

HPVワクチンのキャッチアップ接種※に関する 有効性・安全性のエビデンスについて

※HPVワクチンの積極的な勧奨の差し控えにより接種機会を逃した方への対応

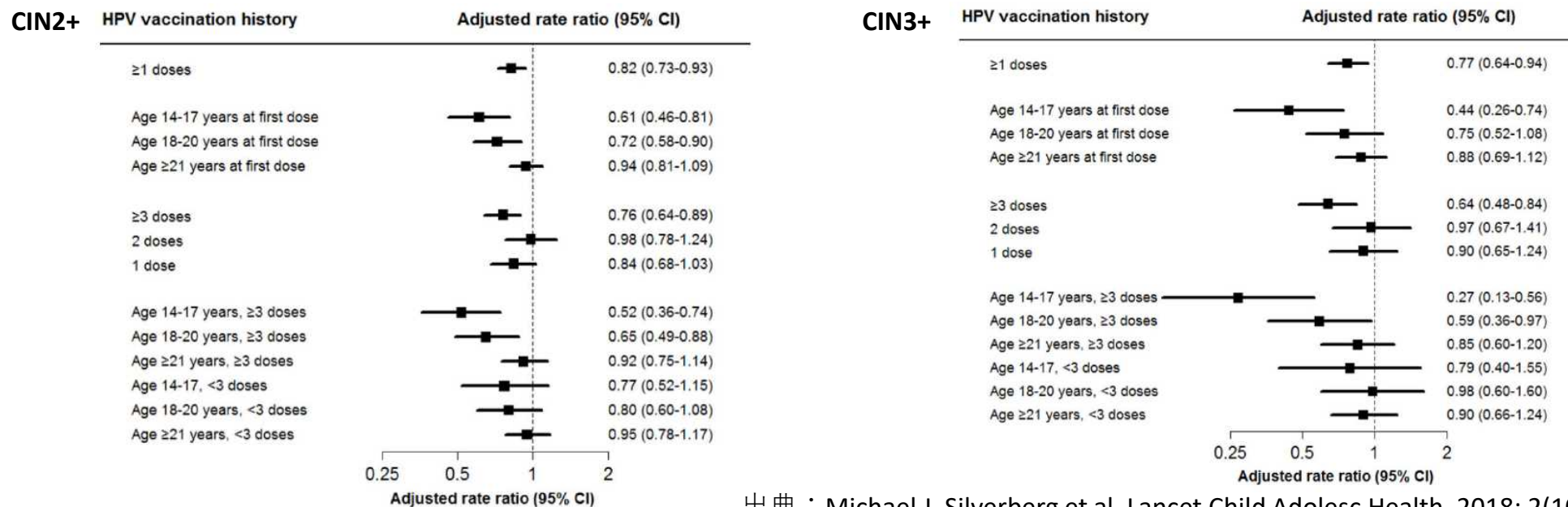
1. HPVワクチンのキャッチアップ接種に関する 有効性のエビデンスについて

2. HPVワクチンのキャッチアップ接種に関する 安全性のエビデンスについて

26歳までの女性におけるCIN2+, CIN3+に対する4価HPVワクチンの有効性 (米国、症例対照研究)

- 米国では、13歳から26歳までに初回接種が行われたHPVワクチン接種がキャッチアップ接種と定義づけられている。初回接種年齢、接種回数によるCIN2+とCIN3+の病変のリスクを評価するため、カリフォルニア州における大規模なデータベースを利用して症例対照研究が行われた。
- 4価ワクチン導入の2006年に26歳以下であった女性が対象となり、4,357例のCIN2+症例群と、年齢等を考慮してマッチングされた217,773例の対照群についての解析が行われた。
- 1回以上の接種でCIN2+ (RR; 0.82, 95%CI: 0.73-0.93)、CIN3+ (RR; 0.77, 95%CI: 0.64-0.94) の双方に予防効果を認めた。
- **3回の接種群において初回接種が14-17歳 (調整後RR; CIN2+で0.52, 95%CI: 0.36-0.74, CIN3+で0.27, 95%CI: 0.13-0.56) で高い有効性、初回接種が18-20歳 (調整後RR; CIN2+で0.65, 95%CI: 0.49-0.88, CIN3+で0.59, 95%CI: 0.36-0.97) でも有効性を認めた一方、21歳以上で初回接種した群では有意な効果は見られなかった。**

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

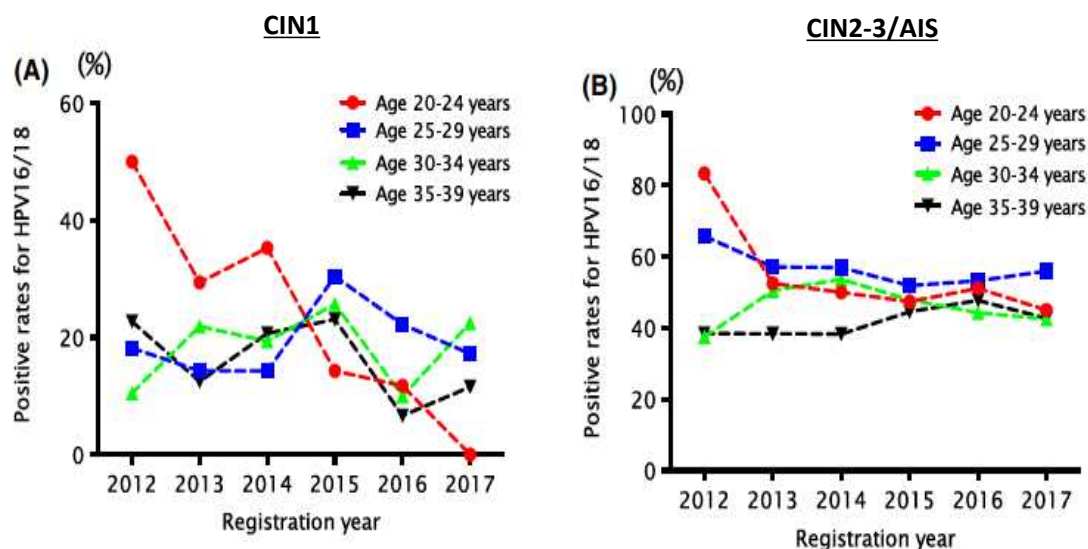


日本のHPVワクチン接種事業開始以降の 高度子宮頸部病変におけるHPV 16/18型の陽性率

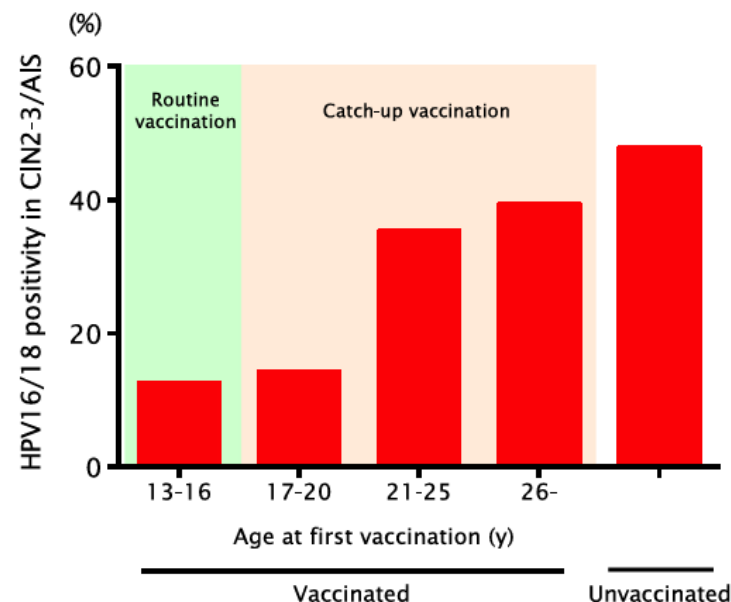
- 日本のHPVワクチン接種事業開始以降の子宮頸部病変におけるHPV型の変化を調査するために、2012年から2017年まで、21の医療施設で新たに子宮頸部病変（CIN1-3, AIS, ICC（※））と診断された16歳から39歳の女性7,709名を対象として、長期の追跡調査を行った。
- CIN1及びCIN2-3/AISにおけるHPVウイルス型について、25歳未満においてはワクチン型HPV（16/18型）の経時的な減少傾向を認めた（ $P < 0.0001$ ）が、26歳以上では同様の傾向は認められなかった。
- **20歳以下での初回接種群ではCIN2-3/AIS陽性例におけるHPV16/18型の陽性率が有意に低下していた（ $p=0.02$ ）。一方で、21歳以上での初回接種群では、有意差は認めなかった（ $p=0.18$ ）。**

※ CIN：子宮頸部異形成 軽度（CIN1）、中等度（CIN2）、高度（CIN3）に分類
AIS：上皮内腺癌、ICC：浸潤性子宮頸がん

各病変におけるHPV 16/18型の保有率の経年変化



各年齢層における、CIN2-3/AIS患者のHPV16/18型保有率



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12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、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を抽出し、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歳になる前に初回のHPVワクチンを接種しており、観察期間中、17-19歳での初回接種は20,063名（2.3%）、20-30歳での初回接種は167,607名（19.3%）であった。
- 接種群における子宮頸がんの罹患率比は接種時の年齢が16歳以下で0.14（95%CI: 0.04-0.53）、17-19歳で0.32（95%CI: 0.08-1.28）であった。一方で、20歳以上では1.19（95%CI: 0.80-1.79）であった。
- **19歳以下の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たが、16歳以下の接種でより高い有効性が認められ、若年での接種の重要性が示された。**

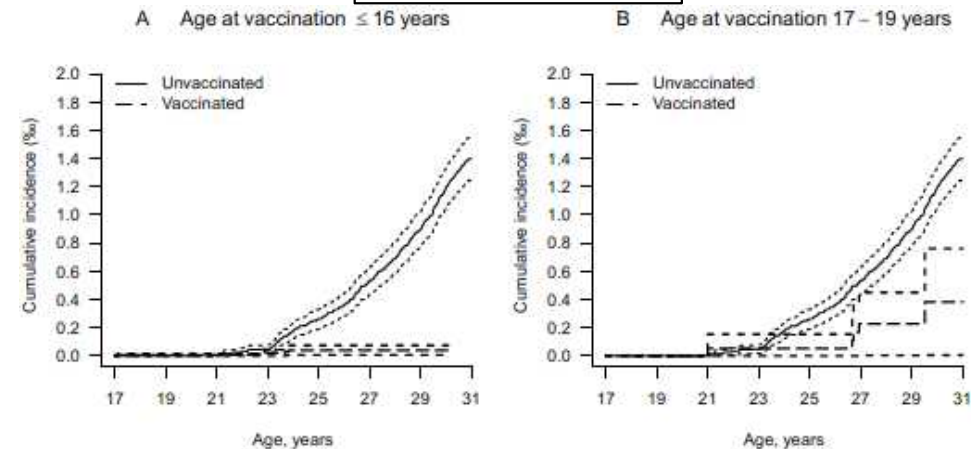
HPV接種の有無で比較した子宮頸がんの罹患率比

Vaccination status	Person-years	Events	Age-adjusted IRR (95% CI)	Adjusted ^a IRR (95% CI)	Adjusted ^b IRR (95% CI)
Unvaccinated	2,884,778	325	1	1	1
Vaccinated, age ≤16 y	1,643,967	6	0.13 (0.04–0.40)	0.13 (0.04–0.41)	0.14 (0.04–0.53)
Vaccinated, age 17–19 y	174,679	5	0.29 (0.08–1.01)	0.31 (0.09–1.07)	0.32 (0.08–1.28)
Vaccinated, age 20–30 y	841,231	168	1.15 (0.88–1.50)	1.14 (0.87–1.49)	1.19 (0.80–1.79)

^a Adjusted for attained age and maximum educational level of own, mother or father

^b 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



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（約167万人）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例であったのに対し、非接種群（約114.5万人）では10万人あたり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。
- **16歳以下で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）、19歳以下で接種した群では0.36（95%CI: 0.18-0.61）であった。**

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.

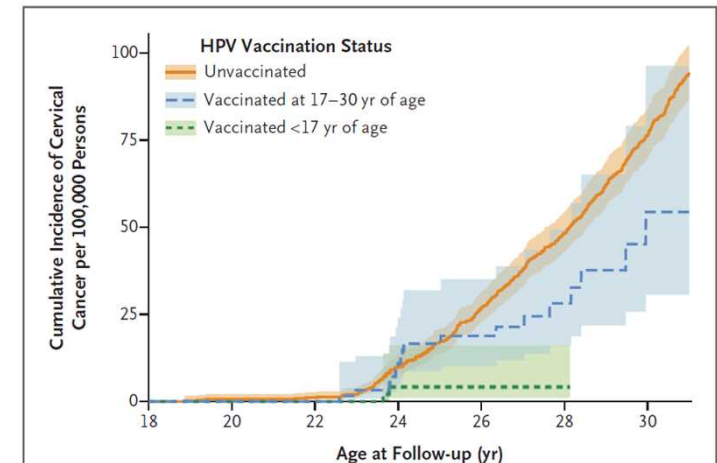


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

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.

子宮頸がんとCIN3に対する2価HPVワクチンの有効性（英国）

- 英国では、2008年の2価HPVワクチンの導入から10年以上が経過している。2価ワクチンの有効性を調査するため、大規模ながん登録データを使用し、ワクチン接種群（12-13歳の定期接種群、14-16歳及び16-18歳の2つのキャッチアップ接種群の3群：合計1370万人年）と参照群（ワクチン導入前の4つの非接種群）で子宮頸がん及びCIN3病変の発生率の比較を行った。
- 接種時の年齢毎の子宮頸がん発生率の減少率は、16-18歳接種群で34%（95%CI: 25-41%）、14-16歳接種群で62%（95%CI: 52-71%）、12-13歳接種群で87%（95%CI: 72-94%）であった。CIN3発生率の減少率は、16-18歳接種群で39%（95%CI: 36-41%）、14-16歳接種群で75%（95%CI: 72-77%）、12-13歳接種群で97%（95%CI: 96-98%）であった。
- 英国では、2019年6月末の時点で、ワクチンの接種によって、448例の子宮頸がん及び17,235例のCIN3の発生が減少したと推定された。
- **HPVワクチン接種プログラムの導入は、英国の子宮頸がん発生の減少に大きく寄与した。**

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

出生コホートの分類（1～7群）の概要

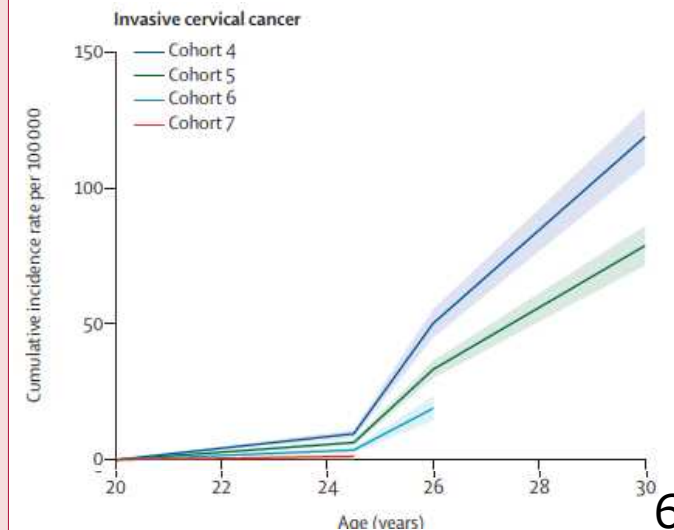
Birth cohort	Date of birth						
	1	2	3	4	5	6	7
Age at first invitation to screening (years)	20	20 or 25	25	24.5	24.5	24.5	24.5
Offer of HPV vaccination	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes
School years					12-13	10-11	8
Age (years)					16-18	14-16	12-13
Coverage*							
At least 1 dose					60.5%	80.1%	88.7%
3 doses					44.8%	73.2%	84.9%

*Vaccine coverages include (when data are available) mop-up vaccinations (ie, when females are vaccinated in a later year than the one in which they were first offered vaccination).

各出生コホートにおける子宮頸がんの発生率比

Unvaccinated cohorts	子宮頸がん	CIN3
Cohort 1: invited from age 20-0 years and no vaccine	0.99 (0.89-1.10)	0.97 (0.94-1.01)
Cohort 2: invited from age 20-0 years or 25 years and no vaccine	1.08 (0.96-1.22)	1.03 (0.99-1.06)
Cohort 3: invited from age 25-0 years and no vaccine	1.04 (0.93-1.15)	1.01 (0.98-1.05)
Cohort 4: invited from age 24-5 years and no vaccine (reference category)	1.00	1.00
Vaccinated cohorts		
Cohort 5: invited from age 24-5 years and offered vaccine in school years 12-13	0.66 (0.59-0.75)	0.61 (0.59-0.64)
Cohort 6: invited from age 24-5 years and offered vaccine in school years 10-11	0.38 (0.29-0.48)	0.25 (0.23-0.28)
Cohort 7: not invited before age 24-5 years and offered vaccine in school year 8	0.13 (0.06-0.28)	0.03 (0.02-0.04)

子宮頸がんの累積発生率



15歳から25歳の女性におけるCIN3+に対する2価HPVワクチンの有効性と安全性 (RCT)

- 15歳から25歳の女性におけるHPVワクチンの有効性、安全性を評価するために、健康な女性（欧米、アジアなど計14カ国）を対象としたランダム化比較試験（4年間のフォローアップ）。
- 全対象者（TVC: Total Vaccine Cohort 18,644名、うちワクチン接種群 9,319名）及びこのうちのHPV未感染群（TVC-naive 11,644名、うちワクチン接種群 5,824名）におけるCIN3+/AISに対する有効性が主要評価項目とされ、安全性の評価も行われた。
- HPV16/18関連のCIN3+に対するワクチンの有効性については、TVC-naiveでは全ての年齢層において100%（95%CI: 85.5-100）であった一方、TVCでは接種時の年齢が15-17歳群（80.5%, 95%CI: 55.6-92.7）から年齢が上がるにつれて低下する傾向（※）が見られた。
- 若年でのワクチン接種の重要性が示された一方、25歳以下のHPV未感染者では年齢に係わらずCIN3+に対して高い有効性が示された。重篤な有害事象の発生頻度について、ワクチン接種群とコントロール群で差は認めなかった。

（※）18-20歳群のCIN3+に対するワクチン有効性：56.3%, 95%CI 13.6%-79.1%
21-25歳群のCIN3+に対するワクチン有効性：-10.1%, 95%CI -90.5%-36.1%

	Vaccine			Control			Efficacy (95% CI)	
	N	Cases	Rate	N	Cases	Rate		
TVC-naive								
CIN1+								
All	5466	5	0.02	5452	141	0.69	96.5%	(91.6 to 98.9)
15-17 years	1997	2	0.03	2022	79	1.01	97.4%	(90.5 to 99.7)
18-25 years	3459	3	0.02	3425	62	0.49	95.3%	(85.5 to 99.1)
18-20 years	1096	0	0.00	1144	35	0.83	100%	(88.6 to 100)
21-25 years	2363	3	0.03	2281	27	0.32	89.4%	(65.5 to 97.9)
CIN2+								
All	5466	1	0.00	5452	97	0.47	99.0%	(94.2 to 100)
15-17 years	1997	1	0.01	2022	53	0.68	98.1%	(88.9 to 100)
18-25 years	3459	0	0.00	3425	44	0.35	100%	(91.4 to 100)
18-20 years	1096	0	0.00	1144	27	0.64	100%	(85.0 to 100)
21-25 years	2363	0	0.00	2281	17	0.20	100%	(76.8 to 100)
CIN3+								
All	5466	0	0.00	5452	27	0.13	100%	(85.5 to 100)
15-17 years	1997	0	0.00	2022	14	0.18	100%	(69.4 to 100)
18-25 years	3459	0	0.00	3425	13	0.10	100%	(67.8 to 100)
18-20 years	1096	0	0.00	1144	8	0.19	100%	(39.5 to 100)
21-25 years	2363	0	0.00	2281	5	0.06	100%	(-4.6 to 100)
AIS								
All	5466	0	0.00	5452	6	0.03	100%	(15.5 to 100)

TVC								
CIN1+								
All	8694	121	0.37	8708	324	1.01	62.9%	(54.1 to 70.1)
15-17 years	2882	31	0.28	2892	155	1.47	80.1%	(70.6 to 80.7)
18-25 years	5800	90	0.42	5806	169	0.80	47.0%	(31.2 to 59.4)
18-20 years	1871	32	0.47	1908	83	1.21	61.3%	(41.1 to 75.1)
21-25 years	3929	58	0.40	3898	86	0.60	33.2%	(5.7 to 53.0)
CIN2+								
All	8694	90	0.28	8708	228	0.71	60.7%	(49.6 to 69.5)
15-17 years	2882	21	0.19	2892	100	0.90	79.1%	(66.2 to 87.6)
18-25 years	5800	69	0.32	5806	128	0.60	46.3%	(27.5 to 60.5)
18-20 years	1871	23	0.34	1908	66	0.96	65.0%	(43.0 to 79.2)
21-25 years	3929	46	0.32	3898	62	0.43	26.4%	(-9.6 to 50.9)
CIN3+								
All	8694	51	0.16	8708	94	0.29	45.7%	(22.9 to 62.2)
15-17 years	2882	7	0.06	2892	36	0.32	80.5%	(55.6 to 92.7)
18-25 years	5800	44	0.21	5806	58	0.27	24.2%	(-14.1 to 50.0)
18-20 years	1871	13	0.19	1908	30	0.43	56.3%	(13.6 to 79.1)
21-25 years	3929	31	0.21	3898	28	0.20	-10.1%	(-90.5 to 36.1)
AIS								
All	8694	3	0.01	8708	10	0.03	70.0%	(-16.6 to 94.7)

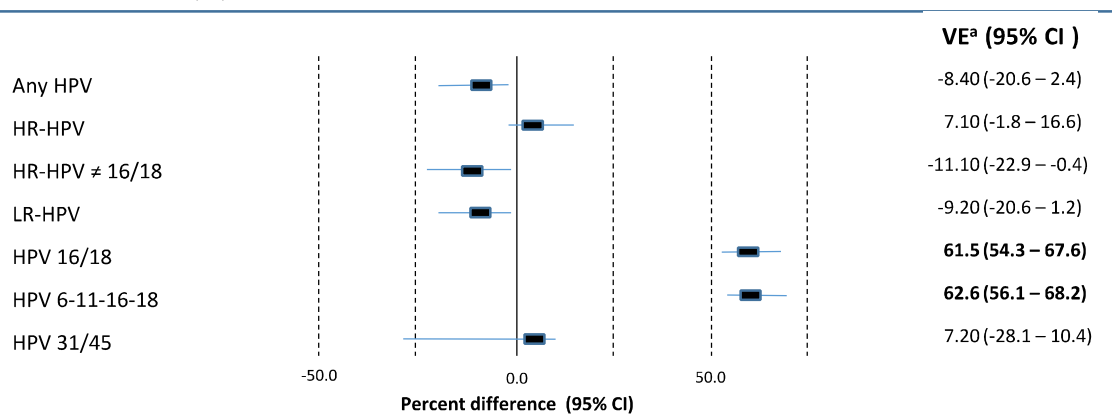
※ CIN：子宮頸部異形成
軽度（CIN1）
中等度（CIN2）
高度（CIN3）に分類
AIS：上皮内腺癌

出典：Matti Letinen et al.
Lancet Oncol 2012;13:89-99.

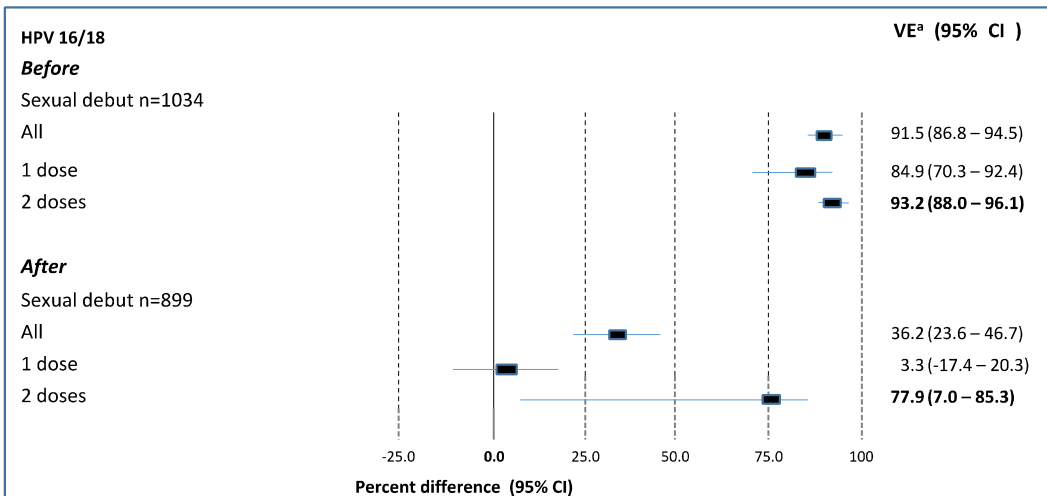
14歳から17歳の女性におけるHPV感染に対する4価HPVワクチンの有効性 (コロンビア、横断的研究)

- コロンビアでは、2012年から9歳から14歳の女子を対象にHPVワクチンの公費接種が開始され、キャッチアップ接種は17歳までが対象となっている。
- キャッチアップ接種世代のHPVワクチン接種の影響を調査するため、コロンビアの地方都市において、4価HPVワクチン導入から5年後にワクチン接種者（1,986人）と非接種者（1,287人）におけるHPV感染率の比較を行なった横断的研究。
- ワクチン接種群においてHPV 16/18型の感染率は有意に低く（6.5% vs 15.4%; $p < 0.001$ ）、感染に対するワクチン有効性は61.5%（95%CI: 54.3-67.6）であった。性交経験前にワクチンを接種した群での有効率（91.5%, 95%CI: 86.8-94.5）は経験後の接種群（36.2%, 95%CI: 23.6-46.7）より有意に高かった。
- **HPV 16/18型への感染について、性交経験前の接種では経験後の接種よりも高い有効性が示された。**

Vaccine effectiveness (VE)



Vaccine effectiveness (VE)



26歳以上の女性におけるCIN1+に対する2価HPVワクチンの有効性 (RCT)

- 26歳以上の女性におけるHPVワクチンの有効性、安全性、免疫原性を評価するために、アジア太平洋、欧州、北米、ラテンアメリカの12カ国の健康な女性を対象としたランダム化比較試験（ワクチン群 vs コントロール群）の7年間のフォローアップが実施された。一次評価項目として、HPV16/18型への持続感染又はCIN1+の病変に対するワクチン有効性が設定された。
- 対象者は2006年2月から2014年1月まで登録され、有効性の評価には4,407名の女性を対象（ワクチン群 2,209名、コントロール群 2,198名）となった。年齢層では、26歳から35歳が全体の43.9%、36歳から45歳が45.1%、46歳以上が11.0%を占めていた。全体の15%でHPVの既感染又は関連疾患への罹患を認めた。
- 接種から84ヶ月の時点で、ワクチン接種者における、HPV 16/18型の持続感染（6ヶ月間）又はCIN1+病変に対するワクチン有効性は90.5%（96.2%CI: 78.6-96.5）であった。

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

	Vaccine				Control				Efficacy (% CI*)	Number of cases prevented per 100 000 woman-years (CI*)
	n	Cases	Woman-years	Rate	n	Cases	Woman-years	Rate		
According-to-protocol cohort for efficacy										
Combined endpoint (6-month persistent infection or CIN1+)										
Month 84	1852	7	10 474	0.07	1818	71	10 100	0.70	90.5% (78.6 to 96.5)	636 (471 to 836)
Month 48	1898	7	6344	0.11	1854	36	6157	0.58	81.1% (52.1 to 94.0)	474 (252 to 751)
6-month persistent infection										
Month 84	1815	6	10 453	0.06	1786	67	10 085	0.66	91.4% (79.4 to 97.1)	607 (447 to 802)
Month 48	1859	6	6317	0.09	1822	34	6135	0.55	82.9% (53.8 to 95.1)	459 (245 to 730)
ASC-US+										
Month 84	1852	3	10 399	0.03	1818	47	10 077	0.47	93.8% (79.9 to 98.9)	438 (308 to 604)
Month 48	1898	2	6289	0.03	1854	31	6117	0.51	93.7% (71.5 to 99.5)	475 (291 to 731)
LSIL										
Month 84	1852	1	10 405	0.01	1818	27	10 132	0.27	96.4% (76.7 to 99.9)	257 (165 to 387)
Month 48	1898	1	6290	0.02	1854	18	6129	0.29	94.6% (59.1 to 99.9)	278 (142 to 484)
HSIL										
Month 84	1852	0	10 410	0.00	1818	1	10 212	0.01	100% (-49.65 to 100)	10 (-32 to 60)
Month 48	1898	0	6294	0.00	1854	0	6156	0.00	..	0 (-82 to 84)
CIN1+										
Month 84	1852	2	10 409	0.02	1818	12	10 187	0.12	83.7% (21.9 to 98.5)	99 (28 to 195)
Month 48	1898	1	6298	0.02	1854	7	6152	0.11	86.1% (-35.4 to 99.9)	98 (-8 to 248)
CIN2+										
Month 84	1852	1	10 414	0.01	1818	6	10 199	0.06	83.7 (-46.5 to 99.7)	49 (-6 to 125)
Month 48	1898	0	6300	0.00	1854	4	6156	0.06	100% (-100.7 to 100)	65 (-17 to 192)

(Table 2 continues on next page)

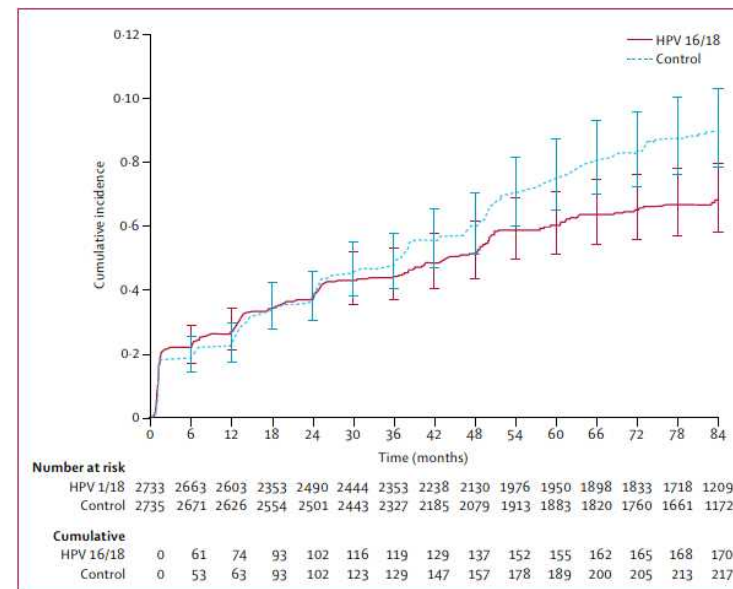


Figure 2: Cumulative incidence of CIN1+ irrespective of HPV DNA in women who received the HPV 16/18 vaccine versus control (total vaccinated cohort)

1. HPVワクチンのキャッチアップ接種に関する
有効性のエビデンスについて

**2. HPVワクチンのキャッチアップ接種に関する
安全性のエビデンスについて**

26歳以上の女性における2価HPVワクチンの安全性 (RCT)

- HPVワクチンの有効性、安全性、免疫原性を評価するために、26歳以上の健康な女性（アジア太平洋、欧州、北米、ラテンアメリカの12カ国）を対象としたランダム化比較試験（ワクチン群 vs コントロール群）の平均40.3ヶ月間のフォローアップが実施された。
- 主たる有効性の解析対象者（According-to-protocol cohort for efficacy）として、2006年2月から2010年12月までに4,505名（ワクチン群 2,264名、コントロール群 2,241名）の女性が登録された。年齢層では、26歳から35歳が全体の44%、36歳から45歳が45%、46歳以上が11%を占めていた。
- 解析対象者において、HPV 16/18の持続感染（6ヶ月間）又はCIN1+ 病変に対するワクチン有効性は81.1%（97.7%CI: 52.1-94.0）であった。
- 安全性について、非接種群と比較して、重篤な副反応、新規に発生した慢性疾患や自己免疫疾患の発症割合に差は認められなかった。 ※CIN：子宮頸部異形成 軽度（CIN1）、中等度（CIN2）、高度（CIN3）に分類

	Vaccine group*			Control group			Efficacy (97-7% CI)	Number cases prevented per 100 000 woman-years (97-7% CI)
	n	Cases	Rate	n	Cases	Rate		
According-to-protocol cohort for efficacy								
Combined primary endpoint (6-month persistent infection or CIN1+)								
All	1898	7	0.11	1854	36	0.58	81.1% (52.1 to 94.0)	474 (252 to 751)
26-35 years	857	4	0.14	819	23	0.86	83.5% (45.0 to 96.8)	720 (320 to 1247)
36-45 years	827	3	0.11	822	13	0.47	77.2% (2.8 to 96.9)	364 (44 to 779)
≥46 years	214	0	0.00	213	0	0.00	..	0 (-705 to 706)
6-month persistent infection								
All	1859	6	0.09	1822	34	0.55	82.9% (53.8 to 95.1)	459 (245 to 730)
26-35 years	834	3	0.11	800	22	0.83	87.1% (50.4 to 98.2)	721 (341 to 1239)
36-45 years	816	3	0.11	809	12	0.44	75.4% (-7.5 to 96.7)	329 (14 to 734)
≥46 years	209	0	0.00	213	0	0.00	..	0 (-708 to 706)
CIN1+								
All	1898	1	0.02	1854	7	0.11	86.1% (-35.4 to 99.9)	98 (-8 to 248)
CIN2+								
All	1898	0	0.00	1854	4	0.06	100% (-100.7 to 100.0)	65 (-17 to 192)
ASC-US+								
All	1898	2	0.03	1854	31	0.51	93.7% (71.5 to 99.5)	475 (291 to 731)
HSIL	1898	0	0.00	1854	0	0.00	..	0 (-82 to 84)
LSIL	1898	1	0.02	1854	18	0.29	94.6% (59.1 to 99.9)	278 (142 to 484)

	Vaccine group (n=2881)	Placebo group (n=2871)
Safety outcomes		
Solicited injection-site symptoms*† during 7-day post-vaccination period		
All	2443 (85%)	1910 (67%)
Grade 3‡	394 (14%)	88 (3%)
General solicited symptoms† during 7-day post-vaccination period		
All	1878 (65%)	1659 (58%)
Related to vaccine	1181 (41%)	1025 (36%)
Grade 3‡	217 (8%)	169 (6%)
Unsolicited symptoms during 30-day post-vaccination period		
All	1154 (40%)	1164 (41%)
Related to vaccine	246 (9%)	192 (7%)
Grade 3§	207 (7%)	184 (6%)
Serious adverse events¶		
All	285 (10%)	267 (9%)
Related to vaccine	5 (<1%)	8 (<1%)
Medically significant conditions	1169 (41%)	1136 (40%)
New-onset chronic diseases**	142 (5%)	162 (6%)
New-onset autoimmune diseases**	6 (<1%)	7 (<1%)
Deaths††	14 (<1%)	3 (<1%)

出典：S Rachel Skinner et al. Lancet 2014;384:2213-27.

18歳から26歳の女性における4価HPVワクチンの有効性と安全性（日本、RCT）

- 18歳から26歳の女性におけるHPVワクチンの有効性、安全性を評価するための、健康な日本人女性を対象としたランダム化比較試験（ワクチン群 vs コントロール群：平均30ヶ月間のフォローアップ）
- 1,021名の女性を対象（ワクチン群 509名、コントロール群 512名）となった。
- ワクチン接種群はコントロール群と比較して、ワクチン型HPV（6/11/16/18）の持続感染とそれらと関連する性器病変（CIN1, CIN2）の罹患率が低かった（ワクチン有効性；87.6%, 95%CI: 59.2-97.6, P < 0.001）。ワクチン関連の重篤な有害事象は認められなかった。
- 18歳から26歳までの日本人女性における4価HPVワクチン接種について、ワクチン型HPVの感染とCIN1, CIN2についての有効性が示され、安全性についても高い忍容性（※）が示された。

（※）医薬品の副作用等が許容できる程度

Table 4. Summary of clinical adverse experience (days 1–15 following any vaccination) (safety analysis population)

Types of adverse experience	Vaccine (N = 480)		Placebo (N = 468)	
	n	%	n	%
No adverse experience	47	9.8	75	16.0
One or more adverse experiences	433	90.2	393	84.0
Injection-site adverse experiences	409	85.2	338	72.2
Systemic adverse experiences	212	44.2	211	45.1
Vaccine-related adverse experiences	417	86.9	347	74.1
Vaccine-related injection-site adverse experiences	408	85.0	338	72.2
Vaccine-related systemic adverse experiences	66	13.8	53	11.3
Serious adverse experiences	3	0.6	1	0.2
Serious vaccine-related adverse experiences	0	0.0	0	0.0
Died	0	0.0	0	0.0

Vaccine-related adverse experiences are adverse experiences determined by the investigator to be possibly, probably or definitely drug related.

Table 2. Efficacy of quadrivalent vaccine against persistent infection or disease associated with HPV 6, 11, 16 or 18 in the per-protocol population†

Types of persistent infection and genital disease	Vaccine				Placebo				Efficacy estimate (%)§	95% CI	P-value*
	n	No. cases	Person-years at risk	Incidence rate (/100 person-years at risk)	n	No. cases	Person-years at risk	Incidence rate (/100 person-years at risk)			
HPV 6-, 11-, 16- or 18-related	419	3‡	776.4	0.4	422	24	769.1	3.1	87.6	59.2–97.6	<0.001
HPV 6- or 11-related	400	2	743.0	0.3	376	7	698.5	1.0	73.1	–41.1–97.3	0.0756
HPV 6 related	400	2	743.0	0.3	376	7	698.5	1.0	73.1	–41.1–97.3	0.0756
HPV 11 related	400	0	746.0	0.0	376	0	704.0	0.0	NA	NA	NA
HPV 16- or 18-related	415	1	771.9	0.1	417	18	763.8	2.4	94.5	65.2–99.9	<0.001
HPV 16 related	371	0	689.5	0.0	378	11	698.0	1.6	100.0	59.7–100.0	<0.001
HPV 18 related	403	1	750.5	0.1	396	7	734.9	1.0	86.0	–8.9–99.7	0.0329

*P-value for one-sided test. †The per-protocol population included all subjects who were not general protocol violators, received all three vaccinations within 1 year and were seronegative at day 1 and PCR negative day 1 through month 7 for the relevant HPV types. ‡Three events were observed in the vaccine group. Two were HPV 6-related persistent infection and one was HPV 18-related persistent infection. No disease case was observed in the vaccine group. §Observed efficacy was defined as the percentage reduction in risk of the given event in vaccine group relative to the placebo group. CI, confidence interval; HPV, human papillomavirus; n, number of subjects evaluable (i.e. number of subjects in the given population who also had at least one follow-up visit).

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