

第69回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、
令和3年度第18回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会

資料1-2

2021(令和3)年10月1日

HPVワクチンの安全性・有効性に関する 最新のエビデンスについて

- 1 HPVワクチンの安全性についての報告
- 2 子宮病変に対するHPVワクチンの有効性についての報告(国外)
- 3 子宮病変に対するHPVワクチンの有効性についての報告(国内)
- 4 HPVワクチンの効果の持続性についての報告
- 5 HPVワクチンの集団免疫効果についての報告

米国におけるHPVワクチンと体位性頻脈症候群（POTS）の検討（2006-2015）

- 2006年6月～2015年8月に米国ワクチン有害事象報告システム（VAERS）に登録された、HPVワクチン（2、4、9価）接種後に生じたPOTSの報告を調査した。
- 上記の期間中、HPVワクチン接種後のVAERSへの報告は全部で40,735件あり、そのうちPOTSの診断基準を全て満たす報告は29件あり、27件（93.1%）が女性で、平均年齢は14歳だった。
- 報告された症状では、頭痛（75.9%）とめまい（72.4%）が多かった。
- 29件の中では、20件（68.9%）に既往症があり、慢性疲労（17.2%）、喘息（13.8%）、慢性頭痛（10.3%）が多かった。
- **HPVワクチン接種後のPOTSは約650万回の接種に1件と稀であり、HPVワクチンとPOTSを関連付ける安全性シグナルは検出されなかった。**

Table 3

Most frequent co-reported symptoms among postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) reports that fully met diagnostic criteria (n = 29) following human papillomavirus (HPV) vaccination, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2006–August 31, 2015

Symptom (MedDRA Preferred Term) ^a	N (%)
Headache	22 (75.9)
Dizziness	21 (72.4)
Syncope	15 (51.7)
Fatigue	13 (44.8)
Palpitations	13 (44.8)
Nausea	10 (34.5)
Weakness	10 (34.5)

Table 4

Most commonly reported pre-existing medical conditions among postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) reports that fully met diagnostic criteria (n = 29) following human papillomavirus (HPV) vaccination, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2006–August 31, 2015

Pre-existing medical conditions ^a	N (%)
Chronic fatigue	5 (17.2)
Asthma	4 (13.8)
Chronic headache	3 (10.3)
Epilepsy	2 (6.9)
Celiac disease	1 (3.4)
Connective tissue disorder	1 (3.4)
Complex regional pain syndrome	1 (3.4)
Vasovagal syncope	1 (3.4)

米国におけるHPVワクチン市販後安全性評価 (2009-2015)

- 2009年1月～2015年12月の間に米国ワクチン有害事象報告システム (VAERS) に報告された、19,760件の4価HPVワクチン接種後の有害事象報告を解析した。
- 有害事象として、めまい、失神、注射部位の反応などが男女ともに報告されていた。報告は女性が60.2%、男性が17.2%、性別不明が22.6%で、94.2%が非重篤であった。
- 100万接種あたりの報告数は327件で、重篤なものは100万接種あたり19件だった。重篤なものとしては、頭痛、疲労、嘔気が報告されていた。
- **新たな又は予期せぬ安全性上の懸念や、4価HPVワクチンと臨床的に重要な有害事象の報告パターンは認められず、4価HPVワクチンの安全性プロファイルはこれまでに得られた臨床試験及び市販後の安全性データと一貫していた。**

Table 2

Most commonly reported adverse events^a following human papillomavirus quadrivalent vaccine (4vHPV), Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009–2015.

All 4vHPV reports	N (%)		N (%)
<i>Females</i>			
Non-serious	10,983	Serious ^b	911
Dizziness	1472 (13.4)	Headache	292 (32.1)
Syncope	1454 (13.2)	Fatigue	220 (24.2)
Headache	1083 (9.9)	Nausea	218 (23.9)
Nausea	987 (9.0)	Dizziness	208 (22.8)
Loss of consciousness	698 (6.4)	Pain	147 (16.1)
Reports where 4vHPV was given alone	N (%)		N (%)
Non-serious	7503	Serious ^b	708
Dizziness	871 (11.6)	Headache	206 (29.1)
Syncope	807 (10.8)	Fatigue	164 (23.2)
Headache	784 (10.5)	Nausea	153 (21.6)
Nausea	647 (8.6)	Dizziness	149 (21.1)
Inappropriate schedule of drug administration	557 (7.4)	Activities of daily living impaired	113 (16.0)
<i>Males</i>			
Non-serious	3202	Serious ^b	189
Dizziness	501 (15.7)	Headache	58 (30.7)
Syncope	457 (14.3)	Nausea	48 (25.4)
Injection site erythema	328 (10.2)	Pyrexia	46 (24.3)
Injection site swelling	280 (8.7)	Fatigue	39 (20.6)
Pallor	253 (7.9)	Vomiting	38 (20.1)
Reports where 4vHPV was given alone	N (%)		N (%)
Non-serious	1525	Serious ^b	118
Dizziness	220 (14.4)	Headache	33 (28.0)
Syncope	210 (13.8)	Nausea	24 (20.3)
Inappropriate schedule of drug administration	171 (11.2)	Pyrexia	24 (20.3)
Headache	133 (8.7)	Fatigue	21 (17.8)
Pyrexia	87 (5.7)	Vomiting	21 (17.8)

^a Based on Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Terms; a single report may be assigned more than one MedDRA Preferred Term (i.e., not mutually exclusive).

^b As defined in 21CFR600.80 [21].

オランダにおける2価HPVワクチンと長期疲労の検討（2007-2014）

- 2価HPVワクチンと長期疲労との関連を調査するため、オランダのプライマリケアデータベースを用いた後ろ向きコホート研究において、1991～2000年生まれの女子についてワクチン接種導入前後（2007～2014年）の期間での慢性疲労症候群（CFS）、長期間の疲労（6ヶ月以上及び3～6ヶ月持続する疲労）の発生状況を調べ、その中で追跡期間に12～16歳だった女子69,429人を対象にワクチン接種導入前後*のこれらの罹患率を比較した。
- 対象となった12-16歳の女兒においては、ワクチン導入前後の時期ともに長期間の疲労はしばしば見られたものの、CFSの発生は稀であった。
- ワクチン接種導入前後の比較において、CFSや長期間持続する疲労についての罹患率に統計学的な有意差は認められなかった。

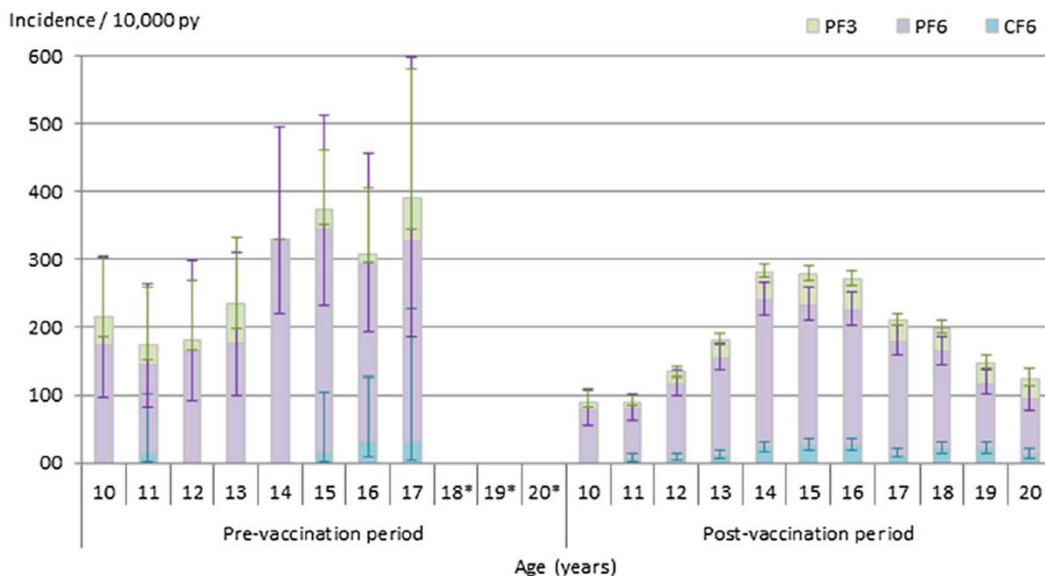


Table 1
Pre- and post-vaccination period incidences of long-term fatigue for 12–16-year-old girls.

Criteria	Pre-vaccination period (2007–2008)			Post-vaccination period (2009–2013)			Adjusted IRR* post vs. pre (95% CI)
	N events (%)	PY	Incidence/10,000 PY (95% CI)	N events (%)	PY	Incidence/10,000 PY (95% CI)	
1 CFS	1 (0.03)	2758	3.6 (0.5–25.7)	5 (0.01)	57,214	0.9 (0.4–2.1)	0.24 (0.03–2.09)
1–4 CF6	2 (0.05)	2758	7.3 (1.8–29.0)	111 (0.17)	57,092	19.4 (16.1–23.4)	2.70 (0.67–10.9)
1–5 PF6	73 (1.91)	2715	268.9 (213.7–338.2)	1117 (1.74)	55,286	202.0 (190.5–214.2)	0.76 (0.60–0.96)
6 CF3	0 (0.00)	2759	0.0	95 (0.15)	57,101	16.6 (13.6–20.3)	NA
6–7 PF3	6 (0.16)	2755	21.8 (9.8–48.5)	212 (0.32)	56,924	37.2 (32.6–42.6)	1.72 (0.76–3.87)

PY = person years, CI = confidence interval, CFS = chronic fatigue syndrome (criteria 1), CF6 = certain fatigue ≥6 months (criteria 1–4), PF6 = possible and certain fatigue ≥6 months (criteria 1–5), CF3 = certain fatigue 3–6 months (criteria 6), PF3 = possible and certain fatigue 3–6 months (criteria 6–7), IRR = incidence rate ratio.

* According to the criteria described in the methods.

* Adjusted for age.

※ワクチン接種導入前は2007-2008年、導入後は2009-2014年として分析。オランダでは、HPVワクチンは2006年に承認され、2009年にキャッチアップキャンペーンが、2010年に予防接種プログラムへの導入が行われた。

PF3 : possible and certain fatigue 3-6months PF6 : possible and certain fatigue ≥6months
CF6 : certain fatigue ≥6months

フランスにおけるHPVワクチンと自己免疫性疾患のリスクの検討(2008-2014)

- HPVワクチン接種後の自己免疫性疾患のリスクを評価するため、中枢性脱髄/多発性硬化症、結合組織病、ギランバレー症候群、1型糖尿病、自己免疫性甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病の11~25歳の女性478人を症例とし、症例1人につき、上記疾患と診断されていない、年齢と居住地域をマッチさせた対照を平均4人設定して前向き症例対照研究を行った。
- 症例の10.9%が診断日以前にHPVワクチンを接種しており、対照群では22.5%が接種していた。
- HPVワクチン接種における自己免疫性疾患発症について、上記6疾患全体の調整オッズ比は0.58 (95%CI: 0.41-0.83) であり、それぞれの疾患ごとのオッズ比についても有意に低いか、低い傾向があるか、統計的有意差を認めない結果であった。
- HPVワクチン接種と自己免疫性疾患のリスク増加との関連は見られなかった。

Table 2
Association between HPV vaccines and definite cases of autoimmune diseases.

	Definite cases exposed ^a N (%)	Referents exposed N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
Autoimmune diseases (n cases/n controls)				
All combined (478/1869)	52 (10.9)	421 ^c (22.5)	0.54 (0.38–0.75)	0.58 (0.41–0.83)
Separately				
Central demyelination/multiple sclerosis (113/863)	7 (6.2)	173 (20.0)	0.28 (0.12–0.64)	0.31 (0.13–0.73)
Connective tissue disease (92/769)	14 (15.2)	147 (19.1)	0.78 (0.40–1.52)	0.84 (0.41–1.73)
Guillain-Barré syndrome (13/130)	0 (0.0)	2 (1.5)	–	–
Type 1 diabetes (86/804)	14 (16.3)	189 (23.5)	0.56 (0.30–1.06)	0.61 (0.32–1.17)
Autoimmune thyroiditis (97/802)	6 (6.2)	126 (15.7)	0.28 (0.11–0.74)	0.35 (0.13–0.92)
Immune thrombocytopenic purpura (77/698)	11 (14.3)	87 (12.5)	1.18 (0.58–2.42)	1.17 (0.56–2.41)

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

^a The number of cases and referents differ from the previous table as they are restricted to definite cases and their matched referents. Primary time window was ≤6 months before the index date for idiopathic thrombocytopenic purpura, ≤42 days for Guillain-Barré syndrome and ≤24 months for the other autoimmune diseases.

^b OR obtained from conditional logistic regression adjusted for age, familial/personal history of autoimmune disease, parent's place of birth, and use of any oral contraceptives or vaccines (other than human papillomavirus vaccine) within 2 years before the index date.

^c The total is inferior to the sum in the table as a referent could be matched to more than one case.

それぞれの自己免疫疾患とHPVワクチン接種との関連（オッズ比）

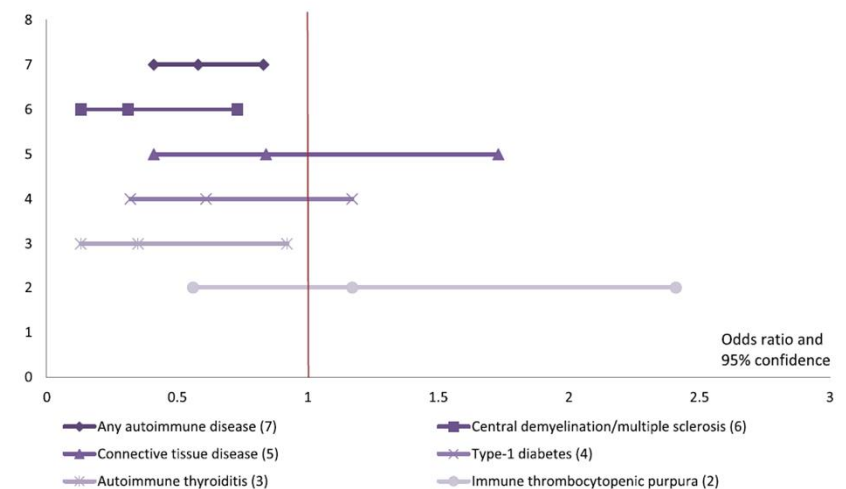
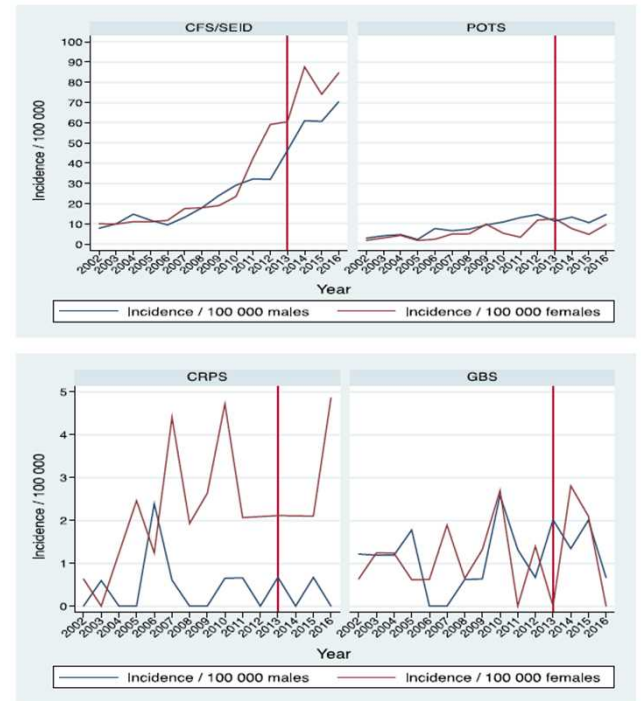


Fig. 1. Forest Plot displaying the odds (represented by the point effect estimate, OR, and 95% Confidence Intervals) of AD in association with exposure to HPV vaccines, across various autoimmune diseases.

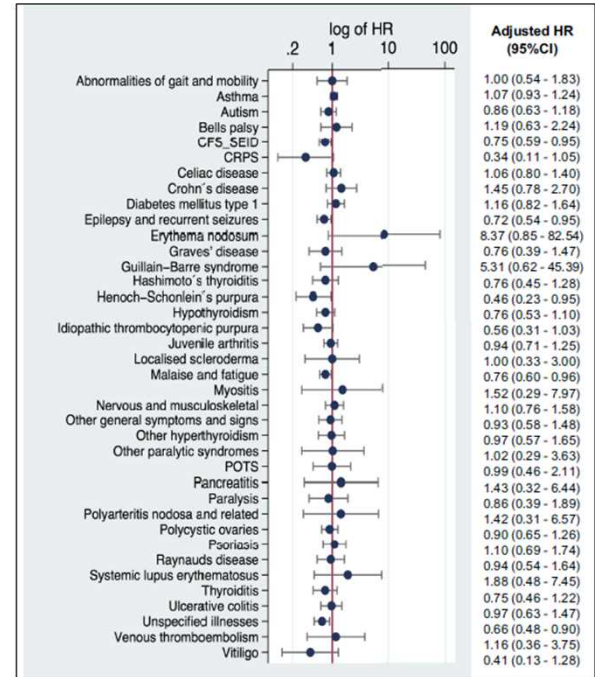
フィンランドにおける38の自己免疫性疾患および症候群と2価HPVワクチンとの関連性の検討

- フィンランドでは2013年11月より、11-13歳と14-15歳（キャッチアップ）の女兒を接種対象に、2価HPVワクチンが導入されている。HPVワクチン接種と38の自己免疫性疾患及びその他の症候群との関連性を調査するため、全国規模の登録に基づく後ろ向きコホート研究を行った（2013年11月～2016年12月）
- HPVワクチン接種対象者は240,605名で、そのうち134,615名（56%）が接種を受けていた。
- HPVワクチン導入前後で複合性局所疼痛症候群（CRPS）、ギラン・バレー症候群（GBS）、体位性頻脈症候群（POTS）の罹患率に有意な増加は認められなかった。慢性疲労症候群／全身性労作不耐疾患（CFS/SEID）では増加を認めたが、男児でも同様の増加を認めていた。
- 11～15歳女兒におけるワクチン接種者の罹患リスクに関するハザード比は0.34（95%CI: 0.11-1.05）～8.37（95%CI: 0.85-82.54）であり、統計学的に有意なリスク上昇は見られなかった。
- HPVワクチン接種後の女兒の対象疾患の罹患リスクについて、明らかな増加は認められなかった。

男女別の各疾患（CFS/SEID, POTS, CRPS, GBS）の罹患率



HPVワクチン接種と38の疾患との関連（調整ハザード比）



日本における若年女性のHPVワクチン接種後症状の検討（名古屋市調査）

- HPVワクチン接種後に報告され多様な症状と同ワクチンの潜在的な関連性を評価するため、名古屋市で1994～2001年に生まれた女性71,177人を対象に、質問票を用いた調査を実施し、29,846人分の回答を解析した。
- 24の症状について、発症の有無、症状による病院受診、現在の症状の頻度、通学や就業への影響、HPVワクチン接種歴、接種したワクチンの種類、接種を途中でやめた理由について質問した。
- **非接種群と比較して、24の症状のいずれの発症率も接種群で有意な上昇は認められなかった。**
- ただし、月経量の異常（1.43（95%CI: 1.13-1.82））、月経不順（1.29（95%CI: 1.12 -1.49））、ひどい頭痛（1.19（95%CI: 1.02-1.39））、慢性的で持続する月経量の異常（1.41（95%CI: 1.11 -1.79））による病院受診の年齢調整オッズ比に上昇が見られた。

Distribution of vaccination status and occurrence of 24 symptoms.

Symptom	Vaccine (+)			Vaccine (-)			Total	
	Symptom (+)	Symptom (-)	Probability (%)	Symptom (+)	Symptom (-)	Probability (%)	Symptom unknown	Probability (%)
1 Menstrual irregularity	5468	15,138	26.5%	2310	6696	25.6%	234	26.3%
2 Abnormal amounts of menstrual bleeding	1625	18,946	7.9%	561	8434	6.2%	280	7.4%
3 Pain in the joints or other parts of the body	1507	19,071	7.3%	720	8276	8.0%	272	7.5%
4 Severe headache	2150	18,464	10.4%	925	8097	10.3%	210	10.4%
5 Fatigue	2268	18,342	11.0%	1037	7984	11.5%	215	11.2%
6 Poor endurance	2261	18,344	11.0%	991	8028	11.0%	222	11.0%
7 Difficulty concentrating	1430	19,159	6.9%	723	8294	8.0%	240	7.3%
8 Abnormal field of vision	389	20,193	1.9%	172	8845	1.9%	247	1.9%
9 Abnormal sensitivity to light	907	19,696	4.4%	356	8662	3.9%	225	4.3%
10 Sudden vision loss	1381	19,210	6.7%	795	8221	8.8%	239	7.3%
11 Dizziness	2282	18,315	11.1%	1089	7927	12.1%	233	11.4%
12 Cold feet	2508	18,077	12.2%	1144	7873	12.7%	244	12.3%
13 Difficulty falling asleep	1483	19,118	7.2%	692	8320	7.7%	233	7.3%
14 Abnormally long duration of sleep	2454	18,119	11.9%	1058	7955	11.7%	260	11.9%
15 Skin problems	2062	18,538	10.0%	1062	7950	11.8%	234	10.5%
16 Hyperventilation	700	19,913	3.4%	336	8694	3.7%	203	3.5%
17 Memory decline	623	19,992	3.0%	217	8805	2.4%	209	2.8%
18 Loss of ability to perform simple calculations	189	20,422	0.9%	79	8940	0.9%	216	0.9%
19 Loss of ability to remember fundamental Kanji	416	20,196	2.0%	181	8846	2.0%	207	2.0%
20 Involuntary uncontrollable body movements	201	20,413	1.0%	58	8964	0.6%	210	0.9%
21 Loss of ability to walk in a normal way	72	20,534	0.3%	22	8990	0.2%	228	0.3%
22 Becoming dependent on a walking stick or wheelchair	31	20,577	0.2%	16	8994	0.2%	228	0.2%
23 Sudden loss of strength	283	20,311	1.4%	100	8909	1.1%	243	1.3%
24 Weakness in the hands and feet	354	20,189	1.7%	124	8862	1.4%	317	1.6%

Age-adjusted odds ratios of the association of vaccination and the occurrence of symptoms, hospital visits, and current symptoms.

Symptom	Occurrence of the symptom (main outcome)		Hospital visits		Persistent and constant symptom	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
1 Menstrual irregularity	0.92	(0.86-0.98)	1.29	(1.12-1.49)	1.10	(0.97-1.24)
2 Abnormal amounts of menstrual bleeding	1.10	(0.98-1.23)	1.43	(1.13-1.82)	1.41	(1.11-1.79)
3 Pain in the joints or other parts of the body	0.87	(0.78-0.97)	1.25	(1.00-1.56)	0.71	(0.55-0.91)
4 Severe headache	0.95	(0.87-1.05)	1.19	(1.02-1.39)	1.08	(0.81-1.43)
5 Fatigue	0.81	(0.74-0.89)	1.28	(1.00-1.64)	0.83	(0.68-1.00)
6 Poor endurance	0.88	(0.81-0.97)	1.20	(0.91-1.58)	0.97	(0.81-1.15)
7 Difficulty concentrating	0.84	(0.76-0.94)	1.29	(0.89-1.88)	0.96	(0.77-1.20)
8 Abnormal field of vision	0.82	(0.67-1.01)	0.97	(0.64-1.47)	0.80	(0.45-1.44)
9 Abnormal sensitivity to light	0.98	(0.85-1.13)	1.03	(0.73-1.44)	0.98	(0.72-1.34)
10 Sudden vision loss	0.78	(0.70-0.87)	0.90	(0.79-1.03)	1.03	(0.83-1.29)
11 Dizziness	0.84	(0.77-0.92)	1.12	(0.92-1.37)	0.96	(0.74-1.25)
12 Cold feet	0.79	(0.73-0.87)	1.02	(0.66-1.57)	0.91	(0.79-1.05)
13 Difficulty falling asleep	.71	(0.64-0.79)	0.87	(0.65-1.19)	0.75	(0.60-0.93)
14 Abnormally long duration of sleep	.91	(0.83-0.99)	1.12	(0.78-1.60)	1.12	(0.95-1.33)
15 Skin problems	0.78	(0.71-0.85)	0.88	(0.79-0.99)	0.87	(0.75-1.00)
16 Hyperventilation	0.77	(0.66-0.90)	0.82	(0.63-1.07)	0.31	(0.10-0.91)
17 Memory decline	1.00	(0.84-1.19)	1.06	(0.55-2.06)	0.74	(0.53-1.02)
18 Loss of ability to perform simple calculations	0.70	(0.52-0.94)	1.83	(0.57-5.96)	0.35	(0.21-0.58)
19 Loss of ability to remember fundamental Kanji	0.73	(0.60-0.89)	2.09	(0.66-6.63)	0.44	(0.27-0.72)
20 Involuntary uncontrollable body movements	1.20	(0.87-1.66)	1.08	(0.56-2.07)	0.81	(0.32-2.07)
21 Loss of ability to walk in a normal way	0.94	(0.56-1.60)	1.21	(0.61-2.39)	0.42	(0.15-1.21)
22 Becoming dependent on a walking stick or wheelchair	0.55	(0.28-1.09)	0.57	(0.24-1.34)	0.36	(0.11-1.25)
23 Sudden loss of strength	1.05	(0.81-1.36)	1.41	(0.73-2.73)	0.59	(0.15-2.26)
24 Weakness in the hands and feet	1.19	(0.94-1.50)	1.42	(0.86-2.35)	1.02	(0.37-2.79)

韓国における若年女性のHPVワクチンと重篤な副反応の関連性の検討

- HPVワクチン接種と重篤な副反応の関連性を評価するため、2017年1月から2019年12月までの期間で韓国のデータベース（ワクチン接種者及び健康情報データベース）に登録された情報に基づき、一次分析としてコホート研究、二次分析として自己対照リスク期間分析が行われた。
- 2017年にワクチンを接種した11歳から14歳までの女児441,399名のうち、382,020名がHPVワクチンを接種した。重篤な副反応について、内分泌疾患、消化器疾患、循環器疾患、神経疾患などに分類の上、全33の疾患を設定し、それぞれの疾患とHPVワクチン接種の関連性について評価した。
- 一次分析では片頭痛のみ接種群でリスクの増加を認めた（罹患率比1.11, 95%CI: 1.02-1.22）が、二次分析ではいずれの疾患もリスクの増加は認められなかった。
- HPVワクチン接種後と重篤な副反応との関連性を示唆するエビデンスは示されなかった。

Table 1 | Characteristics of girls aged 11-14 years vaccinated in South Korea in 2017. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

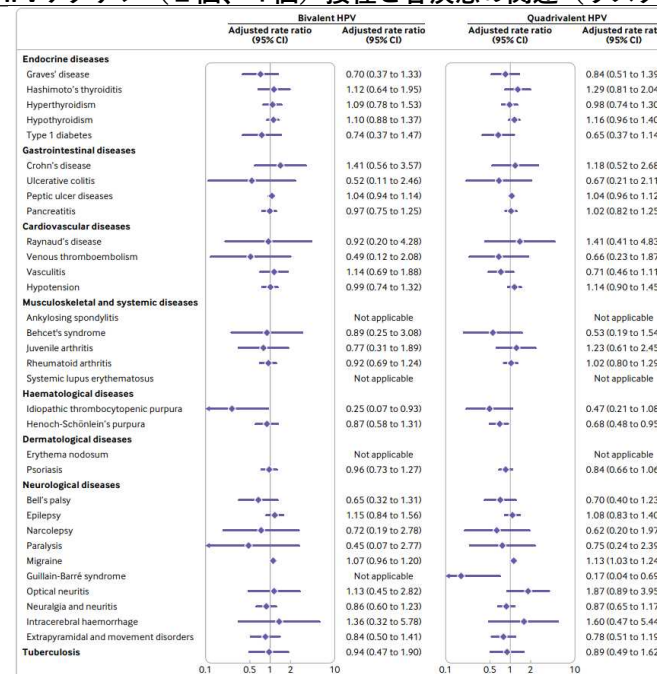
Characteristics	HPV vaccinated group (n=382 020)	HPV unvaccinated group (n=59 379)
Mean (SD) age at vaccination (years)	12.42 (0.82)	11.84 (0.56)
Birth year:		
2003	108 709 (28.5)	757 (1.3)
2004	146 094 (38.2)	15 856 (26.7)
2005	127 217 (33.3)	42 766 (72.0)
No of vaccine doses:		
1	148 014 (38.7)	NA
2	234 006 (61.3)	NA
Region of residence:		
Metropolitan†	185 735 (48.6)	30 830 (51.9)
Provincial or rural	196 285 (51.4)	28 549 (48.1)
Types of health insurance:		
Local	81 814 (21.4)	12 645 (21.3)
Employee	289 744 (75.8)	45 299 (76.3)
Medical aid	10 462 (2.7)	1 435 (2.4)
Income level‡:		
1st quarter (most deprived)	55 438 (14.5)	7 651 (12.9)
2nd quarter	48 982 (12.8)	6 968 (11.7)
3rd quarter	80 956 (21.2)	12 097 (20.4)
4th quarter (most affluent)	190 635 (49.9)	31 877 (53.7)

HPV=human papillomavirus; NA=not applicable.

*10 large cities with populations of more than one million.

†No data for household income available for 6009 participants in the vaccinated group and 789 in the unvaccinated group.

HPVワクチン（2価、4価）接種と各疾患の関連（リスク比）



HPVワクチンと自己免疫性疾患の関連性の検討 システマティックレビューとメタアナリシス

- HPVワクチンの接種と自己免疫性疾患の関連性を評価するために、PubMedとEMBASE上の論文についてシステマティックレビューを行い、20の関連する研究（12のコホート研究、6の症例対照研究、2のランダム化比較試験）において、メタアナリシスを行った。
- 対象となった全研究中、169,000例以上の自己免疫性疾患が報告されていたが、HPVワクチンの接種と自己免疫性疾患の発症増加には関連性は見られなかった（OR=1.003, 95%CI: 0.95-1.06）。
- 接種前に自己免疫性疾患を発症していた患者においても、接種と新たな自己免疫性疾患の発症についての関連は見られなかった（OR=0.82, 95%CI: 0.7-0.96）。
- HPVワクチン接種と自己免疫性疾患との関連性を示唆するエビデンスは認められなかった。

Table 2
Subgroup analysis for studies included in the analysis.

Subgroup analysis	Number of studies	Number of estimates	Pooled OR (95% CI), I ² statistics (%), P-value for the heterogeneity Q test	Model used
Overall autoimmune disorders	12	114	1.003 (0.95-1.06); I ² = 54.2%, P < 0.001	Random effect
Participants with a history of autoimmune disorder	3	3	0.82 (0.7-0.96); I ² = 26.8%, P = 0.26	Fixed effect
Participants under 18 years old	6	56	1.01 (0.95-1.06); I ² = 32.6%, P = 0.01	Fixed effect
Study design				
Case-control	2	2	0.69 (0.45-1.04); I ² = 42.5%, P = 0.04	Fixed effect
Cohort	8	110	1.01 (0.96-1.07); I ² = 54%, P < 0.001	Random effect
RCT	2	2	0.91 (0.72-1.15); I ² = 0%, P = 0.93	Fixed effect
Neurological	19	35	0.93 (0.91-1.06); I ² = 60.7%, P < 0.001	Random effect
Bell's palsy	4	4	0.86 (0.6-1.24); I ² = 60%, P = 0.057	Random effect
Epilepsy	3	3	0.9 (0.6-1.33); I ² = 83.4%, P < 0.001	Random effect
Guillain-Barré syndrome	4	4	1.28 (0.65-2.52); I ² = 77%, P = 0.004	Random effect
Multiple sclerosis	5	5	0.92 (0.56-1.53); I ² = 0%, P = 0.563	Random effect
Narcolepsy	4	4	1.18 (0.79-1.74); I ² = 0%, P = 0.502	Fixed effect
Optic neuritis	6	6	1.12 (0.7-1.8); I ² = 55.2%, P = 0.048	Random effect
Paralysis	3	3	0.7 (0.51-0.95); I ² = 19.9%, P = 0.287	Fixed effect
Others	4	6	0.91 (0.76-1.1); I ² = 40.3%, P = 0.137	Fixed effect
Thyroid	12	22	1.02 (0.91-1.14); I ² = 55.3%, P = 0.001	Random effect
Hashimoto's thyroiditis	10	10	1.22 (1.09-1.36); I ² = 0%, P = 0.566	Fixed effect
Grave's disease	5	5	0.94 (0.71-1.23); I ² = 51%, P = 0.09	Random effect
Hypothyroidism	4	4	0.89 (0.81-0.98); I ² = 0%, P = 0.567	Fixed effect
Hyperthyroidism	3	3	1.03 (0.88-1.2); I ² = 98.6%, P = 0.007	Fixed effect
Gastrointestinal	10	25	1.06 (0.99-1.14); I ² = 42.6%, P = 0.013	Fixed effect
Inflammatory bowel diseases	9	15	1.05 (0.97-1.14); I ² = 12.5%, P = 0.313	Fixed effect
Crohn's disease	7	7	1 (0.86-1.16); I ² = 0%, P = 0.683	Fixed effect
Ulcerative colitis	8	8	1.01 (0.88-1.15); I ² = 25.6%, P = 0.225	Fixed effect
Celiac disease	7	7	1.12 (0.85-1.47); I ² = 51.4%, P = 0.055	Random effect
Pancreatitis	3	3	0.88 (0.73-1.06); I ² = 0%, P = 0.66	Fixed effect
Musculoskeletal or systemic	12	47	1.07 (0.98-1.17); I ² = 40.3%, P = 0.003	Fixed effect
Ankylosing spondylitis	3	3	1.18 (0.89-1.58); I ² = 0%, P = 0.636	Fixed effect
Rheumatoid or juvenile arthritis	9	14	1.02 (0.9-1.17); I ² = 61.7%, P = 0.572	Random effect
Systematic lupus erythematosus	6	6	1.4 (0.84-2.35); I ² = 98.6%, P = 0.001	Random effect
Vasculitis	7	8	1.15 (0.92-1.42); I ² = 0%, P = 0.45	Fixed effect
Other	6	15	1.04 (0.84-1.27); I ² = 0%, P = 0.618	Fixed effect
Haematological	12	17	1.1 (0.93-1.29); I ² = 14.8%, P = 0.28	Fixed effect
Autoimmune haemolytic anaemia	3	3	1.45 (0.79-2.63); I ² = 0%, P = 0.86	Fixed effect
Henoch-Schönlein's purpura	4	4	1 (0.68-1.45); I ² = 0%, P = 0.73	Fixed effect
Idiopathic thrombocytopenic purpura	9	9	1.1 (0.91-1.33); I ² = 48.9%, P = 0.05	Fixed effect
Dermatological	7	17	1.04 (0.93-1.16); I ² = 6.3%, P = 0.38	Fixed effect
Localized or systemic scleroderma	3	3	1.03 (0.67-1.58); I ² = 1.5%, P = 0.362	Fixed effect
Psoriasis	4	4	0.98 (0.85-1.14); I ² = 0%, P = 0.972	Fixed effect
Vitiligo	5	5	1.16 (0.84-1.61); I ² = 0.8%, P = 0.4	Fixed effect
Other	5	8	1.26 (0.99-1.6); I ² = 0%, P = 0.578	Fixed effect
Other	13	22	0.99 (0.82-1.2); I ² = 64.9%, P < 0.001	Random effect
Type 1 diabetes	11	12	0.81 (0.63-1.04); I ² = 70%, P < 0.001	Random effect

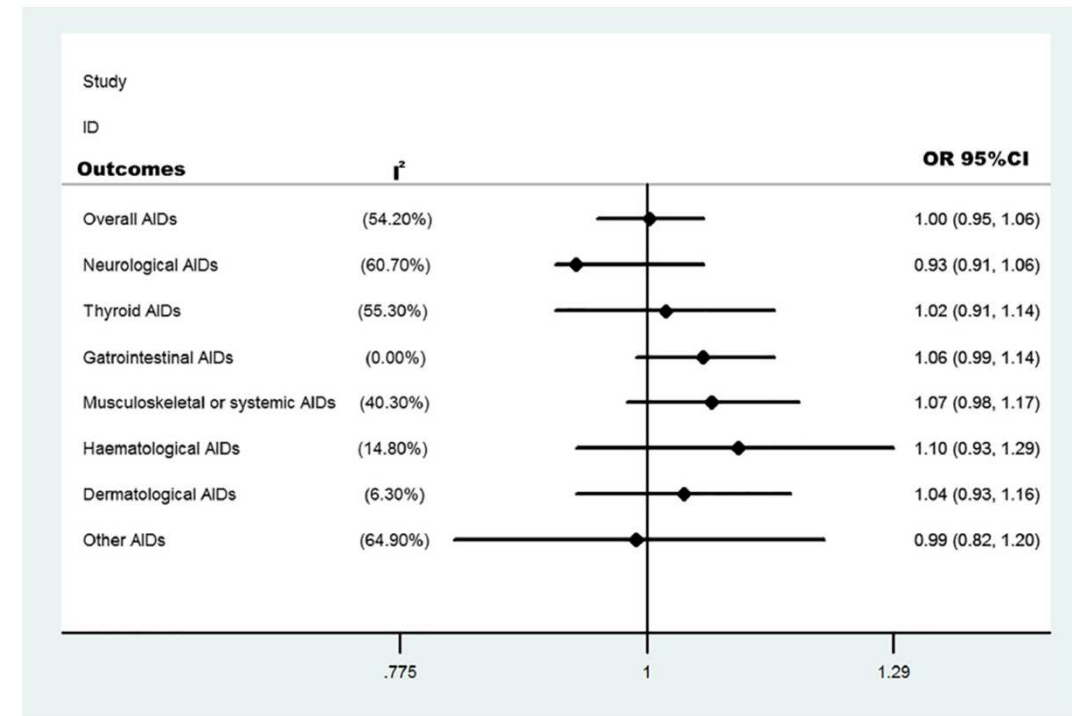


Fig. 2. Association between exposure to HPV vaccine and adverse autoimmune events (ADs).

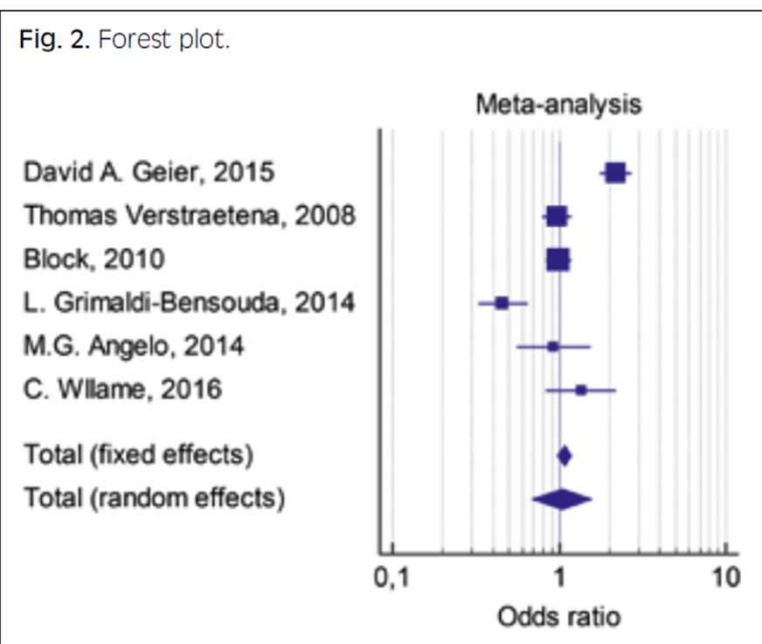
HPVワクチン接種と自己免疫性疾患発症との関連性の検討

- HPVワクチンと自己免疫性疾患発症との関連性を検討している文献を特定し、その中の6件のランダム化比較試験についてメタアナリシスを行った。
 - 2価HPVワクチンに関する研究が3件、4価HPVワクチンに関する研究が3件
 - HPVワクチン接種群が243,289人、対照群（ワクチン接種なし又は他のワクチンを接種）が248,820人
 - 各群の自己免疫疾患発症者数から2値データを抽出し、リスク比を算出
- HPVワクチンと自己免疫性疾患発症には、**関連はなかった**（pooled OR: 1.038、95%CI: 0.689-1.562）。

Tab. I. Characteristics of the included studies.

Authors, year	Enrollment	Age range (yrs)	Study arms 1	Study arms 2
Geier, 2015	22,011	9-26	5124	16887
Verstraetena, 2008	68,512	> 10	36,744	31,768
Block, 2010	21,464	9-26	11,778	9,686
Grimaldi-Bensouda, 2014	1,365	14-26	269	1,096
Angelo, 2014	47,857	9-25	27,353	20,504
Willame, 2016	129,937	> 9	64,964	64,973

Fig. 2. Forest plot.



【参考】副反応疑い報告数（販売開始から令和3年3月31日までの累計）

第66回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、 令和3年度第15回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会	資料3-8～ 3-10より 抜粋
2021(令和3)年8月4日	

	接種可能 のべ人数 (回数) 注1)	製造販売業者 からの報告	医療機関からの報告	
		報告数	報告数	うち重篤注2)
		報告頻度	報告頻度	
サーバリックス	7,025,911	946	1,607	555
		0.013%	0.023%	0.0079%
ガーダシル	2,264,887	198	553	204
		0.0087%	0.024%	0.0090%
(参考) シルガード	5,429	1	0	0
		0.0184%	0.000%	0.000%

注1：販売開始からの累計接種のべ人数は、返品された数を加味した場合

注2：医療機関から症状の程度が「重い」として報告された事例の累計

- 1 HPVワクチンの安全性についての報告
- 2 子宮病変に対するHPVワクチンの有効性についての報告(国外)**
- 3 子宮病変に対するHPVワクチンの有効性についての報告(国内)
- 4 HPVワクチンの効果の持続性についての報告
- 5 HPVワクチンの集団免疫効果についての報告

10歳から30歳までの女性のHPVワクチン接種と浸潤性子宮頸がん発症のリスクについての検討（スウェーデン）

- 4価HPVワクチンの接種による浸潤性の子宮頸がん発症予防の有効性を調べるために、スウェーデンの10歳から30歳の女性（167万人余り）に関する2006年から2017年のデータを用いて調査を行った。
- 子宮頸がんの累積発生率は接種群（約52.8万人）で10万人あたり47例に対し、非接種群（約114.5万人）では94例であった。
- 非接種群と比較して、接種群の年齢調整による子宮頸がんの罹患率比は0.51（95%CI: 0.32-0.82）、他の因子も調整した罹患率比は0.37（95%CI: 0.21-0.57）であった。
- 17歳より前に接種した群において、非接種群と比較した接種群の罹患率比（多因子調整後）は0.12（95%CI: 0.00-0.34）、17歳から30歳の間に接種した群では0.47（95%CI: 0.27-0.75）であった。
- **4価HPVワクチンの接種は人口レベルで浸潤性子宮頸がんのリスクの大きな低減と関連していた。**

Table 2. HPV Vaccination and Invasive Cervical Cancer.

HPV Vaccination Status	No. of Cases of Cervical Cancer	Crude Incidence Rate per 100,000 Person-Yr (95% CI)	Age-Adjusted Incidence Rate Ratio (95% CI)	Adjusted Incidence Rate Ratio (95% CI)*
Unvaccinated	538	5.27 (4.84–5.73)	Reference	Reference
Vaccinated	19	0.73 (0.47–1.14)	0.51 (0.32–0.82)	0.37 (0.21–0.57)
Status according to age cutoff of 17 yr				
Vaccinated before age 17 yr	2	0.10 (0.02–0.39)	0.19 (0.05–0.75)	0.12 (0.00–0.34)
Vaccinated at age 17–30 yr	17	3.02 (1.88–4.86)	0.64 (0.39–1.04)	0.47 (0.27–0.75)
Status according to age cutoff of 20 yr				
Vaccinated before age 20 yr	12	0.49 (0.28–0.83)	0.52 (0.29–0.94)	0.36 (0.18–0.61)
Vaccinated at age 20–30 yr	7	5.16 (2.46–10.83)	0.50 (0.24–1.06)	0.38 (0.12–0.72)

* The adjusted incidence rate ratios were adjusted for age as a spline term with 3 degrees of freedom, county of residence, calendar year, mother's country of birth, highest parental education level, highest annual household income level, previous diagnosis in mother of CIN3+, and previous diagnosis in mother of cancers other than cervical cancer. The 95% confidence intervals were bias-corrected percentile confidence intervals that were estimated with the use of bootstrapping with a resampling frequency of 2000 times.

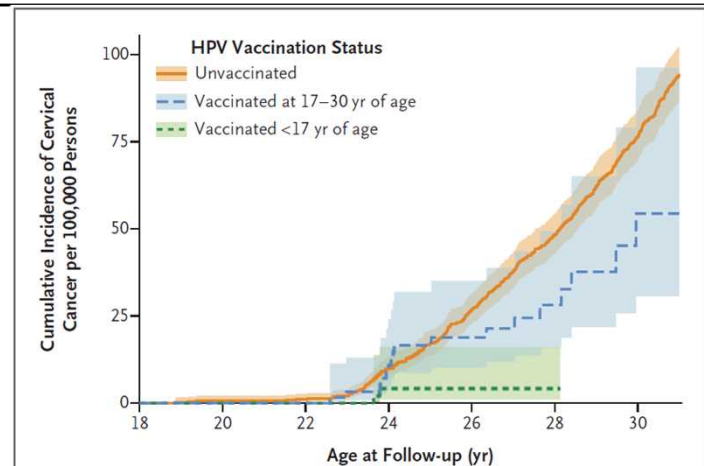


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

Age at follow-up is truncated in the graph because no cases of cervical cancer were observed in girls younger than 18 years of age.

子宮頸がんに対するHPVワクチンの効果についてのコホート研究（デンマーク）

- HPVワクチンの子宮頸がんに対する有効性を調査するため、デンマークにおいて、2006年10月から2019年12月までの間に在住した17歳から30歳までの女性を対象として、HPVワクチンの接種及び子宮頸がんの発症について、国のレジストリに登録された情報が抽出され、ワクチン接種の有無における子宮頸がんの罹患率比を算出した。（コホート研究）
- 対象となった867,689名の女性のうち、314,852名（36.3%）が17歳になる前に初回HPVワクチンを接種しており、観察期間中、17-19歳で20,063名（2.3%）、20-30歳では167,607名（19.3%）が初回接種を受けていた。
- 非接種群と比較して、子宮頸がんの罹患率比は、初回接種が16歳以下の群で0.14（95%CI: 0.04-0.53）、17-19歳の群で0.32（95%CI: 0.08-1.28）であった。一方で、20歳以上の群では1.19（95%CI: 0.80-1.79）であった。
- **20歳より前のHPVワクチン接種では子宮頸がんの予防に対する高い効果が認められ、より若年での接種の重要性が示された。**

HPV接種の有無で比較した子宮頸がんの罹患率比

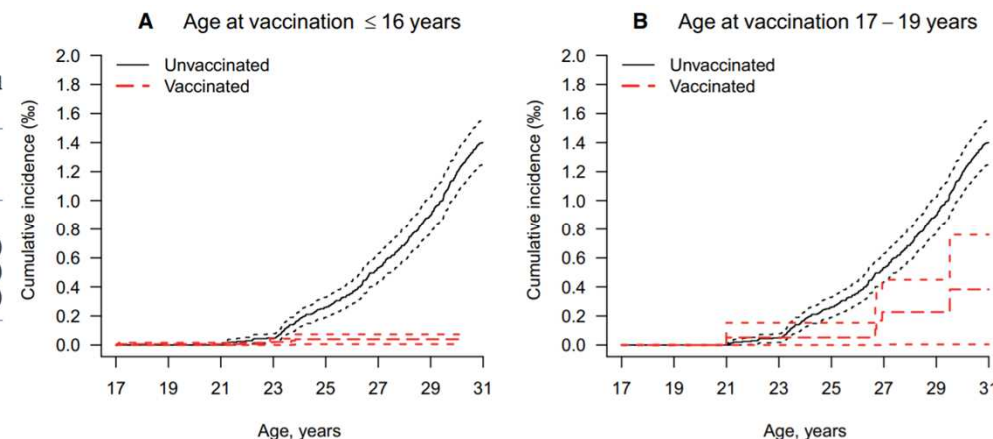
Table 2. Incidence rate ratios (IRRs) of cervical cancer comparing vaccinated with unvaccinated women according to age at vaccination and with 1-year buffer period

Vaccination status	Person-years	Events	Age-adjusted IRR (95% CI)	Adjusted ^a IRR (95% CI)	Adjusted ^b IRR (95% CI)
Unvaccinated	2 884 778	325	1	1	1
Vaccinated, age ≤16 y	1 643 967	6	0.13 (0.04 to 0.40)	0.13 (0.04 to 0.41)	0.14 (0.04 to 0.53)
Vaccinated, age 17-19 y	174 679	5	0.29 (0.08 to 1.01)	0.31 (0.09 to 1.07)	0.32 (0.08 to 1.28)
Vaccinated, age 20-30 y	841 231	168	1.15 (0.88 to 1.50)	1.14 (0.87 to 1.49)	1.19 (0.80 to 1.79)

^a Adjusted for attained age and maximum educational level of own, mother, or father. CI = confidence interval.

^b Adjusted for attained age; maximum educational level of own, mother, or father; calendar year; and ethnicity.

子宮頸がんの累積発生率



- 1 HPVワクチンの安全性についての報告
- 2 子宮病変に対するHPVワクチンの有効性についての報告(国外)
- 3 子宮病変に対するHPVワクチンの有効性についての報告(国内)**
- 4 HPVワクチンの効果の持続性についての報告
- 5 HPVワクチンの集団免疫効果についての報告

日本における4価HPVワクチンの有効性評価（2011-2016）

- 16～26歳の日本人女性に対する4価HPVワクチンの有効性・安全性を、長期（48か月）にわたって追跡調査した。有効性の主要評価項目を、HPV 6/11/16/18による子宮頸部上皮内腫瘍グレード2/3（CIN 2/3）、上皮内腺癌（AIS）、子宮頸がん及び外性器病変（EGL）とした。
- 接種時のHPV感染の有無にかかわらず、1回以上ワクチン接種した1,015人（full analysis set）におけるCIN2以上の発症率は0.4/100人年であり、発症例は全例、研究開始時点でPCR陽性の参加者だった。
- ①研究開始時点で血清陰性、研究開始～接種後7ヶ月の時点でPCR陰性、②1年以内に3回ワクチンを接種、③7ヶ月以降に少なくとも1回はフォローアップを受けた、④プロトコル違反がなかった、967人（per protocol efficacy population）では、CIN2以上の症例やAIS、子宮頸がん及びEGLは報告されなかった。
- 日本人女性におけるHPV 6/11/16/18関連の高悪性度子宮頸部疾患およびEGLに対する4価HPVワクチンの有効性が示された。

Baseline demographic characteristics and HPV status.

Characteristic at Day 1 (qHPV)	Vaccination group (N = 1030)
Gender, % (m)	
Female	100% (1030)
Age (years)	
Mean	22.9
SD	2.2
Median	23
Range	17–26
Race, % (m)	
Asian	100% (1030)
Serostatus, % (m/n)	
Positive to HPV 6/11/16/18	9.8% (101/1030)
Positive to HPV 6	4.3% (44/1030)
Positive to HPV 11	0.7% (7/1030)
Positive to HPV 16	4.7% (48/1030)
Positive to HPV 18	2.1% (22/1030)
PCR status, % (m/n)	
Positive to HPV 6/11/16/18	5.5% (56/1023)
Positive to HPV 6	1.3% (13/1023)
Positive to HPV 11	0.2% (2/1023)
Positive to HPV 16	3.4% (35/1022)
Positive to HPV 18	1.2% (12/1023)

Effectiveness of qHPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related cervical lesions, cumulative incidence (FAS).

Endpoint	Vaccination group (N = 1030)				
	n	Number of cases	Person-years at risk	Incidence per 100 person-years at risk	95% CI
HPV 6/11/16/18-related CIN 2/3 or worse	1015	14	3747.6	0.4	(0.2, 0.6)
By HPV type					
HPV 6-related CIN 2/3 or worse	1015	0	3753.9	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 11-related CIN 2/3 or worse	1015	0	3753.9	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 16-related CIN 2/3 or worse	1015	14	3747.6	0.4	(0.2, 0.6)
HPV 18-related CIN 2/3 or worse	1015	0	3753.9	0.0	(0.0, 0.1)
By endpoint type (HPV 6/11/16/18-related)					
CIN (any grade)	1015	15	3742.6	0.4	(0.2, 0.7)
CIN 1	1015	5	3747.8	0.1	(0.0, 0.3)
CIN 2 or worse	1015	14	3747.6	0.4	(0.2, 0.6)
CIN 2	1015	9	3749.3	0.2	(0.1, 0.5)
CIN 3	1015	10	3751.8	0.3	(0.1, 0.5)
AIS	1015	0	3753.9	0.0	(0.0, 0.1)
Cervical cancer	1015	0	3753.9	0.0	(0.0, 0.1)

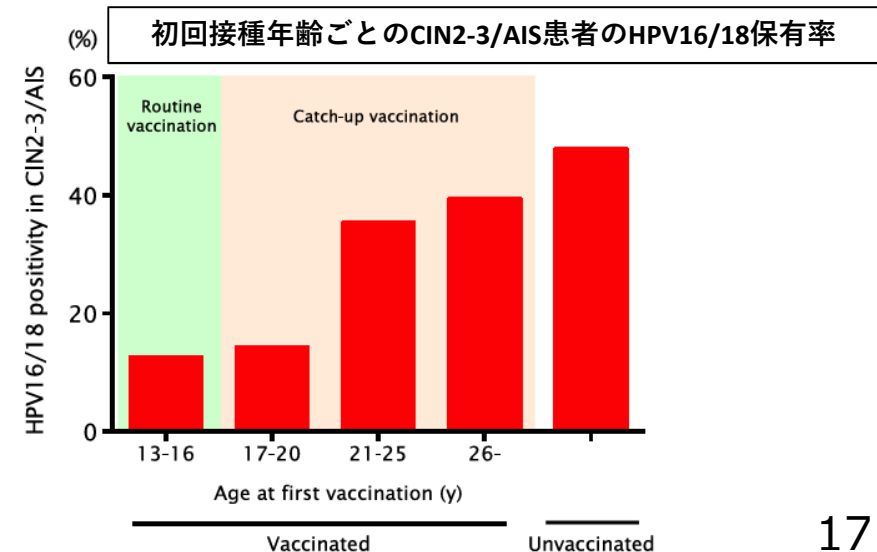
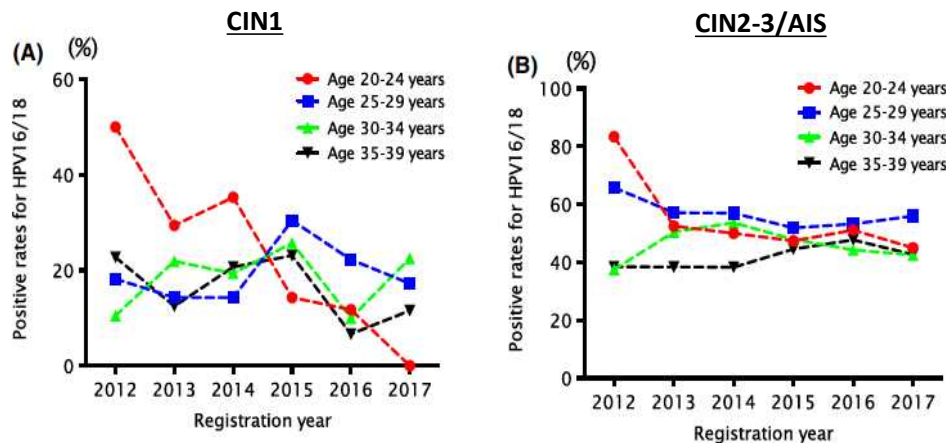
Effectiveness of qHPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related cervical lesions and EGLs, cumulative incidence (PPE population).

	n	Number of cases	Person-years at risk	Incidence per 100 person-years at risk	95% CI
HPV 6/11/16/18-related CIN	967	0	3034.6	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 2/3 or worse	967	0	3034.6	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 1	967	0	3034.6	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 6/11/16/18-related EGLs	970	0	3037.4	0.0	(0.0, 0.1)
Condyloma acuminata	970	0	3037.4	0.0	(0.0, 0.1)
VIN 1 or worse	970	0	3037.4	0.0	(0.0, 0.1)
VaIN 1 or worse	970	0	3037.4	0.0	(0.0, 0.1)

日本のHPVワクチン接種事業開始以降の 高度子宮頸部病変がある女性におけるHPV 16/18型の陽性率

- 日本のHPVワクチンの緊急促進事業及びその後の定期接種化以後の子宮頸部病変におけるHPV型の変化を調査するために、2012年から2017年まで、21の医療施設で新たに子宮頸部病変（CIN1-3, AIS, ICC）と診断された16歳から39歳の女性7,709名を対象として長期の追跡調査を行った。
- 25歳未満においてのみ、CIN1及びCIN2-3/AISでHPV16型と18型の継時的な減少傾向を認めた（それぞれ、50.0%から0.0%（ $P < 0.0001$ ）、83.3%から45.0%（ $P = 0.07$ ））。
- 全体として、HPVワクチン接種群ではHPV 16/18関連のCIN2-3/AISの割合が有意に減少しており（47.7%から33.0%、 $p = 0.003$ ）、20歳未満で初回接種を受けた群ではCIN2-3/AIS陽性例におけるHPV16/18型の陽性率が有意に低下していた（ $p = 0.02$ ）。
- 浸潤性子宮頸がん（ICC）に対するワクチンの効果については、25歳未満の女性での発症率が少なく把握できなかった。20歳以上のキャッチアップ接種を支持する結果は認められなかった。
- 日本人におけるHPV16/18陽性のCIN/AISに対するHPVワクチンの有効性が確認された。

各病変におけるHPV 16/18の保有率の経年変化



日本における高度異形成病変に対するHPVワクチンの効果についての横断研究

- HPVワクチンの子宮頸部病変に対する効果を評価するため、2015年4月から2017年3月にかけて、20から29歳の若年女性34,281名に対して実施された子宮頸がんのスクリーニングの結果（Japan Cancer Societyのデータ）を解析し、高度子宮頸部病変についてのリスク比を計算した。
- HPVワクチンの接種者は3,770名（11.0%）であった。HPVワクチン接種群では、CIN2+の病変の発生率が非接種群に比べて有意に低く（RR= 0.24, 95%CI: 0.10-0.60）、CIN3+の病変でも同様であり（RR= 0.09, 95%CI: 0.00-0.42）、ワクチン有効性（Vaccine Effectiveness: VE）はそれぞれ76%, 91%と算出された。
- HPVワクチンの緊急促進事業及び定期接種化の時期の年齢（本研究における20-22歳）において、CIN2+の病変に対するワクチンの有効性が確認された。（VE=84%, RR= 0.16, 95%CI: 0.03-0.72）
- **HPVワクチンを接種した20から29歳の女性で、高度子宮頸部病変のリスク低減が認められた。**

CIN2+, CIN3+のリスク比（HPVワクチン接種の有無）

	CIN2+		CIN3+	
	RR(95%CI)	P-value	RR(95%CI)	P-value
Aged 20-29				
Unvaccinated	1.00	Reference	1.00	Reference
Vaccinated	0.33 (0.15, 0.73)	0.006	0.09 (0.00, 0.41)	0.002
Age	1.04 (0.98, 1.10)	0.233	1.06 (0.00, 1.17)	0.246
Aged 20-29 (no overlapping)				
Unvaccinated	1.00	Reference	1.00	Reference
Vaccinated	0.24 (0.10, 0.60)	0.003	0.09 (0.00, 0.42)	0.002
Age	1.03 (0.97, 1.09)	0.360	1.06 (0.96, 1.17)	0.246
Aged 20-22				
Unvaccinated	1.00	Reference		
Vaccinated	0.23 (0.06, 0.81)	0.023		
Age	0.95 (0.51, 1.76)	0.869		
Aged 20-22(no overlapping)				
Unvaccinated	1.00	Reference		
Vaccinated	0.16 (0.03, 0.72)	0.017		
Age	0.89 (0.47, 1.68)	0.709		

各年齢におけるワクチン接種率と子宮頸部病変の有病者数

Age at screening (year)	Vaccine(-)		Vaccine(+)		CIN2+		CIN3+	
	n	%	n	%	Vaccine(-)		Vaccine(+)	
					n	n	n	n
20	514		869	62.8	4	1	1	0
21	1822		1436	44.1	5	1	3	0
22	1435		399	21.8	8	0	2	0
23	2367		197	7.7	17	1	8	0
24	2710		189	6.5	11	1	4	0
25	2740		115	4.0	17	0	6	0
26	4998		175	3.4	33	1	14	0
27	3428		108	3.1	20	0	7	0
28	6354		165	2.5	48	0	22	0
29	4143		117	2.8	19	0	10	0
Total	30,511		3770	11.0	182	5	77	0

日本における子宮頸部上皮内腫瘍に対するHPVワクチンの効果についての症例対照研究

- HPVワクチンの子宮頸部上皮内腫瘍に対する効果を評価するため、2013年4月から2017年3月にかけて、20から24歳の女性を対象に実施された子宮頸がんのスクリーニングの結果に基づき、細胞診のベセスダ分類で「異常」と判断された群を症例群、「異常なし」と判断された群を対照群として、ワクチン接種歴についての症例対照研究を行った。
- 症例群は2,483例、対照群は12,296例であった。症例群のうち、CIN1は797例（32.1%）、CIN2は165例（6.7%）、CIN3は44例（1.8%）、扁平上皮癌は8例（0.3%）であった。
- 症例群における、HPVワクチン非接種群と比較した接種群のオッズ比は、細胞学的異常で0.42（95%CI: 0.34-0.50）、CIN1で0.42（95%CI: 0.31-0.58）、CIN2で0.25（95%CI: 0.12-0.54）、CIN3で0.19（95%CI: 0.03-1.15）であり、ワクチンの有効性（Vaccine Effectiveness: VE）はそれぞれ、58.5%、57.9%、74.8%、80.9%であった。
- **子宮頸部の細胞学的異常及び子宮頸部上皮内腫瘍について、HPVワクチン接種によるリスク低減効果が示された。**

TABLE 4 HPV vaccination status and effectiveness

	Cases (with histological result)				
	Negative	CIN1	CIN2	CIN3	SCC/invasive
Vaccination (+)	70	136	22	3	0
Vaccination (-)	273	661	143	41	8
		Cumulative number of cases (with histological result)			
	Controls	Cases	CIN1+	CIN2+	CIN3+
Vaccination (+)	2605	404	161	25	3
Vaccination (-)	9691	2079	853	192	49
Odds ratio		0.42	0.42	0.25	0.19
95% confidence interval		0.34-0.50	0.31-0.58	0.12-0.54	0.03-1.15
Vaccine effectiveness		58.5%	57.9%	74.8%	80.9%

Abbreviation: CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus.

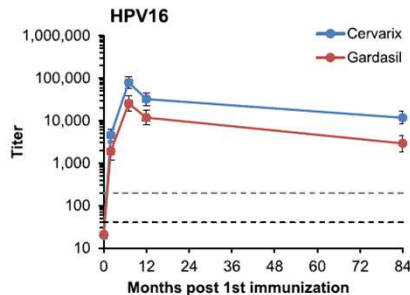
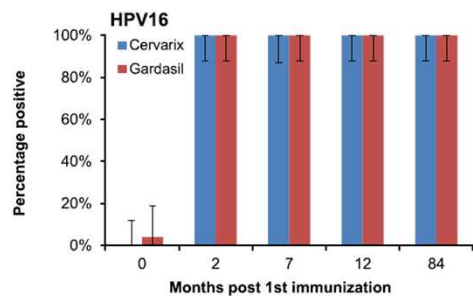
CIN1+ = CIN1(including dysplasia) + CIN2 + CIN3 + SCC/invasive. CIN2+ = CIN2 + CIN3 + SCC/invasive. CIN3+ = CIN3 + SCC/invasive.

- 1 HPVワクチンの安全性についての報告
- 2 子宮病変に対するHPVワクチンの有効性についての報告(国外)
- 3 子宮病変に対するHPVワクチンの有効性についての報告(国内)
- 4 HPVワクチンの効果の持続性についての報告**
- 5 HPVワクチンの集団免疫効果についての報告

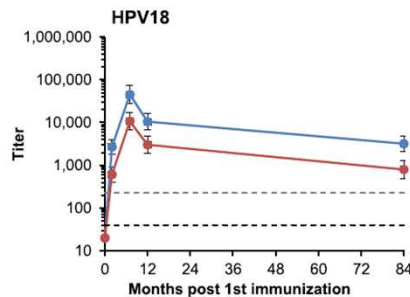
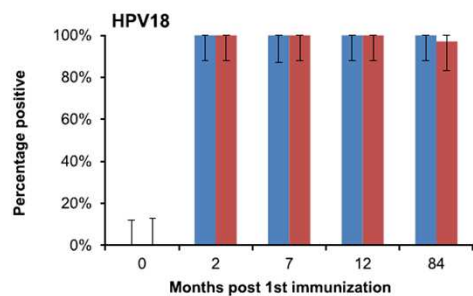
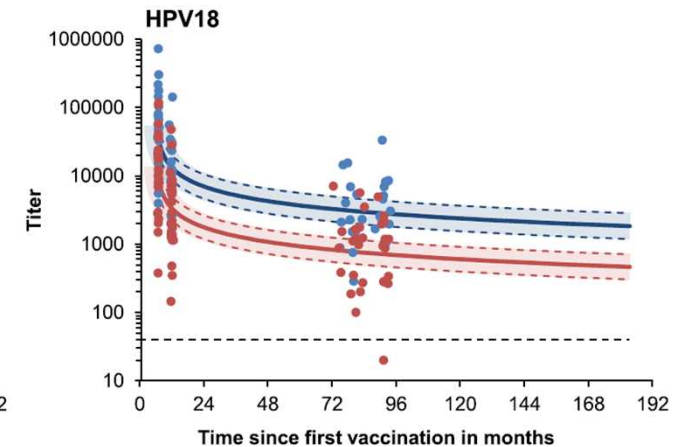
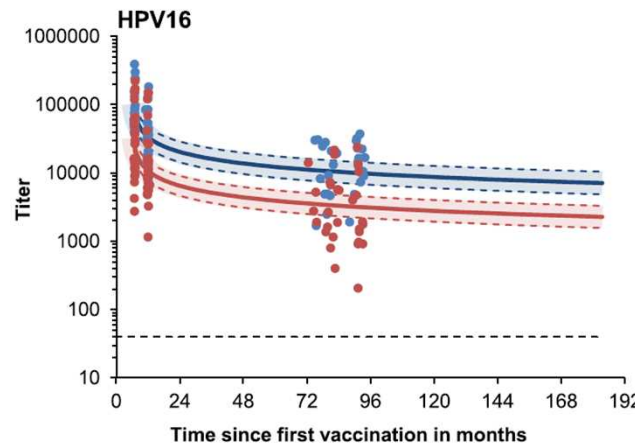
2価及び4価HPVワクチン接種後の中和抗体の持続期間について7年間の追跡調査 (英国・イングランド)

- 英国の12から15歳の女児を対象として行われた、2価または4価のHPVワクチンの3回接種6ヶ月後（初回接種から12ヶ月）までの追跡調査の更なる追跡調査として、7年目（初回接種から84ヶ月）の時点におけるHPVに対する中和抗体についての調査を行った。
- 2価および4価HPVワクチン初回接種から84ヶ月の時点まで追跡が行われたのは、それぞれ、28名、30名であった。12ヶ月時点と84ヶ月時点のそれぞれの対象者における中和抗体量の測定が行われ、混合効果モデルを用いて、接種後15年の時点での抗体価の予測値が計算された。
- **ワクチン初回接種から84ヶ月の時点で、HPV16型に対しては2価、4価の両群とも全ての対象者で抗体陽性であり、抗体陽性率はHPV18型に対しては2価で100%、4価で97%であった。**
- ワクチン型、非ワクチン型に対する中和抗体価の減少は5-7年毎に30%と推測された。また、2価ワクチンによる抗体価は、長期にわたって4価の3-4倍に維持されると予想された。

HPV 16型および18型に対する2価、4価HPVワクチン接種後の中和抗体価

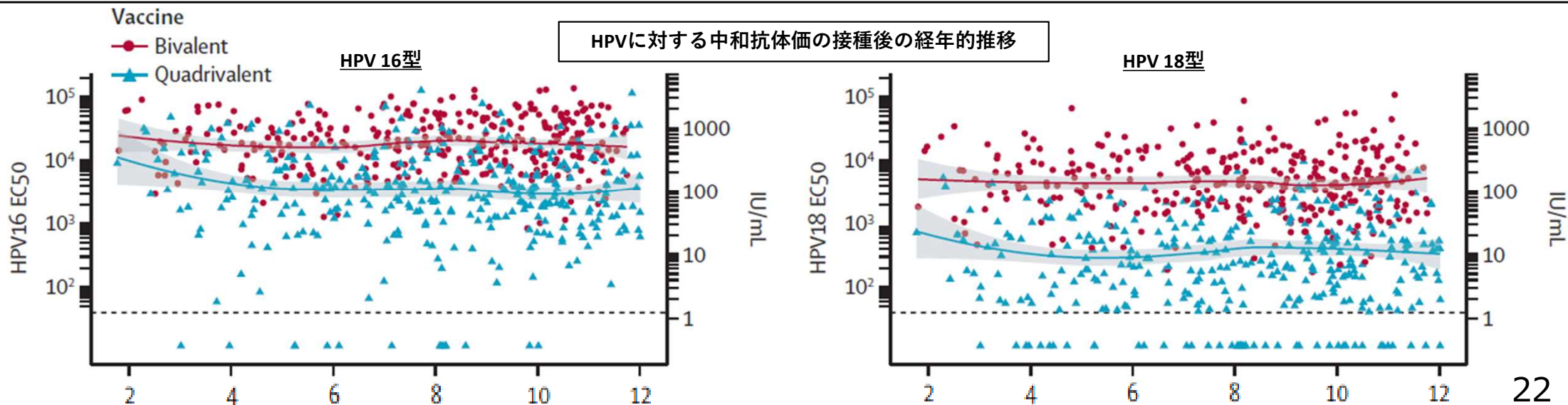


青：2価HPVワクチン 赤：4価HPVワクチン



2価及び4価HPVワクチン接種後の中和抗体の持続期間について12年間の追跡調査 (フィンランド)

- 2価および4価のHPVワクチンの接種後の中和抗体価の持続性を調査するため、HPVに関する2つの臨床試験（RCT、第3相）の被験者における血清の中和抗体価の追跡コホート研究を行った。
- PATRICIA試験（2価）とFUTURE II試験（4価）に登録された16-17歳の女性について、妊娠初期の血清サンプルを収集するコホート研究と紐付け、HPVに対する中和抗体価について、2016年末まで最長12年間の追跡調査が実施された。
- 4価ワクチン接種者から採取された577の血清サンプル及び2価ワクチン接種者から採取された568の血清サンプルのうち、初妊婦のサンプルそれぞれ339、342サンプルについて分析が行われた。
- 接種後5-12年の追跡において、HPV16型及びHPV18型に対する中和抗体の陽性率は2価ではともに100%、4価ではそれぞれ96.1%、84.8%であった。また、2価および4価のHPVワクチンの中和抗体値の比較では、接種後5-12年の期間における中和抗体価は、HPV16型、HPV18型のいずれにおいても、2価の方が高かった（それぞれ、5.7倍、12.4倍）。
- HPVワクチン接種による中和抗体は、ワクチン接種後12年までは検出されることが示された。

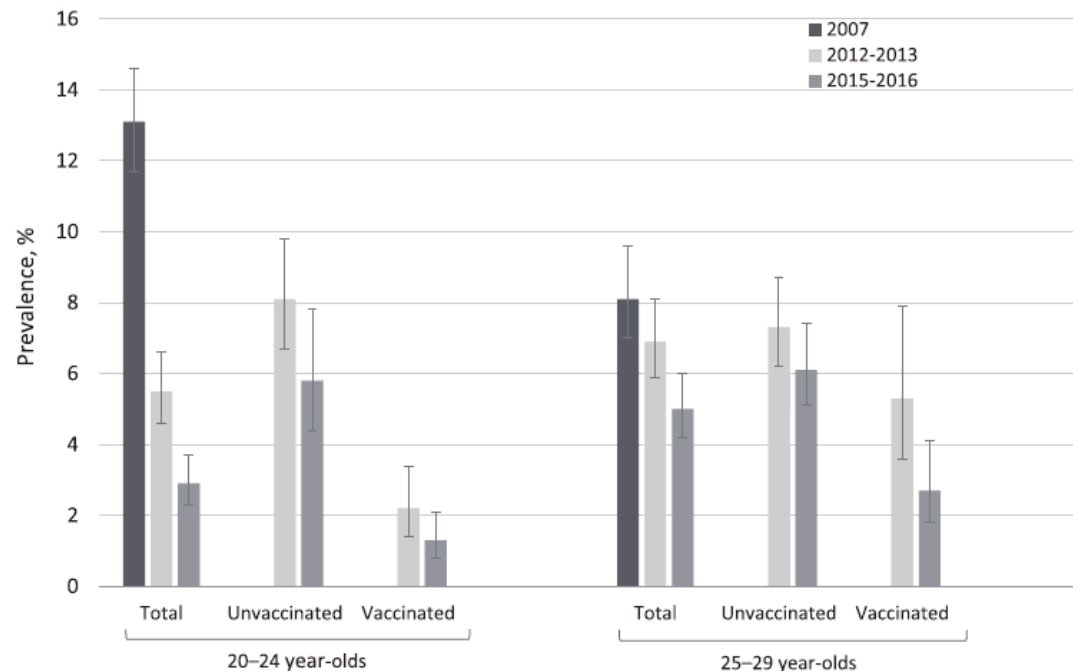


- 1 HPVワクチンの安全性についての報告
- 2 子宮病変に対するHPVワクチンの有効性についての報告(国外)
- 3 子宮病変に対するHPVワクチンの有効性についての報告(国内)
- 4 HPVワクチンの効果の持続性についての報告
- 5 HPVワクチンの集団免疫効果についての報告

HPV感染率の減少効果と集団予防効果（米国）

- 米国では2006年から、定期接種対象である11-12歳の女兒と接種歴のない26歳以下の女性を対象にHPVワクチン接種の推奨*が行われ、2011年から男性への接種が行われている。
- 子宮頸がん検診の12,788検体の細胞診のHPV型を調査し、2007年と2012-13年・2015-16年の結果を比較した。
- 2007年と2015-16年でワクチン型HPV（6/11/16/18型）感染率は、20-24歳、25-29歳でそれぞれ、78%の減少（13.1→2.9%）、38%の減少（8.1→5.0%）を認めた。
- **ワクチン接種群・非接種群の両方でワクチン型HPVの感染率が減少しており、ワクチンの直接的な予防効果及び集団予防効果（herd protection）が示された。**

ワクチン型HPV（6/11/16/18型）感染率

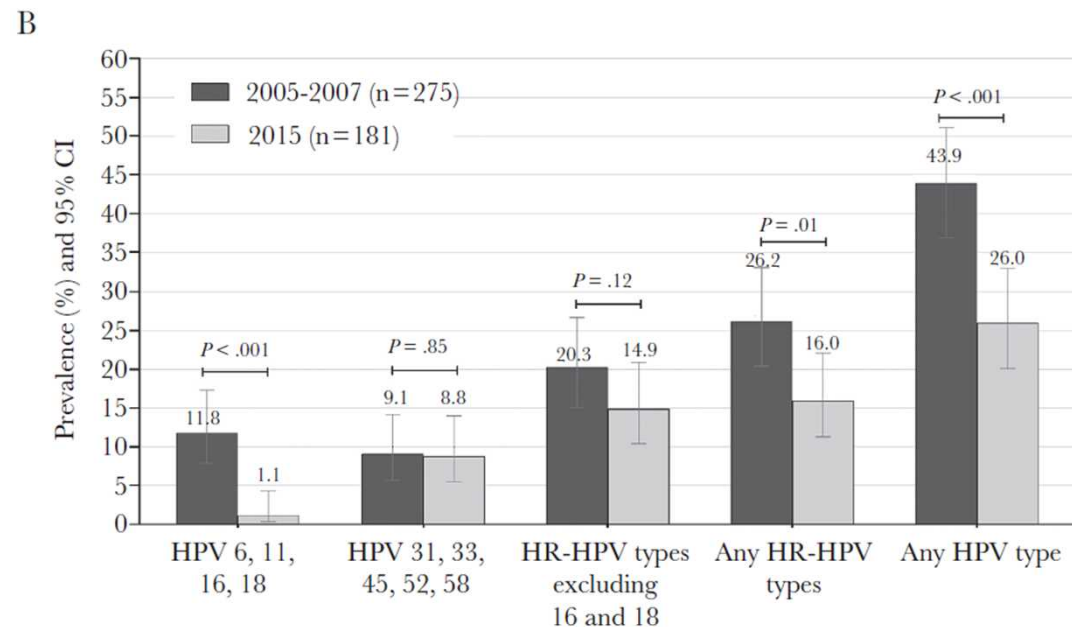
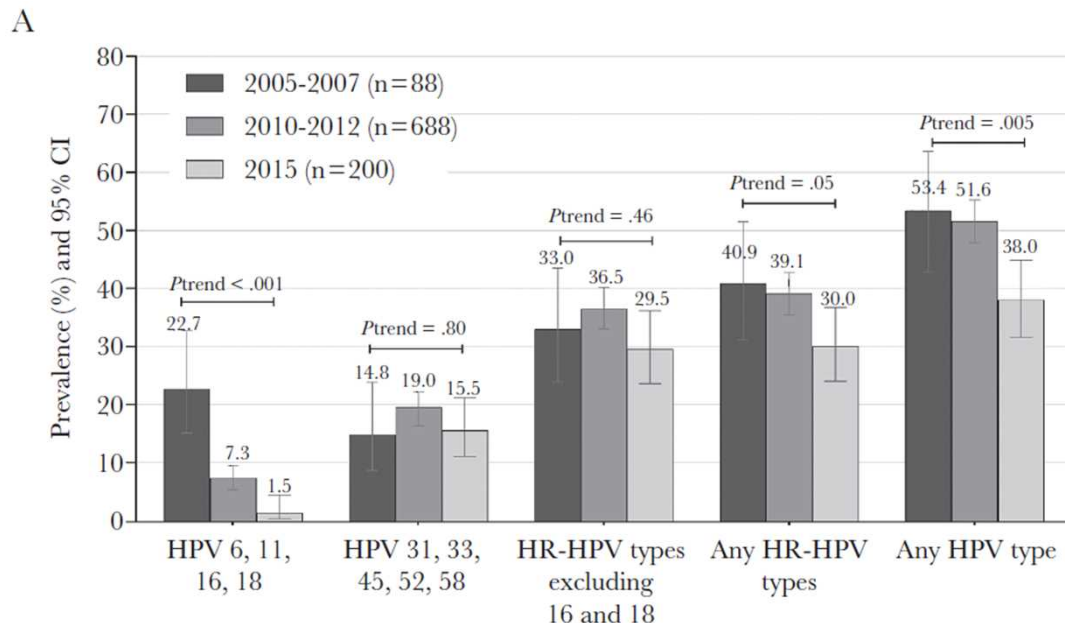


※米国では、2015年までは主に4価ワクチンを使用、2015年から2016年にかけて9価ワクチンに移行

HPV感染率の減少効果と集団予防効果（豪）

- オーストラリアでは2007年に4価HPVワクチン接種プログラムが導入された。12-13歳の女兒を定期接種対象者とし、2007～2009年には14-26歳の女性にキャッチアップ接種が行われた。
- 18-24歳と25-35歳の2群において、2005-07年と2015年のHPV感染率を比較した。
- 2015年の研究参加者において、3回接種率は53.3%（18-24歳：65.0%、25-35歳：40.3%）だった。
- 2005-2007年と2015年で、ワクチン型HPV（6/11/16/18型）感染率は、18-24歳、25-35歳でそれぞれ、22.7→1.5%（調整後感染率比0.08）、11.8→1.1%（調整後感染率比0.10）と減少を認めた。
- 接種率が低い25-35歳においてもワクチン型HPVの感染率が低下しており、3回未満のワクチン接種の有効性と集団予防効果が寄与している可能性が高い。

HPV粗感染率（A：18-24歳 B：25-35歳）



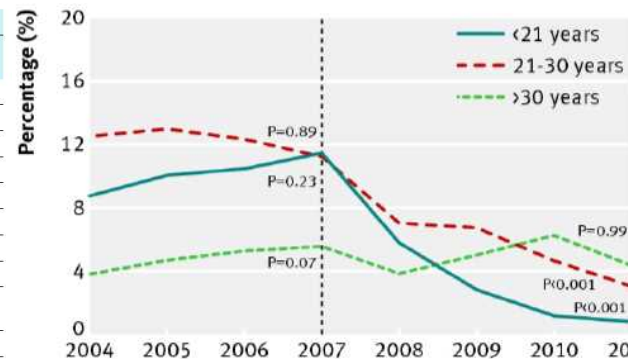
性器疣贅に対するHPVワクチンの集団免疫効果（豪）

- オーストラリアにおいて2007年から始まった4価HPVワクチンの予防接種プログラムの効果測定を行うための肛門性器疣贅の発生に関する調査。8つの性保健サービス（sexual health services）（うち2つのクリニックでHPVワクチン接種に関するデータを収集）のデータを用いて行ったトレンド解析。
- 2004年から2011年までの研究期間に初診で受診したオーストラリア生まれの男女85,770人を対象とし、そのうち7,686名（9.0%）に性器疣贅が認められた。
- 21歳未満の女性及び21歳以上30歳未満の女性で、性器疣贅と診断された割合の低下がみられた。（21歳未満：11.5%（2007年）→0.85%（2011年）， $p < 0.001$ 、21歳以上30歳以下：11.3%（2007年）→3.1%（2011年）， $p < 0.001$ ）31歳以上については有意な低下はみられなかった。
- 21歳未満の異性愛者の男性においても（女性に対する）ワクチン接種によって、同様の傾向が認められた。（21歳未満：12.1%（2007年）→2.2%（2011年）， $p < 0.001$ 、21歳以上30歳以下：18.2%（2007年）→8.9%（2011年）， $p < 0.001$ ）31歳以上については有意な低下はみられなかった。
- 異性愛者の男性における性器疣贅の減少は、女性へのワクチン接種の集団免疫効果と考えられた。

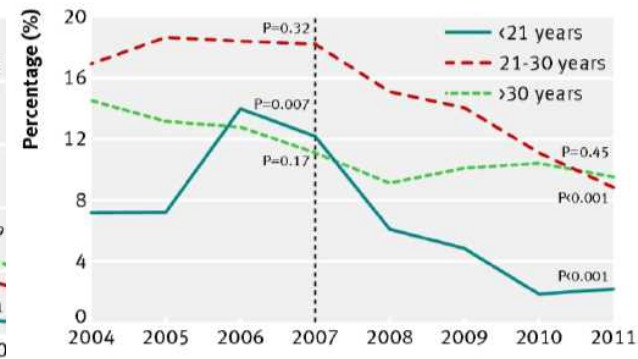
Table 2 | Average annual trends in diagnosis of warts at sexual health services with summary rate ratios, 2004-11

Group	Pre-vaccination period*		Vaccination period*		Pre-vaccination v vaccination period	
	Average annual trend (95% CI)	P value	Average annual trend (95% CI)	P value	Summary rate ratio (95% CI)	P value
Women:						
<21 years	1.10 (0.95 to 1.26)	0.232	0.50 (0.45 to 0.55)	<0.001	0.64 (0.59 to 0.69)	<0.001
21-30 years	1.00 (0.91 to 1.09)	0.891	0.74 (0.70 to 0.79)	<0.001	0.81 (0.77 to 0.85)	<0.001
>30 years	1.18 (0.99 to 1.42)	0.071	1.00 (0.93 to 1.08)	0.993	1.03 (0.96 to 1.10)	0.485
Heterosexual men:						
<21 years	1.44 (1.10 to 1.87)	0.007	0.61 (0.54 to 0.70)	<0.001	0.72 (0.65 to 0.81)	<0.001
21-30 years	1.04 (0.96 to 1.13)	0.316	0.84 (0.81 to 0.87)	<0.001	0.88 (0.85 to 0.91)	<0.001
>30 years	0.94 (0.85 to 1.03)	0.168	0.98 (0.94 to 1.03)	0.448	0.97 (0.93 to 1.01)	0.193
Men who have sex with men:						
Homosexual	0.90 (0.78 to 1.03)	0.127	0.92 (0.87 to 0.98)	0.011	0.92 (0.87 to 0.97)	0.003
Bisexual	0.93 (0.70 to 1.23)	0.593	1.03 (0.91 to 1.19)	0.590	1.01 (0.90 to 1.15)	0.797

*Pre-vaccination period=1 January 2004 to 30 June 2007; vaccination period=1 July 2007 to 31 December 2011.



女性における性器疣贅の割合（経年）



異性愛男性における性器疣贅の割合（経年）

2価HPVワクチンの有効性と集団予防効果（スコットランド）

- スコットランドでは2008年に2価HPVワクチンが導入され、12歳から13歳までの女兒が定期接種の対象で、18歳までがキャッチアップ接種の対象となっていた。
- 2価HPVワクチンの定期接種の対象であった女性を対象に、20歳の時点でのHPVワクチン接種後の子宮頸部病変に対する影響を調査することを目的とした後ろ向き集団調査を行い、スコットランドの子宮頸部スクリーニング計画で20歳時に検査を受けた138,692名の女性（1988年～1996年生）が対象となった。
- 1995年～1996年生まれの女性では、ワクチン接種群でCIN3+, CIN2+, CIN1のいずれの有病率も有意に低下しており（それぞれ、89%（95%CI: 81-94%）, 88%（95%CI: 83-92%）, 79%（95%CI: 69-86%））、ワクチン非接種群においても、子宮頸部異形成の有病率が低下していた。また、初回接種時年齢が低いほどCIN3以上に対するワクチン効果が高かった（接種時12-13歳：86%、接種時17歳：51%）。
- 定期接種化により、高度子宮頸部病変の減少と、非接種者に対する集団免疫効果が認められた。

Table 3 | Cytological and histological abnormalities at age 20 by age at first dose of bivalent human papillomavirus vaccine and immunisation status. Values are adjusted odds ratios (95% confidence intervals) unless stated otherwise

Age groups and dose	Years to first screen	No	Borderline changes	Low grade dyskaryosis	High grade dyskaryosis		CIN grade		
					Moderate	Severe	1	2	3 or worse
All: 1 dose		2051	0.94 (0.81 to 1.08)	1.27 (1.05 to 1.53)	0.89 (0.58 to 1.37)	1.02 (0.59 to 1.75)	0.94 (0.53 to 1.68)	0.95 (0.56 to 1.59)	1.19 (0.70 to 2.05)
All: 2 doses		4135	0.94 (0.85 to 1.04)	1.09 (0.94 to 1.26)	0.91 (0.67 to 1.24)	0.62 (0.38 to 1.00)	0.70 (0.43 to 1.12)	0.70 (0.45 to 1.07)	0.77 (0.48 to 1.24)
3 doses:									
12 and 13	7 or 8	16 200	0.58 (0.54 to 0.62)	1.38 (1.28 to 1.48)	0.20 (0.15 to 0.28)	0.07 (0.03 to 0.14)	0.22 (.14 to 0.34)	0.11 (0.06 to 0.19)	0.14 (0.08 to 0.25)
14	6	5409	0.55 (0.50 to 0.62)	1.37 (1.22 to 1.53)	0.26 (0.16 to 0.42)	0.23 (0.11 to 0.46)	0.48 (0.29 to 0.79)	0.13 (0.05 to 0.31)	0.18 (0.07 to 0.43)
15	5	16 532	0.59 (0.55 to 0.63)	1.31 (1.22 to 1.41)	0.36 (0.28 to 0.47)	0.28 (0.20 to 0.41)	0.48 (0.36 to 0.65)	0.35 (0.25 to 0.48)	0.29 (0.19 to 0.44)
16	4	17 511	0.75 (0.71 to 0.80)	1.05 (0.97 to 1.13)	0.35 (0.27 to 0.45)	0.25 (0.17 to 0.37)	0.58 (0.44 to 0.77)	0.31 (0.23 to 0.44)	0.27 (0.18 to 0.41)
17	3	8711	0.86 (0.80 to 0.93)	0.77 (0.96 to 0.86)	0.60 (0.46 to 0.78)	0.42 (0.27 to 0.63)	0.59 (0.41 to 0.86)	0.45 (0.30 to 0.66)	0.55 (0.36 to 0.83)
≥18	2	4117	0.98 (0.89 to 1.08)	0.80 (0.68 to 0.94)	0.65 (0.45 to 0.93)	0.88 (0.58 to 1.35)	0.79 (0.50 to 1.25)	0.75 (0.48 to 1.15)	0.85 (0.52 to 1.37)
≥1991: 0 doses		15678	0.89 (0.84 to 0.94)	1.41 (1.31 to 1.52)	0.84 (0.70 to 1.01)	0.90 (0.71 to 1.14)	0.62 (0.47 to 0.82)	0.81 (0.65 to 1.02)	0.82 (0.63 to 1.07)
1988-90: 0 doses		48 348	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

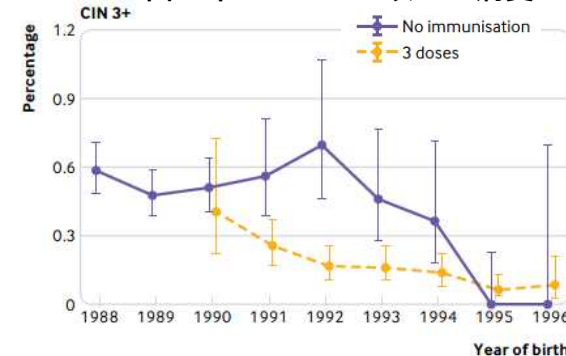
CIN=cervical intraepithelial neoplasia. Estimates derived from multinomial regression model adjusting also for deprivation and rurality. Estimated effects of these variables were similar to those in supplementary table 1 and are not repeated here.

Table 4 | Cytological and histological abnormalities at age 20 in women who did not receive bivalent human papillomavirus vaccine, by year of birth. Values are adjusted odds ratios (95% confidence intervals) unless stated otherwise

Year of birth: age (years)	No of women	Borderline changes	Low grade dyskaryosis	High grade dyskaryosis			CIN grade		
				Moderate	Severe	1	2	3 or worse	
1995-96: 12-13	2210	0.64 (0.55 to 0.76)	1.62 (1.38 to 1.90)	0.42 (0.23 to 0.79)	0.15 (0.04 to 0.62)	0.37 (0.15 to 0.89)	0.34 (0.14 to 0.81)	0.00 (0.00 to 0.31*)	
1993-94: 14 or 15	5472	0.75 (0.68 to 0.83)	1.70 (1.53 to 1.89)	0.81 (0.60 to 1.08)	1.11 (0.79 to 1.56)	0.53 (0.33 to 0.86)	0.78 (0.54 to 1.13)	0.76 (0.49 to 1.18)	
1991-92: 16 or 17	7996	1.05 (0.97 to 1.13)	1.16 (1.04 to 1.28)	0.98 (0.78 to 1.23)	0.95 (0.70 to 1.28)	0.74 (0.53 to 1.05)	0.97 (0.73 to 1.29)	1.07 (0.78 to 1.47)	
1988-90: ≥18	48 348	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	

CIN=cervical intraepithelial neoplasia. Estimates derived from multinomial regression model, adjusted for deprivation and rurality using data only from unvaccinated women. 1988-90 cohorts were not eligible for vaccine. *Estimate based on Fisher's exact test.

出生年ごとのCIN3以上の病変の割合

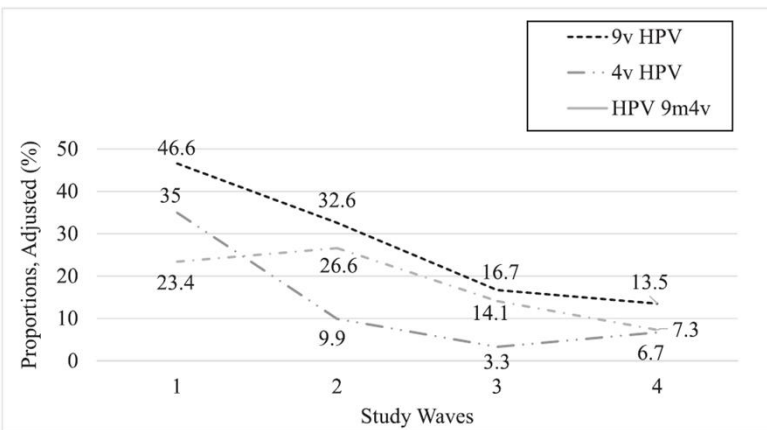


性交経験女性のHPVワクチンの集団免疫効果（米国）

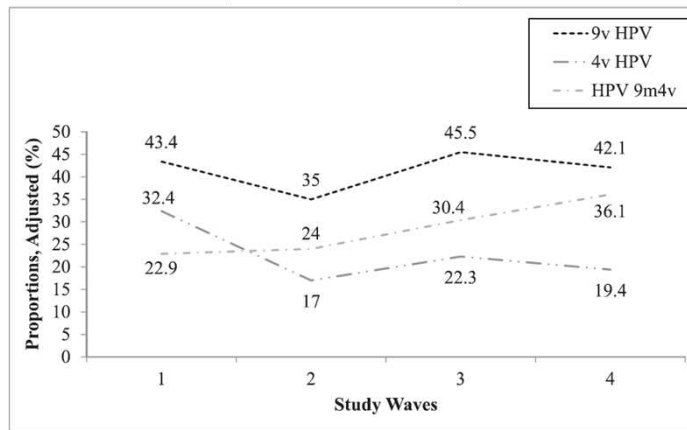
- 2006年から2017年までの間に実施された4つの時期のサーベイランスにおいて、性交経験のある1,580名の13歳から26歳の女性を対象とし、米国における4価HPVワクチン（2006年に承認）及び9価HPVワクチン（2016年に承認）の導入後のワクチンの有効性と、非接種者に対する集団免疫効果を評価した。
- 対象期間においてワクチン接種率は84.3%まで上昇し、接種者の97%は4価ワクチンを接種していた。
- ワクチンの導入後、ワクチン接種群では4価でカバーされるウイルス型（6/11/16/18型）の検出率が有意に減少（35%→6.7%、80.9%減少、OR 0.13: 95%CI 0.08-0.22）し、ワクチン非接種群でも減少が認められた（32.4%→19.4%、40%減少、OR 0.50: 95%CI 0.26-0.97）。ワクチンの有効性については、第3期（2013年-2014年）で90.6%、第4期（2016年-2017年）で80.1%と推定された。
- **ワクチン接種群・非接種群双方で4価のウイルス型の検出率が減少しており、HPVワクチンの有効性と集団予防効果が示された。**

対象者におけるワクチン型HPV感染者の割合（経年）

ワクチン接種者



ワクチン非接種者



全体

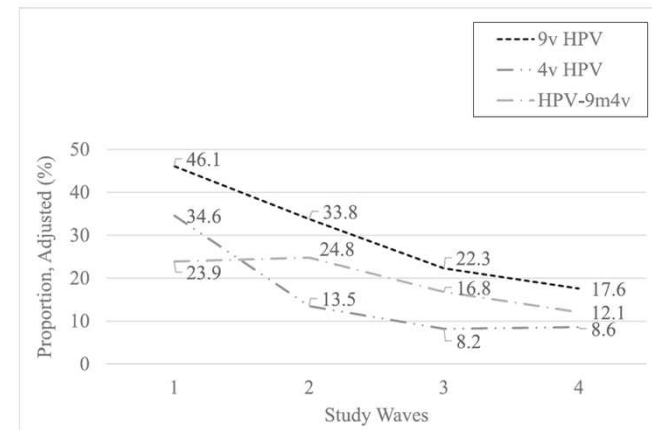


FIGURE 1
Proportions of women who were vaccinated across the 4 study waves infected with any vaccine-type HPV, adjusted for propensity scores. HPV 9m4v, 5 additional HPV types only in 9-valent vaccine (HPV-31, -33, -45, -52, and -58); 4v HPV, 4-valent vaccine-type human papillomavirus; 9v HPV, 9-valent vaccine-type human papillomavirus.

FIGURE 2
Proportions of women who were unvaccinated across the 4 study waves infected with any vaccine-type HPV, adjusted for propensity scores. HPV 9m4v, 5 additional HPV types only in 9-valent vaccine (HPV-31, -33, -45, -52, and -58); 4v HPV, 4-valent vaccine-type human papillomavirus; 9v HPV, 9-valent vaccine-type human papillomavirus.

FIGURE 3
Proportions of all women across the 4 study waves infected with any vaccine-type HPV, adjusted for propensity scores. HPV 9m4v, 5 additional HPV types only in 9-valent vaccine (HPV-31, -33, -45, -52, and -58); 4v HPV, 4-valent vaccine-type human papillomavirus; 9v HPV, 9-valent vaccine-type human papillomavirus.

HPVワクチンの導入による人口レベルのインパクトと集団予防効果

- 人口レベルでのHPVワクチンの効果を評価するため、2014年2月から2018年10月までに出版された関連論文のシステマティックレビューとメタアナリシスを行った。1702編の候補論文のうち、14の高所得国における65編の論文（HPV感染関連が23編、肛門性器疣贅関連が21編、CIN2+病変関連が13編、対象者の合計6000万人以上）が本研究に含まれた。
- 接種後5-8年において、HPV16、18型の保有率が13-19歳と20-24歳の女性において有意に減少していた（それぞれ、83%（RR: 0.17, 95%CI: 0.11-0.25）、66%（RR: 0.34, 95%CI: 0.23-0.49））。肛門性器疣贅の有病率も15-19歳および20-24歳の人口において男女ともに有意な減少を認めた。接種後5-9年におけるCIN2+の有病率も15-19歳および20-24歳の女性において有意な減少を認めていた（それぞれ、51%（RR: 0.49, 95%CI: 0.42-0.58）、31%（RR: 0.69, 95%CI: 0.57-0.84））。
- HPV感染とCIN2+の有病率が女性で減少し、肛門性器疣贅の有病率が男女で減少しており、人口レベルのHPVワクチン接種による直接的な効果と集団予防効果が示された。

CIN2+病変の有病率についてのリスク比のまとめ（HPVワクチン接種導入前後の比較）

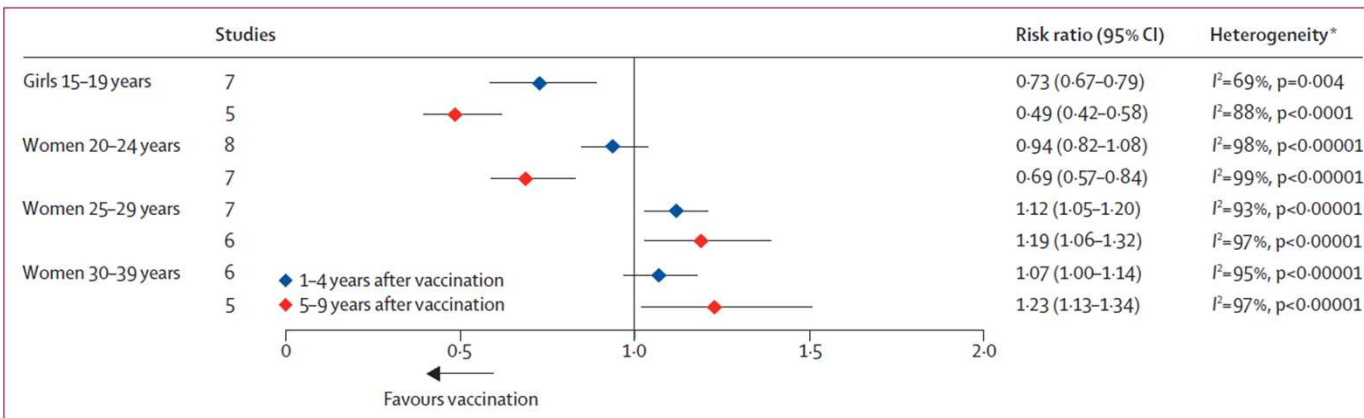


Figure 5: Changes in CIN2+ among screened girls and women between the pre-vaccination and post-vaccination periods. CIN2+=cervical intraepithelial neoplasia grade 2+. *p values are associated with the χ^2 statistic.

CIN2+病変の有病率についての年齢層別のHPVワクチン接種後のリスク比の経年的な変化

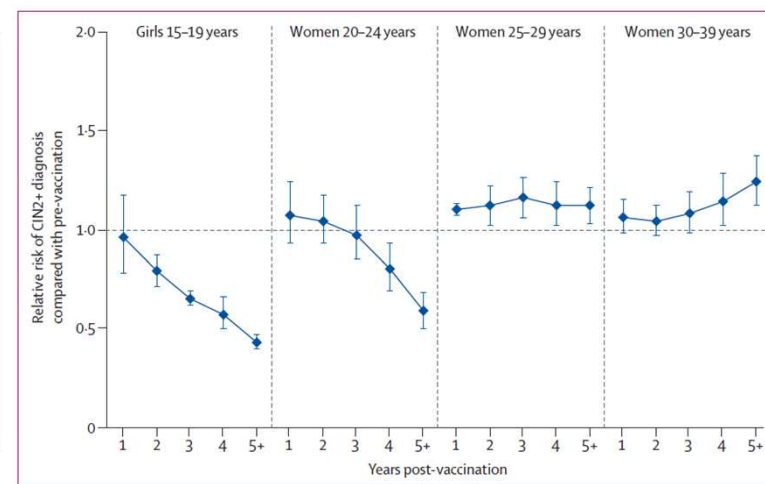


Figure 6: Changes in CIN2+ among screened girls and women during the first 7 years after the introduction of girls-only human papillomavirus vaccination, in countries with multi-cohort vaccination and high vaccination coverage