

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

HPV ワクチンの安全性・有効性に関する抄訳集の作成

研究分担者	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究分担者	原 めぐみ	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究分担者	齋藤 智也	国立保健医療科学院健康危機管理研究部
研究分担者	中島 啓	亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	磯部 充久	さいたま市健康科学研究センター保健科学課代謝免疫係
研究協力者	井手悠一郎	聖マリア学院大学看護学部
研究協力者	出口 昌昭	市立岸和田市民病院産婦人科
研究協力者	加瀬 哲男	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	近藤 亨子	大阪市立大学医学部附属病院運営本部
研究協力者	村端真由美	三重大学医学部看護学科
研究協力者	伊藤 一弥	保健医療経営大学・医療法人相生会臨床疫学研究センター
研究協力者	麦谷 歩	医療法人相生会墨田病院
研究協力者	神谷 元	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者	福住 宗久	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者	土橋 酉紀	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者	八幡裕一郎	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者	星 淑玲	筑波大学医学医療系保健医療政策学・医療経済学
共同研究者	田中 孝明	川崎医科大学附属川崎病院小児科
共同研究者	田中 敏博	JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科
共同研究者	武知茉莉亜	株式会社電通パブリックリレーションズ
共同研究者	松浦 知香	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	松本 一寛	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	吹田安佐詠	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	迎 恵美子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	東 泰司	大阪市立大学医学部
共同研究者	田畑 治希	大阪市立大学医学部

研究要旨

HPV ワクチンが日本で定期接種化された後、ワクチン接種後の有害事象として報告された持続的な疼痛をはじめとする多様な症状（当初は複合性局所疼痛症候群等の病名で報告）が社会的な問題となり、2013年6月に積極的勧奨が差し控えられた。これに伴い、日本における現在の HPV ワクチン接種率は1%未満となっている。そこで、HPV ワクチンの有用性を検討する基礎資料として、HPV ワクチンの安全性・有効性に関する抄訳集を作成することとなった。日本では、特に HPV ワクチンの安全性に関する懸念が大きいことから、ワクチン市販後の安全性について記載した文献を中心に系統的レビューを行った。

ワクチンの安全性に関しては、HPV ワクチン接種群では、コントロール群と比べて、局所反応の発生割合が高く、統計学的有意差を認めたが、症状は接種後1週間以内に自然軽快した。全身反応、重篤な有害事象、慢性疾患の新規発症、自己免疫性疾患の新規発症、妊娠転帰に関しては、HPV ワクチン接種群とコントロール群で発生割合はほとんど同様であった。一部の観察研究において、

HPV ワクチン群で中枢神経系疾患や一部の自己免疫疾患の発生率が高いことを示した研究も認められたが、研究手法による限界や Publication bias の可能性も考えられる。

ワクチン有効性に関しては、HPV ワクチン群で、HPV 初感染や持続感染、CIN や尖圭コンジローマの発生割合が下がり、高いワクチン有効率が多くの文献で示されている。

HPV ワクチンの有用性を判断する際には、HPV ワクチンの安全性と有効性のバランス、すなわちワクチンで予防可能な人数と重篤な有害事象の可能性のバランスを評価することが重要である。本抄訳集が HPV ワクチンの安全性と有効性に関する基礎資料として、HPV ワクチンの有用性を判断する際の一助となればと考えている。

A. 研究目的

HPV-16/18は子宮頸がんの約60%、HPV-6/11は尖圭コンジローマの約90%の原因となっている。これらの疾患を予防する為に、HPV-16/18に対する2価ワクチンであるサーバリックスが2006年に開発され、日本では2011年に認可された。またHPV-6/11/16/18に対する4価ワクチンであるガーダシルが2007年に開発され、日本では2009年に認可された。その後、2013年に小学校6年生から高校1年生の女子に対するHPV ワクチン接種が定期接種プログラムに組み込まれたが、ワクチン接種後の有害事象として報告された持続的な疼痛をはじめとする多様な症状（当初は複合性局所疼痛症候群等の病名で報告）が社会的な問題となり、2013年6月に積極的勧奨が差し控えられた。これに伴い、日本における現在のHPV ワクチン接種率は1%未満となっている。

そこで、HPV ワクチンの有用性を検討する基礎資料として、HPV ワクチンの安全性・有効性に関する抄訳集を作成することとなった。日本では、特にHPV ワクチンの安全性に関する懸念が大きいことから、ワクチン市販後の安全性について記載した文献を中心に系統的レビューを行った。

B. 研究方法

1) 文献の採用基準・除外基準

2019年2月、HPV ワクチンの安全性について記載した刊行論文の抽出を開始した。「安全性」とはHPV ワクチン接種後に生じた副反応あるいは有害事象の評価である。HPV ワクチン接種者と非接種者（他のワクチン接種者や一般集団でも可）で、副反応あるいは有害事象の発生頻度を比較した研究を採用することとした。本レビューの目的は、「市販後の安全性」の評価に重点を置くが、観察研究のみならず、無作為化比較対照試験のような臨床試験の

対象者を長期間追跡した研究結果も含むこととした。文献の採用基準と除外基準は、以下の通りとした。

(採用基準)

- Participants : 女性
- Intervention : HPV ワクチン (2 価、4 価)
- Comparators : HPV ワクチン接種者 vs 非接種者 (HPV ワクチン接種者 vs 他のワクチン接種者や一般集団との比較でも可)
- Outcome : Primary outcome : ワクチン安全性・副反応・有害事象
Secondary outcome : 子宮頸がん、子宮頸部高度異形成、尖圭コンジローマ、HPV 感染率に対するワクチン有効性
- Study design : 無作為化比較対照試験、観察研究 (コホート研究、症例対照研究、横断研究)
- Timing : 追跡期間は規定しない
- Language : English OR Japanese

(除外基準)

- Participants : 男性について記載した文献は除外
- Intervention : HPV ワクチン (9 価) について記載した文献は除外
- Outcome : 上述の Primary outcome に関する記載がない論文は除外
- Study design : 会議録、症例報告は除外
- Setting : 医療経済学的な評価に関する論文、総説は除外
- Language : English OR Japanese 以外の言語で記載された文献は除外

2) 検索データベースおよび検索式

2019年2月15日、MEDLINE (PubMed)、Cochran、医中誌を使用し、以下の検索式で、該当文献を抽出した：(human papillomavirus vaccine OR HPV vaccine OR gardasil OR cervarix) AND

(safety OR adverse event OR reactogenicity OR reaction)。

3) 文献抽出

2) に記載した検索式によって抽出された文献について、2人の作業者がそれぞれ Title/Abstract をレビューし、1) 文献の採用基準・除外基準に従って、文献を選別した(一次スクリーニング)。文献の選別結果は、各作業者が、3段階で評価した(○:採用、×:除外、△:判断不能)。除外または判断不能と判断した文献については、その理由も記載した。2人の作業者の判断が、両方とも○の場合は採用とし、両方とも×の場合は除外した。いずれかが△と判断した文献については、別の作業者が本文をレビューし、該当の可否を決定した(二次スクリーニング)。最終的に、140文献¹⁻¹⁴⁰⁾を抄訳集に付すこととした。文献抽出のフロー図を、図1に示す。

4) 抄訳集の作成

抽出した140文献について、26人の班員が各5編の文献を選択して抄訳した。各文献の抄訳は、事務局(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)に提出し、事務局の編集を経て、抄訳集とした。

(倫理面への配慮)

本研究では個人の医療情報等を取り扱わず、倫理面について特段の配慮を必要としない。

C. 研究結果

140文献のうち、1文献¹⁷⁾は他文献¹⁵⁾と同じ内容であったため、139文献の概要を、表1に示す。各自の全文抄訳の結果、方法の1)に記載した採用基準に合致しない文献が51件含まれていた(35件^{7,9,11,13,19,21,23,25,27,28,34,36,37,38,39,40,44,51,54,59,71,82,85,93,102,103,107,113,115,117,118,125,128,134,140)}は比較対象がなくHPVワクチン接種者のみを評価、7件^{42,43,55,56,109,127,138)}は2価ワクチンと4価ワクチンを比較、6件^{24,26,29,95,96,110)}は認可スケジュールと新規スケジュールの比較、1件⁷⁸⁾はロット間の比較、1件⁹⁸⁾は他ワクチンと同時接種した場合の接種順の比較、1件は2価の新規ワクチンに関する評価²⁾)。88件の内訳は、2価ワクチンについて記載した文献が39件、4価ワクチンについて記載した文献が44件、残りの5文献は両ワクチンを評価した文献であった。内容に関して、有効性評価を行った文献は29件であった。安全性に関しては、局所反応、全身反応、重篤な有害事象、

慢性疾患の新規発症、自己免疫疾患の新規発症、妊娠転帰、その他の有害事象の評価をした文献がみられた。研究デザインとしては、無作為化比較試験が半数を占めた。

1) 安全性(ワクチン接種後の有害事象)

局所反応について記載した論文の要約を表2にまとめた。これらは総て無作為化比較試験からの結果である。HPVワクチン群では、接種後に注射部位の局所反応を報告する者が、コントロール群よりも多い。一部の文献では、有意差検定を行っているが、そのほとんどで統計学的有意差を検出している。局所反応の報告で最も多いのは、注射部位の疼痛である。ただし、いずれの報告においても、局所反応は一過性であり、ほとんどが接種後7日以内に自然軽快している。

接種後の全身反応に関しても、すべて無作為化比較試験からの結果である(表3)、HPVワクチン群とコントロール群で有意差を認めた文献は1件のみであり、発熱に関してHPVワクチン群で有意な増加を認めたものであった¹³²⁾。

重篤な有害事象に関しても、すべて無作為化比較試験からの結果である(表4)。各追跡期間中にHPVワクチン群で数%、コントロール群でも数%で、重篤な有害事象の報告を認めたが、その発生割合は同様である。一部の文献では、有意差検定を行っているが、いずれも有意差を認めていない。また、ワクチン接種と関連した重篤な有害事象は、ほとんどの研究で認めていなかった。

無作為化比較試験では、追跡期間中の慢性疾患の新規発症についても評価している(表5)。各追跡期間中にHPVワクチン群で数%、コントロール群でも数%、慢性疾患の新規発症の報告を認めたが、その発生割合は同様である。

自己免疫疾患の新規発症については、無作為化比較試験17件、コホート研究2件、症例対照研究2件で、評価されている(表6)。いずれの報告でも、HPVワクチン群とコントロール群での発生割合は同様である。一部の有意差検定を行った報告のうち、2件で有意差を検出しているが、いずれもHPVワクチン群の方が、コントロール群よりも有意に報告が少ないという内容であった^{46,89)}。

妊娠中に気づかずにHPVワクチン接種をした者での妊娠転帰を評価した文献を表7にまとめた。無作為化比較試験15件、コホート研究4件、記述疫学1件で、評価されているが、自然流産や先天

異常の発生割合は、HPV ワクチン群とコントロール群で同様である。有意差検定を行った報告でも、有意差を検出した報告はない。

その他の有害事象に関しては、アナフィラキシー、片頭痛、失神、皮膚感染、静脈血栓症、複合性局所疼痛症候群、ギランバレー症候群、中枢神経系疾患、視神経炎、多発性硬化症、その他の脱髄疾患、疾患別の自己免疫疾患、など多岐にわたる報告がある(表 8)。無作為化比較試験 1 件、コホート研究 15 件、症例対照研究 4 件、Self-control case series 5 件、記述疫学 3 件、その他 1 件による。一部の中枢神経系疾患や一部の自己免疫疾患において、有意差を認めた報告もあるが、検討手法による違いが影響している可能性もある。また、後の分析により、有意差を検出しなくなった報告もある。詳細は、各抄訳内容を参照されたい。

2) 有効性

HPV 初感染に対する有効性(表 9)、持続感染に対する有効性(表 10)、子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)に対する有効性(表 11)、尖圭コンジローマに対する有効性(表 12)をまとめた。有効性の評価はすべて無作為化比較試験による。2 価、4 価ワクチンともに、HPV 初感染および持続感染に対する有意な予防効果を全ての研究で検出している(表 9、表 10)。CIN に関しては、HPV ワクチン群で CIN を発症した者が、非常に少ないため、追跡期間中の発生数が 0 件の研究では、有効性の算出で意味のある結果が算出できていない。一方、大規模研究で、追跡期間が長期になればなるほど、CIN の予防に対するワクチン有効性は明らかであり、ほとんどの研究でワクチン有効性は 90% 以上である(表 11)。尖圭コンジローマに関しての検討は少ないが、HPV ワクチン群での発生数は 1 件のみであった(表 12)。

D. 考察

HPV ワクチンの安全性に関して、無作為化比較試験の結果からは、ワクチン接種群でコントロール群よりも発生割合が高くなる事象は、局所反応のみである。しかし、局所症状はワクチン接種後 1 週間以内には自然軽快したため、大きな問題とはならないと考える。一方、他の研究デザインで検討した報告で、一部の中枢神経系疾患と一部の自己免疫疾患が、HPV ワクチン接種により有意な増加を認めたものがある。しかし、中枢神経系疾患について有

意な増加を報告した文献 2 件^{53,91)} は、いずれも VAERS のデータベースを利用した研究であり、他のワクチン接種後の中枢神経系疾患と比較した症例対照研究による。VAERS のデータベースは、ワクチン接種後の有害事象に関する自発報告システムであることから、色々な限界点もある^{53,91)}。また、一部の自己免疫疾患(ベーチェット病⁶³⁾、炎症性腸疾患⁸⁷⁾、レイノー現象⁶³⁾、自己免疫性甲状腺炎^{66,90)}、SLE^{53,91)} など)で、HPV ワクチン群の方で発生率が高いことを示した報告もあるが、報告数は極めて少ない。有意差を認めたもののみが報告されているという publication bias もあることが考えられ、他の多くの研究ではこれらの疾患と HPV ワクチン接種には関連がなかったのかもしれない。また、1 型糖尿病に関しては、HPV ワクチン群の方で発生率が有意に高いことを示した報告もあるが⁶³⁾、有意に低いことを示した報告もあるため^{66,90)}、一貫した関連ではない。

HPV ワクチンの有効性の評価では、HPV ワクチン群で、HPV 初感染や持続感染、CIN や尖圭コンジローマの発生割合が下がり、高いワクチン有効率が多くの文献で示されている。有意差が見られなかった文献の多くは、HPV ワクチン群でもコントロール群でも疾患の発生割合が低かったことにより統計学的検出力が小さかったためと考える。ただし、この系統的レビューでは、文献の抽出方法の採用基準により、HPV ワクチンの有効性のみを評価した文献が抽出出来ていない。しかし、安全性に着目した文献検索で該当した文献だけみても、HPV ワクチンの有効性は明らかである。

現在、日本では 1 年間に約 11,000 人の子宮頸がんの新規発症が報告されている。この系統的レビューから概算される HPV ワクチンの有効性が 90% だとすると、毎年 9,900 人の子宮頸がん患者が予防されることとなる。一方、ワクチンの安全性に関して、ワクチン接種により一部の中枢神経系疾患患者が増加すると仮定した場合、増加する可能性のある中枢神経系疾患患者は 0.08/100,000 人年(HPV ワクチン群で 5.89/100,000 人年、コントロール群で 5.81/100,000 人年)⁸⁷⁾と算出される。また、仮に HPV ワクチン接種と自己免疫性甲状腺炎に因果関係があった場合、ワクチン接種により 17.01/100,000 人年(HPV ワクチン群で 23.18/100,000 人年、コントロール群で 6.17/100,000 人年)⁹⁰⁾の自己免疫性甲状腺炎が増加

する可能性が考えられる。これらを考慮すると、HPV ワクチン接種によるメリットは、HPV ワクチン接種によるデメリットをはるかに上回ると考えられる。もちろん、ワクチン接種によるデメリットは考慮されるべきである。ワクチン接種と因果関係があると考えられる有害事象に関しては、接種者への適切な情報提供を行うとともに、疾患が生じた場合の補償も考慮する必要があるだろう。

補足として、日本で当初問題となった持続的な疼痛をはじめとする多様な症状（当初は複合性局所疼痛症候群等の病名で報告）を評価した2文献に関して触れておく。2文献のうち1文献では複合性局所疼痛症候群と HPV ワクチンの有意な関連は認めなかった⁵¹⁾。また、あと1文献では有意差検定は行われていないが、HPV ワクチン群での発生率は0.28/1,000,000 doses であった⁴⁰⁾。

E. 結論

HPV ワクチンの有用性を判断する際には、HPV ワクチンの安全性と有効性のバランス、すなわちワクチンで予防可能な人数と重篤な有害事象の可能性のバランスを評価することが重要である。本抄訳集が HPV ワクチンの安全性と有効性に関する基礎資料として、HPV ワクチンの有用性を判断する際の一助となればと考えている。

参考文献

- 1) Skufca J, et al. The association of adverse events with bivalent human papilloma virus vaccination: A nationwide register-based cohort study in Finland. *Vaccine* 2018; 36(39): 5926-33.
- 2) Trimble CL, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2015; 386(10008): 2078-88.
- 3) Konno R, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(7): 1781-94.
- 4) Schurink-Van't Klooster TM, et al. No evidence found for an increased risk of long-term fatigue following human papillomavirus vaccination of adolescent girls. *Vaccine* 2018; 36(45): 6796-802.
- 5) Rodríguez-Galán MA, et al. Adverse reactions to human papillomavirus vaccine in the Valencian Community (2007-2011). *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(5):303-9.
- 6) Wheeler CM, Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine* 2008; 26(5): 686-96.
- 7) Mok CC, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(5): 659-64.
- 8) Roteli-Martins CM, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8(3): 390-7.
- 9) Esposito S, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of a bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Vaccines.* 2014; 13(11): 1387-93.
- 10) Sridhar G, et al. Evaluation of optic neuritis following human papillomavirus vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13(7): 1705-13.
- 11) Dhar JP, et al. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine* 2017; 35(20): 2642-6.
- 12) Scheller NM, et al. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2017; 376(13): 1223-33.
- 13) Liu XC, et al. Adverse events following HPV vaccination, Alberta 2006-2014. *Vaccine* 2016; 34(15): 1800-5.

- 14) Mugo N, et al. Evaluation of safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in healthy females between 9 and 26 years of age in Sub-Saharan Africa. *Hum Vaccin Immunother.* 2015; 11(6): 1323-30.
- 15) Granwehr B. ACP Journal Club: quadrivalent HPV vaccination was not linked to multiple sclerosis or other demyelinating diseases. *Ann Intern Med.* 2015; 162(8): JC13.
- 16) Goss MA, et al. Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine* 2015; 33(29): 3422-8.
- 17) Perkins RB, et.al. The human papillomavirus vaccination is not associated with risk of multiple sclerosis or other demyelinating diseases. *Evid Based Med.* 2015; 20(3): 116.
- 18) Angelo MG, et al. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23(5): 466-79.
- 19) Harris T, et al. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. *Vaccine* 2014; 32(9): 1061-6.
- 20) Luna J, et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil.RTM. in adult women. *PLoS One.* 2013; 8(12): e83431.
- 21) Moscicki AB, et al. Immune responses elicited by a fourth dose of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in previously vaccinated adult women. *Vaccine* 2012; 31(1): 234-41.
- 22) Klein NP, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012; 166(12): 1140-8.
- 23) Gasparini R, et al. Safety and tolerability of bivalent HPV vaccine: an Italian post-licensure study. *Hum Vaccin.* 2011; 7 Suppl.; 136-46.
- 24) Neuzil KM, et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. *JAMA* 2011; 305(14): 1424-31.
- 25) Crawford NW, et al. Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: a retrospective case series. *Med J Aust.* 2011; 194(1): 16-8.
- 26) Esposito S, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered according to an alternative dosing schedule compared with the standard dosing schedule in healthy women aged 15 to 25 years: results from a randomized study. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(3):e49-55.
- 27) Borja-Hart NL, et al. Human papillomavirus vaccine safety in pediatric patients: an evaluation of the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Ann Pharmacother.* 2009; 43(2): 356-9.
- 28) Schwarz TF, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 2009; 27(4): 581-7.
- 29) ClinicalTrials.gov. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Consistency and Non-inferiority Trial in Young Adult Women. [<https://clinicaltrials.gov/show/nct00337818>, 2006]
- 30) ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Immune Response and Safety of GSK Biologicals' HPV Vaccine in Healthy Women Aged 18-35 Years. [<https://clinicaltrials.gov/show/nct00345878>, 2006]
- 31) Konno R, et al. Efficacy of human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: final analysis of a phase 2 double-blind, randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2010; 20(5): 847-55.
- 32) Verstraeten T, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26(51): 6630-8.

- 33) Kim SC, et al. Human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in 15-25 years old healthy Korean women. *J Gynecol Oncol.* 2011; 22(2): 67-75.
- 34) 木村 毅, 他. AS04アジュバント添加子宮頸癌予防ワクチン(サーバリックス)の使用実態下における安全性評価 使用成績調査結果. *Progress in Medicine* 2015; 35(5): 921-30.
- 35) 浜 六郎, 他. HPV ワクチン接種後の自己免疫疾患罹患のリスク分析. 正しい治療と薬の情報 2013; 28(5): 89-99.
- 36) 森岡 依子, 他. AS04アジュバント添加子宮頸癌予防ワクチン(サーバリックス)の使用成績調査および被接種者アンケートの中間報告. *Progress in Medicine*, 2013; 33(1): 105-13.
- 37) 寺尾 さより, 他. 鹿児島市における HPV ワクチンの動向. 鹿児島産科婦人科学会雑誌 2012; 20: 14-7.
- 38) 上地 秀昭, 他. 当院の子宮頸癌予防ワクチン外来の現状. 沖縄産科婦人科学会雑誌 2011; 33: 60-4.
- 39) 神谷 齊, 他. 10~15歳の日本人健康女性を対象とした子宮頸癌予防ワクチン Cervarix(HPV-16/18 AS04アジュバントワクチン)の免疫原性と安全性の評価. *小児科臨床* 2009; 62(11): 2451-60.
- 40) Arana JE, et al. Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015. *Vaccine* 2018; 36(13): 1781-8.
- 41) Lin L, et al. Safety and Immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted Vaccine in 4-6-year-old Girls: Results to Month 12 From a Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37(4): e93-e102.
- 42) Leung TF, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and 4vHPV vaccine administered according to two- or three-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 36 from a randomized trial. *Vaccine* 2018; 36(1): 98-106.
- 43) Haskins-Coulter T, et al. Reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) vaccines in a randomized single blind trial in healthy UK adolescent females. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13(6): 1-9.
- 44) Kim CJ, et al. Six-year multi-centre, observational, post-marketing surveillance of the safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 10-25 years in Korea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017; 26(7): 837-42.
- 45) Andrews N, et al. No increased risk of Guillain-Barre syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine* 2017; 35(13): 1729-32.
- 46) Grimaldi-Bensouda L, et al. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun.* 2017; 79: 84-90.
- 47) Zhu FC, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Chinese women aged 18-25 years: event-triggered analysis of a randomized controlled trial. *Cancer Med.* 2017; 6(1): 12-25.
- 48) Cameron RL, et al. Adverse event monitoring of the human papillomavirus vaccines in Scotland. *Intern Med J.* 2016; 46(4): 452-7.
- 49) Yih WK, et al. Evaluation of the risk of venous thromboembolism after quadrivalent human papillomavirus vaccination among US females. *Vaccine* 2016; 34(1): 172-8.
- 50) Naleway AL, et al. Absence of venous thromboembolism risk following quadrivalent human papillomavirus vaccination, Vaccine Safety Datalink, 2008-2011. *Vaccine* 2016; 34(1): 167-71.
- 51) Huygen F, et al. Investigating Reports of Complex Regional Pain Syndrome: An Analysis of HPV-16/18-Adjuvanted Vaccine Post-Licensure Data. *EBioMedicine.* 2015; 2(9): 1114-21.
- 52) Scheller NM, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and

- other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA* 2015; 313(1): 54-61.
- 53) Geier DA, et al. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol.* 2015; 34(7): 1225-31.
 - 54) Moro PL, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) in pregnancy: adverse events among non-manufacturer reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006-2013. *Vaccine* 2015; 33(4): 519-22.
 - 55) Einstein MH, et al. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: end-of-study analysis of a Phase III randomized trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(12): 3435-45.
 - 56) Einstein MH, et al. Comparative humoral and cellular immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: follow-up through Month 48 in a Phase III randomized study. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(12): 3455-65.
 - 57) Naud PS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(8): 2147-62.
 - 58) Zhu F, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese girls and women aged 9 to 45 years. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(7): 1795-806.
 - 59) Pellegrino P, et al. The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems. *Immunol Res.* 2015; 61(1-2): 90-6.
 - 60) Schurink-Van't Klooster TM, et al. Examining a possible association between human papilloma virus (HPV) vaccination and migraine: results of a cohort study in the Netherlands. *Eur J Pediatr.* 2015; 174(5): 641-9.
 - 61) Langer-Gould A, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol.* 2014; 71(12): 1506-13.
 - 62) Grimaldi-Bensouda L, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med.* 2014; 275(4): 398-408.
 - 63) Arnheim-Dahlström L, et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ.* 2013; 347: f5906.
 - 64) Ojha RP, et al. Guillain-Barre syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine-eligible individuals in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(1):232-7.
 - 65) Donegan K, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 2013; 31(43): 4961-7.
 - 66) Chao C, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med.* 2012; 271(2): 193-203.
 - 67) Souayah N, et al. Guillain-Barre syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. *Vaccine* 2011; 29(5): 886-9.
 - 68) Olsson SE, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin.* 2009; 5(10): 696-704.
 - 69) De Carvalho N, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-

- adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 2010; 28(38): 6247-55.
- 70) Kim YJ, et al. Vaccination with a human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in Korean girls aged 10-14 years. *J Korean Med Sci.* 2010; 25(8): 1197-204.
- 71) Paul-Ebhohimhen V, et al. HPV vaccination: vaccine acceptance, side effects and screening intentions. *Community Pract.* 2010; 83(6): 30-3.
- 72) Ngan HY, et al. Human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in healthy Chinese women from Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2010; 16(3): 171-9.
- 73) Medina DM, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized, controlled trial in adolescent girls. *J Adolesc Health.* 2010; 46(5): 414-21.
- 74) Kang S, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects. *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18(5): 1013-9.
- 75) Brotherton JM, et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ.* 2008; 179(6): 525-33.
- 76) Tay EH, et al. Clinical trial experience with prophylactic HPV 6/11/16/18 VLP vaccine in young women from the Asia-Pacific region. Clinical trial experience with prophylactic HPV 6/11/16/18 VLP vaccine in young women from the Asia-Pacific region. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008; 102(3): 275-83.
- 77) Paavonen J, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9580): 2161-70.
- 78) Pedersen C, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health.* 2007; 40(6): 564-71.
- 79) Villa LL, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006; 24(27-28): 5571-83.
- 80) Harper DM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367(9518): 1247-55.
- 81) Harper DM, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9447): 1757-65.
- 82) Sy LS, et al. Postlicensure safety surveillance of congenital anomaly and miscarriage among pregnancies exposed to quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14(2): 412-9.
- 83) Deceuninck G, et al. Absence of association between Guillain-Barre syndrome hospitalizations and HPV-vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2018; 17(1): 99-102.
- 84) Gee J, et al. Risk of Guillain-Barre Syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2017; 35(43): 5756-8.
- 85) López-Fauqued M, et al. Results on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for AS04-HPV-16/18 vaccine. *Vaccine* 2017; 35(40): 5325-30.
- 86) Lipkind HS, et al. Maternal and Infant Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination in the Periconceptional Period or During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017; 130(3): 599-608.
- 87) Miranda S, et al. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine* 2017; 35(36): 4761-8.
- 88) Feiring B, et al. HPV vaccination and risk of

- chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A nationwide register-based study from Norway. *Vaccine* 2017; 35(33): 4203-12.
- 89) Grönlund O, et al. Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *J Intern Med.* 2016; 280(6): 618-26.
- 90) Willame C, et al. Risk of new onset autoimmune disease in 9- to 25-year-old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12(11): 2862-71.
- 91) Geier DA, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. *Immunol Res.* 2017; 65(1): 46-54.
- 92) Wheeler CM, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(10): 1154-68.
- 93) Šubelj M, et al. Adverse events following school-based vaccination of girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Slovenia, 2009 to 2013. *Euro Surveill.* 2016; 21(14).
- 94) Baril L, et al. Risk of spontaneous abortion and other pregnancy outcomes in 15-25 year old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Vaccine* 2015; 33(48): 6884-91.
- 95) Romanowski B, et al. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12(1): 20-9.
- 96) Leung TF, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 12 from a randomized trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2015; 11(7): 1689-702.
- 97) Skinner SR, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet* 2014; 384(9961): 2213-27.
- 98) Walter EB, et al. Pain in adolescent girls receiving human papillomavirus vaccine with concomitantly administered vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(2): 200-2.
- 99) Hildesheim A, et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine* 2014; 32(39): 5087-97.
- 100) Scheller NM, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and the risk of venous thromboembolism. *JAMA.* 2014; 312(2): 187-8.
- 101) Zhu FC, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18-25 years: results from a randomized controlled trial. *Int J Cancer.* 2014; 135(11): 2612-22.
- 102) Levi M, et al. Evaluation of bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine safety and tolerability in a sample of 25 year old Tuscan women. *Hum Vaccin Immunother.* 2013; 9(7): 1407-12.
- 103) Jacobson DL, et al. Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease. *Inflamm*

- Bowel Dis. 2013; 19(7): 1441-9.
- 104) Yoshikawa H, et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years. *Cancer Sci.* 2013; 104(4): 465-72.
- 105) Clark LR, et al. Clinical trial experience with prophylactic human papillomavirus 6/11/16/18 vaccine in young black women. *J Adolesc Health.* 2013; 52(3): 322-9.
- 106) Sow PS, et al. Safety and immunogenicity of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized trial in 10-25-year-old HIV-Seronegative African girls and young women. *J Infect Dis.* 2013; 207(11): 1753-63.
- 107) Jain KM, et al. Monitoring adverse events following immunisation in developing countries: experience from human papillomavirus vaccination demonstration projects. *Sex Health.* 2013; 10(1):57-63.
- 108) Lehtinen M, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(1): 89-99.
- 109) Einstein MH, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin.* 2011; 7(12): 1343-58.
- 110) Romanowski B, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin.* 2011; 7(12): 1374-86.
- 111) Khatun S, et al. Safety and immunogenicity profile of human papillomavirus-16/18 AS04 adjuvant cervical cancer vaccine: a randomized controlled trial in healthy adolescent girls of Bangladesh. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42(1): 36-41.
- 112) Pedersen C, et al. Randomized trial: immunogenicity and safety of coadministered human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and combined hepatitis A and B vaccine in girls. *J Adolesc Health.* 2012; 50(1): 38-46.
- 113) Schwarz TF, et al. Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Hum Vaccin.* 2011; 7(9): 958-65.
- 114) Gee J, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2011; 29(46): 8279-84.
- 115) Zhu FC, et al. Safety and immunogenicity of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese females aged 15 to 45 years: a phase I trial. *Chin J Cancer.* 2011; 30(8): 559-64.
- 116) Castellsagué X, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer.* 2011; 105(1): 28-37.
- 117) Labadie J. Postlicensure safety evaluation of human papilloma virus vaccines. *Int J Risk Saf Med.* 2011; 23(2): 103-12.
- 118) van Klooster TM, et al. Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in the Netherlands. *Vaccine* 2011; 29(28): 4601-7.
- 119) Konno R, et al. Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2010; 20(3): 404-10.
- 120) Wacholder S, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled

- trials. *BMJ*. 2010; 340: c712.
- 121) Bhatla N, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in healthy Indian women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36(1): 123-32.
 - 122) GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009; 374(9706): 1975-85.
 - 123) Garland SM, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol*. 2009; 114(6): 1179-88.
 - 124) Dana A, et al. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol*. 2009; 114(6): 1170-8.
 - 125) Reiter PL, et al. How much will it hurt? HPV vaccine side effects and influence on completion of the three-dose regimen. *Vaccine* 2009; 27(49): 6840-4.
 - 126) Lazcano-Ponce E, et al. Impact of a quadrivalent HPV6/11/16/18 vaccine in Mexican women: public health implications for the region. *Arch Med Res*. 2009; 40(6): 514-24.
 - 127) Einstein MH, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*. 2009; 5(10): 705-19.
 - 128) Slade BA, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302(7): 750-7.
 - 129) Konno R, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19(5): 905-11.
 - 130) Muñoz N, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373(9679): 1949-57.
 - 131) Baxter R, et al. Case-centered Analysis of Optic Neuritis After Vaccines. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(1): 79-81.
 - 132) Garland SM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007; 356(19): 1928-43.
 - 133) FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007; 356(19): 1915-27.
 - 134) Soybilgic A, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013; 11: 29.
 - 135) Villa LL, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005; 6(5): 271-8.
 - 136) Lim BK, et al. Immunogenicity and Safety of the AS04-adjuvanted Human Papillomavirus-16/18 Cervical Cancer Vaccine in Malaysian Women Aged 18-35 years: A Randomized Controlled Trial. *Med J Malaysia*. 2014; 69(1): 2-8.
 - 137) Paaavonen J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374(9686): 301-14.

- 138) Draper E, et al. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix(®) and Gardasil(®) Human Papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls. PLoS One. 2013; 8(5): e61825.
- 139) Perez G, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine in Latin American women. Int J Cancer. 2008; 122(6): 1311-8.
- 140) Angelo MG, et al. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014; 23(5): 456-65.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1. 文献抽出のフロー図

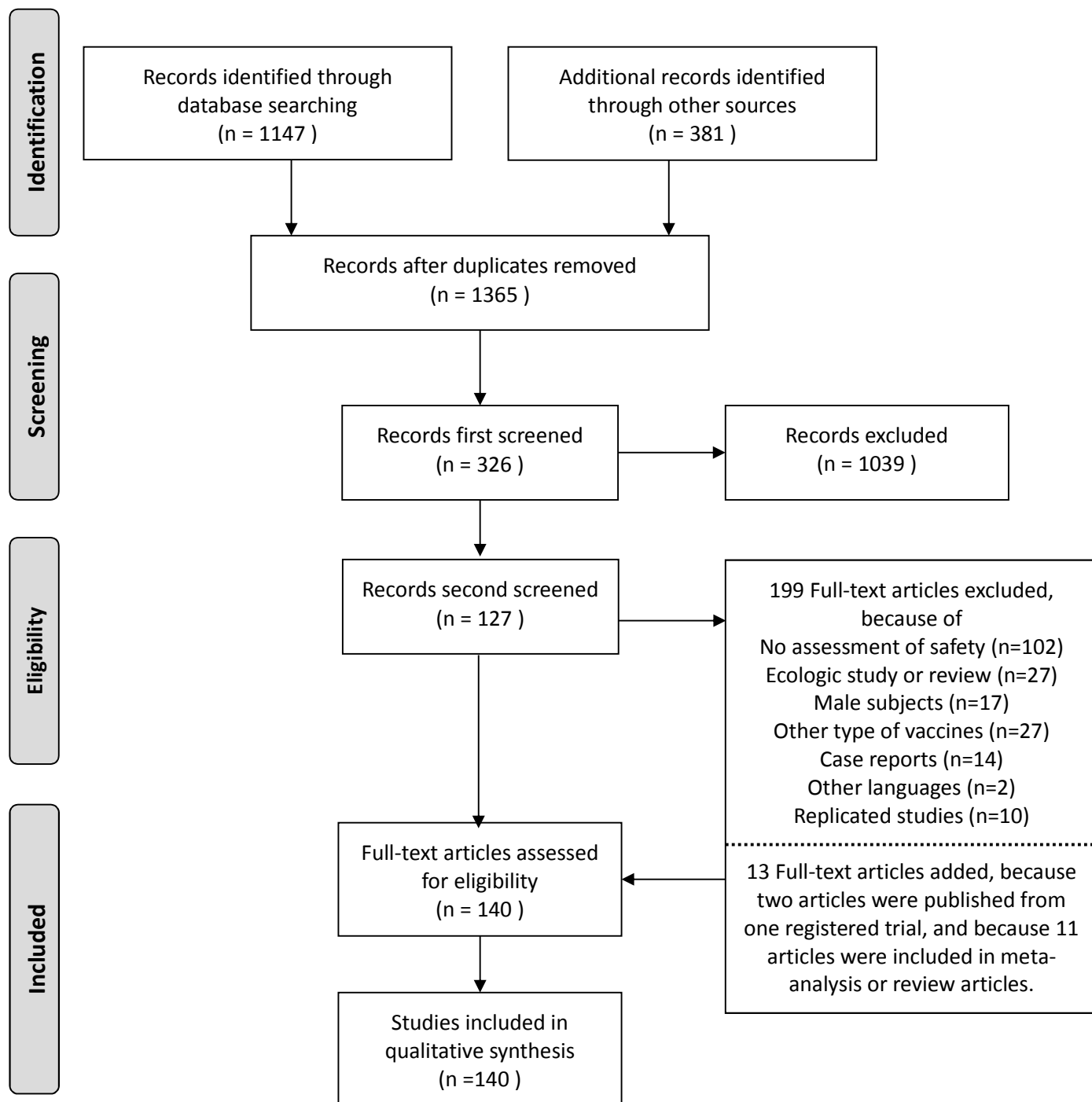


表1. HPV ワクチンの安全性に関する系統的レビューによる 139 文献の概要

記載内容		全抄訳文献 (N=139) n (%)	適格文献 (N=88) n (%)
ワクチンの種類	2 価ワクチン	62 (45%)	39 (44%)
	4 価ワクチン	61 (44%)	44 (50%)
	両ワクチン	16 (12%)	5 (6%)
有効性		30 (22%)	29 (33%)
安全性	局所反応	64 (46%)	31 (35%)
	全身反応	62 (45%)	31 (35%)
	重篤な有害事象	76 (55%)	46 (52%)
	慢性疾患の新規発症	30 (22%)	23 (26%)
	自己免疫疾患の新規発症	31 (22%)	21 (24%)
	妊娠転帰	32 (23%)	20 (23%)
	その他	37 (27%)	29 (33%)
研究デザイン	無作為化比較試験	68 (49%)	51 (58%)
	コホート研究	40 (29%)	21 (24%)
	症例対照研究	6 (4%)	6 (7%)
	Self-control case series	5 (4%)	5 (6%)
	横断研究	4 (3%)	0 (0%)
	記述疫学・症例集積	14 (10%)	4 (5%)
	その他	2 (1%)	1 (1%)

表2. ワクチン接種後の局所反応

ワクチンの種類	追跡期間 (ヵ月)	HPVワクチン群		コントロール群		相対危険 (95%CI) またはP値	文献番号	Trial no
		対象者数	イベント発生割合(95%CI)	対象者数	イベント発生割合(95%CI)			
局所反応全体								
2v	0.25	74	61.1%~66.2%	74	27.0%~53.5%	-	41	NCT01627561
	0.25	1298	59.7%(57.0-62.4)	643	43.1%(39.2-47.0)	-	106	NCT00481767
	1	531	94.0%	538	87.7%	P=0.0004	81	580299/007
	0.25	2881	85%	2871	67%	-	97	NCT00294047
	0.25	380	53.7%	376	19.9%	-	99	NCT00128661
4v	0.5	463	86.6%	464	82.1%	-	6	NCT00092521(Future1)
	7	230	70.9%	20	47.4%	P=0.11	14	NCT 01245764(V501-046)
	40	1233	34.2%	1264	28.7%	-	68	V501-007/013/015
	0.2	453	69.5%	347	59.1%	P=0.002	76	V501-013/015/016
	0.5	827	88.1%	275	77.1%	-	79	NCT00365716(V501-007)
	0.5	480	85.0%	468	72.2%	-	104	-
	0.5	302	49.0%	385	41.0%	-	105	NCT00092521/NCT00092534 (FUTURE1/2)
	48	1908	76.7%	1902	64.2%	-	116	NCT00090220
	0.5	326	82.5%	329	69.1%	-	126	NCT00092521(Future1)/NCT 00092534(Future2)の一部
	0.5	1908	76.8%	1902	64.3%	-	130	NCT00090220
	0.13	2673	86.8%	2672	77.4%	RD=9.4(7.3-11.5)	132	NCT00092521(Future1)
	0.5	448	84.4%	447	77.9%	RD=6.5(1.4-11.7)	133	NCT00092534(Future2)
	0.5	272	86.0%	274	77.0%	-	135	NCT00365716(V501-007)
	0.5	1525	84.5%	1239	72.3%	-	139	V501-007/013/015/016/018
注射部位の疼痛								
2v	0.25	132	91.7%	135	74.8%	-	30	NCT00345878
	0.25	429	88.8%	210	66.2%	-	33	NCT00485732
	0.25	980	9~17歳で76.8%, 26~45歳で56.3%	982	9~17歳で55.1%, 26~45歳で27.5%	-	58	NCT00996125,NCT01277042, NCT00779766(HPV- 058/069/039)
	0.25	474	60.3%(55.8-64.8)	483	30.4%(26.4-34.8)	-	70	NCT00290277
	1	145	85%(81-88)	145	62%(58-67)	-	72	NCT00306241
	0.25	3065	70.1%(68.5-71.8)	3058	41.3%(39.5-43.1)	-	73	NCT00196924(HPV-013)
	0.25	3077	90.5%	3080	78.0%	-	77	NCT00122681
	0.25	531	93.4%	538	87.2%	P=0.0006	81	580299/007
	0.25	1298	55.9%	643	38.7%	-	106	NCT00481767
	0.25	795	79.7%(76.8-82.5)	802	52.2%(48.7-55.7)	-	112	NCT00578227
	0.25	171	80.1%(73.3-85.8)	174	60.3%(52.7-67.7)	-	121	NCT00344032
	0.25	512	99.2%	510	42.0%	-	129	NCT00316693
	0.25	131	76.4%	131	49.4%	-	136	NCT00345878
4v	7	230	70.0%	20	47.4%	P=0.11	14	NCT 01245764(V501-046)
	0.5	827	87.2%	275	76.0%	-	79	NCT00365716(V501-007)
	0.5	117	72.7%	59	55.9%	-	74	-
	0.5	453	68.7%	347	57.1%	-	76	V501-013/015/016
	0.5	302	48.0%	385	40.0%	-	105	NCT00092521/NCT00092534 (FUTURE1/2)
	0.5	326	81.3%	329	67.9%	-	126	NCT00092521(Future1)/NCT 00092534(Future2)の一部
	0.13	2673	85.3%	2672	75.4%	RD=10.0(7.8-12.1)	132	NCT00092521(Future1)
0.5	448	83.0%	447	75.8%	RD=7.2(1.9-12.5)	133	NCT00092534(Future2)	

CI, confidence interval; RD, risk difference.

表3. ワクチン接種後の全身反応

ワクチンの種類	追跡期間 (ヵ月)	HPVワクチン群		コントロール群		相対危険 (95%CI) またはP値	文献番号	Trial no	
		対象者数	イベント発生割合(95%CI)	対象者数	イベント発生割合(95%CI)				
全身反応全体									
2v	0.25	74	44.6%~47.2%	74	43.2%~47.9%	-	41	NCT01627561	
	1	531	86.3%	538	85.9%	P=0.860	81	580299/007	
	0.25	2881	65%	2871	58%	-	97	NCT00294047	
	0.25	380	90.5%	376	89.1%	-	99	NCT00128661	
	0.25	1298	35.1%	643	35.1%	-	106	NCT00481767	
	0.25	171	38.0%	174	35.1%	-	121	NCT00344032	
	4v	7	230	55.7%	20	57.9%	-	14	NCT 01245764(V501-046)
		0.5	1233	18.4%	1264	14.8%	-	68	V501-007/013/015
		0.5	117	31.6%	59	44.1%	-	74	-
		0.5	453	34.9%	347	33.4%	P=0.669	76	V501-013/015/016
0.5		827	68.3%	275	69.1%	-	79	NCT00365716(V501-007)	
0.5		480	13.8%	468	11.3%	-	104	-	
0.5		302	35.8%	385	29.1%	-	105	NCT00092521/NCT00092534 (FUTURE1/2)	
48		1908	39.5%	1902	36.9%	-	116	NCT00090220	
0.5		326	31.0%	329	29.2%	-	126	NCT00092521(Future1)/NCT 00092534(Future2)の一部	
0.5		1908	39.4%	1902	36.9%	-	130	NCT00090220	
0.13		2673	43.4%	2672	40.6%	RD=2.8(0.2-5.5)	132	NCT00092521(Future1)	
0.5		448	61.0%	447	60.0%	RD=1.4(-5.0-7.8)	133	NCT00092534(Future2)	
0.5		272	38.0%	274	33.0%	-	135	NCT00365716(V501-007)	
0.5	1525	46.3%	1239	44.4%	-	139	V501-007/013/015/016/018		
発熱									
2v	0.25	132	14.4%	135	12.6%	-	30	NCT00345878	
	0.25	429	1.6%	210	1.0%	-	33	NCT00485732	
	0.25	474	2.7%(1.5-4.6)	483	1.4%(0.6-3.0)	-	70	NCT00290277	
	0.25	3066	7.8%(6.9-8.8)	3057	6.8%(5.9-7.8)	-	73	NCT00196924(HPV-013)	
	0.25	3076	12.4%	3080	10.9%	-	77	NCT00122681	
	0.25	531	16.6%	538	13.6%	P=0.172	81	580299/007	
	0.25	1298	13.4%	643	13.4%	-	106	NCT00481767	
	0.25	795	3.6%(2.5-5.2)	802	2.0%(1.1-3.2)	-	112	NCT00578227	
	0.25	512	8.0%	510	5.5%	-	129	NCT00316693	
	0.25	131	5.6%	131	4.2%	-	136	NCT00345878	
4v	0.5	453	15.0%	347	12.8%	-	76	V501-013/015/016	
	0.5	463	20.3%	464	13.4%	-	6	NCT00092521	
	7	230	10.4%	20	26.3%	-	14	NCT 01245764(V501-046)	
	0.5	827	13.1%	275	10.5%	-	79	NCT00365716(V501-007)	
	0.13	2662	14.8%	2666	11.5%	RD=3.3(1.6-5.1)	132	NCT00092521(Future1)	
発疹									
2v	0.25	132	3.0%	135	5.2%	-	30	NCT00345878	
	0.25	429	9.6%	210	3.8%	-	33	NCT00485732	
	0.25	474	4.0%(2.4-6.2)	483	1.9%(0.9-3.5)	-	70	NCT00290277	
	0.25	3066	4.5%(3.8-5.3)	3057	2.6%(2.1-3.2)	-	73	NCT00196924(HPV-013)	
	0.25	3076	10.1%	3080	8.4%	-	77	NCT00122681	
	0.25	531	11.3%	538	10.0%	P=0.552	81	580299/007	
	0.25	1298	0.3%	643	0.5%	-	106	NCT00481767	
	0.25	795	3.1%(2.0-4.6)	802	1.9%(1.1-3.1)	-	112	NCT00578227	
	0.25	512	6.4%	510	4.7%	-	129	NCT00316693	
	0.25	131	1.3%	131	1.7%	-	136	NCT00345878	
4v	0.5	827	1.0%	275	1.1%	-	79	NCT00365716(V501-007)	

CI, confidence interval; RD, risk difference.

表4. ワクチン接種後の重篤な有害事象

ワクチンの種類	追跡期間 (ヵ月)	HPVワクチン群		コントロール群		相対危険 (95%CI) また はP値	文献番号	Trial no
		対象者数	イベント発生割合(95%CI)	対象者数	イベント発生割合(95%CI)			
2v	48	519	5.0%(3.3-7.3%)	521	6.5%(4.6-9.0%)	-	3	NCT00929526, NCT00316693
	24	223	4.5%(2.2-8.1%)	213	3.3%(1.3-6.7%)	-	8	NCT00689741, NCT00120848, NCT00518336(HPV- 001/007/023)
	1	21358	0.5%	20504	0.5%	-	18	many
	7	132	2.2%	135	2.2%	-	30	NCT00345878
	24	519	3.5%	521	3.6%	-	31	NCT00316693
	7	429	0.5%	210	0.5%	-	33	NCT00485732
	43.8	9319	246/10000人年	9325	244/10000人年	-	35	many
	12	74	1.4%	74	2.7%	-	41	NCT01627561
	72	3026	1.7%	3025	2.5%	-	47	NCT00779766(HPV-039)
	113	224	8.9%(5.5-13.5%)	213	5.2%(2.6-9.1%)	-	57	NCT00689741, NCT00120848, NCT00518336(HPV- 001/007/023)
	12	980	0.82%	982	0.51%	-	58	NCT00996125, NCT01277042, NCT00779766(HPV- 058/069/039)
	87.6	222	1.8%	211	2.4%	-	69	NCT00689741, NCT00120848, NCT00518336(HPV- 001/007/023)
	7	474	0.0%	483	0.2%	-	70	NCT00290277
	7	145	2.1%	145	0.7%	-	72	NCT00306241
	7	1035	1.1%(0.5-1.9)	1032	1.3%(0.7-2.1)	95%CI of RD: -0.78-1.20	73	NCT00196924(HPV-013)
	18	9319	3.5%	9325	3.5%	-	77	NCT00122681
	54	373	4.0%	371	5.0%	-	80	580299/007
	27	531	4.0%	538	3.5%	P=0.636	81	580299/007
	84	2877	0.2%	2870	0.3%	-	92	NCT00294047
	48	2881	10%	2871	9%	-	97	NCT00294047
	48	3727	1.4%	3739	1.0%	-	99	NCT00128661
	48	3026	1%	3025	1.80%	-	101	NCT00779766)
	12	450	3.8%(2.2-6.0)	226	6.2%(3.4-10.2)	-	106	NCT00481767
	48	9319	9.0%	9325	8.9%	-	108	NCT00122681
	12	795	0.5%	802	0.6%	-	112	NCT00578227
	13.6	519	3.1%	521	2.9%	-	119	NCT00316693
	7	171	1.2%	174	2.3%	-	121	NCT00344032
	76.8	393	8.0%	383	10.0%	-	122	NCT00120848
	7	512	1.2%	510	1.6%	-	129	NCT00316693
	7	131	3.8%	131	2.3%	-	136	NCT00345878
48	9319	8.0%	9325	8.0%	-	137	NCT00122681	
4v	0.5	463	0.4%	464	1.1%	-	6	NCT00092521(Future1)
	7	230	0.0%	20	0.0%	-	14	NCT 01245764(V501-046)
	40	1233	0.9%	1264	0.6%	-	68	V501-007/013/015
	7	117	0%	59	1.7%	-	74	-
	36	453	2.4%	347	0.9%	P=0.095	76	V501-013/015/016
	0.5	827	0.5%	275	0.7%	-	79	NCT00365716(V501-007)
	0.5	480	0.0%	468	0.0%	-	104	-
	42	302	1.7%	385	1.6%	-	105	NCT00092521/NCT00092534 (FUTURE1/2)
	48	1908	0.7%	1902	0.8%	-	116	NCT00090220
	48	326	2.5%	329	2.7%	-	126	NCT00092521(Future1)/NCT 00092534(Future2)の一部
	0.5	1908	0.2%	1902	0.4%	-	130	NCT00090220
	36	2673	1.8%	2672	1.7%	RD=0.1(-0.6-0.8)	132	NCT00092521(Future1)
	36	6019	0.7%	6031	0.9%	RD= -0.1(-0.5-0.2)	133	NCT00092534(Future2)
	36	272	1.0%	274	1.0%	-	135	NCT00365716(V501-007)
	36	3099	0.4%	2814	0.4%	-	139	V501-007/013/015/016/018

CI, confidence interval; RD, risk difference.

表5. ワクチン接種後の慢性疾患の新規発症

ワクチンの種類	追跡期間 (ヵ月)	HPVワクチン群		コントロール群		文献番号	Trial no
		対象者数	イベント発生割合(95%CI)	対象者数	イベント発生割合(95%CI)		
2v	48	519	1.2%(0.4-2.5%)	521	1.5%(0.7-3.0%)	3	NCT00929526, NCT00316693
	24	223	2.2%(0.7-5.1%)	213	0.9%(0.1-3.4%)	8	NCT00689741, NCT00120848, NCT00518336(HPV-001/007/023)
	7	132	0.7%	135	0.0%	30	NCT00345878
	24	519	1.0%	521	1.2%	31	NCT00316693
	7	429	3.4%	210	7.9%	33	NCT00485732
	43.8	9319	839/100000人年	9325	903/100000人年	35	many
	72	3026	0.3%	3025	0.4%	47	NCT00779766(HPV-039)
	113	224	2.7%(1.0-5.7%)	213	1.4%(0.3-4.1%)	57	NCT00689741, NCT00120848, NCT00518336(HPV-001/007/023)
	87.6	222	0.0%	211	0.0%	69	NCT00689741, NCT00120848, NCT00518336(HPV-001/007/023)
	7	474	0.6%	483	0.4%	70	NCT00290277
	7	145	5%(2-10)	145	3%(0.7-7)	72	NCT00306241
	7	1035	2.4%(1.6-3.5)	1032	2.0%(1.3-3.1)	73	NCT00196924(HPV-013)
	18	9319	1.5%	9325	1.7%	77	NCT00122681
	54	373	3.0%	371	5.0%	80	580299/007
	48	2881	5.0%	2871	6.0%	97	NCT00294047
	48	3727	10.3%	3739	11.2%	99	NCT00128661
	48	3026	0.3%	3025	0.4%	101	NCT00779766
	12	450	2.4%(1.2-4.3)	226	4.9%(2.5-8.5)	106	NCT00481767
	48	9319	3.1%	9325	3.3%	108	NCT00122681
	12	795	0.6%	802	1.0%	112	NCT00578227
76.8	393	5.0%	383	5.0%	122	NCT00120848	
7	131	0.7%	131	0.0%	136	NCT00345878	
48	9319	3.0%	9325	3.0%	137	NCT00122681	

CI, confidence interval

表6. ワクチン接種後の自己免疫疾患の新規発症

ワクチンの種類	追跡期間 (ヵ月)	HPVワクチン群		コントロール群		相対危険 (95%CI) またはP値	文献番号	Trial no	
		対象者数	イベント発生割合(95%CI)	対象者数	イベント発生割合(95%CI)				
2v	48	519	0.6%(0.1-1.7%)	521	0.2%(0.0-1.1%)	-	3	NCT00929526, NCT00316693	
	12	21358	0.2%	20504	0.2%	RR=0.90(0.59-1.37)	18	many	
	平均21.4	39160	-	68512	0.53%	RR=0.92(0.70-1.22)	32	many	
	43.8	9319	291/100000人年	9325	279/100000人年	-	35	many	
	12	74	0.0%	74	0.0%	-	41	NCT01627561	
	72	3026	0.1%	3025	0.1%	-	47	NCT00779766(HPV-039)	
	113	224	1.8%(0.5-4.5)	213	0.5%(0.0-2.6)	-	57	NCT00689741, NCT00120848, NCT00518336(HPV-001/007/023)	
	12	374	0.0%	376	0.5%	-	58	NCT00996125, NCT01277042, NCT00779766(HPV-058/069/039)	
	87.6	222	0.0%	211	0.0%	-	69	HPV-001/007/023	
	18	9319	0.3%	9325	0.3%	-	77	NCT00122681	
	48	2881	0.2%	2871	0.2%	-	97	NCT00294047	
	48	3727	0.6%	3739	0.6%	-	99	NCT00128661	
	48	3026	0.1%	3025	0.1%	-	101	NCT00779766	
	12	450	0.4%(0.1-1.6)	226	0.9%(0.1-3.2)	-	106	NCT00481767	
	48	9319	1.1%	9325	1.0%	-	108	NCT00122681	
	12	795	0.0%	802	0.0%	-	112	NCT00578227	
	48	9319	0.8%	9325	0.8%	-	137	NCT00122681	
	4v	24	10706	245/100000人年	9412	250/100000人年	-	35	many
		24	-	-	-	-	OR=0.9(0.5-1.5)	62	-
		12	11256	15.8(13.2-18.8)/1000 PY	59009	22.1(21.5-22.7)/1000人年	IRR=0.77(0.65-0.93)	89	-
2v/4v	24	-	-	-	-	OR=0.58(0.41-0.83)	46	NCT01498627	

CI, confidence interval; IRR, incidence rate ratio; OR, odds ratio; RR, rate ratio.

表 7. 妊娠中に気づかずに HPV ワクチンを接種した者における妊娠の転帰

事象	ワクチンの種類	HPVワクチン群		コントロール群		相対危険 (95%CI) またはP値	文献番号	Trial no
		対象者数	イベント発生割合(95%CI)	対象者数	イベント発生割合(95%CI)			
自然流産	2v	83	9.6%	84	8.3%	-	3	NCT00929526, NCT00316693
		465	15.3%(12.1-18.9)	449	11.1%(8.4-14.4)	RR=1.37(0.94-2.01)	18	many
		51	15.7%	52	7.7%	-	57	NCT00689741, NCT00120848, NCT00518336(HPV- 001/007/023)
		665	10%	685	7%	-	77	NCT00122681
		207	11.6%	632	9.0%	HR=1.30(0.79-2.12)	94	NCT01905462
		357	19%	358	19%	-	97	NCT00294047
		-	3.7%	-	3.9%	-	101	NCT00779766)
		2257	9.1%	2257	8.6%	-	108	NCT00122681
		36	13.9%	36	8.3%	-	119	NCT00316693
		1786	11.0%	1813	9.7%	P=0.16	120	NCT00128661/NCT00122681
	1804	9.0%	1802	9.0%	-	137	NCT00122681	
	4v	463	4.3%	1852	7.1%	HR=0.71(0.45-1.14)	12	-
	1752	6.7%(5.5-8.2)	-	15.0%	-	16	-	
	57	12.3%	49	16.3%	-	76	V501-013/015/016	
	95	20.0%	110	6.4%	-	105	NCT00092521/NCT00092534(FUTURE1/2)	
	2008	18.2%	2029	19.5%	P=0.96	123	NCT00092521, NCT00092534, NCT00092495, NCT00092547, NCT00090220	
517	6.9(4.8-9.6)/100出生	-	15% (既報より)	-	124	-		
108	13.7%	119	14.6%	-	126	NCT00092521(Future1)/NCT 00092534(Future2)の一部		
先天異常	2v	83	0.0%	84	1.2%	-	3	NCT00929526, NCT00316693
		665	1%	685	1%	-	77	NCT00122681
		136	2.9%	421	2.6%	P>0.05	94	NCT01905462
		357	1%	358	2%	-	97	NCT00294047
		2257	0.8%	2257	0.6%	-	108	NCT00122681
		1804	0.7%	1802	0.5%	-	137	NCT00122681
		-	2.6%	-	2-3%	-	140	-
	4v	1665	3.9%	6660	3.3%	HR=1.19(0.90-1.58)	12	-
	1752	2.4%(1.7-3.3)	-	2.7%	-	16	-	
	57	1.8%	49	8.2%	-	76	V501-013/015/016	
	1143	1.9%	6843	1.8%	RR=1.04(0.66-1.7)	86	-	
	72	1.4%	80	1.3%	-	105	NCT00092521/NCT00092534(FUTURE1/2)	
	2008	2.0%	2029	1.5%	P=0.20	123	NCT00092521, NCT00092534, NCT00092495, NCT00092547, NCT00090220	
	517	2.2(1.05-4.05)/100出生	-	2.67% (既報より)	-	124	-	
	108	3.7%	119	2.5%	-	126	NCT00092521(Future1)/NCT 00092534(Future2)の一部	

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; RR, rate ratio.

表8. ワクチン接種後に報告されたその他の有害事象

症状	ワクチンの種類	追跡期間 (ヵ月)	HPVワクチン群		コントロール群		相対危険 (95%CI) またはP値	文献番号	Trial no
			対象者数	イベント発生割合(95%CI)	対象者数	イベント発生割合(95%CI)			
アナフィラキシー	4v	0 (当日)	269,680 doses	2.6 (1.0-5.3) /100,000 doses	823,197 doses	0.1 (0.003-0.7) /100,000 doses	-	75	-
片頭痛	2v	1.5	-	9.9/1000人日	-	1.2/1000人日	RR=4.3(0.69-26.6)	60	-
失神	4v	-	187,385	17/100,000 doses	248,677	6.4/100,000 doses	-	5	-
		0	189,629	24.2/1000人年	189,629	4.0/1000人年	OR=6.0(3.9-9.2)	22	-
		42	-	-	-	-	IRR=0.86 (P>0.05)	114	-
皮膚感染	4v	14	189,629	4.7/1000人年	189,629	2.6/1000人年	OR=1.8(1.3-2.4)	22	-
静脈血栓症	2v	36	134615	-	105990	-	HR=1.16(0.36-3.75)	1	-
		1	-	-	-	-	IRR=0.70(0.33-1.44)	49	-
	4v	2	-	-	-	-	IRR=0.92(0.54-1.57)	50	-
		3	296826	14.02(9.14-21.50)/100,000人年	700759	12.51(11.17-14.02)/100,000人年	IRR=0.86(0.55-1.36)	63	-
		1.5	4375	0.126/人年	4375	0.149/人年	IRR=0.79(0.54-1.14)	100	-
		42	-	-	-	-	IRR=1.98 (P>0.05)	114	-
複合性局所疼痛症候群	2v	2	-	0.14/100,000 doses	-	-	RR=1.018(90%CI:0.703-1.435)	51	-
	4v	-	60,461,220	0.28/1,000,000 doses	-	-	-	40	-
ギランバレー症候群	2v	36	134615	-	105990	-	HR=5.31(0.62-45.39)	1	-
		-	-	0.048/100,000 doses	-	1.22/100,000 doses	-	140	-
	2v/4v	3	-	-	-	-	OR=1.04(0.47-2.28)	45	-
		-	842,120	1.36/100,000人年	1,410,596	0.37/100,000人年	HR=3.78(1.79-7.98)	87	-
	4v	-	-	-	-	-	OR=0.75(0.42-1.3)	53	-
		1.4	-	-	-	-	PRR=0.54(0.26-1.1)	64	-
		1.4	26,000,000 doses	6.6/10,000,000人	22,600,000 doses	5.7/10,000,000人	P<0.0001	67	-
		-	558,995人年	0.45~1.6/100,000人年	-	0.73/100,000人年	IRR=0.81(0.29-2.26)	83	-
		1.4	1,708,075	0.36(片側95%信頼区間の上限値:1.71)/1,000,000 doses	一般集団	0.8~1.9/100,000人年	-	84	-
	-	-	-	-	-	OR=0.839(0.601-1.145)	91	-	
中枢神経系疾患	2v/4v	-	842,120	5.89/100,000人年	1,410,596	5.81/100,000人年	HR=1.06(0.80-1.42)	87	-
		-	-	-	-	-	OR=1.8(1.04-2.9)	53	-
	4v	36	-	-	-	-	OR=1.05(0.62-1.78)	61	-
	-	-	-	-	-	OR=1.585(1.129-2.213)	91	-	
視神経炎	4v	2	327,918	0.01%	327,918	0.01%	P=0.75	10	-
		6	189629	5.7/100,000人年	-	3.9/100,000人年	IRR=1.45(1.00-2.91)	66	-
		1.5	-	-	-	-	OR=4.6(0.6-40.3)	131	-
多発性硬化症	4v	30	788,986	6.12/100,000人年	3,189,285	21.54/100,000人年	RR=0.90(0.70-1.15)	15	-
		30	788,986	6.12/100,000人年	3,189,285	21.54/100,000人年	RR=0.90(0.70-1.15)	52	-
		36	-	-	-	-	OR=1.60(0.79-3.25)	61	-
		6	189629	3.4/100,000人年	-	2.5/100,000人年	IRR=1.37(0.74-3.20)	66	-
その他の脱髄疾患	4v	30	788,931	7.54/100,000人年	3,191,785	16.14/100,000人年	RR=1.00(0.80-1.26)	15	-
		30	788,931	7.54/100,000人年	3,191,785	16.14/100,000人年	RR=1.00(0.80-1.26)	52	-
		6	189629	1.1/100,000人年	-	1.6/100,000人年	IRR=0.71(0.38-2.13)	66	-
ベーチェット病	4v	6	296826	2.17(0.90-5.22)/100,000人年	700759	0.55(0.32-0.94)/100,000人年	IRR=3.37(1.05-10.80)	63	-
IBD	2v/4v	-	842,120	21.0/100,000人年	1,410,596	16.9/100,000人年	HR=1.18(1.01-1.38)	87	-
クローン病	2v	12	64,705	9.27(3.40-20.18)/100,000人年	64,841	7.71(2.50-18.00)/100,000人年	IRR=1.21(0.37-3.95)	90	NCT01953822
レイノー現象	4v	6	296826	16.09(11.66-22.21)/100,000人年	700759	9.18(8.04-10.49)/100,000人年	IRR=1.67(1.14-2.44)	63	-
1型糖尿病	2v	12	64,705	12.36(5.34-24.36)/100,000人年	64,841	24.68(14.10-40.07)/100,000人年	IRR=0.30(0.11-0.83)	90	NCT01953822
		-	842,120	10.7/100,000人年	1,410,596	11.5/100,000人年	HR=1.07(0.87-1.31)	87	-
	4v	6	296826	43.24(35.51-52.65)/100,000人年	700759	41.26(38.75-43.93)/100,000人年	IRR=1.29(1.03-1.62)	63	-
		6	189629	10.3/100,000人年	-	18.0/100,000人年	IRR=0.57(0.47-0.73)	66	-
橋本病/自己免疫性甲状腺炎	2v	12	64,705	23.18(12.98-38.24)/100,000人年	64,841	6.17(1.68-15.80)/100,000人年	IRR=3.75(1.25-11.31)	90	NCT01953822
	2v/4v	-	842,120	6.25/100,000人年	1,410,596	5.84/100,000人年	HR=1.04(0.79-1.37)	87	-
	4v	6	189629	104.8/100,000人年	-	81.1/100,000人年	IRR=1.29(1.08-1.56)	66	-
SLE	2v	36	134615	-	105990	-	HR=1.88(0.48-7.45)	1	-
		-	842,120	3.23/100,000人年	1,410,596	3.42/100,000人年	HR=1.01(0.69-1.48)	87	-
	4v	-	-	-	-	-	OR=5.3(1.5-20.5)	53	-
		6	189629	11.4/100,000人年	-	10.3/100,000人年	IRR=1.07(0.69-1.60)	66	-
	-	-	-	-	-	OR=7.626(3.385-19.366)	91	-	

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IRR, incidence rate ratio; OR, odds ratio; RR, rate ratio.

表9. HPV 初感染に対するワクチン有効性

ワクチンの種類	追跡期間 (ヵ月)	HPVワクチン群		コントロール群		VE(95%CI)	文献番号	Trial no
		対象者数	イベント数	対象者数	イベント数			
2v	13.6	403	6	406	33	82.2(6.2-95.8)	119	NCT00316693
	18	366	2	355	23	91.6(64.5-98.0)	81	NCT00120848 (HPV-007)
	24	408	7	406	39	82.5(59.8-93.6)	31	NCT00316693
	48	406	12	403	58	80.8(63.9-90.6)	3	NCT00929526, NCT00316693
	48	2421	22	2261	118	82.6 (73.0-89.2)	99	NCT00128661
	48	2497	15	2502	49	69.6(44.8-84.2)	101	NCT00779766
	54	310	1	277	28	96.9(81.3-99.9)	80	NCT00120848 (HPV-007)
	76.8	401	4	372	70	95.3(87.4-98.7)	122	NCT00120848 (HPV-007)
	87.6	193	3	175	43	94.5(82.9-98.9)	69	NCT00689741,NCT00120 848,NCT00518336(HPV- 001/007/023)
	100.8	193	3	175	46	95.1(84.6-99.0)	8	NCT00689741,NCT00120 848,NCT00518336(HPV- 001/007/023)
	113	193	3	175	50	95.6(86.2-99.1)	57	NCT00689741,NCT00120 848,NCT00518336(HPV- 001/007/023)

CI, confidence interval; VE, vaccine efficacy.

表10. HPV の6ヵ月以上の持続感染に対するワクチン有効性

ワクチンの種類	追跡期間 (ヵ月)	HPVワクチン群		コントロール群		VE(95%CI)	文献番号	Trial no
		対象者数	イベント数	対象者数	イベント数			
2v	13.6	358	0	367	9	100(20.5-100)	119	NCT00316693
	18	6344	38	6402	193	80.4(70.4-87.4)	77	NCT00122681
	18	366	0	355	7	100(47.0-100)	81	NCT00120848 (HPV-007)
	24	387	0	392	15	100(71.3-100)	31	NCT00316693
	48	1859	6	1822	34	82.9(53.8-95.1)	97	NCT00294047
	48	2332	1	2326	15	93.4(57.1-99.8)	101	NCT00779766
	54	311	1	287	16	94.3(63.2-99.9)	80	NCT00120848 (HPV-007)
	72	2480	2	2488	54	96.3(85.9-99.6)	47	NCT00779766(HPV-039)
	76.8	401	0	372	34	100(90.0-100)	122	NCT00120848 (HPV-007)
	84	1815	6	1786	67	91.4(79.4-97.1)	92	NCT00294047
	87.6	193	0	175	17	100(79.5-100)	69	NCT00689741,NCT00120 848,NCT00518336(HPV- 001/007/023)
100.8	193	0	175	17	100(79.8-100)	8	NCT00689741,NCT00120 848,NCT00518336(HPV- 001/007/023)	
113	193	0	175	21	100(84.1-100)	57	NCT00689741,NCT00120 848,NCT00518336(HPV- 001/007/023)	
4v	平均26.4	1615	3	1607	40	92.6(76.9-98.5)	130	NCT00090220
	30	419	3	422	24	87.6(59.2-97.6)	104	-
	36	235	4	233	35	89(70-97)	135	NCT00365716(V501-007)
	48	1911	9	1908	85	89.6(79.3-95.4)	116	NCT00090220

CI, confidence interval; VE, vaccine efficacy.

表 11. 子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) に対するワクチン有効性

対象疾患	ワクチンの種類	追跡期間 (ヵ月)	HPVワクチン群		コントロール群		VE(95%CI)	文献番号	Trial no	
			対象者数	イベント数	対象者数	イベント数				
CIN 1+	2v	13.6	402	1	406	6	83.4(<0-99.9)	119	NCT00316693	
		18	7788	3	7838	28	89.2(59.4-98.5)	77	NCT00122681	
		24	408	0	407	3	100(<0-100)	31	NCT00316693	
		27	560	1	553	6	-	81	NCT00120848 (HPV-007)	
		48	406	0	404	8	100(42.2-100)	3	NCT00929526, NCT00316693	
		48	1898	1	1854	7	86.1(<0-99.9)	97	NCT00294047	
		48	2497	0	2502	4	100(<0-100)	101	NCT00779766	
		48	5466	5	5452	141	96.5(91.6-98.9)	108	NCT00122681	
		54	481	0	470	8	100.0(42.4-100.0)	80	NCT00120848 (HPV-007)	
		72	2524	1	2535	15	93.2(56.1-99.8)	47	NCT00779766(HPV-039)	
		76.8	481	0	470	15	100(73.4-100)	122	NCT00120848 (HPV-007)	
		84	1852	2	1818	12	83.7(21.9-98.5)	92	NCT00294047	
		87.6	219	0	212	7	100(34.4-100)	69	NCT00689741,NCT00120848,NCT00518336(HPV-001/007/023)	
		100.8	219	0	212	7	100(35-100)	8	NCT00689741,NCT00120848,NCT00518336(HPV-001/007/023)	
	113	219	0	212	8	100(45.2-100)	57	NCT00689741,NCT00120848,NCT00518336(HPV-001/007/023)		
	4v	平均26.4	1615	1	1607	13	92.4(49.6-99.8)	130	NCT00090220	
	30	419	0	422	5	100(<0-100)	104	-		
	36	302	0	312	12	100(63.1-100)	76	V501-013/015/016		
	36	2241	0	2258	49	100(92-100)	132	NCT00092521(Future1)		
	36	235	0	233	3	-	135	NCT00365716(V501-007)		
	36	2415	3	2377	41	92.8(77.6-98.6)	139	V501-007/013/015/016/018		
	40	1243	0	1283	7	100(28.7-100)	68	V501-007/013/015		
	42	256	1	332	15	100(64.5-100)	105	NCT00092521/NCT00092534(FUTURE1/2)		
	48	1911	1	1908	17	94.1%(62.5-99.9)	116	NCT00090220		
	48	270	2	271	7	71.7(<0-97.1)	126	NCT00092521(Future1)/NCT00092534(Future2)の一部		
	CIN 2+	2v	18	7788	2	7838	21	90.4(53.4-99.3)	77	NCT00122681
24			408	0	407	1	100(<0-100)	31	NCT00316693	
48			406	0	404	5	100(<0-100)	3	NCT00929526, NCT00316693	
48			1898	0	1854	4	100(<0-100)	97	NCT00294047	
48			2635	1	2677	10	89.8 (39.5-99.5)	99	NCT00128661	
48			2497	0	2502	3	100(<0-100)	101	NCT00779766	
48			5466	1	5452	97	99.0(94.2-100)	108	NCT00122681	
48			7344	4	7312	56	92.9(79.9-98.3)	137	NCT00122681	
54			481	0	470	5	100(<0-100)	80	NCT00120848 (HPV-007)	
72			2524	1	2535	8	87.3(5.3-99.7)	47	NCT00779766(HPV-039)	
76.8			481	0	470	9	100(51.3-100)	122	NCT00120848 (HPV-007)	
84			1852	1	1818	6	83.7(<0-99.7)	92	NCT00294047	
87.6			219	0	212	3	100(<0-100)	69	NCT00689741,NCT00120848,NCT00518336(HPV-001/007/023)	
100.8			219	0	212	3	100(<0-100)	8	NCT00689741,NCT00120848,NCT00518336(HPV-001/007/023)	
113		219	0	212	3	100(<0-100)	57	NCT00689741,NCT00120848,NCT00518336(HPV-001/007/023)		
4v		36	302	0	312	5	100(<0-100)	76	V501-013/015/016	
36		2241	0	2258	21	100(81-100)	132	NCT00092521(Future1)		
36		5305	1	5260	42	98(86-100)	133	NCT00092534(Future2)		
36		2415	1	2377	21	95.3(71.0-99.9)	139	V501-007/013/015/016/018		
40		1243	0	1283	4	100(<0-100)	68	V501-007/013/015		
42		256	1	332	6	100(<0-100)	105	NCT00092521/NCT00092534(FUTURE1/2)		
48		1911	1	1908	6	83.3(<0-99.6)	116	NCT00090220		
48		270	0	271	3	100(<0-100)	126	NCT00092521(Future1)/NCT00092534(Future2)の一部		
75		1599	1	-	-	-	20	NCT00090220 (V501-019-21)		
CIN 3+		2v	48	7344	2	7312	10	80.0(0.3-98.1)	137	NCT00122681
		4v	36	2415	1	2377	13	92.5(49.8-99.8)	139	V501-007/013/015/016/018

CI, confidence interval; VE, vaccine efficacy.

表 12. 尖圭コンジローマに対するワクチン有効性

対象疾患	ワクチンの種類	追跡期間 (ヵ月)	HPVワクチン群		コントロール群		VE(95%CI)	文献番号	Trial no
			対象者数	イベント数	対象者数	イベント数			
尖圭コンジローマ	4v	36	304	0	312	5	100(<0-100)	76	V501-013/015/016
		36	2261	0	2279	48	100(92-100)	132	NCT00092521(Future1)
		36	235	0	233	3	-	135	NCT00365716(V501-007)
		36	2429	0	2396	45	100.0(91.6-100.0)	139	V501-007/013/015/016/018
		40	1268	0	1301	7	100(28.3-100)	68	V501-007/013/015
		42	256	1	333	17	100(69.3-100)	105	NCT00092521/NCT00092534(FUTURE1/2)
		48	1911	0	1908	7	100(30.8-100)	116	NCT00090220
		48	274	0	273	3	100(<0-100)	126	NCT00092521(Future1)/NCT00092534(Future2)の一部
		75	1617	0	-	-	-	20	NCT00090220 (V501-019-21)

CI, confidence interval; VE, vaccine efficacy.