

子宮頸がん HPV ワクチンに関する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)

(第2.1版 2022年11月10日)

(第2.2版 2022年12月5日)

(第3.0版 2023年4月17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) 日本の HPV ワクチンの定期接種と無料キャッチアップ接種はどのようになっていますか？注意することは？
- 6) 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

おわりに

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¹。

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。

2022(令和4)年4月には、副反応問題で差し控えられていた積極的接種勧奨が再開し、定期接種(小学校6年生12歳相当から高校1年生16歳相当)対象者の女子と、情報が届かなかった可能性があるキャッチアップ無料接種となる女性も対象となり、2023年度に17歳~26歳となる女性は2024年度まで、途中から2価・4価 HPV ワクチンから9価ワクチンへ切り替える「交接種」も可能となりました。2023年4月からの9価 HPV ワクチンの定期接種化と上記年齢の無料キャッチアップ接種も開始されました。さらに、添付文書上は9歳から15歳になる前の女性には9価 HPV ワクチンは2回接種の選択肢も提示されています。

日本産科婦人科学会として、今後は個々の接種対象者の年齢や置かれた環境を勘案し、9価 HPV ワクチンを接種についても個別に接種対象者の希望も聴取しながら決めていくべきと考えています。

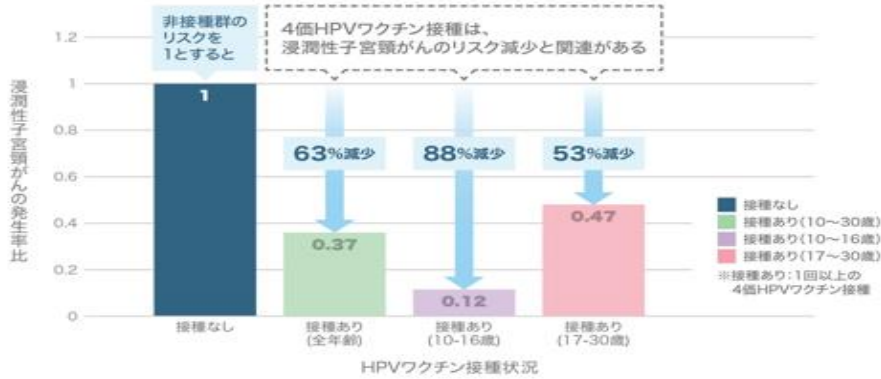
1. HPV ワクチンによる子宮頸がん減少効果と最近の国内外の状況

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¹。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）

図1 HPVワクチン接種の浸潤性子宮頸がん減少効果 (文献1から作成)



17歳になる前に接種した場合、浸潤性子宮頸がんになるリスクが**88%低下**
▶ 若年での接種の方がより効果的である

©USOG All Right Reserved

<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²。つまり、17歳未満の群では子宮頸がんの発生率が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。

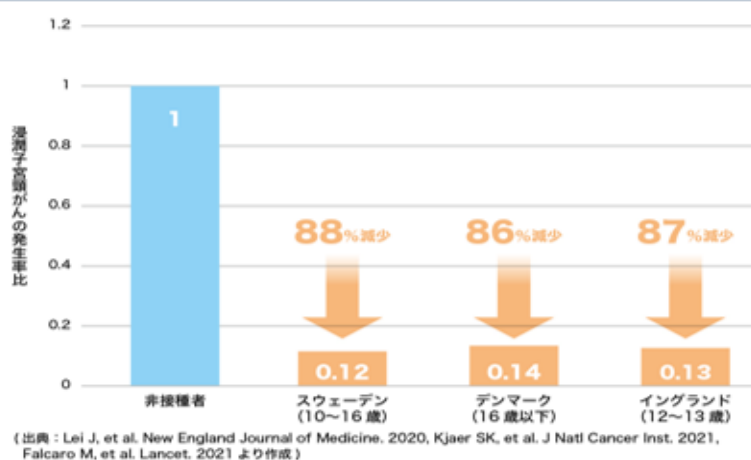
20-30 歳の群では統計学的に有意差はありませんでしたが評価には留意が必要です。本解析では、ワクチン接種後 1 年以降に発生した浸潤がんを発生と定義していますが、HPV の感染から浸潤がんの発生までに年単位の時間を要しすると考えられています³。ワクチン接種後 4 年以降に発生した浸潤がんを発生と定義すると発生率比は 0.85 (95%CI: 0.55-1.32) とワクチンの有効性が示唆されており、長期にわたる観察研究が必要です。

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⁴。

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。

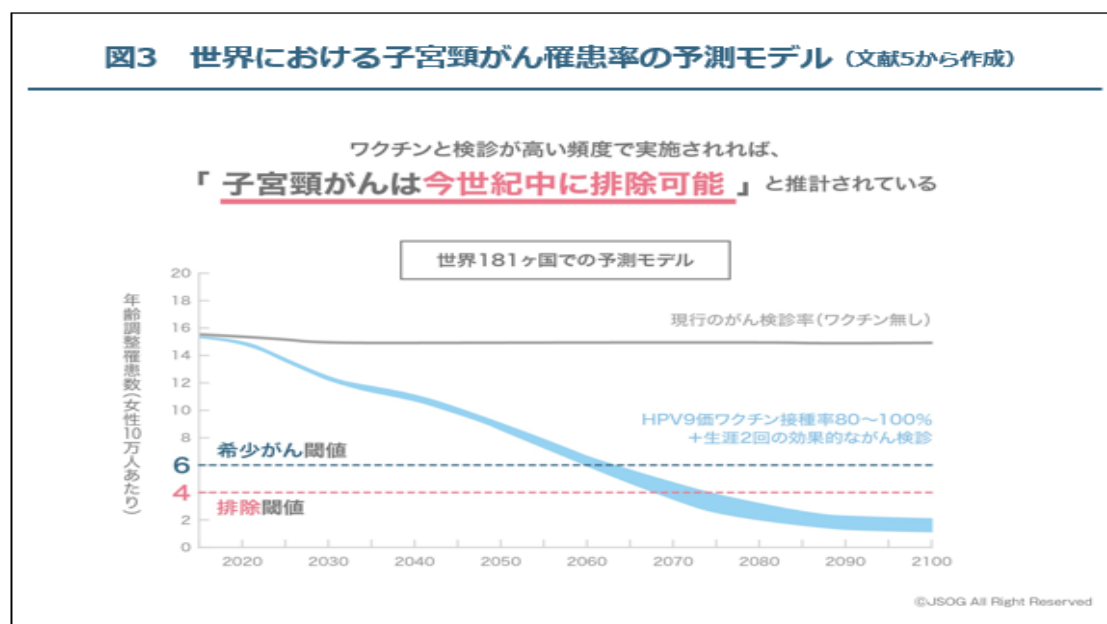
図2 定期接種世代での浸潤子宮頸がん予防効果



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がん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がんが排除できる可能性があることが示されました⁵。(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。

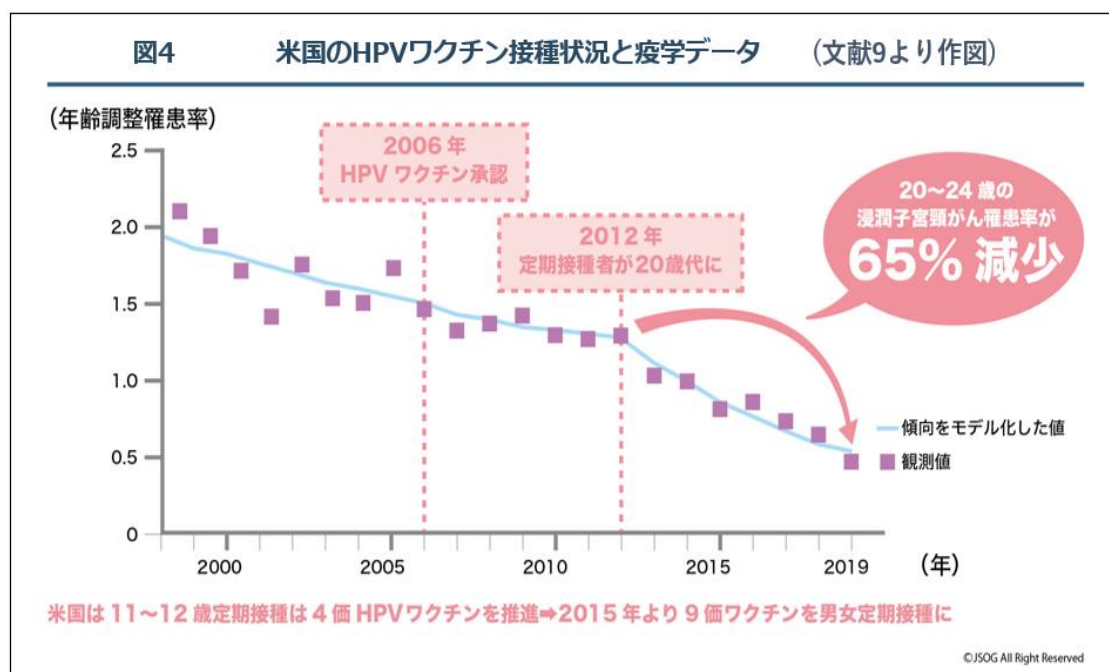


世界保健機構（WHO）でも子宮頸がんを過去の病気にすることを目標に掲げ様々な介入を続けています^{6,7}。具体的には 2030 年までにすべての国々で、①15 歳までに女兒の HPV ワクチン接種率は 90%以上となること、②子宮頸がん検診受診率は 70%以上となり、前がん病変の治療は 90%以上行うこと、③浸潤がんの治療は 90%以上行うことを目標としています。2020 年 11 月 16 日に WHO は正式に子宮頸がん制圧のため 2030 年までに各国が目標達成に向けて取り組むことを正式に提言しました。

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⁸。

米国では、2006 年にアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）が 2 価と 4 価 HPV ワクチンを承認し、定期接種としては 4 価 HPV ワクチンを男女で推進し、2015 年には 9 価ワクチンを 9-26 歳男女で承認しています（現在は 9 価の HPV ワク

チンのみが 11～12 歳の男女に定期接種)。米国では、これまでの 4 価 HPV ワクチンプログラムの効果によって、すでに 20～24 歳の浸潤子宮頸がん罹患率は 2005-2012 では 33%減少、2012 年～2019 年で 65%減少していることが示されました (図 4) ⁹。



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 2 価・4 価に続いて、9 価 HPV ワクチンが 2020 年 7 月 21 日に薬事承認されました ¹⁰。そして 2021 年 2 月 24 日に任意接種ワクチンとして市場へ導入されました。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、任意接種として 9 歳以上の男児へ接種ができるようになりました ¹¹。さらに、2020 年 10 月 9 日には厚生労働省から HPV ワクチン定期接種対象者等への周知を行うとともに、HPV ワクチン接種機会の確保を図ることが各地方自治体へ通達が出されました ¹²⁻¹⁴。

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 ¹⁵。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ました ¹⁶。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ています (最新版は 2023 年 3 月改訂) ¹⁷⁻¹⁹。

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

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²⁰。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²¹。

多数の国からの参加で行われた2価HPVワクチンの臨床試験(PATRICIA trial)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%)²²。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²³。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^{24,25}。

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^{26,27}。本邦でのキャッチアップ接種は2022(令和4)年4月に開始され、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、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²⁸。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²⁹。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³⁰。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³¹。

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となっていました。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。原則は3回接種（標準的には0、2か月後、6か月後）ですが、2回接種も9-14歳では承認されました³²。接種者の副反応の全例調査が2022年度まで実施され、2023年度より9価HPVワクチンも国の正式なワクチンプログラム（定期接種）となりましたので、詳細は5）の項目で解説します。

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）が2007年から2009年にかけて18か国で行われていました³³。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HPV31/33/45/52/58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³⁴。

表1 9価HPVワクチンの効果 (文献33より作図)

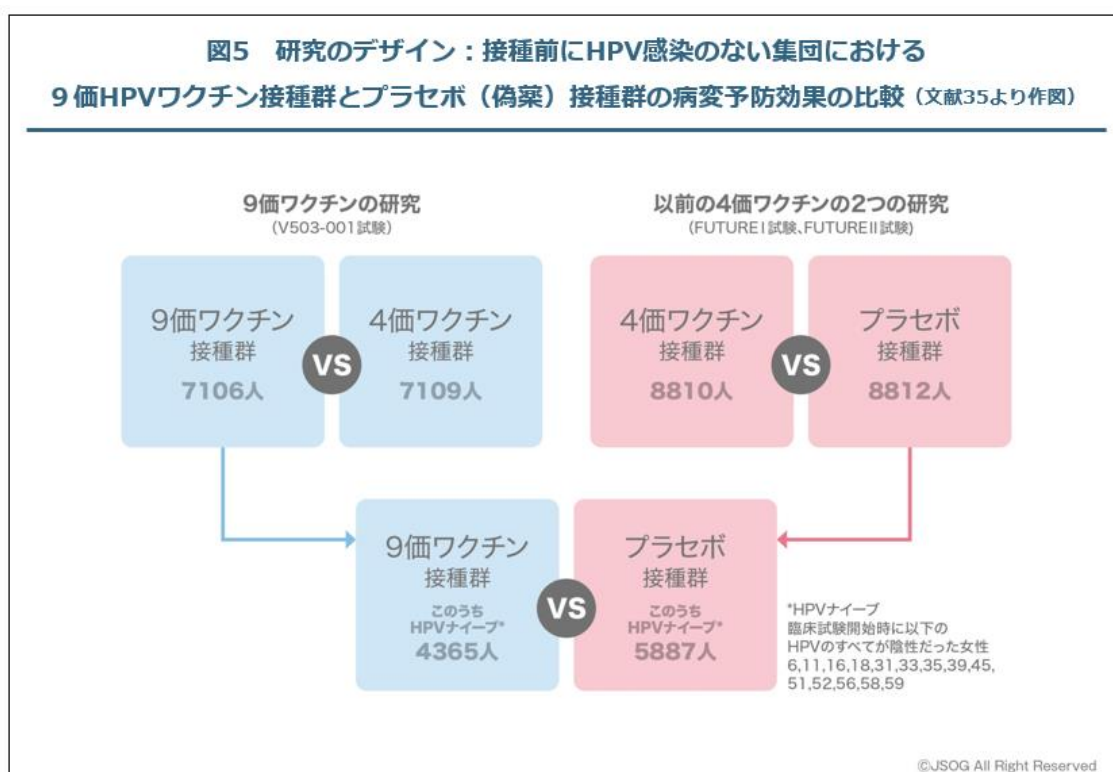
	関与する HPV型	9価 HPVワクチン (1万人年)	4価 HPVワクチン (1万人年)	4価ワクチンと 比較して 減少する効果
子宮頸部 (中等度・高度異形成、 上皮内腺がん) 及び外陰・膣 (上皮内病変)	6,11,16,18	0.5(人)	0.5(人)	同等の減少効果あり
	31,33,45, 52,58	0.5(人)	19.0(人)	97.4%減少
子宮頸部 細胞診異常	6,11,16,18	37.4(人)	50.4(人)	同等の減少効果あり
	31,33,45, 52,58	19.6(人)	277.2(人)	92.9%減少

©USOG All Right Reserved

b) 9 価 HPV ワクチンと 4 価ワクチンの効果研究の非接種（プラセボ）群との効果比較

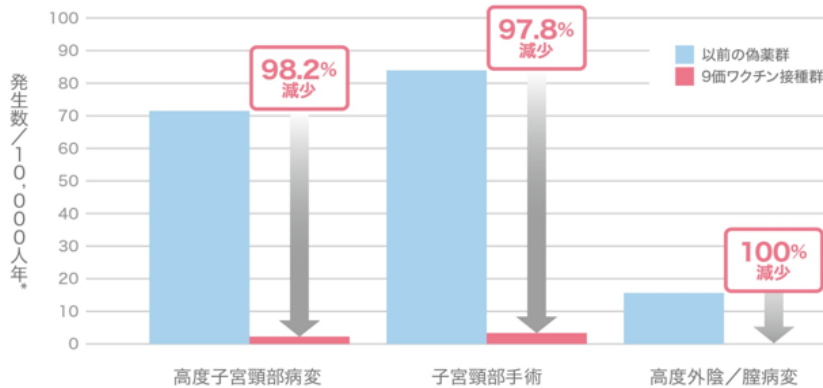
過去に4価ワクチンの効果を判定するために行われた2つの臨床試験は4価ワクチンを接種した群と対照群としてプラセボ（偽薬）を接種した群を比較検討したものです。一方で、上述の9価ワクチンの効果を判定するために行われた臨床試験（V503-001試験）³³では、すでにHPVワクチンの有効性が明らかに確認できていることから、9価HPVワクチンの対照群をプラセボ（偽薬）とすることが人道的に計画できず、対照群として4価ワクチンを接種しています。このため、9価ワクチンの接種者と非接種者の直接的な比較検討はできていません。そこで、過去に行われた4価ワクチンの臨床試験のプラセボ（偽薬）接種群を9価ワクチン接種群と比較することで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。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。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³⁵。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5、6)。



**図6 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

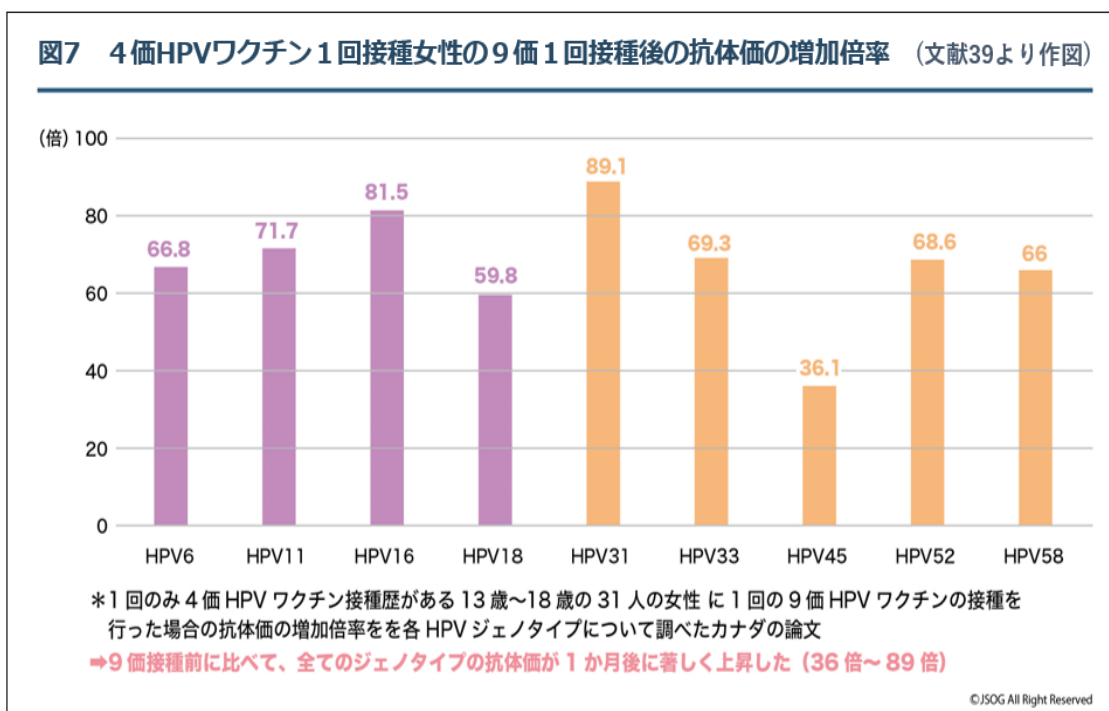
c) 9 価 HPV ワクチンの効果を推計した研究 ; フランスから

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。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に潜在的な効果があると報告しています^{37,38}。本研究では、前述の臨床試験³³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 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 81%-93%、咽喉がん で 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 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 8.5%-10.4%、咽喉がん で 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³⁶。

d) 9価HPVワクチンの交互接種の効果に関する研究；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（交互接種と呼びます）の予防効果の妥当性を示す結果が発表されています。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（図7）³⁹。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。

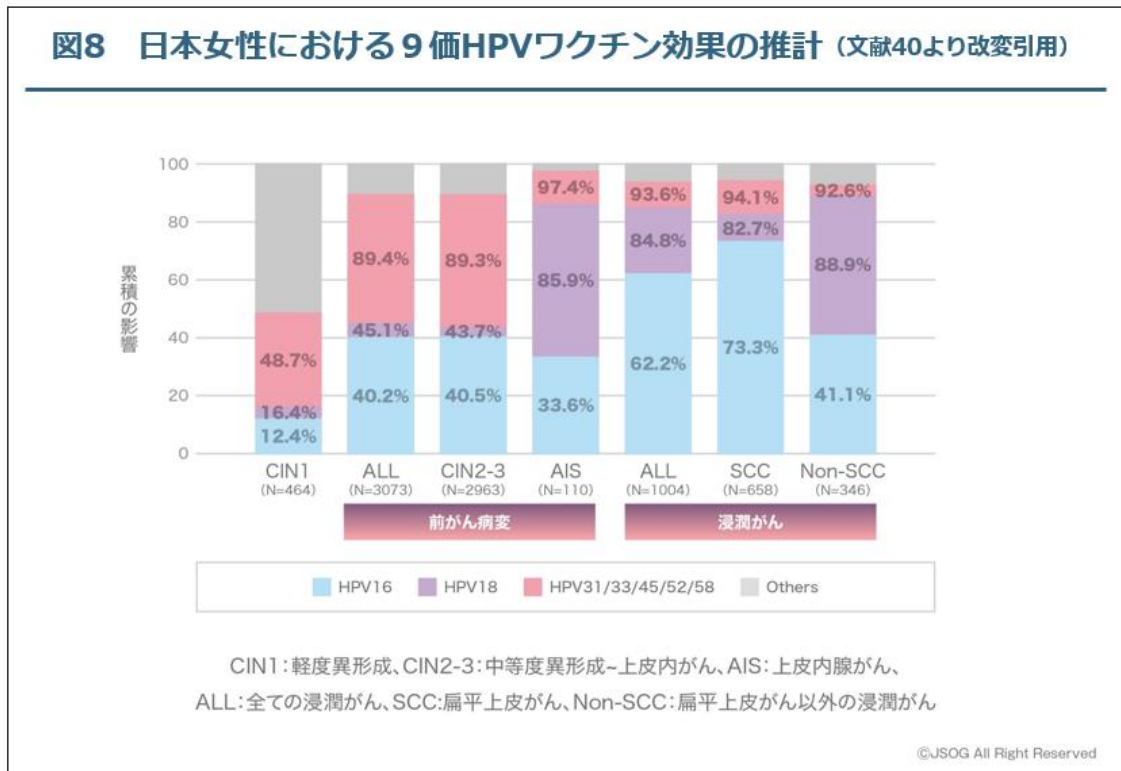


この研究では、4価HPVワクチンでカバーされていない5つのHPV（31/33/45/52/58）型に対しても抗体反応（クロスプロテクションと言います）を認めた場合、続いて接種する9価HPVワクチンによってブースター効果（抗体産生が増強すること）も認めました。この結果は、単回の4価HPVワクチンによって9タイプのHPVに対する免疫プライミング（免疫系を活性化するための予備刺激）が起こっていたことが考察されています。

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⁴⁰。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8)。



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⁴¹。

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³³。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⁴²。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⁴³。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³²。

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)^{32,33}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・腫瘍・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V503-001 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³³。(表 2)

表2 9価HPVワクチンの副反応について (文献32・33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⁴⁴。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⁴⁵、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⁴⁶。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ります。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⁴⁴。

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に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⁴⁷。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（2023年3月に終了）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) 日本の HPV ワクチンの定期接種と無料キャッチアップ接種はどのようになっていますか？注意することは？

日本では、平成15年（2013年）6月から、副反応問題のため接種勧奨の差し控えが約9年続いていました。しかし、上記のように HPV ワクチンの効果と安全性に関する多くの知見が得られたため、令和4（2022年）年4月より定期接種の積極的接種勧奨（対象者にワクチンの接種券やワクチンの効果や安全性に関する内容のリーフレットが送られること）の再開と、情報が届かなかったために接種機会を逃した女性への無料キャッチアップ接種が開始となりました。定期接種の対象は小学校6年生（12歳）から高校1年生相当（16歳）の女子ですが、無料キャッチアップ接種の対象者は、平成9年度生まれ（令和5年度に26歳になる学年）までの女性が令和6年度までカバーされることになりました。接種対象のワクチンは、2価と4価と9価の HPV ワクチンです。9歳（定期接種としては小学校6年生の年齢）～15歳になるまでは9価 HPV ワクチンに限って、15歳の誕生日の前日までに1回目の接種を行えば、6か月後の2回の接種で HPV ワクチン接種を完了できる、2回接種が可能となりました³²。接種の留意点をまとめます。

a) 2価・4価 HPV ワクチンとの交互相種について

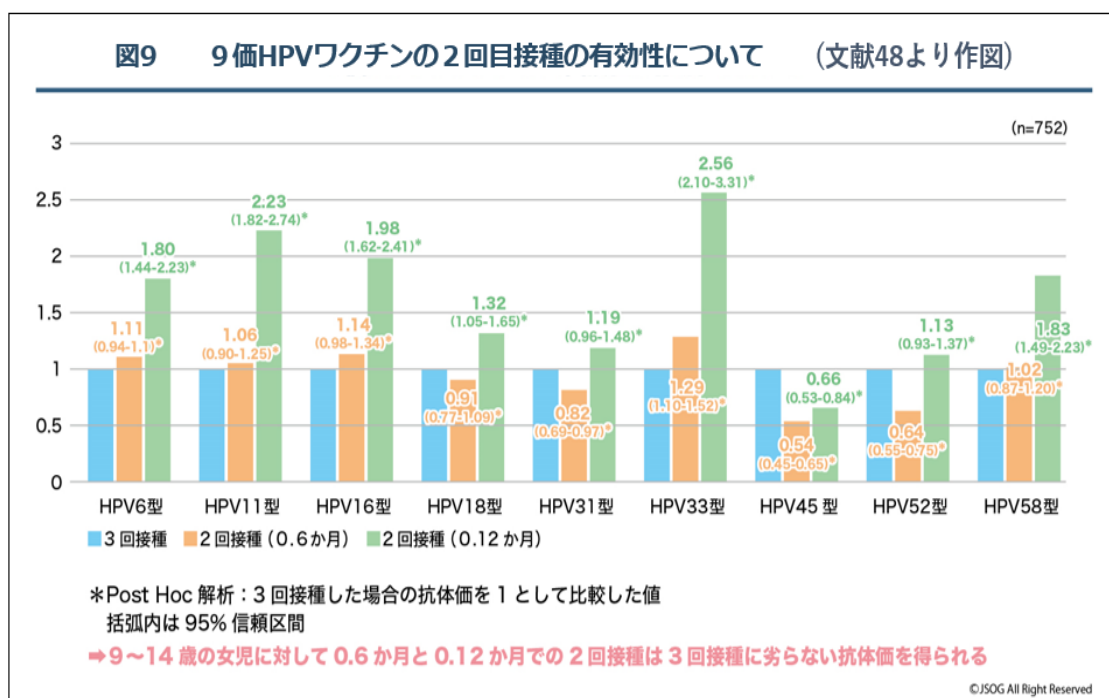
1回目または1回目と2回目を2価または4価の HPV ワクチンを接種しており、途中で9価 HPV ワクチンに切り替える交互相種について、許容した時期を経た米国・英国・オーストラリア・カナダ・ニュージーランドなどから、安全性の点では問題ないことが示されており、一方で、有効性のエビデンスがある同一ワクチンで終了することが推奨されています。図7に示したカナダからの研究³⁹では、間隔が空いてからの交互相種でも安全性は問題なく、十分に有効な可能性があるとされました。しかし、長期間の

効果の実際のデータがないのが現状で、原則的には同じワクチンで接種を完了することが国際的にも日本でも推奨されています。交交互種を希望される場合は、担当医と事前によく相談してください。

b) 9価HPVワクチンの2回接種について

9価HPVワクチンの2回接種を受けた際の抗体陽性率と抗体価の上昇が、3回接種を受けた場合と比べて劣らないという科学的データおよび安全性を根拠として、2023年3月に添付文書上の改定がなされ、9価HPVワクチンは9歳以上15歳になるまでの女子には、合計2回の接種をすることが可能となりました³²。期間は1回目接種より13ヵ月後までに接種することが望ましいとされていますが、標準的には6ヵ月後は2回目接種ですが、定期接種・キャッチアップ接種では上限は定められていません。また2回目の接種は初回接種から少なくとも5ヵ月以上間隔を置いて実施することとなっており、2回目の接種が初回接種から5ヵ月後未満であった場合、3回目の接種を実施すること、この場合の3回目の接種は、2回目の接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施することとなっておりますので、ご注意ください。

海外の9-14歳の男女に対して9価HPVワクチンを2回接種した場合の有効性についての論文では、0、6か月に2回接種した場合では6/11/16/33/58型でより高い抗体価を得られ、0、12か月に2回接種した場合では6/11/16/18/31/33/52/58型でより高い抗体価を得られていた(図9)⁴⁸。



6) 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⁴⁹。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⁵⁰⁻⁵³。

前出のカナダからの論文³⁹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を示したものでしたが、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も、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⁵⁴。

しかし、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 ワクチン接種が完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、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していません⁵⁵⁻⁵⁷。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。

おわりに

有効性・安全性データの蓄積から、2013 年 6 月からの HPV ワクチンの積極接種勧奨の差し控えが 2022 年 4 月に中止とはなりましたが、今後の課題としては、HPV ワクチンへの国民の信頼性を取り戻し、定期接種・キャッチアップ無料接種の高い接種率を達成することや、男性への HPV ワクチンの定期接種化などが残ります。有効な子宮頸がん検診と HPV ワクチン接種の普及で、欧米やオーストラリアなどの子宮頸がん予防先進国に、日本が 1 日も早く追い付くことを願います。

【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
8. Immunization, Vaccines and Biologicals. WHO. Accessed May 3, 2022. [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)/hpv-clearing-house/monitoring](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV)/hpv-clearing-house/monitoring)
9. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763
10. 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

11. 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
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>
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>
14. 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>
15. 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
16. 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
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(概要版)」. 厚生労働省. Accessed March 29, 2023.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000901219.pdf>
18. 「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 March 29, 2023.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000901220.pdf>
19. 「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>
20. 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
21. 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

22. 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
23. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1915-1927. doi:10.1056/NEJMOA061741
24. 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
25. 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
26. 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.
27. 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>
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. シルガード®9. 添付文書PMDA. Accessed March 30, 2023.
https://www.msdcconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2022/01/pi_silgard9_injnsr.pdf
 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, Nygard 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
48. Iversen OE, et al. *JAMA* 2016 Dec 13;316(22):2411-2421. doi:10.1001/jama.2016.17615
49. 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
50. 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

51. 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
52. 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
53. 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
54. 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
55. ACIP HPV Vaccine Recommendations. CDC. Accessed May 3, 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hpv.html>
56. 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>
57. Human papillomavirus vaccines: WHO Position Paper. WHO. Accessed May 3, 2022. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf?sequence=1>