

子宮頸がん予防のための ヒトパピローマウイルスワクチンに関する 我が国の歴史，現状，接種率向上のための提言； 情報開示の重要性

History, current status, and strategies for increasing inoculation coverage of the Human Papillomavirus vaccine for the prevention of cervical cancer in Japan ; importance of information dissemination

康井 洋介*

慶應保健研究, 41(1), 027-035, 2023

要旨：子宮頸がん発症予防目的で性的活動開始前に接種されるヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンは世界的に普及している。本ワクチンはHPV感染率，子宮頸部異形成の進行，子宮頸がん有病率の抑制に寄与する。本邦でも2010年度から公費助成，2013年度から小学6年～高校1年女子への定期接種積極勧奨が始まり，接種率は55.5～68.9%になったが，副反応が疑われた症状の報告のため，厚生労働省は同年6月から勧奨を控えた。すると接種率が激減，その世代のHPV感染率や子宮頸部異形成有病率が上昇した。その後，ワクチンの安全性再確認，有害事象対策整備，補償制度拡充を経て，2022年4月から「勧奨」およびキャッチアップ接種が再開されたが，その接種率は十分回復していない。その回復にむけて，本ワクチンの効果に関する情報の周知，および接種時の有害事象とそれらの治療体制や補償に関する情報の周知によるワクチンへの不安の払拭，が重要と考える。具体的には，①子宮頸がんの病因と病状，②HPVワクチンを接種することで得られる利益/未接種による不利益，③HPVワクチンの安全性/危険性，④本ワクチン接種の有害事象の発症に関与すると考えられる予防接種ストレス関連反応とその対処法，⑤ワクチン接種で不利益を被った場合の治療や救済の体制，などの行政機関，医療機関，学術団体および学校が協力した，被接種者，保護者への情報開示である。

keywords：子宮頸がん，ヒトパピローマウイルス，ヒトパピローマウイルスワクチン，有害事象，情報開示
Cervical cancer, human papilloma virus, human papilloma virus vaccine, adverse event, information disclosure

*慶應義塾大学保健管理センター
(著者連絡先) 康井 洋介 〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉4-1-1

はじめに

子宮頸がん予防に用いられるヒトパピローマウイルス (Human papilloma virus ; HPV) ワクチンは世界的に普及している。本邦でも2010年11月26日から13歳～16歳の者を対象とした公費負担による接種が始まり、2013年4月からは定期接種積極的勧奨 (積極勧奨) となり、その間の接種率は最大で78.7%までになった。しかし、同年6月から副反応を否定できないと判定された多様な症状が報告され、そのことがマスコミにも大きく取り上げられたこともあり、積極勧奨を一時控えることになった。その後、ワクチンの安全性と効果に関する知見が整理され、有害事象対策が整い、補償制度が拡充されたことなどから、2022年4月から積極的勧奨は再開された。しかし、接種率はまだ過去のレベルに回復していない。本稿ではHPVワクチンに関する我が国の歴史および現状について解説し、今後、接種率の向上のための施策を総括する。

HPV感染症とHPVワクチン

1. HPV感染症

現在、HPVは200種類のサブタイプが同定され、尋常性疣贅などを惹起する皮膚型と、尖圭コンジローマ、子宮頸がん、外陰上皮内腫瘍、頭頸部から中咽頭の悪性腫瘍、疣贅状表皮発育異常症などを惹起する粘膜型に分類されている。さらに、性行為でも伝播する粘膜型は、尖圭コンジローマなどをもたらすが発がん率は極めて低い低リスク型と、子宮頸がんなど、悪性腫瘍をもたらす頻度が高いハイリスク型に分類される。低リスク型HPVは6, 11, 30, 42, 43, 54, 55型などで、尖圭コンジローマの原因は主に6, 11型である¹⁾。一方、16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82型などがハイリスク型で、このうち16, 18型は主要な子宮頸がん発症に関連する型である¹⁾。また、16, 18型は外陰上皮内腫瘍の危険因子ともされる。

2000年以降、本邦では、子宮頸がん患者は増加傾向にある²⁾。その罹患率は25-29歳から増加し、40代でピークになる²⁾。本邦で、2019年に本症と診断された者は、10,879名、2020年の死亡者は2,887名であった²⁾。尚、本邦の子宮頸がん患者から検出されるHPVは16型が62.3%、18型が22.7%、58型が3.2%、31型が2.9%と報告されている³⁾。

2. HPVワクチン

HPVワクチンは子宮頸がんワクチンとして世界的に広く普及している。World Health Organization (WHO) によると⁴⁾、2022年の時点で、世界125か国 (64%) で女性への公的な接種が行われており、うち47か国 (24%) では男性も公的な接種の対象とされている。

HPVワクチンは、2000年代に、子宮頸がん患者検体より高頻度に検出されるHPV16, 18型に対するワクチン (2価ワクチン) が開発された。その後、尖圭コンジローマなど子宮頸がん以外のHPV関連疾患対策を兼ねて、6, 11型にも対応する4価ワクチンが開発された。更に4価ワクチンに、子宮頸がんの高リスクHPV型への対応を強化した、6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58型に対する9価ワクチンも開発された。これらはすべて組み換えたん白質ウイルス様粒子 (virus-like particle : VLP) およびアジュバントで構成され、筋肉内に投与される。

これまで、HPVワクチンの臨床的効果は、HPVの感染率や子宮頸部異形成の発生率で評価されてきた。本邦では、20～29歳の子宮頸がん検診受診者3万7,000人の解析で、HPVワクチン接種は中等度および高度子宮頸部異形成をそれぞれ、76%、91%抑制するという報告がある⁵⁾。また、Ikedaらは、20～24歳の子宮頸がん検診受診者を対象に、細胞診で異常があった2,483名と異常がなかった12,296人のケース・コントロール研究を行い、扁平上皮癌 (外陰上皮内腫瘍) と診断された8人は全例HPV

ワクチン未接種であった，またHPVワクチンによる高度子宮頸部異形成抑制率は80.9%であった，と報告している⁶⁾。

また，近年，HPVワクチンによる子宮頸がん発症予防効果も検討されている。スウェーデンの約167万人を対象とした調査では，浸潤子宮頸がんの発生率は，ワクチン未接種者との比較で，4価ワクチンを17歳以前に接種すると88%，17歳から30歳までに接種すると53%抑制されたとしている⁷⁾。また，英国の約1,370万人のデータに基づいた統計モデルを用いた検討では，ワクチン未接種と比較し，2価ワクチンを12-13歳，14-16歳，16-18歳で接種した者では，子宮頸がんの発生率が，夫々，87%，62%，34%抑制されたことを示している⁸⁾。これらの知見は，「HPVワクチンが子宮頸がん発症予防に効果がある」，「その効果は，性交渉開始前の接種でより高くなる」ことを支持している。

本邦のHPVワクチン接種の歴史

1. 本邦のHPVワクチン接種制度の変遷

HPVワクチンは，本邦では「子宮頸がん等ワクチン接種緊急対策推進事業」として，2010年11月26日から13歳～16歳の者を対象に公費負担による接種が始まった⁹⁾。更に，2013年4月1日から小学校6年生から高校1年生に相当する年齢（標準的な接種年齢は中学1年生相当）を対象とする積極勧奨となった。しかし，同年6月の予防接種・ワクチン分化学会副反応検討部会で，「ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛がワクチン接種後に特異的に見られた」との報告があり，副反応の頻度がより明確になって国民に適切な情報提供ができるようになるまで，積極勧奨を控えることとした。

2014年1月の検討部会では，その疼痛の背景に神経学的疾患，中毒，免疫反応，心身反応が想定されるが，本ワクチンでは心身反応が主と結論された。更に，同年8月に厚生労働大臣より，本ワクチン接種後の疼痛やそれに伴う運

動障害への対策として，①治療にあたる医療機関の各都道府県への設置，②その医療機関受診時の副反応報告の確実化，③副反応報告後の追跡調査の遂行，を骨子とした対策が表明された。

その流れを受け，2015年8月には，日本医師会・医学会が，ワクチン接種医や地域医療機関の「診察と治療」や「家族や学校と連帯したりハビリや日常支援」等の指針を記載した手引書を刊行した。同手引書は厚生労働省（厚労省）から全国の自治体，医療機関に通達された¹⁰⁾。また，同年9月に厚労省は，検討部会の見解を踏まえ，救済制度，医療支援，生活面支援を拡充し，調査研究を推進する方針を打ち出し，更に，厚労省と文部科学省が連盟で「ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に症状が生じた方に対する相談・支援体制の充実について」という文章を発出した。

これらの対応に加えて，後述するワクチン接種後の有害事象に関しても一定の整理が得られたことにより，2022年4月から本ワクチンの積極勧奨が再開された。

2. 本邦のHPVワクチン接種率の推移

Nakagawaらは本邦のHPVワクチンの公費助成導入または積極勧奨の対象であった世代（「接種世代」）と積極勧奨の差し控え後の対象であった世代（「接種控え世代」）のワクチン接種率を調べ，後者での著しい低下，即ち，前者は55.5～78.7%であったのに対し，0～14.3%だったことを示している（図1）¹¹⁾。この極端なHPVワクチン接種率の低下の原因の一部に，本ワクチンの副作用のみを強調した一部のマスコミの報道姿勢があったことも指摘されている¹²⁾。

2022年4月からHPVワクチン接種の積極勧奨が再開されたが，厚労省は，2022年4～9月までの（後述する）キャッチアップ接種を除く定期接種実施率は，1回目接種30.1%，2回目接種18.8%，3回目接種7.5%であったと報告している¹³⁾。半年間のデータであり，最終

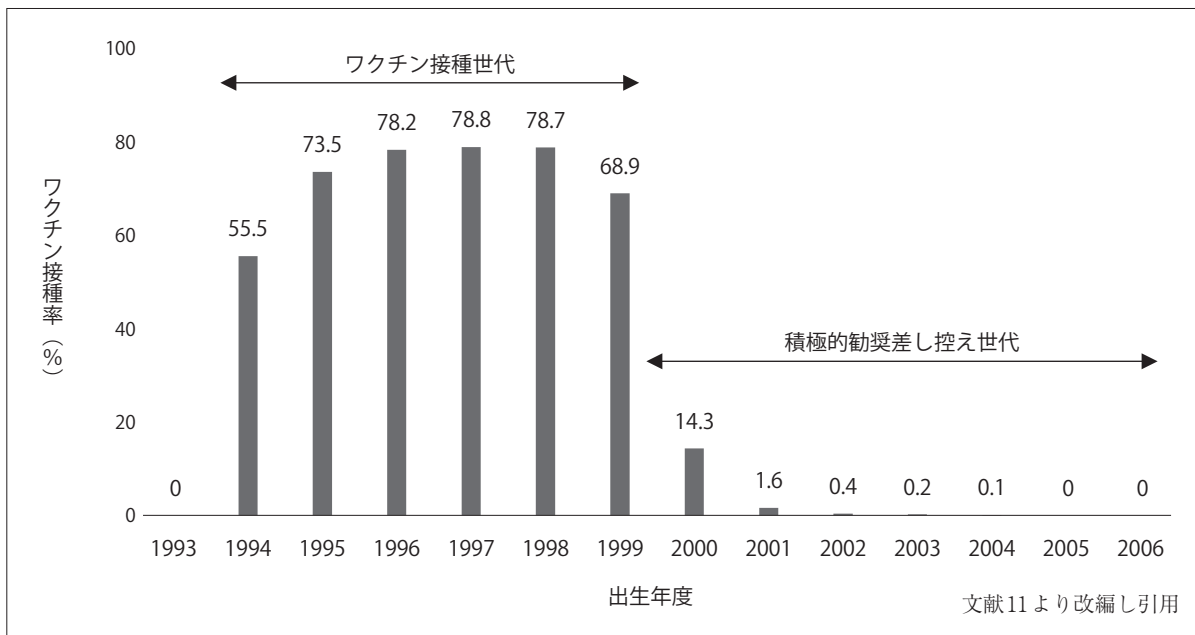


図1 HPVワクチン接種率の推移

的判断は2022年度全体の統計結果に委ねるが、接種勧奨の再開後のワクチン接種率回復の低迷が示唆される。

3. 本邦で使用されるHPVワクチンの変遷

現在、本邦では2価ワクチン（10歳以上の女性を対象。グラクソスミスクライン社製）、4価ワクチン（女性に限定しない9歳以上の者を対象。MSD社製）、9価ワクチン（9歳以上の女性を対象。MSD社製）の3種類が使用可能である。それぞれの接種プロトコールは2価ワクチン、4価ワクチンは3回接種であるが、9価ワクチンは、15歳未満は2回接種、15歳以上は3回接種となっている。9価ワクチン接種のプロトコールは、若年者では本ワクチン2回接種で3回接種と同等の免疫を獲得するとした830人を対象としたランダム化臨床比較試験の知見¹⁴⁾に基づき修正が加えられている。

2価ワクチン、4価ワクチンは従来の定期接種で使われてきたが、2023年4月から、9価ワクチンも定期接種に組み込まれ、現在本邦の定期接種では3種のワクチンが用いられている¹⁵⁾。

本邦のHPVワクチン接種の現状

1. HPVワクチン積極勧奨一時差し控えがもたらした影響

HPVワクチン接種に関して、上述の、本邦における「接種控え世代」での接種率の著しい減少による影響も検討されている。

Sekineらは20歳から21歳の子宮頸がん検診受診のHPV16、18型の感染率を、「接種世代」と「接種控え世代」で検討し、前者では0.3%であったが後者では2.1%に増加したことを示している。尚、検討例の両世代のHPVワクチン接種率は夫々、91.4%、28.2%であった¹⁶⁾。また、Yagiらは20歳の女性における子宮頸部異形成の有病率を両世代で調べ、「接種世代」では3.76%であったが、「接種控え世代」では5.04%に増えたとしている。両世代のワクチン接種率は、前者で63.4-71.7%、後者で10.2%であった¹⁷⁾。これらは、既報のHPVワクチンのHPV感染率や子宮頸部の病変抑制の効果を鑑みると十分想定される結果であるが、本邦のHPVワクチン政策の停滞がもたらした悪影響を直接示す重要な所見である。

2. キャッチアップ接種

本邦では、2022年度から積極勧奨を再開したが、同時に、過去にHPVワクチン対象であったもののワクチン接種を控えた1997年4月2日から2006年4月1日生まれの者にも、キャッチアップ接種という形での接種が開始された。本措置は、2025年3月末まで続けられる予定となっている。

当然であるが、キャッチアップ接種は定期接種のHPVワクチンの対象年齢（小学校6年～高校1年相当）を超えても受けられる。HPVワクチン未接種者は規定のプロトコールに沿って3回の接種を行うが、過去に数回接種して、プロトコールを中断してしまった者は、プロトコールが定める接種間隔は無視して、合計3回接種する。その際、原則、過去に接種したワクチンを使用することになっている。

3. HPVワクチンの接種対象者

上述したように、HPVワクチンは性交開始前に接種することで最大の効果を発揮するとされ、現在、本邦のHPVワクチン定期接種は小学校6年生から高校1年生に相当する年齢の女子を対象としている。尚、特殊事情のキャッチアップ接種は例外である。

しかし、成人以降の接種でも一定の効果は認められており⁷⁾、実際に、米国CDCは9歳から26歳のすべての者、および27歳から45歳のうちHPVワクチン接種の効果が望まれる者を接種対象としている¹⁸⁾。尚、WHOはワクチンの分配の観点から、15歳までの女性の接種を優先するべきとの見解を表明している⁴⁾。

HPVワクチン接種は、子宮頸がん抑制を目的とするが、他のHPV感染関連疾患の抑制も期待される。HPV6、11型は尖圭コンジローマを引き起こす主要な型であるが、それらの型にも対応する4価ワクチンと9価ワクチンは、尖圭コンジローマの抑制効果も示されている。現在、47か国でHPVワクチンが男性へも積極的に接種されているが⁴⁾、この措置は、被接種

者のパートナーへのHPV感染予防に加え、被接種者自身の尖圭コンジローマ発症抑制を目的とする。尚、現在、本邦でも4価ワクチンが男性への使用が認められているが、接種は、定期接種ではなく、任意接種の範疇である。

4. HPVワクチン接種に関連する有害事象

ワクチン接種に関連して、ワクチン接種によって生じる全ての好ましくない反応を有害事象と呼び、そのうちワクチン成分と因果関係が証明されたものを副反応という。本邦のHPVワクチン接種に関し、疼痛や運動障害を含む多様な症状が報告されているが、その中に副反応であることが否定できない例もある。

本邦でHPVワクチンは2014年11月までに約338万人（のべ接種回数約890万回）に接種されたが、このうち、2,584人（被接種者の0.08%、のべ接種回数の0.03%）から副反応を疑われる事象が報告されている¹⁹⁾。このうち発症日・転帰日が把握できた1,739人の追跡調査を行い、被接種者の0.005%、のべ接種回数の約0.002%にあたる186人が症状未回復と報告されている。未回復の症状は、多い順に頭痛、倦怠感、関節痛、接種部位以外の疼痛、筋肉痛、筋力低下である。

一方、WHOは2019年に、ワクチン接種全般の有害事象の一部は、ワクチン接種のストレスや不安で惹起されるImmunization Stress-Related Response (ISRR, 予防接種ストレス関連反応)であるとしている²⁰⁾。本概念には、ワクチン接種直前または直後に発症する血管迷走神経反射や急性ストレス反応、接種から数時間から数日経過後に発症する非てんかん発作を含む解離性神経症状反応 (Dissociative neurological symptom reactions, DNSR)なども含まれる。通常若年者であるHPVワクチンの対象者は、ワクチン接種への嫌悪や不安が強くISSR発症が多くなることが想定される。不安障害・発達障害などの基礎疾患も発症に影響する可能性がある。

本邦ではHPVワクチンの「副反応が否定できない多様な症状」に関連して2つの疫学調査が実施されている。Fukushima²¹⁾らは全国の病院の18,037の診療科に協力を依頼し、12～18歳を対象に、「ワクチン接種後の副反応が否定できない多様な症状」に該当する症状の出現率とHPVワクチン接種の有無との関連を調べ、その出現率は、ワクチン接種者では10万人当たり27.8人であったものの、非接種者でも20.2人であり、HPVワクチンの副反応と見なされる症状はワクチン非接種者にも一定数認められると結論している。またSuzuki²²⁾らは若年女性へのアンケートを行い、有効回答29,846例でHPVワクチン接種の副作用と疑われる24の症状の出現率に対するHPVワクチン接種が及ぼす影響を調べ、ワクチン接種がいくつかの症状の出現率を上昇させたが、すべての症状の出現率で、両群間の統計的有意差は得られなかったと結論している。

本邦のHPVワクチンの将来

1. HPVワクチンの種類

上述のように、現在、本邦では、HPVワクチンとして、2価、4価、9価ワクチンの3種類が用いられている。

本邦では、2価ワクチンまたは4価ワクチンがカバーするHPV16型、18型の子宮頸がん発症への関与は85%程度とされるが³⁾、WHOは、その関与は70%程度としている²³⁾。その違いは、調査対象地域のHPV型の流行状況の違いによるものと考えられるが、現在のグローバル化の進展を鑑みると、より多くのサブタイプに備えておくことはより賢明な選択である。上述の本邦の調査、WHOの見解からは、9価ワクチンは、子宮頸がん患者検体より検出されるHPV型の90%以上に対応することを示している。実際に、米国では医療経済的な観点からも、2016年から使用HPVワクチンを9価ワクチンに一本化している。よって本邦でも9価ワクチンへの一本化が望まれる。しかし、本邦の

特殊事情で行っているキャッチアップ接種は、原則、過去に利用したワクチンと同じものを接種することになっているため、同接種が終了する、2025年3月末までは、2価、4価ワクチンの需要も継続するとの推量成り立つ。

2. HPVワクチン接種の対象者

現在、本邦では、小学6年～高校1年の女子が対象になっているが、米国のように対象年齢を広げるかどうかの議論は必要である。しかし、若年女性の接種率が100%に近づけば、自然に現在の対象年齢より上の世代での接種は不要になる。よって、現行の体制でのワクチン接種率の向上は重要である。

また、子宮頸がんは女性にのみ発症するので、現在、少なくとも本邦では、HPVワクチンは女性にのみ接種されている。しかし、HPVは性感染症であり、感染経路対策には男性へのHPVワクチン接種も必要になる。また、本邦の多くの男性は、子宮頸がんの発症に自分達が関与しているという認識も薄いと推察される。本邦のワクチン定期接種施策は個人の利益のみならず公共の利益も追求していることを鑑みると、今後、男性にもHPVワクチンを接種している世界の47か国に倣い、男性のHPVワクチン接種も開始するべきであろう。

3. HPVワクチン接種プロトコール

現在、多くの国ではHPVワクチンは15歳未満の者へ接種する場合は2回接種プロトコールを採用している。本邦では、2023年に定期接種に新しく採用された9価ワクチン接種では、その世界基準プロトコールが採択されているが、従来の2価、4価ワクチン接種では年齢に関係なく従来の3回接種プロトコールのままである。本邦で、この2価、4価ワクチンプロトコールを修正しない背景にもキャッチアップ接種が影響していると考えられる。即ち、キャッチアップ接種は、過去に終了できなかったプロトコールを終了させる目的で行われているので、

正規接種者のプロトコールに修正を加えると混乱を招くと考える。もっとも、キャッチアップ接種の終了で、9価ワクチンが主流になり、それに伴い「15歳未満のHPVワクチン2回接種」が定着すると考える。

尚、WHOは2030年までに15歳までの女性のHPVワクチン接種率が90%になることを目標と定め、その場合のワクチンの需給バランスを考慮し、9-14歳の女性に優先的に接種し、しかも、1回接種法も選択肢としてあることを提言している⁴⁾ことは特筆に値する。

4. 副反应对応

上述の、HPVワクチン接種に伴う有害事象の少なくとも一定数にISRRが関与している可能性²⁰⁾を鑑み、ワクチン接種前に、被接種者の不安を軽減することが重要である。そのためには、医療従事者とワクチン被接種者や保護者との適切なコミュニケーション、接種時疼痛の緩和対策、立位から座位や仰臥位への変更など接種体位の工夫、筋緊張法の導入、などが有効とされる²⁰⁾。

尚、2013年6月の定期接種中断後、国を中心に、①ワクチン接種後の疼痛や運動障害に対応する医療機関選定、②副反応調査の強化、③各診療機関へのワクチン有害事象の「診察と治療」や「家族や学校と連帯したりハビリや日常支援」等の指針の配布、④救済制度、医療支援、生活面支援の拡充、⑤調査研究の推進、⑥ワクチン接種後の有害事象、副反応に関する知見の収集、などの有害事象及び副作用対策などが遂行されたが、これらの情報公開は、被接種者、保護者の安心を得るために重要と考える。尚、①に関して、2022年11月現在、東京都では5医療機関、神奈川県では6医療機関が指定されている。

5. マスコミの報道と国の対応

マスコミの報道により、HPVワクチン接種が一時中止という事態に追い込まれた可能性は

否定できないが、国は、本節「4）副反应对応」で述べた①～⑥を十分準備した上で接種を開始していれば、有害事象や副作用が生じたことへの批判に対して十分な説明責任を果たすことができたと推察し、事業の中止は不要であった可能性も考える。即ち、ワクチン接種中止の究極の原因は、実施側の準備不足にあった可能性も否定できない。今後、新しいワクチン接種事業を行う際には、今回確立したワクチン接種体制を踏襲し、十分な準備の元に開始されることが望まれる。尚、そのロジックから、この体制づくりを引き出したのは、マスコミ報道の功績であったとも考えられる。

しかし、マスコミは、今回のワクチン接種の一時停止により、不利益を被った人々もいたという認識を持つ必要がある。今後、ワクチン接種に関する問題が起きた場合、マスコミの追及姿勢は、接種中止による不利益を十分考慮したものであるべきである。

6. 接種率の向上に向けた施策

積極的接種勧奨再開後のHPVワクチン接種率は伸び悩みが示唆されている。その対策として、被接種者と保護者に対する、本論で紹介した、①子宮頸がんの病因、②科学的根拠に基づく本ワクチン接種の利益と未接種の不利益、③本ワクチン接種の安全性とリスク、④本ワクチン接種の有害事象へのISRRの関与とISRR軽減の方法、⑤本ワクチン接種で不利益を被った場合の治療や救済の体制、などの情報公開が必須と考える。そのことで、被接種者と保護者に本ワクチンに関する正しい認識が形成され、それは、本ワクチンに対する不安の払拭に寄与すると考える。これらの情報公開を担うのは、行政機関、医療機関、学術団体および学校である。

Kudoらは2015年の我が国の16歳から20歳の女性を対象にした調査で、対象者は子宮頸がんおよびHPVワクチンに関する知識が不十分だったと報告している²⁴⁾が、この結果は、本

子宮頸がん予防のためのヒトパピローマウイルスワクチンに関する我が国の歴史、現状、接種率向上のための提言；情報開示の重要性
ワクチンの啓蒙活動の重要性を示唆する。しかし、被接種者への情報公開は、現在の定期接種の年齢制限（高校1年相当）以前に行う必要がある。また、同年代の男性に対しても、子宮頸がんおよびHPVワクチンに関する知識の調査も意義があると考えられる。同時に、Kudoは、HPVワクチン接種は個人の性的活動に変化を与えないことも示しているが²⁴⁾、これは保護者向けの情報であろう。

結語

HPVワクチン定期接種の積極的接種勧奨は、約9年間の一時差し控え期間を経て、2022年4月より再開されたが、接種率の回復は不十分である。本論では本邦におけるHPVワクチン接種の歴史、および現状について概説し、今後、接種率を上昇させるための施策を考察した。加えて、HPVワクチンの男性への接種の意義にも言及した。HPVワクチン接種率が向上し、本邦の子宮頸がん有病率が減少することが望まれる。

文献

- 1) Yadav R, Zhai L, Tumban E. Virus-like Particle-Based L2 Vaccines against HPVs : Where Are We Today? *Viruses* 2019 ; 12 : 18.
- 2) 国立がん研究センター. がん情報サービス. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/17_cervix_uteri.html#anchor1 (cited 2023-02-04)
- 3) Onuki M, Matsumoto K, Iwata T, et al. Human papillomavirus genotype contribution to cervical cancer and precancer : Implications for screening and vaccination in Japan. *Cancer Sci* 2020 ; 111 : 2546-2557.
- 4) World Health Organization. Human papillomavirus vaccines : WHO position paper, December 2022. *Weekly Epidemiological Record* 2022 ; 97 : 645-672.
- 5) Shiko Y, Konno R, Konishi H, et al. Effectiveness of HPV vaccination against the development of high-grade cervical lesions in young Japanese women. *BMC Infect Dis* 2020 ; 20 : 808.
- 6) Ikeda S, Ueda Y, Hara M, et al. Human papillomavirus vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia in Japan : A nationwide case-control study. *Cancer Sci* 2021 ; 112 : 839-846.
- 7) Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1340-1348.
- 8) Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence : a register-based observational study. *Lancet* 2021 ; 398 : 2084-2092.
- 9) 厚生労働省. HPVワクチンに関するこれまでの経緯及び対応. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000103090.pdf> (cited 2023-5-15)
- 10) 日本医師会/日本医学会. HPVワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き. https://www.med.or.jp/dl-med/teireikaiken/20150819_hpv.pdf (cited 2023-5-15)
- 11) Nakagawa S, Ueda Y, Yagi A, Ikeda S, Hiramatsu K, Kimura T. Corrected human papillomavirus vaccination rates for each birth fiscal year in Japan. *Cancer Sci* 2020 ; 111 : 2156-2162.
- 12) 木下喬弘. HPVワクチン報道をふりかえる. *チャイルドヘルス* 2022 ; 25 : 908-911.

- 13) 厚生労働省. 第90回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会, 令和4年度第23回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催) 資料3-1 HPV ワクチンの実施状況について.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001039949.pdf> (cited 2023-3-26)
- 14) Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013 ; 309 : 1793-802.
- 15) 厚生労働省. 9価HPVワクチン接種のお知らせリーフレット(定期接種版).
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001073356.pdf> (cited 2023-5-15)
- 16) Sekine M, Yamaguchi M, Kudo R, et al. Suspension of proactive recommendations for HPV vaccination has led to a significant increase in HPV infection rates in young Japanese women: real-world data. *Lancet Reg Health West Pac* 2021 ; 16 : 100300.
- 17) Yagi A, Ueda Y, Ikeda S, et al. The looming health hazard : A wave of HPV-related cancers in Japan is becoming a reality due to the continued suspension of the governmental recommendation of HPV vaccine. *Lancet Reg Health West Pac* 2021 ; 18 : 100327.
- 18) Centers for Disease Control and Prevention. HPV Vaccination Recommendations. HPV Vaccination Recommendations.
<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html> (cited 2023-3-27)
- 19) 厚生労働省. 第15回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会, 平成27年度第4回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料4-1 副反応追跡調査結果について.
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000097681.pdf> (cited 2023-01-27)
- 20) World Health Organization. Immunization stress-related response : a manual for program managers and health professionals to prevent, identify and respond to stress-related responses following immunization.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/330277> (cited 2023-02-06)
- 21) Fukushima W, Hara M, Kitamura Y, et al. A Nationwide Epidemiological Survey of Adolescent Patients With Diverse Symptoms Similar to Those Following Human Papillomavirus Vaccination : Background Prevalence and Incidence for Considering Vaccine Safety in Japan. *J Epidemiol* 2022 ; 32 : 34-43.
- 22) Suzuki S, Hosono A. No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women : Results of the Nagoya study. *Papillomavirus Res* 2018 ; 5 : 96-103.
- 23) World Health Organization. Cervical cancer.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer> (cited 2023-05-16)
- 24) Kudo R, Sekine M, Yamaguchi M, et al. Internet Survey of Awareness and Behavior Related to HPV Vaccination in Japan. *Vaccines (Basel)* 2021 ; 9 : 87.