

＜ヒトパピローマウイルスワクチン：WHO 声明書、2017年5月＞

* 緒言：

WHO はワクチンと国際的に公衆衛生上影響を持つ疾病に対するワクチンの併用について、声明書の更新を行った。この声明書の主な内容は大規模な予防接種におけるワクチンの使用に関することである。この文書の中には各疾病及びやワクチンにおける極めて重要な情報についてまとめられている。

この声明書は外部専門家と WHO スタッフによって見直され、予防接種に関する専門家で構成された戦略諮問グループ (SAGE) によって検証されている。(http://www.who.int/immunization/sage/en/) この声明は GRADE 利用基準によって体系的に評価され、検討の過程については以下のアドレスから参照できる。: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

この声明書は主に国家公衆衛生当局と免疫プログラム責任者のためのものであるが、国際基金機関、ワクチン諮問グループ、ワクチン製造業者、医学業界、科学メディア、一般の人々にも向けられている。

この文書は2014年のヒトパピローマウイルス (HPV) によって引き起こされる疾病に対するワクチンに関するものであり、主に子宮頸がんの予防に焦点をあてているが、より広範囲の癌や HPV ワクチン接種によって予防できる他の病気も考慮されている。これには、9 価組換えワクチンの認可や最近のワクチン有効性に関するデータを含む HPV ワクチンに関する最近の動向や、ワクチンの選択に関するガイダンスを提供している。女性のみ、または男女を対象とした予防接種戦略等での予防接種に関する新しい勧告が示されている。この勧告は2016年10月に SAGE によって検討され、SAGE 会議で発表されたものであり、検討内容は以下からアクセスできる。:

<http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en/>

* 背景：

HPV は生殖器に感染するウイルスのうち最も多く、また癌に進展しうる前癌病変も含めさまざまな条件下で男女問わず感染するウイルスである。HPV 感染の大部分は症状を出すことなく自然に寛解するが、HPV に持続的に感染していると疾患を招く可能性がある。女性においては、発癌性のある特別な HPV 型 (16 型と 18 型が最頻) が前癌病変を引き起こし、治療しなければ子宮頸癌に進展する可能性もある。HPV 感染は、男女における口腔咽頭癌、肛門癌、並びに他健康状態にも関連している。

* HPV 感染と HPV 関連疾患の疫学：

・女性の子宮頸部試料における HPV 有病率：メタ分析の結果、正常な細胞学的所見を伴う世界中の女性における HPV 有病率は 11.7% にのぼる (95% 信頼区間 (CI) : 11.6–11.7%)。最も高い有病率はサハラ以南のアフリカ地域 (24%; 95% CI : 23.1–25.0%)、ラテンアメリカとカリブ海地域 (16.1%; 95% CI : 15.8–16.4%)、東ヨーロッパ地域 (14.2%; 95% CI : 14.1–14.4%)、東南アジア地域 (14%; 95% CI : 13.0–15.0%) であった。しかし、子宮頸部試料における国別の HPV 補正有病率は 1.6% から 41.9% までに及ぶ。年齢別では若年者 (25 歳未満) の有病率が最も高く、21.8% (95% CI : 21.3–22.3%、自然)、24.0% (95% CI : 23.5–24.5%、補正) で、中年者の有病率はこれよりも低かった。中米、南米では高齢者 (45 歳以上) における有病率が上昇しているとの報告がある。アジアとアフリカにおける低所得国の一部では女性の HPV 有病率は全年齢層で変わらない。世界で最も流行している型は HPV16 型と 18 型で、中でも 16 型は全地域で最も広く流行している。HPV18 型やその他発癌性を持つ 31、39、51、52、56、58、59 型は似た有病率を持ち、HPV16 型に次いで多い。これらの HPV 型にひとつでも感染した女性は他の型に同時感染するか、後に感染する可能性がある。

・男性における HPV 有病率：18 歳を超えた男性における性器型 HPV 有病率に関するシステマティック・レビューによれば、男性における HPV の推定有病率は女性よりも若干年輩で最も多く、高齢となるに従って一定あるいは減少を示した。HPV 有病率はすべての地域で高く、低リスク男性の間では 1% から 84% の間、高リスク男性 (例えば、性行為感染症セミナー参加者、HIV 陽性の男性、HPV 感染あるいは異常細胞がみられた女性をパートナーにもつ男性) の間では 2% から 93% の間をとる。肛門への HPV 感染は男性同士で性行為をする人によくみられ、そのほとんどが共通して HIV 感染した人同士であった。

多施設での臨床試験において、異性愛者の男性における陰茎、陰囊、会陰／肛門周囲の HPV 感染有病率を調べた結果、HPV の型によらず、有病率は陰茎で 18.7%、陰囊で 13.1%、会陰／肛門周囲部位で 7.9%、他の部位は 21.0% であった。HPV が最も流行しているのはアフリカ地域の男性であり、最も流行の小さかったのはアジア太平洋地域であった。HPV6、11、16、18 型あるいは他のどの検査をされた型でも年齢と感染リスクは相関しなかった。生涯で女性のセックスパートナーを少なくとも 3 人持つことというのは、HPV の有病率に最大の効力を示す：HPV6 型、11 型、16 型、18 型に対するオッズ比 (OR) 3.2 (95% CI : 2.1–4.9) ; すべての検査された HPV 型に対するオッズ比 4.5 (95% CI : 3.3–6.1)。

サハラ以南のアフリカ地域の男性の性器型 HPV に関するシステマティックレビューでは、あらゆるタイプの HPV 罹患率が 19.1%～100% の範囲にあることがわかった。HPV の推定潜在感染率は男性 HIV 感染者では 78.2% (95% CI : 54.2–91.6%) であり、男性 HIV 非感染者では 49.4% (95% CI : 30.4–68.6%) であった (P=0.0632)。年齢による明らかな傾向は観察されなかった。一般集団の中で最も一般的な高

リスク HPV は 16 型と 52 型であり、最も一般的な低リスク HPV は 6 型だった。

・女性の HPV 関連子宮頸癌：高リスク HPV の持続感染は、子宮頸がんの発症と強く関連している。2012 年には女性で 630,000 件の新たに HPV 関連の癌が発生したと推定され、そのうち 530,000 件 (84%) が子宮頸癌であった。この結果、全世界で 266,000 人が死亡し、その年の女性の全死亡数の 8% を占めた。16 型と 18 型で子宮頸癌の 71% を占めている。より具体的には、16 型は 60.6% (95%CI : 59.6~61.6)、18 型は 10.2% (95%CI : 9.6~10.9)、31 型は 3.7%、33 型が 3.8%、45 型が 5.9%、52 型が 2.8%、58 型が 2.3% であった。16、18、45、31、33、52、58 型は、HPV-DNA 検査に陽性である扁平上皮細胞癌の約 90% を占める。

高リスク HPV の感染は子宮頸癌を招くが、高リスク HPV に感染した女性のほとんどは癌を発症しない。感染症はわずかな割合でしか残っておらず、前癌に進行する慢性感染症の割合はわずかであり、そのうち侵襲性癌への進展はさらに少ない。子宮頸癌の症例の大多数 (>85%) (年間 445,000 人) は、発展途上地域において発生し、これは女性のすべての癌の約 12% を占める。これと比較して、先進地域では、子宮頸癌が女性の全癌の 1% 未満 (年間 83,000 人) を占めている。死亡率は、先進国での女性 100,000 人あたり 2 人未満から一部の発展途上国での 100,000 人あたり 28 人まで、国によって 18 倍異なる。

・男性及び女性における他の HPV 関連疾患：肛門性器 HPV 感染は、男女において肛門性器疣贅を含む悪性の癌または良性の皮膚・粘膜腫瘍を生じ得る。肛門性器疣贅を引き起こす HPV 型は多種多様考えられるが、いくつかの研究では、6 型及び 11 型がすべての症例の 90% を占めることが示唆されている。しかし生殖器疣贅の発症に際してこれら 6 型及び 11 型の寄与は実際のところはそれより低いかもしれない。全世界の推定値におけるシステムティックレビューでは、肛門性器疣贅 (新規及び再発を含む) の全体的な年間発生率 (男女合計) は、100,000 件あたり 160~289 件の範囲であった。新しい肛門性器疣贅の年平均推定発生率は、男性 100,000 人あたり 137 人、女性 100,000 人あたり 121 人であった。有病率は、一般集団において 0.15% から 0.18% の範囲であった。

ある特定の HPV 型に感染すると、肛門、中咽頭、外陰、膣及び陰茎の癌の原因となる。16 型及び 18 型は、HPV 関連の頭頸部癌の 85%、及び肛門癌の 87% に関連している。これらの癌は HPV 関連の 2 番目及び 3 番目の癌で、それぞれ年間 38,000 件及び 35,000 件あると推定される。

* 病原体：

ヒトパピローマウイルスは、パピローマウイルス科に属する。ビリオンは包まれておらず、二本鎖 DNA ゲノムを含む。遺伝物質は、主要な構造タンパク質 L1 と少量の構造タンパク質 L2 からなる正 20 面体のキャプシドによって囲まれている。これらのウイルスは組織特異性が高く、皮膚及び粘膜上皮の両方に感染する。主要なキャプシドタンパク質をコードする遺伝子である L1 のゲノム配列に基づいて、200 を超える HPV 型が同定され、特徴付けられている。パピローマウイルス分離株は伝統的に「型」と記載されている。HPV 型は多くの方法で分類することができ、各ウイルスが感染する傾向がある身体上の位置 (皮膚型や粘膜型) や、高リスク型と低リスク型に分けるような癌誘発性により分類することができる。国際癌研究機関は現在、ヒトにおける癌と関連する 12 の高リスク HPV 型 (16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 型) に加えて発癌性に関して限定されたエビデンスのある型 (68、73 型) を定めている。

* 疾患：

HPV ウイルスは、感染した生殖器の皮膚、粘膜または体液との接触によって広がり、口腔内性交を含む性交を通じて伝達される。ほとんどの (70~90%) HPV 感染症は無症候性であり、1~2 年以内に自然に寛解する。適切に検出、治療されなければ、高リスク型の持続感染は、感染部位 (主に生殖器管) の侵襲性癌腫に進行し得る。持続的な HPV 感染は、子宮頸癌の大きな因子である。

持続的な HPV 感染は、一定期間 (通常は 6 ヶ月間) における繰り返し臨床生物学的サンプルでの型特異的な HPV DNA が存在することによって定義されるが、この期間はごく一般的なわけではない。感染した全女性の約 5~10% は持続的な感染症を発症する。持続感染すると、数ヶ月または数年以内に前癌腺または扁平上皮内病変に進行し、組織病理学的に子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 及び癌に分類される。CIN はさらに以下のように分類される：CIN1：軽度異形成；CIN2：中等度から顕著な異形成；CIN3：癌腫に対する重篤な異形成。大部分の CIN 病変は自然に寛解するが、何年もかけて子宮頸部の病変が徐々に癌化することも起こりうる。

HPV の感染から浸潤癌への進行までには、通常 20 年以上の期間がある。この進行の機序はよく明らかでないが、素因のある健康状態や危険因子には以下が含まれる：HPV タイプ；免疫感受性 (免疫不全、HIV 感染、または免疫抑制療法を受けている人)；他の STI との同時感染 (単純ヘルペス、クラミジア及び淋菌感染)；出産経歴と初めての妊娠が若年であること；喫煙。HIV に感染した女性はしばしば複数の HPV 型に感染し、持続感染となる確率が高く、HIV 感染のない女性と比較して CIN 及び子宮頸癌へ進行するリスクが高い。

また HPV 感染は、肛門癌 (88%)、外陰部 (年齢によって 15~48%)、膣 (78%)、陰茎 (51%) 及び

口腔咽頭（地域によって 13～60%）など様々に関与している。これら全てにおいて主な HPV 型は 16 型である。

低リスク型の HPV 感染は女性及び男性（尖圭コンジロームまたは性器疣贅）に肛門性器疣贅を引き起こす。これらのうち 90%以上が 6 型及び 11 型に関連する。HPV6 型または 11 型の感染から肛門性器疣贅発生までの期間の中央値は男性で 11～12 ヶ月、若年女性で 5～6 ヶ月である。肛門性器疣贅は治療が難しく、まれな症例で、悪性腫瘍に進展しうる。

HPV6 型と 11 型は再発性呼吸器乳頭腫症（RRP）として知られる、喉頭あるいは他の呼吸器官に疣贅を形成するまれな疾患を引き起こすこともある。RRP は 2 つの形態をとる。すなわち、通常小児期に症状が見つかる、周産期に母親から感受性の高い小児へ HPV の垂直感染によって引き起こされる若年発症 RRP、及び一般的に 20 代の若い成人期に発症する、性的活動を介して水平方向に伝播する成人発症 RRP である。RRP は深刻に罹患を広め、気道を維持するために複数の外科的介入が必要となるかもしれない。それは致命的となることがあり、また病変は悪性変化するかもしれない。

* HPV 感染後の免疫反応：

HPV 感染から抗体が出現するまでの時間は、個人差や HPV 型によって免疫反応は多様であるが、およそ 8-12 ヶ月である。HPV 感染は粘膜の上皮層内に限局され、盛んな免疫反応は惹起しない。明らかにされている最も特異的な HPV 抗体はウイルスの L1 タンパクに対するものである。自然感染後、70-80% の女性は抗体が出現する；この抗体反応は典型的にはゆっくりと立ち上がり、低力価で結合活性も低い。しかし、男性では HPV 感染に対する反応はほとんどなく、抗体が産生される男性はほとんどおらず、抗体産生後でさえ、産生された抗体は防御に有効的でない。

HPV の自然感染が再感染に対する防御反応を誘導するかどうかについては現在既存のデータでは不確かである。同じ型の HPV であれば再感染のリスクは減弱するように思われるが、グループ特異的あるいは他の HPV 型の再感染からの一般的な免疫防御は引き起こさないように見える。多くの場合、効率的な細胞性免疫（CMI）反応を伴う病変であれば病変は寛解する。感染を除去あるいは抑制するための効率的な CMI 反応が起きなければ持続感染になり、発癌性のある HPV 型であれば CIN2/3 にまで進展する可能性が増加する。

* 子宮頸部の HPV 感染／疾患の診断：

子宮頸部の HPV 感染は子宮頸部か腔をスワブして HPV-DNA 検査を行うことで診断できる。子宮頸部上皮における HPV 誘導性の変化は、パパニコロウテストとして知られる、剥離細胞の顕微鏡的検査による細胞診によって検出できる。HPV-DNA の検査、細胞診、酢酸を用いた視診検査は子宮頸がんのスクリーニングと病変の特定に使用されている。

* 治療：

HPV 感染のためのウイルス特異的治療法はないが、子宮頸部の前侵襲性疾患のスクリーニング及び治療は、子宮頸癌の進行を予防する上で大いに成功している。子宮頸部前癌病変は、焼灼または凍結（寒冷療法）による異常組織の破壊、異常組織の外科的除去（ループ型電気外科切除処置 [LEEP] または錐体生検）を含む除去法によって治療できる。低所得国では子宮頸癌の予防及び管理が行われ、子宮頸部の前癌性病変は一般的に凍結療法によって治療される。病変が大きい場合は患部組織の外科的切除（ループ型電気外科切除処置）も有効であり必要となる。錐体生検による切除は、より進行した症例や再発症例、特に子宮頸管内の疾患に関わる症例に実施される。

* ワクチン：

HPV 関連疾患の予防のために、高リスク HPV 型に向けられた 3 つの予防的 HPV ワクチンが世界中での多くの国で発売されている。2006 年に 4 価ワクチン、2007 年に 2 価ワクチン、2014 年に 9 価組換えワクチンが認可された。これらのワクチンは、可能な限り性的活動の発症前、すなわち HPV 感染に最初に曝露する前に、投与することが望まれる。遺伝子組換え技術を利用して、自己組織化してウイルス様粒子（VLPs）と呼ばれる HPV 型特異的な空洞の殻を形成する精製 L1 構造タンパク質から 3 種類のワクチンを調製する。いずれのワクチンも生きた生物学的産物またはウイルス DNA を含有しないため、非感染性である。またこれらは抗生物質または防腐剤を含まない。

2017 年 3 月 31 日までに、世界 71 カ国（37%）が、女兒のための全国予防接種プログラムに HPV ワクチンを、11 の国（6%）が男児に対しても導入した。

・ 2 価 HPV ワクチン：2 価ワクチンは、HPV タイプ 16 及び 18 についての精製ウイルス L1 タンパク質を含有する筋肉内注射用の懸濁液である。これは、1 回または 2 回投与のバイアルまたはプレフィルドシリンジで利用可能である。これは、*Trichoplusia ni* 細胞のバキュロウイルス発現系を用いて産生される。2 価ワクチンの各 0.5mL 量は、500 µg の水酸化アルミニウム及び 50 µg の 3-0-脱アシル-4-モノホスホリル脂質 A (AS04) を含む独自のアジュバント系に吸着された 20 µg の HPV16 型 L1 タンパク質及び 20 µg の HPV18 型 L1 タンパク質を含有する。このワクチンは、子宮頸部、外陰部、腔及び肛門に影響を及ぼす前癌性肛門性器病変、及び特定の HPV 型に因果関係のある子宮頸部癌及び肛門癌の予防

を目的として、9歳以上の男女への使用が示されている。

・4価 HPV ワクチン：4価ワクチンは、HPV タイプ 6、11、16 及び 18 への精製されたウイルス L1 タンパク質を含む筋肉内注射用懸濁液である。これは、1 回用量バイアルまたは予備充填シリンジで利用可能である。このワクチンは、酵母基質を用いて製造され、アジュバントとしてアモルファスアルミニウムヒドロキシリン酸硫酸塩（AAHS）を含む。このワクチンの各 0.5mL 量は、225 μ g のアジュバントに吸着された 20 μ g の HPV6 型 L1 タンパク質、40 μ g の HPV11 型 L1 タンパク質、40 μ g の HPV16 型 L1 タンパク質及び 20 μ g の HPV18 型 L1 タンパク質を含有する。このワクチンは、前癌病変及び高リスク HPV 型に起因する子宮頸部、外陰部、膣及び肛門に影響を与える癌及び特定の HPV 型に因果関係がある肛門性器疣贅の予防を目的として、9歳以上の男女への使用が示されている。

・9価組換え HPV ワクチン：9価組換えワクチンは、9種の HPV 型（6、11、16、18、31、33、45、52、58）の精製ウイルス L1 タンパク質を含有する筋肉内注射用懸濁液である。これは、1 回投与バイアルまたは予備充填シリンジで利用できる。4 価ワクチン同様、9 価組換えワクチンは酵母基質を用いて製造され、AAHS アジュバントを含む。このワクチンの各 0.5mL 量は、500 μ g の AAHS に吸着された 30 μ g の HPV6 型 L1 タンパク質、40 μ g の HPV11 型 L1 タンパク質、60 μ g の HPV16 型 L1 タンパク質、40 μ g の HPV18 型 L1 タンパク質、20 μ g の HPV31 型 L1 タンパク質、20 μ g の HPV33 型 L1 タンパク質、20 μ g の HPV45 型 L1 タンパク質、20 μ g の HPV52 型 L1 タンパク質及び 20 μ g の HPV58 型 L1 タンパク質を含有する。このワクチンは、前癌病変及び高リスク HPV 型に起因する子宮頸部、外陰部、膣及び肛門に影響を与える癌及び特定の HPV 型に因果関係がある肛門性器疣贅の予防を目的として、9歳以上の男女への使用が示されている。

* 管理、製造業者の規定されたスケジュールと保管：

製造業者によって定められるワクチン接種日は、すべての HPV ワクチンにおいて、ワクチン接種者の年齢に依存する。ワクチンは、三角筋領域に筋肉内投与すべきである。

・2価 HPV ワクチン：9～14歳の少年少女に、2回投与スケジュール（0、5～13ヶ月時に 0.5 mL）を推奨する。初回投与時の年齢が 15 歳以上の場合は、（0、1、6 カ月に 0.5 mL）3 回の投与を推奨する。2 回目の投与は、1 回目の投与後 1～2.5 ヶ月の間、3 回目の投与は 1 回目の投与後 5～12 ヶ月の間に行うことができる。いずれの年齢でも、投与 2 回目が 1 回目投与後 5 ヶ月よりも前である場合、3 回目の投与は必ず実施すべきである。追加投与の必要性は確立されていない。

・4価 HPV ワクチン：9～13歳の少年少女の場合、このワクチンは 2 回投与スケジュール（0、6ヶ月で 0.5mL）に従って投与される。投与 2 回目が 1 回目投与後 6 ヶ月よりも前である場合、3 回目の投与を実施すべきである。あるいは、ワクチンは、3 回投与スケジュール（0、2、6ヶ月に 0.5mL）に従って投与できる。2 回目の投与は最初の投与から少なくとも 1 ヶ月後に投与し、3 回目の投与は 2 回目の投与から少なくとも 3 ヶ月後に投与すべきである。

14 歳以上の少年及び少年には、3 回投与スケジュール（0、2、6 カ月に 0.5 mL）に従ってワクチンを投与する必要がある。2 回目の投与は最初の投与から少なくとも 1 ヶ月後に行い、3 回目の投与は 2 回目の投与から少なくとも 3 ヶ月後に投与すべきである。追加用量の必要性は確立されていない。

・9価組換え HPV ワクチン：9～14歳の少年少女には、2 回投与スケジュール（0、5～13ヶ月に 0.5mL）が推奨される。2 回目のワクチンを最初の接種後 5 ヶ月より早く投与する場合は、3 回目の接種を必ず行うべきである。ワクチンは 3 回投与スケジュール（0、2、6 カ月に 0.5mL）に従って投与することができる。2 回目の投与は最初の投与から少なくとも 1 ヶ月後に行い、3 回目の投与は 2 回目の投与から少なくとも 3 ヶ月後に投与すべきである。15 歳以上の人には、9 価ワクチンを 3 回投与スケジュール（0、2、6 カ月に 0.5 mL）に従って投与する必要がある。

・HPV ワクチンの保管：HPV ワクチンは、凍結せずに 2～8℃を維持し、冷蔵庫から取り出した後できるだけ早く投与する必要がある。しかし 2 価ワクチンでは、冷蔵庫の外 8℃～25℃の温度で 3 日間、または 25℃～37℃の温度で保存した場合では 1 日まで、安定性が実証されている。4 価ワクチンの安定性試験では、ワクチンが 8℃～42℃の温度で保存された場合、3 日間の安定性が実証されている。9 価組換えワクチンでは、ワクチン成分が 8℃～25℃の温度で保存された場合、3 日間まで安定することが示されている。

* ワクチンの免疫原性、効能及び有効性：

HPV ワクチンによって与えられる防御機構は、動物モデルのデータから、主要ウイルスコートタンパク質 L1 に対するポリクローナル中和抗体によって媒介されると考えられている。このワクチンの臨床試験では、抗体力価のピークは 3 回目の投与から 4 週間後に観察され、最初の 1 年以内に減少し、18 ヶ月後に一定力価で安定した。ワクチン接種後の血清学的応答は、自然感染後の応答よりもはるかに強力である。理由は不明であるが、おそらくワクチンが粘膜感染よりもリンパ節の細胞をより効率的に標的／活性化することに関連している、あるいはワクチンに含まれる抗原性補強剤の使用の可能性が考えられている。主に骨髄に存在する長寿命のリンパ球は継続的に IgG 抗体を産生し、長期間の HPV 特異抗

体の持続性を担っている。

ワクチンによって誘導される循環抗体は、女性の生殖器管における活性 IgG の浸透により感染部位に到達すると考えられている。予防効果は、ワクチンによって誘発される抗体の量だけでなく質にも依存する。1 回目のワクチン接種によって誘導されるメモリー B 細胞は成熟するまでに少なくとも 4-6 ヶ月かかり、高い親和性をもった B 細胞へと分化する。このことから、どんな予防接種計画も効率よくメモリー B 細胞を再活性化し抗体産生細胞へと分化を誘引するためには、始めの接種（初回投与）からプライムブースト（最終投与）までは少なくとも 4 ヶ月の期間を必要とすることが示唆される。2 回投与計画で 2 回の投与期間が短い（プライム-プライム）と十分な親和性が得られず、防御反応の有効性持続時間も短縮してしまう可能性がある。最初の投与スケジュールが適切なレベルの防御を与えるか否かに関しては検討されているところである。最近の研究では、2 価ワクチンの単回投与に対する応答が、このコホートにおいて HPV16 型及び HPV18 型に対して 4 年間まで 100%血清防御を与えたことが明らかとなった。対照的に、別の研究では、5 年間の追跡調査の結果、4 価ワクチンの単回投与を受けた女性（4.3%）は、2 回投与を受けた女性（3.0%）よりも高用量細胞診、CIN、現場腺癌、及び浸潤性子宮頸癌の累積発生率は高値であった（ $P=0.04$ ）。

ワクチン接種された個体における成功事例は、CIN2 または 3 に対する防御または持続感染と相関する最小の抗体閾値レベルの同定を除いて、臨床研究ではまだ明確に特定されていない。したがって、特異的な免疫相関はまだ利用できるものではない。免疫応答を評価するために開発された特異的分析には、VLP ベースの酵素免疫学的測定法、標識された中和モノクローナル抗体による競合免疫学的測定法、及びインビトロ中和が含まれる。2 価及び 4 価のワクチン試験には異なる血清学的検定が用いられ、結果を直接比較することはできない。詳細な情報は、組換えヒトパピローマウイルスウイルス様粒子ワクチン及び WHO ヒトパピローマウイルス研究室マニュアルの品質、安全性及び有効性を保証するための勧告を参照。

HPV ワクチンは若年の成人女性における臨床的な有効性の実証に基づき許可され、4 価ワクチンと 9 価ワクチンは若年の成人男性にも許可された。有効性試験が実施できない（倫理的配慮とワクチン接種から検出可能な病変の発生までのフォローアップタイムに起因する）すべての 3 つのワクチンについて、若年期及び青年期の少女及び少年の年齢の延長が認められた。青年期の女兒の抗体応答は、女性で誘発されたものに劣らなかった（免疫学的架橋）。

(i) 3 回投与スケジュール

3 種類の HPV ワクチンはすべて、3 回投与スケジュールを用いて許可、市場販売された。しかしその後、免疫原性データに基づいて、3 種類すべてのワクチンについて 2 回投与スケジュールが承認された。2 回投与スケジュールの承認は若年成人女性に証明された有効性と比較した際の免疫応答の非劣性の証明に基づく。

3 回投与後、2 価、4 価及び 9 価のワクチンは、高度に免疫原性であり、9~15 歳の女兒では免疫応答が最も高いことが観察された。抗体力価は、100%血清陽性の 2 価ワクチンは少なくとも 10 年、4 価ワクチンの場合は少なくとも 9.9 年、9 価組換えワクチンの場合は少なくとも 5 年間高いままである。

4 価ワクチンは、3 つの第 II / III 相試験で評価されている。長期間のフォローアップ研究において、全 IgG Luminex 免疫学的測定法の血清陽性率は、抗 HPV タイプ 6、11、16 及び 18 について、それぞれ 97.6%、96.3%、100% 及び 91.4% であった。CIN2+ の高悪性度子宮頸部、外陰部及び膣病変（98.2% 95% CI : 93.3~99.8）及び外陰部上皮内癌グレード 2+ 及びワクチン中の HPV タイプに起因する膣内皮上腫瘍のグレード 2+（100% 95% CI : 82.6~100）に対する高い有効性は、HPV に感染していないワクチンレシピエントにおいて、これらの予備認可試験で報告された。感染症及び子宮頸部、膣及び外陰部の病変に対する臨床的有効性は、4 価ワクチンで証明されている。

2 価ワクチンの有効性は、2 つの第 III 相試験で評価されている。両方の試験において、HPV にまだ感染していない女性（HPV 未発症者）の HPV16 型及び HPV18 型に関連する感染症及び子宮頸部病変に対して高い有効性が観察された。ある研究によると、HPV 型とは関係のない効果は、HPV 未経験の女性において、CIN2+ に対しては 64.9%（95% CI : 52.7~74.2）、CIN3+ に対しては 93.2%（95% CI : 78.9~98.7）であった。他の研究によると、HPV 未経験の女性において、HPV 型に関わらず CIN2+ に対する有効性は 80.8%（95% CI : 52.6~93.5）であった。

2 価ワクチンと 4 価ワクチンの免疫原性を直接比較試験で比較した。18~26 歳の女性において、ワクチン接種から 7 ヶ月後、2 価ワクチンは 4 価ワクチンと比べて HPV16 型と HPV18 型に対する中和抗体はそれぞれ 3.7、7.3 倍高かった。追跡から 60 ヶ月後、幾何平均力価（GMT）は全年齢層（18~45 歳）で 2 価ワクチンを接種した人の方が一貫して高かった。すなわち HPV16 型の場合は 2.3~7.8 倍、HPV18 型の場合は 7.8~12.1 倍高かった。しかし、防御の関連性が定義されていないため、これらの知見の臨床適用可能性は不明である。

2 回の無作為化比較試験では、16~26 歳の女性及び 9~15 歳の女兒において、9 価組換えワクチンの

3回投与と4価ワクチンの3回投与との比較を行った。9~15歳の女兒では、7ヶ月で両方のワクチン（6型、11型、16型、18型）に含まれるHPV型のGMTにおいて有意差及び非劣性は認められなかった。9価組換えHPVワクチンは、4価HPVワクチンよりも4価ワクチンに含まれないタイプ（31、33、45、52、58型）のGMTが実質的に高かった。いずれのワクチン群においても、7ヶ月時点の6、11、16、18型HPVに対する血清変換率は100%であった。16~26歳の女性では、7ヶ月及び24ヶ月で、9価組換えと4価HPVワクチンとの間でHPV6型及びHPV16型のGMTに有意差及び非劣性は認められなかった。4価ワクチンの方がHPV11型のGMTは高くなったが、9価組換えワクチンも劣らずHPV18型のGMTが高くなった。また9価組換えワクチンは、31、33、45、52、58型HPVについて、7ヶ月及び24ヶ月で4価ワクチンよりも実質的に高いGMTを生じた。血清変換率は、7ヶ月及び24ヶ月において6、11、16、18型HPVのワクチン間で有意差はなかったが、24ヶ月時点のHPV18型では9価組換えワクチンが有効であった。9価組換えワクチンは、7ヶ月及び24ヶ月において31、33、45、52、58型HPVに対してより高い血清陽性をもたらした。6、11、16、18型HPVに関連する免疫原性に関して、9価組換えHPVワクチンと4価HPVワクチンとの間に有意差はなかった。しかし、31、33、45、52、58型HPVに関連する臨床結果に関して、9価組換えワクチンは、6ヶ月及び12カ月において、CIN1、CIN2、CIN2+の持続感染に対し4価ワクチンと比較して高い有効性を示した。

(ii) 2回投与スケジュール

システマティックレビューの結果、9~14歳の女兒におけるHPVワクチンの2回接種は9~14歳の女兒における3回接種あるいは15~24歳の女性における3回接種と比較して免疫原性の点からは劣っていないことが示唆された。

4つの無作為化比較試験（1つの4価ワクチン、2つの2価ワクチン、および1つの9価ワクチン）および2つの非無作為化試験（4価ワクチンと2価ワクチン）では、9~14歳の女兒における2回投与計画（0、6ヶ月と0、12ヶ月）と15~26歳の若年女性における3回投与計画（0、1ヶ月あるいは2、6ヶ月）の免疫原性が比較された。無作為化比較試験では、3回投与した女性と比べて2回投与した女兒は、HPV45型を除いて測定された9種のHPV型すべて（非劣性ではない）で、幾何平均抗体価において劣らないあるいは優れていた。7ヶ月間のセロコンバージョンについては、測定された9種類のHPV型のすべての群の間に有意差はなかった。2つの無作為化比較試験では、2回投与で幾何平均抗体価はHPV11型およびHPV18型では劣らず、HPV6型およびHPV16型では決定的ではなかった。セロンコンバージョンは報告されていない。

最近の研究では、女兒と男児に2回投与計画を用いた9価HPVワクチンの免疫原性と若年女性に3回投与計画を用いたそれとを比較した。最後の投与後4週で、9~14歳の女兒および男児におけるHPV抗体反応は6ヶ月または12ヶ月間に2回投与された場合、思春期の女兒と若年女性の3回投与と比較して、HPV抗体反応は劣らなかった（それぞれのHPVタイプにおいて $P < .001$ ）。

4つの研究では2価または4価ワクチンの単回投与後に高いワクチンの効果が認められた。しかし、不完全なワクチン投与計画で行った女性を含む試験の解釈では、女性が投与回数、サンプルサイズ、およびインシデントまたは持続感染の数によって無作為化されていないといった幾つかの要因によって制限される。

現在のエビデンスによれば、認可された3つのHPVワクチンは、子宮頸癌の予防に比較的同様の効果がある。

集団レベルでのワクチン接種プログラムの影響に関して、若年女性における悪性度の高い子宮頸部異常の減少といったエビデンスがあり、そのワクチン接種は若年女性の高リスクHPV型の有病率を有意に低下させる。

HPVワクチン接種プログラムは、肛門性器疣贅の発生を減少させるのに有効である。HPV6型とHPV11型を含む4価ワクチン（肛門性器疣贅を引き起こす最も一般的なHPV型）は、男性および女性の肛門性器疣贅および感染しやすい16~26歳の男性の肛門性器前癌病変に対して、高いレベルで防御することができる。このワクチンの導入後に、生殖器疣贅の流行が急速に減少した。血清陰性ワクチンでは、9~45歳の女性および9~26歳の男性において、HPV6型およびHPV11型のウイルス様粒子に対して、高い血清変換率および高レベルの抗HPV抗体が観察された。ワクチンの有効性の研究ではHPV未感染個体の中で、4価HPVワクチンはHPV6型およびHPV11型に関連する肛門性器疣贅に対してほぼ100%の防御を与え、すべての肛門性器疣贅に対して約83%の有効性を示した。以前のHPVの暴露に関係なく、若年女性にワクチンを接種するとき（生涯に最大で4人のパートナーを持ち、異常な子宮頸部スミアの病歴はない）、すべての肛門性器疣贅に対する有効性は62%であった。多くの国で、4価ワクチンを用いた全国的なHPVワクチン接種プログラムの導入に伴い、生殖器疣贅の症例が大幅に減少した。ある研究では9価ワクチンと4価ワクチンに関するコホート研究においてHPV6型とHPV11型に関連した生殖器疣贅の発生率に統計的有意差はなかった。また、2価ワクチンは、4価ワクチンによって与えられる直接的防御よりも有効性は低いが、2価ワクチンが肛門性器疣贅に対してある程度の交差防御を提供する可

能性があるというエビデンスもある。

HPV ワクチンが、同じ型のワクチン接種よりも前に HPV 暴露している女性において、HPV ワクチンが HPV 関連肛門癌前癌を予防するのに有効であるかどうかについて相反するエビデンスがある。

4 価 HPV ワクチンを用いた男性へのワクチン接種は口腔内の HPV 抗体レベルを誘導すること、そして口腔内の HPV 抗体レベルは血中濃度に関連することが示唆されている。2 価ワクチンの研究では、ワクチン接種の約 4 年後に経口 HPV16 型及び HPV18 型感染に対して推定ではあるが 93.3% のワクチン有効性が報告された。

* 免疫不全および／または HIV 感染者の予防接種：

免疫不全および／または HIV 感染者における HPV ワクチンの免疫原性に関する情報は限られている。HIV に感染した女性、男性および子ども（7～12 歳）における HPV ワクチンの 3 回投与計画の使用に関するデータは、安全性の点で安心できるものである。3 回投与計画で HPV ワクチンを投与された HIV 感染児では、ワクチンに含まれる HPV 型および非ワクチン型に対応するセロンコンバージョンが観察された。HIV に感染した女性では、2 価ワクチンの 3 回投与計画は HIV 非感染女性よりも低い幾何平均抗体価を誘導した。しかし、セロンコンバージョン率は両群で同じであった。2 価ワクチンの 3 回投与計画は、4 ワクチンと同様に HPV-16 に対する免疫原性を有するが、HIV 感染成人では HPV18 型に対する高い幾何平均抗体価とセロンコンバージョン率をもたらす。

HIV に感染した人々の 2 価、4 価、および 9 価ワクチンを用いた 2 回投与計画の使用に関するデータは入手できていない。

* 交差防御：

子宮頸がんの予防に関して、3 つの認可を受けた HPV ワクチンの全てが、世界的に子宮頸がん症例の 71% に関連する HPV16 型および HPV18 型に対して高い予防効果を示す。

HPV ワクチンは、ワクチンに含有していない HPV の型に対していくつかの交差防御をもたらす。臨床試験および導入後の影響評価からのエビデンスに基づくと、2 価および 4 価の HPV ワクチンは HPV16 型および HPV18 型以外の高リスク HPV 型（特に HPV31、33、45 型）に対してある程度の交差防御をもたらす。2 価および 4 価ワクチンが交差防御を与えると報告されている 3 つの HPV31、33、45 型は子宮頸癌症例の 13% に関連している。HPV31、33、45、52 および 58 型は 9 価ワクチンが直接防御するものであり、18% の症例に関連している。HPV31、33 および 45 型に対して交差防御を与える 2 価および 4 価ワクチンと比較するとさらに 5% 高くなっている。

非ワクチン HPV 型に対する交差防御の程度はまだわかっていない。

システマティックレビューでは、HPV16、18 型以外の高リスク HPV 型の感染率におけるワクチン接種前後の変化を評価した。HPV31 型（感染率=0.73[95%CI: 0.58-0.92]）では交差防御のエビデンスがみられたが、HPV33 と 45 型で（感染率=1.04[95%CI: 0.78-1.38] および 0.96[95%CI: 0.75-1.23]）の交差防御のエビデンスはほとんどなかった。

* 防御期間：

3 回投与計画を使用した 4 価ワクチンでは、10 年間のフォローアップ期間中、予防接種を受けた前青年期および青年期において、HPV6、11、16 および 18 型に関連する頸部／生殖器疾患の画期的症例は観察されなかった。2 価ワクチンに関して、HPV16 および HPV18 型に関連する感染および子宮頸部病変に対する 3 回投与計画の免疫原性および有効性はそれぞれ 8.4 年と 9.4 年まで実証されている。9 価ワクチンの場合、感染症および子宮頸部／外陰部／膣病変に対する 3 回投与計画の有効性は、予防接種後 5.6 年まで証明されている。

9～14 歳の女兒における 2 価および 4 価ワクチンの 2 回投与計画後（0、6 ヶ月）に達した抗体レベルは、初めの接種後 5 年までは、女性における 3 回投与計画に匹敵しており、同様の消失動態を示している。一次免疫の数年後に追加投与が必要かどうかはまだわかっていない。2 価ワクチンを用いた初めの 3 回投与計画後 9.4 年までのデータに基づくと、HPV16 または HPV18 型に関連する感染症および CIN1+ 病変に対する効果が経時的に低下するというエビデンスは存在しない。

* ワクチンの安全性：

WHO ワクチン安全性に関する世界諮問委員会（GACVS）は、HPV ワクチンの安全性に関するエビデンスを定期的に見直している。その委員会はアメリカやオーストラリアおよび日本のような国や、いくらかの懸念が生じるが、他の国や会社からも入手可能な認可後の監視データを再調査している。すべての情報源からのデータ、3 種類すべてのワクチンの安全性に関するデータにより、我々は引き続き安心することができる。GACVS は、安全で効果的なワクチン使用の欠如に繋がる、薄弱なエビデンスに基づく政策決定が重大な害をもたらす可能性があることを指摘している。2016 年 1 月に GACVS は HPV ワクチンの使用に関して、得られるエビデンスが安全性への懸念を示していないと結論付けた。

・局所反応：疼痛はワクチン接種後、数時間や数日より、一般的に注射時に現れる。4 価ワクチンのプラセボ対照前臨床試験では、注射部位反応は、疼痛（84%）、紅斑（25%未満）および腫脹（25%）

からなり、疼痛はプラセボ群（生理食塩水だけのプラセボ（49%）とアルミニウムを含むプラセボ（75%）の両方）よりも生じていた。1,000人以上の18～45歳の女性では、4価ワクチンよりも2価ワクチンで局所反応がより頻繁に発生した。注射部位反応には、疼痛（2価が92.9%、4価が71.6%）、発赤（2価が44.3%、4価が25.6%）そして腫脹（2価が36.5%、4価が21.8%）が含まれていた。重篤な疼痛（突然の疼痛または正常な活動を妨げる疼痛）がワクチンの約6%で報告されている。9価ワクチンの場合、ほとんどの副作用は注射部位に関連した疼痛、腫脹および軽度から中等度の紅斑であった。9価ワクチン接種者と4価ワクチン接種者を比較した時、これらの副作用のリスクはわずかに9価ワクチン接種者が高い（90.7%対84.9%）。9～15歳の女児では、注射部位の疼痛、腫脹および紅斑の割合はそれぞれ、89.3%、47.8%および34.1%であった。9～15歳の男児では、注射部位の疼痛（71.5%）、腫脹（26.9%）および紅斑（24.9%）であり、女児に比べ低かった。

・全身反応：4価ワクチンの認可前の臨床試験では、発熱が唯一の副作用として報告され、ワクチン接種者の10%以上で、プラセボ群より頻繁に発生した（それぞれ10.1%と8.4%）。他の軽度の全身副作用が報告されたが、ワクチン接種群とプラセボ群の差異は0.5%未満であった。ワクチン接種に関連する可能性のある軽度の全身副作用には、頭痛、目眩、筋肉痛、関節痛および胃腸症状（嘔気、嘔吐、腹痛）が含まれる。2価ワクチンと4価ワクチンの直接的な比較では、疲労（2価が49.8%[95%CI: 45.5-54.2]、4価が39.8%[95%CI: 35.6-44.1]）や筋肉痛（2価が27.6%[95%CI: 23.8-31.6]、4価が19.6%[95%CI: 16.3-23.3]）を除いて、全身反応は同程度であった。頭痛、発熱、嘔気、疲労などの全身副作用の発生率は、9価ワクチンと4価ワクチンで同様であった（9価ワクチンが55.8%で4価HPVワクチンが54.9%）。

市販後の調査では、全身反応が概して軽度かつ自己限定的であると報告されている。ワクチン接種後の失神は、多くのワクチンと同様に報告されているが、適切な準備をすることでその合併症を最小限に抑えることができる。HPVワクチン投与に関し、ワクチン接種プログラムに影響を与えるクラスタークワクチン接種に対する懸念反応が観察されている。

認可前試験では、ワクチンに起因する副作用は、4価または2価ワクチンのいずれについても認められなかった。9価ワクチンに関しては、ワクチンに起因する重篤な副作用の割合は0.1%未満であった。9価ワクチンと4価ワクチンの比較では、重篤な副作用の発生率はそれぞれ0.4%と0.2%であった。18～45歳の女性における4価および2価ワクチンの安全性に関する認可後の臨床試験では、新たに発症した自己免疫疾患を含む、新たな慢性疾患発症に関するワクチン接種群の間に妥当な差はなかった。症例報告によると、自己免疫疾患を含むワクチン接種後に新たに発症する慢性的な症状が特定されているが、認可後の安全性に関するよく設計された集団ベースの調査においては、HPVワクチンとそれらの症状に関連は示されなかった。データは、HPVワクチンがギラン・バレー症候群のリスクを増加させないことを保証している。認可後の安全性調査について、2価ワクチンを日常的に4年以上経過した再調査では、ワクチン接種後の免疫媒介性疾患のパターンや傾向は認められず、観察されたBell麻痺の発生およびギラン・バレー症候群の確認は一般集団において予想された範囲内であった。HPVワクチン接種後の複雑性局所疼痛症候群（CRPS）および姿勢起立性頻脈症候群（POTS）に関する懸念が高まっている。両方の疾患を診断することが困難であるにもかかわらず、認可前および認可後の再調査データでは、これらの症候群がHPVワクチンの直接的な影響であるというエビデンスはないと報告している。

9歳未満の小児におけるHPVワクチンの安全性は確立されていない。

・妊娠：妊婦における十分にコントロールされた研究がないため、予防策としてHPVワクチンを用いた接種は妊婦には推奨しない。しかし、妊娠中に誤って予防接種されたこと知らされている妊娠結果を有する女性からの妊娠登録を通じて、いくつかのデータを入手することができる。3種類のHPVワクチンのいずれかを投与された女性の妊娠または胎児発育の結果に関し、安全性への懸念は確認されていない。

妊娠登録からの4価ワクチンの認可後調査データの評価では、いくつかの副作用（重大な先天性異常、胎児死亡および自然流産）に対して、一般集団における背景率と比較したときに、ワクチン接種後のこれらの状態の発生に差はないと推定した。2価ワクチンの認可後の安全性調査を要約した報告では、妊娠中に不注意に予防接種を受けてしまった女性の妊娠の結果は、予防接種を受けていない女性の公表された推定値と類似していた。9価ワクチンを受けた後、有害な結果を被った妊婦の割合は一般集団で報告された範囲内であった。9価ワクチンと4価ワクチンに関し、出生児、出産困難、自然流産および晚期胎児死亡率の割合は同様であった。ワクチン接種前後30日以内に受胎推定日のある妊娠の場合、先天性異常は報告されていない。最近のコホート研究では、妊娠中の4価ワクチン接種と高リスクの有害な妊娠結果の間に有意な関連がないと証明された。

* 他のワクチンとの同時投与：

製造業者によれば、HPVワクチンは不活性ポリオ（IPV、dTpa、dTpa-IPワクチン）の有無に関わらず、ジフテリア（d）、破傷風（T）および無細胞百日咳を含む他の通常のワクチンと同時に投与することができ、いずれのワクチンの成分もいずれかに抗体反応を起こすといった臨床的に関連する干渉はない。

2価HPVワクチンに続く1ヶ月後のdTpa-IPVの組み合わせ投与は、HPVワクチン単独よりも低い抗HPV-16および抗HPV18型の幾何平均抗体価を誘発する傾向があった。この観察によって得られた臨床的意義はわからない。2価のHPVワクチンはA型肝炎（不活性型）+B型肝炎ワクチンと同時に投与することができ、加えてB型肝炎ワクチンを含む2価および4価のHPVワクチンも可能である。抗HBsの幾何平均濃度（GMCs）は共投与で有意に低かったが、この観察の臨床的意義はわからない。B型肝炎ワクチンを含む9価HPVワクチンの共投与に関する製品情報はない。HPVワクチンを別の注射可能なワクチンと同時に投与する場合、ワクチンは常に異なる注射部位で投与する必要がある。

システマティックレビューでは、髄膜炎菌性複合体ワクチンを含む他のワクチンとHPVワクチンを併用投与した場合、免疫応答の非劣性があり、同時投与群で局所および全身副作用を含む反応性の有意な増加はなかった。さらに、髄膜炎菌を含む9価HPVワクチンとdTpaワクチンとの同時投与を分析する研究では、同時投与が一般的に十分に許容され、試験されたワクチンに対する抗体反応を妨げないことがわかった。

インフルエンザ、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹ワクチンなどの他のワクチンとの同時投与は研究されていない。

*費用対効果：

HPVワクチンの費用対効果の評価は、ワクチン価格、運用コスト、HPV有病率、レシピエント1人あたりのワクチン接種数、および癌スクリーニングおよび治療の取込（とくに資源が制約された状況）の影響を強く受けている。国別のエビデンスに基づいた費用対効果分析では、前青年期の女兒への予防接種は費用対効果が高いことが示唆されており、代替の子宮頸癌予防および管理対策が行われる資源が制約された環境下では、限られたカバレッジしか得られない。

さまざまなワクチン接種計画の漸進的な費用対効果の評価もまた、予防期間の仮定によって影響を受ける。区画モデルと個別モデルの2つの動的モデルは、HPVワクチン、HPV感染、性感染症および自然史の影響を評価した。両モデルとも、女性のみ2回投与計画が20年以上の保護期間を有するという仮説的な仮定の下で、3回目の投与を加えることで症例はほとんど防御されないと予測した。しかし、防御期間が10年未満であると仮定すると、3回目の投与の追加的な効果ははるかに大きい。高所得国（HIC）では、10~20年間の防御期間を前提として、3回目の投与を追加することは費用対効果に優れていないと考えている。

10の高所得国（HIC）からの16の独立した伝達動態モデルを用いた総合的な予測を表したシステマティック・メタアナリシスでは、未免疫化の女性および男性に対し、HPV感染および関連疾患において、HPVワクチン接種が実質的な長期的減少をもたらす強力な集団効果を生み出すと示唆している。集団効果は、ワクチン接種率が低くても40%で認められると予測され、HPV16、18、6、11型はHPV16型よりも大きい。低所得国と中所得国（LMIC）の結果は、HICの結果と一致している。2価および4価ワクチンの現在の価格では、たとえ交差防御または集団防御がないと仮定しても、女兒専用ワクチン接種は使用されるワクチンにかかわらず未ワクチン接種と比較して費用対効果が高い。世界的な分析では、ワクチン接種を行った女性や子宮頸癌に対する直接的な影響のみを結果としてもたらし、異なる費用対効果の閾値を使用したとしても、女兒専用ワクチン接種に費用対効果があった。性別不問の予防接種は女兒の予防接種よりも常に費用対効果が低く、この集団のカバレッジが80%以上であれば費用対効果が低いと言えない。女兒のHPVワクチン接種率が約50%を超える場合、性別不問のワクチン接種は女兒専用のワクチン接種と比較して費用対効果はありそうにない。女兒の予防接種率が50%を下回っている場合、男児の予防接種は費用、HPV関連疾患の疫学、およびプログラム上の問題に応じて費用対効果が高い場合もある。

現行のHICとLMICのモデルでは、9価HPVワクチン接種戦略に切り替えることにより、前子宮頸部病変と子宮頸癌をさらに減少させ、非子宮頸部におけるHPVに関連した結果にほとんど影響を与えないことを予測している。しかし重要なことに、子宮頸癌の結果を予防する上での9価ワクチンの増分効果の大きさは、2価または4価ワクチンによって提供される交差防御のレベルおよび期間に関する前提条件に強く依存することになる。HICでは9価ワクチンの費用/投与量が4価ワクチンのそれよりも10~15%大きいと仮定すると、9価ワクチンプログラムへの切り替えはコスト効率が良いか、または費用節減になると予測される。世界的な分析では、2回ワクチン接種を仮定した場合、女兒のみの9価ワクチン接種はLMIC（費用対効果閾値として1×国内総生産を使用）に対して費用対効果があると推定され、2価および4価ワクチンの場合と同じ範囲であった。9価ワクチンは2価ワクチンの最大交差防御の前提のもとで2価ワクチンと比較して費用効果的ではなかった。

HICsとLMICでは、複数の年齢群にワクチン接種を行うと、単一の年齢群のワクチン接種よりも予防接種の効果を達成できる時間が大幅に短くなると予測される。しかし、複数の年齢群におけるワクチン接種の影響は、性的デビューが早い国で減少する可能性がある。世界的な分析では、複数の群の女兒にワクチン接種することは、特に2回投与計画を使用する場合、9~14歳の費用対効果が高い。15歳以上の女兒および女性の年齢群に対する費用対効果は3回投与計画が必要な時により低く、それに比例して

女兒および女性がすでに感染してしまっている。

* WHO の見解：

WHO は、世界的な公衆衛生上の問題として、子宮頸癌やその他の HPV 関連疾患の重要性を認識し、HPV ワクチンを国家予防接種プログラムに含めるべきであるという勧告を繰り返している。すべての HPV に関連する癌の 84% を占める子宮頸癌は HPV 予防接種の優先事項であるべきだ。子宮頸癌の予防は、性行為の開始に先立って、予防接種を行うことで最も効果的となる。3 つすべての認可された HPV ワクチン（2 価ワクチン、4 価ワクチンおよび 9 価ワクチン）は優れた安全性と有効性を有している。

・実行戦略：HPV ワクチンは子宮頸癌や HPV に起因する他の疾患を予防するために、調整された包括的な戦略の一環として導入されるべきである。この戦略には、HPV 感染のリスクを高める行動を減少させる教育、医療従事者の教育、前癌病変および癌のスクリーニング、診断および治療に関する女性への情報が含まれるべきである。この戦略には、質の高いスクリーニングおよび治療サービス、侵襲性癌および緩和ケアの治療へのアクセスの増加も含まれるべきである。HPV ワクチンの導入は、子宮頸癌に関する効果的なスクリーニングプログラムの開発または維持から得られる資金調達を台無しにするべきではない。HPV 予防接種は主要な予防介入であり、既存のワクチンはすべての高リスク HPV 型を防御しないため、ワクチン接種よりも高齢の女性の病気への影響は限定的となる。HPV ワクチン接種の導入を、同じ年齢で実施される他のワクチン接種（例えば、ジフテリアおよび破傷風ワクチン接種）および若者を対象とするプログラム（例えば、学校および青少年保健サービスを通じて）と結びつける機会を求めべきである。しかし、HPV 予防接種の導入は他の関連する介入を同時に実施することができないため延期すべきではない。

WHO はすべての国が HPV 予防接種の全国導入を進めることを勧告している。医療施設、地域社会や学校への活動、キャンペーンなどのさまざまな戦略を組み合わせることで、導入を成功させることができる。各国は (i) 両立しうる納入基盤や低温流通体系の能力、(ii) 安価で費用効果が高く持続可能であり、(iii) 可能な限り高いカバレッジを達成できる方法を使用すべきである。財政上または業務上の制約により、単年度での全国的な予防接種プログラム実施が妨げられる国々において、段階的導入は短期的な代替手段に過ぎない。この場合では、後に子宮頸癌のスクリーニングにアクセスする可能性が低い集団に対する戦略を優先する必要がある。

・第 1 次および第 2 次標的群：子宮頸癌の予防のために、HPV 予防接種のための WHO 推奨の主要標的母集団は、性的に活発になる前の 9~14 歳の女兒である。予防接種戦略では、最初に優先度の高い集団における高いカバレッジに優先順位をつけるべきである。

女兒のワクチン接種率が高い（80%以上）ことは、男児の HPV 感染リスクを低下させる。

二次標的集団のワクチン接種、例えば 15 歳以上の女性または男性の場合は、これが実現可能で、手ごろで費用対効果が高いなら推奨され、主な標的集団の予防接種や効果的な子宮頸癌スクリーニングプログラムからの資源は流用しない。

HPV ワクチン導入時に 9 歳から 18 歳までの女兒を対象とした複数の年齢層の群を対象としたワクチン接種は、直接防御と集団免疫の増加が予想されるため、単一年齢の群のワクチン接種よりも迅速でかつ大きな影響を与える。このアプローチはまた、納入における経済規模に関する機会を提供し、ワクチンの供給が中断された場合でも、プログラムをより回復力のあるものにする可能性がある。女兒における複数の群の予防接種は、特に 2 回投与計画を使用される場合、9~14 歳の年齢で費用効果が高い。ワクチンが初めて導入される場合、9~14 歳の女兒における複数の群では最初のワクチン接種が推奨される。15 歳以上の女兒と女性の年齢別での群別費用対効果では、費用効果がある可能性は低い。なぜなら予防接種には 3 回投与計画が必要であり、性的に活発な女性の割合は年齢層が高い群でより大きくなるからである。

・HPV ワクチンの選択：現在のエビデンスによれば、公衆衛生の観点から 2 価、4 価および 9 価ワクチンは HPV16、18 型によって主に引き起こされる子宮頸癌の予防に関し同等の免疫原性、有効性を示す。HPV 関連の公衆衛生問題（子宮頸癌、その他の HPV 関連癌、または肛門性器疣贅）やワクチンが承認された集団を含む、地域的に関連性のあるデータの評価および多くの要因に基づいて、HPV ワクチンの選択がなされるべきである。意思決定者は価格やプログラム上の考慮点など独自の製品特性も考慮する必要がある。

・ワクチン接種スケジュール：現在のエビデンスによれば、9~14 歳の第 1 回目と第 2 回目の投与の間に十分な間隔をおいた 2 回投与計画が推奨される。また、この計画にはコスト削減とプログラムの利点があり、高いカバレッジを促進する可能性がある。

HPV ワクチンに関し、15 歳までに最初の投与を受ける人には、6 ヶ月の間隔をあけた 2 回投与計画が推奨される。2 回目の投与の時点で 15 歳以上の者は 2 回目の投与で十分事足りる。

最も推奨される投与間隔はない。しかし、計画を速やかに完了させ、性行為を開始する前に 12~15 ヶ月以内の間隔を推奨する。投与間隔が 5 ヶ月未満の場合は、最初の投与から少なくとも 6 ヶ月後に 3

回目の投与を行うべきである。

免疫不全および／または HIV 感染が確認された 15 歳未満の患者を含む（彼らが抗レトロウイルス療法を受けているかどうかに関わらず）、15 歳以上のすべての予防接種に 3 回のスケジュール（0、1～2、6 ヶ月）を使用すべきである。HPV 予防接種の前に HPV 感染または HIV 感染をスクリーニングする必要はない。

・他のワクチンとの同時投与：HPV ワクチンは、別々のシリンジおよび異なる注射部位を用いて、他の不活化および生ワクチンと同時に投与することができる。破傷風-ジフテリアワクチンの追加投与と HPV ワクチン接種の同時投与は、プログラム上の理由を考慮すべきである。

・HPV ワクチンの交換可能な使用：取り替えて同じように使用しようとする場合、3 種類の HPV ワクチンの安全性、免疫原性または有効性に関するデータは限られている。これらのワクチンは異なる特性、成分および適応を有し、1 つまたは複数のワクチンが使用されている状況では、すべての投与に関し、同じワクチンを投与するように努めなければならない。しかし、以前の投与に使用されたワクチンが不明または入手できない場合は、HPV ワクチンのいずれかを投与して推奨された計画を終えることが可能である。

・安全性：HPV ワクチン接種後の副作用は一般に重大ではなく短期間である。このワクチンは免疫不全および／または HIV 感染した人に使用することができる。妊娠中の HPV ワクチン接種の安全性に関するデータは限られているため、妊婦の HPV ワクチン接種は避けるべきである。若年女性がワクチン接種を開始した後に妊娠した場合、残りの用量は妊娠が終了するまで遅らせるべきである。妊娠中に誤って予防接種を行った場合、妊娠の終了を指示しない。母乳育児は HPV 予防接種の禁忌ではない。授乳中の女性に対する HPV ワクチン投与後では、母親またはその乳児に対するワクチンに関連する副作用のリスクは高くない。

HPV ワクチンは、以前の HPV ワクチン接種後、あるいはワクチンの成分に対して重度のアレルギー反応を経験した人には与えるべきではない。

・旅行者とヘルスケアワーカー：旅行者とヘルスケアワーカーは HPV 感染する特別なリスクにさらされないため、一般集団へのワクチン推奨に従う。

・モニタリング：性活動が活発な若年女性の HPV 遺伝子型によって感染の流行をモニターすることは、ワクチン有効性の早期指標を提供することができるが、少なくとも 5～10 年間に及ぶかなりの資源投入を必要とするため、すべての国では推奨できない。しかし、新しいワクチン導入後の安全性をモニターするために、国は包括的な癌登録あるいは子宮頸癌登録の申請の確立、改善、報告を考慮する必要がある。HPV ワクチンプログラムおよび子宮頸癌スクリーニングの影響を測定するためには、集団ベースの癌登録が必要である。

HPV ワクチンの安全性をモニターするための調査が実施されるべきである。重篤な有害事象の迅速かつ厳密な調査は、予防接種プログラムの確実性を維持する役割も果たす。

・研究の優先事項：2、3 回投与計画による長期の臨床効果と予防効果のさらなるデータが必要である。健康な若年女性や特別な集団（例えば、HIV 感染者、栄養失調の若者、風土病マラリア感染に曝されている人々）が属する低所得国における研究は、これらの集団におけるワクチンの影響に関する追加のエビデンスを提供する。1 回投与計画の有効性と費用対効果、および 9 歳未満の小児への HPV ワクチンの投与の免疫原性および安全性についてのさらなるエビデンスが必要とされる。

（小野紘平、池治拓也、藤野英己、グライナー智恵子）