

## 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

(初稿第 1 版 公開 2021 年 1 月 8 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) 浸潤子宮頸がんに対する HPV ワクチン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？
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？
    - a) 9 価 HPV ワクチンと 4 価 HPV ワクチンの比較
    - b) 9 価 HPV ワクチン接種群と過去の研究の非接種群を比較検討
    - c) 9 価 HPV ワクチンの効果を推計した研究;フランスから
    - d) 9 価 HPV ワクチンの効果を推計した研究;カナダから
  - 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
    - b) 日本人における 9 価 HPV ワクチンの有効性について
  - 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
    - b) 安全性担保のための取り組み
  - 5) 既に HPV ワクチン(2 価もしくは 4 価)接種後です。世界では 9 価 HPV ワクチンの追加接種をしていますか？

##### はじめに

子宮頸(けい)がんは、世界的には、女性になるがんの中では 2 番目に多いがんです。子宮頸がんの大部分は、ヒトパピローマウイルス(以下 HPV)が子宮頸部に感染することが原因です。HPV の感染は、性交渉によって感染し、性交経験のある女性の多くは HPV に感染すると言われ、“ありふれたウイルス”と考えられます。そこで、HPV の感染を予防するための HPV ワクチンが開発されました。世界的には、2007 年から HPV ワクチンの人への接種が開始され、今では 80 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勧めているワクチン)になっています。HPV ワクチンを積極的に接種している国では、ワクチン接種を受けた世代の女性における子宮頸がんの発生数がおよそ 90%減少しています<sup>1</sup>。

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

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

(注)

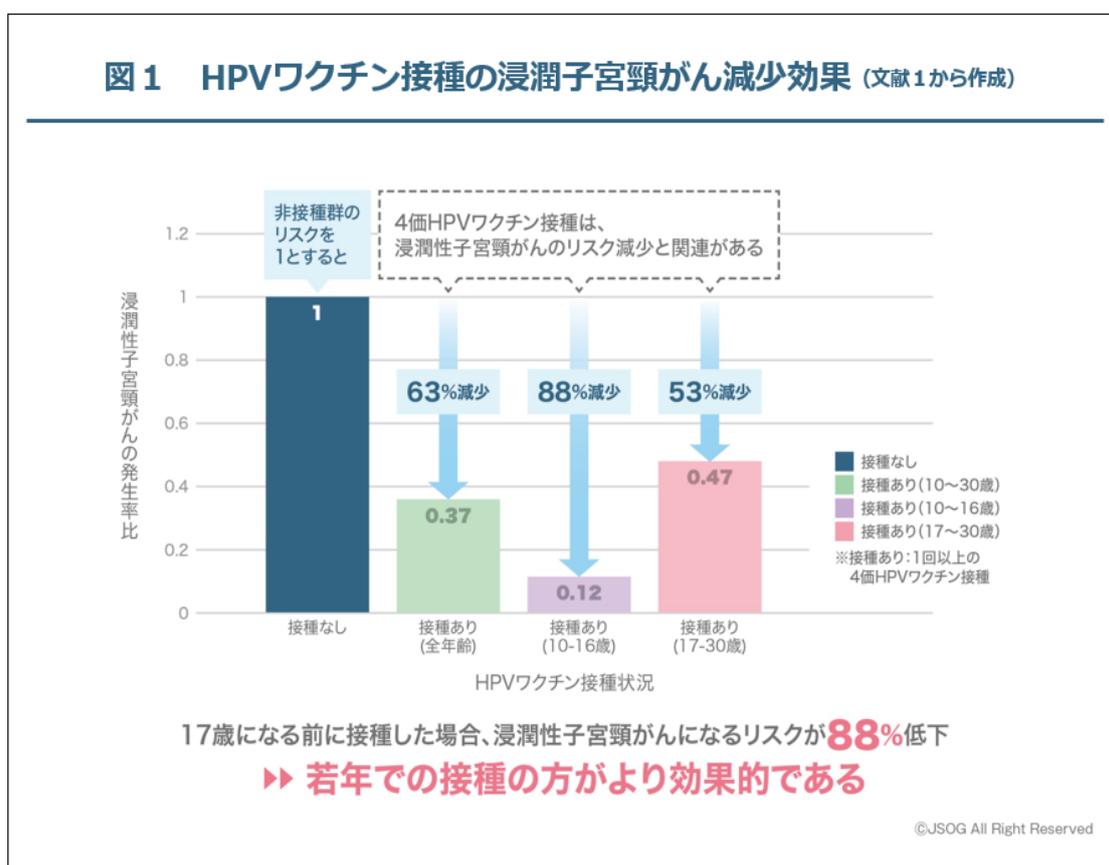
9価HPVワクチンは効果的なワクチンではありますが、今現在(公開日)日本ではまだ接種が普及していません。9価ワクチンの普及を待っていると、HPV定期接種の上限(高校1年生)を越えてしまう恐れがあります。定期接種の機会を逃さないよう注意が必要です。

## 1. HPVワクチンによる子宮頸がん減少効果と最近の国内外の状況

### 1) 浸潤子宮頸がんに対するHPVワクチンの減少効果について

2020年スウェーデンから世界で初めて国家規模で浸潤子宮頸がんの減少効果を示す論文が発表されました<sup>1</sup>。子宮頸がんの一手手前である子宮頸部高度前がん病変の予防に対するヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンの有効性（感染減少）と効果（前がん病変減少）は、これまでに示されてきました。しかし、HPVワクチン接種と接種後の浸潤子宮頸がんのリスクとの関連を示すデータは不足している状態でした。そこで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歳の女兒・女性を対象とした追跡研究が行われました。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）で調整を行い、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。ここから、子宮頸がんの累積発生率は、ワクチン接種を受けた女性では10万人あたり47件、受けなかった女性では10万人あたり94件と計算されました。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世代への接種) 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子宮頸がんのリスク減少と関連していました。(図 1)



#### <補足>

スウェーデンでは、2006 年に HPV ワクチンが承認され、4 つの HPV 型 (6、11、16、18 型) をカバーする 4 価 HPV ワクチンを中心に接種されてきた経緯があります。接種回数は 2006 年からは 3 回接種、2015 年以降は学校単位プログラムでは 2 回接種のスケジュールに基づいて施行されています。2007 年 5 月には 13~17 歳の女兒に対する HPV ワクチンの助成金の支給を開始、2012 年には 13~18 歳の女兒・女性を対象に無料のキャッチアップ HPV ワクチン接種プログラムと、10~12 歳の女兒を対象とした学校

単位での HPV ワクチン接種プログラムの導入が行われました。子宮頸がん検診は、現在は、23～64 歳の女性を対象とした対策型検診(集団全体の死亡率減少を目的として公共的な予防対策として実施するもの)として子宮頸がんスクリーニングプログラムへの参加が勧奨されており、年齢に応じて3～7 年ごとに検診受診の勧奨通知が送付されています。

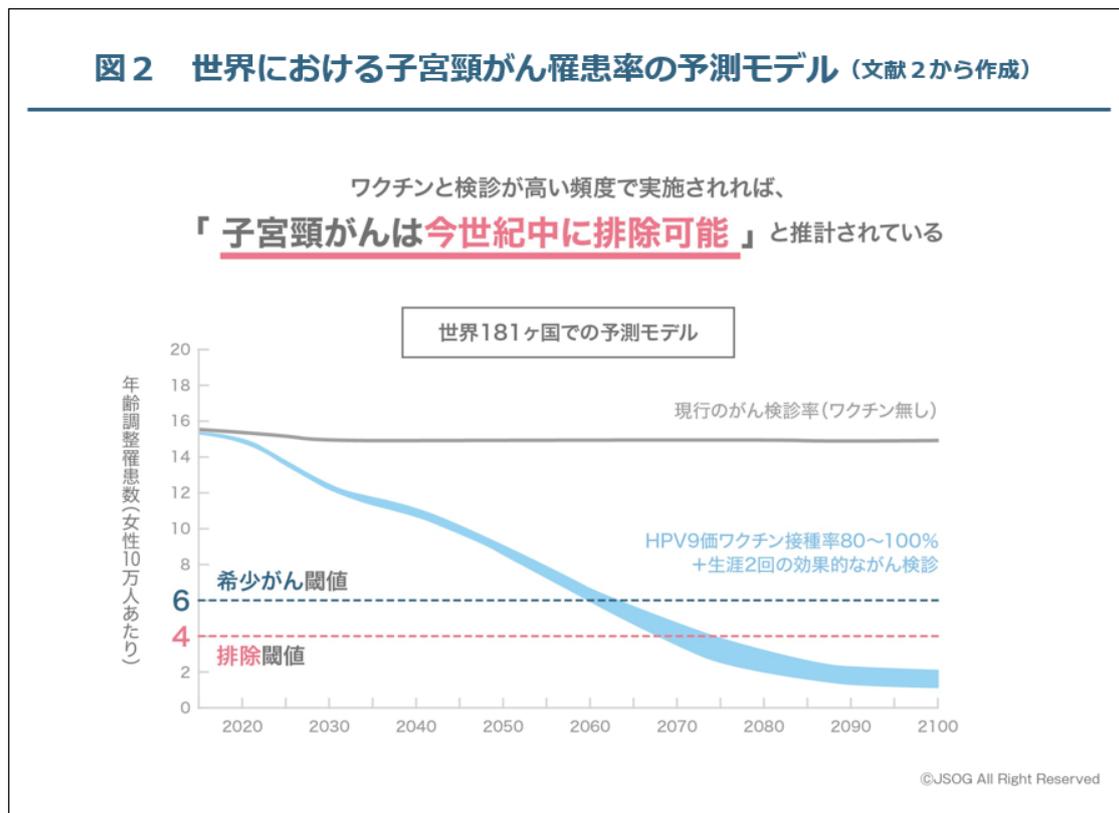
この論文は 4 価 HPV ワクチン接種が、大幅な浸潤子宮頸がんのリスク減少と関連があることを示した歴史的に重要な論文です。接種した年齢が若いほど、浸潤子宮頸がんの発生率の低下は著しいことも示されました。浸潤子宮頸がんの予防効果が示されたことで、世界は、確実に子宮頸がん予防のための HPV ワクチン接種率を高める方向に舵をとることが見込まれます。一方、日本では HPV ワクチン接種率低迷が長期化していることが懸念されます。

## 2) 世界における子宮頸がんの長期展望はどうなっていますか

世界においては 2019 年に子宮頸がん年間調整罹患率(世界共通の人口モデルで補正した罹患率)の今後の予測モデルが報告されました。現行の子宮頸がん検診を継続するのみでは残念ながら子宮頸癌の罹患率は減少しません。しかしながら、HPV ワクチンを導入して、接種率を 9 価 HPV ワクチンで 80%以上として、生涯 2 回の子宮頸がん検診を 70%以上の女性が受ければ、先進国は 2060 年頃までに、開発途上国も今世紀中には子宮頸癌が排除(症例数が人口 10 万あたり 4 人以下になることを言う)できる可能性があることが示されました<sup>2</sup>。(図 2)

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

図2 世界における子宮頸がん罹患率の予測モデル (文献2から作成)



世界保健機関（WHO）でも子宮頸癌を過去の病気にすることを目標に掲げ様々な介入を続けています<sup>3,4</sup>。具体的には2030年までにすべての国々で、①15歳までに女兒のHPVワクチン接種率は90%以上となること、②子宮頸がん検診受診率は70%以上となり、前がん病変の治療は90%以上行うこと、③浸潤がんの治療は90%以上行うことを目標としています。2020年11月16日にWHOは子宮頸がん制圧のため2030年までに各国が目標達成に向けて取り組むことを正式に提言しました。

そして実際に、WHOが介入することでルワンダやブータンなどの開発途上国もHPVワクチンは現在9割を超える接種率となっています<sup>5</sup>。

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

日本においても9価HPVワクチンが、2020年4月22日に令和2年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において承認が了承されて、2020年7月21日に承認されました<sup>6</sup>。この9価HPVワクチンに関しては、有効性と安全性について、後ほど別章にて詳しく記載しています。

2020年10月9日には厚生労働省から各地方自治体へ通達が出されました<sup>7,8,9</sup>。内容としてはHPVワクチン接種対象者等への周知を行うとともに、接種機会の確保を図る

ことが自治体に求められました。併わせて接種対象者や医療機関へのリーフレットも改訂されました<sup>10,11,12,13</sup>。しかし、接種勧奨の差し控えは撤回されていません。

## 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、女性の膣がんや外陰がん、男女ともに肛門がん、中咽頭がんなどの原因となります<sup>14</sup>。また、HPV6・11 型は男女の生殖器粘膜にできる良性のイボである尖圭コンジローマの原因の約 90% を占めるとされています<sup>15</sup>。9価 HPV ワクチンは 2014 年 12 月に米国で承認されて以降、現在では世界で 80 以上の国と地域で承認されています<sup>16</sup>。米国ではすでに 11-12 歳の男女に国の正式なワクチンプログラム（定期接種）として接種が推奨され、9-14 歳では 2 回接種が承認されています<sup>17</sup>。日本では、2020 年 7 月 21 日に、厚生労働省より製造販売が承認されました。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<sup>18</sup>。世界的に 9 価ワクチンはその需要の高さより供給不足が指摘されており、日本での任意接種（自費で希望者が接種すること）がいつから可能になるかは不明ですが、接種者の副反応の全例調査が予定されています<sup>6</sup>。国の正式なワクチンプログラム（定期接種）とするかについて、2020 年 8 月より国の検討が開始されていますが<sup>19</sup>、現時点では実現に時間を要すると考えられています。9 価 HPV ワクチン普及を待って、定期接種の 2 価と 4 価ワクチン接種を逃してしまうことがないように定期接種対象者と保護者への情報提供は極めて重要です。

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

#### a) 9 価 HPV ワクチンと 4 価 HPV ワクチンの比較

国際共同試験（V503-001 試験）では、16-26 歳女性に対して 9 価 HPV ワクチン（7106 人に投与）の効果について、4 価 HPV ワクチン（7109 人に投与）を対照として、無作為化比較試験（どちらのワクチンが接種されたかわからない臨床試験）として 2007 年から 2009 年にかけて 18 か国で行われています<sup>20</sup>。接種後 6 年間の追跡調査の結果が表 1 のように示されました。従来の 4 価ワクチンと同等の子宮頸部の高度前がん病変及び上皮内癌や外陰・膣の上皮内病変を予防する効果に加え、新たなターゲットとなった HPV 31/33/45/52/58 による病変が 97.4% 減少したことが証明されました。この結果

から、9 価 HPV ワクチンが世界中で子宮頸がんを 90%以上予防すると期待されました (表 1)。

**表 1 9 価 HPV ワクチンの効果** (文献20より作図)

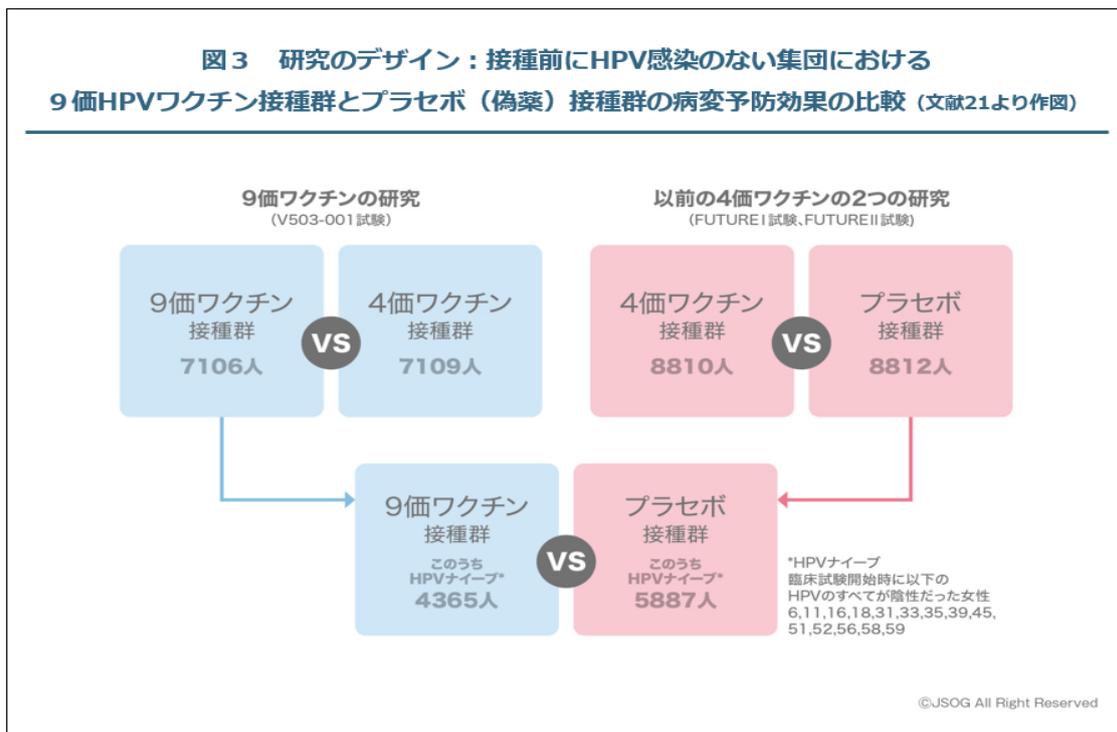
	関与する HPV 型	9 価 HPV ワクチン (1 万人年)	4 価 HPV ワクチン (1 万人年)	4 価 ワクチンと比較して減少する効果
子宮頸部 (中等度・高度異形成、 上皮内腺がん) 及び外陰・腔 (上皮内病変)	6,11,16,18	0.5(人)	0.5(人)	同等の減少効果あり
	31,33,45, 52,58	0.5(人)	19.0(人)	<b>97.4%減少</b>
子宮頸部 細胞診異常	6,11,16,18	37.4(人)	50.4(人)	同等の減少効果あり
	31,33,45, 52,58	19.6(人)	277.2(人)	<b>92.9%減少</b>

©JSOG All Right Reserved

#### b) 9 価 HPV ワクチン接種群と過去の研究の非接種群を比較検討

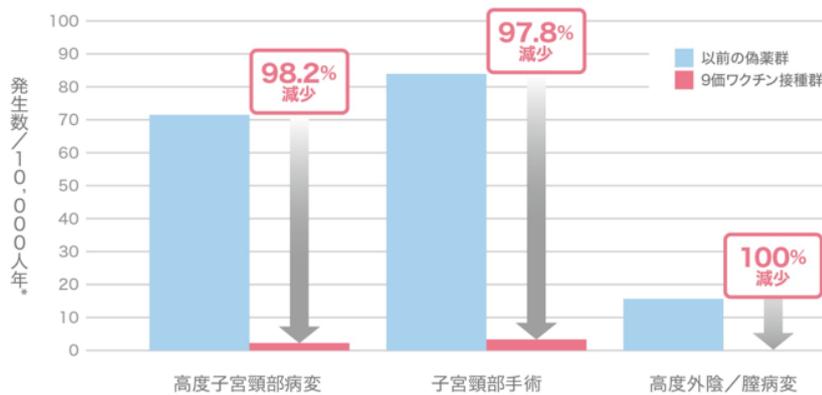
過去に 4 価 ワクチンの効果を判定するために行われた 2 つの臨床試験は 4 価 ワクチンを接種した群と対照群としてプラセボ (偽薬) を接種した群を比較検討したものです。一方で、上述の 9 価 ワクチンの効果を判定するために行われた臨床試験 (V503-001 試験)<sup>20</sup> では、すでに HPV ワクチンの有効性が明らかに確認できていることから、9 価 HPV ワクチンの対照群をプラセボ (偽薬) とすることが人道的に計画できず、対照群として 4 価 ワクチンを接種しています。このため、9 価 ワクチンの接種者と非接種者の直接的な比較検討はできていません。そこで、過去に行われた 4 価 ワクチンの臨床試験のプラセボ (偽薬) 接種群を 9 価 ワクチン接種群と比較することで 9 価 ワクチンの効果を明らかにすることを試みた研究結果が発表されています<sup>21</sup>。まず、臨床試験の開始時に 14 種類 (6/11/16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59) の HPV の感染がなかった、つまり HPV ワクチンの理想的な接種の対象である性交渉を持つ前の HPV 感染

がない集団を想定したグループを対象として解析されました（図3、4）。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）あり、9価ワクチン接種により98.2%の減少が証明されました。さらに子宮頸部手術（円錐切除術など）は9価ワクチン群では3症例、プラセボ（偽薬）群では170症例あり、ワクチン接種により97.8%の減少が認められました。また、膣と外陰部の前がん病変は9価ワクチン群では0症例、プラセボ（偽薬）群では29症例あり、ワクチン接種により100%の減少が認められました。さらに、臨床試験開始時のHPV感染があった参加者を含めた検討では、すでに感染していたHPV型以外が引き起こす子宮頸部、外陰部、膣の病変に対しては発生を減少させる効果があり、臨床試験開始時にHPV6/11/16/18のどれかに感染していた参加者でも、HPV31/33/45/52/58のどれかが関係する子宮頸部病変については9価ワクチン群では偽薬群に比べて91.1%減少していました。この研究により、性交渉前のHPV感染が起こっていない集団への9価HPVワクチン接種の高い有効性と、すでに性交渉のある女性に対しても9価ワクチンの恩恵があることが判明し、キャッチアップ接種を支持する結果となりました。（図3、4）



**図4 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21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（尖圭コンジローマ）423例、咽頭喉頭がん314例）の病変からDNAを抽出して、HPVの型を解析し、HPVワクチンの効果を推計しました<sup>22</sup>。この先行研究では、4価HPVワクチンは14-33%の軽度扁平上皮内病変および70-83%の子宮頸がんや肛門がんの潜在的な効果があると報告しています<sup>23,24</sup>。本研究では、前述の臨床試験<sup>20</sup>のデータを用いて、4価のHPVワクチンと9価HPVワクチンの潜在的な効果を比較しました。潜在的な効果の見積りは、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、浸潤子宮頸がんが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（尖圭コンジローマ）で69%-90%、肛門がんが81%-93%、咽喉がんが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、子宮頸がんが9.9%-15.3%、子宮頸部高度上皮内病変が24.7%-33.3%、子宮頸部軽度上皮内病変が12.3%-22.7%、外陰疣贅（尖圭コンジローマ）が2.1%-5.4%、肛門がんが8.5%-10.4%、咽喉がんが

0.0%-1.6%の追加効果が見込まれ、潜在的な効果は9価HPVワクチン接種で有意に増加することが推計されました。

#### d) 9価HPVワクチンの効果を推計した研究；カナダから

カナダからは、2回接種でHPVワクチン予防接種プログラムを完了としている地域において、4価HPVワクチンの初回接種後に何らかの理由で2回目の接種を受けなかった者に対して9価HPVワクチンを打った場合の予防効果の妥当性を示す結果が発表されています<sup>25</sup>。13-18歳までの女子31人の研究参加者の中で、9価HPVワクチン接種1か月後には、9種類すべてのHPVに対する抗体価が上昇していましたが、重篤な副反応は認めませんでした。カナダでは2回接種を国の基本プログラムとしていますが、何らかの理由で2回目接種を受けない人が5%程度存在します。HPVワクチンの種類を変えなければならない場合に、本研究のデータは有用なものとなると考えられます。4価HPVワクチンを受けてから今回9価HPVワクチンを受けるまでは3-8年の間隔があいていました。4価HPVワクチンでカバーされていない5つのHPV

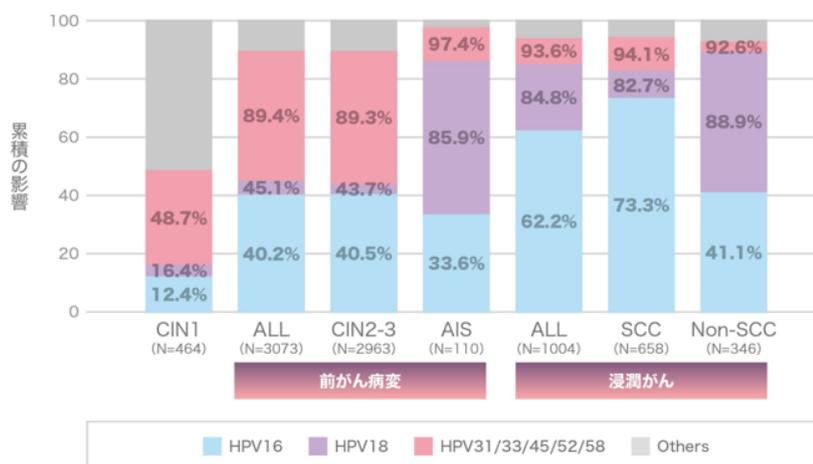
(31/33/45/52/58)型に対しても抗体反応（クロスプロテクションと言います）を認めた場合、続いて接種する9価HPVワクチンによってブースター効果（抗体産生が増強すること）を認めました。この結果は、単回の4価HPVワクチンによって9タイプのHPVに対する免疫プライミング（免疫系を活性化するための予備刺激）が起こっていたことが考察されています。

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

#### a) 9価HPVワクチンの効果に関する推計について

日本の研究グループからの報告で、5045人の40歳未満の日本女性の子宮頸部病変から、関連するHPV型を分析した結果が2020年に発表されています<sup>26</sup>。この研究で9価HPVワクチンに含まれる7つの発がん性HPV型（16/18/31/33/45/52/58）が、軽度異形成の48.7%、全ての高度前がん病変（中等度・高度異形成、上皮内がん、上皮内腺がん）で89.4%、全ての浸潤がん（扁平上皮がん、扁平上皮癌以外の浸潤がん）で93.6%関与していることがわかりました。したがって、日本人においても、臨床試験と同様に90%以上の高い子宮頸がんの予防効果が期待できると考えられます(図5)。

図5 日本女性における9価HPVワクチン効果の推計 (文献26より改変引用)



CIN1:軽度異形成、CIN2-3:中等度異形成~上皮内がん、AIS:上皮内腺がん、  
ALL:全ての浸潤がん、SCC:扁平上皮がん、Non-SCC:扁平上皮がん以外の浸潤がん

©JSOG All Right Reserved

#### b) 日本人における9価HPVワクチンの有効性について

16-26 歳女性に対する9価HPVワクチンの効果について、4価HPVワクチンを対照として、無作為化比較試験として行われた国際共同試験 (V503-001試験)<sup>20</sup>、及び、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国際共同試験 (V503-002試験)<sup>27</sup>からアジア人の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)した論文にて日本人におけるデータが添付されています<sup>28</sup>。4価HPVワクチン接種群127人中、HPV31/33/45/52/58型(9価HPVワクチンで追加されたHPV対象型)に6ヶ月以上持続感染したものは20名発生したのに対して、9価HPVワクチン接種群127人中ではわずか2名しか発生せず、HPV31/33/45/52/58型に対する9価HPVワクチンの有効性は4価HPVワクチンと比較して、90.4%(95%信頼区間:62.4%-98.4%)と計算されました。日本人においても9価HPVワクチンの効果が示されています。

#### 4) 9 価ワクチンの安全性の検証はどの様に報告されていますか？

##### a) 副反応の頻度

可能性のある重大な副反応 (9 価 HPV ワクチンまたは 4 価 HPV ワクチンの自発報告で認められた接種が関連する可能性が高い症状) として、過敏症反応 (アナフィラキ

シー、気管支痙攣、蕁麻疹等)、ギラン・バレー症候群、血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) が挙げられていますが、発生数そのものが少ないため、その発生頻度は不明です<sup>18</sup>。

頻度の高い副反応としては注射部位の疼痛・腫脹・紅斑が挙げられます。16-26歳の女性を対象とした国際共同試験 (V503-001 試験)<sup>20</sup> においては、対照の4価HPVワクチンでは接種後5日以内の注射部位の副反応が84.9% (7078症例中6012症例)であったのに対し、9価HPVワクチンでは90.7% (7071症例中6414症例)でした。特に疼痛は4価HPVワクチンでは83.5% (7078症例中5910症例)であったのに対し、9価HPVワクチンでは89.9% (7071症例中6356症例)でした。その他には、発熱、局所症状として注射部位のそう痒感(痒み)・出血・熱感・腫瘍・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001試験に登録された日本人においては、注射部位の副反応が81.9% (127症例中104症例)、特に疼痛は81.9% (127症例中104症例)であり、外国人と比べて高率ではありませんでした。9-15歳女子を対象にした国内試験 (V503-008 試験) においては、接種後5日以内の注射部位の副反応が95.0% (100症例中95症例)、特に疼痛は93.0% (100症例中93症例)に認められました<sup>18</sup>。(表2)

**表2 9価HPVワクチンの副反応について (文献18, 20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)	

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

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

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

WHOは最近、ワクチン接種ストレス関連反応（ISRR:Immunization stress-related response）という概念を提唱しています。接種前・接種時・接種直後に見られる**急性反応**としての頻脈・息切れ・口喝・手足のしびれや、めまい・過換気・失神等、そして、接種後の遅発性反応としての脱力・麻痺・異常な動き・不規則な歩行、言語障害等の解離性神経症状的反応などが含まれています<sup>29</sup>。ワクチン接種後は、ワクチンが直接の原因ではない症状も含む好ましくない事象（有害事象）とワクチンの接種に伴う免疫の付与以外の反応（副反応）を区別して評価することが重要です。

本邦においては、厚生労働省祖父江班による「多様な症状」に関する全国疫学調査にて、「多様な症状」がHPVワクチンを接種していない女子にも認められることが明らかとなり<sup>30</sup>、また、Nagoya Studyにおいては、「多様な症状」が非接種者に比して接種者に多く見られるわけではないことも示されています<sup>31</sup>。すなわち、HPVワクチンの成分自体と「多様な症状」の因果関係は証明されていません。しかし、ある種の生物学的要因、生育環境、生活体験等の背景因子を有するケースにおいては、HPVワクチンの接種による局所の疼痛が破局的思考につながり、機能性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、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<sup>29</sup>。

## b) 安全性担保のための取り組み

9 価ワクチンが薬事承認された際、各都道府県・保健所設置市・特別区の衛生主管部（局）長に対して、製造販売会社が、安全性に関する情報の検出・確認を目的とした使用成績調査を行うこと、販売開始から一定期間、安全性情報の解析を確実かつ詳細に行えるようにするための安全対策上の管理（全例登録による強化安全性監視活動）等を行うことが通知されて、接種を行う医療機関・医師等に対しても協力が求められました<sup>6</sup>。

使用成績調査は 5000 症例を対象に多様な症状の検討を目的に実施されます。つまり、接種後 2 か月の経過観察期間における詳細な有害事象情報を収集するとともにその発現割合を算出し、接種と有害事象（特に多様な症状）発現との時間的関連性及びそれらに影響を与え得る被接種者の背景情報について評価が行われます。登録期間は調査開始から 6 年間（または目標症例数の登録終了時点まで）が予定されています。この 5000 症例の調査により多様な症状（重篤とは限らない）を呈する症例を十症例-数十症例検出できるものと考えられています。この調査の結果、安全性に何らかの問題点が見出された場合には、医薬品リスク管理計画を見直し、新たな特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の実施の必要性について検討が行われることになっています。

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

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

4 価 HPV ワクチンを接種後 1 年以上経過した症例に対して 9 価 HPV ワクチンもしくはプラセボ(偽薬)を 3 回接種した研究(V503-006 試験)では、9 価ワクチン接種による有害事象で、もっとも多いものは注射をした部位の痛み、腫れ、発赤、痒みなどで、接種回数が増加すると発生する頻度も増加しました<sup>32</sup>。しかしプラセボ(偽薬)群と比較して有意に増加した重篤な有害事象はありませんでした。そして 9 価で追加された HPV 31/33/45/52/58 型に対して免疫を新たに獲得することが示されました。この HPV 31/33/45/52/58 型は HPV 16/18 型に加えて子宮頸がんの 20%、膣がんの 20%、外陰がんの 15%、肛門がんの 7%をさらに引き起こす HPV 型と報告されています<sup>33-36</sup>。

カナダからは、4 価 HPV ワクチンの初回接種後に何らかの理由で 2 回目の接種をしなかった女性に対して、9 価 HPV ワクチンを接種した場合の予防効果の妥当性を示す結果が発表されています<sup>25</sup>。13~18 歳までの 31 人の研究参加者の中で、9 価 HPV ワクチン接種 1 か月後には、9 種類すべての HPV 型(16/18/31/33/45/52/58 型)に対する抗体価が上昇していましたが、重篤な副反応は認めませんでした。

2 価 HPV ワクチンと 9 価 HPV ワクチンを 1 回ずつ接種した群と 9 価ワクチン 2 回接種した群を比較した研究では 2 価ワクチン接種後の 9 価ワクチン接種で有意に増加した重篤な有害事象はありませんでした。そして 9 価で追加された HPV 31/33/45/52/58 型に対して免疫が高まることが示されました<sup>37</sup>。

しかしながら WHO や米国予防接種諮問委員会(ACIP)及び米国疾病予防管理センター(CDC)では、すでに 2 価もしくは 4 価で HPV ワクチン接種が終了している場合の追加接種については、すでに一番頻度の多い HPV 16/18 型に対する免疫は獲得されており、5 価が追加になることの効果は限定的であることと、異なる種類のワクチンを接種した場合の有効性と安全性のデータは限られていることから推奨はされていません<sup>38-40</sup>。しかしながら 2 価もしくは 4 価ワクチン接種が完了していない場合については、なるべく同一薬で接種を完了することが望ましいものの、9 価に切り替えて完了することも可能とも追記されています。

また日本の 9 価 HPV ワクチンの添付文章でも、異なる種類のワクチンを交接種した場合の有効性、安全性については十分なデータがないため、原則は同じワクチンで 3 回の接種を完了することとされています<sup>18</sup>。

## 引用文献

1. Lei J, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1340-1348.
2. Simms KT, 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: 394-407.

3. WHO: A global strategy for elimination of cervical cancer  
<https://www.who.int/activities/a-global-strategy-for-elimination-of-cervical-cancer>
4. 日本産婦人科学会: 全世界的な公衆衛生上の問題: 子宮頸癌の排除  
[http://www.jsog.or.jp/uploads/files/jsogpolicy/WHO-slides\\_CxCaElimination.pdf](http://www.jsog.or.jp/uploads/files/jsogpolicy/WHO-slides_CxCaElimination.pdf)
5. WHO: Monitoring and Surveillance of HPV Vaccination Programmes  
<https://www.who.int/immunization/hpv/monitor/en/>
6. 厚生労働省薬事・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.  
2020年4月22日. [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_12438.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12438.html)
7. 厚生労働省 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  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000680905.pdf>
8. 厚生労働省 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  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000680908.pdf>
9. 厚生労働省 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  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000680906.pdf>
10. 厚生労働省 HPV ワクチンに関する通知・事務連絡 別紙1 リーフレット(概要版) PDF形式 <https://www.mhlw.go.jp/content/000679259.pdf>
11. 厚生労働省 HPV ワクチンに関する通知・事務連絡 別紙2 リーフレット(詳細版) PDF形式 <https://www.mhlw.go.jp/content/000679682.pdf>
12. 厚生労働省 HPV ワクチンに関する通知・事務連絡 別紙3 リーフレット(受けた後版) PDF形式 <https://www.mhlw.go.jp/content/000679263.pdf>
13. 厚生労働省 HPV ワクチンに関する通知・事務連絡 別紙4 リーフレット(医療従事者版) PDF形式 <https://www.mhlw.go.jp/content/000679265.pdf>
14. de Martel C, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017; 141: 664–670.
15. Forman D, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012; 30: F12–23.
16. Olsson SE, 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 Research* 2020; 11;10:100203.
17. Meites E, et al. 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: 1405–1408.
18. MSD connect. [https://www.msconnect.jp/static/mcijapan/images/pi\\_silgard9\\_injnsr.pdf](https://www.msconnect.jp/static/mcijapan/images/pi_silgard9_injnsr.pdf)

19. 第 16 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会 2020 年 8 月 18 日。  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203023\\_00007.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203023_00007.html)
20. Huh WK, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2017; 390: 2143–2159.
21. Giuliano AR, et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol.* 2019; 154: 110–117.
22. Riethmuller D, et. al. Potential Impact of a Nonavalent HPV Vaccine on the Occurrence of HPV-related Diseases in France. *BMC Public Health* 2015; 15: 453.
23. Pr  tet JL, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer.* 2008; 122: 428–32.
24. Abramowitz L, et al. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDITH V study. *Int J Cancer.* 2011; 129: 433–9.
25. Glica V, et al. 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: 503–507.
26. Onuki M, et al. Human papillomavirus genotype contribution to cervical cancer and precancer: Implications for screening and vaccination in Japan. *Cancer Sci.* 2020. PMID: 32372453.
27. Van Damme P, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics.* 201; 136: e28–39.
28. Garland SM, 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: 95–108.
29. WHO: Immunization stress related responses  
<https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-151594-8>
30. 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  
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000161352.pdf>
31. 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 Jun;5:96–103.

32. Garland SM, 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: 6855–64.
33. de Sanjose S, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010 ;11 :1048–56.
34. Alemany L, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer*. 2015; 136: 98–107.
35. de Sanjosé S, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*. 2013; 49: 3450–61.
36. Alemany L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer*. 2014; 50: 2846–54.
37. Gilca V, et al. 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: 7017–7024.
38. WHO: Human papillomavirus vaccines: WHO Position Paper  
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf?sequence=1>
39. ACIP: Vaccine Recommendation and Guideline  
<https://www.cdc.gov/hpv/downloads/9vhpv-guidance.pdf>
40. CDC: Supplemental Information and guidance for vaccination providers regarding use of 9-valent HPV  
<https://www.cdc.gov/hpv/downloads/9vhpv-guidance.pdf>