

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)

令和3年10月1日(金)  
13:00～17:00  
WEB会議(厚生労働省専用第21会議室)

議 事 次 第

- 1 開会
- 2 議題
  - (1) HPVワクチンについて
  - (2) 新型コロナワクチンの接種及び副反応疑い報告の状況等について
  - (3) 新型コロナワクチンの接種後の健康状況に係る調査について
  - (4) その他
- 3 閉会

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 - 1

2021(令和3)年10月1日

# HPVワクチンについて

- 1．これまでの経緯と課題
- 2．課題 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
- 3．課題 HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援について
- 4．課題 HPVワクチンに関する情報提供について
- 5．HPVワクチンの接種状況について
- 6．論点

# 1. これまでの経緯と課題

2. 課題 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

3. 課題 HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援について

4. 課題 HPVワクチンに関する情報提供について

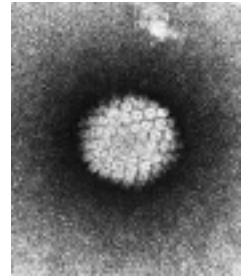
5. HPVワクチンの接種状況について

6. 論点

# HPVワクチンに関するこれまでの経緯と課題

## 【子宮頸がんについて】

日本で年間約1.1万人が罹患、約2,800人が死亡。  
40歳までの女性でがん死亡の第2位。  
ほとんどの子宮頸がんはHPV（ヒトパピローマウイルス）への感染が原因。



ヒトパピローマウイルス

## 【HPVワクチンについて】

HPVワクチンは、HPVへの感染を防ぐことで、子宮頸がんの罹患を予防。  
HPVワクチンは、子宮頸がんの原因の50～70%を占める2つのタイプ（HPV16型と18型）のウイルスの感染を防ぐ。  
子宮頸がんの予防に当たっては、併せてがん検診を受診することが重要。

## 【海外の状況】

世界保健機関（WHO）が接種を推奨。  
米、英、独、仏等の先進各国において公的接種として位置づけられている。

平成22年11月26日～  
平成25年3月31日

平成22、23年度補正予算により、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業（基金）を実施

平成25年4月1日

予防接種法の一部を改正する法律が施行され、HPVワクチンの定期接種が開始された

以降、疼痛又は運動障害を中心とした多様な症状が報告され、マスコミ等で多く報道された

平成25年6月14日

厚生労働省の審議会 で、「ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛の発生頻度等がより明らかになり、**国民に適切な情報提供ができるまでの間、定期接種を積極的に勧奨すべきではない**」とされ、**積極的勧奨差し控え**（厚生労働省健康局長通知）

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と薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の合同開催

以降、

- ①HPVワクチンのリスク（安全性）とベネフィット（有効性）を整理
- ②HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援をどう進めていくのか
- ③HPVワクチンの安全性・有効性等に関する情報提供をどう進めていくのか

審議会において検討

## 課題

HPVワクチンのリスク（安全性）とベネフィット（有効性）の整理

## 課題

HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援

## 課題

HPVワクチンの安全性・有効性等に関する情報提供

1. これまでの経緯と課題

2. 課題 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

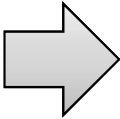
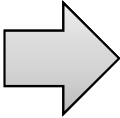
3. 課題 HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援について

4. 課題 HPVワクチンに関する情報提供について

5. HPVワクチンの接種状況について

6. 論点

# HPVワクチンの安全性・有効性の整理に関するこれまでの対応

<p>平成25年12月</p>	<p>審議会で、国内外におけるリスク（安全性）とベネフィット（有効性）に関する情報を整理</p>
<p>平成26年1月・7月</p>	<p>審議会で、HPVワクチン接種後に生じた「多様な症状」の病態と、因果関係について評価 病態について「機能性身体症状」と定義 慢性的な疼痛等の身体症状はあるが、医学的検査で症状に見合う異常が認められない病態</p>
<p>審議会で、継続的に副反応疑い報告の発生状況をモニタリング</p>	
<p>平成28年12月・平成29年4月</p>	<p>厚生労働科学研究 祖父江班による全国疫学調査を実施し、その結果を審議会に報告</p> <div style="border: 1px dashed gray; padding: 10px; margin-top: 10px;"> <p>              全国の医療機関からサンプリングした18,302診療科に対し「多様な症状」を有する患者の有無を調査、患者ありと回答した508診療科に対して個人表を送付し臨床疫学像（ワクチン接種歴を含む）について調査  <u>HPVワクチン接種歴のない者においても、HPVワクチン接種後に報告されている症状と同様の「多様な症状」を有する者が、一定数存在</u> </p> </div>
<p>平成29年11月</p>	<p>審議会で、国内外におけるリスク（安全性）とベネフィット（有効性）に関するエビデンスを改めて整理し、評価</p> <div style="border: 1px dashed gray; padding: 10px; margin-top: 10px;"> <p>              ・平成26年1月の合同会議における検討以降、<u>HPVワクチン接種後に生じた多様な症状とHPVワクチンとの因果関係を示唆する新しい質の高いエビデンスは報告されていない</u>              ・ワクチンの安全性及び有効性に関する最新の知見を情報提供していく         </p> </div>



# HPVワクチンの安全性についての報告 その1

論文の詳細については、資料1 - 2 参照

## (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) )

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。

出典 : Jorge Arana et al. J Adolescent Health.2017; 61: 577-582

## (米国におけるHPVワクチン市販後安全性評価 (2009-2015) )

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。

出典 : Jorge E. Arana et al. Vaccine.2018; 36: 1781-1788

## (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) )

ワクチン接種導入前後の比較において、慢性疲労症候群 (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。

出典 : T.M.Schurink-van't Klooster et al. Vaccine.2018; 36: 6796-6802

## (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。

出典 : L Grimaldi-Bensouda et al. J Autoimmunity. 2017; 79: 84-90

## (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)

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。

出典 : J Skufca et al. Vaccine.2018; 36: 5926-5933

## (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))

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。

出典：S Suzuki, A Hosono. Papillomavirus Reseach. 2018; 5: 96-103

## (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。

出典：Dongwon Yoon, Ji-Ho Lee, et al. BMJ 2021;372:m4931

## (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。

出典：Hai-yin Jiang, Yu-dan Shi, et al. Vaccine 37 (2019) 3031-3039

## (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ワクチン接種と自己免疫性疾患発症には、関連は示されなかった。

出典：C Genovese et al. J Prev Med Hyg.2018; 59: E194-E199

# 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）

論文の詳細については、資料1 - 2 参照

（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。（17歳より前にワクチンを接種した群では、非接種群と比較した子宮頸がんの罹患率比（調整後）は0.12（95%信頼区間：0.00-0.34））

出典：Jiyao Lei, Alexander Ploner, et al. N Engl J Med 2020, 383; 14: 1340-1348.

（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））

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。（初回接種が16歳以下の接種群では、非接種群と比較した子宮頸がんの罹患率比は0.14（95%信頼区間：0.04-0.53））

出典：Susanne K. Kjaer, Christian Dehlendorff, et al. J Nat Cancer Inst. 2021:djab080.

# 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）

論文の詳細については、資料1 - 2 参照

## （日本における4価HPVワクチンの有効性評価（2011-2016））

日本人女性におけるHPV 6/11/16/18関連の高度子宮頸部病変および外性器病変に対する4価HPVワクチンの有効性が示された。

出典：M Sakamoto et al. J infect Chemother 25 (2019) 520-525.

## （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）

日本人におけるHPV16/18陽性のCIN<sup>1</sup>/AIS<sup>2</sup>に対するHPVワクチンの有効性が確認された。

出典：K Matsumoto et al. Cancer Science. 2019;110:3811-3820.

## （日本における高度子宮頸部病変に対する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。（ワクチンの有効性はCIN2+で76%、CIN3+で91%）

出典：Y Shiko, R Konno, et al. BMC Infectious Diseases. 2020,20:808.

## （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）

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。（ワクチンの有効性はCIN2で74.8%、CIN3で80.9%）

出典：S Ikeda, Y Ueda, et al. Cancer Science. 2021;112:839-846.

1 CIN：子宮頸部異形成 軽度（CIN1）、中等度（CIN2）、高度（CIN3）に分類される。

2 AIS：上皮内腺癌

# HPVワクチンの効果の持続性についての報告

論文の詳細については、資料1 - 2 参照

( 2 価及び 4 価 H P V 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 ) )

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。

出典：Anna Godi et al. Vaccine 37 (2019) 2455–2462.

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

HPV ワクチン接種による中和抗体は、ワクチン接種後 12 年までは検出されうることを示された。

出典：Filipe Colaço Mariz et al. Lancet Infect Dis 2021:S1473-3099(20)30873-2.

# HPVワクチンの集団免疫効果についての報告 その1

論文の詳細については、資料1 - 2 参照

## ( HPV感染率の減少効果と集団予防効果 ( 米国 ) )

ワクチン接種群・非接種群の両方でワクチン型HPV ( 6/11/16/18型 ) の感染率が減少 ( 20 ~ 24歳で78%、25 ~ 29歳で38%の減少 ) 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。

出典 : L Markowitz et al. Vaccine 37 (2019) 3918-3924.

## ( HPV感染率の減少効果と集団予防効果 ( 豪 ) )

接種率が低い25-35歳においてもワクチン型HPV ( 6/11/16/18型 ) の感染率が低下 ( 11.8 → 1.1% ( 調整後感染率比0.10 ) ) 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。

出典 : DA Machalek et al. J Infect Dis. 2018;217:1590 -1600.

## ( 肛門性器疣贅に対するHPVワクチンの集団免疫効果 ( 豪 ) )

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。

出典 : Hammad Ali et.al. BMJ 2013;346:f2032.

## ( 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 ) )

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。

出典 : Tim Palmer et al. BMJ 2019;365:l1161.

# HPVワクチンの集団免疫効果についての報告 その2

論文の詳細については、資料1 - 2 参照

## (性交経験女性のHPVワクチンの集団免疫効果 (米国) )

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 (それぞれ、80.9%、40%の減少) 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。

出典 : Spinner C, Ding L, et al. Pediatrics. 2019;143(2):e20181902.

## (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)

HPV感染とCIN 2+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。

出典 : Mélanie Drolet, et al. Lancet 2019;394:497-509.

CIN : 子宮頸部異形成 軽度 (CIN1)、中等度 (CIN2)、高度 (CIN3) に分類される。

# 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（まとめ）

## HPVワクチンの安全性について

HPVワクチン接種後に生じた症状（慢性疲労、体位性頻脈症候群、自己免疫性疾患など）とHPVワクチンとの関連について国内外でこれまで調査が行われているが、ワクチン接種との関連性は明らかになっていない。

## HPVワクチンの有効性について

国内外の研究において、HPVワクチン接種による、HPVの感染や子宮頸部異形成の予防効果が示され、ワクチンの有効性は10年以上の長期間持続することを示唆する結果が示されている。さらに近年、海外の大規模調査において、子宮頸がんの予防効果も示されてきている。

## HPVワクチンの集団免疫効果について

HPVワクチン未接種の女性や男性においても、HPV感染とそれによる子宮頸部異形成や肛門性器疣贅に対する集団免疫効果が報告されている。

### < 参考 > 子宮頸がんの発生とヒトパピローマウイルス（HPV）感染について

- ・子宮頸がんについては、HPVが持続的に感染することで異形成を生じた後、浸潤がん（扁平上皮がん）に至るという自然史が明らかになっている。
- ・HPVに感染した個人に着目した場合、多くの感染者で数年以内にウイルスが自然に消失し、子宮頸がん自体は早期に発見されれば予後の悪いがんではないものの、HPVは広くまん延しているウイルスであり、公衆衛生的観点からは、国内で年間約11,000人の子宮頸がん患者とそれによる約2,800人の死亡者等を来す重大な疾患となっている。



1. これまでの経緯と課題
2. 課題 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
3. 課題 HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援について
4. 課題 HPVワクチンに関する情報提供について
5. HPVワクチンの接種状況について
6. 論点

# HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に 寄り添った支援の状況について

健康局 / 医薬・生活衛生局

## (1) 救済に係る速やかな審査 (～令和3年3月末)

我が国の従来からの救済制度の基本的考え方「厳密な医学的な因果関係までは必要とせず、接種後の症状が予防接種によって起こることを否定できない場合も対象とする」に則って、速やかに救済に係る審査を実施。

予防接種法に基づく救済

： 審査した計 **57人中、30人を認定**

独立行政法人医薬品医療機器総合機器法(PMDA法)に基づく救済

： 審査した計 **525人中、317人を認定**

## (2) 救済制度間の整合性の確保

基金事業において接種した方で、生じた症状とワクチンとの因果関係が否定できないと認定されたが「入院相当でない通院」の場合においても、予防接種法に基づく接種と同等の医療費・医療手当の範囲となるよう国庫予算で補填。(平成27年12月1日事務連絡発出)

**申請された231人中、231人に支払い済**

## (3) 医療的な支援の充実

身近な地域で適切な診療を提供するため**協力医療機関(47都道府県、84医療機関)**を整備。

(実績)平成26年11月22日～平成29年3月の間に、協力医療機関を受診した患者:715人

ホームページ上に公表している窓口を經由して受診した者を計上。複数施設受診者は重複して報告している可能性がある。

**協力医療機関の医師向けの研修会**を年1回程度開催。

診療情報を収集するための受診者フォローアップ研究を実施中。

# HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に 寄り添った支援の状況について

## (4) 生活面での支援の強化

平成27年11月16日各都道府県等の衛生部門及び教育部門に**相談窓口を設置・公表**

- ・ **衛生部門88自治体** (都道府県47、政令指定都市14、中核市26、保健所設置市1)
- ・ **教育部門70自治体** (都道府県47、政令指定都市10、中核市13、保健所設置市0)

(実績)平成27年11月～令和3年7月の相談件数：**衛生部門2,093件、教育部門166件**

- ・ 窓口において、相談者の個別の状況を聴取し、関係機関と連絡をとり支援につなげる。

(衛生部門の例)

- ・ 個々の症状や居住地等に応じた受診医療機関(協力医療機関等)を紹介。
- ・ 救済の申請について、必要書類や相談先を紹介。

(教育部門の例)

- ・ 出席日数が不足している場合に、レポート提出や補習受講により単位取得できるような配慮。
- ・ 校内で車椅子を利用する場合に、教室移動が少なく済むような時間割の調整

## (5) 調査研究の推進

平成27年11月27日の審議会において、疫学調査の実施方法について議論。

平成28年12月26日の審議会において、研究班から、疫学調査の結果(**HPVワクチン接種歴のない者においても、HPVワクチン接種後に報告されている症状と同様の「多様な症状」を呈する者が、一定数存在したことなど**)が報告された。

# (参考) ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状の 診療に係る協力医療機関

## < 目的 >

ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に広範な疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状を呈する患者（以下「患者」という。）に対して、より身近な地域において適切な診療を提供するため、都道府県単位で協力医療機関を選定し、協力医療機関を中心とした診療体制の整備を図ることを目的とすること。

## < 協力医療機関の要件 >

- (1) 患者の診療に関して、窓口となる診療科のみでなく、関係する全ての診療科の医師等が、当該医療機関が地域における中核的な役割を担う施設であることについて理解していること。
- (2) 医学的に必要な鑑別診断を実施し、かつ、器質的・機能的両方の観点から診療を提供するための体制（初診の診療科の別に関わらず必要な検査等が実施可能であること、関係する診療科において患者情報を共有し症例検討等が実施可能であること、常時相談可能な専門の医師等が確保されていること等）が整っていること。（以下略）
- (3) 厚生労働科学研究事業研究班からの助言を受けながら、その方針に沿った適切な診療を提供できること。

下線については本資料で追加

## < 協力医療機関の役割 >

- (1) ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後の広範な疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状に対する診療に関して、地域の医療機関及び厚生労働科学研究事業研究班の所属医療機関等と連携し、地域における中核的な役割を担う医療機関として診療を行うこと。
- (2) 地域の他の医療機関から紹介された患者を受け入れるとともに、患者に対して関係する診療科間で情報共有し適切な診療を実施すること。
- (3) 診療の結果、より専門性の高い医療が必要と判断した場合、厚生労働科学研究事業研究班の所属医療機関の医師に相談の上、必要に応じ当該医療機関を紹介すること。
- (4) 協力医療機関においては、診療に従事する医師等が、別に通知する「ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状の診療に係る研修」を可能な限り受講できるよう配慮すること。なお、窓口となる診療科のみではなく、関係する診療科の医師等の受講についても十分配慮することが望ましいこと。

# 協力医療機関一覧

## 47都道府県84医療機関 令和3年4月1日現在

都道府県	医療機関名
北海道	札幌医科大学附属病院
	北海道大学病院
青森県	八戸市立市民病院
	弘前大学医学部附属病院
岩手県	岩手医科大学附属病院
宮城県	東北大学病院
秋田県	秋田大学医学部附属病院
山形県	山形済生病院
福島県	福島県立医科大学附属病院
茨城県	筑波大学医学部附属病院
	水戸赤十字病院
栃木県	自治医科大学附属病院
	獨協医科大学病院
群馬県	群馬大学医学部附属病院
埼玉県	自治医科大学さいたま医療センター
	埼玉医科大学病院
千葉県	千葉大学医学部附属病院
東京都	東京大学医学部附属病院
	東京慈恵会医科大学附属病院
	順天堂大学医学部附属順天堂医院
	日本大学医学部附属板橋病院
神奈川県	聖マリアンナ医科大学病院
	昭和大学横浜市北部病院
	昭和大学藤が丘病院
	横浜市立大学附属病院
	北里大学病院
新潟県	東海大学医学部附属病院
	新潟大学医歯学総合病院

都道府県	医療機関名
富山県	富山大学附属病院
石川県	金沢大学附属病院
	金沢医科大学病院
	石川県立中央病院
福井県	福井大学医学部附属病院
山梨県	山梨大学医学部附属病院
長野県	信州大学医学部附属病院
	佐久総合病院
岐阜県	岐阜大学医学部附属病院
静岡県	順天堂大学医学部附属静岡病院
	浜松医科大学医学部附属病院
愛知県	名古屋大学医学部附属病院
	愛知医科大学病院
	名古屋市立西部医療センター
	愛知県厚生農業協同組合連合会豊田厚生病院
	トヨタ記念病院
	一宮市立市民病院
	春日井市民病院
	小牧市民病院
	公立西知多総合病院
	新城市民病院
豊川市民病院	
名古屋市立大学病院	
三重県	三重大学医学部附属病院
滋賀県	滋賀医科大学医学部附属病院
京都府	京都府立医科大学附属病院
大阪府	大阪大学医学部附属病院

都道府県	医療機関名
兵庫県	神戸大学医学部附属病院
	兵庫県立尼崎総合医療センター
奈良県	奈良県立医科大学附属病院
和歌山県	和歌山県立医科大学附属病院
	日本赤十字社和歌山医療センター
鳥取県	鳥取大学医学部附属病院
島根県	島根大学医学部附属病院
岡山県	岡山大学病院
	川崎医科大学附属病院
広島県	広島大学病院
山口県	山口大学医学部附属病院
徳島県	徳島大学病院
香川県	香川県立中央病院
	高松赤十字病院
	香川大学医学部附属病院
愛媛県	愛媛大学医学部附属病院
高知県	高知大学医学部附属病院
	九州大学病院
	地方独立行政法人 福岡市立病院機構
	福岡市立こども病院
	飯塚病院
	久留米大学病院
産業医科大学病院	
佐賀県	佐賀大学医学部附属病院
長崎県	長崎大学病院
熊本県	熊本大学医学部附属病院
大分県	大分大学医学部附属病院
宮崎県	宮崎大学医学部附属病院
鹿児島県	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院
沖縄県	琉球大学医学部附属病院

- 1．これまでの経緯と課題
- 2．課題 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
- 3．課題 HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援について
- 4．課題 HPVワクチンに関する情報提供について
- 5．HPVワクチンの接種状況について
- 6．論点

# HPVワクチンに関する情報提供について

## 1. 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での議論

平成29年12月

これまでの審議会での議論の整理が行われ、HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでおられる方に対しては、引き続き寄り添った支援を行うべきとされ、また、HPVワクチンについて、安全性や有効性の両方をよく理解していただくことが必要であり、そのために国民に対する情報提供を充実すべきであるとされた。また、情報提供については、科学コミュニケーションもしくはベネフィットリスクコミュニケーションが成立したと判断できる状態になることが必要であるが、情報提供だけでなく理解されたかどうか評価することが必要、との意見があった。

## 2. 情報提供について

平成30年1月

審議会における議論を経て、H30年版リーフレットを厚生労働省ホームページに公表し、H30年版による情報提供を開始。

<情報提供の方法> 情報を求めている方に対して市町村から情報提供 / 接種を希望する方に対して、接種を受ける際に医師から情報提供

平成30年7月

審議会において、情報提供の評価の視点や評価方法について議論。この評価方法に基づき、自治体・国民への調査を実施。

令和元年8月

審議会において、平成30年度に実施したHPVワクチンの情報提供の評価についての調査結果を報告。

令和元年11月～令和2年7月

情報提供の在り方について、リスクコミュニケーションや広報等の有識者からヒアリングを行い、審議会において、情報提供の目的・方法を整理し、情報提供の具体的な内容について検討を実施。

令和2年9月・10月

審議会において、情報提供資材等を接種対象者等に個別送付する方針およびリーフレットの改訂内容が了承され、令和2年版リーフレットを公表し、自治体に対して通知(10月9日発出)。



接種対象者等向け  
(概要版)



接種対象者等向け  
(詳細版)



接種後の方向け



医療従事者向け

### 情報提供の目的

公費で接種できるワクチンの一つにHPVワクチンがあることを知っていただくとともに、接種について検討・判断するための有効性・安全性に関する情報や、接種を希望した際に接種に必要な情報を接種対象者等に届ける。

### 情報提供の方法

接種対象者等が情報に接する機会を確保し、接種について検討・判断できるよう、自治体からリーフレット又は同様の趣旨の情報提供資材の個別送付を行う。

【目的】市町村における情報提供の実績を把握する

【方法】アンケート調査

【調査対象】全1,737市町村（回収率100%）

【調査期間】2021年3月22日～

【調査項目及び結果】

問1 令和2年におけるリーフレット等を用いた個別送付による情報提供の実施の有無

送付：1,068市町村（61.5%）、送付なし：669市町村（38.5%）

送付した対象

高校1年相当：826市町村、中学3年：529市町村、中学2年：472市町村、  
中学1年：570市町村、小学6年：356市町村、その他：44市町村

問2 令和3年度における個別送付による情報提供の実施予定の有無について

送付する：1,327市町村（76.4%）、送付しない：103市町村（5.9%）、  
未定：307市町村（17.7%）

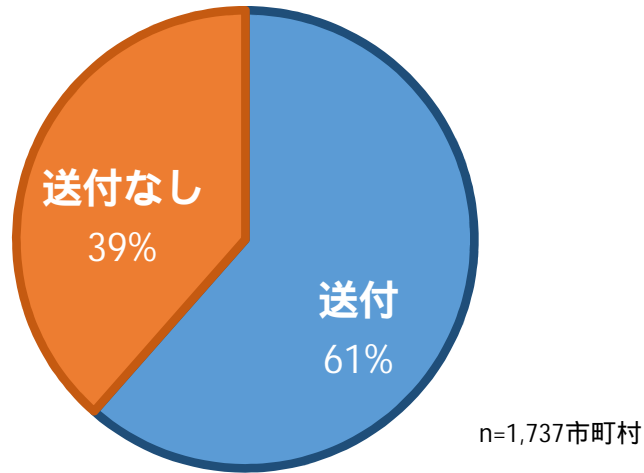
送付予定対象

高校1年相当：763市町村、中学3年：548市町村、中学2年：500市町村  
中学1年：800市町村、小学6年：581市町村、その他：48市町村

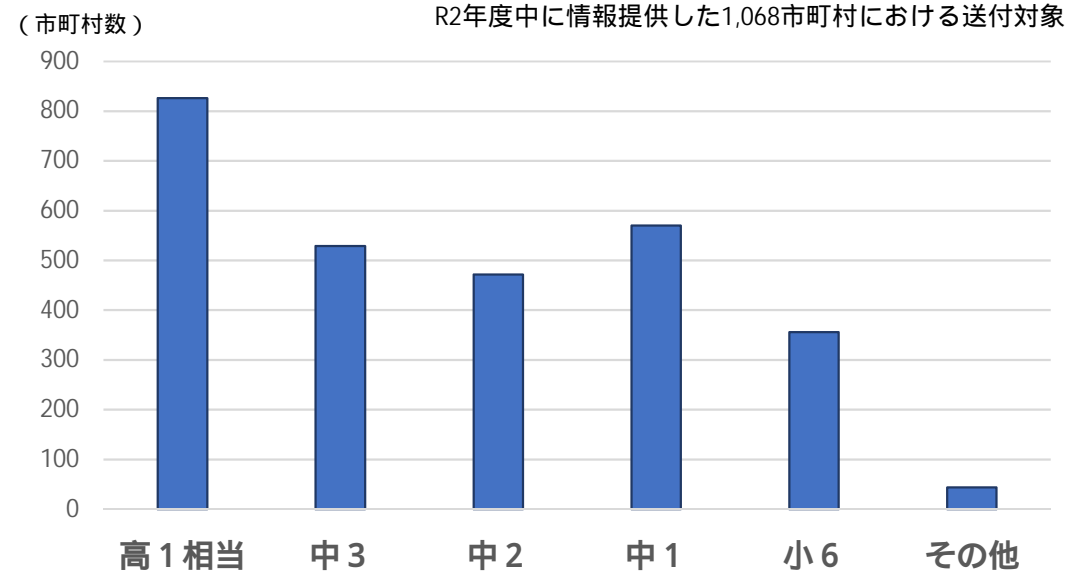


# HPVワクチンにかかる情報提供の実施状況調査について (最終報告)

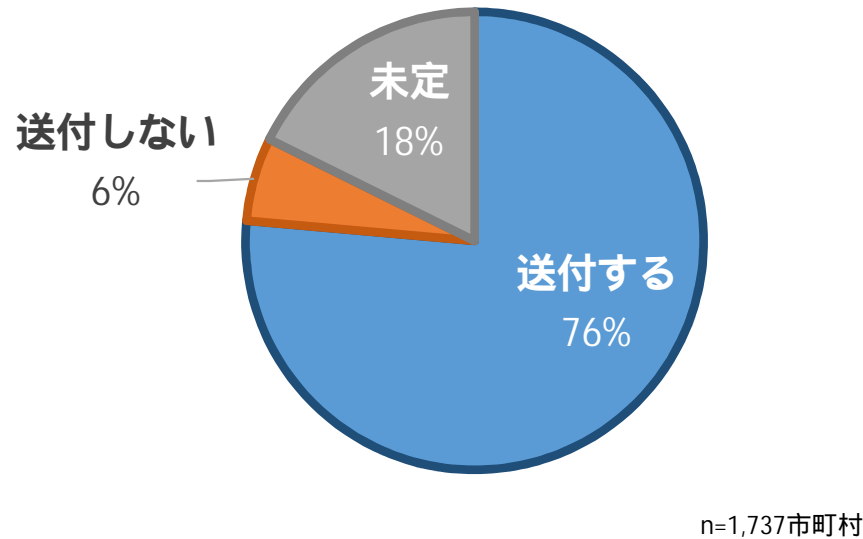
問 1 令和2年度中におけるリーフレット等を用いた個別送付による情報提供の実施の有無



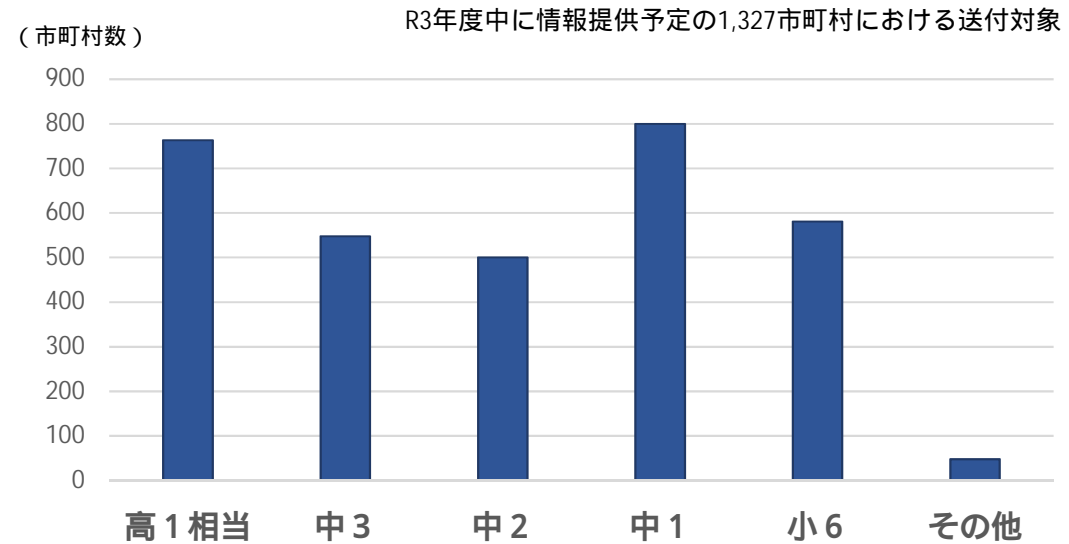
問 1 令和2年度送付対象



問 2 令和3年度における個別送付による情報提供の実施予定の有無について



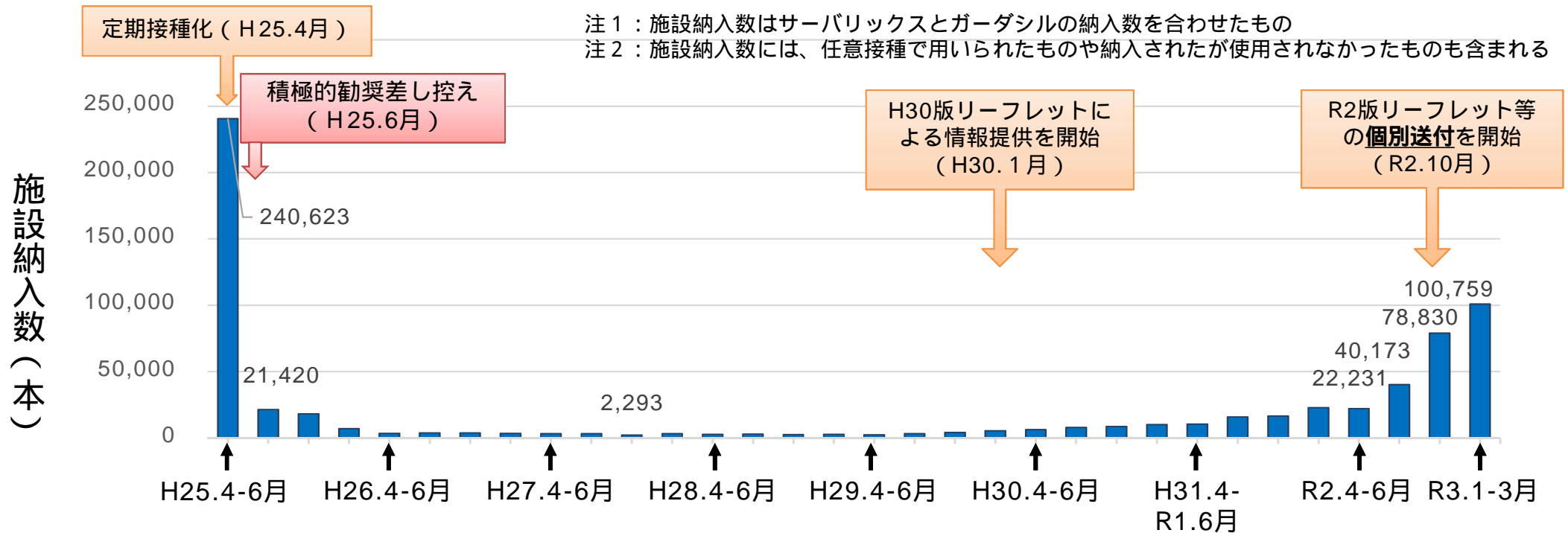
問 2 令和3年度送付予定対象



1. これまでの経緯と課題
2. 課題 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
3. 課題 HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援について
4. 課題 HPVワクチンに関する情報提供について
5. HPVワクチンの接種状況について
6. 論点

# HPVワクチンの接種状況の推移

HPVワクチンは、積極的勧奨の差し控え以降、接種数が低い状態が続いていたが、過去2～3年の間に徐々に接種数が増加してきている。



（参考）HPVワクチンの接種率の推移（年度別）

		H25	H26	H27	H28	H29	H30	R 1
1回目	接種者数	98,656	3,895	2,711	1,834	3,347	6,810	17,297
	接種率（%）	17.2%	0.7%	0.5%	0.3%	0.6%	1.3%	3.3%
2回目	接種者数	66,568	4,172	2,669	1,805	2,666	5,746	13,571
	接種率（%）	11.6%	0.7%	0.5%	0.3%	0.5%	1.1%	2.6%
3回目	接種者数	87,233	6,238	2,805	1,782	1,847	4,184	9,701
	接種率（%）	15.2%	1.1%	0.5%	0.3%	0.3%	0.8%	1.9%

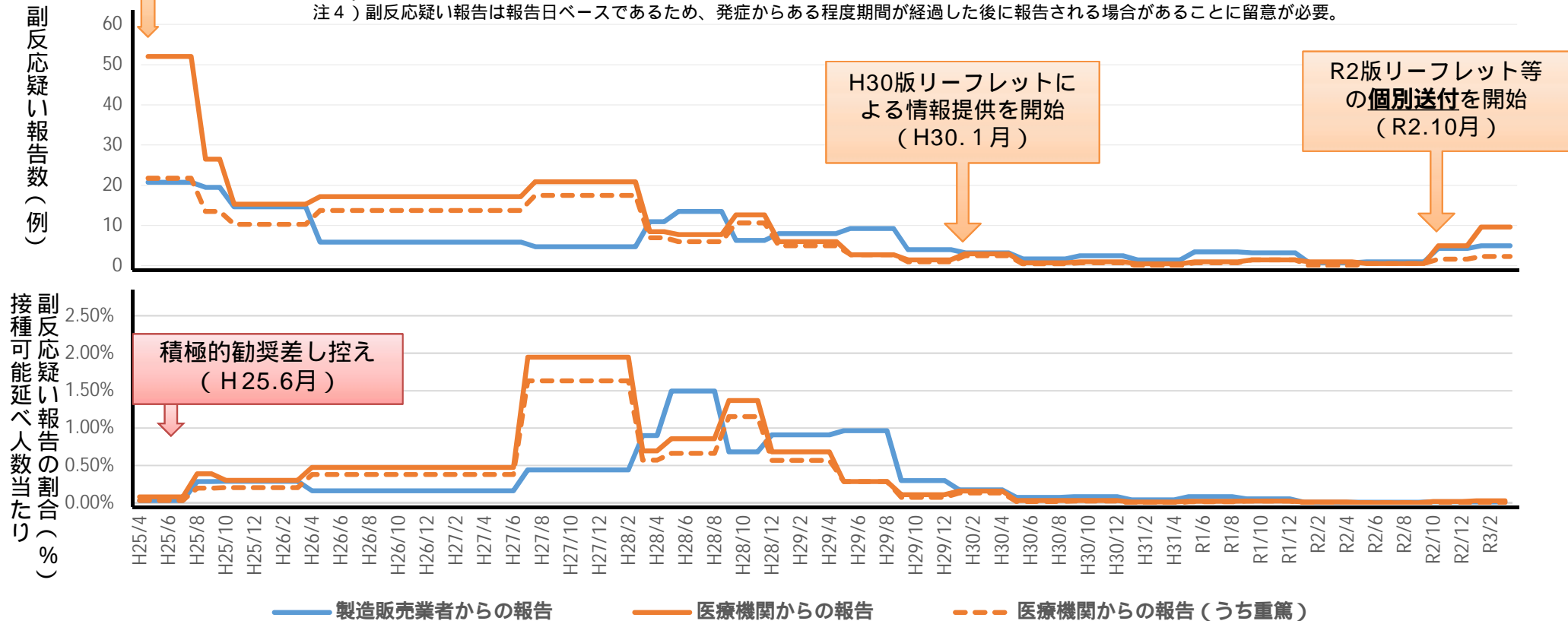
接種率は接種者数（地域保健・健康増進事業報告の「定期の予防接種被接種者数」より計上）を対象人口（標準的な接種年齢期間の総人口を総務省統計局推計人口（各年10月1日現在）から求め、これを12ヶ月相当人口に推計したもの）で除して算出。

# HPVワクチンの副反応疑い報告の推移

過去2～3年の間、副反応疑い報告の割合は0.50%未満で、概ね横ばいであった。

定期接種化（H25.4月）

注1）「副反応疑い報告数」：報告期間が複数月にまたがる副反応疑い報告数について、報告数を報告期間（月）で除したひと月当たりの報告数を示している。  
 注2）「割合」：それぞれの期間における副反応疑い報告数（分子）を施設納入数（分母）で除したもの。分子・分母はともにサーバリックスとガーダシルの合計値を使用。  
 注3）施設納入数には、任意接種で用いられたものや納入されたが使用されなかったものも含まれる。  
 注4）副反応疑い報告は報告日ベースであるため、発症からある程度期間が経過した後に報告される場合があることに留意が必要。



（注）製造販売業者からの報告には、医療機関から報告された症例と重複している症例が含まれている可能性があり、重複症例は、医療機関報告として計上している。

期間	H25年4月-7月	H25年8月-9月	H25年10月- H26年3月	H26年4月- H27年6月	H27年7月- H28年2月	H28年3月-4月	H28年5月-8月	H28年9月- 11月	H28年12月- H29年4月	H29年5月-8月	H29年9月- 12月	H30年1月-4月	H30年5月-8月	H30年9月- 12月	H31年1月-4月	R1年5月-8月	R1年9月-12月	R2年1月-4月	R2年5月-9月	R2年10月- 12月	R3年1月-3月
製造販売業者からの報告	83	39	88	88	38	22	54	19	40	37	16	13	7	10	6	14	13	3	5	13	15
医療機関からの報告	208	53	92	258	167	17	31	38	30	11	6	12	3	4	2	4	6	4	3	15	29
医療機関からの報告 (うち重篤)	87	27	62	206	140	14	24	32	25	11	4	10	2	3	0	3	6	0	3	5	7
施設納入数	250302	13531	30224	54275	8577	2439	3615	2775	4389	3828	5319	7425	9288	11489	13731	16180	23140	28462	56742	78830	100759

（ ）報告数、納入本数、期間については、過去の副反応検討部会において報告された「HPVワクチンの副反応疑い報告状況について」より抜粋し、サーバリックスとガーダシルの合計値を使用。「重篤」とは、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上のものが報告対象とされている。

1. これまでの経緯と課題
2. 課題 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
3. 課題 HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援について
4. 課題 HPVワクチンに関する情報提供について
5. HPVワクチンの接種状況について
6. 論点

# HPVワクチンの積極的勧奨の取扱いについての課題と論点

## ( 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 )

HPVワクチン接種後に生じた症状（慢性疲労、体位性頻脈症候群、自己免疫性疾患など）とHPVワクチンとの関連について国内外でこれまで調査が行われているが、ワクチン接種との関連性は明らかになっていない。

国内外の研究において、HPVワクチン接種による、HPVの感染や子宮頸部の高度異形成の予防効果が示され、ワクチンの有効性は10年以上の長期間持続することを示唆する結果が示されている。さらに近年、海外の大規模調査において、子宮頸がんの予防効果も確認されてきている。

HPVワクチン未接種の女性や男性においても、HPV感染とそれによる子宮頸部異形成や肛門性器疣贅に対する集団免疫効果が報告されている。

## ( HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援について )

救済に係る速やかな審査、定期接種化前の基金事業で行われたワクチン接種による通院について、予防接種法と同等の医療費・医療手当となるよう予算事業により措置、身近な地域で適切な診療を提供するための協力医療機関の整備等を通じた医療的な支援の充実、各都道府県等への相談窓口の設置など生活面での支援の強化、疫学的観点からの研究の実施など調査研究の推進、などの支援策が継続して行われている。

## ( HPVワクチンに関する情報提供について )

接種対象者等が情報に接する機会を確保し、接種について検討・判断できるよう、自治体からの情報提供資料（リーフレット等）の個別送付が広がってきている。

## ( HPVワクチンの接種状況について )

過去2～3年の間、HPVワクチンの接種数は増加傾向にある一方、副反応疑い報告の割合は概ね横ばいであった。

### 論点

HPVワクチンの安全性・有効性に関するエビデンスが集まり、HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援策が継続され、HPVワクチンに関する情報提供が進んでいる。こうした点を踏まえ、現在HPVワクチンの定期接種の積極的な勧奨が差し控えられていることについて、どのように考えるか。

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) <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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<sup>a</sup> 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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	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)

<sup>a</sup> 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).

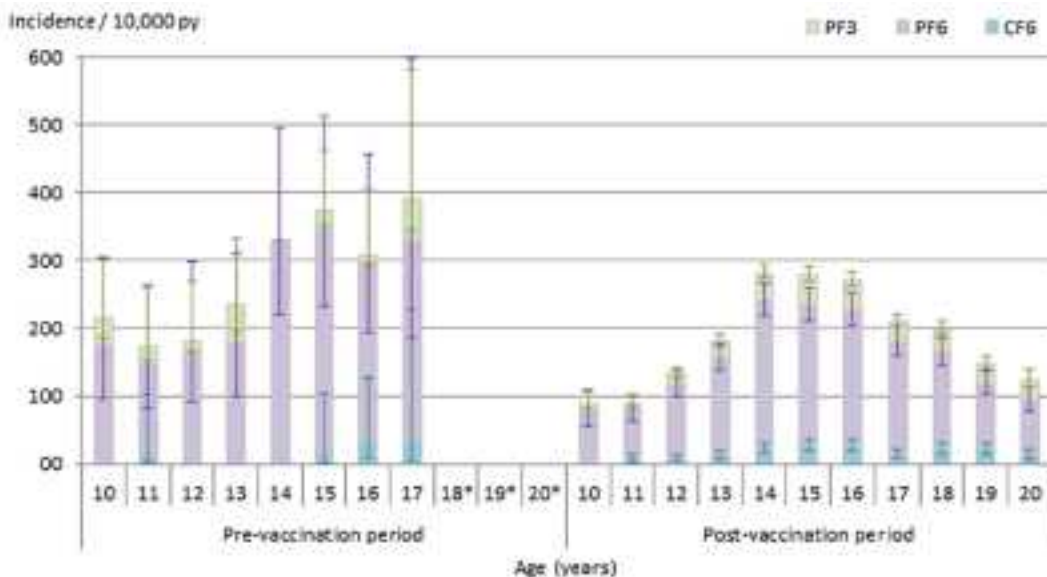
<sup>b</sup> As defined in 21CFR600.80 [21].

# 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。



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

**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。

# 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* N (%)	Referents exposed N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR <sup>b</sup> (95% CI)
<b>Autoimmune diseases (n cases/n controls)</b>				
All combined (478/1969)	52 (10.9)	421 <sup>c</sup> (22.5)	0.54 (0.38–0.75)	<b>0.58 (0.41–0.83)</b>
<b>Separately</b>				
Central demyelination/multiple sclerosis (113/863)	7 (6.2)	173 (20.0)	0.28 (0.12–0.64)	<b>0.31 (0.13–0.73)</b>
Connective tissue disease (92/709)	14 (15.2)	147 (19.1)	0.78 (0.40–1.52)	0.84 (0.41–1.73)
G 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)	<b>0.35 (0.13–0.92)</b>
Immune thrombocytopenic purpura (77/898)	11 (14.3)	87 (12.5)	1.18 (0.58–2.42)	1.17 (0.56–2.41)

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

\* 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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）

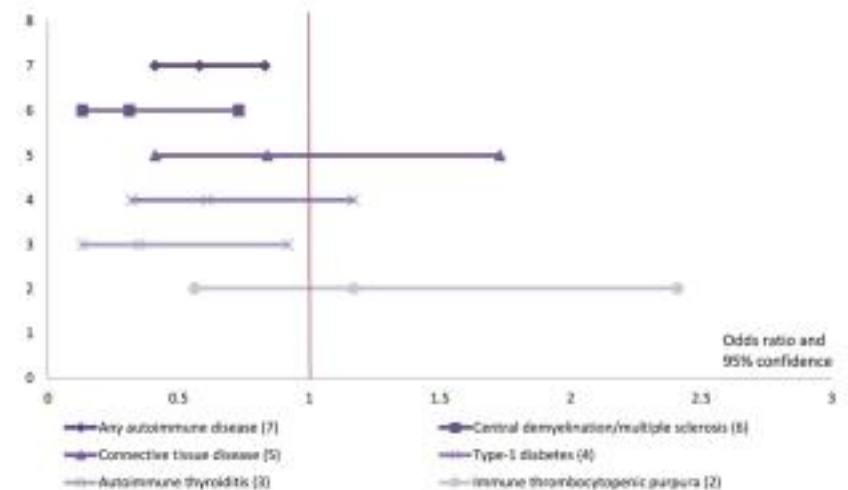


Fig. 1. Forest plot displaying the odds (represented by the point effect estimate, OR, and 95% Confidence Interval) of AD in association with exposure to HPV vaccines, across various autoimmune diseases.

# 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）

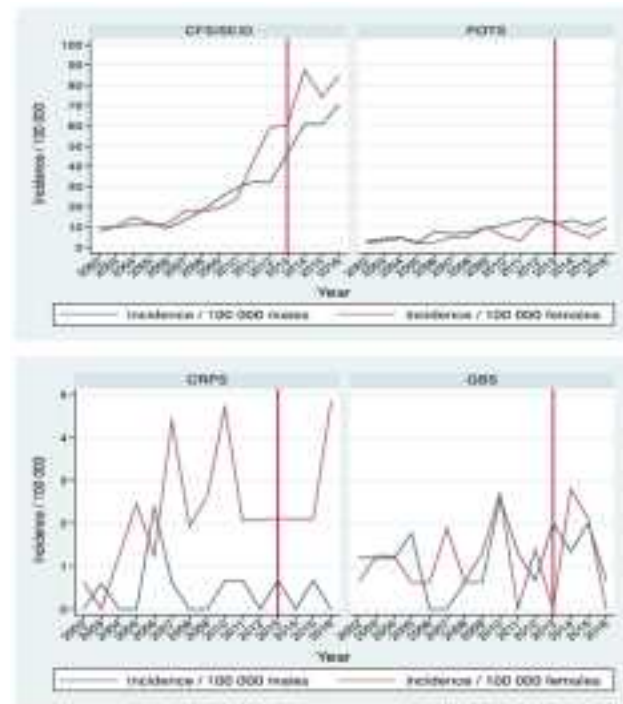
HPVワクチン接種対象者は240,605名で、そのうち134,615名（56%）が接種を受けていた。

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。

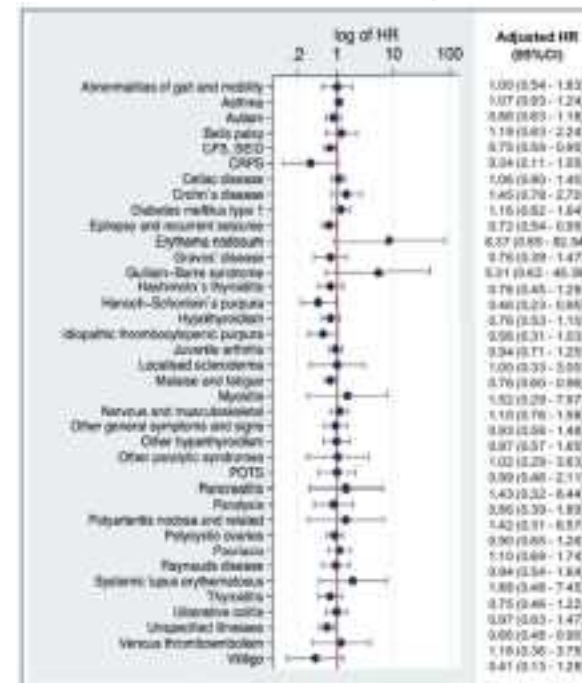
11～15歳女兒におけるワクチン接種者の罹患リスクに関するハザード比は0.34（95%CI: 0.11-1.05）～8.37（95%CI: 0.85-82.54）であり、統計学的に有意なリスク上昇は見られなかった。

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。

Table 1. Distribution of vaccination status and occurrence of 24 symptoms.

Symptom	Vaccine (+)		Probability (%)	Vaccine (-)		Probability (%)	Total	
	Symptom (+)	Symptom (-)		Symptom (+)	Symptom (-)		Symptom (+)	Probability (%)
1 Menstrual irregularity	5408	15,138	26.3%	2318	6556	21.6%	334	26.3%
2 Abnormal amounts of menstrual bleeding	4523	14,946	7.9%	331	804	4.2%	300	7.4%
3 Pain in the joints or other parts of the body	3507	18,071	7.2%	126	626	4.4%	372	5.5%
4 Severe headache	2108	18,360	23.4%	926	8807	11.3%	310	10.4%
5 Fatigue	2304	18,342	21.9%	1407	7984	21.8%	313	11.2%
6 Poor endurance	2305	18,344	21.9%	941	8318	21.6%	322	11.0%
7 Difficulty concentrating	1430	18,139	6.5%	123	624	4.9%	240	7.3%
8 Abnormal field of vision	489	25,181	1.3%	172	8411	1.3%	247	1.3%
9 Abnormal sensitivity to light	487	19,686	4.4%	136	6612	3.9%	220	4.3%
10 Sudden vision loss	1380	18,282	6.7%	78	4211	4.3%	239	7.2%
11 Dizziness	2382	18,775	21.1%	1089	7827	22.1%	233	11.4%
12 Cold feet	2308	18,077	23.3%	1144	7871	22.7%	344	22.9%
13 Difficulty falling asleep	1403	18,138	7.2%	402	8331	7.7%	333	7.3%
14 Abnormally long duration of sleep	2454	18,175	21.5%	1089	7551	21.7%	360	11.0%
15 Skin problems	2082	18,534	20.0%	1862	7561	21.8%	234	19.5%
16 Hypersensitization	780	18,912	3.4%	126	6074	3.3%	203	3.3%
17 Memory decline	623	19,962	3.1%	217	8812	2.4%	300	2.8%
18 Loss of ability to perform simple calculations	388	18,322	4.9%	78	6941	4.9%	216	6.9%
19 Loss of ability to remember fundamental things	416	20,186	2.0%	181	6841	2.6%	317	2.0%
20 Involuntary uncontrollable body movements	301	18,912	1.6%	18	694	0.9%	310	0.9%
21 Loss of ability to walk in a normal way	72	20,324	0.2%	22	880	0.2%	228	0.2%
22 Becoming dependent on a walking stick or wheelchair	81	20,377	0.2%	14	694	0.2%	228	0.2%
23 Sudden loss of strength	285	25,311	1.4%	189	889	3.1%	342	1.3%
24 Weakness in the hands and feet	254	20,189	1.7%	124	882	1.4%	317	1.8%

Table 2. Age-adjusted odds ratios of the association of vaccination and the occurrence of symptoms, hospital visits, and current symptoms.

Symptom	Occurrence of the symptom (multi outcome)		Hospital visits		Persistent and recurrent symptoms	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
1 Menstrual irregularity	0.82	(0.66-0.98)	1.28	(1.12-1.48)	1.10	(0.97-1.24)
2 Abnormal amounts of menstrual bleeding	1.18	(0.96-1.23)	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)	1.21	(1.00-1.50)	0.71	(0.55-0.91)
4 Severe headache	0.95	(0.87-1.05)	1.19	(1.05-1.39)	1.08	(0.81-1.43)
5 Fatigue	0.81	(0.74-0.89)	1.28	(1.09-1.60)	0.82	(0.68-1.00)
6 Poor endurance	0.88	(0.81-0.97)	1.28	(0.91-1.58)	0.87	(0.81-1.13)
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	(0.73-1.46)	0.88	(0.73-1.34)
10 Sudden vision loss	0.78	(0.70-0.87)	0.98	(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 Hypersensitization	0.77	(0.66-0.90)	0.82	(0.63-1.07)	0.21	(0.10-0.93)
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	0.76	(0.52-0.94)	1.82	(0.57-5.96)	0.35	(0.21-0.58)
19 Loss of ability to remember fundamental things	0.73	(0.60-0.89)	2.08	(0.68-6.02)	0.44	(0.27-0.72)
20 Involuntary uncontrollable body movements	1.28	(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	(0.58-1.60)	1.21	(0.41-2.39)	0.42	(0.15-1.21)
22 Becoming dependent on a walking stick or wheelchair	0.85	(0.28-1.09)	0.57	(0.24-1.34)	0.38	(0.11-1.25)
23 Sudden loss of strength	1.05	(0.81-1.36)	1.41	(0.73-2.72)	0.59	(0.15-2.28)
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歳までの女兒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。

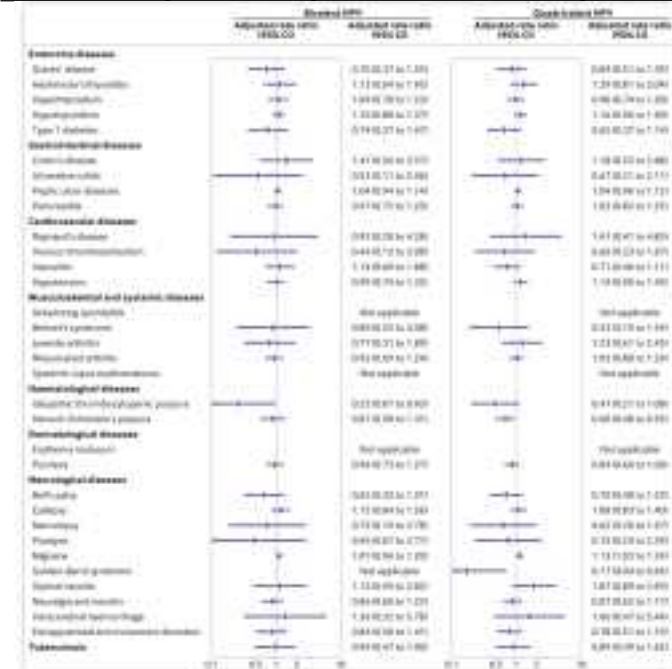
**HPVワクチン接種後と重篤な副反応との関連性を示唆するエビデンスは示されなかった。**

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)	47 766 (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	289 244 (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)	196 635 (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 709 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 <sup>2</sup> (48/60%) (X <sup>2</sup> , P-value for the heterogeneity Q test)	Model used
Overall autoimmune disorders	12	114	1.003 (0.95-1.06), I <sup>2</sup> = 54.2%, P < 0.001	Random effect
Participants with a history of autoimmune disorder	3	3	0.82 (0.7-0.96), I <sup>2</sup> = 25.8%, P = 0.25	Fixed effect
Participants under 18 years old	6	56	1.01 (0.95-1.06), I <sup>2</sup> = 32.0%, P = 0.01	Fixed effect
Study design				
Case-control	2	2	0.68 (0.42-1.04), I <sup>2</sup> = 40.3%, P = 0.04	Fixed effect
Cohort	8	110	1.01 (0.96-1.07), I <sup>2</sup> = 34%, P < 0.001	Random effect
RCT	2	2	0.91 (0.72-1.15), I <sup>2</sup> = 4%, P = 0.63	Fixed effect
Neurological	10	39	0.93 (0.85-1.01), I <sup>2</sup> = 80.7%, P < 0.001	Random effect
Bell's palsy	4	4	0.86 (0.6-1.24), I <sup>2</sup> = 68%, P = 0.07	Random effect
Epilepsy	3	3	0.9 (0.6-1.23), I <sup>2</sup> = 61.4%, P < 0.001	Random effect
Celiac-disease syndrome	4	4	1.28 (0.65-2.52), I <sup>2</sup> = 73%, P = 0.004	Random effect
Multiple sclerosis	5	5	0.92 (0.56-1.51), I <sup>2</sup> = 9%, P = 0.363	Random effect
Neuropathy	4	4	1.18 (0.79-1.74), I <sup>2</sup> = 3%, P = 0.502	Fixed effect
Optic neuritis	6	6	1.13 (0.7-1.8), I <sup>2</sup> = 52.2%, P = 0.048	Random effect
Parosmia	3	3	0.7 (0.51-0.95), I <sup>2</sup> = 39.9%, P = 0.187	Fixed effect
Others	4	8	0.91 (0.76-1.1), I <sup>2</sup> = 43.3%, P = 0.117	Random effect
Thyroid	12	22	1.02 (0.95-1.14), I <sup>2</sup> = 93.3%, P < 0.001	Random effect
Hashimoto's thyroiditis	10	10	1.22 (1.05-1.38), I <sup>2</sup> = 8%, P = 0.346	Fixed effect
Graves' disease	5	5	0.94 (0.75-1.23), I <sup>2</sup> = 31%, P = 0.09	Random effect
Hypothyroidism	4	4	0.89 (0.61-0.98), I <sup>2</sup> = 9%, P = 0.567	Fixed effect
Hyperthyroidism	3	3	1.03 (0.68-1.57), I <sup>2</sup> = 38.0%, P = 0.007	Fixed effect
Gastrointestinal	10	26	1.06 (0.88-1.24), I <sup>2</sup> = 42.0%, P = 0.013	Fixed effect
Inflammatory bowel diseases	6	15	1.05 (0.87-1.24), I <sup>2</sup> = 22.5%, P = 0.113	Fixed effect
Celiac disease	2	2	1.0286-1.16), I <sup>2</sup> = 0%, P = 0.681	Fixed effect
Ulcerative colitis	8	8	1.01 (0.88-1.15), I <sup>2</sup> = 25.0%, P = 0.223	Fixed effect
Celiac disease	2	2	1.12 (0.83-1.47), I <sup>2</sup> = 31.6%, P = 0.003	Random effect
Pancreatitis	3	3	0.98 (0.73-1.3), I <sup>2</sup> = 0%, P = 0.06	Fixed effect
Musculoskeletal or systemic	12	47	1.07 (0.98-1.17), I <sup>2</sup> = 44.3%, P = 0.003	Fixed effect
Ankylosing spondylitis	1	1	1.18 (0.89-1.58), I <sup>2</sup> = 0%, P = 0.046	Fixed effect
Rheumatoid or juvenile arthritis	6	14	1.02 (0.8-1.1), I <sup>2</sup> = 43.2%, P = 0.072	Random effect
Systemic lupus erythematosus	6	6	1.4 (0.84-2.36), I <sup>2</sup> = 98.0%, P < 0.001	Random effect
Vasculitis	7	8	1.13 (0.82-1.42), I <sup>2</sup> = 0%, P = 0.42	Fixed effect
Others	8	15	1.04 (0.84-1.27), I <sup>2</sup> = 4%, P = 0.618	Fixed effect
Haematological	12	17	1.1 (0.93-1.29), I <sup>2</sup> = 14.8%, P = 0.29	Fixed effect
Autoimmune haemolytic anaemia	3	3	0.65 (0.39-1.03), I <sup>2</sup> = 2%, P = 0.66	Fixed effect
Howell-Jolly bodies	4	4	1.0386-1.49), I <sup>2</sup> = 0%, P = 0.73	Fixed effect
Microphic rheumatic polyarthropathy	5	5	1.1 (0.91-1.31), I <sup>2</sup> = 48.3%, P = 0.05	Fixed effect
Dermatological	7	17	1.04 (0.83-1.31), I <sup>2</sup> = 8.3%, P = 0.38	Fixed effect
Livedoid or systemic sclerosis	2	2	1.03 (0.67-1.58), I <sup>2</sup> = 3.3%, P = 0.362	Fixed effect
Psoriasis	4	4	0.98 (0.87-1.14), I <sup>2</sup> = 2%, P = 0.972	Fixed effect
Vitiligo	5	5	1.18 (0.84-1.67), I <sup>2</sup> = 3.8%, P = 0.4	Fixed effect
Others	3	8	1.26 (0.89-1.8), I <sup>2</sup> = 4%, P = 0.576	Fixed effect
Other	13	22	0.98 (0.82-1.17), I <sup>2</sup> = 64.3%, P < 0.001	Random effect
Type 1 diabetes	11	12	0.81 (0.63-1.04), I <sup>2</sup> = 70%, P < 0.001	Random effect

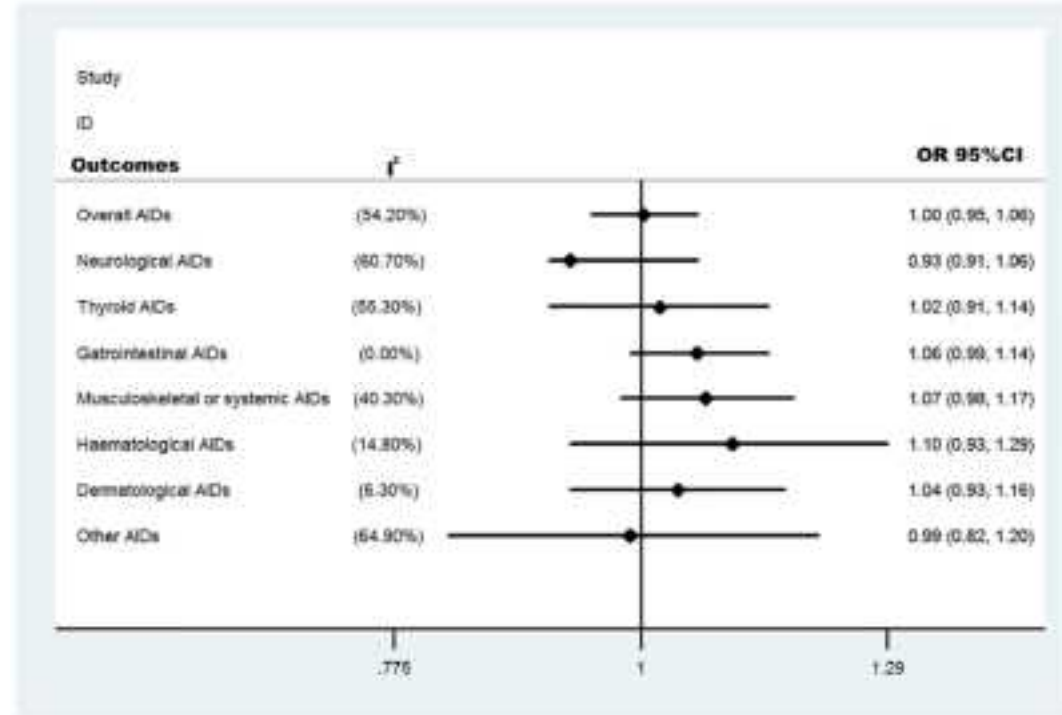


Fig. 2. Association between exposure to HPV vaccine and adverse autoimmune events (AIDs).



## 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。

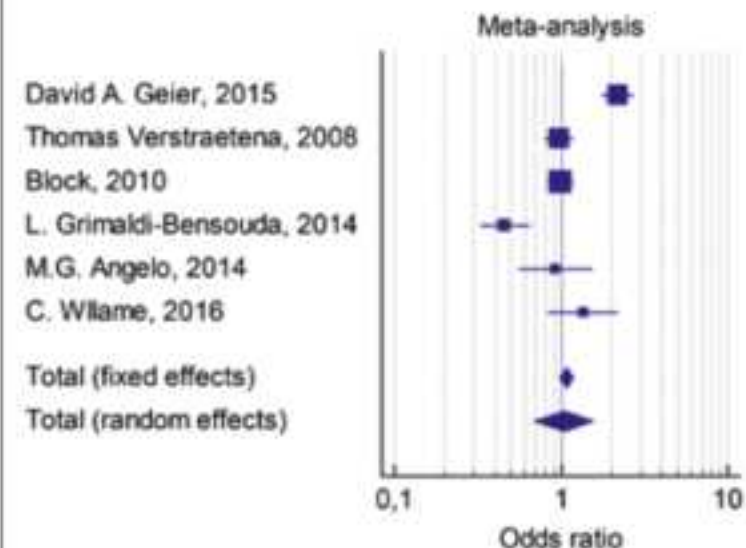
- 2価HPVワクチンに関する研究が3件、4価HPVワクチンに関する研究が3件
- HPVワクチン接種群が243,289人、対照群（ワクチン接種なし又は他のワクチンを接種）が248,820人
- 各群の自己免疫疾患発症者数から2値データを抽出し、リスク比を算出

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. 1. 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 (0.28–0.73)	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.

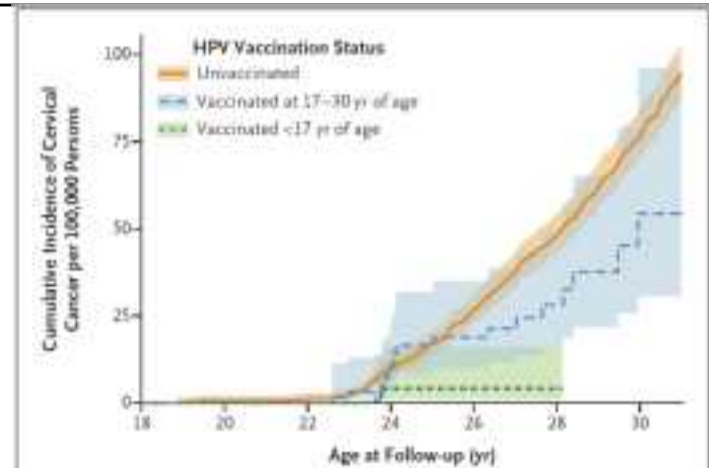


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

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

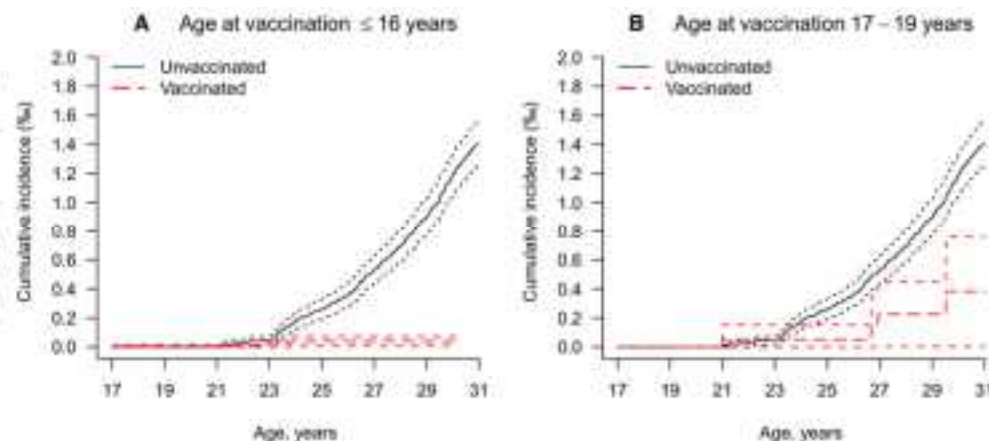
Table 2. Incidence rate ratios (IRRs) of cervical cancer comparing vaccinated with unvaccinated women according to age at vaccination and with 1-year buffer period

Vaccination status	Person-years	Events	Age-adjusted IRR (95% CI)	Adjusted <sup>a</sup> IRR (95% CI)	Adjusted <sup>b</sup> 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)

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

<sup>b</sup> 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。

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、1年以内に3回ワクチンを接種、7ヶ月以降に少なくとも1回はフォローアップを受けた、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, % (n)	
Female	100% (1030)
Age (years)	
Mean	22.9
SD	2.2
Median	23
Range	17–26
Race, % (n)	
Asian	100% (1030)
Serostatus, % (n/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, % (n/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 (IAS)

Endpoint	Vaccination group (N = 1030)				95% CI
	n	Number of cases	Person-years at risk	Incidence per 100 person-years at risk	
HPV 6/11/16/18-related CIN 2/3 or worse	1015	14	3742.0	0.4	(0.2, 0.6)
By HPV type					
HPV 6-related CIN 2/3 or worse	1015	0	3753.0	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 11-related CIN 2/3 or worse	1015	0	3753.0	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 16-related CIN 2/3 or worse	1015	14	3742.0	0.4	(0.2, 0.6)
HPV 18-related CIN 2/3 or worse	1015	0	3753.0	0.0	(0.0, 0.1)
By endpoint type (HPV 6/11/16/18-related)					
CIN (any grade)	1015	15	3742.0	0.4	(0.2, 0.7)
CIN 1	1015	5	3747.8	0.1	(0.0, 0.3)
CIN 2 or worse	1015	14	3742.0	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	3753.0	0.0	(0.0, 0.1)
Cervical cancer	1015	0	3753.0	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)

Endpoint	Vaccination group (N = 967)				95% CI
	n	Number of cases	Person-years at risk	Incidence per 100 person-years at risk	
HPV 6/11/16/18-related CIN	967	0	3014.6	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 2/3 or worse	967	0	3014.6	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 1	967	0	3014.6	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 6/11/16/18-related EGLs	970	0	3017.4	0.0	(0.0, 0.1)
Condyloma acuminata	970	0	3017.4	0.0	(0.0, 0.1)
VIN 1 or worse	970	0	3017.4	0.0	(0.0, 0.1)
VaPN 1 or worse	970	0	3017.4	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。

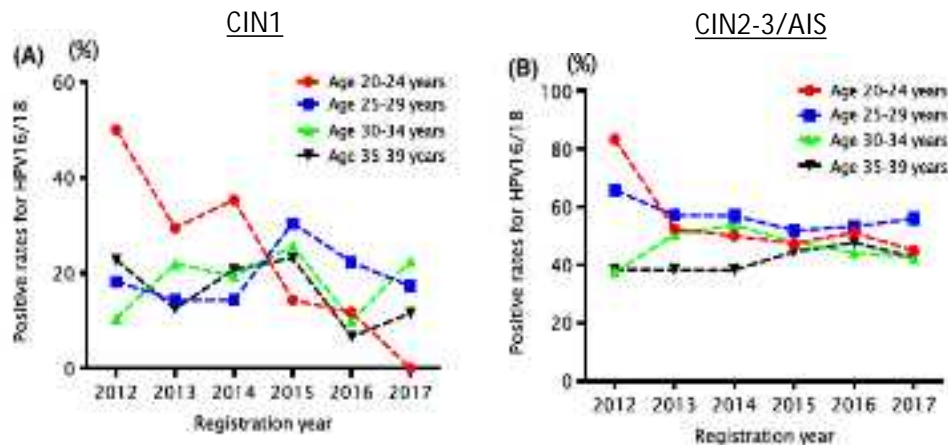
25歳未満においてのみ、CIN1及びCIN2-3/AISでHPV16型と18型の継時的な減少傾向を認めた（それぞれ、50.0%から0.0%（ $P < 0.0001$ ）、83.3%から45.0%（ $P = 0.07$ ））。

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（ $p = 0.02$ ）。

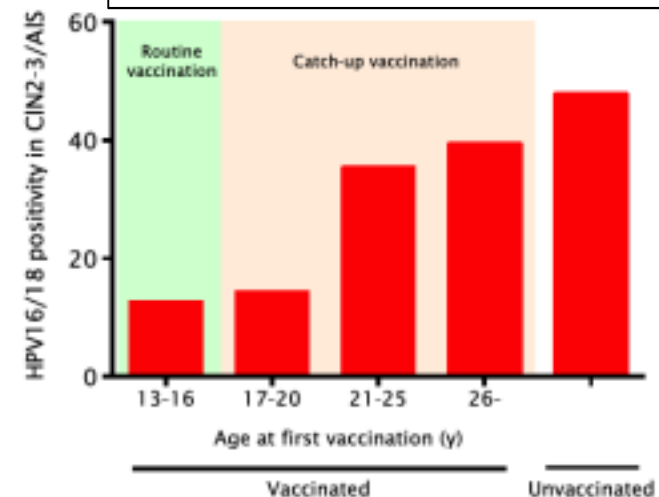
浸潤性子宮頸がん（ICC）に対するワクチンの効果については、25歳未満の女性での発症率が少なく把握できなかった。20歳以上のキャッチアップ接種を支持する結果は認められなかった。

**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



初回接種年齢ごとのCIN2-3/AIS患者のHPV16/18保有率





# 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 (0.90, 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 (0.95, 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(+)	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		135	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	6
		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歳の女兒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。

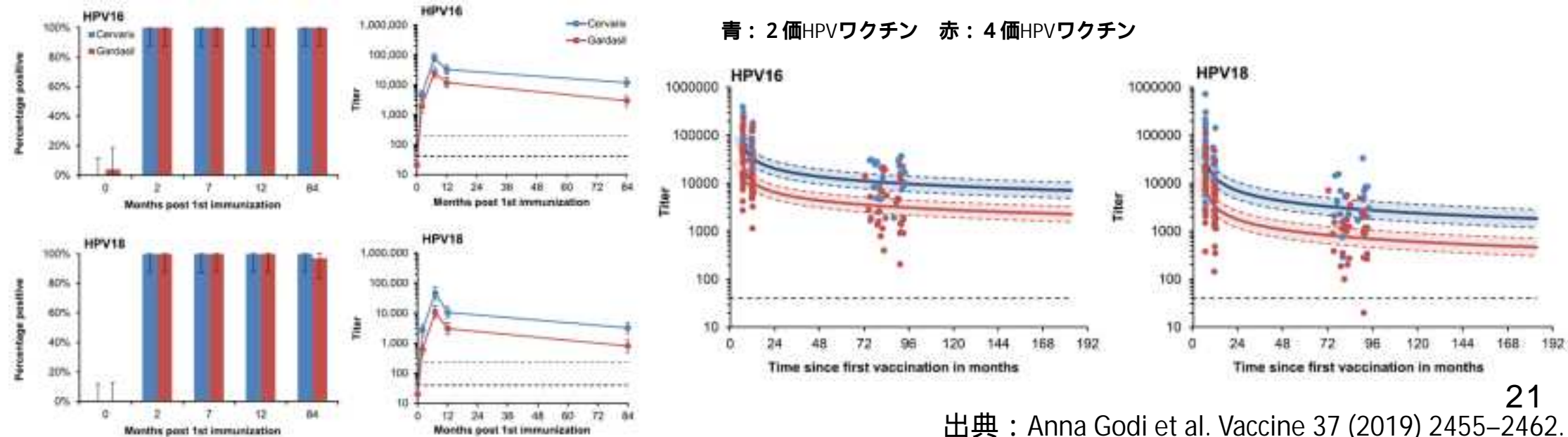
2価および4価HPVワクチン初回接種から84ヶ月の時点まで追跡が行われたのは、それぞれ、28名、30名であった。12ヶ月時点と84ヶ月時点のそれぞれの対象者における中和抗体量の測定が行われ、混合効果モデルを用いて、接種後15年の時点での抗体価の予測値が計算された。

**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)

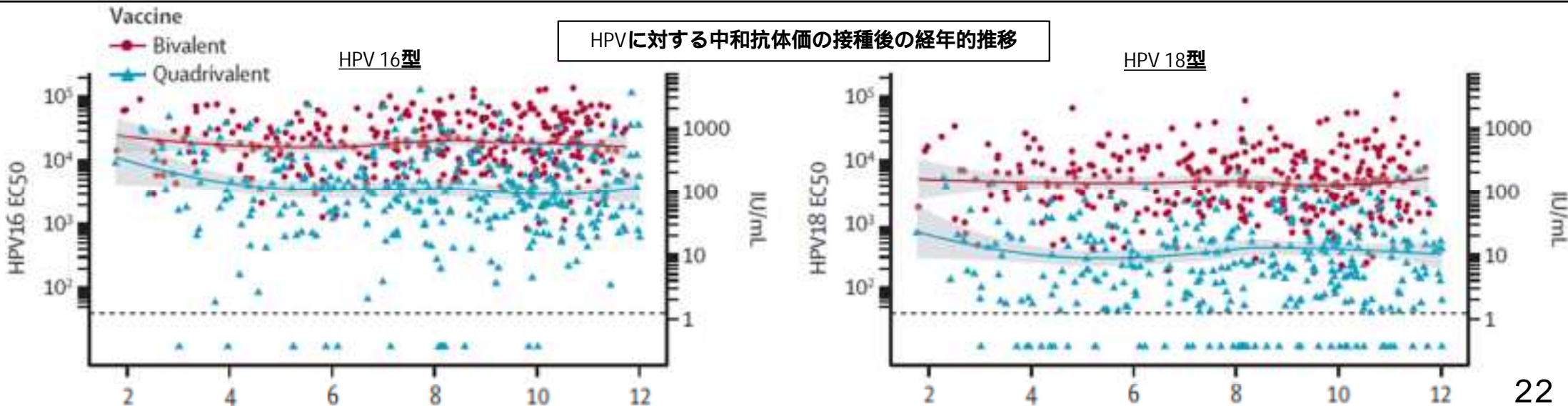
2価および4価のHPVワクチンの接種後の中和抗体価の持続性を調査するため、HPVに関する2つの臨床試験（RCT、第3相）の被験者における血清の中和抗体価の追跡コホート研究を行った。

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）

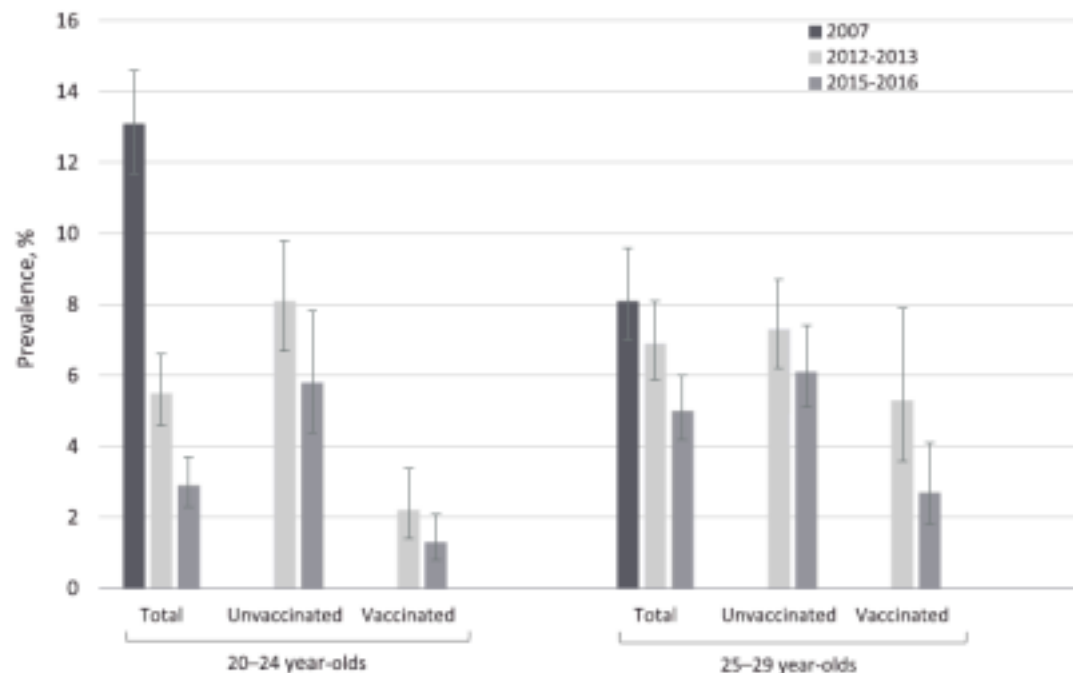
米国では2006年から、定期接種対象である11-12歳の女兒と接種歴のない26歳以下の女性を対象にHPVワクチン接種の推奨が行われ、2011年から男性への接種が行われている。

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歳の女児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。

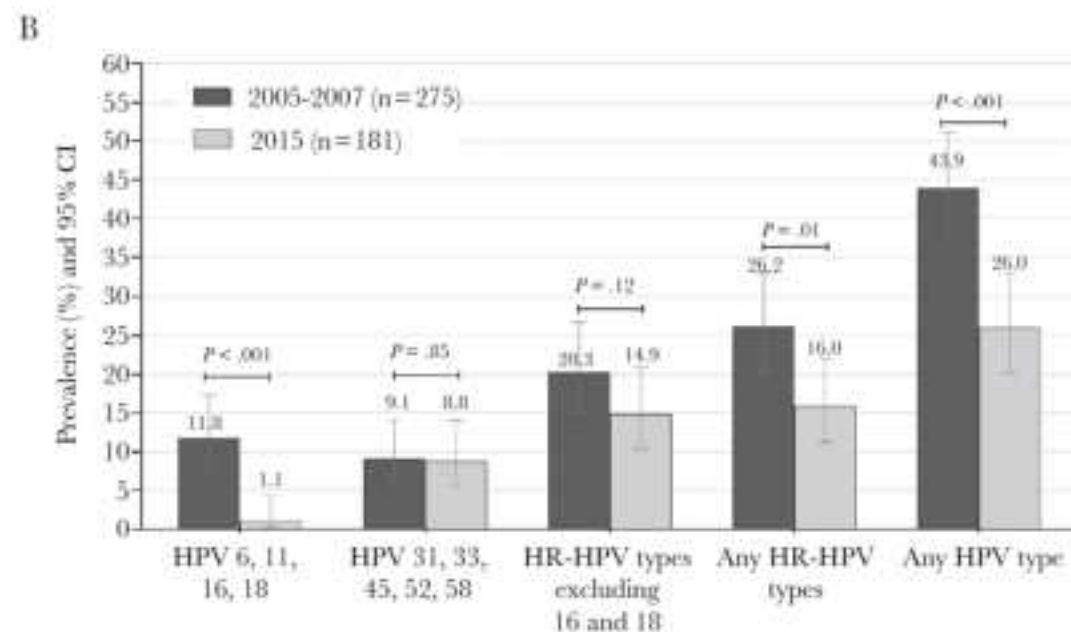
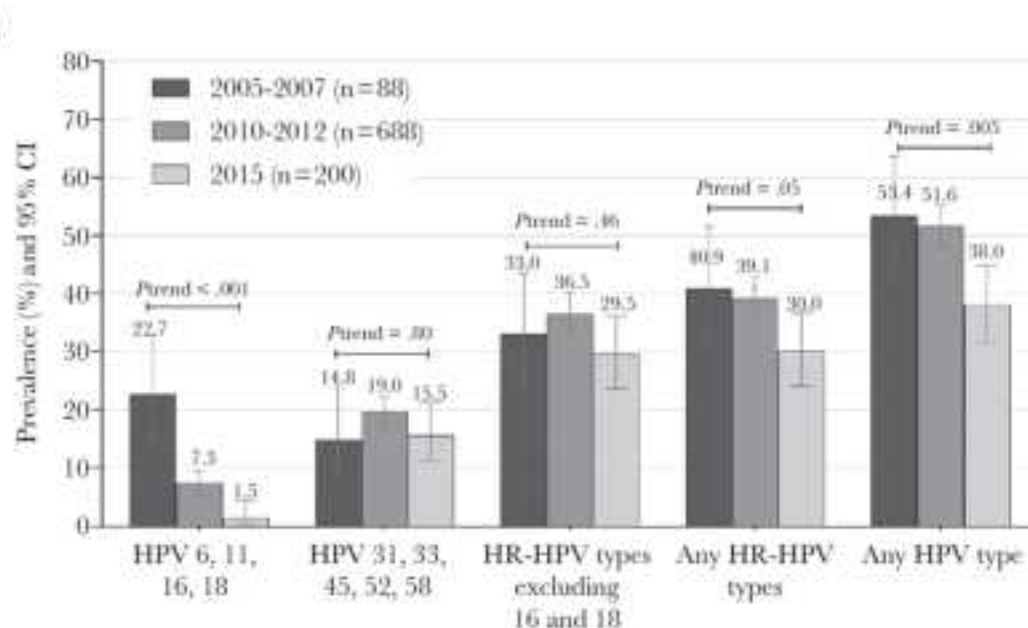
18-24歳と25-35歳の2群において、2005-07年と2015年のHPV感染率を比較した。

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。

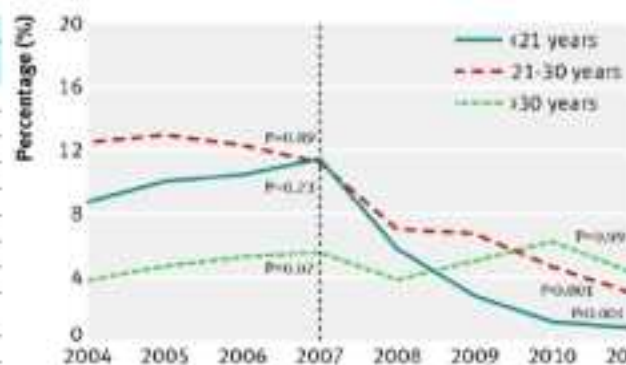
21歳未満の異性愛者の男性においても（女性に対する）ワクチン接種によって、同様の傾向が認められた。（21歳未満：12.1%（2007年）→2.2%（2011年）， $p < 0.001$ 、21歳以上30歳以下：18.2%（2007年）→8.9%（2011年）， $p < 0.001$ ）31歳以上については有意な低下はみられなかった。

**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。**

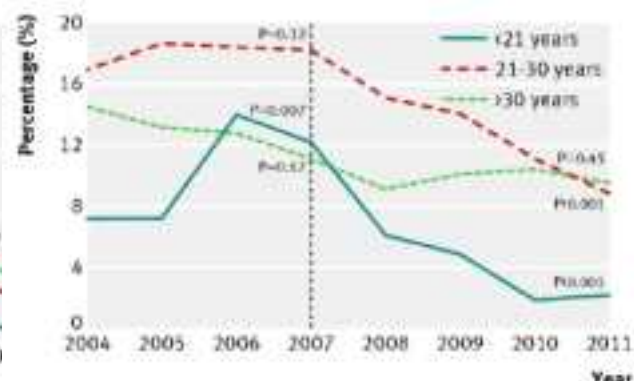
Table 3 Average annual trends in diagnosis of warts at sexual health services with summary rate ratios, 2004-11

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
<b>Women:</b>						
<21 years	1.18 (0.85 to 1.26)	0.232	0.50 (0.45 to 0.55)	<0.001	0.34 (0.26 to 0.43)	<0.001
21-30 years	1.08 (0.87 to 1.08)	0.891	0.74 (0.72 to 0.75)	<0.001	0.61 (0.57 to 0.65)	<0.001
>30 years	1.18 (0.89 to 1.42)	0.271	1.00 (0.83 to 1.06)	0.993	1.00 (0.86 to 1.13)	0.985
<b>Heterosexual men:</b>						
<21 years	1.44 (1.12 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 (0.86 to 1.13)	0.318	0.84 (0.81 to 0.87)	<0.001	0.89 (0.86 to 0.91)	<0.001
>30 years	0.94 (0.85 to 1.03)	0.788	0.96 (0.84 to 1.03)	0.448	0.97 (0.89 to 1.01)	0.100
<b>Men who have sex with men:</b>						
Heterosexual	0.86 (0.83 to 1.03)	0.403	0.94 (0.88 to 0.95)	0.047	0.93 (0.86 to 0.99)	0.012
Homosexual	0.86 (0.79 to 0.93)	0.127	0.89 (0.87 to 0.98)	0.015	0.87 (0.87 to 0.87)	0.900
Overall	0.89 (0.74 to 1.01)	0.288	1.00 (0.87 to 1.13)	0.988	1.01 (0.90 to 1.11)	0.767

\*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 1.73)	0.96 (0.53 to 1.68)	0.95 (0.56 to 1.58)	1.19 (0.70 to 2.05)
All 2 doses		4121	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)
<b>1 Dose</b>									
12 and 13	7 or 8	14200	0.58 (0.54 to 0.62)	1.38 (1.28 to 1.48)	0.29 (0.15 to 0.78)	0.07 (0.03 to 0.14)	0.27 (0.14 to 0.54)	0.31 (0.06 to 0.18)	0.19 (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 0.43)	0.23 (0.11 to 0.46)	0.48 (0.29 to 0.79)	0.37 (0.25 to 0.52)	0.18 (0.07 to 0.43)
18	5	14532	0.59 (0.55 to 0.63)	1.35 (1.23 to 1.47)	0.38 (0.28 to 0.47)	0.28 (0.20 to 0.41)	0.48 (0.36 to 0.65)	0.36 (0.25 to 0.48)	0.28 (0.19 to 0.44)
16	4	17111	0.73 (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)	0.18 (0.10 to 0.32)
17	3	8713	0.84 (0.80 to 0.93)	0.77 (0.68 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 0.64)	0.55 (0.36 to 0.83)
18	2	4117	0.98 (0.88 to 1.08)	0.80 (0.68 to 0.94)	0.65 (0.45 to 0.93)	0.79 (0.58 to 1.10)	0.65 (0.50 to 1.00)	0.75 (0.48 to 1.15)	0.85 (0.52 to 1.37)
1991-0 doses		11678	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)	0.82 (0.47 to 0.82)	0.81 (0.65 to 1.02)	0.87 (0.63 to 1.07)
1988-90: 0 doses		48348	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

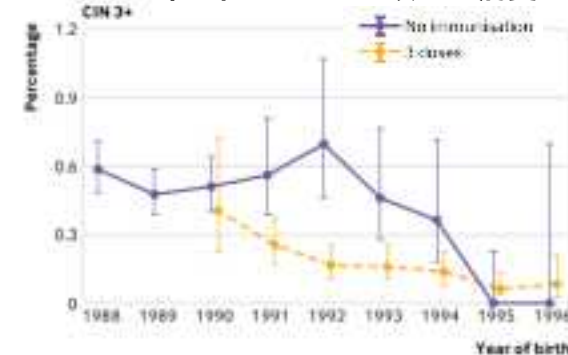
CIN, cervical intraepithelial neoplasia. Estimates derived from multivariable regression model adjusting for deprivation and parity. Estimated effects of these variables were similar in these regression models (1 and overall adjusted OR).

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 20)	No. of women	Borderline changes	Low grade dyskaryosis	High grade dyskaryosis		CIN grade		
				Moderate	Severe	1	2	3 or worse
1995-96 (2-15)	2228	0.64 (0.55 to 0.70)	1.41 (1.21 to 1.64)	0.42 (0.23 to 0.79)	0.11 (0.04 to 0.25)	0.37 (0.23 to 0.58)	0.34 (0.24 to 0.48)	0.09 (0.00 to 0.31)
1993-94 (4 to 15)	7472	0.71 (0.68 to 0.81)	1.70 (1.53 to 1.89)	0.81 (0.60 to 1.08)	0.11 (0.07 to 0.16)	0.50 (0.37 to 0.68)	0.78 (0.54 to 1.13)	0.76 (0.50 to 1.18)
1991-92 (6 to 17)	3964	1.26 (0.97 to 1.71)	1.16 (1.00 to 1.34)	0.80 (0.70 to 1.23)	0.91 (0.72 to 1.20)	0.75 (0.59 to 1.00)	0.87 (0.73 to 1.04)	1.00 (0.70 to 1.45)
1988-90 (15)	46740	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

Estimates derived from multivariable regression model adjusting for deprivation and parity. Estimated effects of these variables were similar in these regression models (1 and overall adjusted OR).

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

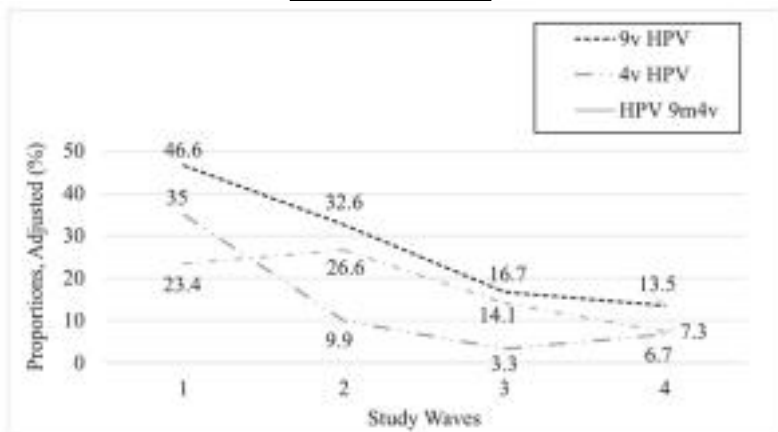


FIGURE 1  
Proportions of women who were vaccinated across the 4 study waves infected with any vaccine-type HPV, adjusted for propensity scores. HPV 9m4v, 5 additional HPV types only in 9-valent vaccine (HPV-31, -33, -45, -52, and -58); 4v HPV, 4-valent vaccine-type human papillomavirus; 9v HPV, 9-valent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

ワクチン非接種者

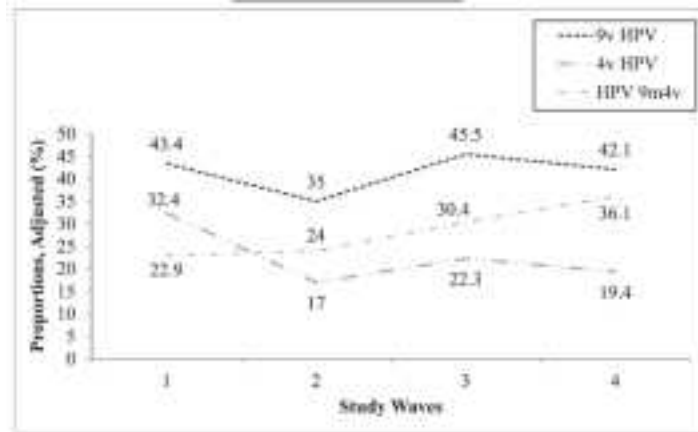


FIGURE 2  
Proportions of women who were unvaccinated across the 4 study waves infected with any vaccine-type HPV, adjusted for propensity scores. HPV 9m4v, 5 additional HPV types only in 9-valent vaccine (HPV-31, -33, -45, -52, and -58); 4v HPV, 4-valent vaccine-type human papillomavirus; 9v HPV, 9-valent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

全体

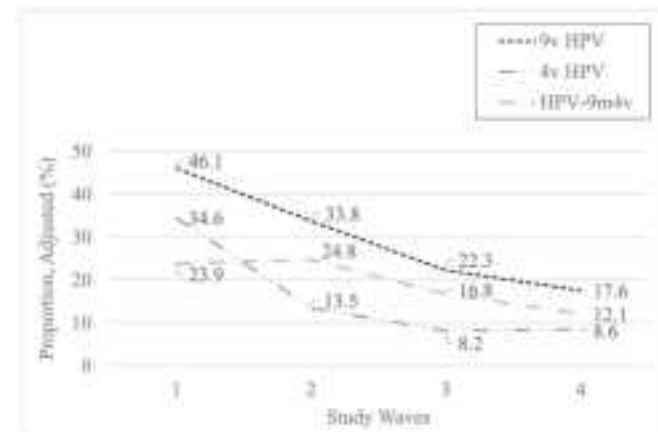


FIGURE 3  
Proportions of all women across the 4 study waves infected with any vaccine-type HPV, adjusted for propensity scores. HPV 9m4v, 5 additional HPV types only in 9-valent vaccine (HPV-31, -33, -45, -52, and -58); 4v HPV, 4-valent vaccine-type human papillomavirus; 9v HPV, 9-valent vaccine-type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

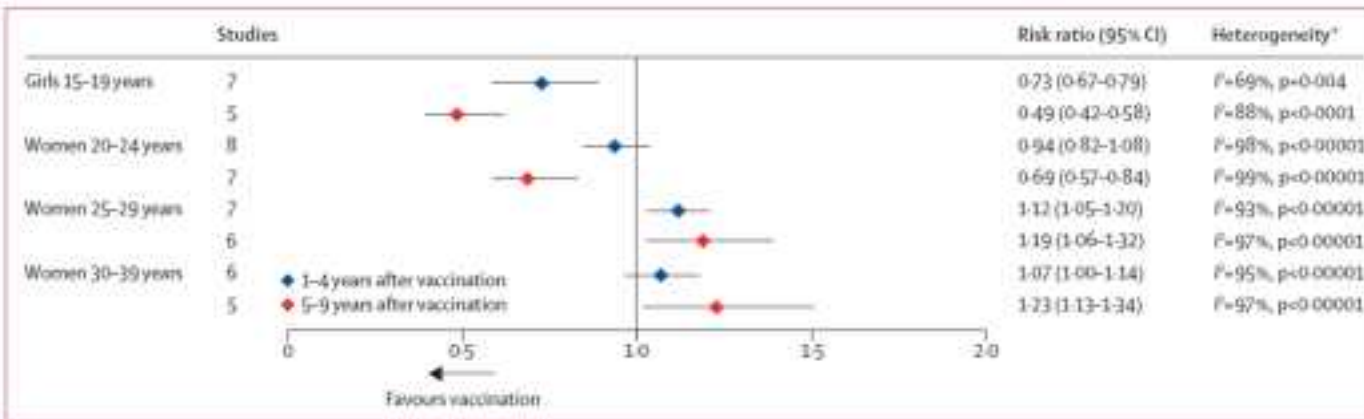


Figure 5: Changes in CIN2+ among screened girls and women between the pre-vaccination and post-vaccination periods. CIN2+=cervical intraepithelial neoplasia grade 2+. \*p values are associated with the  $\chi^2$  statistic.

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

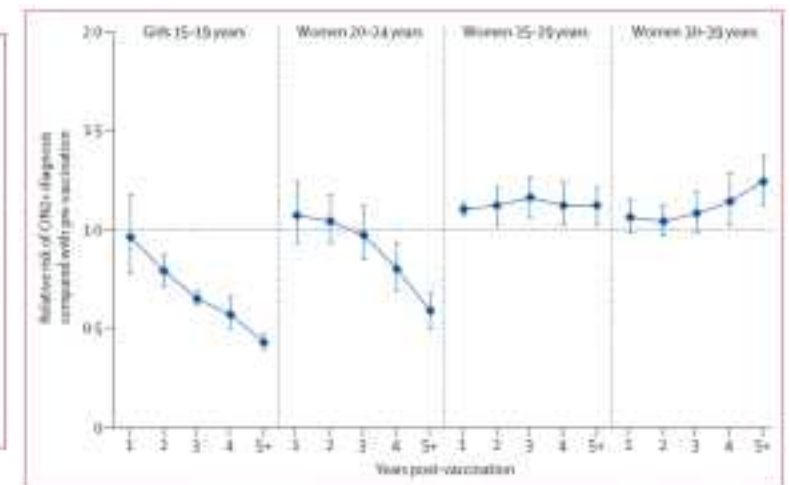


Figure 6: Changes in CIN2+ among screened girls and women during the first 7 years after the introduction of girls-only human papillomavirus vaccination, in countries with multi-cohort vaccination and high vaccination coverage.

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)

資料一覧

- 資料 1-1 HPV ワクチンについて
- 資料 1-2 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
- 資料 2-1-1 予防接種法に基づく医療機関からの副反応疑い報告状況について
- 資料 2-1-2-1 予防接種法に基づく医療機関からの副反応疑い報告状況について  
(コミナティ筋注・報告症例一覧)
- 資料 2-1-2-2 予防接種法に基づく医療機関からの副反応疑い報告状況について  
(COVID-19 ワクチンモデルナ筋注・報告症例一覧)
- 資料 2-2-1 薬機法に基づく製造販売業者からの副反応疑い報告状況について
- 資料 2-2-2-1 薬機法に基づく製造販売業者からの副反応疑い報告状況について  
(コミナティ筋注・報告症例一覧)
- 資料 2-2-2-2 薬機法に基づく製造販売業者からの副反応疑い報告状況について  
(COVID-19 ワクチンモデルナ筋注・報告症例一覧)
- 資料 2-2-2-3 薬機法に基づく新型コロナワクチンの製造販売業者以外の製造販売業者からの副反応疑い報告状況について  
(製造販売業者不明の新型コロナワクチン・報告症例一覧)
- 資料 2-2-3-1 薬機法に基づく製造販売業者からの副反応疑い報告状況について  
(コミナティ筋注・基礎疾患等及び症例経過)
- 資料 2-2-3-2 薬機法に基づく製造販売業者からの副反応疑い報告状況について  
(COVID-19 ワクチンモデルナ筋注・基礎疾患等及び症例経過)
- 資料 2-2-3-3 薬機法に基づく新型コロナワクチンの製造販売業者以外の製造販売業者からの副反応疑い報告状況について  
(製造販売業者不明の新型コロナワクチン・基礎疾患等及び症例経過)
- 資料 2-3-1 新型コロナワクチン接種後の死亡として報告された事例の概要  
(コミナティ筋注)
- 資料 2-3-2 新型コロナワクチン接種後の死亡として報告された事例の概要

	(COVID-19 ワクチンモデルナ筋注)
資料 2-3-3	副作用疑い報告（死亡事例）の因果関係評価方法について
資料 2-4-1	新型コロナワクチン接種後のアナフィラキシー疑いとして報告された事例の概要 (コミナティ筋注)
資料 2-4-2	新型コロナワクチン接種後のアナフィラキシー疑いとして報告された事例の概要 (COVID-19 ワクチンモデルナ筋注)
資料 2-5-1	新型コロナワクチン接種後の TTS 疑いとして報告された事例の概要 (コミナティ筋注)
資料 2-5-2	新型コロナワクチン接種後の TTS 疑いとして報告された事例の概要 (COVID-19 ワクチンモデルナ筋注)
資料 2-5-3	新型コロナワクチン接種後の TTS 疑いとして報告された事例の概要 (バキスゼブリア筋注)
資料 2-6-1	モデルナ筋注使用見合わせロットに係る副反応疑い報告（死亡）の状況
資料 2-6-2	モデルナ筋注使用見合わせロットに係る副反応疑い報告の状況 (報告症例一覧)
資料 2-7-1	副反応疑い報告の状況について
資料 2-7-2	副反応疑い報告の状況について（報告症例一覧、製造販売業者からの報告）
資料 2-7-3	副反応疑い報告の状況について（報告症例一覧、医療機関からの報告）
資料 2-8	新型コロナワクチン副反応疑い症例に関する重篤分類の集計誤りについて
資料 3	新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査） 健康観察日誌集計の中間報告（14）

#### 武田薬品工業株式会社提出資料

提出資料 1 異物混入及び自主回収に伴う当社の対応と見解

提出資料 2 COVID-19 ワクチンモデルナ筋注一部ロットの自主回収に関する調査結果について

#### 国立医薬品食品衛生研究所提出資料

#### 一般社団法人日本循環器学会提出資料

#### 多屋委員提出資料

- 参考資料 1 ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について（勧告）（平成 25 年 6 月 14 日健発 0614 第 1 号、一部改正令和 2 年 10 月 9 日健発 1009 第 1 号厚生労働省健康局長通知）
- 参考資料 2 HPV ワクチンリーフレット 令和 2（2020）年版
- 参考資料 3-1 諸外国における HPV ワクチンの安全性に関する文献等について（第 31 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成 29 年度第 9 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料 14）
- 参考資料 3-2 諸外国の公的機関及び国際機関が公表している HPV ワクチンに関する報告書（同審議会 資料 15）
- 参考資料 3-3 HPV ワクチン WHO ポジションペーパー（2017 年 5 月）（同審議会 資料 16）
- 参考資料 3-4 HPV ワクチンの有効性について（同審議会 資料 17）
- 参考資料 4 新型コロナワクチン「コミナティ筋注」（ファイザー株式会社）添付文書
- 参考資料 5 新型コロナワクチン「COVID-19 ワクチンモデルナ筋注」（武田薬品工業株式会社）添付文書
- 参考資料 6 新型コロナワクチン「バキスゼブリア筋注」（アストラゼネカ株式会社）添付文書
- 参考資料 7 合同会議へ報告する資料の作成に関するルール（追加）（令和 2 年 12 月 25 日合同部会資料 2）
- 参考資料 8 ワクチンの副反応に対する考え方及び評価について（令和 3 年 2 月 15 日合同部会資料 3）
- 参考資料 9 「定期の予防接種等による副反応疑いの報告等の取扱いについて」の一部改正について（令和 3 年 8 月 16 日付け健発 0816 第 1 号・薬生発 0816 第 1 号厚生労働省健康局長及び医薬・生活衛生局長連名通知）
- 参考資料 10 血小板減少症を伴う血栓症のためのブライトン分類評価（和訳）
- 参考資料 11-1 新型コロナウイルスワクチンの一部ロットの使用見合わせについて（令和 3 年 8 月 26 日厚生労働省報道発表資料）
- 参考資料 11-2 新型コロナワクチン（異物混入の報告はないものの使用を見合わせたロット）接種後の死亡事例の報告について（令和 3 年 8 月 28 日厚生労働省報道発表資

料)

- 参考資料 11-3 沖縄県における新型コロナウイルスワクチンの一部ロットの接種中止について  
(令和3年8月29日厚生労働省報道発表資料)
- 参考資料 11-4 群馬県における新型コロナウイルスワクチンの一部ロットの接種中止について  
(令和3年8月30日厚生労働省報道発表資料)
- 参考資料 11-5 神奈川県における新型コロナウイルスワクチンの一部ロットの接種中止について  
(令和3年9月1日厚生労働省報道発表資料)
- 参考資料 11-6 新型コロナウイルスワクチンの一部ロットにおける異物混入に係る調査結果について  
(令和3年9月1日厚生労働省報道発表資料)
- 参考資料 11-7 新型コロナワクチン(異物混入の報告はないものの回収対象としたロット)接種後の死亡事例(3例目)の報告について  
(令和3年9月6日厚生労働省報道発表資料)
- 参考資料 12 人口動態統計月報(概数)の公表結果に関する考え方について