

# 子宮頸がん予防についての正しい理解のために

## Part 3 HPV ワクチン最新情報

### (浸潤子宮頸がんの減少効果や9価HPVワクチンについて)

(初版 2021年1月8日)

(第2版 2022年7月27日)

#### 目次

##### はじめに

1. HPV ワクチンによる子宮頸がん減少効果と最近の国内外の状況
  - 1) HPV ワクチンによる浸潤子宮頸がんの減少効果について
  - 2) 世界における子宮頸がんの長期展望はどうなっていますか
  - 3) 日本における HPV ワクチンに対する最近の動向はどの様になっていますか
  - 4) キャッチアップ接種の有効性と安全性
  
2. 9価HPV ワクチンについて
  - 1) 9価HPV ワクチンとはどんなワクチンですか
  - 2) これまでに9価HPV ワクチンの有効性は証明されていますか
  - 3) 日本人での9価HPV ワクチンの有効性に関するデータはありますか
  - 4) 9価ワクチンの安全性の検証はどの様に報告されていますか
  - 5) 既にHPV ワクチン(2価もしくは4価)接種後です。世界では9価HPV ワクチンの追加接種をしていますか

## はじめに

子宮頸（けい）がんは、世界的には、女性になるがんの中では2番目に多いがんです。子宮頸がんの大部分は、ヒトパピローマウイルス（以下 HPV）が子宮頸部に感染することが原因です。HPV の感染は、性交渉によって感染し、性交経験のある女性の多くは HPV に感染すると言われ、“ありふれたウイルス”と考えられます。そこで、HPV の感染を予防するための HPV ワクチンが開発されました。世界的には、2007 年から HPV ワクチンの人への接種が開始され、今では 100 カ国以上で、HPV ワクチンは定期接種ワクチン（国民が接種することを国が強く奨めているワクチン）になっています。HPV ワクチンを積極的に接種している国では、ワクチン接種を受けた世代の女性における子宮頸がんの発生数がおよそ 90%減少しています<sup>1</sup>。

HPV には約 200 種類の“遺伝子タイプ”があり、その中で、子宮頸がんとの関係の深い HPV タイプをハイリスクタイプと言います。どのタイプがハイリスクタイプに属するかは報告により若干異なりますが、いずれの報告でも共通しているハイリスクタイプには、HPV16/18/31/33/35/45/52/58 型などが挙げられます。これまでの HPV ワクチン（2 価、4 価）は、これらのハイリスクタイプのうち、HPV16、18 型の感染を予防できるワクチンです。一方、2020 年 7 月に日本でも承認された 9 価 HPV ワクチンは、予防できるタイプがさらに 9 タイプになりました。ハイリスクとしては 7 タイプ（HPV16/18/31/33/45/52/58 型）の感染を予防できます。

本章では、HPV ワクチンによる子宮頸がんの減少効果に関する最新の情報と 9 価 HPV ワクチンの有効性、安全性、子宮頸がん予防における意義、国内外の現状について詳しく解説していきます。

（注）

9 価 HPV ワクチンは効果的なワクチンではありますが、今現在（公開日）日本ではまだ定期接種対象ではなく、任意（自費）接種です。9 価ワクチンの無料化を待っていると、HPV 定期接種あるいは無料キャッチアップ接種の上限（平成 17 年度生まれまで）を越えてしまう恐れがあります。接種機会を逃さないよう注意が必要です。

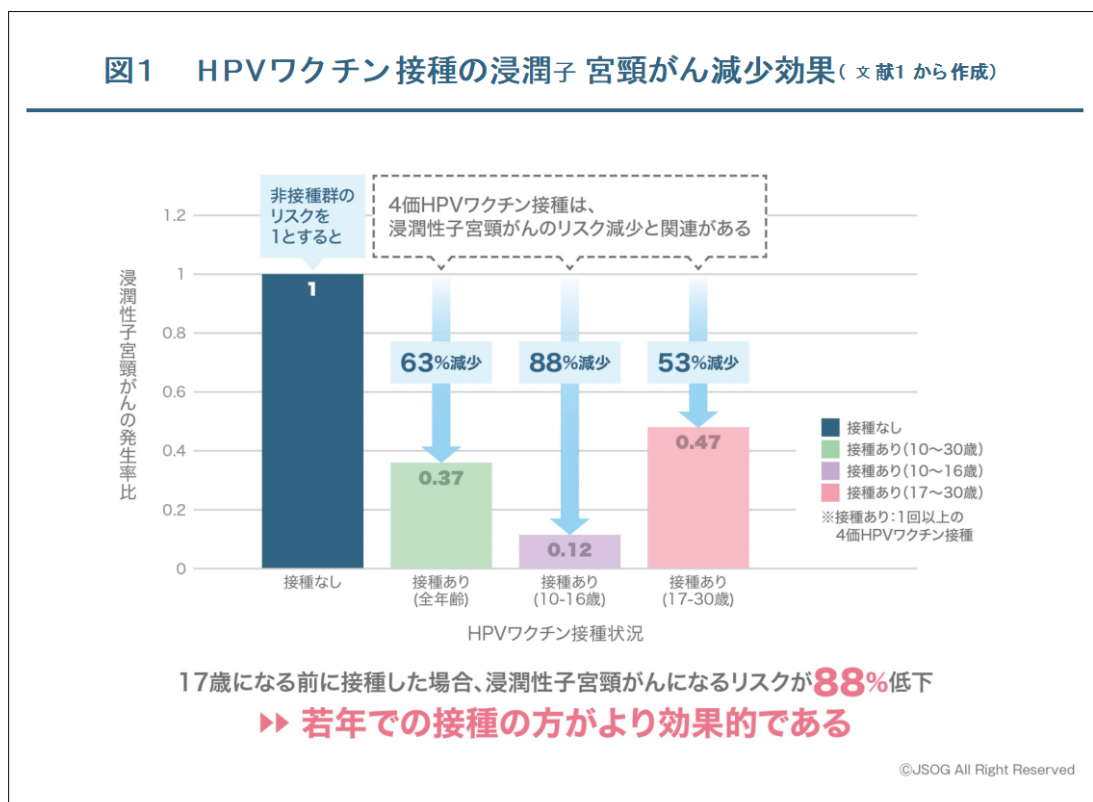
### 1. HPV ワクチンによる子宮頸がん減少効果と最近の国内外の状況

#### 1) HPV ワクチンによる浸潤子宮頸がんの減少効果について

##### a) スウェーデンの研究

2020 年スウェーデンから世界で初めて国家規模で浸潤子宮頸がんの減少効果を示す論文が発表されました<sup>1</sup>。スウェーデンで全国規模の人口統計と保健に関する登録を用いて、2006～2017 年の間に登録されている約 167 万人の 10～30 歳の女性を対象とした

追跡研究が行われました。4 価 HPV ワクチン接種と浸潤子宮頸がんのリスクとの関連について、追跡調査時の年齢、暦年、居住県、親の特性（学歴、世帯所得、母親の出生国、母親の病歴を含む）を調整して評価が行われました。研究期間中での、子宮頸がんの罹患を 31 歳の誕生日までとして評価されました。子宮頸がんは、1 回以上の 4 価 HPV ワクチンの接種を受けたことのある約 53 万人（ワクチン接種集団）中の 19 人と、ワクチン接種を受けなかった約 115 万人（ワクチン非接種集団）中の 538 人で診断されました。追跡調査時の年齢のみで補正を行うと、ワクチン接種集団の非接種集団に対する発生率比は 0.51（95%信頼区間 [CI] : 0.32~0.82 となりました（49%の減少効果：信頼区間が 1 未満だと統計学的に意味あり）。他の関連が予想される因子でさらに補正を行うと、発生率比は 0.37（95% CI : 0.21~0.57）となりました（63%の減少効果）。すべての関連因子で補正を行うと、発生率比は、推奨通りに 17 歳になる前にワクチン接種を受けた女性では 0.12（95% CI : 0.00~0.34）（88%の減少効果）、キャッチアップ接種（年齢が少し高いために無料接種が受けられなかった年代への接種）として 17~30 歳で受けた女性では 0.47（95% CI : 0.27~0.75）（53%の減少効果）となり、HPV ワクチンの浸潤子宮頸がんに対する高い予防効果が示されました。つまり、スウェーデンの 10~30 歳の女兒・女性において 4 価 HPV ワクチン接種は、国レベルでの大幅な浸潤性子宮頸がんのリスク減少と関連していました。（図 1）



<補足>

スウェーデンでは、2006年にHPVワクチンが承認され、4つのHPV型（6、11、16、18型）をカバーする4価HPVワクチンを中心に接種されてきた経緯があります。接種回数は2006年からは3回接種、2015年以降は学校単位プログラムでは2回接種のスケジュールに基づいて施行されています。2007年5月には13～17歳の女兒に対するHPVワクチンの助成金の支給を開始、2012年には13～18歳の女兒・女性を対象に無料のキャッチアップHPVワクチン接種プログラムと、10～12歳の女兒を対象とした学校単位でのHPVワクチン接種プログラムの導入が行われました。子宮頸がん検診は、現在は、23～64歳の女性を対象とした対策型検診（集団全体の死亡率減少を目的として公共的な予防対策として実施するもの）として子宮頸がんスクリーニングプログラムへの参加が勧奨されており、年齢に応じて3～7年ごとに検診受診の勧奨通知が送付されています。

#### b) デンマークの研究

デンマークで2006年から2019年までに在住した17歳から30歳の女性で、デンマークの市民登録システムに登録された約87万人の子宮頸がんの発生率が評価されました。子宮頸がんの発生率比はHPVワクチンの非接種群と比較して、初回HPVワクチン接種年齢が17歳未満の群（約31万人）では0.14（95%CI: 0.04-0.53）で、17-19歳の群（約2万人）では0.32（95%CI: 0.08-1.28）で、20-30歳の群（約16万人）では1.19（95%CI: 0.80-1.79）でした<sup>2</sup>。つまり、17歳未満の群では子宮頸癌の発生率が86%の減少効果を認め、17-19歳の群でも発生率が減少する傾向を認めました。若い年齢でHPVワクチン接種の有効性がデンマークでも国レベルの集団で示されました。

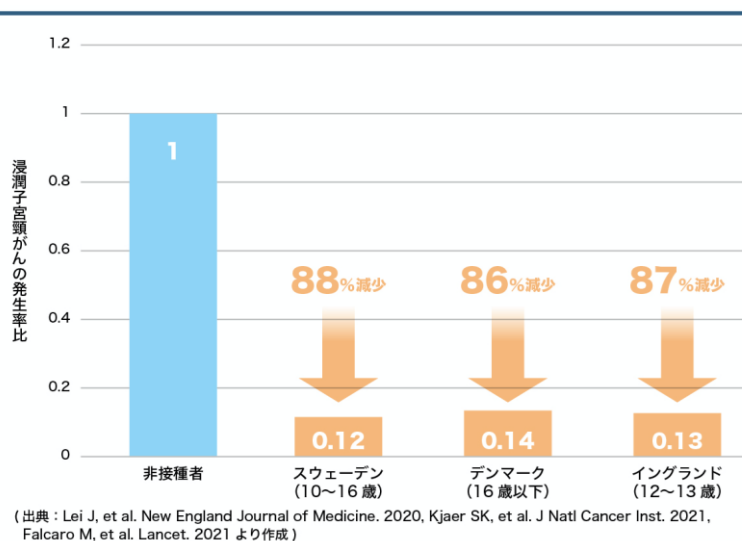
20-30歳の群では統計学的に有意差はありませんでしたが評価には留意が必要です。本解析では、ワクチン接種後1年以降に発生した浸潤がんを発生と定義していますが、HPVの感染から浸潤がんの発生までに年単位の時間を要すると考えられています<sup>3</sup>。ワクチン接種後4年以降に発生した浸潤がんを発生と定義すると発生率比は0.85（95%CI: 0.55-1.32）とワクチンの有効性が示唆されており、長期にわたる観察研究が必要です。

#### c) 英国の研究

2008年より2価HPVワクチン接種が導入されている英国で、ワクチン接種群の子宮頸部高度前がん病変と子宮頸癌の発生率が比較されました。ワクチン接種群は12-13歳の定期接種群・14-16歳のキャッチアップ接種群・16-18歳のキャッチアップ接種群に分類され、参照群はワクチン接種開始前の期間で設定されました。浸潤がん発生率は12-13歳の定期接種群で87%減少（95%CI: 72-94%）、14-16歳と16-18歳のキャッチアップ接種群でそれぞれ62%減少（95%CI: 52-71%）と34%減少（95%CI: 25-41%）でした。2019年の時点でワクチン接種により448例の子宮頸がんが減少したと推定されています<sup>4</sup>。

これらの論文はスウェーデン、デンマーク、英国という異なる地域で独立に行なわれた国家レベルの大規模な調査で、HPV ワクチン接種により大幅に浸潤性子宮頸がんのリスクが減少すると示した歴史的に重要な論文であります(図 2)。接種した年齢が若いほど、浸潤性子宮頸がんの発生率の低下は著しいことも示されました。

図2 定期接種世代での浸潤子宮頸がん予防効果

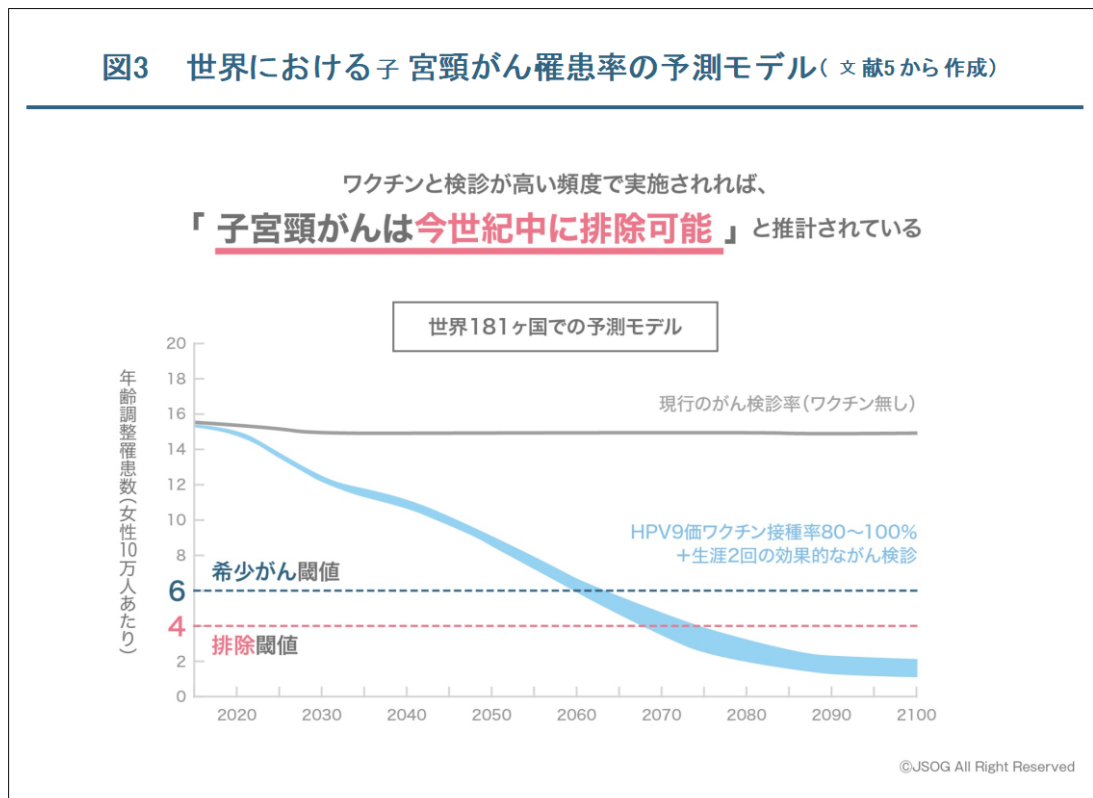


## 2) 世界における子宮頸がんの長期展望はどうなっていますか

世界においては 2019 年に子宮頸がん年間調整罹患率 (世界共通の人口モデルで補正した罹患率) の今後の予測モデルが報告されました。現行の子宮頸がん検診を継続するのみでは残念ながら子宮頸癌の罹患率は減少しません。しかしながら、HPV ワクチンを導入して、接種率を 9 価 HPV ワクチンで 80%以上として、生涯 2 回の子宮頸がん検診を 70%以上の女性が受ければ、先進国は 2060 年頃までに、開発途上国も今世紀中には子宮頸癌が排除できる可能性があることが示されました<sup>5</sup>。(図 3)

スウェーデン、デンマーク、英国から国家レベルでの HPV ワクチンの浸潤子宮頸がんの減少効果が発表されたため、予測モデルがより現実味を帯びてきています。

図3 世界における子宮頸がん罹患率の予測モデル(文献5から作成)



世界保健機構（WHO）でも子宮頸癌を過去の病気にすることを目標に掲げ様々な介入を続けています<sup>6,7</sup>。具体的には2030年までにすべての国々で、①15歳までに女兒のHPVワクチン接種率は90%以上となること、②子宮頸がん検診受診率は70%以上となり、前がん病変の治療は90%以上行うこと、③浸潤がんの治療は90%以上行うことを目標としています。2020年11月16日にWHOは正式に子宮頸がん制圧のため2030年までに各国が目標達成に向けて取り組むことを正式に提言しました。

そして実際に、WHOが介入することでルワンダやブータンなどの開発途上国もHPVワクチンは現在9割を超える接種率となっています<sup>8</sup>。

### 3) 日本におけるHPVワクチンに対する最近の動向はどの様になっていますか

日本においても9価HPVワクチンが、2020年4月22日に令和2年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において承認が了承されて、2020年7月21日に承認されました<sup>9</sup>。そして2021年2月24日に任意接種ではありますが、日本においても接種できるよう、市場導入されました。この9価HPVワクチンに関しては、有効性と安全性について、後ほど別章にて詳しく記載しています。また、2020年12月25日には4価HPVワクチンが男児へも適応拡大されました。任意接種となりますが、9歳以上の男児へ接種ができるようになりました<sup>10</sup>。

2020年10月9日には厚生労働省から各地方自治体へ通達が出されました<sup>11-13</sup>。内容としてはHPVワクチン接種対象者等への周知を行うとともに、接種機会の確保を図ることが自治体に求められました。

科学的データが蓄積されてきたことを受けて、厚生労働省は2021年8月にHPVワクチンに関する審議を再開することを決定し、10月から副反応検討部会での審議が開始されました。11月12日には副反応検討部会で、積極的勧奨の差し控えを終了するとの結論に至り、11月26日に厚生労働省は2022年4月から積極的勧奨を再開することを決定しました<sup>14</sup>。さらに、積極的勧奨が中止されていた間に接種を逃した女子に対するキャッチアップ接種も同時に開始することが決定されています<sup>15</sup>。併せて接種対象者や医療機関へのリーフレットも改訂がなされました<sup>16-18</sup>。

#### 4) キャッチアップ接種の有効性と安全性

2022年(令和4年)4月からは、積極的勧奨が差し止められていた期間に、HPVワクチン接種を逃した1997年(平成9年)度から2005年(平成17年)度生まれの女子を対象に、公費負担のキャッチアップ接種が実施されることが決定しています。

キャッチアップ接種に関しては、公的なプログラムで接種を受けた女性を対象として米国から以下の報告がされています<sup>19</sup>。初回のワクチン接種が14-17歳であった場合は中等度異形成(CIN2)以上の組織診異常の調整リスクは0.52(95%信頼区間(CI);0.36-0.74)、高度異形成(CIN3)以上は0.27(95%CI;0.13-0.56)に低下し、18-20歳でもCIN2以上は0.65(95%CI;0.49-0.88)、CIN3以上は0.59(95%CI;0.36-0.97)に有意に低下しました。しかしこの報告では、21歳以上に対する明らかな有効性は示されませんでした。本邦からは松本らが21の研究登録医療施設を受診した、16-39歳のCIN2-3と子宮頸部上皮内腺癌患者において、20歳以前にHPVワクチンを初回接種した場合、HPV16/18型の陽性率が有意に低下( $p=0.02$ )していることを報告いたしました<sup>20</sup>。

多数の国からの参加で行われた臨床試験(PATRICIA trial;2価HPVワクチン)の報告によると、25歳以下のHPV未感染者においては年齢にかかわらず、CIN3以上の組織診異常に対する高い有効性が認められました(100% 95%CI;85.5%-100%)<sup>21</sup>。4価HPVワクチンの臨床試験(FUTURE II study)では、HPV16/18型の未感染者においては、CIN2以上の組織診以上を27%(95% CI;4%-44%)減少させました<sup>22</sup>。どちらの臨床試験でも、重篤な有害事象の発生頻度は接種群と対象群で差はなかったと報告されています。45歳までの2価・4価HPVワクチンの有効性と安全性は、その他の臨床試験でも同様に証明されています<sup>23,24</sup>。

キャッチアップ接種は、接種する時点で感染していないHPV型の感染予防とそれに伴う子宮頸部病変のリスクを減らすことはできますが、既に感染しているHPV型は予防できないことから、キャッチアップ接種の対象者には接種時に検診の重要性を十分に説明す

ることが必要です。感染していない HPV 型は予防できることから、細胞診異常者や HPV 既感染者を接種から除外する必要はないと、海外や本邦のガイドラインに示されています<sup>25,26</sup>。

本邦でのキャッチアップ接種は 2022（令和 4）年 4 月から 3 年間行われる予定です。2005 年（平成 17 年）度生まれの女性が 19 歳、1997 年（平成 9 年）度生まれの女性が 27 歳になる年齢までキャッチアップ接種が公費で補助される予定です。接種が受けられる期間や手続きなどについては、報道やお住まいの各自治体からの案内をご確認ください。

## 2. 9 価 HPV ワクチンについて

### 1) 9 価 HPV ワクチンとはどんなワクチンですか

9 価 HPV ワクチンは、HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 の 9 つの型の感染を予防しますが、これらの型のうち HPV16/18/31/33/45/52/58 の 7 つの型は、子宮頸がんのみならず、女性の膣がんや男女ともに外陰がん、肛門がん、中咽頭がんなどの原因となります<sup>27</sup>。また、HPV6・11 型は男女の生殖器粘膜にできる良性のイボである尖圭コンジローマの原因の約 90%を占めるとされています<sup>28</sup>。9 価 HPV ワクチンは 2014 年 12 月に米国で承認されて以降、現在では世界で 80 以上の国と地域で承認されています<sup>29</sup>。米国ではすでに 11-12 歳の男女に国の正式なワクチンプログラム（定期接種）として接種が推奨され、9-14 歳では 2 回接種が承認されています<sup>30</sup>。日本では 2020 年 7 月 21 日に、厚生労働省より製造販売が承認され、2021 年 2 月から日本国内で販売が開始されているため、任意接種（自費で希望者が接種すること）として接種することが可能です。日本の添付文書では、対象は 9 歳以上の女性のみで、効能・効果は子宮頸癌（扁平上皮癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2 及び 3 並びに上皮内腺癌（AIS）・外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2 及び 3 並びに膣上皮内腫瘍（VaIN）1、2 及び 3・尖圭コンジローマの予防となっています<sup>31</sup>。接種者の副反応の全例調査が実施されており、万が一健康被害が生じた場合は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく医薬品副作用被害救済制度の対象となります。国の正式なワクチンプログラム（定期接種）とするかについて、2020 年 8 月より国の検討が開始されています<sup>32</sup>、現時点では実現に時間を要すると考えられています。9 価 HPV ワクチン普及を待って、定期接種の 2 価と 4 価ワクチン接種を逃してしまうことがないように定期接種対象者と保護者への情報提供は極めて重要です。

### 2) これまでに 9 価 HPV ワクチンの有効性は証明されていますか

#### a) 9 価 HPV ワクチンと 4 価 HPV ワクチンの比較

国際共同試験（V503-001 試験）では、16-26 歳女性に対して 9 価 HPV ワクチン（7106 人



に投与)の効果について、4価 HPV ワクチン(7109 人に投与)を対照として、無作為化比較試験(どちらのワクチンが接種されたかわからない臨床試験)として 2007 年から 2009 年にかけて 18 か国で行われていました<sup>33</sup>。接種後 6 年間の追跡調査の結果が(表 1)のように示されました。従来の 4 価ワクチンと同等の子宮頸部の高度前がん病変及び上皮内癌や外陰・膣の上皮内病変を予防する効果に加え、新たなターゲットとなった HPV 31/33/45/52/58 による病変が 97.4% 減少したことが証明されました。この結果から、9 価 HPV ワクチンが世界中で子宮頸がんを約 90%以上予防すると期待されました(表 1)。V503-001 試験は最大 6 年の経過観察で終了しましたが、本試験の参加国の中でデンマーク・ノルウェー・スウェーデンには全国規模の人口統計と保健に関する登録システムが存在します。V503-001 試験へ上記 3 カ国からより参加した 2029 人のうちプロトコルが遵守された 1448 人を対象として、初回接種から 7 年目以降について 10 年間の追跡調査(V503-021 試験)が行われています。初回接種から 7 年目以降について 4084 人年(各参加者あたり 6-8 年間)が観察されていますが、HPV16/18/31/33/ 45/52/58 型に関連した高度上皮内病変以上の発生はなく、9 価 HPV ワクチンの効果が長期間に渡って持続すると示されています<sup>34</sup>。

表1 9 価HPVワクチンの効果(文献33より作図)

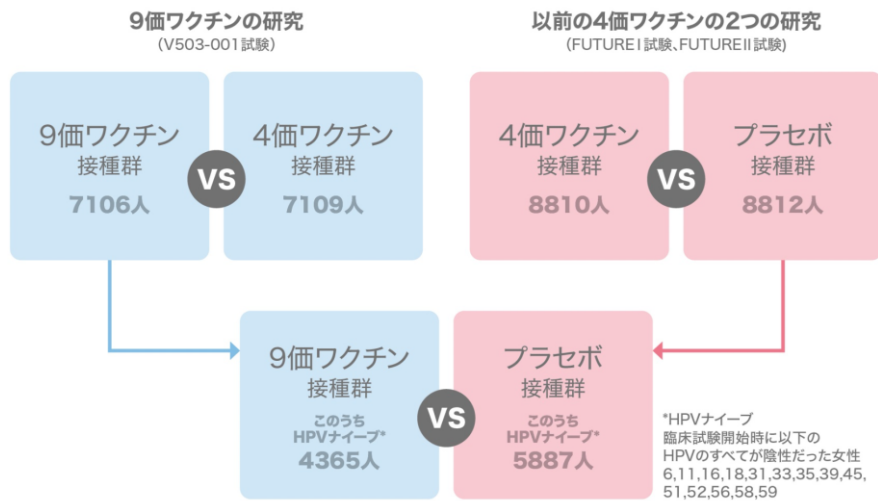
	関与する HPV型	9価 HPVワクチン (1万人年)	4価 HPVワクチン (1万人年)	4価ワクチンと比較して減少する効果
子宮頸部 (中等度・高度異形成、 上皮内腺がん) 及び外陰・膣 (上皮内病変)	6,11,16,18	0.5(人)	0.5(人)	同等の減少効果あり
	<b>31,33,45, 52,58</b>	0.5(人)	19.0(人)	<b>97.4%減少</b>
子宮頸部 細胞診異常	6,11,16,18	37.4(人)	50.4(人)	同等の減少効果あり
	<b>31,33,45, 52,58</b>	19.6(人)	277.2(人)	<b>92.9%減少</b>

©JSOG All Right Reserved

b) 9 価 HPV ワクチンと過去に行われた 4 価ワクチン時の非接種群を比較検討  
過去に 4 価ワクチンの効果を判定するために行われた 2 つの臨床試験は 4 価ワクチン

を接種した群と対照群としてプラセボ（偽薬）を接種した群を比較検討したものです。一方で、上述の9価ワクチンの効果を判定するために行われた臨床試験（V503-001試験）<sup>33</sup>では、すでにHPVワクチンの有効性が明らかに確認できていることから、9価HPVワクチンの対照群をプラセボ（偽薬）とすることが人道的に計画できず、対照群として4価ワクチンを接種しています。このため、9価ワクチンの接種者と非接種者の直接的な比較検討はできていません。そこで、過去に行われた4価ワクチンの臨床試験のプラセボ（偽薬）接種群を9価ワクチン接種群と比較することで9価ワクチンの効果を明らかにすることを試みた研究結果が発表されています<sup>35</sup>。まず、臨床試験の開始時に14種類（6/11/16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59）のHPVの感染がなかった、つまりHPVワクチンの理想的な接種の対象である性交渉を持つ前のHPV感染がない集団を想定したグループを対象として解析されました（図4、5）。約4年間の期間で、子宮頸部高度前がん病変は9価ワクチン群では2症例（4365人中）、プラセボ（偽薬）群では141症例（5887人中）あり、9価ワクチン接種により98.2%の減少が証明されました。さらに子宮頸部手術（円錐切除術など）は9価ワクチン群では3症例、プラセボ（偽薬）群では170症例あり、ワクチン接種により97.8%の減少が認められました。また、膣と外陰部の前がん病変は9価ワクチン群では0症例、プラセボ（偽薬）群では29症例あり、ワクチン接種により100%の減少が認められました。さらに、臨床試験開始時のHPV感染があった参加者を含めた検討では、すでに感染していたHPV型以外が引き起こす子宮頸部、外陰部、膣の病変に対しては発生を減少させる効果があり、臨床試験開始時にHPV6、11、16、18のどれかに感染していた参加者でも、HPV31/33/45/52/58のどれかが関係する子宮頸部病変については9価ワクチン群では偽薬群に比べて91.1%減少していました。この研究により、性交渉前のHPV感染が起こっていない集団への9価HPVワクチン接種の高い有効性と、すでに性交渉のある女性に対しても9価ワクチンの恩恵があることが判明し、キャッチアップ接種を支持する結果となりました（図4、5）。

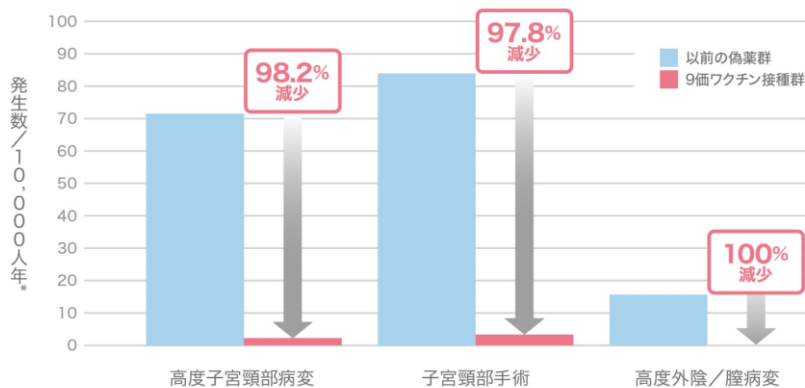
図4 研究のデザイン :接種前にHPV感染のない集団における  
9価HPVワクチン接種群とプラセボ(偽薬)接種群の病変予防効果の比較(文献35より作図)



©JSOG All Right Reserved

図5 9価HPVワクチン接種群とプラセボ(偽薬)接種群の  
疾病予防効果の比較検討(文献35より作図)

\*人年法とは、ある集団の病気の発症率などを明らかにする場合に、観察期間が異なる場合が多いため  
に用いられる手法で、1人が7年間観察できた場合には7観察人年、1人が5年であれば5観察人年となり、  
各参加者の観察人年の合計のうちに、どのくらいその病気が発生したかを見ていくものである。  
比較しやすいように10,000人年あたりの症例数を提示している



©JSOG All Right Reserved

#### c) 9 価 HPV ワクチンの効果を推計した研究 ; フランスから

フランスで行われた臨床試験では、HPV 関連疾患（浸潤子宮頸がん 516 例，高度扁平上皮内病変 493 例，軽度扁平上皮内病変 397 例，外陰疣贅（尖形コンジローマ）423 例，咽頭喉頭がん 314 例）の病変から DNA を抽出して、HPV の型を解析し、HPV ワクチンの効果を推計しました<sup>36</sup>。この先行研究では、4 価 HPV ワクチンは 14-33%の軽度扁平上皮内病変および 70-83%の子宮頸がんや肛門がんの潜在的な効果があると報告しています<sup>37,38</sup>。本研究では、前述の臨床試験<sup>33</sup>のデータを用いて、4 価の HPV ワクチンと 9 価 HPV ワクチンの潜在的な効果を比較しました。潜在的な効果の見積は、9 価ワクチンでカバーされる HPV 型のみが検出されてその他の HPV 型の感染を認めない症例の割合から、9 価ワクチンでカバーされる HPV 型に加えて他の HPV 型も検出される症例の割合まで含めた幅を持ったものとなっています。9 価 HPV ワクチンの潜在効果は、浸潤子宮頸がんでは 85%-92%、子宮頸部高度上皮内病変で 77%-90%、子宮頸部軽度上皮内病変で 26%-56%、外陰疣贅（尖形コンジローマ）で 69%-90%、肛門がんでは 81%-93%、咽喉がんでは 41%-44%でした。9 価 HPV ワクチンと 4 価 HPV ワクチンの比較で、カバーする HPV 型の追加効果を検討すると、子宮頸がんでは 9.9%-15.3%、子宮頸部高度上皮内病変で 24.7%-33.3%、子宮頸部軽度上皮内病変で 12.3%-22.7%、外陰疣贅（尖形コンジローマ）で 2.1%-5.4%、肛門がんでは 8.5%-10.4%、咽喉がんでは 0.0%-1.6%の追加効果が見込まれ、潜在的な効果は 9 価 HPV ワクチン接種で有意に増加することが推計されました。

#### d) 9 価 HPV ワクチンの効果を推計した研究 ; カナダから

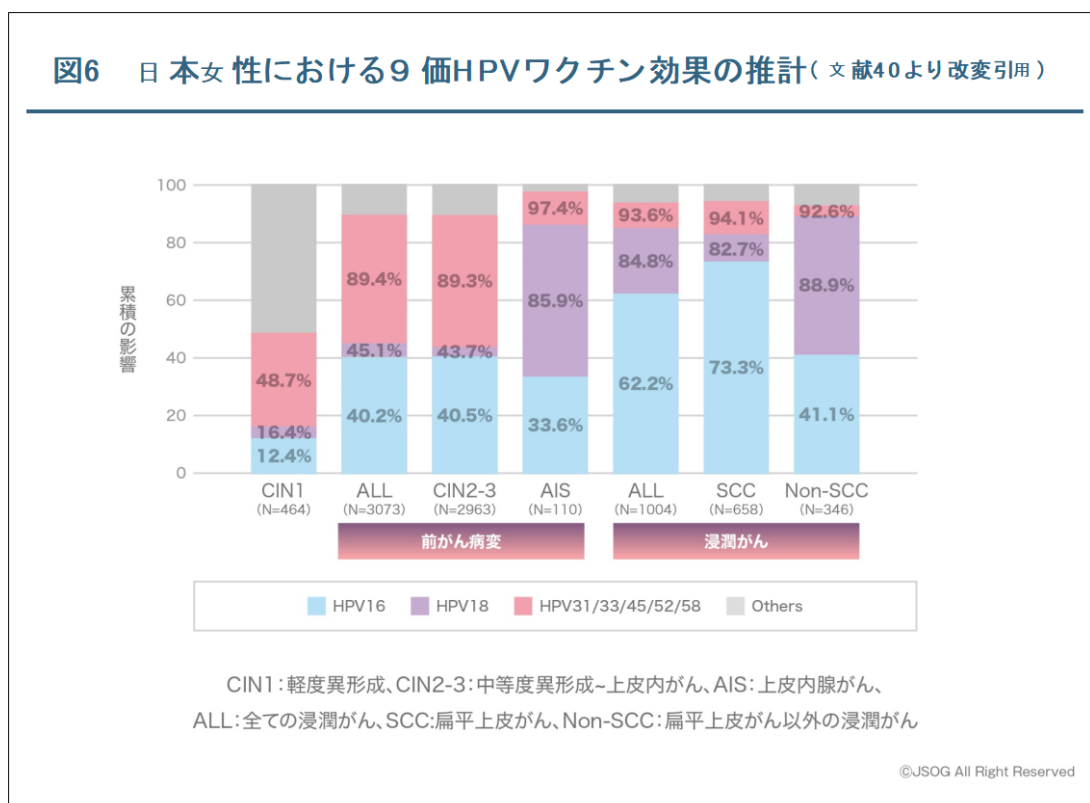
カナダからは、2 回接種で HPV ワクチン予防接種プログラムを完了としている地域において、4 価 HPV ワクチンの初回接種後に何らかの理由で 2 回目の接種を受けなかった者に対して 9 価 HPV ワクチンを打った場合の予防効果の妥当性を示す結果が発表されています<sup>39</sup>。13-18 歳までの女子 31 人の研究参加者の中で、9 価 HPV ワクチン接種 1 か月後には、9 種類すべての HPV に対する抗体価が上昇していましたが、重篤な副反応は認めませんでした。カナダでは 2 回接種を国の基本プログラムとしていますが、何らかの理由で 2 回目接種を受けない人が 5%程度存在します。HPV ワクチンの種類を変えなければならない場合に、本研究のデータは有用なものとなると考えられます。4 価 HPV ワクチンを受けてから今回 9 価 HPV ワクチンを受けるまでは 3-8 年の間隔があいていました。4 価 HPV ワクチンでカバーされていない 5 つの HPV (31/33/45/52/58) 型に対しても抗体反応（クロスプロテクションと言います）を認めた場合、続いて接種する 9 価 HPV ワクチンによってブースター効果（抗体産生が増強すること）を認めました。こ

の結果は、単回の4価HPVワクチンによって9タイプのHPVに対する免疫プライミング（免疫系を活性化するための予備刺激）が起こっていたことが考察されています。

### 3) 日本人での9価HPVワクチンの有効性に関するデータはありますか

#### a) 9価HPVワクチンの効果に関する推計について

日本の研究グループからの報告で、5045人の40歳未満の日本女性の子宮頸部病変から、関連するHPV型を分析した結果が2020年に発表されています<sup>40</sup>。この研究で9価HPVワクチンに含まれる7つの発がん性HPV型（16/18/31/33/45/52/58）が、軽度異形成の48.7%、全ての高度前がん病変（中等度・高度異形成、上皮内がん、上皮内腺がん）で89.4%、全ての浸潤がん（扁平上皮がん、扁平上皮癌以外の浸潤がん）で93.6%関与していることがわかりました。したがって、日本人においても、臨床試験と同様に90%以上の高い子宮頸がんの子宮頸がん予防効果が期待できると考えられます(図6)。



#### b) 日本人における9価HPVワクチンの有効性について

日本の9-15歳の女性100例を対象としたV503-008試験では、9価HPVワクチン3回目接種1ヵ月後時点(7ヶ月)のHPV6/11/16/18/31/33/45/52/58型に対する抗体反応を評価し、V503-001試験の16-26歳の日本女性における同時点の抗体反応と比較していま

す。HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58型に対する抗体陽転率はすべての型で100% でした。また、9-15 歳の日本人女性の平均抗体価はすべてのHPVの型で、16-26歳の平均抗体価を上回り若年でより高い効果が示唆されました<sup>41</sup>。

国際共同試験であるV503-001試験は、16-26 歳女性への9価HPVワクチン接種の効果について4価HPVワクチン接種を対照とした無作為化比較試験です<sup>33</sup>。また、国際共同試験V503-002試験は16-26歳女性で得られた9価HPVワクチンの免疫原性(抗原が抗体の産生を誘導する能力)に対する、9-15歳の男子・女子における非劣性を示した試験です<sup>42</sup>。これらの2試験のアジア人集団をサブグループ解析(アジア人集団を抜き出して解析)した論文で日本人におけるデータが添付されています<sup>43</sup>。4価HPVワクチン接種群127人中、HPV31/33/45/52/58型(9価HPVワクチンで追加されたHPV対象型)に6ヶ月以上持続感染したものは20名発生したのに対して、9価HPVワクチン接種群127人中ではわずか2名しか発生せず、HPV31/33/45/52/58型に対する9価HPVワクチンの有効性は4価HPVワクチンと比較して、90.4%(95%信頼区間：62.4%-98.4%)と計算されました。日本人においても9価HPVワクチンの効果が示されています。

#### 4) 9 価ワクチンの安全性の検証はどの様に報告されていますか？

##### a) 副反応の頻度

可能性のある重大な副反応(9 価 HPV ワクチンまたは 4 価 HPV ワクチンの自発報告で認められた接種に関連する可能性が高い症状)として、過敏症反応(アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等)、ギラン・バレー症候群、血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)が挙げられていますが、発生数そのものが少ないため、その発生頻度は不明です<sup>31</sup>。

頻度の高い副反応としては注射部位の疼痛・腫脹・紅斑が挙げられます。16-26歳の女性を対象とした国際共同試験(V503-001 試験)<sup>33</sup>においては、対照の4 価 HPV ワクチンでは接種後5日以内の注射部位の副反応が84.9%(7078 症例中 6012 症例)であったのに対し、9 価 HPV ワクチンでは90.7%(7071 症例中 6414 症例)でした。特に疼痛は4 価 HPV ワクチンでは83.5%(7078 症例中 5910 症例)であったのに対し、9 価 HPV ワクチンでは89.9%(7071 症例中 6356 症例)でした。その他には、発熱、局所症状として注射部位のそう痒感(痒み)・出血・熱感・腫瘤・知覚消失、精神神経症状としての頭痛・感覚鈍麻、消化器症状としての悪心等が1-10%未満に認められています。

上述の001 試験に登録された日本人においては、注射部位の副反応が81.9%(127 症例中 104 症例)、特に疼痛は81.9%(127 症例中 104 症例)であり、外国人と比べて高率ではありませんでした。9-15歳女子を対象にした国内試験(V503-008 試験)においては、接種後5日以内の注射部位の副反応が95.0%(100 症例中 95 症例)、特に疼痛は93.0%(100 症例中 93 症例)に認められました<sup>31</sup>。(表2)

表2 9価HPVワクチンの副反応について(文献33、31から作成)

16～26歳の女性を対象とした国際共同試験(001試験) (9価ワクチン添付文書より)		
	9価HPVワクチン(シルガード9) (7071症例)	4価HPVワクチン(ガーダシル) (7078症例)
注射部位の副反応	90.7%(6414症例)	84.9%(6012症例)
疼痛	89.9%(6356症例)	83.5%(5910症例)
<日本人集団(127症例)>		
注射部位の副反応	81.9%(104症例)	
疼痛	81.9%(104症例)	
9～15歳の女性を対象とした国内試験(008試験) (9価ワクチン添付文書より)		
	9価HPVワクチン(シルガード9) (100症例)	
注射部位の副反応	95.0%(95症例)	
疼痛	93.0%(93症例)	

©JSOG All Right Reserved

本邦では、2価ワクチン・4価ワクチン接種後に失神の報告がありました。上述の001試験および008試験において失神の発現は認められませんでした。ただし、008試験において失神寸前の状態が3症例(3.0%)に認められています。ワクチン接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神が現れることがあるため、添付文書には、失神による転倒を避けるため接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましいと記載されています。

また、発生機序は不明ですが、ワクチン接種後に注射部位に限局しない激しい疼痛(筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み等)、しびれ、脱力等があらわれ、長期間症状が持続する例が報告されているため、異常が認められた場合には神経学的・免疫学的な鑑別診断を含めた適切な診療が可能な医療機関への受診を促すなどの対応を行うことが求められています。

(参考) ワクチン接種ストレス関連反応 (ISRR: Immunization stress-related response) という概念について

WHOは最近、ワクチン接種ストレス関連反応 (ISRR: Immunization stress-related response) という概念を提唱しています。接種前・接種時・接種直後に見られる急性反応としての頻脈・息切れ・口喝・手足のしびれや、めまい・過換気・失神等、そして、接種後の遅発性反応としての脱力・麻痺・異常な動き・不規則な歩行、言語障害等の解

離性神経症状的反応などが含まれています<sup>44</sup>。ワクチン接種後は、ワクチンが直接の原因ではない症状も含む好ましくない事象（有害事象）とワクチンの接種に伴う免疫の付与以外の反応（副反応）を区別して評価することが重要です。

本邦においては、厚生労働省祖父江班による「多様な症状」に関する全国疫学調査にて、「多様な症状」が HPV ワクチンを接種していない女子にも認められることが明らかとなり<sup>45</sup>、また、Nagoya Study においては、「多様な症状」が非接種者に比して接種者に多く見られるわけではないことも示されています<sup>46</sup>。すなわち、HPV ワクチンの成分自体と「多様な症状」の因果関係は証明されていません。しかし、ある種の生物学的要因、生育環境、生活体験等の背景因子を有するケースにおいては、HPV ワクチンの接種による局所の疼痛が破局的思考につながり、機能的な身体症状が出現する可能性が示されています。

ワクチン接種以外にも疼痛の誘因は日常生活の中に多く存在するため、疫学調査においては疼痛が引き金となる「多様な症状」は必ずしもワクチン接種者に多く認められることはないと考えられますが、ワクチン接種によるストレスが上述のような様々な反応を引き起こす可能性については留意する必要があるため、ワクチン接種前後に生ずる不安や恐怖感等を極力取り除けるよう、担当医として接種者との信頼関係構築に努め、接種時には丁寧に説明することが重要であるとされています。

なお、ある程度の不安や恐怖は予防接種への正常な反応であり、これらの軽微な症状の一般的な発生率を特定することは不可能ですが、一部接種後の失神やより重篤な症状の発生率は推定されており、失神は 10 万接種あたり 0.054-88 回発生することが報告されています。解離性神経症状的反応や心因性の非てんかん発作に関してはワクチン接種後に限局した報告はありませんが、一般集団でも解離性神経症状的反応は 16 歳未満では 10 万人あたり 2.3 人(95%信頼区間: 2.0-2.6)、10 歳未満では 0.8 人以下(95%信頼区間: 0.6-1.1)、心因性の非てんかん発作は 10 万人あたり、1.4-33 人と報告されており、特に心因性の非てんかん発作は男性よりも女性に多いとされています<sup>44</sup>。

## b) 安全性担保のための取り組み

9 価ワクチンが薬事承認された際、各都道府県・保健所設置市・特別区の衛生主管部(局長)に対して、製造販売会社が、安全性に関する情報の検出・確認を目的とした使用成績調査を行うこと、販売開始から一定期間、安全性情報の解析を確実かつ詳細に行えるようにするための安全対策上の管理（全例登録による強化安全性監視活動）等を行うことが通知されて、接種を行う医療機関・医師等に対しても協力が求められました<sup>47</sup>。

使用成績調査は 5000 症例を対象に多様な症状の検討を目的に実施されています。つまり、接種後 2 か月の経過観察期間における詳細な有害事象情報を収集するとともにその発現割合を算出し、接種と有害事象（特に多様な症状）発現との時間的関連性及びそれらに影響を与え得る被接種者の背景情報について評価が行われます。登録期間は調査開



始から6年間(または目標症例数の登録終了時点まで)が予定されています。この5000症例の調査により多様な症状(重篤とは限らない)を呈する症例を十症例-数十症例検出できるものと考えられています。この調査の結果、安全性に何らかの問題点が見出された場合には、医薬品リスク管理計画を見直し、新たな特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の実施の必要性について検討が行われることになっています。

さらに、全例登録による強化安全監視活動においては、すべての被接種者を登録して既往歴を含む背景情報を入力可能なシステムを構築することにより、少なくとも販売開始後2年間における被接種者全例を把握できることとなります。すなわち、被接種者集団全体における多様な症状の発現状況を把握すること、多様な症状を呈した女子が受診した場合に医療機関を越えて接種情報を確認すること、多様な症状の転帰を追跡することも可能となります。この強化安全監視活動で安全性に何らかの問題点が見出された場合には、添付文書の改訂等、必要な措置の検討が行われることになっています。

## 5) 既に HPV ワクチン(2 価もしくは 4 価)接種後です。世界では 9 価 HPV ワクチンの追加接種をしていますか

4 価 HPV ワクチンを接種後 1 年以上経過した症例に対して 9 価 HPV ワクチンもしくはプラセボ(偽薬)を 3 回接種した研究(V503-006 試験)では、9 価ワクチン接種による有害事象で、もっとも多いものは注射をした部位の痛み、腫れ、発赤、痒みなどで、接種回数が増加すると発生する頻度も増加しました<sup>48</sup>。しかしプラセボ(偽薬)群と比較して有意に増加した重篤な有害事象はありませんでした。そして 9 価で追加された HPV 31/33/45/52/58 型に対して免疫を新たに獲得することが示されました。この HPV 31/33/45/52/58 型は HPV 16/18 型に加えて子宮頸がんの 20%、膣がんの 20%、外陰がんの 15%、肛門がんの 7%をさらに引き起こす HPV 型と報告されています<sup>49-52</sup>。

カナダからは、4 価 HPV ワクチンの初回接種後に何らかの理由で 2 回目の接種をしなかった女性に対して、9 価 HPV ワクチンを接種した場合の予防効果の妥当性を示す結果が発表されています<sup>39</sup>。13~18 歳までの 31 人の研究参加者の中で、9 価 HPV ワクチン接種 1 か月後には、9 種類すべての HPV 型(16/18/31/33/45/52/58 型)に対する抗体価が上昇していましたが、重篤な副反応は認めませんでした。

2 価 HPV ワクチンと 9 価 HPV ワクチンを 1 回ずつ接種した群と 9 価ワクチン 2 回接種した群を比較した研究では 2 価ワクチン接種後の 9 価ワクチン接種で有意に増加した重篤な有害事象はありませんでした。そして 9 価で追加された HPV 31/33/45/52/58 型に対して免疫が高まることが示されました<sup>53</sup>。

しかしながら世界保健機構(WHO)や米国予防接種諮問委員会(ACIP)及び米国疾病予防管理センター(CDC)では、すでに 2 価もしくは 4 価で HPV ワクチン接種が終了している場合の追加接種については、すでに一番頻度の多い HPV 16/18 型に対する免疫は獲得され

ており、5 価が追加になることの効果は限定的であることと、異なる種類のワクチンを接種した場合の有効性と安全性のデータは限られていることから推奨はされていません<sup>54-56</sup>。一方で2 価もしくは4 価ワクチン接種が完了していない場合については、なるべく同一薬で接種を完了することが望ましいものの、9 価に切り替えて完了することも可能とも追記されています。

また日本の9 価 HPV ワクチンの添付文章でも、異なる種類のワクチンを交互接種した場合の有効性、安全性については十分なデータがないため、原則は同じワクチンで3 回の接種を完了することとされています<sup>31</sup>。

### 【参考資料】

1. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(14):1340-1348. doi:10.1056/NEJMOA1917338
2. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(10):1329-1335. doi:10.1093/JNCI/DJAB080
3. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907. doi:10.1016/S0140-6736(07)61416-0
4. Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021;398(10316):2084-2092. doi:10.1016/S0140-6736(21)02178-4
5. Simms KT, Steinberg J, Caruana M, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):394-407. doi:10.1016/S1470-2045(18)30836-2
6. A Global Strategy for elimination of cervical cancer - PAHO/WHO. Pan American Health Organization. Accessed May 3, 2022. <https://www.paho.org/en/towards-healthier-generations-free-diseases/global-strategy-elimination-cervical-cancer>
7. 全世界的な公衆衛生上の問題：子宮頸癌の排除 . 日本産婦人科学会. Accessed May 3, 2022. [https://www.jsog.or.jp/uploads/files/jsogpolicy/WHO-slides\\_CxCaElimination.pdf](https://www.jsog.or.jp/uploads/files/jsogpolicy/WHO-slides_CxCaElimination.pdf)

8. Immunization, Vaccines and Biologicals. WHO. Accessed May 3, 2022. [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)/hvp-clearing-house/monitoring](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV)/hvp-clearing-house/monitoring)
9. 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会 議事要旨及びWeb会議議事録. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_12438.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12438.html)
10. 審議結果報告書 2020年12月9日 . PMDA . Accessed May 3, 2022. [https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20201224002/170050000\\_22300AMX00601\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20201224002/170050000_22300AMX00601_A100_1.pdf)
11. HPVワクチンに関する通知・事務連絡 ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応等について(勧告)新旧対照表. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/000680906.pdf>
12. HPVワクチンに関する通知・事務連絡 ヒトパピローマウイルス感染症に係る定期接種対象者等への周知に関する具体的な対応等について. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/000680908.pdf>
13. HPVワクチンに関する通知・事務連絡 ヒトパピローマウイルス感染症に係る定期接種対象者等への周知について. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/000680905.pdf>
14. 令和3年11月12日 第72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22回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)議事録. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_22253.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_22253.html)
15. 第47回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会 議事録. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_23915.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_23915.html)
16. 「小学校6年～高校1年相当 女の子と保護者の方へ大切なお知らせ(概要版)」。厚生労働省 . Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000901219.pdf>
17. 「小学校6年～高校1年相当 女の子と保護者の方へ大切なお知らせ(詳細版)」。厚生労働省 . Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000901220.pdf>
18. 「医療従事者の方へ～HPVワクチンに関する情報をまとめています～」. 厚生労働省 . Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000901222.pdf>
19. Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, et al. Effectiveness of catch-up human papillomavirus vaccination on incident cervical neoplasia in a US health-care setting: a population-based case-control study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(10):707-

714. doi:10.1016/S2352-4642(18)30220-7
20. Matsumoto K, Yaegashi N, Iwata T, et al. Reduction in HPV16/18 prevalence among young women with high-grade cervical lesions following the Japanese HPV vaccination program. *Cancer Sci.* 2019;110(12):3811-3820. doi:10.1111/CAS.14212
  21. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):89-99. doi:10.1016/S1470-2045(11)70286-8
  22. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1915-1927. doi:10.1056/NEJMOA061741
  23. Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;373(9679):1949-1957. doi:10.1016/S0140-6736(09)60691-7
  24. Wheeler CM, Skinner SR, del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1154-1168. doi:10.1016/S1473-3099(16)30120-7
  25. 産婦人科 診療ガイドライン-婦人科外来編 2020 公益 社団法人 日本 産科 婦人 科学 会 公益 社団法人 日本 産婦 人科 医会.
  26. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). CDC. Accessed May 4, 2022. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5602a1.htm>
  27. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017;141(4):664-670. doi:10.1002/IJC.30716
  28. Formana D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5(SUPPL.5). doi:10.1016/J.VACCINE.2012.07.055
  29. Olsson SE, Restrepo JA, Reina JC, et al. Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of age: Interim analysis after 8 years of follow-up. *Papillomavirus Res.* 2020;10. doi:10.1016/J.PVR.2020.100203
  30. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination - Updated Recommendations of the Advisory Committee

- on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(49):1405-1408. doi:10.15585/MMWR.MM6549A5
31. シルガード<sup>®</sup>9. MDS connect. Accessed May 3, 2022. [https://www.msconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2022/01/pi\\_silgard9\\_injnsr.pdf](https://www.msconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2022/01/pi_silgard9_injnsr.pdf)
  32. 第16回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203023\\_00007.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203023_00007.html)
  33. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;390(10108):2143-2159. doi:10.1016/S0140-6736(17)31821-4
  34. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(4):943-949. doi:10.1080/21645515.2020.1839292
  35. Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol.* 2019;154(1):110-117. doi:10.1016/J.YGYNO.2019.03.253
  36. Riethmuller D, Jacquard AC, Lacau St Guily J, et al. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. *BMC Public Health.* 2015;15(1). doi:10.1186/S12889-015-1779-1
  37. Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer.* 2008;122(2):428-432. doi:10.1002/IJC.23092
  38. Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F, et al. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDiTH V study. *Int J Cancer.* 2011;129(2):433-439. doi:10.1002/IJC.25671
  39. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, de Serres G, Ouakki M, Unger ER. Antibody persistence after a single dose of quadrivalent HPV vaccine and the effect of a dose of nonavalent vaccine given 3-8 years later - an exploratory study. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(2):503-507. doi:10.1080/21645515.2018.1522469
  40. Onuki M, Matsumoto K, Iwata T, et al. Human papillomavirus genotype contribution to cervical cancer and precancer: Implications for screening and vaccination in Japan. *Cancer Science.* 2020;111(7):2546-2557. doi:10.1111/CAS.14445
  41. Iwata S, Murata S, Rong Han S, Wakana A, Sawata M, Tanaka Y. Safety and

- Immunogenicity of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Administered to 9- to 15-Year-Old Japanese Girls. *Jpn J Infect Dis.* 2017;70(4):368-373. doi:10.7883/YOKEN.JJID.2016.299
42. van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics.* 2015;136(1):e28-e39. doi:10.1542/PEDS.2014-3745
  43. Garland SM, Pitisuttithum P, Ngan HYS, et al. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine: Subgroup Analysis of Participants From Asian Countries. *J Infect Dis.* 2018;218(1):95-108. doi:10.1093/INFDIS/JIY133
  44. Immunization stress-related response: a manual for program managers and health professionals to prevent, identify and respond to stress-related responses following immunization. WHO. Accessed May 3, 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-151594-8>
  45. 第26回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成29年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）資料。 Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000161352.pdf>
  46. Suzuki S, Hosono A. No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study. *Papillomavirus Res.* 2018;5:96-103. doi:10.1016/J.PVR.2018.02.002
  47. 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会 議事要旨及びWeb会議議事録 | 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_12438.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12438.html)
  48. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine.* 2015;33(48):6855-6864. doi:10.1016/J.VACCINE.2015.08.059
  49. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer.* 2014;50(16):2846-2854. doi:10.1016/J.EJCA.2014.07.018
  50. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3450-3461. doi:10.1016/J.EJCA.2013.06.033
  51. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer.* 2015;136(1):98-107. doi:10.1002/IJC.28963
  52. de Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study.

*Lancet Oncol.* 2010;11(11):1048-1056. doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8

53. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, de Serres G, Ouakki M, Unger ER. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine - A randomized clinical trial. *Vaccine.* 2018;36(46):7017-7024. doi:10.1016/J.VACCINE.2018.09.057
54. ACIP HPV Vaccine Recommendations. CDC. Accessed May 3, 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hpv.html>
55. Supplemental Information and guidance for vaccination providers regarding use of 9-valent HPV. CDC. Accessed May 3, 2022. <https://www.cdc.gov/hpv/downloads/9vhpv-guidance.pdf>
56. Human papillomavirus vaccines: WHO Position Paper. WHO. Accessed May 3, 2022. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf?sequence=1>