	死亡例、n(%)	有害事象により接種が 中断した症例 <sup>c</sup> 、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)

1209 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

1210 b: 研究者がワクチン接種に関連があると判断した症状

1211 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

1212

1213

1214 (5) 医療経済学的な観点

1215 9価 HPV ワクチンの費用対効果評価

1216 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  
 1217 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  
 1218 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  
 1219 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  
 1220 る。

1221

1222 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
		検診 50 %+ ワクチン	ICER	接種: 98 万円
結果	181 万円	ン vs 検診 80 %:	単回接種: 124 万円	/QALY
(ICER/QALY)	/QALY	292 万円/QALY	/QALY	9 価接種+キャ
		検診 80 %+ ワクチン	追加接種: 121 万円	ッチアップ vs
		ン vs 検診 50 %+	/QALY	4 価接種: 153 万
		ワクチン: 857 万円		円/QALY
		/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

1223

1224 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  
 1225 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。  
 1226 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  
 1227 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  
 1228 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  
 1229 関連疾患のみを考慮した場合の ICER は 170 万円/QALY である。

1230 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  
 1231 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  
 1232 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  
 1233 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)。

1234 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  
 1235 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  
 1236 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  
 1237 受診率に関してもシナリオ分析によって考慮した。

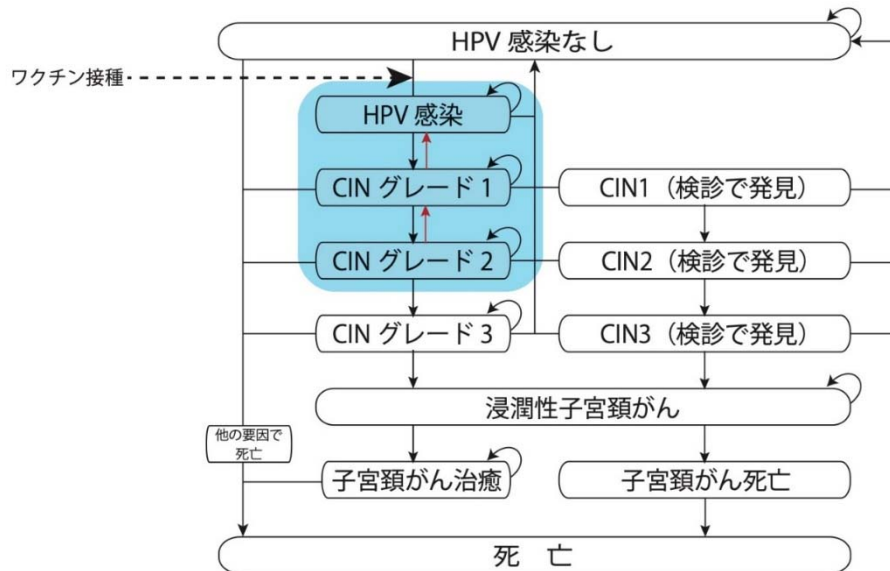
- 1238 1) ワクチン接種を行わない
- 1239 2) 4 価 HPV ワクチンの接種
- 1240 3) 9 価 HPV ワクチンの接種

1241

1242 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  
 1243 部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN1, CIN2, CIN3)、さらに子宮頸がん発  
 1244 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  
 1245 (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。  
 1246 HPV 遺伝子型の分布は、Onuki ら(66)の国内データを用いた。

1247

1248 図 21. HPV 感染から子宮頸がんに至るまでの自然史モデル



1249

1250

1251 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  
 1252 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  
 1253 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  
 1254 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  
 1255 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  
 1256 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  
 1257 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)  
 1258 を 10 年から 30 年まで変動させて分析を行った。

1259 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  
 1260 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  
 1261 社(JAST)のレセプトデータベースの数値を用いた。

1262 効果指標には QALY を用い、1QALY 獲得あたりの増分費用効果比 ICER を算出した。  
 1263 QOL 値のデータは、Murasawa ら (150)の数値を援用した。

1264 将来に発生するコストや QALY を現在の価値に調整する割引 (discount)を適用した。割  
 1265 引率は年率 2%とした。年率 2%で調整すると、10 年後・30 年後・50 年後に発生する 100  
 1266 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。

1267 分析に組み込んだ数値を、以下の表に示す。

1268



1269 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)

1270

1271 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)		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 %

1272 \*HPV16 と低リスク型 HPV の移行確率のみを表示した。

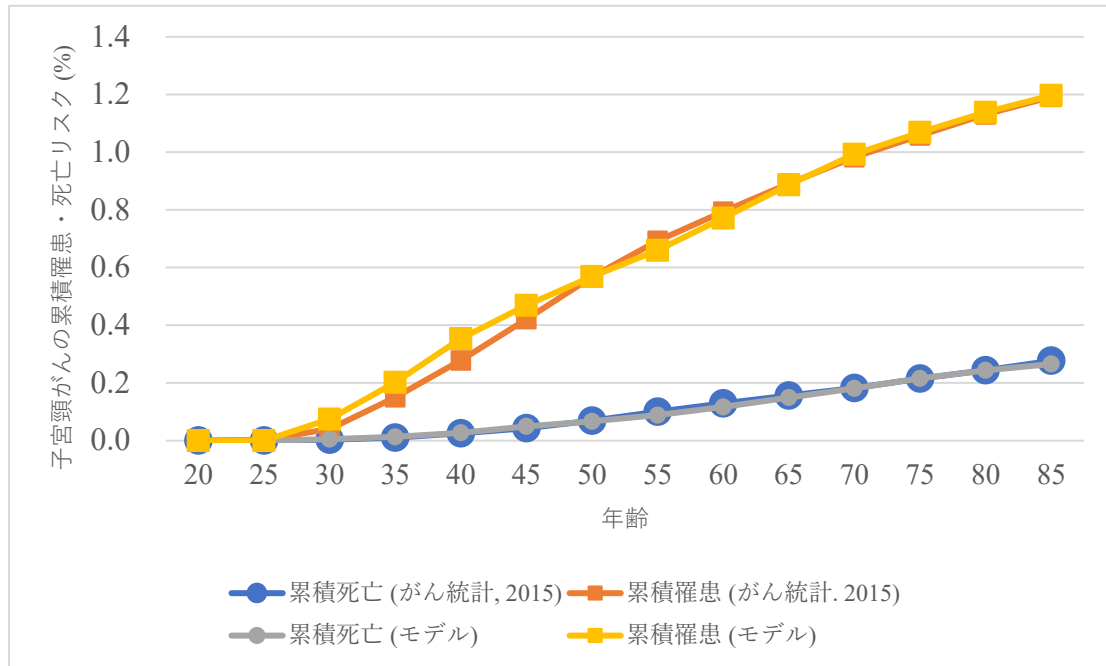
1273

1274 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  
 1275 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  
 1276 整し、モデルに組み込んだ。

1277 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。

1278

1279 図 22. 子宮頸がん評価モデルのバリデーション



1280

1281

1282 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

1283

1284 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  
1285 シミュレーション ( 試行回数 50 万回 )により実施した。

1286 期待費用・期待 QALY とともに、9 価 HPV ワクチン接種>4 価 HPV ワクチン接種>ワク  
1287 チン接種なしの順序となった。

1288 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  
1289 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  
1290 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、  
1291 1QALY 獲得あたりの ICER は 46,189 円÷0.00648=712 万円/QALY となる。

1292 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  
1293 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  
1294 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  
1295 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。

1296 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  
1297 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。

1298

1299 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	<b>7,122,586</b>
9 価 vs なし	68,667	0.0163	-104	-1,098	<b>4,200,111</b>
9 価 vs 4 価	22,477	0.0099	-64	-576	<b>2,278,757</b>

1300 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  
 1301 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  
 1302 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  
 1303 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  
 1304 たしており、価格調整は不要となる。

1305

1306 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 )

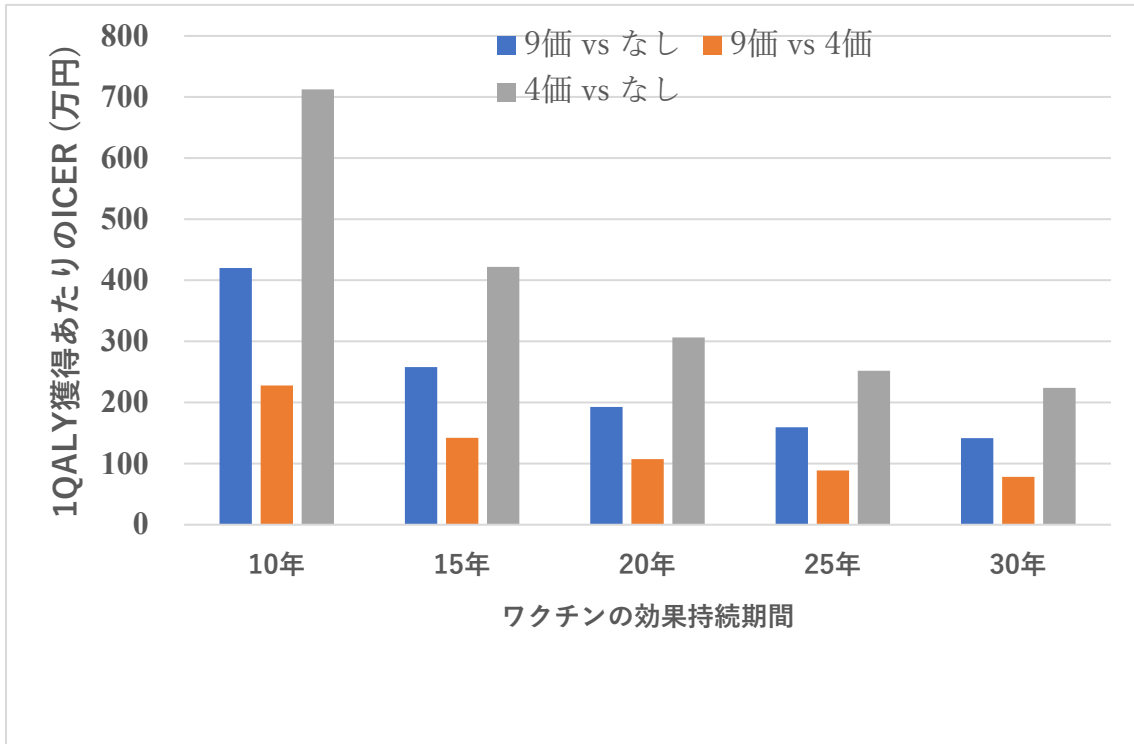
	ICER	基準値 500 万円/QALY		基準値 600 万円/QALY	
		値下げ幅	値下げ割合	値下げ幅	値下げ割合
4 価 HPV ワク チン	7,122,586	13,765	29.1 %	7,280	15.4 %
9 価 HPV ワク チン	4,200,111	(-)	(-)	(-)	(-)

1307

1308 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  
 1309 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  
 1310 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。

1311

1312 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



1313

1314

1315 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  
 1316 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。

1317

1318 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	<b>4,218,937</b>
9 価 vs なし	67,353	0.0261	-168	-1,780	<b>2,579,357</b>
9 価 vs 4 価	21,755	0.0153	-82	-926	<b>1,421,475</b>

1319

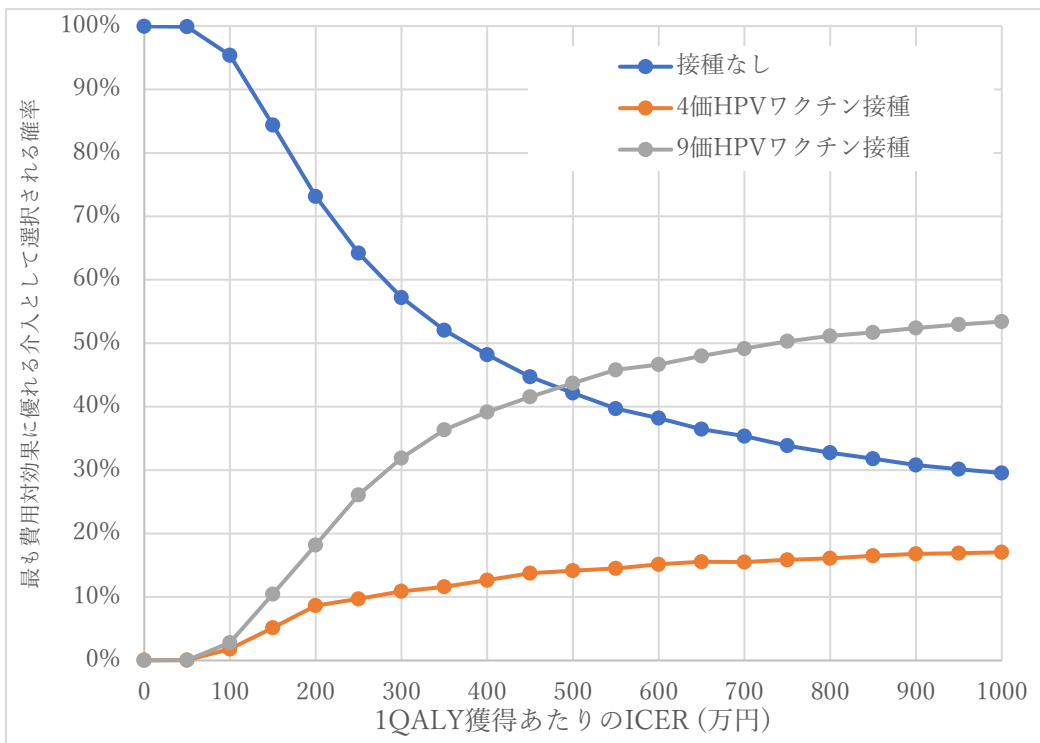
1320 表 25. HPV ワクチンの費用対効果（感度分析・効果持続期間 20 年）

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	<b>3,062,425</b>
9 価 vs なし	66,085	0.0343	-268	-2,548	<b>1,925,315</b>
9 価 vs 4 価	21,042	0.0196	-132	-1,354	<b>1,072,678</b>

1321

1322 200 万回のシミュレーションによる確率感度分析の結果を図 24 に示す。一般的な基準値  
1323 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  
1324 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 )  
1325 であった。

1326 図 24. HPV ワクチンの費用対効果・確率感度分析の結果 (Acceptability Curve)

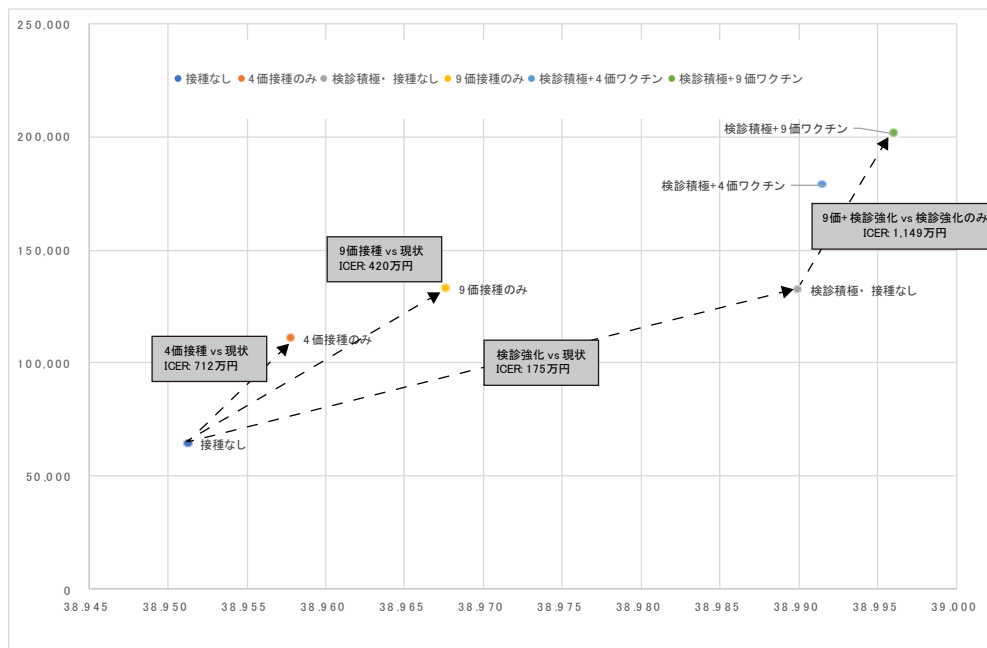


1327

1328 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  
 1329 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・  
 1330 死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。  
 1331 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）  
 1332 を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  
 1333 期間 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  
 1334 /QALY で、4 価 HPV ワクチン・9 価 HPV ワクチンの ICER を下回った。  
 1335 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  
 1336 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  
 1337 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  
 1338 391 万円/QALY で、ほぼ基準値付近の値となった。

1339  
 1340

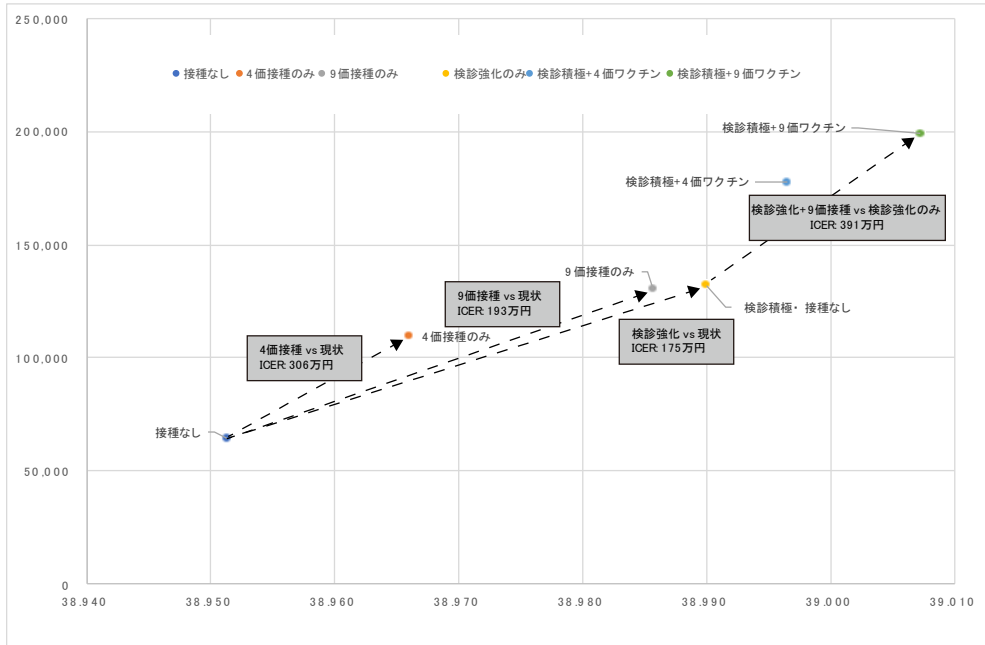
図 25. 検診受診率向上も含めた費用対効果平面(ワクチン効果持続期間 10 年)



1341  
 1342  
 1343  
 1344  
 1345  
 1346  
 1347

1348

1349 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）



1350

1351 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、より精緻な分析

1352

1353

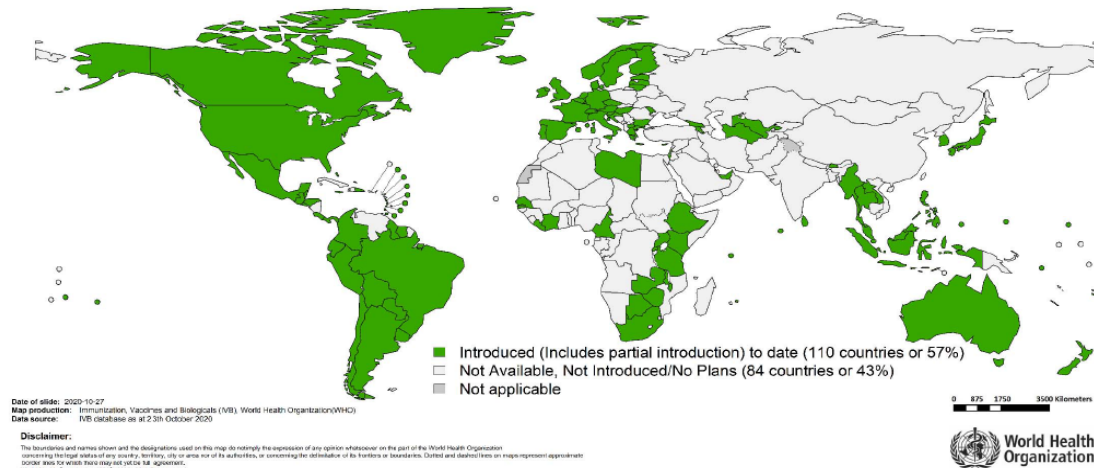
1354

1355

1356 (6) 諸外国の導入状況

1357 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)

### Countries with HPV vaccine in the national immunization programme



1358

1359 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  
1360 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  
1361 全加盟国 ( 194 개국・地域 ) のうち、110 개국 ( 57 % ) で HPV ワクチンが NIP に導  
1362 入されている(152)。

1363 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 )  
1364 28 % , アメリカ地域 ( AMR ) 80 % , 東地中海地域 ( EMR ) 10 % , 欧州地域 ( EUR )  
1365 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)。

1366 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 ) 。  
1367 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。

1368 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  
1369 入されていた(157)。



370 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/](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/>

371

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歳女兒
	Burkina Faso						
	Burundi						
	Cabo Verde		2021		10歳;		2021年1月～ 女兒
	Cameroon		2020		9歳;		2020年～ 女兒
	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～ 女兒
	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
	Eswatini		2021				2021年3月導入予定
	Ethiopia	○	2018		14歳; +6か月後		女兒
	Gabon						

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	
	Mali		2023		10歳;		試験導入 10歳女児対象 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		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		女児	
	Sao Tome and Principe		2020					
	Senegal	○	2018		9歳; +6か月後		9-13歳女児対象	
	Seychelles	○	2014		10, 11歳;		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		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			
	United Republic of Tanzania (the)	○	2018		14歳; +6か月後		14歳女児	
	Zambia	○	2019		14歳			
	Zimbabwe	○	2018		10-11歳;		5,6年生	
<b>AMR</b>								
	Antigua and Barbuda	○	2018		9-13歳; +6か月後		9-13歳男女 2回 14-26歳男女 3回	あり

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
Argentina		○	2011		11歳; +6か月後		2000年以降出生女性 2006年以降出生男性	あり
Bahamas (the)		○	2015		初回接種; +1-2, +6か月後		男女	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 学校で接種するが 必要の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	

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
	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		女兒	
	Peru	○	2015		10歳; +6か月後		女兒 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 女兒	
	Suriname	○	2013		9-13歳; + 6か月後		女兒	
	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) 15歳以上で初回接種 3回接種 (0,1,6か 月)	あり
	Uruguay	○	2013		11歳; +6か月後		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
	Venezuela (Bolivarian Republic of)							
<b>EMR</b>								
	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;		女兒	
	Morocco		2020					

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
	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4四半期～2019年第1四半期に実装 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							
<b>EUR</b>								
	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							
	Belgium	○	2011	2008	12-14歳; +6か月後		フランダース地方：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～
	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価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～

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
	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;		女兒 2018-2019年はキャッチアップ接種	
	Finland	○	2013		10-12歳; (x2);		女兒	
	France	○	2006		* 11-14歳; +6か月後		** 9価HPVワクチン 11-14歳女兒 2回接種 (6～13か月間隔) 15-19歳女兒, 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歳女兒 2回接種 (6か月間隔) 14-19歳女兒, 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 女兒 9-26歳 男女のハイリスク者	
	Hungary	○	2014		12歳; (x2);		7年生女兒 2回接種 学校におけるキャンペーン	
	Iceland	○	2011		12歳; +6か月後		女兒	
	Ireland	○	2010		12歳; +5か月後		12-13歳 (中等学校1年生) 男女 * 2019年からHPV9へ切り替え	*あり 2019年9月～
	Israel	○	2010		13歳; +6か月後		男女	あり
	Italy	○	2009		11歳; +6か月後		男女 MSM 3回接種	あり * 2017年～
	Kazakhstan							
	Kyrgyzstan		2022		11歳		2022年1月～導入予定 女兒	
	Latvia	○	2010		12歳; (x2);		女兒	
	Lithuania	○	2016		11歳; (x2)		11歳女兒 (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		女兒	

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	
	Spain	○	2007		12歳; (x2);		12歳あるいは学校集団接種の地域では6年 生女児	
	Sweden	○	2010		10-12, 11-13歳;		5-6年生女児	* あり 2020年8月～
	Switzerland	○	2006		11-14歳; +6か月後		男女	* 2020年秋～ 導入予定
	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 2019年9月～
	Uzbekistan	○	2019		9歳			

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
<b>SEAR</b>								
	Bangladesh		2022		10歳; +6か月後		2022年3月導入予定 10歳/5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					
<b>WPR</b>								
	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							



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 9-26歳の男女を対象に公費負担	あり
	Niue	○	2019		12歳; + 6month;		男女 14歳未満 2回接種 (6か月間隔)	
	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	女兒 4年生	
	Republic of Korea (the)	○	2016		12歳; +6か月後		女兒	
	Samoa		2020		10歳		2021年3月～	
	Singapore	○	2010		9-26歳 (x3);		女兒	
	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\\_29juin20.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_29juin20.pdf)に基づき追記

\*\*\* \*: 参考資料 Kosen S, Andrijono A, Ocviyanti D, Indriatmi 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

379

380

381


382

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				Non-members (n=21)
WHO Member States (n=107 active; n=3 stopped)				
Andorra (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)	Fiji † (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)	Macau (2013)
Bhutan * (2010)	Georgia (2019)	Mauritius (2016)	St. Vincent and the Grenadines (2017)	Montserrat (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)	Monaco (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.

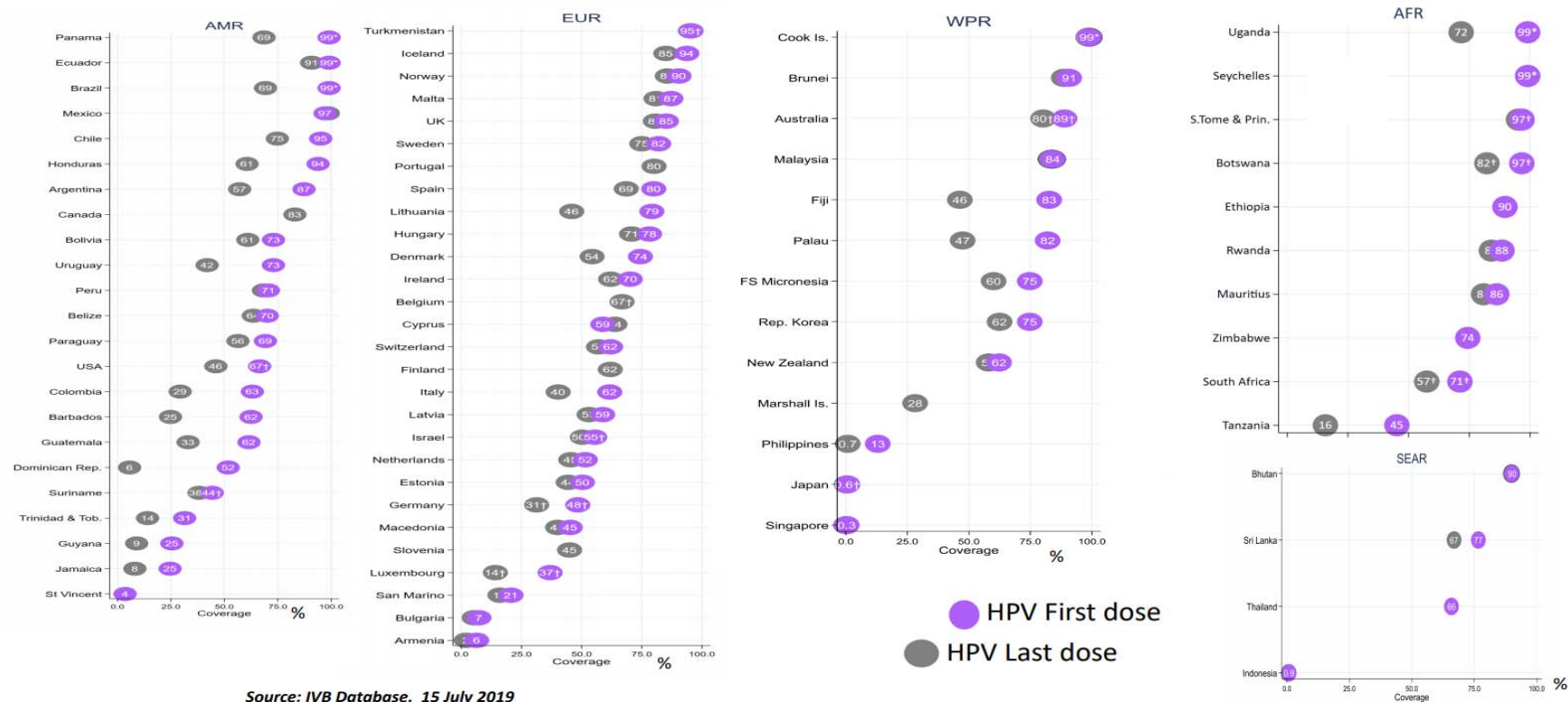


385

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

387 図 28. HPV ワクチン推定接種率、女性 2018 年（WHO 資料）（154）

World Health Organization **ESTIMATES: HPV vaccine PROGRAM COVERAGE, FEMALES, 2018**



388

389

1390 ① 国別の HPV ワクチン導入状況

1391 1) 欧州

1392 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  
1393 National immunization programs; NIP ) に HPV ワクチンが導入された。半数の国々は  
1394 2006-2007 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  
1395 月現在、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  
1396 ンド、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  
1397 ェーデン、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  
1398 によって異なっており、国内の地域によっても異なる場合がある。

1399 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  
1400 ン、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  
1401 種率は 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  
1402 たが、再び徐々に回復してきているところである(159)。

1403 9 価 HPV ワクチンは、2015 年 6 月に European Medicine Agency ( EMA ) により、EU  
1404 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  
1405 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)。

1406

1407 ドイツ

1408 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  
1409 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 歳を対象としている  
1410 (161)。

1411 男児への接種対象拡大は 2018 年 6 月に the Standing Committee on Vaccination  
1412 ( STIKO ) の推奨により開始された(157)。

1413 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 回目を接種し  
1414 た場合は 3 回接種が推奨されている(154)。

1415

1416 フランス

1417 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)、  
1418 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。

1419 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  
1420 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  
1421 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針  
1422 が公表された(164)。

1423 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  
1424 た(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  
1425 状態にある(166)。

1426 イタリア

1427 2008年にNIPに導入され、12歳の女兒を対象に公費負担で接種が開始された。地域ご  
1428 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  
1429 の地域で26歳未満の女性に接種の費用助成が行われた(167)。

1430 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  
1431 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  
1432 率を95%以上としているが、近年低下傾向にある(168)。

1433

1434 英国

1435 NIPは2008年から12-13歳の女兒を対象に開始された。同時に13-18歳の女兒にキャッ  
1436 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。  
1437 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  
1438 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  
1439 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)。

1440

## 1441 2) 北米

1442 米国

1443 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  
1444 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  
1445 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  
1446 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  
1447 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  
1448 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  
1449 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  
1450 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  
1451 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  
1452 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  
1453 ことを推奨している(174)。

1454 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た。  
1455 (175)。

1456

1457 カナダ

1458 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HPV  
1459 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度が異  
1460 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ワクチンの  
1461 みが使用されている。

1462 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)、9  
1463 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接  
1464 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回接種が行われ  
1465 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,  
1466 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  
1467 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  
1468 を推奨している(178)。

1469

### 1470 3) オセアニア

1471 オーストラリア

1472 2007年、12-13歳の女兒を対象に4価HPVワクチンの3回接種がNIPとして公費負担  
1473 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  
1474 プ接種の機会が設けられた。

1475 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  
1476 象が拡大された(180)。

1477 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  
1478 在NIPとしては9価HPVワクチンのみが使用されている(181)。9価HPVワクチンの添  
1479 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  
1480 Group 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  
1481 回接種スケジュール(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  
1482 月未満となった場合は3回目の接種を行う(182,183)。

1483 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  
1484 されている(182)。

1485

1486 ニュージーランド

1487 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  
1488 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  
1489 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)。

1490 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))、15-26  
1491 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)が実  
1492 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施さ  
1493 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の接  
1494 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ワ  
1495 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感染の機会  
1496 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が  
1497 示されている(184)。

1498 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  
1499 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  
1500 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)。

1501

#### 1502 4) アジア

1503 韓国

1504 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、  
1505 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  
1506 より以前に Korea Food and Drug Administration (KFDA)(2013 年に Ministry of Food and  
1507 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  
1508 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  
1509 年 1 月)(187)。

1510 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  
1511 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  
1512 Control and Prevention (KCDC)(韓国疾病予防管理センター)は、2 価 HPV ワクチン、  
1513 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  
1514 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 9-26  
1515 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 ワクチンの  
1516 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)。

1517

1518 中国

1519 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  
1520 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  
1521 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。

1522

#### 1523 ② 9 価 HPV ワクチンの導入状況

1524 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  
1525 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  
1526 年 6 月に EU、オーストラリアで承認された。

1527 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  
1528 たもので、米国、デンマークでは 9 価 HPV ワクチンのみが使用されている(187)。

1529

1530 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)

1531

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	2HPV	2HPV	4HPV	9HPV	2HPV	9HPV	2HPV
	4HPV	4HPV	4HPV			4HPV		4HPV
	9HPV	9HPV	9HPV			9HPV		

1536

HPV = human papillomavirus, NIP = national immunization program.

1537

1538

1539

1540

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  
 1541 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)。

1542

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  
 1543 る(153)。

1544

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  
 1545 Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) の meeting において、HPV ワクチン  
 1546 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  
 1547 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  
 1548 が可能となり、全ての国において WHO が推奨する 9-14 歳の女兒に対する接種が導入でき  
 1549 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  
 1550 れた(190)。

1551

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  
 1552 ている(191)。

1553

1554



1555    **3. 引用文献**

1556

1557    1. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. (2015). International standardization and classification  
1558 of human papillomavirus types. *Virology* 476:341–344.

1559 <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.028>

1560    2. Muñoz, N., et al. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types  
1561 associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348(6): 518-527.

1562    3. Muñoz, N., et al. (2004). Against which human papillomavirus types shall we vaccinate  
1563 and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 111(2): 278-285.

1564    4. Parkin, D. M. and F. Bray (2006). Chapter 2: The burden of HPV-related cancers.  
1565 *Vaccine* 24 Suppl 3: S3/11-25.

1566    5. zur Hausen, H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical  
1567 application. *Nat Rev Cancer* 2(5): 342-350.

1568    6. Bosch, F. X., et al. (2012). Reframing cervical cancer prevention. Expanding the field  
1569 towards prevention of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 30  
1570 Suppl 5: F1-11.

1571    7. Moscicki, A. B., et al. (2012). Updating the natural history of human papillomavirus and  
1572 anogenital cancers. *Vaccine* 30 Suppl 5(0 5): F24-33.

1573    8. Demarco, M., et al. (2020). A study of type-specific HPV natural history and  
1574 implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine* 22:  
1575 100293.

1576    9. Castle, P. E., et al. (2006). Human papillomavirus prevalence in women who have and  
1577 have not undergone hysterectomies. *J Infect Dis* 194(12): 1702-1705.

1578    10. Moscicki, A. B., et al. (2004). Regression of low-grade squamous intra-epithelial  
1579 lesions in young women. *Lancet* 364(9446): 1678-1683.

1580    11. Jacobs, M. V., et al. (2000). Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with  
1581 cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types.  
1582 *Int J Cancer* 87(2): 221-227.

1583    12. Hildesheim, A., et al. (2007). Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike  
1584 particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *Jama*  
1585 298(7): 743-753.

1586    13. Woodman, C. B., et al. (2007). The natural history of cervical HPV infection:  
1587 unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 7(1): 11-22.

1588    14. Matsumoto, K., et al. (2011). Predicting the progression of cervical precursor lesions  
1589 by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 128(12):

- 1590 2898-2910.
- 1591 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  
1592 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)  
1593 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000111662.pdf>
- 1594 16. Doorbar, J., et al. (2015). Human papillomavirus molecular biology and disease  
1595 association. *Rev Med Virol* 25 Suppl 1(Suppl Suppl 1): 2-23.
- 1596 17. Giuliano, A. R., et al. (2011). Incidence and clearance of genital human papillomavirus  
1597 infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 377(9769): 932-940.
- 1598 18. Backes, D. M., et al. (2009). Systematic review of human papillomavirus prevalence in  
1599 invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* 20(4): 449-457.
- 1600 19. Arbyn, M., et al. (2020). Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in  
1601 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 8(2): e191-e203.  
1602 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31812369>
- 1603 20. Baldur-Felskov, B., et al. (2014). Incidence of cervical lesions in Danish women before  
1604 and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control*  
1605 25(7): 915-922. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797870>
- 1606 21. Gertig, D. M., et al. (2013). Impact of a population-based HPV vaccination program  
1607 on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med* 11: 227.  
1608 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24148310>
- 1609 22. Kjaer, S. K., et al. (2018). A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the  
1610 Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin Infect Dis* 66(3):  
1611 339-345.
- 1612 23. Pollock, K. G., et al. (2014). Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities  
1613 associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer* 111(9):  
1614 1824-1830 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25180766>
- 1615 24. Luostarinen, T., et al. (2018). Vaccination protects against invasive HPV-associated  
1616 cancers. *Int J Cancer* 142(10): 2186-2187.  
1617 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29280138>
- 1618 25. Guo, F., et al. (2018). Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human  
1619 Papillomavirus Vaccine Introduction. *Am J Prev Med* 55(2): 197-204.  
1620 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29859731>
- 1621 26. Lei, J., et al. (2020). HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl*  
1622 *J Med* 383(14): 1340-1348. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32997908>
- 1623 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.  
1624 [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/dl/index.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html)
- 1625 28. Katanoda, K., et al. (2017). Childhood, adolescent and young adult cancer incidence in

- 1626 Japan in 2009-2011. *Jpn J Clin Oncol* 47(8): 762-771.
- 1627 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541571>
- 1628 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
- 1629 年) cancer\_incidenceNCR(2016-2017).xls.
- 1630 [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/dl/index.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html)
- 1631 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
- 1632 世代のがんの罹患率. [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/child\\_aya.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/child_aya.html)
- 1633 31. Jung, K. W., et al. (2019). Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival,
- 1634 and Prevalence in 2016. *Cancer Res Treat* 51(2): 417-430.
- 1635 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30913865>
- 1636 32. Cancer Incidence in Five Continents Time Trends, I., WHO (2018). NPCR: National
- 1637 Program of Cancer Registries. <https://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx>
- 1638 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
- 1639 年-2015年) cancer\_incidence(1975-2015).xls
- 1640 [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/dl/index.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html)
- 1641 34. Saito, T., et al. (2017). Annual Report of the Committee on Gynecologic Oncology,
- 1642 Japan Society of Obstetrics and Gynecology: Patient Annual Report for 2014 and Treatment
- 1643 Annual Report for 2009. *J Obstet Gynaecol Res* 43(11): 1667-1677.
- 1644 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28892220>
- 1645 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
- 1646 巻第42号・50号.
- 1647 <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2020/idwr2020-42.pdf>
- 1648 <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2020/idwr2020-50.pdf>
- 1649 36. Kawado, M., et al. (2020). Estimating nationwide cases of sexually transmitted diseases
- 1650 in 2015 from sentinel surveillance data in Japan. *BMC Infect Dis* 20(1): 77.
- 1651 37. Drolet, M., et al. (2019). Population-level impact and herd effects following the
- 1652 introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review
- 1653 and meta-analysis. *Lancet* 394(10197): 497-509.
- 1654 38. Shing, J. Z., et al. (2019). Trends in anogenital wart incidence among Tennessee
- 1655 Medicaid enrollees, 2006-2014: The impact of human papillomavirus vaccination.
- 1656 *Papillomavirus Res* 7: 141-149.
- 1657 39. Stanley, M. (2014). HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccin Immunother*
- 1658 10(7): 2109-2111.
- 1659 40. Al-Awadhi, R., et al. (2019). Association of HPV genotypes with external anogenital
- 1660 warts: a cross sectional study. *BMC Infect Dis* 19(1): 375.
- 1661 41. Reuschenbach, M., et al. (2020). Burden of HPV related anogenital diseases in young

1662 women in Germany - an analysis of German statutory health insurance claims data from  
1663 2012 to 2017. *BMC Infect Dis* 20(1): 297.

1664 42. Orumaa, M., et al. (2020). The impact of HPV multi-cohort vaccination: Real-world  
1665 evidence of faster control of HPV-related morbidity. *Vaccine* 38(6): 1345-1351.

1666 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)  
1667 cancer\_mortality(1958-2018).xls. [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/dl/index.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html)

1668 44. WHO (2019). Cancer Mortality Database  
1669 <https://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>

1670 45. Lee, J. H., et al. (2018). Contributions and Limitations of National Cervical Cancer  
1671 Screening Program in Korea: A Retrospective Observational Study. *Asian Nurs Res (Korean*  
1672 *Soc Nurs Sci)* 12(1): 9-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29463482>

1673 46. Smith, M. and K. Canfell (2016). Impact of the Australian National Cervical Screening  
1674 Program in women of different ages. *Med J Aust* 205(8): 359-364.  
1675 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27736623>

1676 47. 公益財団法人 がん研究振興財団. (2020)がん統計'19.  
1677 [https://www.fpcr.or.jp/data\\_files/view/41/mode:inline](https://www.fpcr.or.jp/data_files/view/41/mode:inline)

1678 48. Van Doorslaer, K., et al. (2017). The Papillomavirus Episteme: a major update to the  
1679 papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Res* 45(D1): D499-D506.  
1680 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28053164>

1681 49. Graham, S. V. (2017). The human papillomavirus replication cycle, and its links to  
1682 cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond)* 131(17): 2201-2221.  
1683 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28798073>

1684 50. Cobos, C., et al. (2014). The role of human papilloma virus (HPV) infection in  
1685 non-anogenital cancer and the promise of immunotherapy: a review. *Int Rev Immunol*  
1686 33(5): 383-401. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24811210>

1687 51. Brianti, P., et al. (2017). Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*  
1688 40(2): 80-85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28368072>

1689 52. Senkomago, V., et al. (2019). Human Papillomavirus-Attributable Cancers - United  
1690 States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 68(33): 724-728

1691 53. Centers for Disease, C. and Prevention (2012). Human papillomavirus-associated  
1692 cancers - United States, 2004-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61: 258-261.  
1693 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513527>

1694 54. Clifford, G. M., et al. (2005). Human papillomavirus genotype distribution in  
1695 low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer.  
1696 *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(5): 1157-1164.  
1697 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894666>

- 1698 55. X. Castellsague, S. d. S., T. Aguado, K.S. Louie, L. Bruni, J. Munoz, M. Diaz, K. Irwin,  
1699 M. Gacic, O. Beauvais, G. Albero, E. Ferrer, S. Byrne, F.X. Bosch (2007). SECTION I.  
1700 CONTINENTS and REGIONS. HPV and Cervical Cancer in the World: 2007 Report.  
1701 WHO/ICO information Centre on HPV and cervical cancer (HPV Information Centre) 25:  
1702 C1-C26.
- 1703 56. 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 II.  
1705 COUNTRIES. HPV and Cervical Cancer in the World: 2007 Report. WHO/ICO  
1706 information Centre on HPV and cervical cancer (HPV Information Centre) 25: C27-C219.
- 1707 57. X. Castellsague, S. d. S., T. Aguado, K.S. Louie, L. Bruni, J. Munoz, M. Diaz, K. Irwin,  
1708 M. Gacic, O. Beauvais, G. Albero, E. Ferrer, S. Byrne, F.X. Bosch (2007). SECTION III.  
1709 METHODS. HPV and Cervical Cancer in the World: 2007 Report. WHO/ICO information  
1710 Centre on HPV and cervical cancer (HPV Information Centre) 25: C221-C230.
- 1711 58. de Sanjose, S., et al. (2010). Human papillomavirus genotype attribution in invasive  
1712 cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 11(11):  
1713 1048-1056. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952254>
- 1714 59. Asato, T., et al. (2004). A large case-control study of cervical cancer risk associated  
1715 with human papillomavirus infection in Japan, by nucleotide sequencing-based genotyping. *J*  
1716 *Infect Dis* 189(10): 1829-1832. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15122519>
- 1717 60. Onuki, M., et al. (2009). Human papillomavirus infections among Japanese women:  
1718 age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* 100(7):  
1719 1312-1316. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19432906>
- 1720 61. Sasagawa, T., et al. (2016). Population-based study for human papillomavirus (HPV)  
1721 infection in young women in Japan: A multicenter study by the Japanese human  
1722 papillomavirus disease education research survey group (J-HERS). *J Med Virol* 88(2):  
1723 324-335. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26147986>
- 1724 62. Azuma, Y., et al. (2014). Human papillomavirus genotype distribution in cervical  
1725 intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in Japanese women. *Jpn J*  
1726 *Clin Oncol* 44(10): 910-917. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25156680>
- 1727 63. Sakamoto, J., et al. (2018). Single type infection of human papillomavirus as a cause for  
1728 high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer in Japan. *Papillomavirus*  
1729 *Res* 6: 46-51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30401640>
- 1730 64. Kondo, K., et al. (2012). Genotype distribution of human papillomaviruses in Japanese  
1731 women with abnormal cervical cytology. *Open Virol J* 6: 277-283.
- 1732 65. Torii, Y., et al. (2016). Comparison of methods using paraffin-embedded tissues and  
1733 exfoliated cervical cells to evaluate human papillomavirus genotype attribution. *Cancer Sci*

1734 107(10): 1520-1526. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27501394>  
1735 66. Onuki, M., et al. (2020). Human papillomavirus genotype contribution to cervical  
1736 cancer and precancer: Implications for screening and vaccination in Japan. *Cancer Sci*  
1737 111(7): 2546-2557.  
1738 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  
1739 HPV16 に対する ELISA 抗体保有状況 (2015-2019 年度).  
1740 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/667-yosoku-graph.html>  
1741 68. Arbyn, M., et al. (2018). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to  
1742 prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 5(5): Cd009069.  
1743 69. Schwarz, T. F., et al. (2019). A ten-year study of immunogenicity and safety of the  
1744 AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years. *Hum Vaccin Immunother*  
1745 15(7-8): 1970-1979.  
1746 70. Schwarz, T. F., et al. (2017). Ten-year immune persistence and safety of the  
1747 HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in females vaccinated at 15-55 years of age. *Cancer*  
1748 *Med* 6(11): 2723-2731.  
1749 71. Ferris, D. G., et al. (2017). 4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in  
1750 Preadolescents and Adolescents After 10 Years. *Pediatrics* 140(6).  
1751 72. Lehtinen, M., et al. (2017). Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine  
1752 efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of  
1753 three cohorts from randomized trials. *BMJ Open* 7(8): e015867.  
1754 73. Konno, R., et al. (2014). Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18  
1755 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in  
1756 young Japanese women. *Hum Vaccin Immunother* 10(7): 1781-1794.  
1757 74. Yoshikawa, H., et al. (2013). Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6,  
1758 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years. *Cancer Sci*  
1759 104(4): 465-472.  
1760 75. Sakamoto, M., et al. (2019). Effectiveness on high-grade cervical abnormalities and  
1761 long-term safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese women. *J*  
1762 *Infect Chemother* 25(7): 520-525.  
1763 76. Wheeler, C. M., et al. (2012). Cross-protective efficacy of HPV-16/18  
1764 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine  
1765 oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind  
1766 PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 13(1): 100-110.  
1767 77. Tota, J. E., et al. (2020). Efficacy of the AS04-Adjuvanted HPV16/18 Vaccine: Pooled  
1768 Analysis of the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Randomized Controlled Trials. *J Natl*  
1769 *Cancer Inst* 112(8): 818-828.

- 1770 78. Malagón, T., et al. (2012). Cross-protective efficacy of two human papillomavirus  
1771 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 12(10): 781-789.
- 1772 79. WHO (2014). *Weekly epidemiological record*. No. 21, 2014, 89, 221–236.
- 1773 80. Romanowski, B., et al. (2016). Sustained immunogenicity of the HPV-16/18  
1774 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year  
1775 clinical data and modeling predictions from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother*  
1776 12(1): 20-29.
- 1777 81. Romanowski, B., et al. (2011). Immunogenicity and safety of the HPV-16/18  
1778 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed  
1779 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin* 7(12): 1374-1386.
- 1780 82. Dobson, S. R., et al. (2013). Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger  
1781 adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *Jama* 309(17):  
1782 1793-1802.
- 1783 83. D'Addario, M., et al. (2017). Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine:  
1784 Systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 35(22): 2892-2901.
- 1785 84. Leung, T. F., et al. (2015). Comparative immunogenicity and safety of human  
1786 papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine  
1787 administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month  
1788 12 from a randomized trial. *Hum Vaccin Immunother* 11(7): 1689-1702.
- 1789 85. Bergman, H., et al. (2019). Comparison of different human papillomavirus (HPV)  
1790 vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and  
1791 males. *Cochrane Database Syst Rev* 2019(11).
- 1792 86. Leung, T. F., et al. (2018). Comparative immunogenicity and safety of human  
1793 papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and 4vHPV vaccine administered  
1794 according to two- or three-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 36 from  
1795 a randomized trial. *Vaccine* 36(1): 98-106.
- 1796 87. Donken, R., et al. (2020). Immunogenicity of 2 and 3 Doses of the Quadrivalent  
1797 Human Papillomavirus Vaccine up to 120 Months Postvaccination: Follow-up of a  
1798 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 71(4): 1022-1029.
- 1799 88. Dehlendorff, C., et al. (2018). Effectiveness of varying number of doses and timing  
1800 between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. *Vaccine* 36(43):  
1801 6373-6378.
- 1802 89. Huh, W. K., et al. (2017). Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a  
1803 nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised,  
1804 double-blind trial. *Lancet* 390(10108): 2143-2159.
- 1805 90. Vesikari, T., et al. (2015). A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the

- 1806 Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle  
1807 Vaccine (V503) Versus Gardasil(R) in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J* 34(9):  
1808 992-998.
- 1809 91. Iversen, O. E., et al. (2016). Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using  
1810 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *Jama* 316(22):  
1811 2411-2421.
- 1812 92. Olsson, S. E., et al. (2020). Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of  
1813 nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of age: Interim  
1814 analysis after 8 years of follow-up. *Papillomavirus Res* 10: 100203.
- 1815 93. Giuliano, A. R., et al. (2011). Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV  
1816 Infection and disease in males. *N Engl J Med* 364(5): 401-411.
- 1817 94. Garland, S. M., et al. (2018). Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a 9-Valent  
1818 Human Papillomavirus Vaccine: Subgroup Analysis of Participants From Asian Countries. *J*  
1819 *Infect Dis* 218(1): 95-108.
- 1820 95. Iwata, S., et al. (2017). Safety and Immunogenicity of a 9-Valent Human  
1821 Papillomavirus Vaccine Administered to 9- to 15-Year-Old Japanese Girls. *Jpn J Infect Dis*  
1822 70(4): 368-373.
- 1823 96. Kudo, R., et al. (2019). Bivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness in a  
1824 Japanese Population: High Vaccine-Type-Specific Effectiveness and Evidence of  
1825 Cross-Protection. *J Infect Dis* 219(3): 382-390.
- 1826 97. Tanaka, H., et al. (2017). Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the  
1827 development of uterine cervical lesions in young Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res*  
1828 43(10): 1597-1601.
- 1829 98. Ozawa, N., et al. (2017). Lower Incidence of Cervical Intraepithelial Neoplasia among  
1830 Young Women with Human Papillomavirus Vaccination in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp*  
1831 *Med* 243(4): 329-334.
- 1832 99. Konno, R., et al. (2018). Effectiveness of HPV vaccination against high grade cervical  
1833 lesions in Japan. *Vaccine* 36(52): 7913-7915.
- 1834 100. Shiko, Y., et al. (2020). Effectiveness of HPV vaccination against the development of  
1835 high-grade cervical lesions in young Japanese women. *BMC Infect Dis* 20(1): 808.
- 1836 101. Karube, A., et al. (2019). Reduction in HPV 16/18 prevalence among young women  
1837 following HPV vaccine introduction in a highly vaccinated district, Japan, 2008-2017. *J*  
1838 *Rural Med* 14(1): 48-57.
- 1839 102. Yagi, A., et al. (2019). Evaluation of future cervical cancer risk in Japan, based on  
1840 birth year. *Vaccine* 37(22): 2889-2891.
- 1841 103. Ueda, Y., et al. (2018). Dynamic changes in Japan's prevalence of abnormal findings



1842 in cervical cervical cytology depending on birth year. *Sci Rep* 8(1): 5612.

1843 104. Matsumoto, K., et al. (2019). Reduction in HPV16/18 prevalence among young  
1844 women with high-grade cervical lesions following the Japanese HPV vaccination program.  
1845 *Cancer Sci* 110(12): 3811-3820.

1846 105. Ikeda S, Ueda Y, et al. (2020). Human papillomavirus vaccine to prevent cervical  
1847 intraepithelial neoplasia in Japan: A nationwide case-control study. *Cancer Sci*. doi:  
1848 10.1111/cas.14682. Online ahead of print.

1849 106. Moreira, E. D., Jr., et al. (2016). Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A  
1850 Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics* 138(2)  
1851 <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/138/132/e20154387.full.pdf>

1852 107. Ruiz-Sternberg, A. M., et al. (2018). Efficacy, immunogenicity, and safety of a  
1853 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women.  
1854 *Papillomavirus Res* 5: 63-74.  
1855 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5887018/pdf/main.pdf>

1856 108. Joura, E. A., et al. (2015). A 9-valent HPV vaccine against infection and  
1857 intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 372(8): 711-723.  
1858 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25693011/>

1859 109. Van Damme, P., et al. (2015). Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine.  
1860 *Pediatrics* 136(1): e28-39.  
1861 <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/136/131/e128.full.pdf>

1862 110. Castellsague, X., et al. (2015). Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV  
1863 vaccine in men. *Vaccine* 33(48): 6892-6901.  
1864 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15009032>

1865 111. Schilling, A., et al. (2015). Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus  
1866 Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics* 136(3): e563-572.  
1867 [https://scholarworks.iupui.edu/bitstream/handle/1805/9429/Schilling\\_2015\\_coadministrat](https://scholarworks.iupui.edu/bitstream/handle/1805/9429/Schilling_2015_coadministrat)  
1868 [ion.pdf](https://scholarworks.iupui.edu/bitstream/handle/1805/9429/Schilling_2015_coadministrat)

1869 112. Garland, S. M., et al. (2015). Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in  
1870 females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*  
1871 33(48): 6855-6864.  
1872 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1501187>

1873 113. Moreira, E. D., et al. (2018). Safety profile of the 9-valent human papillomavirus  
1874 vaccine: assessment in prior quadrivalent HPV vaccine recipients and in men 16 to 26 years  
1875 of age. *Hum Vaccin Immunother* 14(2): 396-403.  
1876 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5806635/pdf/khvi-5806614-5806602-140>  
1877 [3700.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5806635/pdf/khvi-5806614-5806602-140)

- 1878 114. Van Damme, P., et al. (2016). A phase III clinical study to compare the  
1879 immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine*  
1880 34(35): 4205-4212.  
1881 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16304807>
- 1882 115. Kosalaraksa, P., et al. (2015). An open-label, randomized study of a 9-valent human  
1883 papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and  
1884 poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 34(6):  
1885 627-634.
- 1886 116. Shimabukuro, T. T., et al. (2019). Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus  
1887 Vaccine. *Pediatrics* 144(6)  
1888 <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/144/146/e20191791.full.pdf>
- 1889 117. Donahue, J. G., et al. (2019). Near Real-Time Surveillance to Assess the Safety of the  
1890 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics* 144(6)  
1891 <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/144/146/e20191808.full.pdf>
- 1892 118. Costa, A. P. F., et al. (2017). Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A  
1893 Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Immunol Res* 2020.  
1894 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546048/pdf/JIR5542017-3736201.pdf>
- 1895 119. Arbyn, M. and L. Xu (2018). Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A  
1896 Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev Vaccines* 17(12): 1085-1091.  
1897 <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/14760584.2018.1548282?needAccess=true>
- 1898 120. Genovese, C., et al. (2018). HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic  
1899 review and meta-analysis of the literature. *J Prev Med Hyg* 59(3): E194-e199.  
1900 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196376/pdf/jpmh-6192018-6196303-e6>  
1901 196194.pdf
- 1902 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  
1903 状況に関する全国疫学調査.  
1904 <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseik>  
1905 [agakuka/0000161352.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000161352.pdf)
- 1906 122. Suzuki, S. and A. Hosono (2018). No association between HPV vaccine and reported  
1907 post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study.  
1908 *Papillomavirus Res* 5: 96-103.  
1909 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5887012/pdf/main.pdf>
- 1910 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  
1911 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*  
1912 *科* 2019 ; 91 : 619-629. <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2020084047>
- 1913 124. Hikiami, R., et al. (2018). Amyotrophic Lateral Sclerosis after Receiving the Human

1914 Papilloma Virus Vaccine: A Case Report of a 15-year-old Girl. Intern Med 57(13):  
1915 1917-1919.

1916 125. Choi, J. Y., et al. (2017). Case of lupus erythematosus panniculitis triggered by human  
1917 papillomavirus quadrivalent vaccine injection. J Dermatol 44(12): 1420-1421.  
1918 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1346-8138.13735>

1919 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  
1920 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  
1921 律神経 55 : 179-183 [https://www.jstage.jst.go.jp/article/ans/56/3/56\\_93/\\_pdf/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/ans/56/3/56_93/_pdf/-char/ja)

1922 127. Yokota, S., et al. (2018). Human papilloma virus(HPV) vaccination-associated  
1923 neuro-immunopathic syndrome(HANS): a unique symptomatic spectrum and the  
1924 pathological role of hypothalamus. 自律神経 55(3): 171-178.  
1925 <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2019282514>

1926 128. Aratani, S., et al. (2018). What occurs in human papilloma virus  
1927 vaccination-associated neuro-immunopathic syndrome(HANS)?: implications of previous  
1928 animal model studies. 自律神経 55(3): 165-117.  
1929 <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2019282513>.

1930 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  
1931 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.  
1932 <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2019260843>

1933 130. Ushida, T., et al. (2016). The Effect of Guidance regarding Home Exercise and ADL  
1934 on Adolescent Females Suffering from Adverse Effects after HPV Vaccination in Japanese  
1935 Multidisciplinary Pain Centers. Pain Res Manag 2016: 3689352.  
1936 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4904598/pdf/PRM3682016-3689352.pdf>

1937 131. WHO (2017). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017.  
1938 Wkly Epidemiol Rec 92(19): 241-268.

1939 132. Centers for Disease Control and Prevention.(2020). Vaccine for HPV.  
1940 <https://www.cdc.gov/hpv/parents/vaccinesafety.html>

1941 133. Control, E. C. f. D. P. a. (2020). Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus  
1942 on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction.  
1943 [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf)  
1944 [-in-EU-countries2020-03-30.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf)

1945 134. Agency, E. M. HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they  
1946 cause CRPS or POTS 2016.  
1947 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/HPV\\_vacc](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/European_Commission_final_decision/WC500196773.pdf)  
1948 [ines\\_20/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500196773.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/European_Commission_final_decision/WC500196773.pdf)

1949 135. Zhang, Z., et al. (2017). Expanded strain coverage for a highly successful public

1950 health tool: Prophylactic 9-valent human papillomavirus vaccine. *Hum Vaccin Immunother*  
1951 13(10): 2280-2291.  
1952 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5647960/pdf/khvi-5647913-5647910-134>  
1953 6755.pdf  
1954 136. Yang, D. Y. and K. Bracken (2016). Update on the new 9-valent vaccine for human  
1955 papillomavirus prevention. *Can Fam Physician* 62(5): 399-402.  
1956 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4865336/pdf/0620399.pdf>  
1957 137. Luxembourg, A., et al. (2015). Phase II studies to select the formulation of a  
1958 multivalent HPV L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 11(6):  
1959 1313-1322.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514333/pdf/khvi-4514311-4>  
1960 51430  
1961 6-1012010.pdf  
1962 138. Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, Van Krieking G, Demarteau N.  
1963 (2010). Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese  
1964 women. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(3):385-92  
1965 139. Yamamoto N, Mori R, Jacklin P, Osuga Y, Kawana K, Shibuya K, et al.(2012).  
1966 Introducing HPV vaccine and scaling up screening procedures to prevent deaths from  
1967 cervical cancer in Japan: a cost-effectiveness analysis. *Bjog*. 2012;119(2):177-86.  
1968 140. Yamabe K, Singhal PK, Abe M, Dasbach EJ, Elbasha EH. (2013). The  
1969 Cost-Effectiveness Analysis of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (6/11/16/18)  
1970 for Females in Japan. *Value Health Reg Issues*. 2013;2(1):92-7.  
1971 141. Cody P, Tobe K, Abe M, Elbasha EH.(2012). Public health impact and cost  
1972 effectiveness of routine and catch-up vaccination of girls and women with a nine-valent  
1973 HPV vaccine in Japan: a model-based study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):11  
1974 142. Isshiki T. HPV vaccination for cervical cancer prevention is not cost-effective in Japan.  
1975 *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(15): 6177-80.  
1976 143. Kitano T. Stopping the HPV vaccine crisis in Japan: Quantifying the benefits and risks  
1977 of HPV vaccination in quality-adjusted life-years for appropriate decision-making. *J Infect*  
1978 *Chemother*. 2020; 26(3): 225-30.  
1979 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  
1980 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ものの是非  
1981 に関する検討方針について  
1982 <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseik>  
1983 [agakuka/0000111764.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseik)  
1984 145. Taguchi, A., et al. (2020). Multistate Markov Model to Predict the Prognosis of  
1985 High-Risk Human Papillomavirus-Related Cervical Lesions. *Cancers (Basel)* 12(2).

1986 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  
1987 ルス 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.

1988 147. De Vincenzo, R., et al. (2014). Long-term efficacy and safety of human  
1989 papillomavirus vaccination. *Int J Womens Health* 6: 999-1010.

1990 148. Datta, S., et al. (2019). Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies  
1991 for adolescent girls and boys in the UK. *BMC Infect Dis* 19(1): 552.

1992 149. Brisson, M., et al. (2016). Health and Economic Impact of Switching from a 4-Valent  
1993 to a 9-Valent HPV Vaccination Program in the United States. *J Natl Cancer Inst* 108(1).

1994 150. Murasawa, H., et al. (2014). Evaluation of health-related quality of life for  
1995 hypothesized medical states associated with cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 15(22):  
1996 9679-9685.

1997 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・  
1998 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)  
1999 [http://gdb.ganjoho.jp/graph\\_db/gdb1?smTypes=17](http://gdb.ganjoho.jp/graph_db/gdb1?smTypes=17)

2000 152. WHO. (2020). Immunization, Vaccines and Biologicals\_ Data, statistics and graphics.  
2001 6. Immunization schedule. Data are available for: 6.6 Slides on introduction status of  
2002 selected vaccines.  
2003 <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/data-statistics-and-gra>  
2004 [phics](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/data-statistics-and-gra)

2005 153. WHO. (2019). GLOBAL MARKET STUDY HPV.  
2006 [https://www.who.int/immunization/programmes\\_systems/procurement/mi4a/platform/m](https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/m)  
2007 [odule2/WHO\\_HPВ\\_market\\_study\\_public\\_summary\\_Dec2019.pdf](https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/m)

2008 154. Bloem, P. (2019). Update on access to HPV vaccine. SAGE meeting of October 2019.  
2009 [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2019/october/bloem\\_hpv\\_sage\\_octobe](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2019/october/bloem_hpv_sage_octobe)  
2010 [r\\_2019.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2019/october/bloem_hpv_sage_octobe)

2011 155. WHO. (2019). vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2019 global  
2012 summary. [https://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary](https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary)

2013 156. ECDC Vaccine schedules in all countries of the European Union.  
2014 <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>

2015 157. PATH. (2020). Global HPV vaccine introduction review. .  
2016 [https://path.azureedge.net/media/documents/Global\\_HPВ\\_Vaccine\\_Intro\\_Overview\\_Slide](https://path.azureedge.net/media/documents/Global_HPВ_Vaccine_Intro_Overview_Slide)  
2017 [s\\_webversion\\_2020May.pdf](https://path.azureedge.net/media/documents/Global_HPВ_Vaccine_Intro_Overview_Slide)

2018 158. WHO .(2019). Monitoring and Surveillance of HPV Vaccination Programmes. WHO  
2019 estimates of Human papillomavirus immunization coverage 2010-2018  
2020 [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/HPВ\\_estimates.xls?ua=](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/HPВ_estimates.xls?ua=)  
2021 1

2022 159. ECDC. (2019). Public consultation on draft guidance for introduction of HPV  
2023 vaccines in EU countries: focus on 9-valent HPV vaccine and vaccination of boys and people  
2024 living with HIV.  
2025 [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)  
2026 [2019.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hpv-public-consultation-1-April-2019.pdf)

2027 160. European Medicine Agency. (2016). EPAR summary for the public. Gardasil 9.  
2028 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gardasil-9-epar-summary-public\\_en.](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gardasil-9-epar-summary-public_en.pdf)  
2029 [pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gardasil-9-epar-summary-public_en.pdf)

2030 161. Buttman-Schweiger, N., et al. (2017). Cancer incidence in Germany attributable to  
2031 human papillomavirus in 2013. *BMC Cancer* 17(1): 682.  
2032 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29037233>

2033 162. Fagot, J. P., et al. (2011). HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the  
2034 National Health Insurance. *Vaccine* 29(19): 3610-3616.  
2035 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21382486>

2036 163. Hequet, D., et al. (2015). Age impact on human papillomavirus vaccination in France  
2037 in 2014: A study from the National Health Insurance Database. *Bull Cancer* 102(11):  
2038 892-897. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26526386>

2039 164. Ministère des Solidarités et de la Santé. (2020). Calendrier des vaccinations et  
2040 recommandations vaccinales 2020.  
2041 [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_29juin20.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_29juin20.pdf)

2042 165. Lefèvre, H., et al. (2018). The New HPV Vaccination Policy in France. *N Engl J Med*  
2043 378(12): 1160.

2044 166. Lefèvre, H., et al. (2018). HPV vaccination rate in French adolescent girls: an  
2045 example of vaccine distrust. *Arch Dis Child* 103(8): 740-746.

2046 167. Cappelli, M. G., et al. (2018). Cervical cancer prevention: An Italian scenario between  
2047 organised screening and human papillomaviruses vaccination. *Eur J Cancer Care (Engl)*  
2048 27(5): e12905.

2049 168. Acampora A, G. A., Barbara A, Causio A, Calabrò G.E., Cicchetti A., Waure Cd  
2050 (2019). Strategies to achieve HPV-related disease control in Italy: results from an integrative  
2051 approach. *Epidemiology Biostatistics and Public Health*. 2019;16(3).  
2052 [https://academic.oup.com/eurpub/article/29/Supplement\\_4/ckz186.511/5623409](https://academic.oup.com/eurpub/article/29/Supplement_4/ckz186.511/5623409)

2053 169. GOV.UK . (2019). HPV universal vaccination guidance for healthcare practitioners.  
2054 [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)  
2055 [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)

2056 170. GOV.UK . (2019). Greenbook\_chapter\_18a.  
2057 [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_)

2058 data/file/828868/Greenbook\_chapter\_18a.pdf

2059 171. U.S. Food & Drug Administration. (2020). Gardasil 9.  
 2060 <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil-9>

2061 172. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Information Statements (VISs)  
 2062 What's New with VISs. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/what-is-new.html>

2063 173. Centers for Disease Control and Prevention.(2020). Immunization Schedules.  
 2064 <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>

2065 174. U.S. Food and Drug Administration. (2020). Package Insert - GARDASIL 9 – FDA.  
 2066 <https://www.fda.gov/media/90064/download>

2067 175. U.S. Food and Drug Administration. (2020). Supplement Accelerated Approval.  
 2068 <https://www.fda.gov/media/138949/download>

2069 176. Mejilla, A., et al. (2017). Human papilloma virus (HPV) vaccination: Questions and  
 2070 answers. *Can Pharm J (Ott)*. 150: 306-315.  
 2071 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894500>

2072 177. British Columbia HealthLink BC.(2019). Human Papillomavirus (HPV) Vaccines.  
 2073 <https://www.healthlinkbc.ca/healthlinkbc-files/hpv-vaccines>

2074 178. Merck Canada Inc. (2020). PRODUCT MONOGRAPH GARDASIL®9.  
 2075 [https://www.merck.ca/static/pdf/GARDASIL\\_9-PM\\_E.pdf](https://www.merck.ca/static/pdf/GARDASIL_9-PM_E.pdf)

2076 179. Public Health Agency of Canada.(2019). Public Health Agency of Canada. Canada's  
 2077 Provincial and Territorial Routine (and Catch-up) Vaccination Schedule for Infants and  
 2078 Children.  
 2079 <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/provincial-territorial-immunization-information/childhood-vaccination-schedule-august-2019.pdf>

2080  
 2081 180. Patel, C., et al. (2018). The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV)  
 2082 vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent?  
 2083 *Euro Surveill* 23(41).

2084 181. National Centre for Immunisation Research and Surveillance. Factsheet Human  
 2085 Papillomavirus (HPV) .(2018). Factsheet Human Papillomavirus (HPV) .  
 2086 <http://ncirs.org.au/ncirs-fact-sheets-faqs/human-papillomavirus-vaccine-australians>

2087 182. Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited. (2017). PRODUCT  
 2088 INFORMATION GARDASIL®9.  
 2089 [https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-human-papillomavirus-9-valent-vaccine-](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-human-papillomavirus-9-valent-vaccine-170103-pi.pdf)  
 2090 [170103-pi.pdf](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-human-papillomavirus-9-valent-vaccine-170103-pi.pdf)

2091 183. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Clinical Advice.  
 2092 (2017). Introduction of GARDASIL® 9 In a 2-Dose Schedule under the School-based  
 2093 National Immunisation Program (NIP).

2094 <https://www.health.gov.au/sites/default/files/atagi-advice-gardasil9.pdf>  
2095 184. The New Zealand Ministry of Health.HPV vaccine.  
2096 <https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/hpv-immunisation-programme/hpv-vaccine>  
2097  
2098 185. The Immunisation Advisory Centre . Gardasil 9 Schedule and administration.  
2099 <https://www.immune.org.nz/vaccines/available-vaccines/gardasil-9>  
2100 186. Merck Sharp & Dohme (New Zealand) Limited. (2019).NEW ZEALAND DATA  
2101 SHEET GARDASIL® 9  
2102 <https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/g/gardasil9inj.pdf>  
2103 187. Kim, M. A., et al. (2018). Current Status of Human Papillomavirus Infection and  
2104 Introduction of Vaccination to the National Immunization Program in Korea: an Overview. J  
2105 Korean Med Sci 33(52): e331.  
2106 188. Min, K. J., et al. (2019). Clinical guideline for 9-valent HPV vaccine: Korean Society  
2107 of Gynecologic Oncology Guideline. J Gynecol Oncol 30(2): e31.  
2108 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30740959>  
2109 189. Jiang, Y., et al. (2019). Cost-effectiveness and value-based prices of the 9-valent  
2110 human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical cancer in China: an economic  
2111 modelling analysis. BMJ Open 9(11): e031186.  
2112 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31767588>  
2113 190. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2019:  
2114 conclusions and recommendations. (2019).  
2115 Weekly Epidemiological Record. 2019, 94, 541–560.  
2116 <https://www.who.int/wer/2019/wer9447/en/>  
2117 191. The European Technical Advisory Group of Experts on Immunization (ETAGE).  
2118 (2019). 19th meeting of the European Technical Advisory Group of Experts on  
2119 immunization (ETAGE) (2019).  
2120 [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/424647/ETAGE-2019-report.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/424647/ETAGE-2019-report.pdf)  
2121



2122 4. 執筆担当者 (五十音順)

- 2123 新井 智 国立感染症研究所 感染症疫学センター
- 2124 五十嵐 中 横浜市立大学 医学群健康社会医学ユニット
- 2125 池田 俊也 国際医療福祉大学医学部 公衆衛生学
- 2126 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
- 2127 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
- 2128 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
- 2129 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
- 2130 新橋 玲子 国立感染症研究所 感染症疫学センター
- 2131 鈴木 基 国立感染症研究所 感染症疫学センター
- 2132 高梨 さやか 国立感染症研究所 感染症疫学センター
- 2133 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
- 2134 多屋 馨子 国立感染症研究所 感染症疫学センター
- 2135 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
- 2136 森野 紗衣子 国立感染症研究所 感染症疫学センター
- 2137
- 2138 協力：松本 光司 教授 (昭和大学 医学部 産婦人科学講座)
- 2139