

第33回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成29年度第11回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）

資料一覧

- 資料1 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（DPT）の副反応疑い報告状況
 - 資料2 沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド（DT）の副反応疑い報告状況
 - 資料3 ジフテリアトキソイドの副反応疑い報告状況
 - 資料4 沈降破傷風トキソイドの副反応疑い報告状況
 - 資料5 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）の副反応疑い報告状況
 - 資料6 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株/ソークワクチン）混合ワクチンの副反応疑い報告状況
 - 資料7 沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）の副反応疑い報告状況
 - 資料8 Hib（ヒブ）ワクチンの副反応疑い報告状況
 - 資料9 乾燥BCGワクチンの副反応疑い報告状況
 - 資料10 日本脳炎ワクチンの副反応疑い報告状況
 - 資料11 組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）の副反応疑い報告状況
 - 資料12 経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチンの副反応疑い報告状況
 - 資料13 5価経口弱毒生ロタウイルスワクチンの副反応疑い報告状況
 - 資料14 ロタウイルスワクチンに係る腸重積症に関する報告
 - 資料15 ワクチンに関する死亡報告一覧
(2種類以上のワクチンが同時接種された症例について、その組み合わせがわかるよう資料1~13の各々に掲載されているものを再掲)
 - 資料16 HPVワクチンに係る診療体制における協力医療機関等を受診している方を対象とした調査研究（症例フォローアップ調査）について ー追加分析結果ー
 - 資料17-1 リーフレット「HPVワクチンの接種を検討しているお子様と保護者の方へ」
 - 資料17-2 リーフレット「HPVワクチンを受けるお子様と保護者の方へ」
 - 資料17-3 リーフレット「HPVワクチンの接種に当たって医療従事者の方へ」及び参考資料
- その他参考資料 各ワクチンの添付文書（委員のみ配付）

症例フォローアップ調査

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンに係る診療体制における
協力医療機関等を受診している方を対象とした調査研究

－追加分析結果－

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究

研究代表者: 祖父江友孝(大阪大学大学院医学系研究科教授)

1 対象施設

1) 協力医療機関等

・HPVワクチン接種後の多様な症状に関して集学的な診療を行っている厚生労働省指定の協力医療機関
(85施設92診療科:H29年7月1日時点)

・協力医療機関と同様に、積極的にHPVワクチン接種後に症状を生じた患者を診療している医療機関

2) 研究連携施設

・協力医療機関等と連携してHPV接種後に症状を生じた患者を診療している医療機関

2 対象者

1) 組み入れ基準 (以下の①～③を満たす症例)

年齢制限なし

- ① 過去にHPVワクチンの接種歴がある。
- ② HPVワクチンの接種以降に、以下のいずれかの症状※を1つ以上有する。
ア) 疼痛(感覚の障害を含む) イ) 運動機能障害 ウ) 自律神経失調様症状 エ) 認知機能の障害
オ) ア)～エ)以外の神経又は運動機能症状
- ③ ②の症状のため、協力医療機関等を現在受診中の者(研究連携施設に受診中で、定期的に協力医療機関を受診している者も含む。)

※ 症状の具体例

1. 疼痛(感覚の障害を含む)

痛み: 関節痛、筋肉痛、腰痛、頭痛、腹痛、全身の痛みなど しびれ感: 四肢、顔面、体幹など
その他: アロディニア、原因不明の感覚脱失など

2. 運動機能障害 麻痺、脱力、けいれん、振戦、ジストニア、ジスキネジアなど

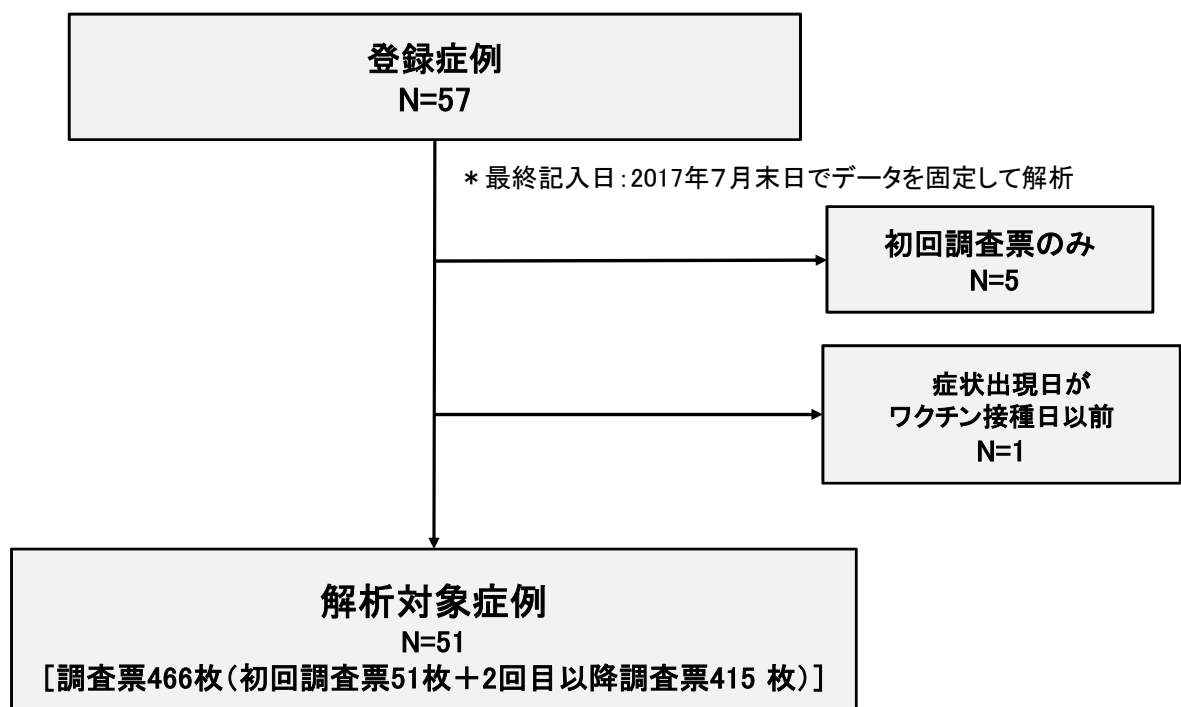
3. 自律神経失調症状 めまい、倦怠感、失神、冷汗、微熱、立ち眩み、耳鳴り、吐気、嘔吐など

4. 認知機能障害 記憶力低下、学習能力の低下、集中困難など

2) 除外基準: 組入基準②の症状が、外傷(HPVワクチン接種に起因するものを除く)、薬物中毒、器質的疾患(悪性腫瘍等)によることが明らかな場合。

解析対象者設定フロー

- ◆ 登録年月日: 2015年12月～2017年3月
- ◆ 追跡期間(月): 2～14ヵ月(平均: 9.1ヵ月)
- ◆ 解析対象: 51例、調査票: 466枚(初回調査票51枚+2回目以降調査票415枚)



追加分析事項

1 登録までの経過に関する追加分析

A「継続的な就学・就労への支障の程度」の調査開始以前の経過

2 2回目以降の調査票に関する追加分析

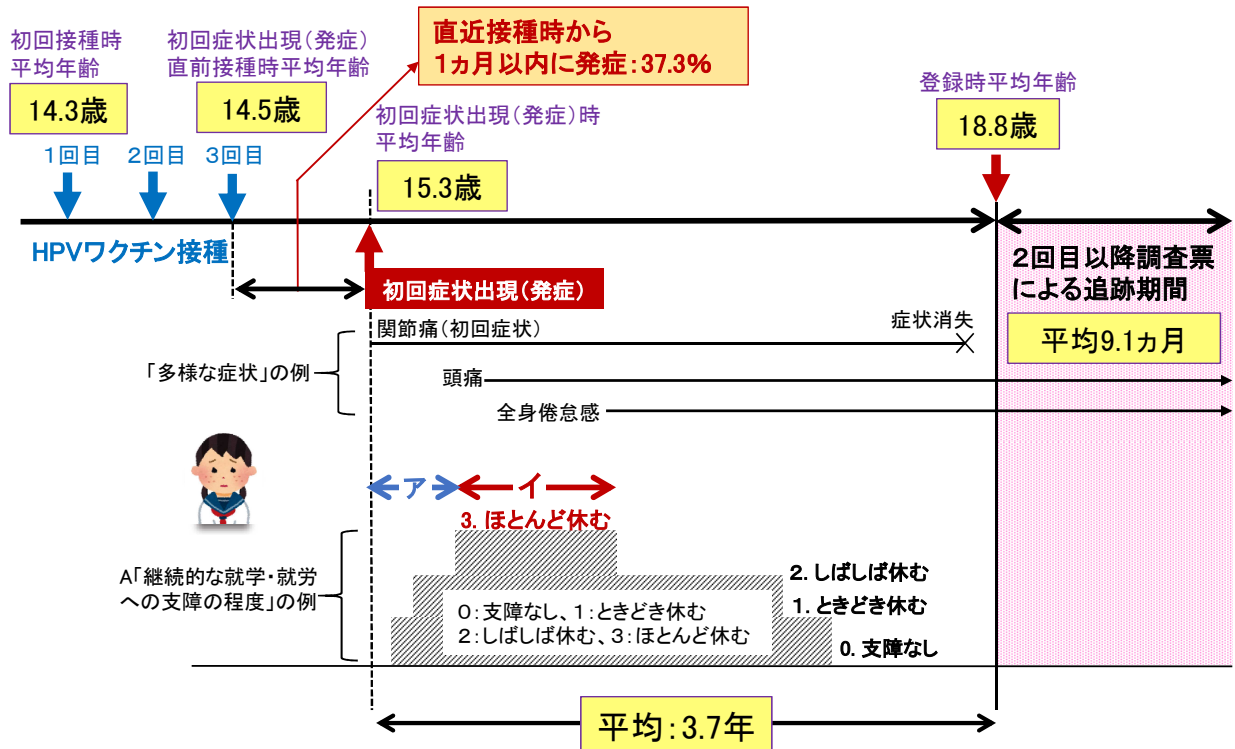
- 1) A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致」、「不一致」を考慮した並べ替え
- 2) A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致(不変-不変)」群における各スコアの平均値の分布

1 登録までの経過に関する追加分析

A「継続的な就学・就労への支障の程度」の調査開始以前の経過

1 登録までの経過に関する追加分析

A「継続的な就学・就労への支障の程度」の調査開始以前の経過

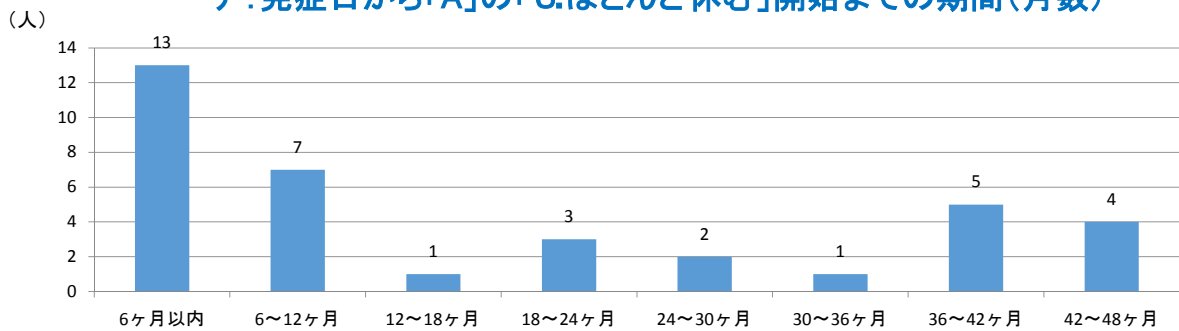


ア: 発症日から「A」の「3.ほとんど休む」開始までの期間(月数)
 イ: 「A」の「3.ほとんど休む」の持続期間(月数)

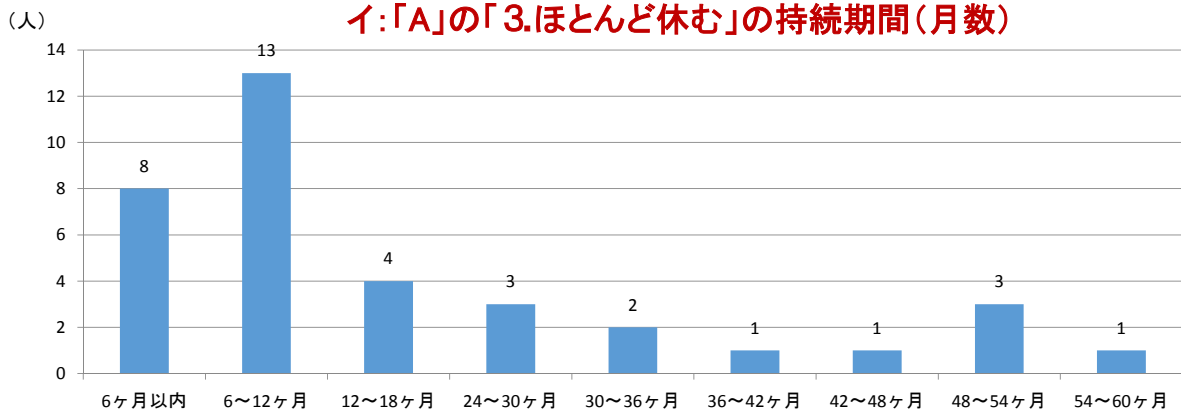
1 登録までの経過に関する追加分析

A「継続的な就学・就労への支障の程度」の調査開始以前の経過 N=36

ア: 発症日から「A」の「3.ほとんど休む」開始までの期間(月数)



イ: 「A」の「3.ほとんど休む」の持続期間(月数)



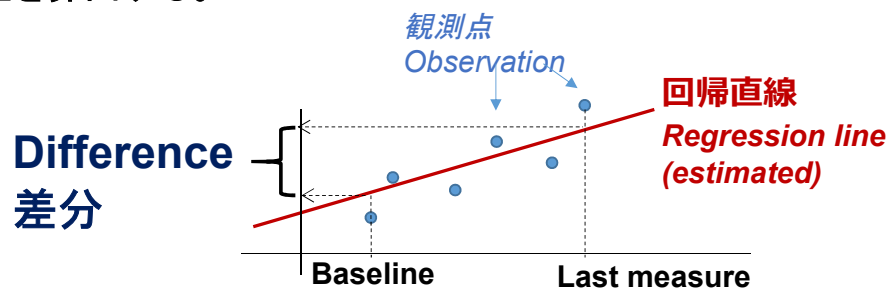
2 2回目以降の調査票に関する追加分析

- 1) A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致」「不一致」を考慮した並べ替え

11/29部会資料

解析手順

- 最小二乗法による回帰直線を求め、2回目調査票の値から最終調査票の値の推定値の差を算出する。



- 上記で得られた差分を、A:継続的な就学・就労への支障の程度(0-3)、およびB:現在の病気の状態(1-10)について、以下の基準で分類する。

A:継続的な就学・就労への支障の程度の変化

改善: $\text{difference} \leq -0.5$
不変または動揺: $-0.5 < \text{difference} < 0.5$
悪化: $\text{difference} \geq 0.5$

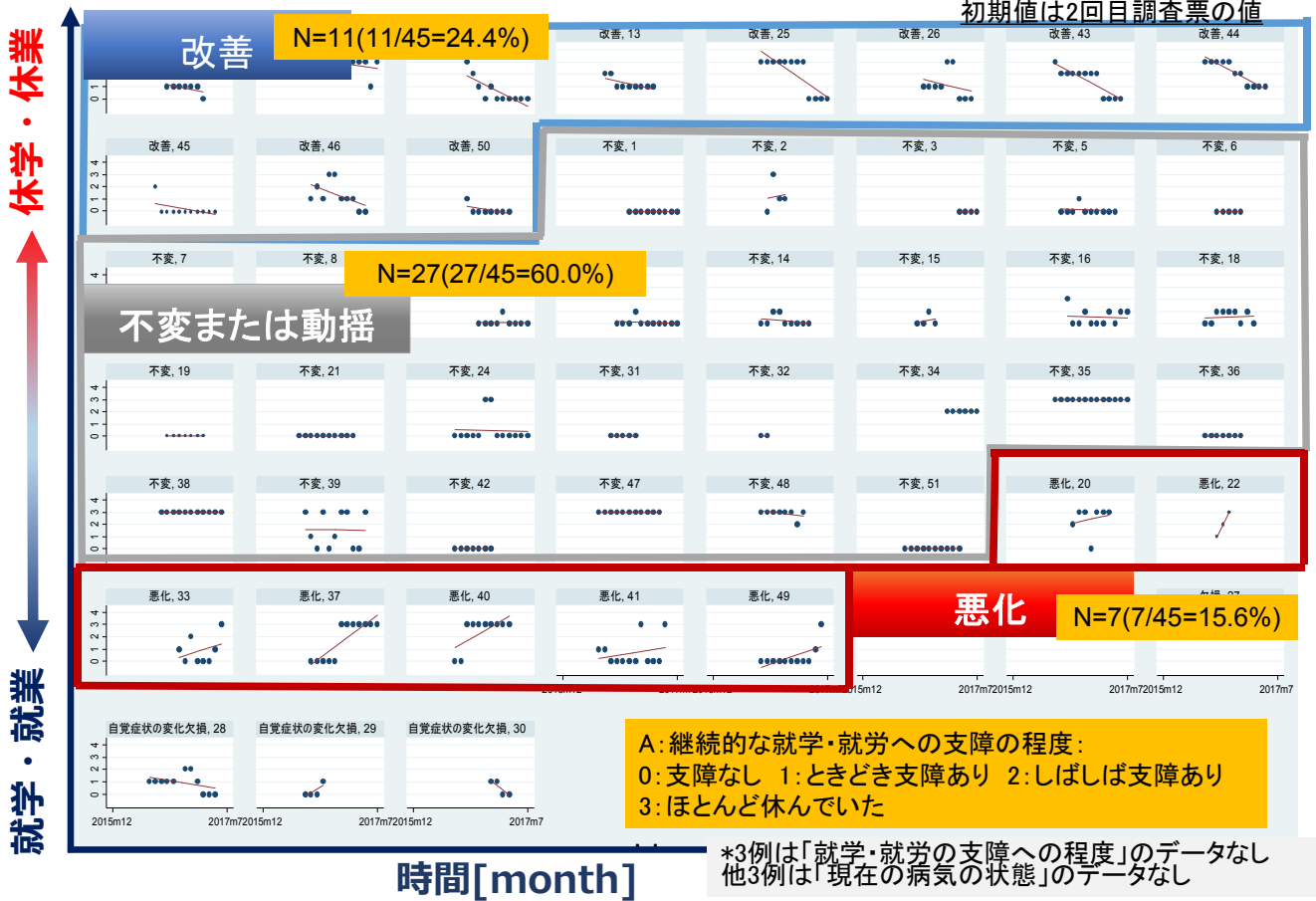
B:現在の病気の状態(1-10)の変化

改善: $\text{difference} \leq -2$
不変または動揺: $-2 < \text{difference} < 2$
悪化: $\text{difference} \geq 2$

Bのカットオフ値に関する参考文献:

Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W: Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. Eur J Pain 8:283-291,2004

2-① A:継続的な就学・就労への支障の程度の変化(パターン) N=45*



2-① B:現在の病気の状態(1-10)の変化(パターン) N=45*



2-① A:「継続的な就学・就労への支障の程度」の変化パターンと
B:「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの
関連についての検討

N=45*

初期値は2回目調査票の値

*A及びB両方のデータが揃った者について集計

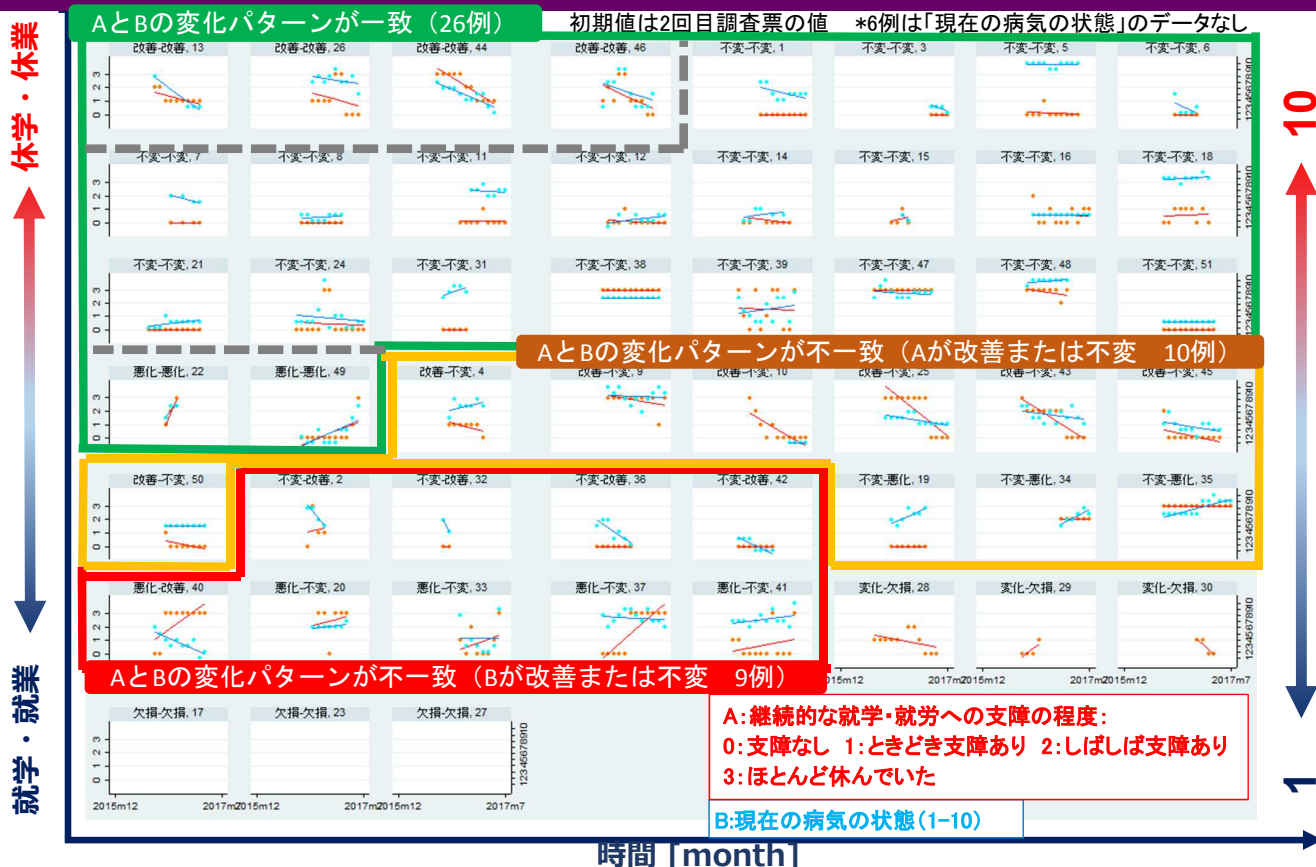
		A:継続的な就学・就労への支障の程度の変化パターン			
		改善	不変または動揺	悪化	計
B:現在の病気の状態(1-10)の変化パターン	改善	4	4	1	9 (20.0%)
	不変または動揺	7	20	4	31 (68.9%)
	悪化	0	3	2	5 (11.1%)
計		11 (24.4%)	27 (60.0%)	7 (15.6%)	45 (100.0%)

「A」と「B」の変化パターンが一致している症例は26例(26/45=57.8%)

2 2回目以降の調査票に関する追加分析

1) A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致」「不一致」を考慮した並べ替え

N=45*

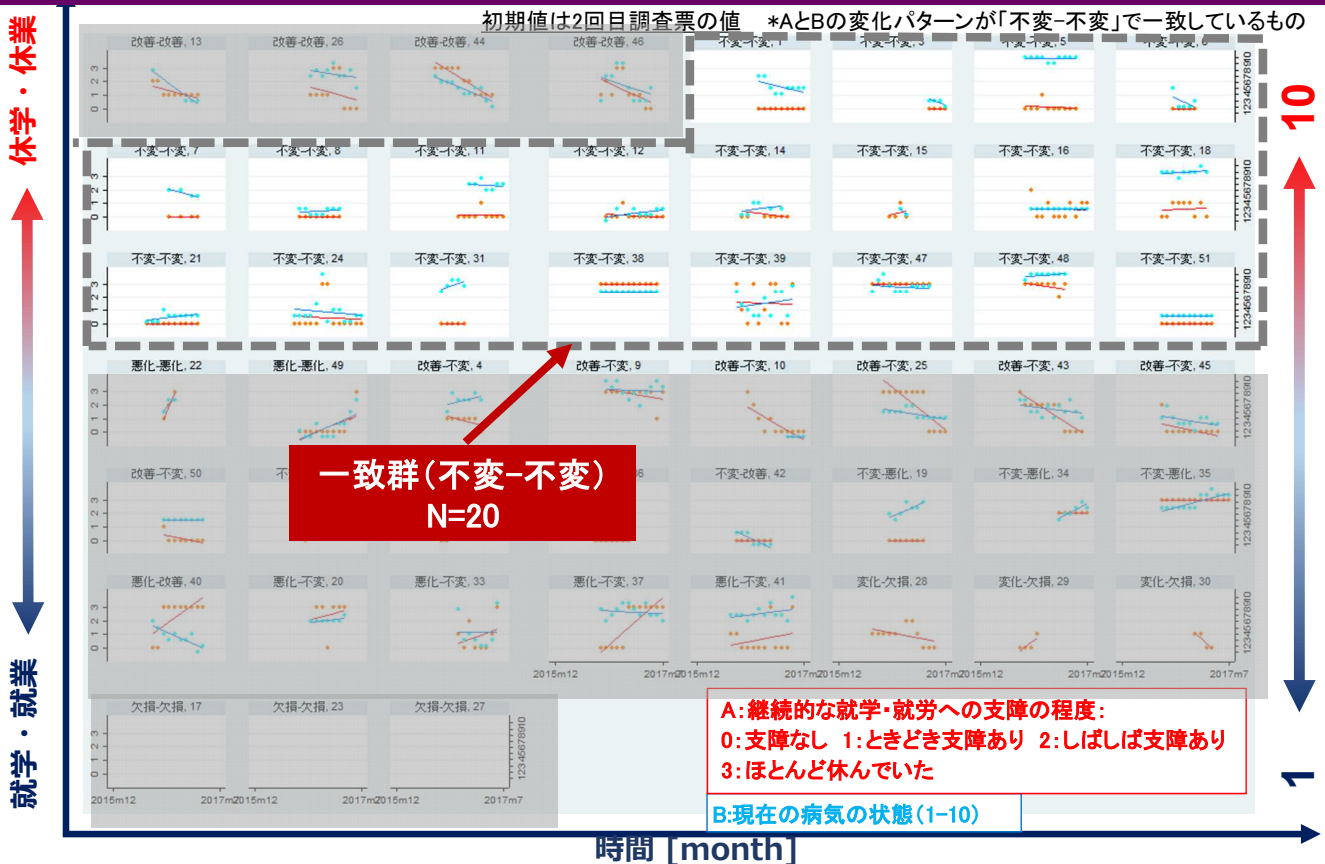


2 2回目以降の調査票に関する追加分析

2) A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致(不変-不変)」群における各スコアの平均値の分布

2 2回目以降の調査票に関する追加分析

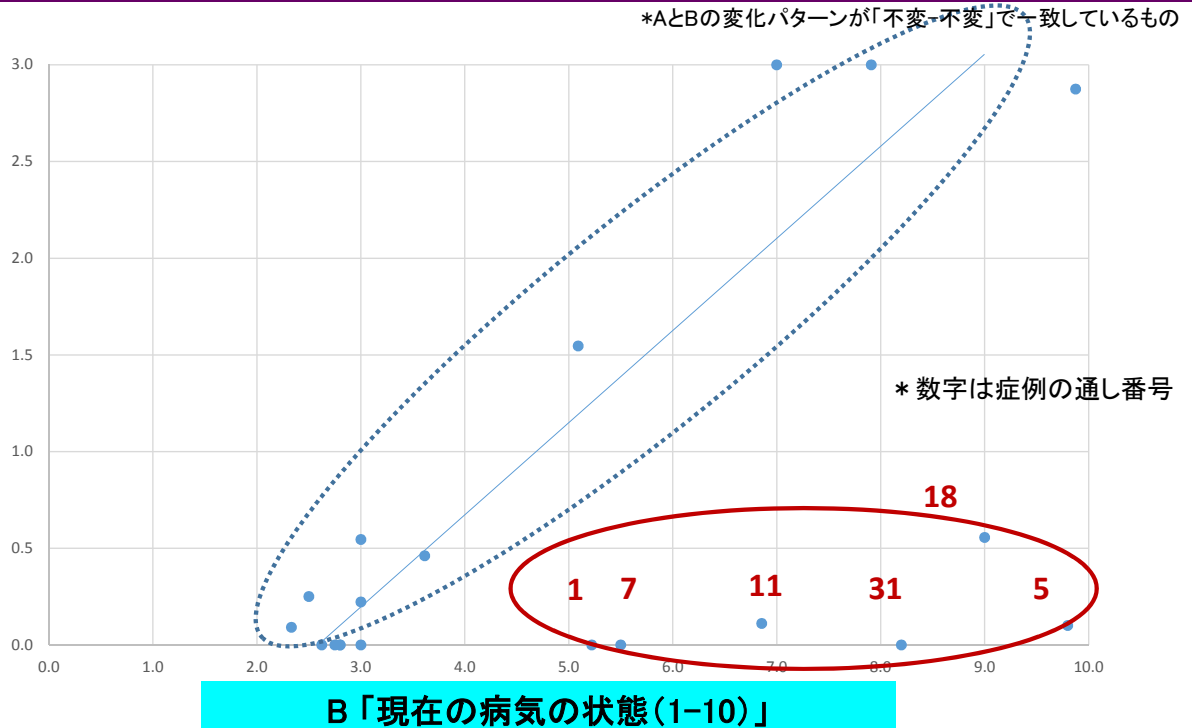
2) A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致(不変-不変)」群における各スコアの平均値の分布 N=20*



2 2回目以降の調査票に関する追加分析

2) A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致(不変-不変)」群における各スコアの平均値の分布 N=20*

A「継続的な就学・就労への支障の程度
(0:なし-3:ほとんど休み)」



- ◆ 相関していない群では、A「継続的な就学・就労への支障の程度」は軽度であるにもかかわらず、B「現在の病気の状態(1-10)」における自覚的な重症度の平均値は高い傾向がみられた

総括

1 登録までの経過に関する追加分析

- ◆ 症例フォローアップ調査では、既に調査開始時点で、発症(初回症状の出現)より平均3.7年間経過しており、A「継続的な就学・就労への支障の程度」は多くの例で発症後1年以内に「ほとんど休む」状態を経験したが、その後、登録までには、ほとんどの例で回復していたと考えられる。

2 2回目以降の調査票に関する追加分析

- ◆ A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致」、「不一致」を考慮して並べ替えた結果
 - ・ 「一致」群26例のうち、
「不変」一致:20例、「改善」または「悪化」一致:6例であった。
 - ・ 「不一致」群19例のうち
「A」が「改善」または「不変」:10例、「B」が「改善」または「不変」:9例であった。
- ◆ A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致(不変-不変)」群における各スコアの平均値の分布から、14例で「A」「B」の程度に相関を認め、6例で相関を認めなかった。

※ 本研究は、症例収集の際に網羅性を重視していないため、結果を一般化する際には細心の注意を要する。

このリーフレットに書かれていた内容について、もう一度チェックしてみてください。

CHECK!

接種前に確認を

- 子宮けいがんの一部(HPV16型と18型によるもの)は、HPVワクチン接種により予防できると考えられている
- HPVワクチンの接種後に起こりえる症状としては、痛みやしびれ、動かしにくさなどがある
- HPVワクチンを接種しても、20歳になったら子宮けいがん検診も必要である

感染症・予防接種相談窓口

HPVワクチンを含む予防接種、インフルエンザ、性感染症、その他感染症全般についての相談にお応えします。

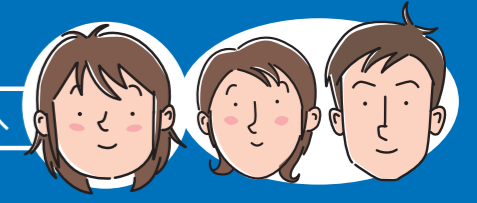
厚労省 感染症・予防接種相談窓口 検索



接種後は、体調に変化がないか十分気をつけ、心配な症状が出た場合は、迷わずに相談してください。

厚生労働省のホームページでは、HPVワクチンに関する情報をご案内しています。

厚労省 子宮けいがん 検索



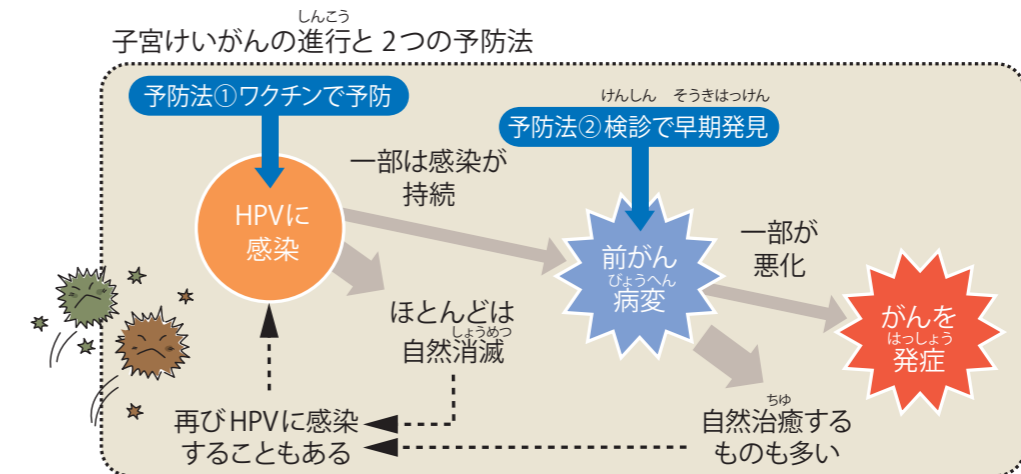
資料17-1

ワクチンの「意義・効果」と「接種後に起こりえる症状」について確認し、検討してください。

ワクチン接種の「意義・効果」

子宮けいがんの主な原因ウイルスの感染を防ぎます

- 子宮けいがんの原因は、性的接触によって感染するヒトパピローマウイルス (HPV) です。そのため、ワクチンを接種してウイルスの感染を防ぐことで、子宮けいがんを予防できると考えられています。



※ HPVワクチンは新しいワクチンのため、子宮けいがんそのものを予防する効果は、現段階ではまだ証明されていません。しかし、HPVの感染や子宮けい部の前がん病変(がんになる一歩手前の状態)を予防する効果は確認されています。子宮けいがんのほとんどは前がん病変を経由して発生することをふまえますと、子宮けいがんを予防することが期待されます。海外の疫学調査では、HPVワクチンの導入により、導入前後で、HPVの感染率や子宮けい部の前がん病変が減少したとの報告があります。

- 現在使用されている HPV ワクチンは、子宮けいがんの原因の50～70%¹⁾を占める2つのタイプ(HPV16型と18型)のウイルスの感染を防ぎます。
- HPVに感染しても多くの場合は自然に排除されますが、感染が続くと、その一部が前がん病変になり、さらにその一部ががんになります。また、HPVの感染は、一生のうち何度も起こります。
- HPVは広くまん延しているウイルスであり、我が国では年間約10,000人が子宮けいがんにかかり、それにより約2,700人がなくなられるなど重大な疾患となっています。
- わが国における、HPVワクチンの効果推計(生涯累積リスクによる推計)
HPVワクチンの接種により、10万人あたり859～595人が子宮けいがんになることを回避でき、また、10万人あたり209～144人が子宮けいがんによる死亡を回避できる、と期待されます。

¹⁾ ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンに関するファクトシート(平成22(2010)年7月7日版)国立感染症研究所

HPVワクチンは、積極的におすすめすることを一時的にやめています

ワクチン接種後に起こりえる症状

主なものは、接種部位の痛みやはれです。²⁾³⁾

- HPVワクチン接種後にみられる主な症状には、接種部位の痛みやはれ、赤みがあります。
- HPVワクチンにはサーバリックス®とガーダシル®の2種類があります。
- 一定の頻度で発生する副反応については、ワクチンの添付文書に下表のとおり記載されています。

発生頻度	ワクチン：サーバリックス®	ワクチン：ガーダシル®
50%以上	とうつう ほっせき しほちよう ひろうかん 疼痛・発赤・腫脹、疲労感	疼痛
10～50%以上	そうよう ふくつう きんつう かんせつつう づつう 掻痒、腹痛、筋痛、関節痛、頭痛など	腫脹、紅斑
1～10%未満	じんましん ほつねつ 蕁麻疹、めまい、発熱など	掻痒・出血・不快感、頭痛、発熱
1%未満	ちゅうしゅふい ちかくしじょう かんかくどんま せんしん たつりょく 注射部位の知覚異常、感覚鈍麻、全身の脱力	硬結、四肢痛、筋骨格硬直、腹痛・下痢
頻度不明	しじょう しじしん せつしじょう 四肢痛、失神、リンパ節症など	疲労・倦怠感、失神、筋痛・関節痛、嘔吐など

2)サーバリックス®添付文書(第11版)
3)ガーダシル®添付文書(第4版)

- その他、接種部位のかゆみや出血、不快感のほか、疲労感や頭痛、腹痛、筋肉や関節の痛み、じんましん、めまいなども報告されています。



まれですが重い症状が報告されています。

- 呼吸困難、じんましんなどを症状とする重いアレルギー（アナフィラキシー）
- 手足の力が入りにくいなどの症状（ギラン・バレー症候群という末梢神経の病気）
- 頭痛、嘔吐、意識の低下などの症状（急性散在性脳脊髄炎（ADEM）という脳などの神経の病気）

副反応疑い報告の数と救済制度の対象となった方の数

副反応疑い報告

接種が原因と証明されていなくても、接種後に起こった健康状態の異常について副反応疑いとして報告された場合は、審議会（ワクチンに関する専門家の会議）において一定期間ごとに、報告された方の概要をもとに頻度等を確認し、安全性に関する定期的な評価を継続して実施しています。

平成 29（2017）年 8 月末までに報告^{※1}された副反応疑いの総報告数は 3,130 人（10 万人あたり 92.1 人^{※2}）で、うち医師又は企業が重篤と判断した報告数は 1,784 人（10 万人あたり 52.5 人）です。ただし、接種後短期間で回復した失神等も含んだ数です。

※1 企業報告は販売開始から、医療機関報告は平成 22（2010）年 11 月 26 日からの報告

※2 接種スケジュールを勘案し、これまでの 1 人あたりの平均接種回数を 2.7 回と仮定して出荷数量より推計した接種者数 340 万人（サーバリックス®259 万人、ガーダシル®81 万人）を分母として 10 万人あたりの頻度を算出

救済制度

我が国の従来からの救済制度の基本的な考え方「厳密な医学的な因果関係までは必要とせず、接種後の症状が予防接種によって起こることを否定できない場合も救済の対象とする」にそって、救済の審査を実施しています。平成 29（2017）年 9 月末までに HPV ワクチン接種との因果関係が否定できないとして救済制度の対象となった方^{※1}は、予防接種法に基づく救済の対象者が、審査した計 36 人中、21 人、PMDA 法^{※2}に基づく救済の対象者が、審査した計 436 人中、274 人となっています。合計すると 472 人中、295 人（10 万人あたり 8.68 人^{※3}）です。

※1 ワクチン接種に伴って一般的に起こりえる過敏症など機能性身体症状以外の認定者も含んだ人数

※2 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法（PMDA 法）

※3 接種スケジュールを勘案し、これまでの 1 人あたりの平均接種回数を 2.7 回と仮定して出荷数量より推計した接種者数 340 万人（サーバリックス®259 万人、ガーダシル®81 万人）を分母として 10 万人あたりの頻度を算出

痛みやしびれ、動かしにくさ、不随意運動について

- ワクチンを接種した後に、広い範囲に広がる痛みや、手足の動かしにくさ、不随意運動（動かそうと思っていないのに体の一部が勝手に動いてしまうこと）などを中心とする多様な症状が起きたことが副反応疑い報告により報告されています。この症状は「機能性身体症状」（何らかの身体症状があり、その身体症状に合致する検査上の異常や身体所見が見つからず、原因が特定できない状態）であると考えられています。ワクチンを接種した後や、けがの後などに原因不明の痛みが続いたことがある方はこれらの状態が起きる可能性が高いと考えられているため、接種については医師とよく相談してください。なお、「HPV ワクチン接種後の局所の疼痛や不安等が機能性身体症状をおこすきっかけとなったことは否定できないが、接種後 1 か月以上経過してから発症している人は、接種との因果関係を疑う根拠に乏しい」と専門家によって評価されています。また、HPV ワクチン接種歴のない方においても、HPV ワクチン接種後に報告されている症状と同様の「多様な症状」を有する方が一定数存在したことが明らかとなっています。

保護者が気をつけること お子様の体調をよく見てあげてください



当日

医療機関での注意点

失神による転倒に備え、接種後30分ほどは座らせて様子を見てください

- 注射に対する恐怖心などをきっかけに、接種後に失神することがあります。
- 転倒によるけがを防ぐため、接種後30分ほどは、背もたれのあるいすなどを預けられる場所に座らせて様子を見てください。

接種当日の注意点

激しい運動は避けてください

- 接種当日は、激しい運動は避けてください。
- 接種部位を清潔にして、体調に変化がないか気をつけて見てください。



気になる症状が現れたとき

すぐに医師にご相談ください

- 注射針を刺した直後から、強い痛みやしびれを感じた場合は、すぐに医師にお伝えください。
- 接種後、気になる症状や体調変化が現れたら、すぐに医師にご相談ください。
- 1回目の接種後に気になる症状が現れた場合は、2回目以降の接種を控えることができます。
- HPV ワクチン接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関を全国に設置しています。症状が生じた際は、接種を行った医師又はかかりつけの医師にご相談のうえ、協力医療機関の受診をご検討ください。



数日後から数週間後

副反応によって医療機関での治療が必要になったとき（医療費がかかったとき等）お住まいの市区町村へご相談ください

- 副反応によって、医療機関での治療が必要になったり、生活に支障が出るような障害が残るなどの健康被害が生じた場合は、法律に基づく救済が受けられます。お住まいの市区町村の予防接種担当へご相談ください。
- 注) 救済を受けるには、健康被害が予防接種によって引き起こされたことが疑われるか、あるいは別の原因によるものかを、専門家から構成される国の審議会が審議し、認定される必要があります。

接種後に生じた症状によって受診する医療機関や、日常生活のこと、医療費のこと等で困ったことがあったとき

- お住まいの都道府県に設置された相談窓口にご相談ください。
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/madoguchi/dl/151116_01.pdf

20歳

お子様が20歳になったとき

ワクチンを接種した方も、子宮けいがん検診を定期的に受けてください

- HPV ワクチンは、全てのタイプの HPV の感染を予防するものではありません。
- ワクチンで感染を防げない HPV が原因の子宮けいがんを予防するには、子宮けいがん検診を受診して、がんになる前の前がん病変の段階で早期発見する必要があります。
- ワクチンを接種したお子様も、20歳になったら2年に1回は必ず子宮けいがん検診を受けてください。

HPV ワクチン接種後に生じた症状の診療に関する
協力医療機関を全国に設置しています。

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/medical_institution/dl/kyoyroku.pdf

協力医療機関の受診は接種を行った医師又はかかりつけの医師にご相談ください。

このリーフレットに書かれていた内容について、
もう一度チェックしてみてください。

✓ CHECK!

- 子宮けいがんの一部(HPV16型と18型によるもの)は、HPVワクチン接種により予防できると考えられている
- HPVワクチンの接種後に起こりえる症状としては、痛みやしびれ、動かしにくさなどがある
- HPVワクチンを接種しても、20歳になったら子宮けいがん検診も必要である

不安や疑問があるとき、困ったことがあったとき

お住まいの都道府県に設置された相談窓口にご相談ください。

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/madoguchi/dl/151116_01.pdf



感染症・予防接種相談窓口

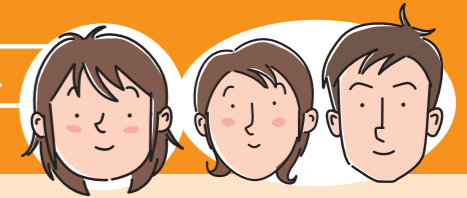
HPVワクチンを含む予防接種、インフルエンザ、性感染症、その他感染症全般についての相談にお応えします。

厚生省 感染症・予防接種相談窓口 検索



厚生労働省のホームページでは、HPVワクチンに関する情報をご案内しています。

厚生省 子宮けいがん 検索



資料17-2

ワクチンを受けた後は、
体調に変化がないか
十分に注意してください。

もしも、気になる体調変化があった場合は、このリーフレットを参考に、
医師等に相談してください。



当日

ワクチンを受けた後30分ほどは
座って様子を見てください。*

*極度の緊張や、強い痛みをきっかけに、生理的な反応として、
脈拍がゆっくりになったり、血圧が下がったり、時に気を失うことがあります(この反応を、血管迷走神経反射と言います。)
通常、横になって休めば自然に回復しますが、
この時に、倒れてケガをすることがあります。



ワクチンを受けた日は
はげしい運動はやめてください。



数日後
から
数週間後

気になる症状が出たときは
すぐにお医者さんや周りの大人に相談してください。

ワクチン接種後に、もしも気になる症状が出てきた場合は、
迷わず、すぐに医師等に相談しましょう。
心配される症状を次頁に掲載していますので、参考にしてください。

HPVワクチンは、積極的におすすめすることを一時的にやめています

以下のような症状が出たら、
ワクチンを受けたことを伝え
お医者さんや周りの大人に相談してください。

- 注射の針を刺したときに強い痛みやしびれを感じた
- ワクチンを受けた後に、注射した部分以外のところで痛みや手足のしびれ・ふるえなど気になる症状や体の変化がある



起こるかもしれない体の変化

よく起こるもの	<ul style="list-style-type: none"> ● 注射した部分の痛み、腫れ、赤み、かゆみ、出血、不快感 ● 疲れた感じ、頭痛、腹痛、筋肉や関節の痛み、じんましん、めまい
まれに起こるもの	<ul style="list-style-type: none"> ● 緊張や不安などをきっかけに気を失う

サーバリックス®添付文書(第11版)
ガーダシル®添付文書(第4版)



まれですが、重い症状が出ることもあります。

- 呼吸困難、じんましんなどを症状とする重いアレルギー(アナフィラキシー)
- 手足の力が入りにくいなどの症状(ギラン・バレー症候群という末梢神経の病気)
- 頭痛、嘔吐、意識の低下などの症状(急性散在性脳脊髄炎(ADEM)という脳などの神経の病気)

痛みやしびれ、動かしにくさ、不随意運動について

● ワクチンを受けた後に、広い範囲に広がる痛みや、手足の動かしにくさ、不随意運動(動かそうと思っていないのに体の一部が勝手に動いてしまうこと)などを中心とする多様な症状が起きたことが副反応疑い報告により報告されています。この症状は機能的な身体症状(何らかの身体症状があり、その身体症状に合致する検査上の異常や身体所見が見つからず、原因が特定できない状態)であると考えられています。ワクチン接種後や、けがの後などに原因不明の痛みが続いたことがある方はこれらの状態が起きる可能性が高いと考えられているため、接種については医師とよく相談してください。なお、「HPVワクチン接種後の局所の疼痛や不安等が機能的な身体症状をおこすきっかけとなったことは否定できないが、接種後1か月以上経過してから発症している人は、接種との因果関係を疑う根拠に乏しい」と専門家によって評価されています。また、HPVワクチン接種歴のない方においても、HPVワクチン接種後に報告されている症状と同様の「多様な症状」を有する方が一定数存在したことが明らかとなっています。

HPVワクチン接種後に生じた症状の診療に関する
協力医療機関を全国に設置しています。

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/medical_institution/dl/kyoyroku.pdf

協力医療機関の受診は接種を行った医師又はかかりつけの医師にご相談ください。

副反応疑い報告の数と救済制度の対象となった方の数

● 副反応疑い報告

接種が原因と証明されていなくても、接種後に起こった健康状態の異常について副反応疑いとして報告された方については、審議会(ワクチンに関する専門家の会議)において一定期間ごとに、報告された方の概要をもとに頻度等を確認し、安全性に関する定期的な評価を継続して実施しています。

平成29(2017)年8月末までに報告された副反応疑いの総報告数は3,130人(10万人あたり92.1人※2)で、うち医師又は企業が重篤と判断した報告数は1,784人(10万人あたり52.5人)です。ただし、接種後短期間で回復した失神等も含んだ数です。

※1 企業報告は販売開始から、医療機関報告は平成22(2010)年11月26日からの報告
※2 接種スケジュールを勘案し、これまでの1人あたりの平均接種回数を2.7回と仮定して出荷数量より推計した接種者数340万人(サーバリックス®259万人、ガーダシル®81万人)を分母として10万人あたりの頻度を算出

● 救済制度

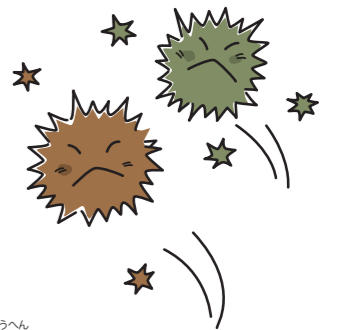
我が国の従来からの救済制度の基本的な考え方「厳密な医学的な因果関係までは必要とせず、接種後の症状が予防接種によって起こることを否定できない場合も救済の対象とする」にそって、救済の審査を実施しています。平成29(2017)年9月末までにHPVワクチン接種との因果関係が否定できないとして救済制度の対象となった方※1は、予防接種法に基づく救済の対象者が、審査した計36人中、21人、PMDA法※2に基づく救済の対象者が、審査した計436人中、274人となっています。合計すると472人中、295人(10万人あたり8.68人※3)です。

※1 ワクチン接種に伴って一般的に起こりえる過敏症など機能的な身体症状以外の認定者も含んだ人数
※2 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法(PMDA法)
※3 接種スケジュールを勘案し、これまでの1人あたりの平均接種回数を2.7回と仮定して出荷数量より推計した接種者数340万人(サーバリックス®259万人、ガーダシル®81万人)を分母として10万人あたりの頻度を算出

HPVワクチンはどんなききめ？

子宮けいがんの原因となるウイルスが感染するのを防ぎます

- 子宮けいがんの原因は性的接触によって感染するヒトパピローマウイルス(HPV)です。そのため、ワクチンを受けてウイルスの感染を防げば、子宮けいがんの一部(16型と18型のHPVの感染による子宮けいがん)を防ぐことができると考えられています。
- いま使われているワクチンは、子宮けいがんの50～70%の原因となる2つのタイプ(16型と18型)のHPVの感染を防ぎます。
- HPVに感染しても多くの場合は自然に排除されますが、感染が続くと、その一部ががん病変になり、さらにその一部ががんになります。また、HPVの感染は、一生のうち何度もおこります。
- HPVは広くまん延しているウイルスであり、我が国では年間約10,000人が子宮けいがんにかかり、それにより約2,700人がなくなるといった重大な疾患となっています。
- わが国における、HPVワクチンの効果推計(生涯累積リスクによる推計) HPVワクチンの接種により、10万人あたり859～595人が子宮けいがんになることを回避でき、また、10万人あたり209～144人が子宮けいがんによる死亡を回避できる、と期待されます。



ワクチンを受けた人も、20歳を過ぎたら2年に1回は必ず検診を受けてください。

ワクチンで感染を防げないタイプのウイルスがあります。そのためワクチンを受けても、子宮けいがん検診は必要です。

4 接種上の注意について

- 上に書いてあるような、ワクチン接種の有効性・リスク等について、十分に説明の上、接種を行ってください。
- 次のいずれかに該当すると認められる方には、接種をすることはできません。
 - (1) 明らかな発熱を呈している方
 - (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな方
 - (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことが明らかな方
 - (4) 予防接種を行うことが不適当な状態であると判断された方
- 次のいずれかに該当する方等に対しては、予防接種の必要性、副反応及び有用性について十分に説明を行い、異常な症状を呈した場合には速やかに医療機関を受診する旨伝えた上で接種を行ってください。
 - (1) 血小板減少症や凝固障害を有する方
 - (2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する方
 - (3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた方
 - (4) 過去にけいれんの既往のある方
 - (5) 過去に免疫不全の診断がなされている方及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる方
 - (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある方
 - (7) 外傷等を契機として原因不明の疼痛が続いたことがある方
 - (8) ワクチン接種後に激しい疼痛や四肢のしびれが生じたことがある方(7)、(8)については、広範な疼痛又は運動障害が起こる可能性が高いと考えられると指摘されています。
- 接種後、血管迷走神経反射(ストレス、強い疼痛等による刺激により、心拍数の低下や血管拡張による血圧低下などをきたす生理的反応のこと。)が出現することがあるため、少なくとも30分間は背もたれのある椅子に座っていただき、座位で様子を見てください。時に前に倒れる場合がありますので、注意して様子を観察してください。

5 今後の検討について

- 今後のHPVワクチンの取扱いについては、現在、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等で検討を進めております。

議論の詳細については、下記の厚生労働省ホームページで公開していますので、御参照ください。

<予防接種情報ホームページ>

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/yobou-sesshu/index.html

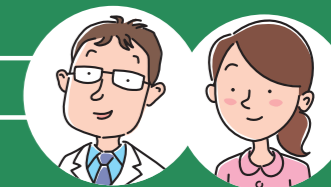
<副反応検討部会ホームページ>

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei.html?tid=284075>

厚生労働省のホームページでは、HPVワクチンに関する情報をご案内しています。

厚生省 子宮けいがん

検索



1 HPV ワクチン接種に当たっての情報提供について

資料17-3

HPV ワクチンについては、接種後に出現する広範な疼痛、運動障害について現在専門家の間で検討中であり、積極的におすすめすることを一時的にやめています。

しかしながら、HPV ワクチンが定期接種の対象であることに変わりはなく、接種を希望される方に対しては接種を行っていただいています。ワクチン接種に当たっては、被接種者・保護者にHPV ワクチン接種の意義・効果と安全性に関する十分な情報提供・コミュニケーションを図った上で実施してください。なお、その場合は被接種者とその保護者の不安にも十分御配慮ください。

✓ CHECK!

- 予約を受けた際は青いリーフレットを事前に読むように伝える
- 接種に来られた際に、青とオレンジのリーフレットを用いて説明する
- 青とオレンジのリーフレットにCHECKがされているか確認する
- 接種後はオレンジのリーフレットを用いて症状が生じたらすぐに相談するように伝える
- 不安や疑問があるとき、困ったことがあったときの相談窓口があることを伝える

2 ワクチンの有効性について

● 子宮頸がんの発生とヒトパピローマウイルス (HPV) 感染について

子宮頸がんについては、HPV が持続的に感染することで異形成を生じた後、浸潤がんに至るという自然史が明らかになっています。

HPV に感染した個人に着目した場合、多くの感染者で数年以内にウイルスが消失し、数%しか持続感染→前がん病変のプロセスに移行せず、浸潤がんに至るのはさらにそのうちの一部です。さらに、子宮頸がん自体は、早期に発見されれば予後の悪いがんではありません。

しかしながら、HPV は広くまん延しているウイルスであり、公衆衛生的観点から、我が国では年間約10,000人の子宮頸がん罹患者とそれによる約2,700人の死亡者等を来す重大な疾患となっています。

● HPV ワクチンの効果について

HPV ワクチンは新しいワクチンのため、がんそのものを予防する効果は現段階では証明されていません。しかしながら、HPV の感染や子宮頸部の異形成を予防する効果は確認されており、その有効性は一定の期間持続することを示唆する研究が報告されています。

子宮頸がんのほとんどは異形成を経由して発生することを踏まえると、最終的に子宮頸がんを予防できることが期待されます。

● HPV ワクチン導入のインパクト

海外の疫学調査では、HPV ワクチン導入により、導入前後で、HPV 感染率が51.7～62.6%減少し、また、子宮頸部異形成の頻度が47.0～59.2%減少したと報告されています。

● 我が国における、HPV ワクチンの効果推計

HPV ワクチン接種により、10万人あたり859～595人が子宮頸がんになることを回避でき、また、10万人あたり209～144人が子宮頸がんによる死亡を回避できる、と期待されます。

3 ワクチンのリスクについて

副反応が疑われる症状については、ワクチン接種との因果関係を問わず報告を集めています。一定の頻度で発生する副反応については、ワクチンの添付文書に下表のとおり記載されています。

発生頻度	ワクチン：サーバリックス®	ワクチン：ガーダシル®
50%以上	疼痛・発赤・腫脹、疲労感	疼痛
10～50%以上	掻痒、腹痛、筋痛・関節痛、頭痛など	腫脹、紅斑
1～10%未満	蕁麻疹、めまい、発熱など	掻痒・出血・不快感、頭痛、発熱
1%未満	注射部位の知覚異常、感覚鈍麻、全身の脱力	硬結、四肢痛、筋骨格硬直、腹痛・下痢
頻度不明	四肢痛、失神、リンパ節症など	疲労・倦怠感、失神、筋痛・関節痛、嘔吐など

2)サーバリックス®添付文書(第11版)
3)ガーダシル®添付文書(第4版)

まれに重い副反応が疑われる症状も報告されています これまでに報告のあった重篤な副反応

- アナフィラキシー：呼吸困難、じんましんなどを症状とする重いアレルギー
- ギラン・バレー症候群：手足の力の入りにくさなどを症状とする末梢神経の病気
- 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)：頭痛、嘔吐、意識の低下などを症状とする脳などの神経の病気

(1) 副反応疑い報告

平成29(2017)年8月末までに報告^{※1}された副反応疑いの総報告数は3,130人(10万人あたり92.1人^{※2})で、うち医師又は企業が重篤と判断した報告数は1,784人(10万人あたり52.5人^{※3})です。

接種との因果関係を問わず、接種後に起こった健康状態の異常について副反応疑いとして報告された症例については、審議会において一定期間ごとに、症例の概要をもとに報告頻度等を確認し、安全性に係る定期的な評価を継続して実施しています^{※4}。

※1 企業報告は販売開始から、医療機関報告は平成22(2010)年11月26日からの報告
※2 接種スケジュールを勘案し、これまでの1人あたりの平均接種回数を2.7回と仮定して出荷数量より推計した接種者数340万人(サーバリックス®259万人、ガーダシル®81万人)を分母として10万人あたりの頻度を算出
※3 接種後短期間で回復した失神等も含んだ数
※4 審議会における議論の詳細については、<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei.html?tid=284075>に掲載しています。また、製造販売開始から平成29(2017)年4月30日までの副反応疑い報告の一覧は以下のとおりです。
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000189281.pdf>

(2) 救済制度

平成29(2017)年9月末までにHPVワクチン接種との因果関係が否定できないとして救済制度の対象となった方^{※1}は、予防接種法に基づく救済の対象者が、審査した計36人中、21人、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法(PMDA法)に基づく救済の対象者が、審査した計436人中、274人となっています。合計すると472人中、295人(10万人あたり8.68人^{※2})です。

我が国の従来からの救済制度の基本的な考え方「厳密な医学的な因果関係までは必要とせず、接種後の症状が予防接種によって起こることを否定できない場合も救済の対象とする」にそって、救済の審査を実施しています。

※1 ワクチン接種に伴って一般的に起こりうる過敏症など機能的な身体症状以外の認定者も含んだ数
※2 接種スケジュールを勘案し、これまでの1人あたりの平均接種回数を2.7回と仮定して出荷数量より推計した接種者数340万人(サーバリックス®259万人、ガーダシル®81万人)を分母として10万人あたりの頻度を算出

(3) 疼痛又は運動障害の報告について

● ワクチンを接種した後に、広い範囲に広がる痛みや、手足の動かしにくさ、不随意運動などを中心とする多様な症状が起きたことが副反応疑い報告により報告されています。この症状のメカニズムとして、①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応、④機能的な身体症状[※]が考えられましたが、①から③では説明できず、④機能的な身体症状であると考えられています。また、「HPVワクチン接種後の局所の疼痛や不安等が機能的な身体症状を惹起したきっかけとなったことは否定できないが、接種後1か月以上経過してから発症している症例は、接種との因果関係を疑う根拠に乏しい」と整理されています。また、HPVワクチン接種歴のない方においても、HPVワクチン接種後に報告されている症状と同様の「多様な症状」を有する方が一定数存在したことが明らかとなっています。

※【機能的な身体症状とは】

- 痛み等の何らかの身体症状があり、病院を受診し、画像検査や血液検査を受けた結果、その身体症状に合致する検査上の異常や身体所見が見つからず、原因が特定できないことがあります。こういう状態を、「機能的な身体症状」と呼んでいます。
*例えば、筋力低下を訴える例で、徒手筋力テストの筋力評価と、注意がそれた場合の運動から評価される筋力との乖離がある、指示による運動は障害されているが、自然に出てくる運動は障害されていないなどの乖離がある、不随意運動が注意によって変化するなど、通常の神経筋疾患ではみられない所見があるなど、の場合に診断されます。
- 身体症状としては、①頭や腰、関節などの痛み、感覚が鈍い、しびれる、光に対する過敏等の知覚に関するもの ②力が入らない、安定して歩けない、手足や体が勝手に動く、けいれんする等の運動に関するもの ③倦怠感・疲労感、めまい、吐き気、睡眠障害、月経異常など自律神経等に関するもの ④記憶障害、学習意欲の低下、計算障害、集中力の低下など認知機能に関するものなどのいろいろな症状があります。
痛みについては、特定の部位からそれ以外に広がることもあります。また、運動障害についても、診察所見と実際の運動の乖離、注意がそれた場合の所見の変化、症状の変動性、など機能的に特有の所見がみられる場合があります。
- 臨床現場では、専門とする分野の違い、病態のとらえ方の違いあるいは主たる症状の違い等により、さまざまな傷病名で診療が行われています。具体的には、「身体症状症」「変換症/転換性障害(機能的な神経症候群)」「線維筋痛症」「慢性疲労症候群」「起立性調節障害」「複合性局所疼痛症候群 Complex regional pain syndrome (CRPS)」等です。また、一般に認められたものではありませんが病因に関する仮説に基づいた新しい傷病名がつけられている場合もあります。

● ワクチンを接種した後や、けがの後などに原因不明の痛みが続いたことがある方は「機能的な身体症状」が起きる可能性が高いと考えられているため、被接種者・保護者に十分ご確認ください。

● 接種後、広範な疼痛又は運動障害が起こった場合は、以下の対応を検討してください。

- (1) 副反応疑い報告を行う。
- (2) それ以降のHPVワクチン接種の中止や延期を行う。
- (3) 日本医師会及び日本医学会から「HPVワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き」が発刊されていますのでご参照ください。また、「HPVワクチン接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関」を全国に設置しています。

「HPV ワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き」
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/medical_institution/dl/kyoyroku.pdf

「HPV ワクチン接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関」
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/yobou150819-2.pdf>

● 接種後に生じた症状によって受診する医療機関や、日常生活のこと、医療費のこと等で困ったことがあったときのための相談窓口を都道府県に設置しております。

[Http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/madoguchi/dl/151116_01.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/madoguchi/dl/151116_01.pdf)

リーフレット「HPV ワクチンの接種に当たって医療従事者の方へ」

参 考 資 料

参考資料 1

我が国におけるHPVワクチン接種後に生じた症状の報告頻度等について P 1～

参考資料 2

諸外国におけるHPVワクチンの安全性に関する文献等について P 4～

参考資料 3

諸外国の公的機関及び国際機関が公表しているHPVワクチンに関する報告書 P 11～

参考資料 4

HPVワクチン WHOポジションペーパー（2017年5月） P 17～

参考資料 5

HPVワクチンの有効性について P 67～

我が国におけるHPVワクチン接種後に生じた症状の報告頻度等について

参考資料1

○ 副反応疑い報告

副反応疑いとして報告された症例について、審議会において一定期間ごとに、症例の概要をもとに報告頻度等を確認し、安全性に係る定期的な評価を継続して実施している。

副反応疑い報告 (企業報告 販売開始から平成29年4月末、医療機関報告 平成22年11月26日から平成29年4月末)

総報告数	3,080人	90.6人／10万人
うち医師又は企業が重篤と判断した報告数	1,737人	51.1人／10万人※

※ 接種後短期間で回復した失神等も含んだ数

○ 救済制度

我が国の従来からの救済制度の基本的考え方「厳密な医学的な因果関係までは必要とせず、接種後の症状が予防接種によって起こることを否定できない場合も対象とする」に則って、救済に係る審査を実施している。

HPVワクチン接種との因果関係が否定できないとして救済制度の対象となった件数
(～平成29年9月末)※

予防接種法に基づく救済の対象	審査した計 36人中、21人を認定	
PMDA法に基づく救済の対象	審査した計436人中、274人を認定	
	計472人中、295人を認定	8.68人／10万人

※ ワクチン接種に伴って一般的に起こりうる過敏症など機能性身体症状以外の認定者も含んだ数

【基本方針】

- ◆ **寄り添う姿勢** ⇒ ◇速やかな個別救済、◇医療支援の充実、◇生活に寄り添う支援の強化
- ◆ **科学的知見の尊重** ⇒ ◇機能性身体症状が要因である可能性が高いものの、更なる知見充実が必要
◇積極的接種勧奨の差し控えは継続

1. 救済に係る速やかな審査

- 我が国の従来からの救済制度の基本的考え方「厳密な医学的な因果関係までは必要とせず、接種後の症状が予防接種によって起こることを否定できない場合も対象とする」に則って、速やかに救済に係る審査を実施。
- 予防接種法に基づく救済は平成27年9月18日に、PMDA法に基づくものは9月24日に、それぞれ審査に着手。
- 個々の審査は、合同会議の議論を参考とし、症例の全体像を踏まえて個々の患者の方ごとに丁寧に評価。

2. 救済制度間の整合性の確保

- 定期接種化以前に基金事業で行われたヒブ、小児用肺炎球菌を含めた3ワクチンの救済について、接種後に生じた症状で、因果関係が否定できないと認定されたが「入院相当」でない通院は、予防接種法に基づく接種と同等の医療費・医療手当の範囲となるよう、予算事業による措置を講じる。

3. 医療的な支援の充実

- 協力医療機関の医師向けの研修等の実施により、引き続き、診療の質の向上を図る。
- 診療情報を収集し知見の充実を図るフォローアップ研究について、協力医療機関に加え、協力医療機関と連携し積極的な診療を行う医療機関にも拡大し、協力いただける方は調査協力支援金の対象に。
- かかりつけ医等の一般医療機関に対し、日本医師会等の協力を得て、「HPVワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き」を周知し、適切な医療の提供を促す。

4. 生活面での支援の強化

- 患者・保護者からの多様な相談に対応するため、厚生労働省と文部科学省が連携し、相談・支援体制を整備。
 - 各都道府県等の衛生部局に「ワンストップ相談窓口」を設置
 - 各都道府県の教育部門に設置された相談窓口等と連携し個別具体的な相談の対応。
 - 衛生部門、教育部門の相談窓口の担当職員対象に、厚労省・文科省合同で説明会を実施
 - 厚生労働省ホームページに相談窓口を公表

5. 調査研究の推進

- 従来の臨床的観点からの研究に加え、疫学的観点からの研究の実施を検討する。

(1) 救済に係る速やかな審査

- 平成27年9月18日～ 予防接種法に基づく定期接種に係る審査 : 審査した計 36人中、21人を認定
- これまでの予防接種法に基づかない任意接種(基金事業等)に係る審査 : 審査した計436人中、274人を認定

(2) 救済制度間の整合性の確保

- 基金事業において接種した方で、生じた症状とワクチンとの因果関係が否定できないと認定されたが「入院相当でない通院」の場合においても、予防接種法に基づく接種と同等の医療費・医療手当の範囲となるよう国庫予算で補填。(平成27年12月1日事務連絡発出) 申請された186人中、131人に支払い済

(3) 医療的な支援の充実

- 身近な地域で適切な診療を提供するため協力医療機関を(47都道府県、85医療機関)を整備。
(実績)平成26年11月22日～平成29年3月の間に、協力医療機関を受診した患者:715人※
※ホームページ上に公表している窓口を経由して受診した者を計上。複数施設受診者は重複して報告している可能性がある。
- 平成28年3月16日、7月22日、平成29年7月19日 協力医療機関の医師向けの研修会開催。
- 診療情報を収集するための受診者フォローアップ研究を実施中。

(4) 生活面での支援の強化

- 平成27年11月16日各都道府県等の衛生部門及び教育部門に相談窓口を設置・公表
 - ・ 衛生部門81自治体(都道府県47、政令指定都市14、中核市19、保健所設置市1)
 - ・ 教育部門69自治体(都道府県47、政令指定都市 10、中核市12、保健所設置市0)
- ※ 平成27年11月2日、窓口担当者向けの説明会を実施。
(実績)平成27年11月～平成29年7月の相談件数:衛生部門923件、教育部門160件
窓口において、相談者の個別の状況を聴取し、関係機関と連絡をとり支援につなげる。
 - (衛生部門の例) ・ 個々の症状や居住地等に応じた受診医療機関(協力医療機関等)を紹介。
・ 救済の申請について、必要書類や相談先を紹介。
 - (教育部門の例) ・ 出席日数が不足している場合に、レポート提出や補習受講により単位取得できるような配慮。
・ 校内で車椅子を利用する場合に、教室移動が少なく済むような時間割の調整

(5) 調査研究の推進

- 平成27年11月27日の審議会において、疫学調査の実施方法について議論。
- 平成28年12月26日の審議会において、研究班から、疫学調査の結果(HPVワクチン接種歴のない者においても、HPVワクチン接種後に報告されている症状と同様の「多様な症状」を呈する者が、一定数存在したことなど)が報告された。また、審議会委員から、疫学調査の追加分析に関する要望が出された。

平成29年4月10日の審議会において、研究班から、疫学調査の追加分析の結果が報告され、平成28年12月26日と結論は変わらなかった。

諸外国におけるHPVワクチンの 安全性に関する文献等について

米国における4価HPVワクチンの市販後調査による安全性評価（2006～2008）

- VAERSに報告された4価HPVワクチン接種後の有害事象報告を要約し、2006年6月～2008年12月までの間にVAERSに報告された12,424例を解析した。
- 10万接種あたりの報告数は53.9件で、そのうち重篤なものは全体の6.2%を占めていた。失神と静脈血栓症について報告数が多いことが指摘された。

AEFI ^a	No. (%)			Total, No.	Reporting Rate ^c
	Serious Adverse Events	Nonserious Events	qHPV Alone ^b		
Syncope, syncope vasovagal	93 (5)	1803 (95)	1396 (74)	1896	8.2
Local reaction ^d	41 (2)	1700 (98)	1338 (77)	1741	7.5
Dizziness	96 (6)	1476 (94)	1147 (73)	1572	6.8
Nausea	119 (10)	1045 (90)	908 (78)	1164	5.0
Headache	150 (16)	787 (84)	688 (73)	937	4.1
Hypersensitivity reaction ^e	47 (6)	678 (94)	582 (80)	725	3.1
Urticaria	22 (4)	590 (96)	501 (82)	612	2.6
Venous thromboembolic event	39 (69)	17 (31)	55 (98)	56	0.2
Autoimmune disorder	19 (37)	32 (63)	45 (88)	51	0.2
Guillain-Barré syndrome	31 (74)	11 (26)	25 (60)	42	0.2
Anaphylaxis	8 (29)	20 (71)	18 (64)	28	0.1
Death	32 (100)	0	23 (72)	32	0.1
Transverse myelitis	10 (100)	0	10 (100)	10	0.04
Pancreatitis	9 (100)	0	9 (100)	9	0.04
Motor neuron disease	2 (100)	0	2 (100)	2	0.009

出典：Slade BA et al. JAMA. 2009; 302: 750-7.

米国における4価HPVワクチン接種率（2007～12）と安全性評価（MMWR）（2006～13）

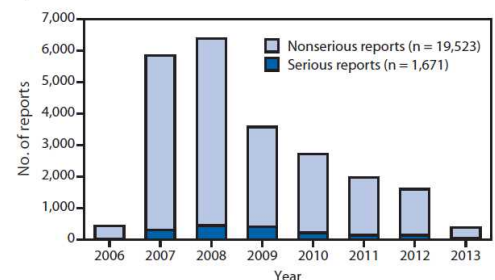
- 2006年からACIPはHPVワクチンを推奨しているが、National Immunization Survey-Teen（NIS-Teen）の接種率モニタリングによれば、1回以上のワクチン接種率は53.0%（2011年）→53.8%（2012年）と横ばいであった。
- また、安全性モニタリングによれば、4価HPVワクチンは安全であることを示している。

TABLE 1. Estimated human papillomavirus (HPV) vaccine coverage among adolescent girls aged 13–17 years, by number of doses — National Immunization Survey–Teen, United States, 2007–2012

Characteristic	Survey year ^a											
	2007		2008		2009		2010		2011		2012	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)
≥1 dose HPV vaccine [†]	25.1	(22.3–28.1)	37.2	(35.2–39.3) [§]	44.3	(42.4–46.1) [§]	48.7	(46.9–50.5) [§]	53.0	(51.4–54.7) [§]	53.8	(52.0–55.7) [§]
≥2 doses HPV vaccine	16.9	(14.6–19.6)	28.3	(26.4–30.3) [§]	35.8	(34.1–37.6) [§]	40.7	(38.9–42.5) [§]	43.9	(42.3–45.6) [§]	43.4	(41.5–45.2)
≥3 doses HPV vaccine	5.9	(4.4–7.8)	17.9	(16.3–19.6) [§]	26.7	(25.2–28.3) [§]	32.0	(30.3–33.6) [§]	34.8	(33.2–36.4) [§]	33.4	(31.7–35.2)
Unvaccinated girls with ≥1 missed opportunity for HPV vaccine [†]	20.8	(17.6–24.3)	30.8	(28.5–33.2) [§]	52.5	(50.1–55.0) [§]	67.9	(65.5–70.2) [§]	77.7	(75.7–79.6) [§]	84.0	(82.1–85.8) [§]
Potential coverage with ≥1 dose of HPV vaccine if no missed opportunity	40.6	(37.3–44.0)	56.5	(54.4–58.6) [§]	73.5	(71.9–75.1) [§]	83.5	(82.2–84.8) [§]	89.5	(88.5–90.5) [§]	92.6	(91.7–93.5) [§]

Organization	System or review	No. of doses evaluated	Description	Methods	Findings
CDC	Vaccine Safety Datalink [*]	600,559	Large database used for active surveillance and research; safety assessment of seven prespecified health outcomes among female HPV4 vaccine recipients at seven managed-care organizations [†]	Cohort design with weekly sequential analyses of electronic medical data [§]	No statistically significant increase in risk for the outcomes monitored
Merck	Postmarketing commitment to FDA [†]	346,972	General study assessment of HPV4 vaccine after routine administration at two large managed-care organizations	Self-controlled risk interval design, supplemented with medical record review	HPV4 vaccine associated with syncope on the day of vaccination and skin infections ^{**} in the 2 weeks after vaccination; no other vaccine safety signals detected
Merck	Postmarketing commitment FDA ^{††}	346,972	Assessment of 16 prespecified autoimmune conditions after routine use of HPV4 vaccine at two large managed-care organizations	Retrospective cohort using electronic medical data, supplemented with medical record review ^{§§}	No confirmed safety signals for the outcomes monitored

FIGURE. Number of serious and nonserious reports of adverse events after administration of quadrivalent human papillomavirus (HPV4) vaccine in females, by year — Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, June 2006–March 2013*



* Total number of reports (serious and nonserious) = 21,194. In the Vaccine Adverse Event Reporting System, reports are classified as serious if the submitter reports one or more of the following: hospitalization, prolongation of an existing hospitalization, permanent disability, life-threatening illness, or death.

出典：Stokely S et al. MMWR Recomm Rep. 2014; 63: 591-595.

米国における4価HPVワクチン接種率（2007～13）と安全性評価（MMWR）（2006～14）

- National Immunization Survey-Teen (NIS-Teen) の接種率モニタリングによれば、1回以上のワクチン接種率は53.8%（2012年）→57.3%（2013年）と横ばいであった。接種を受けない理由は、知識の欠如や必要ないとの信念が挙げられた。
- また、安全性モニタリングによれば、4価HPVワクチンは安全であることを示している。

TABLE 1. Estimated human papillomavirus vaccination* coverage among adolescent boys and girls aged 13–17 years— National Immunization Survey-Teen, United States, 2007–2013

Sex/Doses	Survey year†													
	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)
Adolescent girls														
≥1 dose	25.1	(22.3–28.1)	37.2	(35.2–39.3) [§]	44.3	(42.4–46.1) [§]	48.7	(46.9–50.5) [§]	53.0	(51.4–54.7) [§]	53.8	(52.0–55.7)	57.3	(55.4–59.2) [§]
≥2 dose	16.9	(14.6–19.6)	28.3	(26.4–30.3) [§]	35.8	(34.1–37.6) [§]	40.7	(38.9–42.5) [§]	43.9	(42.3–45.6) [§]	43.4	(41.5–45.2)	47.7	(45.7–49.6) [§]
≥3 dose	5.9	(4.4–7.8)	17.9	(16.3–19.6) [§]	26.7	(25.2–28.3) [§]	32.0	(30.3–33.6) [§]	34.8	(33.2–36.4) [§]	33.4	(31.7–35.2)	37.6	(35.7–39.6) [§]
Adolescent boys														
≥1 dose	—	—	—	—	—	—	—	—	8.3	(7.4–9.3)	20.8	(19.4–22.4) [§]	34.6	(32.7–36.5) [§]
≥2 dose	—	—	—	—	—	—	—	—	3.8	(3.2–4.5)	12.7	(11.5–14.0) [§]	23.5	(21.8–25.3) [§]
≥3 dose	—	—	—	—	—	—	—	—	1.3	(1.0–1.7)	6.8	(5.9–7.8) [§]	13.9	(12.5–15.3) [§]

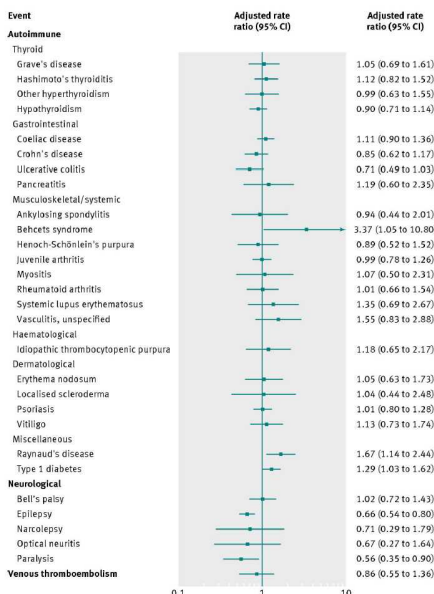
TABLE 2. Top five reasons for not vaccinating adolescents with human papillomavirus (HPV) vaccine* — National Immunization Survey-Teen, United States, 2013

Reason	Parents of girls			Reason	Parents of boys		
	%	(95% CI)	(95% CI)		%	(95% CI)	(95% CI)
Lack of knowledge	15.5	(13.0–18.5)		Not recommended	22.8	(20.6–25.0)	
Not needed or necessary	14.7	(12.5–17.3)		Not needed or necessary	17.9	(15.9–20.1)	
Safety concern/Side effects	14.2	(11.8–16.8)		Lack of knowledge	15.5	(13.7–17.6)	
Not recommended	13.0	(10.8–15.5)		Not sexually active	7.7	(6.4–9.2)	
Not sexually active	11.3	(9.1–13.9)		Safety concern/Side effects	6.9	(5.6–8.5)	

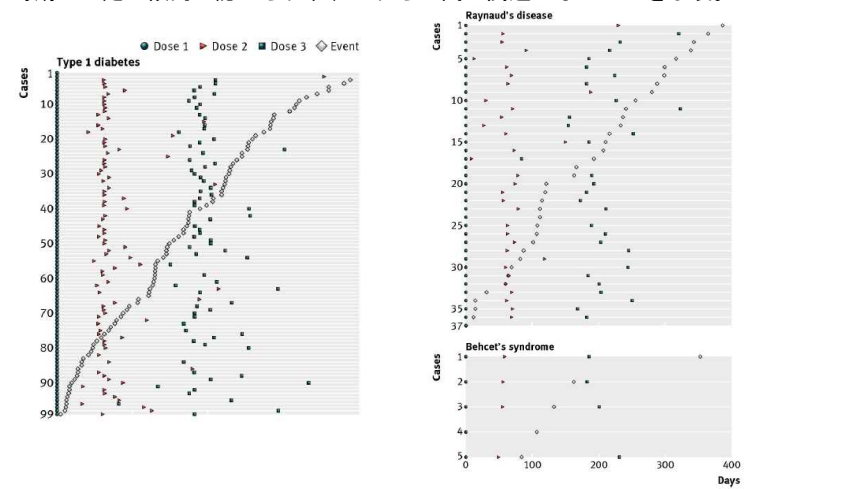
出典：Stokely S et al. MMWR Recomm Rep. 2014; 63: 620-4

スウェーデン・デンマークにおける4価HPVワクチンの安全性評価（2006～2010）

- スウェーデンとデンマークにおける、4価HPVワクチン接種後の重篤な有害事象のリスクについて評価するため、997,585人の女性（10-17歳）を対象とした後ろ向きコホート研究を行った。2006年10月～2010年12月までに4価HPVワクチン接種を受け、180日以内に発症した自己免疫疾患、静脈血栓症について解析し、非接種群における背景発症率と比較した。
- 29疾患のうち、ベーチェット病・レイノー症状・1型糖尿病の3疾患にワクチン接種との関連が示唆されたが、より詳細な解析の結果、関連はないと考えられた。



ベーチェット病・レイノー症状・1型糖尿病について、接種の時期と診断日等の時期に一定の傾向が認められず、これらに関連がないことを示唆。



出典：Arheim-Dahlstrom L et al. BMJ. 2013 Oct 9; 347: f5906.

英国における2価HPVワクチンと慢性疲労症候群の検討（2008-2011）

- 英国におけるサーバリックスの安全性評価を行うため、UK Yellow Card Scheme（受動的医薬品副反応報告システム）に報告された慢性疲労症候群の報告数と臨床実践リサーチデータリンク（CPRD）によって推計された背景発症率を比較することで、サーバリックス接種後のリスク増加を評価した。
- サーバリックス接種後に自発的に報告された慢性疲労症候群の報告数は報告率を低く見積もったとしても、推計の背景発症率と同程度であった。また、CPRDを使用したself-controlled case series解析（HPVワクチン接種歴を有し且つ慢性疲労症候群と診断された症例について、接種後1年間をリスク期間、他の期間をコントロールとして比較）によっても1回目接種後1年間のリスクは増加していなかった。
- サーバリックス接種と慢性疲労症候群のリスク増加との間には、関連性が認められなかった。

Yellow Card and media reported cases of fatigue syndromes.

Year	Age group (years)	Number of spontaneous cases identified			Estimated number of girls receiving at least one dose of Cervarix	Estimated background rate per 100,000 girls per year estimated from the CPRD
		Yellow Card reports	From the UK media only	Retrospectively identified (i.e. not available for real time analysis)		
2008/2009 ^a	12-13	8 ^b	2	5	320,414	31.2
	17-18	1	0	1	210,808	69.5
2009/2010	12-18	9	0	3	1,005,773	47.4

^a Note that in 2008/2009 there were no cases reported in 14-16 year olds.

^b Three were also reported in the UK media.

出典：Donegan K et al. Vaccine. 2013; 31: 4961-7.

デンマークにおける4価HPVワクチンと静脈血栓塞栓症発症リスクの評価（2006～2013）

- HPVワクチン接種後の静脈血栓症のリスクについて評価するため、デンマークの全国診療登録システムを用いて、2006年10月～2013年7月までの期間について評価された。血栓症を発症した患者において、ワクチン接種後42日以内のものをリスク期間、ワクチン接種前+ワクチン接種後42日以上の間をコントロール期間として、リスク比を評価した。
- ワクチン接種と静脈血栓塞栓症の関連性は示されなかった。

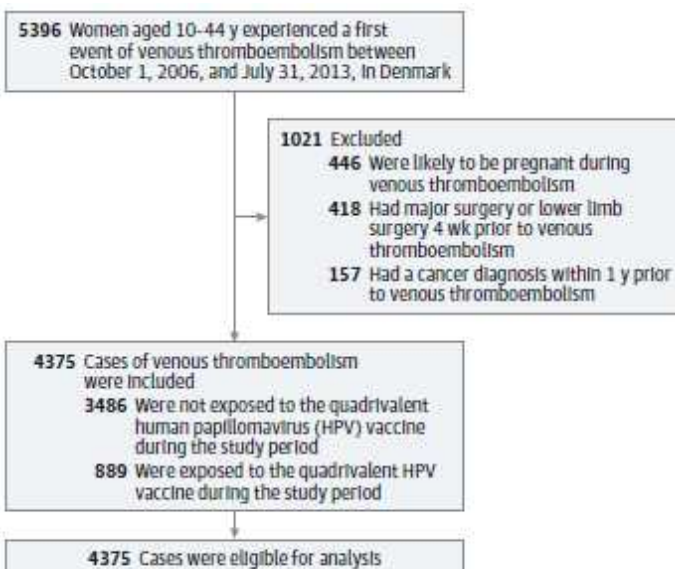


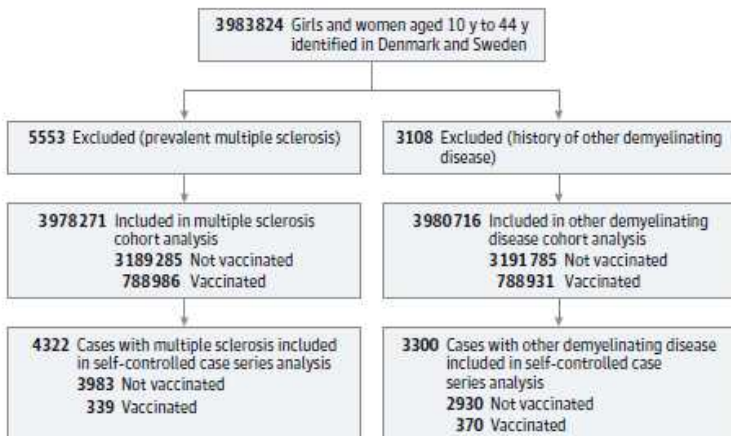
Table. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine and Incidence Rate of Venous Thromboembolism

Type of Analysis	No. of Venous Thromboembolism Cases ^a	Crude Incidence Rate ^b	Adjusted Incidence Ratio (95% CI) ^c
All cases			
Postvaccination risk period of 1-42 d	29	0.126	0.77 (0.53-1.11)
1-14 d	8	0.102	0.62 (0.31-1.26)
15-28 d	8	0.103	0.63 (0.31-1.27)
29-42 d	13	0.174	1.06 (0.61-1.83)
Control period ^d	4346	0.159	1 [Reference]
HPV vaccine-exposed cases			
Postvaccination risk period of 1-42 d	29	0.126	0.79 (0.54-1.14)
1-14 d	8	0.102	0.64 (0.32-1.29)
15-28 d	8	0.103	0.65 (0.32-1.30)
29-42 d	13	0.174	1.08 (0.62-1.88)
Control period ^d	860	0.149	1 [Reference]
Cases with at least 4 wk of anticoagulant use^e			
Postvaccination risk period of 1-42 d	11	0.093	0.62 (0.34-1.14)
Control period ^d	2200	0.159	1 [Reference]
Age group, y			
10-24			
Postvaccination risk period of 1-42 d	16	0.107	0.66 (0.40-1.09) ^f
Control period ^d	902	0.145	1 [Reference]
25-44			
Postvaccination risk period of 1-42 d	13	0.162	1.00 (0.56-1.80) ^f
Control period ^d	3444	0.163	1 [Reference]
Adjustment for oral contraceptive use^g			
Postvaccination risk period of 1-42 d	29	0.126	0.80 (0.55-1.16)
Control period ^d	4346	0.159	1 [Reference]

出典：Scheller NM et al. JAMA. 2014; 312: 187-8.

スウェーデン・デンマークにおける
4価HPVワクチンと多発性硬化症、その他の中枢神経系脱髄性疾患リスクの評価（2006～2013）

- 4価HPVワクチン接種後の多発性硬化症及びその他の中枢神経系脱髄疾患のリスクについて評価するため、スウェーデンとデンマークで、2006年～2013年までの期間で3,983,824人の女性（10-44歳）を解析の対象として、後ろ向きコホート研究を行った。リスク期間としてワクチン接種後2年とし、第一の比較として、ワクチン接種者と非接種者間、第二の比較として、self-controlled case series解析（HPVワクチン接種の有無が明らかでありかつ疾病ありと診断された症例について、接種後一定期間をリスク期間、他の期間をコントロールとして比較）を行った。
- ワクチン接種の有無の比較解析、ケースシリーズ解析いずれにおいてもワクチン接種による多発性硬化症及び他の脱髄疾患の発症リスク増加は認められなかった。

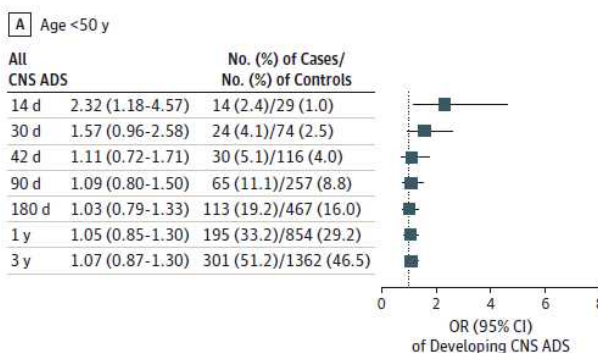
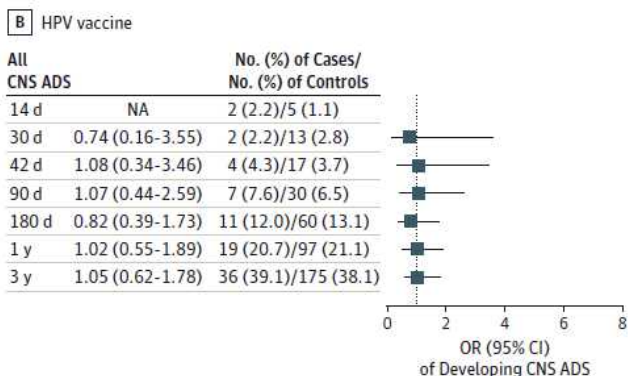


Outcome	Unvaccinated			Vaccinated			Adjusted OR (95% CI)*	P Value
	No. of Cases	Person-Years	Crude Incidence Rate (95% CI), Events/100 Person-Years	No. of Cases	Person-Years	Crude Incidence Rate (95% CI), Events/100 Person-Years		
Multiple Sclerosis								
Main analysis	4208	19 532 311 [†]	21.54 (20.90-22.20)	73	1 193 703	6.12 (4.86-7.69)	0.90 (0.70-1.15)	
Analysis by age, y								
10-29	1374	10 095 340	13.61 (12.81-14.35)	62	1 164 450	5.32 (4.14-6.82)	0.77 (0.58-1.02)	15 [‡]
30-44	2034	9 436 971	21.55 (20.95-22.16)	11	27 253	40.36 (22.35-72.88)	1.78 (0.71-2.33)	
Analysis by country								
Denmark	1807	7 410 041	24.39 (23.29-25.54)	57	774 158	7.36 (5.68-9.55)	1.02 (0.78-1.36)	16 [‡]
Sweden	2401	12 122 270	19.81 (19.03-20.61)	16	419 545	3.81 (2.34-6.23)	0.68 (0.41-1.13)	
Analysis of different risk windows, d								
0-179	4208 [†]	19 532 311 [†]	21.54 (20.90-22.20) [†]	47	595 853	7.89 (5.92-10.50)	1.06 (0.78-1.43)	
180-364				14	224 952	6.22 (3.69-10.51)	1.01 (0.63-1.67)	
365-729				12	372 800	3.22 (1.83-5.67)	0.59 (0.28-0.89)	
>729				41	565 225	7.25 (5.34-9.85)	0.75 (0.48-1.03)	
Other Demyelinating Diseases								
Main analysis	3154	19 546 190	16.14 (15.58-16.71)	90	1 193 593	7.54 (6.19-9.27)	1.00 (0.85-1.26)	
Analysis by age, y								
10-29	1175	10 095 400	11.64 (10.89-12.32)	85	1 146 289	7.29 (5.89-9.01)	1.00 (0.78-1.28)	53 [‡]
30-44	1979	9 450 790	20.94 (20.38-21.88)	5	27 302	18.31 (7.42-44.00)	0.75 (0.31-1.89)	
Analysis by country								
Denmark	1369	7 416 343	18.46 (17.51-19.46)	73	774 095	9.43 (7.50-11.86)	1.10 (0.84-1.44)	14 [‡]
Sweden	1785	12 129 846	14.72 (14.09-15.41)	17	419 496	4.05 (2.59-6.52)	0.73 (0.44-1.20)	
Analysis of different risk windows, d								
0-179	3154 [†]	19 546 190 [†]	16.14 (15.58-16.71) [†]	54	595 804	9.06 (6.58-12.83)	1.13 (0.85-1.51)	
180-364				11	224 930	4.89 (2.71-8.82)	0.73 (0.40-1.23)	
365-729				25	372 857	6.71 (4.53-9.92)	0.91 (0.61-1.27)	
>729				56	565 106	12.57 (9.63-16.88)	0.74 (0.48-1.16)	

出典：Scheller NM et al. JAMA. 2015 ; 313: 54-61.

米国における
ワクチンと多発性硬化症、その他の中枢神経脱髄疾患発症リスクの評価（2008～2011）

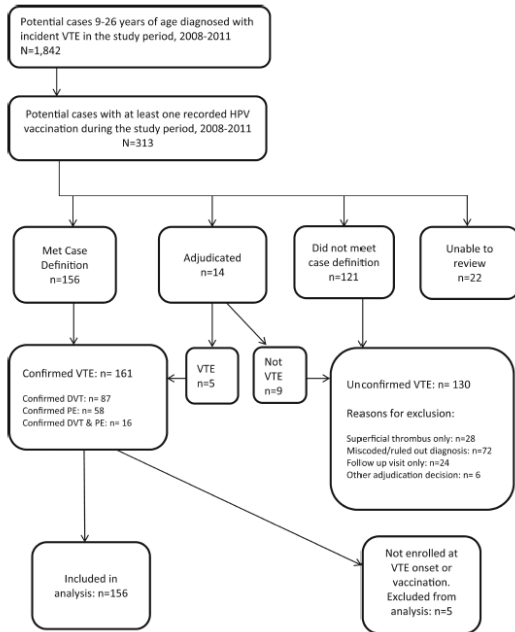
- 4価HPVワクチンおよびHBVワクチン接種後の多発性硬化症及びその他の中枢神経系脱髄疾患のリスクについて評価するため、米国で、2008年～2011年までの期間で9-26歳の女性を解析の対象として、nested case-control研究を行った。
- 92人の症例が抽出され、コントロールを459名として解析を行った。
- ワクチン接種と3年後の多発性硬化症及びその他の中枢神経系脱髄疾患の発症に関連はなかった。50歳未満の方で、ワクチン接種後30日以内の発症率は高くなったが、リスクの短期的な上昇は、ワクチンが、もともと疾患のあった患者について臨床症状のない状態から発症への移行を加速させる可能性があることを示唆しているが、ワクチン政策の変更の必要はないことを支持している。



出典：Langer-Gould, A et al. JAMA Neurol. 2014 ; 71: 1506-1513.

米国における4価HPVワクチンと静脈血栓塞栓症発症リスクの評価（2008～2011）

- 4価HPVワクチン接種後の静脈血栓塞栓症発症のリスク増加について評価するため、Vaccine Safety Datalinkにより、4価HPVワクチンを少なくとも1回接種し、2008-2011年の間に発症した静脈血栓塞栓症患者についてself-controlled case series解析を行った。ワクチン接種から1-60日までをリスク期間として、他の期間と比較した。
- 接種後1-7日でのリスク比は1.47（0.47-4.64）、1-60日では0.92（0.54-1.57）であり、リスクは増加していなかった。



	Exposure periods following HPV vaccination									
	1-7 days		1-14 days		1-28 days		1-42 days		1-60 days	
	Cases	IRR (95% CI)	Cases	IRR (95% CI)	Cases	IRR (95% CI)	Cases	IRR (95% CI)	Cases	IRR (95% CI)
Overall	3	1.47 (0.47-4.64)	4	0.97 (0.36-2.65)	6	0.72 (0.31-1.63)	10	0.80 (0.42-1.54)	16	0.92 (0.54-1.57)
Males	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Females	3	1.51 (0.48-4.76)	4	1.00 (0.37-2.71)	6	0.73 (0.32-1.68)	10	0.82 (0.43-1.58)	16	0.95 (0.55-1.62)
Ages 9-18	1	1.20 (0.16-8.71)	1	0.59 (0.08-4.27)	3	0.89 (0.28-2.87)	5	1.01 (0.40-2.55)	8	1.18 (0.55-2.52)
Ages 19-26	2	1.66 (0.40-6.81)	3	1.25 (0.39-3.99)	3	0.60 (0.19-1.92)	5	0.66 (0.26-1.66)	8	0.74 (0.35-1.58)
Contraceptive Use	1	0.86 (0.12-6.18)	1	0.42 (0.06-3.04)	2	0.41 (0.10-1.69)	6	0.83 (0.37-1.99)	11	1.16 (0.60-2.23)
No Contraceptive Use	2	2.44 (0.59-10.12)	3	1.84 (0.57-5.97)	4	1.21 (0.43-3.40)	4	0.78 (0.28-2.19)	5	0.67 (0.26-1.72)
Surgery/Trauma	0	-	0	-	2	0.79 (0.19-3.29)	3	0.78 (0.24-2.56)	4	0.73 (0.26-2.05)
No Surgery/Trauma	3	2.15 (0.67-6.84)	4	1.43 (0.52-3.92)	4	0.68 (0.25-1.88)	7	0.81 (0.37-1.77)	12	1.01 (0.54-1.89)

出典：Naleway AL et al. Vaccine. 2016 ;34: 167-71.

英国におけるHPVワクチンとギラン・バレ症候群発症リスクの評価（2008～2016）

- 英国における、HPVワクチンを接種した女性（12-18歳）におけるギラン・バレ症候群（GBS）の発症リスクを評価するため、2008年9月から2016年3月まで、病院エピソード統計(HES)を調査した。
- 開業医にかかり、少なくとも1回HPVワクチンを接種し、GBSの診断確定例または疑い例に当てはまる101のエピソードを抽出した。接種後3ヶ月の相対的発症インシデンス（RI）は1.04（95% CI: 0.47-2.28）であり、GBSの関連性を上げるというエビデンスはなかった。

Table 1
Description of the 101 episodes included in the SCCS analysis.

Factor	Level	Bivalent HPV (Cervarix [®]) (N = 86)	Quadrivalent HPV (Gardasil [®]) (N = 15)	Total (N = 101)
Age at admission	11	0	0	0
	12	3	9	12
	13	6	3	9
	14	5	2	7
	15	9	1	10
	16	9	0	9
	17	17	0	17
	18	21	0	21
	19	16	0	16
Diagnosis	Confirmed	70	9	79
	Probable	16	6	22
Doses of vaccine recorded in the study period ^a	1	7	6	13
	2	10	2	12
	3	68	7	75

^a The case with 2 episodes is only counted once for vaccine doses.

Table 2
Relative incidence of GBS in risk periods following any dose of HPV vaccine.

Analysis (total episodes)	Risk period (days)	Episodes in the risk period	RI ^a (95% CI)
Primary (101)	0-91	9	1.04 (0.47-2.28)
Alternative risk windows (101)	92-183	5	0.78 (0.27-2.21)
	184-365	10	1.41 (0.61-3.22)
	0-183	14	0.83 (0.41-1.69)
	0-365	24	1.10 (0.57-2.14)
Just confirmed cases (79)	0-91	9	1.26 (0.55-2.92)
Quadrivalent HPV (15)	0-91	4	1.61 (0.39-6.54)
Bivalent HPV (86)	0-91	5	0.84 (0.30-2.34)

^a Adjusted for age, period and season.

出典：Andrews N et al. Vaccine 2017; 35: 1729-1732.

ノルウェーにおけるHPVワクチンと慢性疲労症候群/筋萎縮性脳脊髄炎の評価

- HPVワクチンと慢性疲労症候群/筋萎縮性脳脊髄炎（CFS/ME）の関連を研究するため、ノルウェーの、ナショナルレジストリの個人データと、患者レジストリ及び予防接種レジストリをリンクさせて、824,133人の男女（10-17歳）のデータを解析した。
- ノルウェーの全国予防接種プログラムを通じてHPVワクチンが提供された最初の6つの出生コホートの女兒では、HPVワクチン接種後のCFS / MEのリスク増加の兆候は観察されなかった。

Table 3

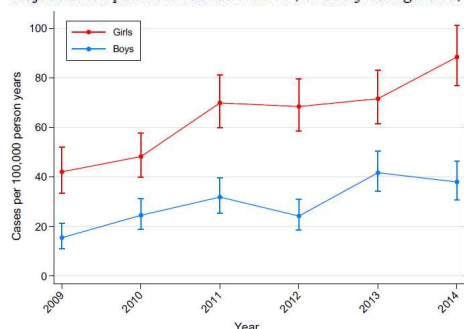
Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of CFS/ME^a according to HPV vaccination among girls born 1997–2002 eligible for HPV vaccination through the Norwegian childhood immunisation programme in the period 2009–2014, N = 176,453.

HPV vaccination	Two-year follow up period ^b				Entire follow-up period			
	No of cases	Person-years at risk	Crude HR (95% CI)	Adjusted ^b HR (95% CI)	No of cases	Person-years at risk	Crude HR (95% CI)	Adjusted ^c HR (95% CI)
No	45	107,114	1.0 (ref)	1.0 (ref)	117	156,475	1.0 (ref)	1.0 (ref)
Yes	94	178,893	0.94 (0.63–1.40)	0.96 (0.64–1.43)	290	346,717	0.85 (0.68–1.07)	0.86 (0.69–1.08)

^a CFS/ME, Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis.

^b CFS/ME cases diagnosed in the two-year period from September 1 in 7th grade (start of HPV vaccination) to September 1 in 9th grade.

^c Adjusted for parental education level, country background, region of residence, and number of previous hospital contacts.



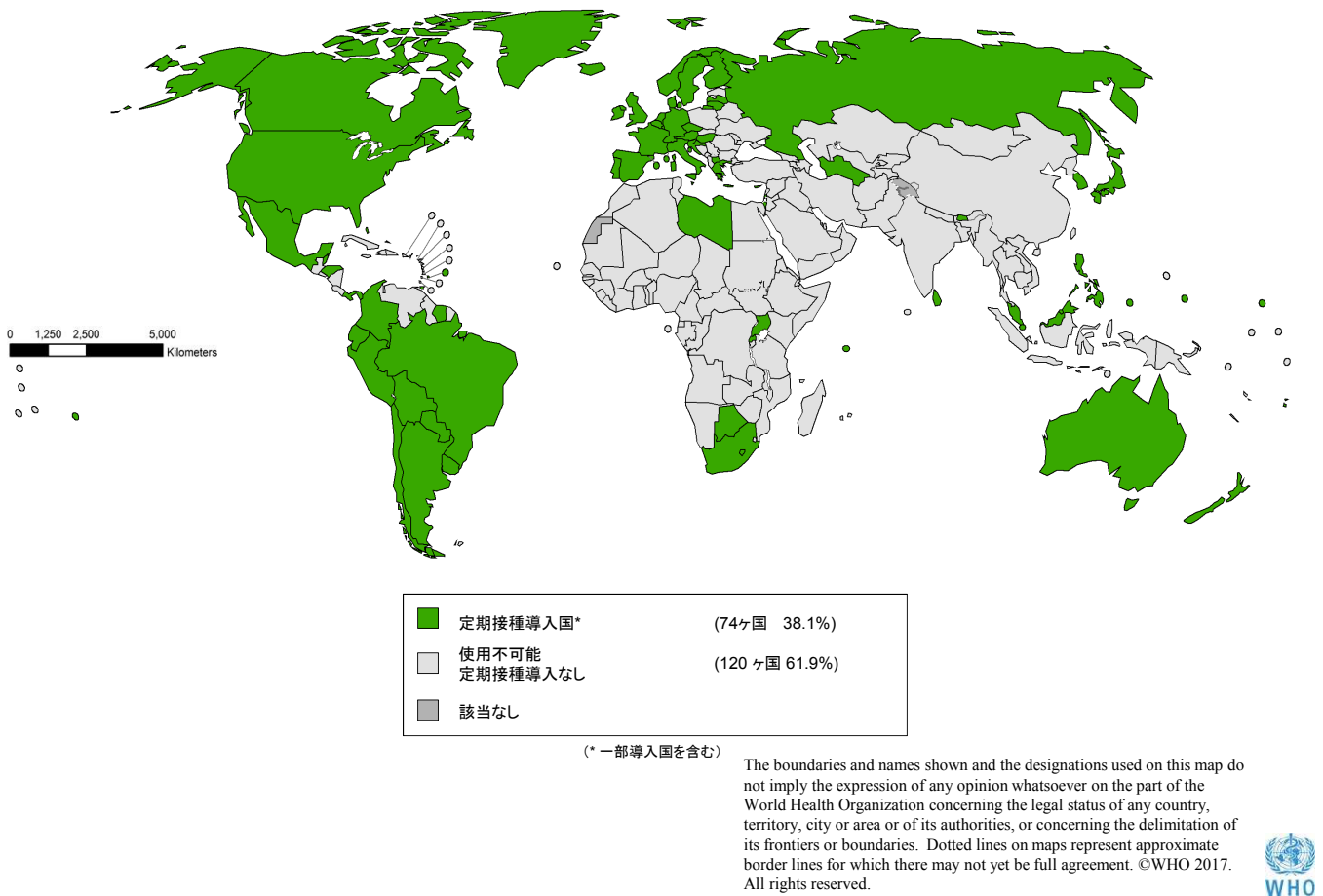
出典 : Feiring B et al. Vaccine. 2017; 35: 4203-4212.

諸外国の公的機関及び国際機関が 公表しているHPVワクチンに関する 報告書

世界における子宮頸がん予防ワクチン 基本情報

	サーバリックス	ガーダシル
製造会社	GSK	MSD
一般名	組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来)	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)
総出荷数	約7,200万回接種分 (2017年9月時点)	約2億3千万回接種分 (2017年6月時点)
世界における販売開始年月	2007年5月	2006年6月

HPVワクチンの公的プログラム導入国 (2017年8月時点)



米国医学研究所 (IOM; Institute Of Medicine) レポート(1)

概要と結論

○注射(針を刺すという行為)と各種有害事象との因果関係について

- 注射とCRPSとの因果関係は不十分
- 注射と三角筋滑液包炎との因果関係は積極的に支持される。
- 注射と失神との因果関係は積極的に支持される。

○HPVワクチン接種と各種有害事象との因果関係について

- HPVワクチン接種とアナフィラキシーとの因果関係はであると推定される。
- HPVワクチン接種とADEMとの因果関係は不十分
- HPVワクチン接種と関節炎との因果関係は不十分

表1. 注射(針を刺すという行為そのもの)と各種有害事象との因果関係について

ワクチン	副反応	疫学的評価	疫学的評価に資する研究	メカニズム評価	メカニズム評価に資する研究	因果関係
注射	CRPS	不十分	なし	低～中等度	1	不十分
注射	三角筋滑液包炎	限定的	1	強い	16	積極的に支持
注射	失神	不十分	なし	強い	35	積極的に支持

出典 : Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. National Academy Press (US) 2011; 505-524, 615-628.

米国医学研究所 (IOM; Institute Of Medicine) レポート (2)

表2. HPVワクチンと各種有害事象との因果関係について

ワクチン	有害事象	疫学的評価	疫学的評価に資する研究	メカニズム評価	メカニズム評価に資する研究	因果関係
HPV	ADEM	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	横断性脊髄炎	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	視神経脊髄炎	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	多発性硬化症	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	GBS	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	慢性炎症性散在性多発神経炎	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	上腕神経炎	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	ALS	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	アナフィラキシー	不十分	なし	中等度	36	あり
HPV	一過性関節炎	限定的	1	欠如	なし	不十分
HPV	膝炎	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	血栓塞栓症	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	凝固亢進状態	不十分	なし	欠如	なし	不十分

出典 : Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. National Academy Press (US) 2011; 505-524, 615-628.

英国医薬品庁公的評価報告書

概要

『複合性局所疼痛症候群 (CRPS) について』

- 600万回以上の接種が行われた時点で、英国では6例のサーバリックス接種によるCRPS 疑い例が報告されたが、実測値／期待値の比は、0.03又は0.16であり、自然発生率より大幅に低かった。
- 多くの症例がHPVワクチン接種と時間的前後関係はあるが、CRPSは、子宮頸がん予防ワクチンの含有物により生じるというよりは、注射により針を刺すという行為そのものによって生じた可能性がある。また、報告されたCRPS症例は偶然発現した可能性もあり、サーバリックスとの因果関係を証明するには不十分である。

結論

- サーバリックスに関する副反応は、既に添付文書に記載されていたものか、ワクチンの含有物ではなく、注射により針を刺すという行為そのものによって生じたものか、ワクチンを接種した若年女子において一般的に起こる反応である。
- GBS、脳症、ベル麻痺、CRPS、慢性疲労症候群は、サーバリックス接種との因果関係はない。
- 英国における4年間の定期接種の総括としては、有効性と安全性では、明らかに有効性が優る。

出典 : MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) PUBLIC ASSESSMENT REPORT

米国予防接種諮問委員会レポート

概要

『ワクチンの安全性をモニタリングする基盤』

- VAERS: ワクチンの安全性の懸念の可能性があるものを自発的な報告によって抽出
- VSD: 積極的調査と研究を行うための大規模連携データベースシステム
- 臨床ワクチン安全性評価プロジェクト: 個別のワクチンの安全性を評価・研究を行う専門家の連携

『静脈血栓塞栓症(VTE)・失神・アナフィラキシー』

- VTEについては、VAERSによってリスク増加が報告された。その後のVSDによって有意な関連性はないものの、一方9-17歳までの間、有意ではないものの増加の傾向が認められるとする報告もあった。さらにその後の別の調査(2つのコホート研究とVSDの調査)により関連性は否定されている。
- 接種同日の失神について、安全性評価によってその関連が示されている。
- IOMレポートの『失神・アナフィラキシー』の結論については、HPVに特異的なものではなく他のワクチンと同様である。

『自己免疫・神経疾患』

- 4つの大規模疫学研究では、因果関係は認められなかった。

『複合性局所疼痛症候群(CRPS)について』

- HPVワクチン接種後の疼痛に関するケースレポートを再検討したところ、2価HPVワクチンとCRPSの因果関係は認められなかった。また、VAERSでも安全性の問題は認められなかった。

結論

- 多数の公開データ、予備データによってHPVワクチンの安全性は実証されている。

出典: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Summary Report October 21, 2015 Atlanta, Georgia

欧州医薬品庁レポート

概要

- 公表された研究、臨床試験データ、患者・医療従事者からの副反応疑い報告、各国からEMAに提供されたデータ等に基づき評価を行ったところ、副反応疑い報告の過小報告の可能性を考慮に入れたとしても、「HPVワクチンを接種した女性若年者におけるCRPSとPOTSの症状の発生と同年代に予想される当該症状の発生の頻度が異なる」というエビデンスは見られなかった。

結論

- ワクチンの使用方法の変更や現在の製品情報の改訂などの必要はないとの結論となった。

出典: European Medicines Agency. Assessment report; 5 November 2015

概要

- General Scheme of Social Securityの接種対象13歳から16歳の220万人、うち84万人がHPVワクチンを接種（2008年1月～2012年12月）
- 接種群と非接種群における自己免疫疾患14疾患の発生頻度を比較分析

結論

- HPVワクチン接種は14疾患全体での発症とは関連づけられなかった。
- 炎症性腸疾患とGBSについては有意な相関性が示された。
- 炎症性腸疾患については疾患発症の過剰なリスクには繋がらないと考えられる。
- またワクチン接種に起因するGBS10万人あたり、HPVワクチン接種に起因するGBSは1-2例であると考えられる。

出典: Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes: étude pharmacoépidémiologique; Septembre 2015

WHOのワクチンの安全性に関する諮問委員会 (GACVS) の声明 (2015)

概要

- 2006年から現在までに、2億ドーズ以上の子宮頸がん予防ワクチンが世界中で幅広く使用されている。
- これまでもGACVSはHPVワクチンの安全性に関して評価を行い、いくつかの声明を公表しており、これまでのところ推奨の位置付けを変更する安全上の問題は判明していない。
- GACVSは、フランス医薬品庁 (French National Agency for Medicines and Health Products Safety) の、HPVワクチン接種後の自己免疫疾患に関する最近の後方視的コホート研究のデータを検討した。ギランバレ症候群をのぞき、検討された全ての疾患で同様の頻度が接種者と非接種者の集団において示されたが、ギランバレ症候群は主に接種後3ヶ月以内のリスクの増加を認めた。追加の十分な規模の研究が、今回の知見の評価を進めることとなり、もしこの結果が検証された場合は、最終的なリスクの程度のよりよい評価に資するであろう。このリスクは一仮に存在したとしても小さいものであるが一 HPV感染症に関しては、長期に持続してがんを予防する利益との文脈において評価する必要がある。
- 同様に、HPVワクチン接種後の複合局所疼痛症候群(CRPS)と体位性起立性頻脈症候群 (POTS)に関する懸念がいくつかの地域で生じている。これらは、いずれも不明確なものであるとともに、おそらく多様な病因による疾病と考えられ、いずれの疾病の疫学についても十分に特徴が明らかになっていない。
- 日本の状況に関しては、ワクチン接種者において慢性疼痛及び他の症状が発生し、国の予防接種プログラムにおける定期接種としてのワクチンの使用についての積極的勧奨が差し止められていることから、追加のコメントを要する。国の専門家委員会は、臨床的データの検討から、症状はワクチン製剤そのものには関連しないとの結論に達したが、HPVワクチン接種を再開するコンセンサスに達することは出来ていない。結果として、若い女性達は(ワクチン接種によって) 予防しうるHPV関連のがんに対して無防備になっている。GACVSが以前指摘したように、弱いエビデンスに基づく政策決定は、安全かつ有効なワクチンを使用しないことにつながり、実害をもたらす。
- HPVワクチン使用に対する懸念に対して、実現可能なもっとも優れたエビデンスに基づいて確実に答えるために、継続的な医薬品安全監視が重要である。HPVワクチンのインパクトは、前がん病変を含むHPV関連の臨床的効果に関して十分確立している。世界的には、まだワクチン未導入かつ子宮頸がん検診未導入の国々において、多大な健康上の利益が予期される。この医学的介入から、最も利益を得る人々が、適切な安全性監視を伴った接種を受けることを確実にするために、予防接種後の有害事象について強化された自発報告制度が実施されるべきである。

出典: GACVS statement on safety of HPV vaccines 17 December 2015

概要

- 2006年の承認以来、HPVワクチンは2億7千万ドーズ以上が使用されている。GACVSは早い段階でアナフィラキシーと失神の報告を受けたが、アナフィラキシーは100万接種あたりおよそ1.7症例とされ、失神は接種に対する不安もしくはストレス反応として確立された。その他の副反応は同定されておらず、GACVSはHPVワクチンが極めて安全であると考えている。
- ギラン・バレー症候群 (GBS) については、2017年 英国で行われた大規模Self-controlled case-series研究において、いかなるドーズのHPV接種後でもGBSのリスクが上昇しないことが示された。
- 複雑性局所疼痛症候群 (CRPS)、起立性頻脈症候群 (POTS) は、特にデンマークおよび日本から、HPVワクチン接種と関連のある症例報告として引き続き提示されている。GACVSとしては、最後のレビュー以来、HPVワクチンとCRPS、POTSまたは疼痛および運動機能障害を含む多様な症状との因果関係を示唆する証拠はまだないと結論付けた。
- 2017年に、WHOはHPVワクチン接種後の重篤な有害事象の系統的レビューを行った。質の高いコホート研究により裏付けられた無作為化比較試験のエビデンスからは、HPVワクチン接種者、非接種者の間で重篤な有害事象の出現割合に差異はみられなかった。
- GACVSは、ますます多くの国々で、事実でない主張がワクチン接種率に負のインパクトを及ぼしていることを懸念し続けており、これが実害をもたらす結果に到ることを懸念している。
- HPV予防接種プログラムが効果的に実施されているところでは、そのベネフィットはすでに非常に明らかである。予防接種プログラムにHPVワクチンを導入したいくつかの国では、若年女性の子宮頸部前がん病変の発生率が50%低下したと報告されている。対照的に、HPV予防接種が積極的に推奨されていない日本の子宮頸がんによる死亡率は、1995年から2005年にかけて3.4%増加し、2005年から2015年にかけて5.9%増加すると見込まれている。HPVワクチンの承認以来、GACVSは、多くの非常に大規模で質の高い研究に基づいて、新たな有害事象は認められていないと考えている。今回のミーティングで提出された新たなデータがこの立場を強化した。

※ このレポートは、2017年6月7-8日に行われたGACVSミーティングの抜粋で、WHO疫学週報として2017年7月14日にpublishされたものである。

出典: GACVS safety update of HPV vaccines 14 July 2017

HPVワクチン
WHOポジションペーパー
(2017年5月)

厚生労働省健康局健康課予防接種室仮訳 P18～

WHO原文 P39～

厚生労働省健康局健康課

(厚生労働省健康局健康課予防接種室仮訳)

○ Introduction (はじめに)

保健政策上の課題について、加盟国に指針を提供するという任務に従い、WHO は、国際的に公衆衛生にインパクトのある疾患に対するワクチン、およびワクチンの組み合わせに関するポジションペーパーを定期的にアップデートしている。これらのポジションペーパーは、主として大規模な予防接種プログラムにおけるワクチンの使用を念頭においている。ポジションペーパーは、該当疾患とそのワクチンに関する基本的な情報を要約しており、グローバルな文脈における、現在の WHO のポジションを示している。

ポジションペーパーは外部専門家と WHO のスタッフによりレビューされており、さらに WHO 戦略的諮問委員会 (Strategic Advisory Group of Experts on immunization, SAGE) によりレビューされ承認されている

(<http://www.who.int/immunization/sage/en/>)。エビデンスの質に関する系統的評価には GRADE の方法論を用いている。SAGE の決定プロセスは「エビデンスー推奨」テーブルに反映されている¹。ポジションペーパー作成過程の詳細は以下のアドレスから参照可能である：

http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

このポジションペーパーは、国の公衆衛生担当部局および予防接種プログラムの責任者を念頭において執筆されている。また、国際基金団体、ワクチン諮問グループ、ワクチンメーカー、医学界、科学メディア、一般市民にも向けられている。

本ポジションペーパーは、ヒトパピローマウイルス (HPV) による疾患に対するワクチンの WHO ポジションペーパー (2014) のアップデート版である²。当初は重点が置かれていた子宮頸がんの予防だけでなく、HPV ワクチンによって予防できる多様ながん、その他の疾患の予防にも考慮に入れている。9 価ワクチンの承認を含め、最新の HPV ワクチンの開発状況や、最近の有効性のデータ、ワクチンの選択に向けたガイドラインも示している。予防接種対象として女兒のみか男女ともに接種するかといったワクチン戦略や、多様な出生コホートへの接種に関する新しい推奨も示している³。これらの推奨は 2016 年 10 月に SAGE によって議論されたものである⁴。SAGE のミーティングで提出されたエビデンスは、以下のアドレスから参照可能である：

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

○ Background (背景)

HPV は生殖器に感染する最もよく見られる感染ウイルスで、男性、女性にとって、がんに進展しうる前がん病変を含めた広い疾患の原因となる。HPV 感染の大部分が症状

の原因となる前に自然に消失するが、HPV の持続感染が疾患の原因となる。女性の場合、ある種の HPV タイプ（最も頻度が高いのは HPV-16, 18）が持続感染すると、前がん病変へと進展する可能性があり、もし治療されなければ、子宮頸がんに進展する可能性がある⁵。HPV 感染はこのほかにも男性・女性ともに、口腔咽頭がんや肛門性器がんと関連している。

○ Epidemiology of HPV infection and HPV-related disease
(HPV 感染と HPV 関連疾患の疫学)

女性から採取した子宮頸部検体における HPV 感染率：

メタ・アナリシスによると、子宮頸部細胞診が正常である女性における全世界での HPV 感染率は、11.7%程度と推定される（95%CI: 11.6-11.7%）⁶。最も感染率が高いのは、サブサハラアフリカ地方で 24%（95%CI: 23.1-25.0%）、次いでカリブ海およびラテン・アメリカ（16.1% 95%CI: 15.8-16.4%）、東ヨーロッパ（14.2% 95%CI: 14.1-14.4%）、東南アジア（14% 95%CI: 13.0-15.0）の順である。しかしながら、全世界で子宮頸部検体における国別調整感染率は、1.6%から 41.9%であった。年齢別に見てみると、25 歳未満の若い年齢層における感染率は、粗率で 21.8%（95%CI: 21.3-22.3%）、年齢調整で 24.0%（95%CI: 23.5-24.5%）であり、中年層の感染率は低かった。中南米においては、より高齢な層（45 歳以上）の感染率の増加が報告されている⁷。アジアおよびアフリカのいくつかの低所得国においては、全年齢層において HPV の感染率は極めて類似している⁸。HPV のタイプは、全世界的には HPV-16, 18 が最も多いが、全地域を通して HPV-16 が最も多い。HPV-18 とその他のハイリスクタイプ、すなわち、HPV-31, 39, 51, 52, 56, 58, 59 の感染率は類似している。一つのタイプの HPV に感染している女性は、ほかのタイプの HPV に同時感染しているもしくは次にほかのタイプの HPV に感染する可能性がある⁹。

男性における HPV 感染率：

18 歳以降の男性における性器周囲 HPV 感染の系統的レビューでは、女性よりもやや高い年齢において感染率のピークがあり、加齢と共に感染率が低下すると結論づけられている。HPV の感染率は全地域を通じて高いが、低リスク男性においては 1%から 84%、高リスク男性（性感染症外来を受診した患者、HIV 陽性者、HPV 感染もしくは細胞診異常の女性をパートナーに持つ男性）は 2%から 93%の感染率であった。男性と性交渉をもつ HIV 陽性の男性が最も感染率が高かった¹⁰。男性と性交渉をもつ男性において、肛門における HPV 感染が最もよくみられ、HIV 感染者ではほぼ全例に HPV 感染がみられる¹¹。

異性交渉をする男性を対象とした、多施設共同の臨床試験において、陰茎、陰囊、会陰・肛門周囲の HPV 感染における感染率のベースラインデータが評価された。陰茎における HPV の感染率は 18.7%であり、陰囊は 13.1%、会陰・肛門周囲は 7.9%であり、

全部位では 21.0%であった。HPV 感染率はアフリカ人男性で最も高く、アジア-太平洋領域で最も低かった。年齢に関しては、HPV-6, 11, 16, 18 型の他、検査した他の型においても関連がなかった。生涯のセックスパートナーが3人以上であるとき、最も高い感染率を示した：HPV-6, 11, 16, 18 に対するオッズ比は 3.2 (95%CI: 2.1-4.9) であり、全 HPV 型に対するオッズ比は 4.5 (95%CI: 3.3-6.1) であった¹²。

サブサハラアフリカ地方の男性に関する系統的レビューにおいて、HPV 感染率は 19.1% から 100%と報告されている¹³。推定値としての HPV 感染率は、HIV 感染男性で 78.2% (95%CI: 54.2-91.6%)、HIV 非感染男性で 49.4% (95%CI: 30.4-68.6%) であった (p=0.0632)。年齢の差異については明らかではなかった。最もよく見られるタイプは HPV-16 と 52 であり、全年齢を通して低リスク HPV として最もよく見られたのは HPV-6 であった。

女性の HPV 関連子宮頸がん

ハイリスク型の HPV の持続感染は子宮頸がんの進展と強く関連している^{14, 15}。2012 年には 63 万人の新規の HPV 関連がん患者が発生したと推測されるが、そのうち 53 万人 (84%) が子宮頸がんであった。全世界での子宮頸がんによる死亡は 26 万 6 千人と推定され、その年における女性の全がん死亡のうち 8%を占める^{5, 16}。HPV-16, 18 で全世界の子宮頸がんの 71%を占める¹⁷。より詳しく言うと、HPV-16 が 60.6% (95%CI: 9.6-10.9%)、HPV-18 が 10.2% (95%CI: 9.6-10.9%) であった。HPV-31 は子宮頸がんの 3.7%、HPV-58 は 2.3%であった。HPV-16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 で HPV 陽性子宮頸部扁平上皮がんのほぼ 90%を占める^{18, 5}。

高リスク HPV の感染が子宮頸がんの原因としてある一方で、高リスク HPV に感染しているほとんどの女性ががんに進展しない。女性の数%しか持続感染から慢性感染-前がん病変のプロセスをとらず、浸潤がんに至るのはさらにそのうちの一部である。

大部分の (85%超) 子宮頸がん症例 (年間 44 万 5 千人) は、発展途上国で発生しており、女性の全がんの 12%を占める。対して、先進国においては全がんの 1%未満 (年間 8 万 3 千人) しか子宮頸がんの占める割合はない。死亡率は、先進国における 10 万人当たり 2 から、いくつかの途上国における 10 万人あたり 28 まで、国家間で 18 倍もの開きがある。

男性および女性における他の HPV 関連疾患 :

肛門性器における HPV 感染は、皮膚・粘膜の悪性腫瘍および肛門性器疣贅を含む良性疾患の原因となる。HPV の多くのタイプが肛門性器疣贅の原因となるが、実際の寄与はもっと低いと考えられているものの、HPV-6, 11 が全症例の 90%以上を占めるとの報告がある^{19, 20}。全世界的な系統的レビューにおいては、(男性と女性を合わせた) 肛門

性器疣贅（新規発症と再発）の罹患率は人口 10 万人当たり 160 から 289 と推定されている。肛門性器疣贅の推測される新規発生率は、人口 10 万人当たり、男性で 137、女性で 121 であった。一般集団における罹患率は 0.15% から 0.18% であった²¹。

ある特定の HPV タイプは肛門がん、口腔咽頭がん、外陰がん、膣がん及び陰茎がんの原因となる。HPV 関連がんの中で、HPV-16, 18 が HPV 関連頭頸部がんの 85% を占め、肛門がんの 87% を占める—これは HPV 関連がんの第 2, 3 位となり、年間の症例数はそれぞれ 38,000 人、35,000 人と推定されている⁵。

○ Pathogen（病原体）

ヒトパピローマウイルスは、パピローマウイルス科に属する。ウイルス粒子はエンベロープをもたず、2 本鎖 DNA を内包している。遺伝物質は、L1, L2 と呼ばれる主構造タンパク、副構造タンパクからなる正十二面体のカプシドで覆われている。これらのウイルスは組織特異性が高く、皮膚および粘膜の両方に感染する。主としてカプシドの構造タンパクをコードする L1 のゲノムシーケンスに基づいて、200 種以上の HPV タイプが同定され特徴付けられている^{22, 23}。パピローマウイルスは慣例的に「タイプ」に分けられている。HPV タイプは多くの方法で分類されているが、それぞれのウイルスが感染しやすい部位（皮膚もしくは粘膜型）、がんに至らしめる能力、たとえば高リスク型と低リスク型、で分類されている。がんに関する国際研究機関は、人類のがんに関連する 12 の高リスク型（HPV-16, 18, 31, 32, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59）を定義しており、さらになんがん原性の限定的なエビデンスがある型（68 と 73）を追加して定めている²²。

○ Disease（疾患）

HPV のウイルス粒子は、性器周囲皮膚や粘膜、体液への接触で感染し、またオーラル・セックスを含む性交渉でも伝播しうる。HPV 感染のほとんど（70-90%）は無症候性で、1-2 年以内で自然消失する。適切に検出されなかった場合もしくは治療がなされなかった場合、高リスクタイプの持続感染は、性器周囲を中心として、感染部位の浸潤がんに進展する可能性がある。HPV 感染の持続感染は子宮頸がんの発生に必須である¹⁵。

HPV の持続感染は、たいていは 6 ヶ月以上に渡って、複数回の臨床検体でタイプ特異的な HPV DNA が検出されることと定義されるが、この定義は全世界的に受け入れられているわけではない^{24, 25}。HPV 感染を起こした女性の 5-10% が持続感染となる。月及び年の単位での持続感染は、組織学的には子宮頸部上皮内病変（CIN）と呼ばれる、腺及び扁平上皮の前がん病変へ進展する可能性があり、さらになんがんに進展する可能性がある。CIN はさらに以下のように細分類される：CIN1 軽度異形成；CIN2 中等度異形成；CIN3 高度異形成から上皮内がんの 3 つである。ほとんどの CIN は年の単位で徐々に自然消滅するが、子宮頸部の病変はゆっくりとがんへ進展する。

HPV の感染から、浸潤がんへ至るまでの間は、たいてい 20 年もしくはそれ以上を要するとされている。この進展過程はよく分かっていない部分もあるが、素因となる状態およびリスク因子には次のようなものが挙げられる：HPV のタイプ、免疫状態（免疫が高度に抑制されている者、HIV 感染者、免疫抑制治療を受けている者）；他の性感染症に罹患している者（単純ヘルペス、クラミジア、淋菌感染など）；経産回数および若い年齢での妊娠；喫煙である。HIV 感染者は、そうでないものと比較して高率に HPV の持続感染を起こしており、しばしば複数の HPV タイプを有し、高度の CIN もしくは子宮頸がんへの進展確率も高い²⁶。

HPV 感染は、肛門がん（88%）、外陰がん（15-48%、年齢による）、膣がん（78%）、陰茎がん（51%）とも関連しており、口腔咽頭がん（13-60%、部位による）とも関連がある。すべての部位において、HPV-16 が最も優勢なタイプである^{27, 15}。

低リスク型 HPV の感染は、男女の肛門性器疣贅（尖圭コンジローマ、もしくは性器疣贅）の原因となる。これらの 90%以上は HPV-6, 11 による。HPV 感染から性器疣贅にいたるまでの期間の中央値は、男性で 11-12 ヶ月、女性で 5-6 ヶ月と報告されている²¹。性器疣贅は難治性で、まれではあるが悪性化することもある。

HPV-6, 11 は、まれではあるが、気道閉塞の原因となり得る気道その他の部位にできる乳頭腫を形成する再発性気道乳頭腫症（RRP）の原因として知られている。RRP は 2 つの形態をとる：母体からの垂直感染による若年発症 RRP と、性交渉によって水平感染していき、典型的には 20 代で発症する成人発症 RRP である²⁸。RRP は生命の危険にさらされる機会が多く、気道確保のために複数回の外科切除が必要になることもある。また致命的となる可能性もあり、病変は悪性化することもある。

○ Immune response after HPV infection（HPV 感染後の免疫反応）

免疫反応は個人によって、また HPV のタイプによっても異なるが、HPV 感染から抗体陽転までの期間の中央値は、おおむね 8-12 ヶ月程度である。HPV 感染は上皮または粘膜面に限局しており、活発な免疫反応を誘導しない^{29, 24}。最も良く特徴付けられ、タイプ特異的な抗体は、ウイルスの L1 タンパクに対する抗体である。自然感染のあと、70-80%の女性で抗体誘導がなされる；抗体反応は典型的には緩徐で、親和性も低い。しかしながら男性においては HPV 感染においてほとんど反応せず、抗体誘導もほぼ起こらず、抗体誘導された後であっても、産生された抗体は防御能を有さない³⁰。

HPV の自然感染の後、誘導された抗体が再感染を防ぐかどうかの入手可能なデータは不確かである。同じタイプの再感染を予防すると思われるが、他のタイプの再感染防止や全身的な免疫防御に関しては明かではない。ほとんどの場合、病変が出現した症例では、効果的な細胞性免疫（cell-mediated immune, CMI）が働き、病変が消失する。有

効な CMI の誘導に失敗した場合は、持続感染や高リスク HPV の症例においては、CIN2/3 への進展に寄与する²⁴。

○ Diagnosis of cervical HPV infection/disease

（子宮頸部 HPV 感染/疾患の診断）

子宮頸部 HPV 感染は、子宮頸部・膣スワブで HPV DNA を採取して同定することで診断される。HPV 感染により誘導された子宮頸部上皮の変化に関してはパパニコロウ染色として知られる、剥離細胞の顕微鏡検査によって検出される。HPV DNA 検査、細胞診、とくに医療資源の乏しい地域においては、酢酸加工による視診が病変の識別や子宮頸がんの検出に行われている^{32, 33}。

○ Treatment（治療）

HPV 感染に対するウイルス特異的な治療法は存在しないが、スクリーニングや浸潤性になるまえの病変のための治療は、子宮頸がんに至るプロセスを遮断し、非常に有効である。子宮頸部前がん病変の治療は、異常な組織を焼灼もしくは凍結（cryotherapy）することにより除去する、もしくは外科的切除（LEEP もしくは円錐切除術）することが行われる³⁴。子宮頸がんの予防やコントロールが存在する低所得国においては、前がん病変の治療に cryotherapy が最も良く行われる。外科的切除もまた有効であり、病変が大きい場合は必須な手技である^{32, 34}。円錐切除術はより進行したまたは再発症例に適応となるが、とくに頸管内進展を起こしている症例には有用である。

○ Vaccines（ワクチン）

高リスクタイプの HPV 感染を予防する目的で3つの予防ワクチンがあり、HPV 関連疾患の予防のために全世界で広く使用可能である：4価ワクチンが2006年に承認され、次いで2価ワクチンが2007年、9価ワクチンが2014年に承認された³⁵。これらのすべてのワクチンは、可能であれば性的活動の開始（最初の HPV の曝露）前に接種することが望ましい。リコンビナント DNA 技術を用い、ウイルス様粒子（VLPs）と呼ばれる、HPV のタイプ特異的な空殻が凝集した L1 構造タンパクを精製したのからすべての3ワクチンは作製される。どのワクチンも生ワクチンではなく、生きた生物学的成分やウイルス DNA を含まないため、感染性はない；抗生物質や保存剤を含まない。

2017年3月17日までに、全世界のうち71カ国（37%）が、女兒に対する国家ワクチンプログラムに導入しており、11カ国（6%）では男児に対しての接種も導入している³⁶。

2価 HPV ワクチン：

2価ワクチンは、HPV-16, 18に対する精製 L1 タンパクを含む溶液で、筋肉内注射する。バイアル製剤（1回分、2回分）もしくはプレフィルドシリンジが使用可能である。

Trichoplusia ni 細胞中のバキュロウイルス発現系を用いて製造される。2価ワクチンの 0.5 mL 中に、HPV-16 の L1 タンパクが 20 μ g、HPV-18 の L1 タンパクが 20 μ g 含まれており、アジュバントとして 500 μ g の水酸化アルミニウムと、50 μ g の 3-O-desacyl-4-monophosphoryl lipid A (AS04) が添加されている。このワクチンは特異的な HPV タイプに関連する子宮頸がんおよび肛門がん、子宮頸部・外陰・膣・肛門の前がん病変の予防について、9 歳以上の男女に適応がある。

4 価 HPV ワクチン：

4 価ワクチンは、HPV-6, 11, 16, 18 に対するワクチンで、筋肉内注射する。バイアル製剤（1 回分）もしくはプレフィルドシリンジが使用可能である。酵母由来の基質を用いて作製され、非晶質水酸化アルミニウム硫酸塩 (AAHS) をアジュバントとして含んでいる。4 価ワクチンの 0.5 mL 中に、HPV-6 の L1 タンパクが 20 μ g、HPV-11 の L1 タンパクが 40 μ g、HPV-16 の L1 タンパクが 40 μ g、HPV-18 の L1 タンパクが 20 μ g 含まれており、アジュバントが 225 μ g 添加されている。このワクチンは、高リスクタイプの HPV が関連する子宮頸部・外陰・膣・肛門の前がん病変の予防について、またある特異的 HPV タイプが関連する肛門性器疣贅の予防について、9 歳以上の男女に適応がある。

9 価 HPV ワクチン：

9 価ワクチンは、9 種の HPV タイプ（6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58）に対する精製 L1 タンパクを含む溶液で、筋肉内注射する。バイアル製剤（1 回分）もしくはプレフィルドシリンジが使用可能である。4 価ワクチンと同様、酵母由来の基質を用いて作製され、AAHS をアジュバントとして含んでいる。9 価ワクチンの 0.5 mL 中に、HPV-6 の L1 タンパクが 20 μ g、HPV-11 の L1 タンパクが 40 μ g、HPV-16 の L1 タンパクが 60 μ g、HPV-18 の L1 タンパクが 40 μ g、HPV-31 の L1 タンパクが 20 μ g、HPV-33 の L1 タンパクが 20 μ g、HPV-45 の L1 タンパクが 20 μ g、HPV-52 の L1 タンパクが 20 μ g、HPV-58 の L1 タンパクが 20 μ g、含まれており、アジュバントが 500 μ g 添加されている。このワクチンは、高リスクタイプの HPV が関連する子宮頸部・外陰・膣・肛門の前がん病変の予防について、またある特異的 HPV タイプが関連する肛門性器疣贅の予防について、9 歳以上の男女に適応がある。

○ Administration, manufactures' stipulated schedules and storage

（接種法、メーカーによって規定された接種スケジュールと保存法）

すべての HPV ワクチンは、メーカーにより年齢に応じた接種スケジュールが定められている。ワクチンは三角筋部位に筋肉内注射する。

2 価 HPV ワクチン³⁷。9 - 14 歳の男女児に対しては、2 回接種（0.5 mL を 0 ヶ月と 5-13 ヶ月目に接種）が推奨される。初回接種が 15 歳以上の場合は、3 回接種（0.5 mL

を0、1、6ヶ月目に接種)が推奨される。可能であれば、2回目の接種は1回目の接種から1-2.5ヶ月後に、3回目の接種は1回目の接種から5-12ヶ月後に接種するのが望ましい。どの年代においても、2回目の接種が初回接種から5ヶ月以内に接種された場合には、3回目の接種をすべきである。追加接種の必要性については確立していない。

4価 HPV ワクチン³⁸。9-13歳の男女児に対しては、2回接種(0.5 mLを0ヶ月と6ヶ月目に接種)が推奨される。2回目の接種が初回接種から6ヶ月以内に接種された場合には、3回目の接種をすべきである。あるいは、3回接種のスケジュール(0.5 mLを0、2、6ヶ月目に接種)で行っても良い。2回目の接種は1回目の接種から少なくとも1ヶ月後に、3回目の接種は1回目の接種から少なくとも3ヶ月後に接種すべきである。

14歳以上の男女に対しては、3回接種のスケジュール(0.5 mLを0、2、6ヶ月目に接種)が推奨される。2回目の接種は1回目の接種から少なくとも1ヶ月後に、3回目の接種は1回目の接種から少なくとも3ヶ月後に接種すべきである。追加接種の必要性については確立していない。

9価 HPV ワクチン³⁹。9-14歳の男女児に対しては、2回接種(0.5 mLを0ヶ月と5-13ヶ月目に接種)が推奨される。2回目の接種が初回接種から5ヶ月以内に接種された場合には、3回目の接種をすべきである。2回目の接種は1回目の接種から少なくとも1ヶ月後に、3回目の接種は1回目の接種から少なくとも3ヶ月後に接種すべきである。15歳以上の男女に対しては、3回接種のスケジュール(0.5 mLを0、2、6ヶ月目に接種)が推奨される。

HPV ワクチンの保存：

HPV ワクチンは、凍結を避けて、2-8°Cで保存し、冷蔵庫から取り出したら可及的速やかに使用する。しかしながら、2価ワクチンは8°Cから25°Cの間であれば3日間まで、25°Cから37°Cの間であれば1日まで安定であることが示されている。4価ワクチンは8°Cから42°Cの間であれば3日間まで安定であることが示されている。9価ワクチンは8°Cから25°Cの間であれば3日間まで安定であることが示されている。

○ Vaccine immunogenicity, efficacy, and effectiveness

(ワクチンの免疫原性、有効性)

HPV ワクチンの防御機構については、動物モデルによるデータに基づき、主な外殻構造タンパクであるL1に対するポリクローナルな中和抗体によっておこるものと考えられている。ワクチンの臨床試験においては、3回接種の4週後に抗体価のピークがあり、最初の1年で抗体価の減少がみられ、18ヶ月のところでプラトーとなる。免疫学的な反応は、自然感染した場合に比して予防接種後のほうが非常に強い(logスケールで1

ー4倍)。詳しい理由は分かっていないが、粘膜感染による場合に比して、ワクチンの接種のほうが、リンパ節細胞を標的化／活性化しており、おそらく添加されているアジュバントの使用が関連している。主に骨髄で見られる長寿命の形質細胞は、連続的にIgG抗体を産生し、HPV特異抗体の維持に役割を果たしている²⁴。

ワクチン接種により誘導された抗体は、女性生殖器の中に分泌された活性化IgGにより感染部位に到達する。長期予防に寄与する役割は不明であるが、記憶B細胞も免疫に関与している⁴⁰。感染予防効果は抗体の量だけでなく抗体の質（親和性）にも依拠している⁴¹。記憶B細胞は、高親和性のB細胞に成熟するのに、ワクチンの初回接種から少なくとも4－6ヶ月はかかる。この事実が、どのワクチンにおいても最初の接種から少なくとも4ヶ月あけて2回目を接種する理由であり、効率的に記憶B細胞を活性化させ、抗体分泌型の形質細胞への転換を図っているのである。よって、短い間隔での2回接種スケジュールは、親和性の成熟が起こらず、予防効果が短期間しか維持されないため、許容されない。1回接種によって十分な免疫が得られるかどうかについては、データが不十分である。最近の研究では、このコホートにおいて、2価ワクチンの1回接種でHPV-16, 18に対する抗体保有率100%が4年持続したと報告されている⁴²。一方で、4価ワクチン接種の5年フォローアップ研究で、高度異形成、上皮内腺がん、浸潤がんの発生率について、2回接種群（3.0%）に比較して1回接種群（4.3%）のほうが有意に高かった（ $p=0.04$ ）⁴³。

臨床研究において、CIN2, 3に対する、もしくは持続感染に対する防御効果と関連のある最低抗体価レベルの閾値を同定できるような突発的な症例はいまだ確認されていない。免疫反応を評価するために開発されたアッセイ系は次のようなものがある：VLPに基づいた酵素免疫測定法、標識された中和モノクローナル抗体を用いた競合的免疫測定法、*in vitro*の中和法である。2価ワクチンと4価ワクチンの臨床試験には異なる免疫評価系が使用されているため、直接の比較はできない。さらなる情報は以下より参照されたい。*Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines and in the WHO human papillomavirus laboratory manual*^{44, 45}。

若年成人女性における臨床的有効性が示され、4価及び9価ワクチンに関しては、若年成人男性における効果が認められたため、薬事承認がなされている。3ワクチンともに、男女とも思春期前および青年期に適応年齢が拡大されたのは、有効性に関する臨床試験ができないと考えられていた（倫理的配慮と、感染から検出可能な病変への進展までのフォローアップ期間を理由として）世代において、思春期女子における抗体反応が成人女性と比較して非劣性であったことが理由としてある。

(i) Three-dose schedules (3回接種)

3種のHPVワクチンは、当初すべて3回接種スケジュールによって承認されていた。しかしながら、免疫原性データに基づいて、2回接種スケジュールが3ワクチン共に承認された。2回接種スケジュールについては、有効性が証明されている若年成人と比較して、免疫反応が非劣性であったことが根拠となっている。

3回接種スケジュールが終了した時点で、2、4、9価ワクチンともに高い免疫原性を示し、9-15歳で最も高い免疫応答を示した^{46, 47}。抗体陽性率が100%であった2価ワクチンについては、少なくとも10年以上^{48, 49}、4価ワクチンは少なくとも9.9年以上^{5, 50}、9価ワクチンは5年以上抗体価上昇が維持される⁵¹。

4価ワクチンは3つの第Ⅱ／Ⅲ相試験で評価されている。長期フォローアップ研究において、Luminex免疫測定法による総IgGの抗体陽性率は、HPV-6, 11, 16, 18のそれぞれで、97.6%, 96.3%, 100%, 91.4%であった。子宮頸部高度異形成、外陰異形成、膣異形成に対する有効性は高く、承認前に実施されたHPVに感染していない方を対象にした臨床試験では、CIN2+に対する有効性は98.2% (95%CI: 93.3-99.8)、VAIN2+及びVIN2+に対しては100% (95% CI: 82.6-100) と報告されている⁵²。感染の他、グレードを問わない子宮頸部、外陰、膣における病変においても4価ワクチンの有効性が示されている⁵³。

2価ワクチンの有効性は2つの第Ⅲ相試験で評価されている。両方の試験ともに、HPVに感染していない女性における、HPV-16, 18に関連する病変および感染について、高い有効性が観察されている^{54, 55}。一方の試験では、HPVのタイプを問わず、CIN2+以上に対する有効性は64.9% (95% CI: 52.7-74.2)、HPVに感染していない女性におけるCIN3+に対する有効性は93.2% (95% CI: 78.9-98.7%) と報告されている⁵⁴。もう一方の試験においては、HPVのタイプを問わず、HPVに感染していない女性におけるCIN2+に対する有効性は80.8% (95% CI: 52.6-93.5) と報告されている⁵⁶。

2価ワクチンと4価ワクチンの免疫原性については、直接比較が行われている。予防接種開始後7ヶ月時における18-26歳の女性における免疫原性は、HPV-16に対しては3.7倍、HPV-18に対しては7.3倍、2価ワクチンの方が抗体上昇率が高かった⁵⁷。60ヶ月のフォローアップの後、幾何平均抗体価(GMTs)は、全年齢層(18-45歳)において2価ワクチンの方が高かった: HPV-16で2.3-7.8倍、HPV-18で7.8-12.1倍であった⁵⁸。しかしながら、これらの知見と臨床的な有効性との関連は不明である。

3回接種法による、9価ワクチンと4価ワクチンの有効性を比較したRCTが2つ存在し、それぞれ対象が16-26歳の女性⁵⁹、9-15歳の女兒⁶⁰である。9-15歳の女兒を対象とした試験においては、7ヶ月の時点における、両者に共通して含まれるHPV

タイプに対する幾何平均抗体価は有意差がなく、非劣性であった。4価ワクチンに含まれない HPV タイプ (31, 33, 45, 52, 58) に関しては、9価ワクチンの方が GMT が高かった。両方のワクチングループにおいて、7ヶ月時点における HPV-6, 11, 16, 18 に対する抗体陽転率は 100%であった。16-26 歳女性を対象とした試験においては、9価ワクチンと 4価ワクチンの間で、7ヶ月及び 24ヶ月時点における HPV-6, 16 に対する GMT の値に有意差はなく、非劣性であった。HPV-11 に対しては 4価ワクチンの方が GMT が高かったが、HPV-18 に対しては 9価ワクチンの方が GMT が高く、全体として非劣性であった。HPV-31, 33, 45, 52, 58 に対する GMT は 7ヶ月時点および 24ヶ月時点の両方で 9価ワクチンの方が高かった。HPV-6, 11, 16, 18 に対する 7ヶ月と 24ヶ月における抗体陽転率は、24ヶ月における HPV-18 は 9価ワクチンの方が高かったことを除いて、両者に差がなかった。HPV-31, 33, 45, 52, 58 に対する 7ヶ月および 24ヶ月時点の抗体陽転率は 9価ワクチンの方が高かった。HPV-6, 11, 16, 18 に関して言えば、4価ワクチンと 9価ワクチンの間に差異はない。しかしながら、HPV-31, 33, 45, 52, 58 に対する臨床的アウトカムは、6ヶ月、12ヶ月時点での持続感染に対して高い有効性を示し、CIN1, CIN2, CIN2+に対しても有効であった^{59, 61}。

(ii) Two-dose schedules (2回接種スケジュール)⁶²

系統的レビューの結果より^{63, 61}、9-14 歳における 2回接種の免疫原性は、15-24 歳における 3回接種のそれと非劣性であったと報告されている⁶⁴。

4つの RCT (4価ワクチンについて1つ、2価ワクチンについて2つ、9価ワクチンについて1つ)^{65, 66, 67, 68}、2つの非 RCT (それぞれ4価ワクチン、2価ワクチン)^{69, 70}が存在し、2回接種スケジュール (0, 6ヶ月、いくつかは0, 12ヶ月) の 9-14 歳と、3回接種スケジュール (0, 1-2, 6ヶ月) の 15-26 歳を比較している。RCT においては、2回接種の女兒は、3回接種の女性と比較して、HPV すべてのタイプにおいて、非劣性もしくは GMT がより高い (HPV-45 を除く、非劣性は満たす) 結果であった。7ヶ月の時点においては、9つの HPV タイプすべてで抗体陽転率に有意な差は見られなかった。2つの非 RCT においては、HPV-11, 18 に対して非劣性が示されたが、HPV-6, 16 に対しての非劣性は示されなかった；抗体陽転率は示されていない⁶¹。

最近の研究では、2回接種スケジュールによる男女児と、3回接種スケジュールによる若年女性の免疫原性を比較した研究がある⁷¹。最終接種から 4週時点における、9-14 歳男女児の 2回接種スケジュール (6ヶ月または 12ヶ月に分けて比較) による HPV 抗体反応は、3回接種を受けた若年女性および思春期女兒のそれと非劣性であった ($p < .001$ 、それぞれの HPV タイプで)。

2価ワクチンや 4価ワクチンの 1回接種に関わる高い有効性を示す研究が 4つ存在する^{72, 73, 74, 75}。しかしながら、接種回数の無作為化が行われていない、サンプルサイズの

問題、一過性もしくは持続感染の少なさなどいくつかの理由により、ワクチン接種を完了していない女性を対象とした試験の解釈は限定的である。

現時点でのエビデンスは、3つの HPV ワクチンが子宮頸がんの予防に有効であると近似できる⁴。

一般的な集団におけるワクチンプログラムのインパクトに関しては、子宮頸部の高異型度の病変を減少させる効果がある^{76, 77, 78}、若年女性における高リスク HPV の感染率を低下させる⁷⁹エビデンスが存在する。

HPV 予防接種プログラムは、肛門性器疣贅の減少に対しても効果がある。4価ワクチンは、肛門性器疣贅の主たる原因である HPV-6, 11 を含んでおり、男女における肛門性器疣贅と、16-26 歳の感受性の高い男性における肛門性器前がん病変を予防する；本ワクチンの導入後には、性器疣贅の有病率が劇的に減少した⁵³。血清反応が陰性である被接種者においては、9-45 歳の女性および9-26 歳の男性において、高い抗体陽転率と HPV-6, 11 の VLP に対する抗体が高いレベルで誘導された⁸⁰。ワクチンの有効性に関する研究において、HPV 未感染の人が4価ワクチン接種により HPV-6, 11 が関連する肛門性器疣贅を 100%予防でき、肛門性器疣贅全体の約 83%に対して有効であることが示された⁸¹。

過去の HPV 曝露歴を問わず（生涯のセックスパートナーが4人以内で、子宮頸部細胞診異常がない）HPV ワクチン接種をした若年女性は、肛門性器疣贅全体に対する有効性は 62%であった⁸²。多くの国では、国家の予防接種プログラムで4価ワクチンを導入して以降速やかに減少しており、女性のみを接種対象としている状況で、ワクチン接種をしていない男性における性器疣贅の減少が観察され、集団免疫（herd immunity）が確認されている^{83, 84, 85, 86}。ある研究においては、9価ワクチンと4価ワクチンとの間で、HPV-6, 11 に関連する性器疣贅の減少効果に統計学的な差は見られなかった⁵⁹。矛盾もはらんではあるが、4価ワクチンが関わる直接効果よりは弱い、2価ワクチンにおいてもあるレベルでの交差免疫により肛門性器疣贅に対する効果がみられている^{87, 88, 89, 90}。

同じワクチンタイプに曝露歴のある女性における、HPV 関連の肛門性器領域の前がん病変に対する、HPV ワクチンの効果は相反するエビデンスが存在する^{91, 92}。

男性への4価ワクチンの接種では、口腔内にも HPV に対する抗体が誘導されること、循環する抗体レベルとも相関することがエビデンスからも示されている⁹³。2価ワクチンに関する研究では、最初の HPV ワクチン接種から4年経過後の口腔内の HPV-16, 18 に対するワクチンの有効性は 93.3%と報告されている⁹⁴。

○ Vaccination of immunocompromised and/or HIV-infected individuals

(免疫不全者及び／または HIV 感染者への予防接種)

免疫不全者及び／または HIV 感染者への HPV ワクチン接種に関する免疫原性については、限定的な情報しかない。3 回接種スケジュールによるデータは、HIV 感染女性を対象としたもの^{95, 96}、男性を対象としたもの⁹⁷、小児を対象としたもの(7-12 歳)⁹⁸においては、安全性について再度確認されている⁹⁹。

3 回接種スケジュールによりワクチンを接種した HIV 陽性小児においては、HPV ワクチンに含まれるタイプだけでなく、ワクチンに含まれないタイプに対しても抗体陽転が起きることが観察されている^{98, 100}。HIV 感染女性においては、2 価ワクチンの 3 回接種スケジュールによる GMT の上昇は、HIV 非感染女性に比較して低い；しかしながら両群で抗体陽転率は差がなかった。HIV 感染成人に対して、2 価ワクチンの 3 回接種スケジュールによる HPV-16 に対する免疫原性は 4 価ワクチンと類似しているが、HPV-18 に対する GMT の上昇と抗体陽転率は、2 価ワクチンの方が高かった^{102, 103, 104}。

HIV 感染者に対する 2 回接種スケジュールを使用したデータはない。

○ Cross-protection (交差免疫)

子宮頸がんの予防という観点では、市販されている 3 つのワクチンは HPV-16, 18 に対して高い予防効果を示し、全世界的には子宮頸がん全体の 71% をカバーしている。

HPV ワクチンは、ワクチンに含まれない HPV タイプに対しても交差免疫を示すことがある。臨床試験のデータおよび市販後調査に基づき、2 価および 4 価ワクチンは HPV-16, 18 以外の高リスクタイプ、特に HPV-31, 33, 45 タイプに対して交差免疫を示す^{5, 105, 106, 107}。2 価および 4 価ワクチンが交差免疫を示すとされる HPV-31, 33, 45 は、子宮頸がんの 13% を占める。HPV-31, 33, 45, 52, 58 は、9 価ワクチンが直接効果をもつものであるが、この 5 つで子宮頸がんの 18% を占める。すなわち、HPV-31, 33, 45 に対して交差免疫性を示す 2 価及び 4 価ワクチンに比して、9 価ワクチンはさらに 5% の予防効果がある。

9 価ワクチンに含まれないタイプに対する交差免疫の程度については不明である。

系統的レビューにおいて、予防接種の前および後において HPV-16, 18 以外の高リスクタイプの感染率を評価した¹⁰⁸。交差免疫は HPV-31 で観察された(有病率=0.73 [95% CI: 0.58-0.92]) が、HPV-33 (有病率=1.04 [95% CI: 0.78-1.38]) 及び HPV-45 (有病率=0.96 [95% CI: 0.75-1.23]) では明かではなかった。

○ Duration of protection (予防期間)

4価ワクチンを3回接種スケジュールで使用した場合、ワクチン接種を受けた思春期前および思春期の人について、10年間のフォローアップの間に HPV-6, 11, 16, 18 に関連する突発的な症例は認められなかった¹⁰⁹。2価ワクチンにおいては、3回接種スケジュールによる、子宮頸部病変に対する予防効果および感染予防の免疫原性に関して、HPV-16 に対しては 8.4 年、HPV-18 に対しては 9.4 年と報告されている⁴⁸。9価ワクチンにおいては、感染予防および子宮頸部、外陰/腔病変に対する有効性は、最長で 5.6 年と報告されている。

9-14 歳の女兒が 2 価および 4 価ワクチンの 2 回接種スケジュールで接種の後に到達した抗体価のレベルは、その後 5 年にわたって、成人女性に 3 回接種スケジュールで接種した場合の抗体価レベルと同程度に保たれており、消失動態が類似していることが示されている。2 価ワクチンでの 3 回接種スケジュールのあと最長で 9.4 年保持されるというデータによれば、HPV-16, 18 に関連する感染および CIN1+ に対する有効性が、経時的に減衰するというデータはない¹¹⁰。

○ Vaccine safety (ワクチンの安全性)

WHO のワクチン安全性に関する諮問委員会 (GACVS) は HPV ワクチンの安全性に関する報告を定期的にレビューしている。委員会は承認後に得られた、米国、オーストラリア、日本や何らかの懸念のあった国からのサーベイランスのデータ、メーカーからの情報を収集してレビューしている。得られるすべてのデータからは、3 つすべてのワクチンについて、安全性のプロファイルが再度確認されている¹¹¹。GACVS では、根拠の乏しいエビデンスに基づいて、安全で有効なワクチンを使用しないことは深刻な害悪をもたらすと発言し続けている。2016 年 1 月、GACVS は入手可能なデータからは HPV の使用に関して安全性の懸念を示すデータは提示されなかったと結論づけた¹¹²。

局所反応：

接種部位の疼痛が最もよく報告される事象で、接種の数時間後もしくは数日後に比較して、接種時の方が多かった¹¹³。4 価ワクチンの市販前プラセボ対照臨床試験において報告された局所反応は、接種部位疼痛 (84%)、紅斑 (<25%)、腫脹 (25%) で、疼痛はプラセボ群よりも多く報告された。プラセボ (生食) は 49%、プラセボ (アルミニウム) は 75% であった。1000 人を超える 18-45 歳の女性において、4 価ワクチンよりも 2 価ワクチンの接種で疼痛が強かった。接種部位疼痛 (2 価 : 92.9%、4 価 : 71.6%)、赤み (2 価 : 44.3%、4 価 : 25.6%)、腫脹 (2 価 : 36.5%、4 価 : 21.8%) であった。重度の疼痛 (自発痛または正常の活動を妨げる疼痛) はワクチン接種者の 6% で認められた¹¹⁴。9 価ワクチンにおいては、AE のほとんどは、局所反応で、軽度から中等度の接種部位疼痛、腫脹、紅斑がみられた。9 価ワクチンは、4 価ワクチンと比較して、これらの AE はわずかに高かった (9 価 : 90.7%、4 価 : 84.9%)⁵⁹。9-15 歳の女兒では、

接種部位疼痛 89.3%、腫脹 47.8%、紅斑 34.1%であった。9-15歳の男児においては、接種部位疼痛 71.5%、腫脹 26.9%、紅斑 24.9%で、いずれも女児より低かった。

全身反応：

4価ワクチンの市販前臨床試験においては、発熱が唯一報告された有害事象でプラセボ群よりも多く観察された（ワクチン群：10.1%、プラセボ群：8.4%）。ほかにも全身反応が少数報告されているが、いずれも両群の差は0.5%以内であった。ワクチン接種との関連が示唆される軽度なAEとしては、頭痛、めまい、筋肉痛、関節痛、消化器症状（嘔気、嘔吐、腹痛）であった。2価ワクチンと4価ワクチンの直接比較によれば、全身反応で差が見られたのは倦怠感（2価：49.8%（95% CI: 45.5-54.2）、4価：39.8%（95% CI: 35.6-44.1））、筋肉痛（2価：27.6%（95% CI: 23.8-31.6）、4価：19.6%（95% CI: 16.3-23.3））であった。頭痛、発熱、嘔気、倦怠感などのAEは4価ワクチンと9価ワクチンでほぼ同等であった（9価：55.8%、4価：54.9%）⁵⁹。

市販後サーベイランスにおいて、全身反応は全体的に軽度で自然に軽快するものであった。多くのワクチンでも報告されている、接種後の失神が報告されているが、軽微なもので、十分な準備により回避可能である。HPV ワクチン接種に関する、集団接種での不安反応—予防接種プログラムに影響を及ぼしている—が観察されている。

承認前臨床試験において、4価および2価の両方で重篤な有害事象の報告はなかった¹¹⁵。9価ワクチンにおいては、重篤な有害事象は0.1%未満である¹¹⁶。9価ワクチンと4価ワクチンの比較によれば、重篤な有害事象の発生頻度はそれぞれ0.4%と0.2%であった⁵⁹。18-45歳を対照とした、4価ワクチンと2価ワクチンの安全性に関する承認後臨床試験においては、新規発症の自己免疫疾患を含め、新規発症の慢性疾患に2群で差がなかった。

ワクチン接種後に生じた新規発症の慢性疾患については、自己免疫疾患も含めて症例報告があるが、承認後の安全性サーベイランスに関する、よくデザインされた、集団ベースの研究においては、HPV ワクチンとこれらの事象との関連は認められなかった。HPV ワクチンは、ギラン・バレー症候群の頻度を上昇させないことも再確認されている¹¹⁷。2価ワクチンの接種後4年以上にわたる安全性サーベイランスに関する承認後レビューにおいては、ワクチン接種後に免疫関連疾患が発症することは確認されず、ベル麻痺およびギラン・バレー症候群の頻度も一般集団で見込まれる発生率の範囲内であった。HPV ワクチン接種後の複合性局所疼痛症候群（CRPS）や起立性頻脈症候群（POTS）に関する懸念が挙げられている。両疾患ともに診断は難しいが、承認前後のデータからは、これらの症候群に対するHPV ワクチンの直接の影響を示すエビデンスは得られなかった¹¹²。

妊娠：

妊婦におけるよくデザインされた研究はないため、妊婦に対する予防措置としての HPV ワクチン接種は推奨されない。しかしながら、妊娠中にあやまって HPV ワクチンを接種した方の妊娠転帰に関する研究は入手可能である。3つの HPV ワクチンすべてで、妊娠中もしくは胎児の発育に影響を及ぼしたという結果は報告されていない^{119, 120, 59, 121}。

承認後調査のサーベイランスにおいては、妊娠登録から得られた4価ワクチン接種について、いくつかの AE（重大な胎児奇形、胎児死亡、自然流産）について、一般人口で発生する比率と比較して差はなかった。2価ワクチンの市販後安全性調査をレビューすると、妊娠中にあやまって接種された妊婦の妊娠転帰については、ワクチン接種を受けなかった妊婦と類似していた。9価ワクチンを接種された妊婦における異常な妊娠転帰の割合は、一般集団での割合の範囲内であった¹¹⁶。生児出産、難産、自然流産、後期胎児死亡の割合は、4価ワクチン接種者と9価ワクチン接種者の間で差はなかった¹¹⁶。推定妊娠日の前後30日以内にいずれかのワクチンを接種した妊婦において、先天異常の報告はなかった⁵⁹。最近のコホート研究において、妊娠中の4価ワクチン接種は、有害な妊娠転帰のリスク上昇と関連しないことを示している¹²¹。

○ Co-administration with other vaccines（他のワクチンとの併用接種）

メーカーによれば、ジフテリア（d）、破傷風（T）、不活化ポリオワクチンの有無にかかわらず、無細胞百日せきを含むワクチン（IPV, dTap, dTap-IPV ワクチン）の同時接種は、お互いの抗体反応に関して、臨床的に干渉することなく接種可能であるとしている^{37, 38, 39}。dTap-IPV 接種の1ヶ月後に HPV 2価ワクチンを接種する場合は、HPV ワクチン単独接種に比して、HPV-16, 18 に対する GMT は低い傾向がある。この臨床的な意義は分かっていない。2価ワクチンは、不活化 A 型肝炎ワクチン及び B 型肝炎ワクチンとの同時接種が可能で、2価ワクチンおよび4価ワクチンの両方とも B 型肝炎ワクチンとの同時接種が可能である。同時接種した場合に HBs 抗体の幾何平均濃度(GMCs)が有意に低下することが分かっているが、この臨床的意義は分かっていない。9価ワクチンと B 型肝炎ワクチンとの同時接種についてはデータがない。HPV ワクチンを、同時接種可能な他のワクチンと共に接種する場合には、常に異なる部位に接種するべきである^{37, 38, 39}。

系統的レビュー¹²³において、髄膜炎菌コンジュゲートワクチンを含めた他のワクチンとの同時接種で、HPV ワクチンを接種した場合の非劣性は証明されており、局所および全身反応を含めた反応原性も上昇しない。更に言えば、9価ワクチンと髄膜炎菌ワクチン、dTap ワクチンとの同時接種については、十分な忍容性があり、同時接種ワクチンとの抗体反応を干渉しない¹²⁴。

インフルエンザ、麻しん、おたふくかぜ、風しんワクチンを含むワクチンとの同時接種については研究されていない。

○ Cost-effectiveness（費用対効果）

HPV ワクチンの費用対効果の評価は、ワクチン価格、運用コスト、HPV 感染率、接種回数、がん検診及び治療の影響を受け、とくに医療資源が限られている環境でその影響は強くなる¹²⁵。国単位でのエビデンスに基づいた全世界的な費用対効果の研究では、思春期前の女兒に対する接種は費用対効果が高く、これは特に、子宮頸がんの予防およびコントロールに対する医療資源が限られている環境で示されている^{126, 127}。

様々な予防接種スケジュールの増分費用対効果の評価もまた、予防期間の評価に影響を受ける。2つのダイナミックモデルがあり、1つはコンパートメント伝染モデル、もう1つは個人伝染モデルであるが、両者とも HPV ワクチン導入のインパクト、HPV 感染及び性感染および感染の自然史を評価した。2つのモデル共に女性のみで2回接種スケジュールで、効果の持続期間が20年以上であると仮定した場合、さらに3回目の接種を行うことで予防されるようになる症例はわずかであると予測した。しかしながら効果の持続期間が10年に満たないと仮定した場合、3回目の接種のベネフィットははるかに大きなものとなる。高所得国においては、効果の持続期間が10-20年であった場合には、3回目の接種は費用対効果に見合わないと考えられている。

10カ国の高所得国（HICs）からの16の独立した伝染ダイナミックモデルが統合されて示された系統的レビューおよびメタ・アナリシスによれば、HPV ワクチン接種は強力な集団免疫効果を示し、ワクチン接種を受けていない女性および男性にも HPV 感染症及び関連する疾患を長期的に減少させることを示唆している。集団免疫効果はワクチン接種率が40%と低い場合でもみられ、HPV-16よりも HPV-6, 11, 18において高いと予測されている。低所得国および中所得国（LMICs）でのデータでの結果は、高所得国のデータと同様である。2価ワクチン及び4価ワクチンの現在の価格であれば、女兒のみの接種で費用対効果は高く、交差免疫や集団免疫効果を考えなくとも、ワクチン未接種者と比較して効果が認められる。世界的な解析において、女兒のみの接種は、ワクチンを接種した女兒に対する直接効果とアウトカムとしての子宮頸がんの予防に限った場合から様々な閾値を用いた場合でも費用対効果が高かった。性別を問わず HPV ワクチンの接種をすることは、女兒のみへの接種に比較して費用対効果は劣るが、これは女兒の接種率が80%以上の場合である。女兒の接種率が50%以上である場合は、男女児への接種は費用対効果としては低い。接種率が50%を下回る場合は、経費、HPV 関連疾患の疫学、予防接種プログラムの問題によっては、費用対効果が高くなる¹²⁶。

現在の高所得国および中・低所得国のモデルは、9価ワクチンへの切り替えにより、子宮頸部以外の病変には影響は変わらないが、子宮頸がんおよび子宮頸部前がん病変のさ

らに減少させると予想している。しかしながら、重要なことであるが、9価ワクチンの子宮頸がん予防効果は、2価ワクチンおよび4価ワクチンの交差免疫の程度と期間の推計に大きく依拠する。高所得国においては、9価ワクチンの接種費用／接種量が4価ワクチンに比して10-15%高いと仮定した場合、9価ワクチンへの切り替えが費用対効果が高いもしくは費用削減になる。全世界的な分析では、9価ワクチンの女兒のみへの接種は、中・低所得国においては費用対効果が高い（対2価および4価ワクチン。費用対効果閾値として、 $1 \times \text{GDP}$ を使用）。9価ワクチンは、（2価ワクチンと比較して）、2価ワクチンが最大の交差免疫を発揮すると仮定した場合は、費用対効果が低い。

高所得国と中・低所得国において、複数の年齢コホートへの予防接種は、単一の年齢コホートへの接種よりも、ワクチン導入の効果達成までの期間が本質的に短いと予測された。しかしながら、性的活動の開始時期が早い国においては、複数の年齢コホートへの導入のインパクトは減少する可能性がある。全世界の分析においては、予防接種を受けた9-14歳の女兒においては費用対効果が高く、特に2回接種スケジュールの時が高かった。15歳以上の女性を追加的に対象とした場合、3回接種スケジュールの導入が必要であることと、既に感染している女性の比率がより高くなるため、増分費用効果は小さくなる。

○ WHO position (WHOのポジション)

WHOは、全世界の公衆衛生上、子宮頸がんとその他のHPV関連疾患の重要性を認識しており、HPVワクチンが国家の予防接種プログラムに組み込まれるべきだと繰り返し勧告を行っている。子宮頸がんはHPV関連疾患の84%を占めるが、HPV予防接種の優先度が依然として高い。子宮頸がんの予防の最も良い方法は、性的活動を始める前の女兒に予防接種することである。3つのHPVワクチン—2価、4価、9価ワクチン—はどれも優れた安全性と有効性を有している。

実施に当たっての戦略：

HPVワクチンは、子宮頸がんおよびその他HPV関連疾患を予防するための包括的で組織化された戦略の一部として予防接種プログラムに組み込まれるべきである。本戦略には、HPV感染を増やすような行動を減らすための教育、医療従事者の研修、子宮頸部前がん病変および子宮頸がんのスクリーニング、診断、治療に関する情報提供を含む。またこの戦略には、質の高いスクリーニングと治療を受ける機会の増加及び、浸潤がんの治療および緩和医療を受ける機会の増加も含まれるべきである。HPVワクチンの導入に当たっては、子宮頸がんの有効なスクリーニング・プログラムの開発および維持に対する資金を縮小したり流用してはならない。ワクチンそのものは、すべての高リスクタイプHPVを予防できるわけではなく、またワクチン接種が推奨される年齢以上の女性に対しての効果は限定的であるため、HPVワクチンは一次予防のツールであって、子宮頸がんスクリーニング検査の必要性を完全に排除するものではない。HPVワクチ

ンの導入に当たっては、同年齢で行われる他のワクチン（ジフテリアや破傷風など）や、若い層を対象としたプログラム（学校や思春期の健康サービスなど）との関連を重要視すべきである。しかしながら他の関連する介入は同時にはできないので、HPV ワクチンによる予防接種の導入を延期すべきではない¹²⁸。

WHO は、すべての国に対して HPV ワクチンをプログラムとして導入するよう推奨している。ワクチンの導入は、保健医療施設を基盤とした、地域社会及び／または学校生活への支援、およびキャンペーンを組み合わせることで成功する。国は、(i)比較可能な配送インフラやコールド・チェーン、(ii)安価で、費用対効果が高く、持続可能で、(iii)最も高い接種率を達成できる、ことを念頭におくべきである。段階的な導入は、カレンダー単年度で国を挙げた予防接種プログラムの展開が金銭的にまた運用的に難しい場合の一時的な手段としてのみ使われるべきである。この場合、人生において子宮頸がんのスクリーニングを受ける機会の少ないと思われる集団を含めた戦略が最も重視されるべきである。

第一、第二の対象集団：

子宮頸がんの予防のため、HPV ワクチンの接種対象集団は、性活動前の 9 – 14 歳女児を第一の推奨集団としている。ワクチン接種はまずこの第一の推奨集団に対して高い接種率を目指すべきである。

高いワクチン接種率 (>80%) が達成されれば、男児の HPV 感染リスクも減少する¹²⁹。

第二の対象集団は 15 歳以上の女性もしくは男性であるが、これは、実行可能であり、安価で、費用対効果が良く、第一対象集団もしくはスクリーニング・プログラムの医療資源を妨げない状況であれば、推奨される。

HPV ワクチンの導入に当たっては、単一年齢のコホートに実施するよりも、9 – 18 歳の複数年齢コホートに一度に導入する方が、直接効果や地域免疫の観点からもより早くより大きな効果が上がるとされている¹³⁰。このようなアプローチにより配送における規模の経済の機会を提供すると共に、ワクチン供給に何らかの障害が出た場合に、プログラムの回復力を高める可能性がある。複数年齢コホートに接種する場合、9 – 14 歳に対しては、2 回接種スケジュールが最も費用対効果が良い。複数年齢コホートに初めて導入する際、9 – 14 歳が含まれるプログラムが推奨される。15 歳以上にとっては、相対的に費用対効果が低くなる。というのも、この年齢層は 3 回接種スケジュールが推奨されるとともに、性交渉経験のある人の割合も、年齢の高いこの層のほうが多いからである。

HPV ワクチンの選択：

現在のエビデンスからは、公衆衛生の観点から 2 価、4 価、9 価ワクチン共に、HPV-16、

18 型が主として関与する子宮頸がんの予防に関して免疫原性、有用性、有効性をもたらすことが示唆される¹³¹。HPV ワクチンの選択は地域の関連データの評価に基づいて、かつ HPV に関連した公衆衛生問題（子宮頸がん、他の HPV 関連がん、肛門性器疣贅）、ワクチンがすでに承認されている人口を含む多くのデータに基づいてなされるべきである。決定する者は、価格やプログラムの検討事項などの製品の特性についても考慮すべきである。

ワクチンスケジュール：

9-14 歳においては、1 回目と 2 回目に適当な間隔を置いて 2 回接種するスケジュールが推奨される。このスケジュールは、費用削減とプログラムにおいて、高い接種率を維持するための利点がある。

15 歳未満の者に対しては、1 回目から 6 ヶ月の間隔をあけて 2 回目を接種することが推奨される。2 回目の接種が 15 歳以上であっても、2 回の接種で十分な予防効果がある。

接種間の最長間隔については推奨がない。しかしながら、12-15 ヶ月以上の間隔は、性活動の前にスケジュールを終えるためにも避けた方がよいとされている。もし接種間隔が 5 ヶ月より短くなってしまった場合は、最初の接種から 6 ヶ月以上経過した時点で 3 回目の接種を行うべきである。

3 回接種スケジュール（0、1-2、6 ヶ月）は、15 歳以上のすべての者と、15 歳未満の免疫不全かつ／または HIV 感染（抗ウイルス療法を行っているかどうかにかかわらず）の者に推奨される。HPV ワクチン接種の前に HPV もしくは HIV の抗体価を測定する必要はない。

他のワクチンとの併用について：

HPV ワクチン以外のワクチンとの同時接種は、異なるシリンジで、異なる部位に接種する限り許容される。予防接種プログラムの理由から、DT のブースター接種と HPV ワクチンの同時接種を考慮すべきである。

HPV ワクチンの互換性について：

3 つの HPV ワクチンの互換性について、安全性、免疫原性、有効性に関して限られたデータしかない。これらのワクチンは、それぞれ異なった特性をもち、内容と適応も異なり、1 種以上のワクチンが使用できる状況下においては、すべて同じワクチンで接種するようあらゆる努力がなされるべきである。しかしながら 1 回目の接種の種類が不明もしくは入手不能である場合、他のワクチンでスケジュールを完了させることが可能である。

安全性：

HPV ワクチン接種後の有害事象は、一般に非重篤で、短期間で消失する。ワクチンは免疫不全者かつ／または HIV 感染者にも使用可能である。妊婦に対する安全性のデータは限られているため、妊婦への接種は避けるべきである。もし若い女性が HPV ワクチン接種のシリーズ中に妊娠した場合は、残りの接種は分娩後に延期すべきである。妊娠中にあやまって HPV ワクチンを接種してしまった場合であっても、中絶の適応とはならない。授乳は HPV ワクチン接種の禁忌ではない。授乳中の女性に HPV ワクチンを接種して母胎もしくは乳児に有害事象のリスクが増大することは示されていない。

HPV ワクチンの接種で重度のアレルギー反応を起こした者へは、HPV ワクチンを接種してはならない。

海外渡航者および医療従事者：

海外渡航者および旅行者は高リスク者ではないので、一般対象と同様の推奨をうければよい。

モニタリング：

性的活動のある若い女性において、HPV タイプの感染率をモニタリングすることで、ワクチンの有効性を早期に示すことができる。これには少なくとも5-10年は要し、医療資源も必要であるため、すべての国に適応できるものではない。しかしながら、すべての国で包括的ながん登録システムを確立し、改善し報告するべきであると考え¹³³。人口をベースとしたがん登録は、HPV ワクチン導入や子宮頸がんスクリーニングのインパクトを測るのに必要である。

HPV ワクチンの安全性をモニターするためのサーベイランスも必要である。予防接種プログラムにおいて、関連のある重篤な有害事象を迅速かつ厳密な調査を行うことで、信頼が維持される。

研究の優先順位：

長期間の有効性、とくに9価ワクチンの2回目、3回目接種後の防御期間についてはさらなる研究が必要である。低所得国における多施設共同研究が、健康女性および特殊な層（たとえば HIV 感染者、低栄養の青少年、マラリアの感染地域など）における有効性のデータを提供してくれるであろう。1回接種や、9歳未満の者に対する免疫原性や安全性、有効性及び費用対効果については、さらなる研究が必要である。



Contents

- 241 Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017

Sommaire

- 241 Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l'OMS, mai 2017

Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff, and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation table.¹ A description of the process followed for the development of vaccine position papers is available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, scientific media and the general public.

Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l'OMS, mai 2017

Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes, qui portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins associés et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins dans le contexte mondial.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des données disponibles. Le processus de décision du SAGE est reflété dans le tableau des données à l'appui des recommandations.¹ La procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins est décrite dans le document: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

Ces notes de synthèse s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les médias scientifiques et le grand public.

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

05.2017
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ SAGE guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Available at http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, accessed February 2017.

¹ SAGE guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, consulté en février 2017.

This document replaces the 2014 WHO position paper on vaccines against diseases caused by human papillomaviruses (HPV).² It focuses primarily on the prevention of cervical cancer, but also considers the broader spectrum of cancers and other diseases preventable by HPV vaccination. It incorporates recent developments concerning HPV vaccines, including the licensure of a nonavalent (9-valent) vaccine and recent data on vaccine effectiveness, and provides guidance on the choice of vaccine. New recommendations are proposed regarding vaccination strategies targeting girls only or both girls and boys, and vaccination of multiple birth cohorts.³ These recommendations were discussed by SAGE in October 2016.⁴ Evidence presented at the SAGE meeting can be accessed at: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en/>.

Background

HPV is the most common viral infection of the reproductive tract and is the cause of a range of conditions in both men and women, including precancerous lesions that may progress to cancer. Although the majority of HPV infections do not cause symptoms and resolve spontaneously, persistent infection with HPV may result in disease. In women, persistent infection with specific HPV types (most frequently HPV-16 and HPV-18) may lead to precancerous lesions which, if untreated, may progress to cervical cancer.⁵ HPV infection is also associated with oropharyngeal and anogenital cancers and other conditions in men and women.

Epidemiology of HPV infection and HPV-related diseases

HPV prevalence in cervical specimens from women: Based on a meta-analysis, the HPV prevalence worldwide among women with normal cytological findings is estimated to be 11.7% (95% confidence interval (CI) 11.6–11.7%).⁶ The highest prevalence was in sub-Saharan Africa (24%; 95% CI: 23.1–25.0%), Latin America and the Caribbean (16.1%; 95% CI: 15.8–16.4%), eastern Europe (14.2%; 95% CI: 14.1–14.4%), and south-eastern Asia (14%; 95% CI: 13.0–15.0). However, country-specific adjusted HPV prevalence in cervical specimens ranged from 1.6% to 41.9% worldwide. Age-specific HPV prevalence peaked at younger ages (<25 years) with a prevalence of 21.8% (95% CI: 21.3–22.3%, crude) and 24.0% (95% CI: 23.5–24.5%, adjusted), with lower prevalence at middle-ages. In Central and South America an increase in prevalence at older ages (≥45 years) was docu-

Le présent document remplace la note de synthèse de 2014 de l'OMS sur les vaccins contre les maladies dues aux papillomavirus humains (PVH).² Il porte principalement sur la prévention du cancer du col de l'utérus, mais aborde également le large spectre de cancers et d'autres maladies pouvant être évitées par la vaccination anti-PVH. Il présente les informations les plus récentes sur les vaccins contre le PVH, notamment l'homologation d'un vaccin nonavalent et les dernières données sur l'efficacité vaccinale, et fournit des orientations sur le choix des vaccins. De nouvelles recommandations sont formulées quant aux stratégies de vaccination, selon qu'elles ciblent uniquement les filles ou les deux sexes indifféremment, ainsi que sur la vaccination de plusieurs cohortes de naissance.³ Ces recommandations ont été débattues par le SAGE en octobre 2016.⁴ Les éléments présentés lors de cette réunion peuvent être consultés à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en/>.

Généralités

Les PVH sont la cause la plus courante d'infection virale des voies reproductives et provoquent un large éventail d'affections, tant chez la femme que chez l'homme, notamment des lésions précancéreuses susceptibles d'évoluer vers un cancer. Bien que la plupart des infections à PVH n'occasionnent aucun symptôme et se résolvent spontanément, une infection persistante peut donner lieu à une maladie. Chez les femmes, une infection persistante par des types spécifiques de PVH (le plus souvent PVH-16 et PVH-18) peut entraîner des lésions précancéreuses qui, en l'absence de traitement, sont susceptibles d'évoluer vers un cancer du col de l'utérus.⁵ L'infection à PVH est également associée à des cancers de l'oropharynx et de la région anogénitale, ainsi qu'à d'autres affections, chez l'homme comme chez la femme.

Épidémiologie des infections à PVH et des maladies liées à ces virus

Prévalence des PVH dans les échantillons cervicaux féminins: sur la base des résultats d'une méta-analyse, la prévalence mondiale des PVH, parmi les femmes présentant des résultats cytologiques normaux, a été estimée à 11,7% (intervalle de confiance (IC) à 95%: 11,6-11,7%).⁶ Les régions de plus forte prévalence sont l'Afrique subsaharienne (24%; IC à 95%: 23,1-25,0%), l'Amérique latine et les Caraïbes (16,1%; IC à 95%: 15,8-16,4%), l'Europe orientale (14,2%; IC à 95%: 14,1-14,4%) et l'Asie du Sud-Est (14%; IC à 95%: 13,0-15,0%). Cependant, au niveau des pays, la prévalence ajustée des PVH dans les échantillons cervicaux varie de 1,6% à 41,9% à travers le monde. La prévalence des PVH selon l'âge culmine dans les tranches d'âge les plus jeunes (<25 ans), avec des valeurs de 21,8% (IC à 95%: 21,3-22,3%) pour le chiffre brut et de 24,0% (IC à 95%: 23,5-24,5%) pour le chiffre ajusté, et est plus faible parmi les groupes d'âge moyen. En Amérique centrale et en Amérique du Sud, une

² See No. 43, 2014, pp. 465–492.

³ Background documents and presentations presented during the SAGE meeting in October 2016. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/, accessed February 2017.

⁴ See No. 48, 2016, pp. 561–584.

⁵ HPV vaccine background document. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1_HPV_vaccine_background_document_27Sept2016.pdf?ua=1, accessed February 2017.

⁶ Bruni L et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 2010;202(12):1789–1799.

² Voir N° 43, 2014, pp. 465-492.

³ Documents d'information et exposés présentés lors de la réunion du SAGE d'octobre 2016. Disponibles uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/, consulté en février 2017.

⁴ Voir N° 48, 2016, pp. 561-584.

⁵ Document d'information sur le vaccin anti-PVH. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1_HPV_vaccine_background_document_27Sept2016.pdf?ua=1, consulté en février 2017.

⁶ Bruni L et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 2010;202(12):1789–1799.

mented.⁷ In some low-income countries in Asia and Africa, HPV prevalence is very similar in women in all age groups.⁸ HPV types 16 and 18 were the most frequent types worldwide, with HPV-16 the most common type in all regions. HPV-18 and other high-risk types, such as types 31, 39, 51, 52, 56, 58, and 59, had similar prevalence and were among the most common high-risk HPV types after HPV-16.⁶ Women infected with one HPV type may be co-infected or subsequently infected with other types.⁹

HPV prevalence in men: A systematic review of genital HPV prevalence in men aged >18 years concluded that prevalence peaked at slightly older ages than in women and remained constant or decreased slightly with increasing age. HPV prevalence was high in all regions but varied from 1% to 84% among low-risk men, and from 2% to 93% among high-risk men (sexually transmitted infection [STI] clinic attendees, HIV-positive men, and male partners of women with HPV infection or abnormal cytology). HIV-positive men who have sex with men showed the highest prevalence.¹⁰ Anal HPV infections are very common in men who have sex with men, and almost universal among those who are HIV-infected.¹¹

A multicentre clinical trial examined the baseline prevalence of penile, scrotal, and perineal/perianal HPV infection in heterosexual men. The prevalence of any HPV type was 18.7% at the penis, 13.1% at the scrotum, 7.9% at the perineal/perianal region, and 21.0% at any site. HPV was most prevalent in African men and least prevalent in men from the Asia-Pacific region. Age was not associated with risk of positivity for HPV types 6, 11, 16, 18, or any tested HPV types. Having at least 3 lifetime female sexual partners had the greatest effect on HPV prevalence: odds ratio (OR) 3.2 (95% CI: 2.1–4.9) for HPV types 6, 11, 16, and 18; and OR 4.5 (95% CI: 3.3–6.1) for all HPV types tested.¹²

A systematic review of genital HPV among men in sub-Saharan Africa found that the prevalence of any HPV type ranges between 19.1% and 100%.¹³ The estimated pooled prevalence of any HPV was 78.2% (95% CI:

augmentation de cette prévalence parmi les groupes plus âgés (≥45 ans) a été constatée.⁷ Dans certains pays à faible revenu d'Asie et d'Afrique, elle reste à un niveau pratiquement égal parmi les femmes de toutes les tranches d'âge.⁸ Les PVH de types 16 et 18 sont prédominants à l'échelle mondiale, le PVH-16 étant le type le plus fréquent dans toutes les régions. Le PVH-18 et d'autres types à haut risque, comme les types 31, 39, 51, 52, 56, 58 et 59, présentent une prévalence analogue et comptent parmi les types à haut risque les plus courants après le PVH-16.⁶ Les femmes infectées par un type donné de PVH peuvent être co-infectées ou infectées ultérieurement par d'autres types.⁹

Prévalence des PVH chez l'homme: une revue systématique des données sur les infections à PVH génitales chez les hommes de >18 ans a montré que la prévalence atteint son maximum à un âge légèrement plus avancé chez l'homme que chez la femme, puis reste constante ou recule légèrement avec l'âge. La prévalence enregistrée était élevée dans toutes les régions, mais variait de 1 à 84% chez les hommes à faible risque et de 2 à 93% chez les hommes à haut risque (hommes se présentant dans les dispensaires de traitement des infections sexuellement transmissibles [IST], séropositifs pour le VIH ou partenaires de femmes présentant une infection à PVH ou une cytologie anormale). Les plus fortes valeurs de prévalence ont été relevées chez les hommes positifs pour le VIH qui ont des rapports sexuels avec d'autres hommes.¹⁰ Les infections à PVH anales sont très courantes chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes et sont presque universellement présentes chez ceux qui sont en outre infectés par le VIH.¹¹

Un essai clinique multicentrique a été réalisé pour étudier la prévalence de référence des infections à PVH péniennes, scrotales et périnéales/périanales chez l'homme hétérosexuel. La prévalence des PVH, tous types confondus, était de 18,7% au niveau du pénis, de 13,1% pour le scrotum, de 7,9% dans la région périnéale/périanales et de 21,0% en un site quelconque. La plus forte prévalence des PVH chez l'homme était enregistrée en Afrique, tandis que la plus faible était observée dans la région Asie-Pacifique. Aucune association n'a été constatée entre l'âge et le risque de positivité pour les PVH des types 6, 11, 16, 18 ou de tout type testé. Le fait d'avoir eu au moins 3 partenaires féminines dans la vie était le facteur ayant la plus forte incidence sur la prévalence des PVH: odds ratio (OR) = 3,2 (IC à 95%: 2,1-4,9) pour les types 6, 11, 16 et 18; et OR = 4,5 (IC à 95%: 3,3-6,1) pour l'ensemble des types de PVH testés.¹²

Une revue systématique sur les infections à PVH génitales chez les hommes en Afrique subsaharienne a indiqué que la prévalence de ces virus, quel qu'en soit le type, se situait entre 19,1% et 100%.¹³ La prévalence globale estimée des

⁷ Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health*. 2008;43:55–525. S25 e21-41.

⁸ Smith JS et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a metaanalysis update. *Int J Cancer*. 2007;121:621–632.

⁹ Insinga RP et al. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infectious Agents and Cancer*. 2007; 2:15.

¹⁰ Smith JS et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*. 2011;48(6):540–552.

¹¹ Schim van der Loeff MF et al. HPV and Anal Cancer in HIV-Infected Individuals: A Review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014; 11(3):250–262.

¹² Vardas E et al. External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors Among Heterosexual Men on 5 Continents. *JID*. 2011;203(1): 58–65.

¹³ Olesen TB et al. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2014 May; 90:455–462.

⁷ Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health*. 2008;43:55–525. S25 e21-41.

⁸ Smith JS et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a metaanalysis update. *Int J Cancer*. 2007;121:621–632.

⁹ Insinga RP et al. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infectious Agents and Cancer*. 2007; 2:15.

¹⁰ Smith JS et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*. 2011;48(6):540–552.

¹¹ Schim van der Loeff MF et al. HPV and Anal Cancer in HIV-Infected Individuals: A Review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014; 11(3):250–262.

¹² Vardas E et al. External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors Among Heterosexual Men on 5 Continents. *JID*. 2011;203(1): 58–65.

¹³ Olesen TB et al. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2014 May; 90:455–462.

54.2–91.6%) among men with HIV infection and 49.4% (95% CI: 30.4–68.6%) among men without HIV ($P=0.0632$). No clear age trend was observed. The most common high-risk HPV types were HPV-16 and HPV-52, and HPV-6 was the most common low-risk HPV type in the general population.

HPV-associated cervical cancer in women: Persistent infection with high-risk HPV types is strongly associated with the development of cervical cancer.^{14,15} It was estimated that 630 000 new HPV-related cancers occurred in women in 2012, of which 530 000 (84%) were cervical cancer. This resulted in an estimated 266 000 deaths worldwide, accounting for 8% of all female cancer deaths that year.^{5,16} HPV-16 and HPV-18 together are responsible globally for 71% of cases of cervical cancer.¹⁷ More specifically, 60.6% (95% CI: 59.6–61.6) of cases are attributed to HPV-16 and 10.2% (95% CI: 9.6–10.9) to HPV-18.¹⁸ HPV-31 accounts for 3.7%, HPV-33 for 3.8%, HPV-45 for 5.9%, HPV-52 for 2.8% and HPV-58 for 2.3% of cervical cancer cases. HPV types 16, 18, 45, 31, 33, 52, and 58 account for approximately 90% of the squamous-cell carcinomas which are positive for HPV DNA.^{18,5}

While infection with a high-risk HPV type is the underlying cause of cervical cancer, most women infected with high-risk HPV do not develop cancer. Infection persists in only a small percentage of women and only a small percentage of chronic infections progress to pre-cancer, of which even fewer will progress to invasive cancer.

A large majority (>85%) of cervical cancer cases (445 000 annually) occur in the less developed regions, where it accounts for almost 12% of all cancers in women. In comparison, in more developed regions, cervical cancer accounts for less than 1% of all cancers in women (83 000 annually). Mortality rates vary 18-fold between countries, ranging from <2 per 100 000 women in industrialized countries to 28 per 100 000 in some developing countries.¹⁶

Other HPV-associated disease in men and women: Anogenital HPV infection can result in malignant cancers or benign skin and mucosal tumours, including anogenital warts in men and women. Although a wide variety of HPV types can cause anogenital warts, some studies suggest that types 6 and 11 account for up to

PVH, tous types confondus, était de 78,2% (IC à 95%: 54,2-91,6%) chez les hommes infectés par le VIH et de 49,4% (IC à 95%: 30,4-68,6%) chez les hommes négatifs pour le VIH ($p=0,0632$). Aucune tendance claire en fonction de l'âge n'a été observée. Les types de PVH à haut risque les plus courants étaient le PVH-16 et le PVH-52, tandis que le type à faible risque le plus fréquent dans la population générale était le PVH-6.

Cancer du col de l'utérus associé aux PVH chez la femme: il existe une forte association entre l'infection persistante par un PVH à haut risque et l'apparition d'un cancer du col de l'utérus.^{14,15} On estime à 630 000 le nombre de nouveaux cas de cancer liés aux PVH survenus chez les femmes en 2012, dont 530 000 (84%) étaient des cas de cancer du col. Le nombre de décès associés était estimé à 266 000 à l'échelle mondiale, soit 8% des décès féminins dus au cancer cette année-là.^{5,16} Le PVH-16 et le PVH-18 sont responsables, à eux deux, de 71% des cas de cancer du col dans le monde.¹⁷ Plus précisément, 60,6% des cas (IC à 95%: 59,6-61,6%) sont dus au PVH-16 et 10,2% des cas (IC à 95%: 9,6-10,9%) sont imputables au PVH-18.¹⁸ La contribution des autres types de PVH aux cas de cancer du col est de 3,7% pour le PVH-31, de 3,8% pour le PVH-33, de 5,9% pour le PVH-45, de 2,8% pour le PVH-52 et de 2,3% pour le PVH-58. Les PVH de types 16, 18, 45, 31, 33, 52 et 58 sont responsables d'environ 90% des carcinomes épidermoïdes positifs pour l'ADN du PVH.^{18,5}

Bien que l'infection par un PVH à haut risque constitue la cause première des cas de cancer du col utérin, la plupart des femmes infectées ne développent pas pour autant un cancer. L'infection ne persiste que chez un faible pourcentage de femmes; seule une petite proportion de ces infections chroniques donne lieu à des lésions précancéreuses, et une fraction encore plus faible évolue vers un cancer invasif.

La grande majorité (>85%) des cas de cancer du col de l'utérus (445 000 par an) surviennent dans les régions les moins développées, où ils représentent près de 12% des cancers féminins. Par comparaison, dans les régions plus développées, le cancer du col représente <1% de tous les cas de cancer chez la femme (83 000 cas par an). Le taux de mortalité varie d'un facteur pouvant aller jusqu'à 18 entre les pays, de <2 décès pour 100 000 femmes dans les pays industrialisés à 28 pour 100 000 dans certains pays en développement.¹⁶

Autres maladies associées aux PVH chez l'homme et la femme: les infections à PVH de la zone anogénitale peuvent entraîner des cancers malins ou des tumeurs bénignes de la peau et des muqueuses, y compris des condylomes anogénitaux, chez les individus des deux sexes. Même si des PVH de types très divers peuvent provoquer des condylomes anogénitaux, certaines

¹⁴ Walboomers JL et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*, 1999;189:12–19.

¹⁵ Bosch FX et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002;55(4):244–265.

¹⁶ De Martel C et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *IJC* 2017 [in Press].

¹⁷ de Sanjose S et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncology*, 2010;11:1048–1056.

¹⁸ Serrano B et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *EurJCancer*. 2015;51(13):1732–1741.

¹⁴ Walboomers JL et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*, 1999;189:12–19.

¹⁵ Bosch FX et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002;55(4):244–265.

¹⁶ De Martel C et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *IJC* 2017 [sous presse].

¹⁷ de Sanjose S et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncology*, 2010;11:1048–1056.

¹⁸ Serrano B et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *EurJCancer*. 2015;51(13):1732–1741.

90% of all cases,^{19,20} although the actual contribution of these types to developing genital warts may be lower. In a systematic review of global estimates, the overall reported annual incidence (men and women combined) of anogenital warts (including new and recurrent) ranged from 160 to 289 per 100 000. The estimated median annual incidence of new anogenital warts was 137 per 100 000 men and 121 per 100 000 women. Prevalence ranged from 0.15% to 0.18% in the general population.²¹

HPV infection with certain specific HPV types is also the cause of a proportion of cancers of the anus, the oropharynx, the vulva and vagina, and of the penis. Of HPV-associated cancers, HPV types 16 and 18 are associated with 85% of HPV-related head and neck cancers and 87% of anal cancers – the second and third most frequent HPV-related cancers with, respectively, 38 000 and 35 000 estimated cases per year.⁵

Pathogen

Human papillomaviruses belong to the family *Papillomaviridae*. The virions are non-enveloped and contain a double-stranded DNA genome. The genetic material is enclosed by an icosahedral capsid composed of major and minor structural proteins, L1 and L2 respectively. These viruses are highly tissue-specific and infect both cutaneous and mucosal epithelium. Based on the genomic sequence of L1, the gene encoding the principal capsid protein, over 200 HPV types have been identified and characterized.^{22,23} Papillomavirus isolates are traditionally described as ‘types’. HPV types may be classified in many ways, including the locations on the body that each virus tends to infect (cutaneous or mucosal types) and by their potential to induce cancer, i.e. high-risk vs low-risk types. The International Agency for Research on Cancer currently defines 12 high-risk HPV types which are associated with cancers in humans (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) and additional types for which there is limited evidence of carcinogenicity (types 68 and 73).²²

Disease

HPV viruses are spread through contact with infected genital skin, mucous membranes, or bodily fluids, and can be transmitted through sexual intercourse including oral sex. Most (70–90%) of HPV infections are asymptomatic and resolve spontaneously within 1–2 years. If not detected and treated appropriately, persistent infection with high-risk types may progress

études indiquent que jusqu’à 90% des cas pourraient être dus aux types 6 et 11;^{19,20} la contribution réelle de ces types de PVH à la survenue de condylomes génitaux pourrait toutefois être plus faible. Une revue systématique des estimations mondiales a indiqué que l’incidence annuelle globale (hommes et femmes) des condylomes anogénitaux (nouveaux et récurrents) variait entre 160 et 289 cas pour 100 000 personnes. L’incidence médiane annuelle des nouveaux condylomes anogénitaux était estimée à 137 pour 100 000 hommes et à 121 pour 100 000 femmes. Le taux de prévalence variait entre 0,15% et 0,18% dans la population générale.²¹

L’infection par certains types spécifiques de PVH est aussi à l’origine d’une partie des cancers de l’anus, de l’oropharynx, de la vulve, du vagin et du pénis. Les PVH de types 16 et 18 sont associés à 85% des cas de cancer de la tête et du cou liés aux PVH et à 87% des cancers de l’anus liés aux PVH. Ces 2 types de cancers sont aux deuxième et troisième rangs des cancers les plus fréquemment associés aux PVH, représentant respectivement quelque 38 000 et 35 000 cas chaque année.⁵

Agent pathogène

Les papillomavirus humains appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Les virions sont non enveloppés et contiennent un génome à ADN double brin. Le matériel génétique est enfermé dans une capsidie icosaédrique composée de protéines structurales majeure et mineure, L1 et L2 respectivement. Ces virus sont hautement spécifiques de certains tissus et infectent à la fois l’épithélium cutané et l’épithélium muqueux. À partir de la séquence génomique de L1, le gène codant pour la principale protéine de capsidie, plus de 200 types de PVH ont été identifiés et caractérisés.^{22,23} Les isolements de papillomavirus sont habituellement désignés selon leur «type». Les types de PVH peuvent être catégorisés de nombreuses manières, notamment selon la partie du corps qu’ils ont tendance à infecter (types cutanés ou muqueux) et selon leur capacité à induire un cancer (types à haut risque ou à faible risque). Le Centre international de recherche sur le cancer a défini 12 types de PVH à haut risque associés à des cancers chez l’être humain (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59), ainsi que des types supplémentaires pour lesquels on dispose de preuves limitées de carcinogénicité (types 68 et 73).²²

Maladies

Les papillomavirus humains se propagent par contact avec la peau de la région génitale, les muqueuses ou les liquides biologiques infectés et peuvent se transmettre lors de rapports sexuels, y compris par contact bucco-génital. La plupart des infections à PVH (70–90%) sont asymptomatiques et se résolvent spontanément en l’espace de 1 à 2 ans. Si elle n’est pas détectée et traitée correctement, une infection persistante par un type à

¹⁹ Greer CE et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*, 1995;33(8):2058–2063.

²⁰ Sturegard E et al. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. *Sex Transm Dis*, 2013;40: 123–129.

²¹ Patel H et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*, 2013;13:39.

²² International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones. <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>, accessed February 2017.

²³ Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012; 30S: F55-F70.

¹⁹ Greer CE et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*, 1995;33(8):2058–2063.

²⁰ Sturegard E et al. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. *Sex Transm Dis*, 2013;40: 123–129.

²¹ Patel H et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*, 2013;13:39.

²² International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones. Disponible sur <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>, consulté en février 2017.

²³ Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012; 30S: F55-F70.

to invasive carcinoma at the site of infection, mainly of the genital tract. Persistent HPV infection is a necessary cause of cervical cancer.¹⁵

Persistent HPV infection is defined by the presence of type-specific HPV DNA on repeated clinical biological samples over a period of time, usually 6 months, although this time period is not universally accepted.^{24, 25} About 5–10% of all infected women develop persistent infection. Persistent infections, within months or years, may progress towards premalignant glandular or squamous intra-epithelial lesions, classified histopathologically as cervical intra-epithelial neoplasia (CIN), and to cancer. CIN is further classified as: CIN 1: mild dysplasia; CIN 2: moderate to marked dysplasia; and CIN 3: severe dysplasia to carcinoma in situ. Most CIN lesions regress spontaneously, though over a number of years, lesions on the cervix can slowly become cancerous.

The interval between the acquisition of HPV infection and progression to invasive carcinoma is usually 20 years or longer. The basis for this progression is not well understood but the predisposing conditions and risk factors include the following: HPV type; immune status (susceptibility is greater in persons who are immunocompromised, HIV-infected, or receiving immunosuppressive therapy); co-infection with other STIs (herpes simplex, chlamydia and gonococcal infections); parity and young age at first pregnancy; tobacco smoking. HIV-infected women have a higher prevalence of persistent HPV infection, often with multiple HPV types, and are at increased risk of progression to high-grade CIN and cervical cancer compared to women without HIV infection.²⁶

HPV infection is also implicated in a variable range of carcinomas of the anus (88%), the vulva (15–48%, depending on age) and vagina (78%), the penis (51%) and the oropharynx (13–60%, depending on region). In all of these sites HPV-16 is the predominant type.^{27, 15}

HPV infection with low-risk types causes anogenital warts in females and males (condylomata acuminata or venereal warts). Over 90% of these are associated with types 6 and 11. The reported median time between infection with HPV types 6 or 11 and the development of anogenital warts is 11–12 months in men and 5–6 months in young women.²¹ Anogenital warts can be difficult to treat and, in rare cases, can become malignant.

haut risque peut évoluer pour conduire à un carcinome invasif au niveau du site d'infection, généralement dans les voies génitales. Une infection à PVH persistante constitue une cause nécessaire du cancer du col utérin.¹⁵

Une infection à PVH persistante est définie comme la présence de l'ADN d'un type spécifique de PVH dans des échantillons cliniques répétés sur une période donnée, qui est généralement de 6 mois, bien que cette durée ne soit pas universellement acceptée.^{24, 25} Environ 5 à 10% des femmes infectées sont porteuses d'une infection persistante. Au bout de quelques mois ou de quelques années, ces infections persistantes peuvent évoluer vers des lésions intraépithéliales pré-malignes épidermoïdes ou glandulaires, classées sur le plan histopathologique comme des néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN), et vers un cancer. Les CIN sont catégorisées comme suit: CIN 1: dysplasie bénigne; CIN 2: dysplasie modérée à prononcée; et CIN 3: de la dysplasie sévère jusqu'au carcinome in situ. La plupart des lésions de CIN régressent spontanément. Toutefois, sur une période de plusieurs années, les lésions du col peuvent progressivement devenir cancéreuses.

L'intervalle entre l'acquisition de l'infection à PVH et la transformation en carcinome invasif est habituellement de 20 ans ou plus. Les facteurs conditionnant cette progression ne sont pas bien compris, mais parmi les conditions prédisposantes et les facteurs de risque figurent: le type de PVH; le statut immunitaire (sensibilité accrue des personnes immunodéprimées, infectées par le VIH ou sous traitement immunosuppresseur); la co-infection par d'autres IST (herpès simplex, infections à chlamydia ou à gonocoque); la parité et le jeune âge à la première grossesse; et le tabagisme. Les femmes infectées par le VIH présentent une plus forte prévalence d'infections à PVH persistantes, souvent par plusieurs types de PVH, et un risque accru d'évolution vers une CIN de haut grade, puis vers un cancer du col, par rapport aux femmes négatives pour le VIH.²⁶

L'infection à PVH est aussi mise en cause dans divers carcinomes de l'anus (88%), de la vulve (15–48% selon l'âge), du vagin (78%), du pénis (51%) et de l'oropharynx (13–60% selon la région). Dans tous ces carcinomes, le PVH-16 est le type prédominant.^{27, 15}

L'infection par des PVH à faible risque provoque des condylomes anogénitaux chez les hommes et les femmes (condylomes acuminés ou verrues vénériennes). Plus de 90% de ces cas sont associés aux types 6 et 11. L'intervalle de temps médian signalé entre l'infection par un PVH de type 6 ou 11 et l'apparition de condylomes anogénitaux est de 11 à 12 mois chez les hommes et de 5 à 6 mois chez les jeunes femmes.²¹ Les condylomes anogénitaux sont difficiles à traiter et peuvent, dans de rares cas, évoluer vers une forme maligne.

²⁴ International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon, IARC, 2007. Available at <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>, accessed February 2017.

²⁵ International Agency for Research on Cancer. IARC Working Group Report: Primary End-Points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Vol 7. Lyon, IARC, 2014. Available at http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic_HP_VaccineTrials.pdf, accessed February 2017.

²⁶ Denny LA et al. Human Papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 2012;30S:F168-74.

²⁷ Plummer M et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e609–16.

²⁴ Centre international de recherche sur le cancer. Monographies du CIRC sur l'Evaluation des Risques de Cancérogénicité pour l'Homme: papillomavirus humains. Disponible uniquement en langue anglaise sur <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>, consulté en février 2017.

²⁵ Centre international de recherche sur le cancer. IARC Working Group Report: Primary End-Points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Vol 7. Lyon, IARC, 2014. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic_HP_VaccineTrials.pdf, consulté en février 2017.

²⁶ Denny LA et al. Human Papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 2012;30S:F168-74.

²⁷ Plummer M et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e609–16.

HPV-6 and HPV-11 can also cause a rare condition known as recurrent respiratory papillomatosis (RRP), in which warts form on the larynx or other parts of the respiratory tract with the risk of airway obstruction. RRP occurs in 2 forms: juvenile onset RRP which is caused by vertical transmission of HPV from mother to a susceptible child perinatally and usually presents in childhood, and adult onset RRP which is probably transmitted horizontally through sexual activity with onset in young adulthood, typically in the third decade of life.²⁸ RRP causes significant morbidity and may require multiple surgical interventions to maintain a patent airway. It can be fatal and lesions may undergo malignant change.

Immune response after HPV infection

The median time from HPV infection to seroconversion is approximately 8–12 months, although immunological response varies by individual and HPV type. HPV infections are restricted to the epithelial layer of the mucosa and do not induce a vigorous immune response.^{29,24} The best-characterized and most type-specific HPV antibodies are those directed against the L1 protein of the virus. After natural infection, 70–80% of women seroconvert; their antibody responses are typically slow to develop and of low titre and avidity. However, in men there is little response to HPV infection, few men seroconvert, and even after seroconversion, the antibodies produced are not protective.³⁰

The available data on whether natural infection with HPV induces protection against reinfection are equivocal. There appears to be a reduced risk of reinfection with the same HPV type but infection does not seem to provide group-specific or general immune protection from reinfection with other HPV types. In most cases, those who develop lesions mount an effective cell-mediated immune (CMI) response and the lesions regress.³¹ Failure to develop an effective CMI response to clear the infection results in persistent infection and, in the case of the high-risk HPVs, an increased probability of progression to CIN 2/3.²⁴

Diagnosis of cervical HPV infection/disease

Cervical HPV infection can be diagnosed using tests based on identification of HPV DNA performed on cervical or vaginal swabs. HPV-induced changes in the cervical epithelium can be detected by microscopic examination of exfoliated cells, known as the Papanicolaou (Pap) test. HPV DNA test, cytology, and, particularly in low-resource settings, visual inspection with

Le PVH-6 et le PVH-11 peuvent également entraîner une maladie rare connue sous le nom de papillomatose respiratoire récurrente (PRR), qui donne lieu à la formation de verrues sur le larynx ou d'autres parties des voies respiratoires, avec un risque d'obstruction des voies aériennes. La PRR peut prendre 2 formes différentes: la PRR d'apparition juvénile, qui résulte d'une transmission verticale du PVH de la mère à un enfant sensible durant la période périnatale et qui se manifeste généralement durant l'enfance; et la PRR adulte, qui résulte probablement d'une transmission horizontale par voie sexuelle et se manifeste chez les jeunes adultes, généralement dans la troisième décennie de vie.²⁸ La PRR est une cause importante de morbidité et peut exiger plusieurs interventions chirurgicales pour maintenir les voies respiratoires dégagées. Elle peut être mortelle et les lésions peuvent subir une transformation maligne.

Réponse immunitaire suite à une infection à PVH

L'intervalle de temps médian entre l'infection par un PVH et la séroconversion est d'environ 8 à 12 mois, bien que la réponse immunologique varie d'un individu et d'un type de PVH à l'autre. Les infections à PVH se limitent à la couche épithéliale de la muqueuse et n'induisent pas de réponse immunitaire vigoureuse.^{29,24} Les anticorps anti-PVH les mieux caractérisés et les plus spécifiques sont ceux qui sont dirigés contre la protéine L1 du virus. Après une infection naturelle, 70% à 80% des femmes présentent une séroconversion; leur réponse en anticorps est généralement lente à se mettre en place et les anticorps produits ont des titres bas et une faible avidité. Cependant, chez les hommes, la réponse à l'infection à PVH est très faible, la séroconversion est rare et, même lorsqu'elle a lieu, les anticorps produits ne sont pas protecteurs.³⁰

Les données disponibles sur la protection contre une réinfection pouvant être procurée par une infection naturelle sont difficiles à interpréter. Il semble qu'il y ait une diminution du risque de réinfection par le même type de PVH, mais l'infection ne paraît pas conférer de protection immunitaire spécifique à un groupe ou de protection générale contre la réinfection par d'autres types de PVH. Dans la plupart des cas, les personnes présentant des lésions produisent une réponse immunitaire à médiation cellulaire (IMC) efficace et les lésions régressent.³¹ En l'absence d'une réponse IMC efficace, l'infection devient persistante et, dans le cas d'un PVH à haut risque, la probabilité d'évolution vers une CIN 2/3 augmente.²⁴

Diagnostic d'une infection/maladie à PVH du col utérin

L'infection à PVH du col utérin peut être diagnostiquée à l'aide de tests reposant sur l'identification de l'ADN du PVH dans des écouvillonnages cervicaux ou vaginaux. Le PVH induit des changements dans l'épithélium cervical, qui peuvent être détectés par un examen au microscope de cellules exfoliées, connu sous le nom de test de Papanicolaou (Pap). L'identification des lésions et le dépistage du cancer du col reposent sur des tests

²⁸ Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS* 2010;118:450–454.

²⁹ Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*, 2012;25(2):215–222.

³⁰ Giuliano A et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*, 2011; 377(9769): 932–940.

³¹ Stanley MA et al. Host responses to infection with human papillomavirus. *JC Curr Probl Dermatol*, 2014;45:58–74.

²⁸ Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS* 2010;118:450–454.

²⁹ Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*, 2012;25(2):215–222.

³⁰ Giuliano A et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*, 2011; 377(9769): 932–940.

³¹ Stanley MA et al. Host responses to infection with human papillomavirus. *JC Curr Probl Dermatol*, 2014;45:58–74.

acetic acid are used to identify lesions and screen for cervical cancer.^{32, 33}

Treatment

Although there is no virus-specific treatment for HPV infection, screening and treatment for pre-invasive disease of the cervix is highly successful in preventing progression to cervical cancer.³² Cervical pre-cancerous lesions can be treated by ablative methods which include destruction of abnormal tissue by burning or freezing (cryotherapy) and surgical removal of abnormal tissue (loop electrosurgical excision procedure [LEEP] or cone biopsy). In low-income countries, where cervical cancer prevention and control exists, pre-cancerous lesions of the cervix are most commonly treated by cryotherapy.³⁴ Surgical excision of the affected tissue is also effective (loop electrosurgical excision procedure) and necessary when the lesion is large.^{32, 34} Excision by cone biopsy is reserved for more advanced or recurrent cases, especially those involving disease in the endocervical canal.

Vaccines

Three prophylactic HPV vaccines, directed against high-risk HPV types, are currently available and marketed in many countries worldwide for the prevention of HPV-related disease: the quadrivalent vaccine was first licensed in 2006, the bivalent vaccine in 2007 and the nonavalent vaccine in 2014.³⁵ All of these vaccines are intended to be administered if possible before the onset of sexual activity, i.e. before first exposure to HPV infection. Using recombinant DNA technology, all 3 vaccines are prepared from the purified L1 structural protein that self-assemble to form HPV type-specific empty shells, termed virus-like particles (VLPs). None of the vaccines contains live biological products or viral DNA, and are therefore non-infectious; they do not contain antibiotics or preservative agents.

By 31 March 2017, globally 71 countries (37%) had introduced HPV vaccine in their national immunization programme for girls, and 11 countries (6%) also for boys.³⁶

Bivalent HPV vaccine: The bivalent vaccine is a suspension for intramuscular injection containing purified viral L1 protein for HPV types 16 and 18. It is available

de détection de l'ADN des PVH, des examens cytologiques et, en particulier en situation de ressources limitées, l'inspection visuelle à l'acide acétique.^{32, 33}

Traitement

Bien qu'il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre les infections à PVH, le dépistage et le traitement des maladies pré-invasives du col utérin sont d'une grande efficacité pour prévenir l'évolution vers un cancer du col.³² Les lésions précancéreuses du col peuvent être traitées par des méthodes ablatives, consistant par exemple à détruire les tissus anormaux par brûlure ou par application de froid (cryothérapie) ou à procéder à l'excision chirurgicale des tissus anormaux (procédure d'excision électrochirurgicale à l'anse ou conisation). Dans les pays à faible revenu où sont assurés des services de prévention et de lutte contre le cancer du col utérin, les lésions précancéreuses du col sont le plus souvent traitées par cryothérapie.³⁴ L'excision chirurgicale des tissus touchés est également efficace (procédure d'excision électrochirurgicale à l'anse) et est nécessaire en présence de lésions de grande taille.^{32, 34} La conisation est réservée aux cas plus avancés ou récurrents, en particulier lorsque la maladie touche le canal endocervical.

Vaccins

Trois vaccins prophylactiques, dirigés contre les types de PVH à haut risque, sont actuellement disponibles et commercialisés dans de nombreux pays du monde pour prévenir les maladies liées aux PVH: un vaccin quadrivalent homologué pour la première fois en 2006, un vaccin bivalent homologué en 2007 et un vaccin nonavalant homologué en 2014.³⁵ Ces vaccins sont tous destinés à être administrés si possible avant le début de l'activité sexuelle, c'est-à-dire avant la première exposition aux PVH. Ces 3 vaccins sont préparés par des techniques de recombinaison de l'ADN à partir de protéines structurales L1 purifiées qui s'assemblent entre elles pour former des enveloppes vides spécifiques au type de PVH ciblé, appelées particules pseudovirales. Aucun de ces vaccins ne contient de produit biologique vivant ou d'ADN viral, de sorte qu'ils ne sont pas infectieux; ils ne renferment aucun antibiotique ou agent conservateur.

Au 31 mars 2017, 71 pays du monde (37%) avaient introduit un vaccin anti-PVH dans leur calendrier de vaccination national pour les filles et 11 pays (6%) l'avaient également fait pour les garçons.³⁶

Vaccin anti-PVH bivalent: le vaccin bivalent est une suspension pour injection intramusculaire contenant des protéines virales L1 purifiées des PVH de types 16 et 18. Il est disponible sous

³² WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. World Health Organization, Geneva, 2013. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694_eng.pdf, accessed February 2017.

³³ WHO guidance note. Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. World Health Organization, Geneva, 2013. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147_eng.pdf?ua=1, accessed February 2017.

³⁴ WHO guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. World Health Organization, Geneva, 2011. Available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856_eng.pdf?ua=1, accessed February 2017.

³⁵ Gardasil 9. Food and Drug Administration. Available at <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>, accessed February 2017.

³⁶ WHO/ Immunization, Vaccines and Biologicals database, as of 31 March 2017. Available at http://www.who.int/entity/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx, accessed February 2017.

³² Lignes directrices de l'OMS pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses pour la prévention du cancer du col de l'utérus. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2014. Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112555/1/9789242548693_fre.pdf?ua=1&ua=1, consulté en février 2017.

³³ Note d'orientation de l'OMS. Approche globale de prévention et de lutte contre le cancer du col de l'utérus: vers une meilleure santé pour les femmes et les jeunes filles. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2013. Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85342/1/9789242505146_fre.pdf?ua=1, consulté en février 2017.

³⁴ Lignes directrices de l'OMS. Utilisation de la cryothérapie pour le traitement de la néoplasie cervicale intraépithéliale. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2011. Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148822/1/9789242502855_fre.pdf?ua=1, consulté en février 2017.

³⁵ Gardasil 9. Food and Drug Administration. Disponible sur <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>, consulté en février 2017.

³⁶ Base de données OMS/ Vaccinations, vaccins et produits biologiques, 31 mars 2017. Disponible sur http://www.who.int/entity/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx, consulté en février 2017.

in 1-dose or 2-dose vials or prefilled syringes. It is produced using a baculovirus expression system in *Trichoplusia ni* cells. Each 0.5 mL dose of the bivalent vaccine contains 20 µg of HPV-16 L1 protein and 20 µg of HPV-18 L1 protein adsorbed onto a proprietary adjuvant system containing 500 µg of aluminum hydroxide and 50 µg of 3-O-desacyl-4-monophosphoryl lipid A (AS04). This vaccine is indicated for use in females and males from the age of 9 years for the prevention of premalignant anogenital lesions affecting the cervix, vulva, vagina and anus, and cervical and anal cancers causally related to specific HPV types.

Quadrivalent HPV vaccine: The quadrivalent vaccine is a suspension for intramuscular injection containing purified viral L1 protein for HPV types 6, 11, 16 and 18. It is available in 1-dose vials or prefilled syringes. The vaccine is produced using yeast substrate and includes amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate (AAHS) as adjuvant. Each 0.5 mL dose of this vaccine contains 20 µg of HPV-6 L1 protein, 40 µg of HPV-11 L1 protein, 40 µg of HPV-16 L1 protein and 20 µg of HPV-18 L1 protein adsorbed onto 225 µg of the adjuvant. This vaccine is indicated for use in females and males from the age of 9 years for the prevention of premalignant lesions and cancers affecting the cervix, vulva, vagina and anus caused by high-risk HPV types, and anogenital warts causally related to specific HPV types.

Nonavalent HPV vaccine: The nonavalent vaccine is a suspension for intramuscular injection containing purified viral L1 protein for 9 HPV types (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58). It is available in 1-dose vials or prefilled syringes. As for the quadrivalent vaccine, the nonavalent vaccine is produced using yeast substrate and includes the AAHS adjuvant. Each 0.5 mL dose of this vaccine contains 30 µg of HPV-6 L1 protein, 40 µg of HPV-11 L1 protein, 60 µg of HPV-16 L1 protein, 40 µg of HPV-18 L1 protein, 20 µg of HPV-31 L1 protein, 20 µg of HPV-33 L1 protein, 20 µg of HPV-45 L1 protein, 20 µg of HPV-52 L1 protein and 20 µg of HPV-58 L1 protein adsorbed on 500 µg AAHS. This vaccine is indicated for use in females and males from the age of 9 years for the prevention of premalignant lesions and cancers affecting the cervix, vulva, vagina and anus caused by high-risk HPV types, and anogenital warts causally related to specific HPV types.

Administration, manufacturers' stipulated schedules and storage

For all HPV vaccines, the vaccination schedule stipulated by the manufacturers depends on the age of the vaccine recipient. The vaccines should be administered intramuscularly in the deltoid region.

Bivalent HPV vaccine:³⁷ For girls and boys aged 9–14 years, a 2-dose schedule (0.5 mL at 0 and 5–13 months) is recommended. If the age at the time

forme de flacons de 1 ou 2 doses ou de seringues préremplies. Il est produit au moyen d'un système d'expression du baculovirus dans des cellules de *Trichoplusia ni*. Chaque dose de 0,5 ml de vaccin bivalent contient 20 µg de protéine L1 du PVH-16 et 20 µg de protéine L1 du PVH-18, adsorbés sur un système adjuvant déposé contenant 500 µg d'hydroxyde d'aluminium et 50 µg de lipide A 3-O-désacyl-4-monophosphorylé (AS04). Ce vaccin est indiqué chez les filles et les garçons dès l'âge de 9 ans pour prévenir les lésions anogénitales pré-malignes touchant le col, la vulve, le vagin et l'anus, ainsi que les cancers du col et de l'anus présentant une relation causale avec des types spécifiques de PVH.

Vaccin anti-PVH quadrivalent: le vaccin quadrivalent est une suspension pour injection intramusculaire contenant des protéines virales L1 purifiées des PVH de types 6, 11, 16 et 18. Il est disponible sous forme de flacons monodoses ou de seringues préremplies. Il est produit sur un substrat constitué de levure et contient du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (SHAA) en tant qu'adjuvant. Chaque dose de 0,5 ml de ce vaccin contient 20 µg de protéine L1 du PVH-6, 40 µg de protéine L1 du PVH-11, 40 µg de protéine L1 du PVH-16 et 20 µg de protéine L1 du PVH-18, adsorbés sur 225 µg d'adjuvant. Ce vaccin est indiqué chez les filles et les garçons dès l'âge de 9 ans pour prévenir les lésions pré-malignes et les cancers touchant le col, la vulve, le vagin et l'anus dus à des types de PVH à haut risque, ainsi que les condylomes anogénitaux présentant une relation causale avec des types spécifiques de PVH.

Vaccin anti-PVH nonavalent: le vaccin nonavalent est une suspension pour injection intramusculaire contenant des protéines virales L1 purifiées de 9 types de PVH (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58). Il est disponible sous forme de flacons monodoses ou de seringues préremplies. À l'instar du vaccin quadrivalent, il est produit sur un substrat constitué de levure et contient l'adjuvant SHAA. Chaque dose de 0,5 ml de ce vaccin contient 30 µg de protéine L1 du PVH-6, 40 µg de protéine L1 du PVH-11, 60 µg de protéine L1 du PVH-16, 40 µg de protéine L1 du PVH-18, 20 µg de protéine L1 du PVH-31, 20 µg de protéine L1 du PVH-33, 20 µg de protéine L1 du PVH-45, 20 µg de protéine L1 du PVH-52 et 20 µg de protéine L1 du PVH-58, adsorbés sur 500 µg d'adjuvant SHAA. Ce vaccin est indiqué chez les filles et les garçons dès l'âge de 9 ans pour prévenir les lésions pré-malignes et les cancers touchant le col, la vulve, le vagin et l'anus dus à des types de PVH à haut risque, ainsi que les condylomes anogénitaux présentant une relation causale avec des types spécifiques de PVH.

Administration, conditions de stockage et schémas de vaccination indiqués par le fabricant

Pour tous les vaccins anti-PVH, le schéma de vaccination indiqué par le fabricant dépend de l'âge de la personne vaccinée. Les vaccins doivent être administrés par voie intramusculaire dans la région du deltoïde.

Vaccin anti-PVH bivalent:³⁷ chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans, un schéma de vaccination à 2 doses (0,5 ml à 0 et 5-13 mois) est recommandé. Si l'âge au moment de la première

³⁷ Cervarix. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf, accessed February 2017.

³⁷ Cervarix. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf, consulté en février 2017.

of the first dose is ≥ 15 years, 3 doses (0.5 mL at 0, 1, 6 months) are recommended. The second dose can be given between 1 and 2.5 months after first dose and the third dose between 5 and 12 months after the first dose. If, at any age, the second vaccine dose is administered before the fifth month after the first dose, the third dose should always be administered. The need for a booster dose has not been established.

*Quadrivalent HPV vaccine:*³⁸ For girls and boys aged 9–13 years, this vaccine can be administered according to a 2-dose schedule (0.5 mL at 0 and 6 months). If the second vaccine dose is administered earlier than 6 months after the first dose, a third dose should be administered. Alternatively, the vaccine can be administered according to a 3-dose (0.5 mL at 0, 2, 6 months) schedule. The second dose should be administered at least 1 month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose.

For girls and boys 14 years of age and older, the vaccine should be administered according to a 3-dose schedule (0.5 mL at 0, 2, 6 months). The second dose should be administered at least 1 month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. The need for a booster dose has not been established.

*Nonavalent HPV vaccine:*³⁹ For girls and boys aged 9–14 years, a 2-dose schedule (0.5 mL at 0 and 5–13 months) is recommended. If the second vaccine dose is administered earlier than 5 months after the first dose, a third dose should always be administered. The vaccine can be administered according to a 3-dose schedule (0.5 mL at 0, 2, 6 months). The second dose should be administered at least 1 month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. For individuals 15 years of age and older, the 9-valent vaccine should be administered according to a 3-dose schedule (0.5 mL at 0, 2, 6 months).

Storage of HPV vaccines: HPV vaccines should be maintained at 2–8 °C, not frozen, and administered as soon as possible after being removed from the refrigerator. However, for the bivalent vaccine, stability has been demonstrated when stored outside the refrigerator for up to 3 days at temperatures between 8 °C and 25 °C, or for up to 1 day at temperatures between 25 °C and 37 °C. For the quadrivalent vaccine, stability studies demonstrate that the vaccine is stable for 3 days when stored at temperatures from 8 °C to 42 °C. For the nonavalent vaccine, data indicate that the vaccine components are stable for up to 3 days when stored at temperatures from 8 °C to 25 °C.

dose est ≥ 15 ans, il est préconisé d'adopter un schéma à 3 doses (0,5 ml à 0, 1 et 6 mois). La deuxième dose peut alors être injectée entre 1 et 2,5 mois après la première dose et la troisième entre 5 et 12 mois après la première dose. Si à un âge quelconque, la deuxième dose est administrée avant le cinquième mois suivant la première dose, il faudra toujours administrer une troisième dose. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

*Vaccin anti-PVH quadrivalent:*³⁸ Chez les filles et les garçons de 9 à 13 ans, ce vaccin peut être administré selon un schéma à 2 doses (0,5 ml à 0 et 6 mois). Si la seconde dose de vaccin est injectée moins de 6 mois après la première dose, une troisième dose devra être administrée. Il est aussi possible d'administrer ce vaccin selon un schéma à 3 doses (0,5 ml à 0, 2 et 6 mois). La deuxième dose devra alors être administrée au moins 1 mois après la première dose et la troisième au moins 3 mois après la deuxième.

Chez les filles et les garçons de 14 ans ou plus, il convient d'administrer ce vaccin selon un schéma à 3 doses (0,5 ml à 0, 2 et 6 mois). La deuxième dose devra être administrée au moins 1 mois après la première dose et la troisième au moins 3 mois après la deuxième. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

*Vaccin anti-PVH nonavalent:*³⁹ chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans, un schéma de vaccination à 2 doses (0,5 ml à 0 et 5–13 mois) est recommandé. Si la seconde dose de vaccin est injectée moins de 5 mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée. Il est possible d'administrer ce vaccin selon un schéma à 3 doses (0,5 ml à 0, 2 et 6 mois). La deuxième dose devra alors être administrée au moins 1 mois après la première dose et la troisième au moins 3 mois après la deuxième. Chez les sujets de 15 ans ou plus, le vaccin nonavalent doit être administré selon un schéma à 3 doses (0,5 ml à 0, 2 et 6 mois).

Conservation des vaccins anti-PVH: Les vaccins anti-PVH doivent être conservés entre 2°C et 8°C, sans congélation, et doivent être administrés dès que possible après avoir été retirés du réfrigérateur. Il a cependant été démontré que le vaccin bivalent reste stable lorsqu'il est conservé à l'extérieur du réfrigérateur pendant une période allant jusqu'à 3 jours à une température comprise entre 8°C et 25°C ou jusqu'à 1 jour à une température de 25°C à 37°C. Pour le vaccin quadrivalent, les études de stabilité ont montré que le vaccin est stable pendant 3 jours lorsqu'il est conservé à une température comprise entre 8°C et 42°C. Pour le vaccin nonavalent, les données indiquent que les composantes vaccinales sont stables pendant une période allant jusqu'à 3 jours à une température de 8°C à 25°C.

³⁸ Gardasil. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf, accessed February 2017.

³⁹ Gardasil 9. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf, accessed February 2017.

³⁸ Gardasil. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf, consulté en février 2017.

³⁹ Gardasil 9. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf, consulté en février 2017.

Vaccine immunogenicity, efficacy and effectiveness

The mechanism of protection conferred by HPV vaccines is assumed, on the basis of data from animal models, to be mediated by polyclonal neutralizing antibodies against the major viral coat protein, L1.²⁴ In clinical trials of the vaccines, a peak antibody titre was observed 4 weeks after the third dose and declined within the first year, then stabilized at a plateau titre after 18 months. The serological response after vaccination is much stronger (1–4 logs higher) than the response after natural infection. The reasons are unclear but may be related to better targeting/activation of lymph node cells by vaccines than by mucosal infections, and possibly by the use of adjuvants in the existing vaccines. Long-lived plasma cells, which primarily reside in the bone marrow, continuously produce Immunoglobulin G (IgG) antibodies and are responsible for long-term HPV-specific antibody persistence.²⁴

Vaccine-induced circulating antibodies are thought to reach the site of infection by active IgG transudation in the female genital tract. Immunization also elicits memory B cells though their contribution to long-term protection is unclear.⁴⁰ Protective efficacy depends upon the quantity but also the quality (affinity) of vaccine-induced antibodies.⁴¹ Memory B cells elicited by the first vaccine dose require at least 4–6 months to mature and differentiate into high-affinity B cells. This implies that any vaccination schedule should include an interval of at least 4 months between the prime dose (first dose) and the prime-boost (last dose) to efficiently reactivate memory B cells and trigger their differentiation into antibody-secreting plasma cells. Two-dose schedules with shorter intervals (prime-prime) might not allow this affinity maturation and could result in shorter duration of protection. Data on whether a 1-dose schedule confers adequate levels of protection are contradictory. A recent study found that the response to a single dose of bivalent vaccine conferred 100% seroprotection against HPV-16 and HPV-18 up to 4 years in this cohort.⁴² In contrast, another study reported that after 5 years of follow-up, women who received a single dose of quadrivalent vaccine had a higher cumulative incidence (4.3%) of high-grade cytology, CIN, adenocarcinoma in situ, and invasive cervical cancer than women who received 2 doses (3.0% ($P=0.04$)).⁴³

Immunogénicité et efficacité des vaccins

D'après les données provenant de modèles animaux, on suppose que le mécanisme de protection des vaccins anti-PVH repose sur des anticorps polyclonaux neutralisants dirigés contre la protéine d'enveloppe principale du virus, L1.²⁴ Lors des essais cliniques, un pic du titre d'anticorps a été observé 4 semaines après la troisième dose, suivi d'un déclin au cours de la première année, puis d'une stabilisation à un niveau plateau au bout de 18 mois. La réponse sérologique après la vaccination est beaucoup plus forte (supérieure de 1 à 4 unités logarithmiques) que la réponse à une infection naturelle, pour des raisons qui sont peu claires, mais qui pourraient être liées à un ciblage/une activation plus efficace des cellules des ganglions lymphatiques par les vaccins que par les infections muqueuses, ainsi qu'à l'utilisation d'adjuvants dans les vaccins existants. Les plasmocytes à longue durée de vie, qui résident principalement dans la moelle osseuse, produisent en permanence des anticorps IgG et sont responsables de la persistance à long terme des anticorps spécifiquement dirigés contre les PVH.²⁴

On pense que les anticorps circulants induits par la vaccination atteignent le site de l'infection par transsudation active des IgG dans les voies génitales féminines. La vaccination induit aussi la formation de cellules mémoires B, mais leur contribution à la protection à long terme n'est pas clairement établie.⁴⁰ L'efficacité de la protection dépend non seulement de la quantité mais aussi de la qualité (affinité) des anticorps produits par la vaccination.⁴¹ Il faut compter au moins 4 à 6 mois pour que les cellules mémoires B induites par la première dose de vaccin arrivent à maturité et se différencient en cellules B à forte affinité. Cela implique que tout calendrier de vaccination doit prévoir un intervalle d'au moins 4 mois entre la primovaccination (première dose) et la primovaccination-rappel (dernière dose) pour réactiver efficacement les cellules mémoires B et déclencher leur différenciation en plasmocytes sécrétant des anticorps. Les schémas à 2 doses avec des intervalles plus courts (primovaccination-primovaccination) pourraient ne pas permettre cette maturation de l'affinité et engendrer une protection de plus courte durée. Les données sur la capacité d'un schéma à dose unique à conférer un niveau de protection adéquat sont contradictoires. Une étude récente a conclu que la réponse à une dose unique de vaccin bivalent produisait une séroprotection de 100% contre le PVH-16 et le PVH-18 pendant une période allant jusqu'à 4 ans dans la cohorte étudiée.⁴² En revanche, une autre étude a indiqué qu'après 5 années de suivi, les femmes ayant reçu une dose unique de vaccin quadrivalent présentaient une incidence cumulée plus importante (4,3%) d'anomalies de cytologie de haut grade, de CIN, d'adénocarcinomes in situ et de cancers invasifs du col que les femmes ayant reçu 2 doses (3,0% ($p=0,04$)).⁴³

⁴⁰ Giannini SL et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*, 2006;24(33-34):5937–5949.

⁴¹ Dauner JG et al. Characterization of the HPV-specific memory B cell and systemic antibody responses in women receiving an unadjuvanted HPV16 L1 VLP vaccine. *Vaccine*, 2010;28(33):5407–5413.

⁴² Safaeian M et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica vaccine trial. *Cancer Prev Res*, 2013; 6:1242–1250.

⁴³ Zeybek B, Rodriguez A. Comparison of long term impact and clinical outcomes of reduced dose vs standard dose quadrivalent human papillomavirus vaccine in the United States: a database study. Paper presented at: 48th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology; 12–15 March 2017; National Harbor, MD. Available at https://www.mdlinx.com/psychiatry/conference-abstract.cfm/60950/?conf_id=239030&searchstring=&coverage_day=0&nonus=0&page=1, accessed May 2017.

⁴⁰ Giannini SL et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*, 2006;24(33-34):5937–5949.

⁴¹ Dauner JG et al. Characterization of the HPV-specific memory B cell and systemic antibody responses in women receiving an unadjuvanted HPV16 L1 VLP vaccine. *Vaccine*, 2010;28(33):5407–5413.

⁴² Safaeian M et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica vaccine trial. *Cancer Prev Res*, 2013; 6:1242–1250.

⁴³ Zeybek B, Rodriguez A. Comparison of long term impact and clinical outcomes of reduced dose vs standard dose quadrivalent human papillomavirus vaccine in the United States: a database study. Paper presented at: 48th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology; 12–15 March 2017; National Harbor, MD. Available at https://www.mdlinx.com/psychiatry/conference-abstract.cfm/60950/?conf_id=239030&searchstring=&coverage_day=0&nonus=0&page=1, accessed May 2017.

Break-through cases in vaccinated individuals have not yet been unequivocally identified in clinical studies, precluding the identification of a minimal antibody threshold level that would correlate with protection against CIN 2 or 3, or against persistent infection. Thus no specific immune correlate is yet available. The specific assays that have been developed to evaluate the immune response include: VLP-based enzyme immunoassay, competitive immunoassay with labelled neutralizing monoclonal antibodies, and in vitro neutralization. Different serologic assays were used for the bivalent and quadrivalent vaccine trials and the results cannot be directly compared. Further information can be found in the *Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines and in the WHO human papillomavirus laboratory manual*.^{44, 45}

HPV vaccines were licensed on the basis of the demonstration of their clinical efficacy in young adult women and, for the quadrivalent and nonavalent vaccines, also in young adult men. The age extension for pre-adolescent and adolescent girls and boys for all 3 vaccines, in whom efficacy trials would not be feasible (due to ethical considerations and follow-up time from infection to development of detectable lesions), was granted because studies demonstrated that antibody responses in adolescent girls were not inferior to those elicited in women (immunological bridging).

(i) Three-dose schedules

All 3 HPV vaccines were originally licensed and marketed using a 3-dose vaccination schedule. However, a 2-dose schedule was subsequently approved for all 3 vaccines, based on immunogenicity data. Approval of the 2-dose indication was based on demonstration of non-inferiority of the immune response when compared to young adult women in whom efficacy has been proven.

After a 3-dose schedule, the bivalent, quadrivalent and nonavalent vaccines are highly immunogenic with the highest immune responses observed in girls aged 9–15 years.^{46, 47} Antibody titres remain high for at least 10 years for the bivalent vaccine with 100% seropositivity,^{48, 49} for at least 9.9 years for the quadrivalent

Aucun cas d'échec vaccinal n'a encore été identifié de manière catégorique parmi les sujets vaccinés dans le cadre des études cliniques, ce qui empêche toute détermination d'un titre seuil minimal d'anticorps pouvant être corrélé à l'obtention d'une protection contre les CIN de grade 2 ou 3 ou contre les infections persistantes. On ne dispose donc encore d'aucun corrélat immunitaire spécifique. Les épreuves spécifiques mises au point pour évaluer la réponse immunitaire comprennent: un test immunoenzymatique fondé sur les particules pseudovirales, une épreuve immunologique de compétition avec des anticorps monoclonaux neutralisants marqués et une neutralisation in vitro. Des épreuves sérologiques différentes ont été employées dans les essais sur les vaccins bivalent et quadrivalent et leurs résultats ne se prêtent pas à une comparaison directe. Des informations complémentaires sont fournies dans les documents *Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines et Human papillomavirus laboratory manual* de l'OMS.^{44, 45}

Les vaccins anti-PVH ont été homologués sur la base de leur efficacité clinique démontrée chez les jeunes femmes adultes et, pour les vaccins quadrivalent et nonavalent, chez les jeunes hommes adultes également. L'extension de l'âge cible des 3 vaccins aux filles et aux garçons préadolescents et adolescents, chez lesquels les essais d'efficacité ne seraient pas réalisables (en raison de considérations éthiques et de la durée de suivi nécessaire, depuis l'infection jusqu'à l'apparition de lésions décelables), a été autorisée parce que des études ont démontré que les réponses en anticorps des adolescentes n'étaient pas inférieures à celles induites chez les femmes (études d'extrapolation ou de «bridging» immunologique).

i) Schémas à 3 doses

Les 3 vaccins ont tous été initialement homologués et commercialisés pour un schéma de vaccination à 3 doses. Par la suite, le schéma à 2 doses a toutefois été approuvé pour les 3 vaccins, sur la base des données d'immunogénicité. L'indication de la vaccination à 2 doses a été approuvée suite à la démonstration de la non-infériorité de la réponse immunitaire par rapport à celle des jeunes femmes adultes chez lesquelles l'efficacité était attestée.

Après avoir été administrés selon un schéma à 3 doses, les vaccins bivalent, quadrivalent et nonavalent sont hautement immunogènes, les réponses immunitaires les plus fortes étant observées chez les filles âgées de 9 à 15 ans.^{46, 47} Les titres d'anticorps restent élevés pendant au moins 10 ans pour le vaccin bivalent, avec une séropositivité de 100%,^{48, 49} pendant au moins

⁴⁴ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. Available at http://www.who.int/entity/biologicals/areas/vaccines/Annex_4_Recommendations_recombinant_human_papillomavirus_virus-like_particle_vaccines.pdf?ua=1, accessed February 2017.

⁴⁵ WHO Human papillomavirus laboratory manual. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70505/1/WHO_IVB_10.12_eng.pdf, accessed March 2017.

⁴⁶ Schiller JT et al. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*, 2012;30 Suppl 5:F123-38.

⁴⁷ Van Damme P et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics*. 2015;136(1):e28–39.

⁴⁸ Naud PS et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Aug; 10(8): 2147–2162.

⁴⁹ Schwarz TF et al. 10-Year Follow-Up On Immunogenicity And Safety Of The Human Papillomavirus (HPV)-16/18 As04-Adjuvanted Vaccine Administered To 10–14-Year-Old Girls. Abstract at WSPID 2015, Rio de Janeiro, Brazil. Available at <http://wspid.kenes.com/Documents/WSPID%20All%20Abstracts.pdf>, accessed April 2017.

⁴⁴ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. Disponible sur http://www.who.int/entity/biologicals/areas/vaccines/Annex_4_Recommendations_recombinant_human_papillomavirus_virus-like_particle_vaccines.pdf?ua=1, consulté en février 2017.

⁴⁵ WHO Human papillomavirus laboratory manual. Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70505/1/WHO_IVB_10.12_eng.pdf, consulté en mars 2017.

⁴⁶ Schiller JT et al. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*, 2012;30 Suppl 5:F123-38.

⁴⁷ Van Damme P et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics*. 2015;136(1):e28–39.

⁴⁸ Naud PS et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Aug; 10(8): 2147–2162.

⁴⁹ Schwarz TF et al. 10-Year Follow-Up On Immunogenicity And Safety Of The Human Papillomavirus (HPV)-16/18 As04-Adjuvanted Vaccine Administered To 10–14-Year-Old Girls. Abstract at WSPID 2015, Rio de Janeiro, Brésil. Disponible sur <http://wspid.kenes.com/Documents/WSPID%20All%20Abstracts.pdf>, consulté en avril 2017.

vaccine,^{5,50} and for at least 5 years for the nonavalent vaccine.⁵¹

The quadrivalent vaccine has been evaluated in 3 Phase II/III studies. Within the long term follow-up study, seropositivity rates for the total IgG Luminex immunoassay were 97.6%, 96.3%, 100% and 91.4% for the anti-HPV types 6, 11, 16 and 18.⁵⁰ High efficacy against high grade cervical, vulvar and vaginal lesions (98.2% 95% CI: 93.3–99.8) for CIN2+, and (100% 95% CI: 82.6–100) for vulvar intraepithelial neoplasia grade 2+ and vaginal intra-epithelial neoplasia grade 2+ due to the HPV types in the vaccine were reported in these pre-licensure trials in vaccine recipients not already infected with HPV.⁵² Clinical efficacy against infection and cervical, vaginal and vulvar lesions of any grade has been demonstrated with the quadrivalent vaccine.⁵³

Efficacy of the bivalent vaccine has been evaluated in 2 Phase III studies.^{54,55} In both studies high efficacy was observed against infection and cervical lesions associated with HPV-16 and HPV-18 in women not already infected with HPV (HPV-naïve).^{54,55} In one study efficacy irrespective of HPV type was 64.9% (95% CI: 52.7–74.2) against CIN2+ and 93.2% (95% CI: 78.9–98.7) against CIN3+ in HPV-naïve women.⁵⁴ In the other study, efficacy against CIN2+ irrespective of type was 80.8% (95% CI: 52.6–93.5) in HPV-naïve women.⁵⁶

The immunogenicity of the bivalent and quadrivalent vaccines was compared in a head-to-head trial. Neutralizing antibodies against HPV-16 and HPV-18 were 3.7 and 7.3-fold higher, respectively, for the bivalent compared to the quadrivalent vaccine in women aged 18–26 years at month 7 after initiation of the vaccination course.⁵⁷ After 60 months of follow-up, geometric

9,9 ans pour le vaccin quadrivalent,^{5,50} et pendant au moins 5 ans pour le vaccin nonavalent.⁵¹

Le vaccin quadrivalent a été évalué dans le cadre de 3 études de phase II/III. Dans l'étude de suivi à long terme, les taux de séropositivité obtenus pour les IgG totaux avec l'épreuve immunologique Luminex étaient de 97,6%, 96,3%, 100% et 91,4% pour les anticorps dirigés contre les PVH de types 6, 11, 16 et 18, respectivement.⁵⁰ Dans le cadre de ces essais pré-homologation, une haute efficacité vaccinale a été signalée contre les lésions cervicales, vulvaires et vaginales de haut grade (98,2%, IC à 95%: 93,3-99,8) de type CIN 2+, ainsi que contre les néoplasies intraépithéliales vulvaires et vaginales de grade 2+ dues aux types de VPH contenus dans le vaccin (100%, IC à 95%: 82,6-100) chez les personnes vaccinées ne présentant pas d'infection à PVH préalable.⁵² L'efficacité clinique du vaccin quadrivalent contre les infections et les lésions cervicales, vaginales et vulvaires de grade quelconque a été démontrée.⁵³

L'efficacité du vaccin bivalent a été évaluée dans le cadre de 2 études de phase III.^{54,55} Dans ces 2 études, une haute efficacité a été constatée contre les infections et les lésions cervicales associées au PVH-16 et au PVH-18 chez les femmes ne présentant pas d'infection à PVH préalable (naïves aux PVH).^{54,55} Dans l'une des études, l'efficacité chez les femmes naïves aux PVH était de 64,9% (IC à 95%: 52,7-74,2) contre les CIN 2+ et de 93,2% (IC à 95%: 78,9-98,7) contre les CIN 3+, indépendamment du type de PVH.⁵⁴ Dans l'autre étude, l'efficacité contre les CIN 2+, indépendamment du type de PVH, s'élevait à 80,8% (IC à 95%: 52,6-93,5) chez les femmes naïves aux PVH.⁵⁶

L'immunogénicité des vaccins bivalent et quadrivalent a été comparée dans le cadre d'une étude comparative directe. Au 7^e mois après le début de la série de vaccinations, le vaccin bivalent donnait des titres d'anticorps neutralisants contre le PVH-16 et le PVH-18 supérieurs, d'un facteur 3,7 et 7,3 respectivement, à ceux du vaccin quadrivalent chez les femmes âgées de 18 à 26 ans.⁵⁷ Après 60 mois de suivi, les titres moyens géomé-

⁵⁰ Nygard M et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), -11, -16, and -18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunology* 2015;22(8):943–948.

⁵¹ Joura EA. Introduction of Immune Memory Following Administration of the 9-valent HPV vaccine. European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) Salzburg, Austria. 15–18 June 2016. Presentation OC 06-02. Available at: <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>, accessed April 2017.

⁵² Kjar SK et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2009; 2:868–878.

⁵³ Garland SM et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15; 63(4): 519–527.

⁵⁴ 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: 89–99.

⁵⁵ 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) 5087–5097.

⁵⁶ Lang Kuhs KA et al. Effect of different human papillomavirus serological and DNA criteria on vaccine efficacy estimates. *Am. J Epidemiol* 2014; 180, (6) 599–607.

⁵⁷ Einstein MH et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix TM and Gardasil R human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines* 2009;5(10):705–719.

⁵⁰ Nygard M et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), -11, -16, and -18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunology* 2015;22(8):943–948.

⁵¹ Joura EA. Introduction of Immune Memory Following Administration of the 9-valent HPV vaccine. European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) Salzburg, Austria. 15–18 June 2016. Presentation OC 06-02. Disponible sur <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>, consulté en avril 2017.

⁵² Kjar SK et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2009; 2:868–878.

⁵³ Garland SM et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15; 63(4): 519–527.

⁵⁴ 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: 89–99.

⁵⁵ 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) 5087–5097.

⁵⁶ Lang Kuhs KA et al. Effect of different human papillomavirus serological and DNA criteria on vaccine efficacy estimates. *Am. J Epidemiol* 2014; 180, (6) 599–607.

⁵⁷ Einstein MH et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix TM and Gardasil R human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines* 2009;5(10):705–719.

mean titres (GMTs) were consistently higher in those receiving the bivalent vaccine across all age strata (18–45 years): 2.3–7.8-fold higher for HPV-16 and 7.8–12.1-fold higher for HPV-18.⁵⁸ However, the clinical relevance of these findings is unclear as no correlate of protection has been defined.

Two randomized controlled trials compared 3 doses of nonavalent vaccine to 3 doses of quadrivalent vaccine in women aged 16–26 years⁵⁹ and in girls aged 9–15 years.⁶⁰ In girls aged 9–15 years, there was no significant difference and non-inferiority in GMTs for HPV types included in both vaccines (types 6, 11, 16, and 18) at 7 months. The nonavalent HPV vaccine resulted in substantially higher GMTs for types not included in the quadrivalent vaccine (types 31, 33, 45, 52, and 58) than the quadrivalent HPV vaccine. A seroconversion rate of 100% to HPV types 6, 11, 16, and 18 at 7 months was observed in both vaccine groups. In females aged 16–26-years, there was no significant difference and non-inferiority in GMTs for HPV-6 and HPV-16 at 7 months and 24 months between the nonavalent and quadrivalent HPV vaccines. The quadrivalent vaccine resulted in higher GMTs for HPV-11 but the nonavalent vaccine was non-inferior, while the nonavalent vaccine resulted in higher GMTs for HPV-18. The nonavalent vaccine also resulted in substantially higher GMTs for HPV types 31, 33, 45, 52, and 58 than the quadrivalent vaccine at 7 and 24 months. The rates of seroconversion were not significantly different between vaccines for HPV types 6, 11, 16 and 18 at 7 months and 24 months, except for HPV-18 at 24 months, which favoured the nonavalent vaccine. The nonavalent vaccine resulted in higher seropositivity to HPV types 31, 33, 45, 52, and 58 at 7 months and 24 months. With respect to immunogenicity related to HPV types 6, 11, 16, and 18, there was no significant difference between the nonavalent and quadrivalent HPV vaccines. However, with regard to clinical outcomes related to HPV types 31, 33, 45, 52, and 58, the nonavalent vaccine showed high efficacy against persistent infection at 6 and 12 months, CIN1, CIN 2 and CIN 2+ compared with the quadrivalent vaccine.^{59, 61}

triques obtenus avec le vaccin bivalent demeuraient systématiquement plus élevés – d'un facteur de 2,3-7,8 pour le PVH-16 et d'un facteur de 7,8-12,1 pour le PVH-18 – pour l'ensemble des tranches d'âge (18-45 ans).⁵⁸ Néanmoins, la pertinence clinique de ces résultats n'est pas évidente car aucun corrélat de protection n'a été défini.

Deux essais contrôlés randomisés ont permis de comparer l'administration de 3 doses de vaccin nonavalent avec 3 doses de vaccin quadrivalent chez les femmes âgées de 16 à 26 ans⁵⁹ et les filles âgées de 9 à 15 ans.⁶⁰ Chez les filles de 9 à 15 ans, on n'a relevé aucune différence et aucune non-infériorité notables des titres moyens géométriques pour les types de PVH contenus dans les 2 vaccins (6, 11, 16 et 18) à 7 mois. Le vaccin anti-PVH nonavalent avait induit des titres moyens géométriques considérablement plus élevés que le vaccin quadrivalent contre les types de PVH non contenus dans le vaccin quadrivalent (31, 33, 45, 52 et 58). Un taux de séroconversion de 100% contre les types 6, 11, 16 et 18 était observé à 7 mois pour les 2 vaccins. Chez les femmes de 16 à 26 ans, aucune différence et aucune non-infériorité notables des titres moyens géométriques obtenus à 7 mois et à 24 mois contre le PVH-6 et le PVH-16 n'a été relevée entre les vaccins anti-PVH nonavalent et quadrivalent. Le vaccin quadrivalent avait induit des titres moyens géométriques supérieurs contre le PVH-11, mais sans infériorité du vaccin nonavalent, tandis que le vaccin nonavalent donnait des titres moyens géométriques plus élevés contre le PVH-18. Le vaccin nonavalent avait également induit des titres moyens géométriques considérablement plus élevés que le vaccin quadrivalent contre les PVH de types 31, 33, 45, 52 et 58 à 7 mois et à 24 mois. Les taux de séroconversion des vaccins ne présentaient pas de différence significative contre les PVH de types 6, 11, 16 et 18 à 7 mois et à 24 mois, à l'exception du PVH-18 à 24 mois, pour lequel le vaccin nonavalent donnait de meilleurs résultats. Le vaccin nonavalent induisait une plus grande séropositivité aux types 31, 33, 45, 52 et 58 à 7 mois et à 24 mois. Aucune différence notable de l'immunogénicité relative aux PVH de types 6, 11, 16 et 18 n'a été observée entre les vaccins anti-PVH nonavalent et quadrivalent. Toutefois, en ce qui concerne les issues cliniques associées aux PVH de types 31, 33, 45, 52 et 58, le vaccin nonavalent manifestait une plus grande efficacité que le vaccin quadrivalent contre les infections persistantes à 6 mois et 12 mois, ainsi que contre les CIN 1, CIN 2 et CIN 2+.^{59, 61}

⁵⁸ Einstein M. 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 Dec; 10(12): 3435–3445.

⁵⁹ Jaura EA et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *NEJM* 2015;372(8):711–723.

⁶⁰ Vesikari T et al. A randomized, double-blind, phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil® in 9–15-year-old girls. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:992–998.

⁶¹ Randomized controlled trials of human papillomavirus vaccines: Systematic reviews prepared by Cochrane Response, London, UK. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/04_Clinical_trials_of_HPV_vaccines.pdf?ua=1, accessed February 2017.

⁵⁸ Einstein M. 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 Dec; 10(12): 3435–3445.

⁵⁹ Jaura EA et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *NEJM* 2015;372(8):711–723.

⁶⁰ Vesikari T et al. A randomized, double-blind, phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil® in 9–15-year-old girls. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:992–998.

⁶¹ Randomized controlled trials of human papillomavirus vaccines: systematic reviews prepared by Cochrane Response, London, UK. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/04_Clinical_trials_of_HPV_vaccines.pdf?ua=1, consulté en février 2017.

(ii) Two- dose schedules⁶²

Results of a systematic review^{63, 61} indicate that immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in girls aged 9–14 years are non-inferior to 3 doses in women aged 15–24 years.⁶⁴

In 4 randomized studies (1 of quadrivalent, 2 of bivalent, and 1 of nonavalent vaccine)^{65, 66, 67, 68} and 2 non-randomized trials^{69, 70} (of quadrivalent and bivalent vaccines), immunogenicity outcomes were compared using a 2-dose schedule (0, 6 months, and some with a 0, 12 months arm) in girls aged 9–14 years and a 3-dose schedule (0, 1 or 2, 6 months) in young women aged 15–26 years. In the randomized studies, 2 doses in girls were non-inferior to, or resulted in higher GMTs, than 3 doses in young women, for all 9 HPV types measured except HPV-45 (non-inferiority inconclusive). For seroconversion at 7 months, there was no significant difference between groups for all 9 HPV types measured. In the 2 non-randomized studies, with 2 doses GMTs were non-inferior for HPV-11 and HPV-18, but inconclusive for HPV-6 and HPV-16; seroconversion was not reported.⁶¹

A recent study compared immunogenicity of the nonavalent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in young women.⁷¹ At 4 weeks after the last dose, HPV antibody responses in girls and boys aged 9–14 years given 2 doses separated by 6 or 12 months were non-inferior to HPV antibody

i) Schémas à 2 doses⁶²

Les résultats d'une revue systématique^{63, 61} indiquent que l'immunogénéité de 2 doses de vaccin anti-PVH chez les filles de 9 à 14 ans n'est pas inférieure à celle de 3 doses administrées aux femmes de 15 à 24 ans.⁶⁴

Dans le cadre de 4 études randomisées (1 sur le vaccin quadrivalent, 2 sur le vaccin bivalent et 1 sur le vaccin nonavalent)^{65, 66, 67, 68} et de 2 essais non randomisés^{69, 70} (sur les vaccins quadrivalent et bivalent), on a comparé les résultats d'immunogénéité d'un schéma à 2 doses (à 0 et 6 mois, et pour certains bras d'étude à 0 et 12 mois) chez les filles de 9 à 14 ans par rapport à un schéma à 3 doses (à 0 mois, 1 ou 2 mois, et 6 mois) chez les jeunes femmes de 15 à 26 ans. Dans les études randomisées, le schéma à 2 doses chez les filles donnait des titres moyens géométriques non inférieurs, voire supérieurs, à ceux du schéma à 3 doses chez les jeunes femmes, pour les 9 types de PVH mesurés à l'exception du PVH-45 (non infériorité non concluante). Concernant la séroconversion à 7 mois, aucune différence notable n'a été observée entre les groupes pour les 9 types de PVH mesurés. Dans les 2 études non randomisées, les titres moyens géométriques obtenus avec le schéma à 2 doses étaient non inférieurs pour le PVH-11 et le PVH-18, mais non concluants pour le PVH-6 et le PVH-16; les données de séroconversion n'étaient pas disponibles.⁶¹

Une étude récente a comparé l'immunogénéité du vaccin anti-PVH nonavalent selon qu'il était administré selon un schéma à 2 doses chez les filles et les garçons ou selon un schéma à 3 doses chez les jeunes femmes.⁷¹ Quatre semaines après l'administration de la dernière dose, les réponses en anticorps anti-PVH des filles et des garçons de 9 à 14 ans ayant reçu 2 doses

⁶² Of note, the vaccines are not licensed in a 2-dose schedule in all countries.

⁶³ D'Addario M et al. HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). In: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules: Background paper for SAGE discussions. Geneva: World Health Organization 2014: Annex 1 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPV_Evidence_based_recommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf?ua=1, accessed July 2014).

⁶⁴ Grading of scientific evidence – table II: Immunogenicity of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_immunogenicity_2vs3_immunocompetent.pdf, accessed February 2017.

⁶⁵ Dobson SRM 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(17):1793–1802.

⁶⁶ 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. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(1):20–29.

⁶⁷ A phase III study of a 2-dose regimen of a multivalent human papillomavirus (HPV) vaccine (V503), administered to 9 to 14 year-olds and compared to young women, 16 to 26 years old (V503-010). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984697>, accessed September 2016.

⁶⁸ Puthanakit T et al. Randomized Open Trial Comparing 2-Dose Regimens of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Girls Aged 9–14 Years Versus a 3-Dose Regimen in Women Aged 15–25 Years. *J Infect Dis.* 2016 Aug 15;214(4):525–536.

⁶⁹ Lazzano-Ponce E et al. Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose versus a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine* 2014;32:725–732.

⁷⁰ Hernandez-Avila M et al. Evaluation of the immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine using two versus three doses at month 21: an epidemiological surveillance mechanism for alternate vaccination schemes. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(1)30–38.

⁷¹ Iversen OE et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA.* 2016 Dec 13;316(22):2411–2421.

⁶² Il convient de noter que tous les pays n'ont pas homologué l'utilisation d'un schéma à 2 doses pour ce vaccin.

⁶³ D'Addario M et al. HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). In: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules: Background paper for SAGE discussions. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2014: Annex 1 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPV_Evidence_based_recommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf?ua=1).

⁶⁴ Cotation des preuves scientifiques – tableau II : Immunogenicity of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_immunogenicity_2vs3_immunocompetent.pdf, consulté en février 2017.

⁶⁵ Dobson SRM 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(17):1793–1802.

⁶⁶ 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. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(1):20–29.

⁶⁷ A phase III study of a 2-dose regimen of a multivalent human papillomavirus (HPV) vaccine (V503), administered to 9 to 14 year-olds and compared to young women, 16 to 26 years old (V503-010). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984697>, accessed September 2016.

⁶⁸ Puthanakit T et al. Randomized Open Trial Comparing 2-Dose Regimens of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Girls Aged 9–14 Years Versus a 3-Dose Regimen in Women Aged 15–25 Years. *J Infect Dis.* 2016 Aug 15;214(4):525–536.

⁶⁹ Lazzano-Ponce E et al. Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose versus a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine* 2014;32:725–732.

⁷⁰ Hernandez-Avila M et al. Evaluation of the immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine using two versus three doses at month 21: an epidemiological surveillance mechanism for alternate vaccination schemes. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(1)30–38.

⁷¹ Iversen OE et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA.* 2016 Dec 13;316(22):2411–2421.

responses in adolescent girls and young women given 3 doses ($P < .001$ for each HPV type).

Four studies found high vaccine effectiveness following a single dose of bivalent or quadrivalent vaccine.^{72, 73, 74, 75} However, the interpretation of trials that included women with incomplete vaccination schedules is limited by several factors including that women were not randomized by number of doses, the sample size, and the low number of incident or persistent infections.

Current evidence suggests that the 3 licensed HPV vaccines have relatively similar effectiveness in preventing cervical cancer.⁴

Regarding the impact of vaccination programmes at the population level, there is evidence of a reduction in high-grade cervical abnormalities among young women,^{76, 77, 78} and that vaccination significantly reduces the prevalence of high-risk HPV types among young women.⁷⁹

HPV vaccination programmes are also effective in reducing the incidence of anogenital warts. The quadrivalent vaccine, which includes HPV-6 and HPV-11, the HPV types that most commonly cause anogenital warts, provides high-level protection against anogenital warts in men and women and anogenital precancerous lesions in susceptible men aged 16–26 years; introduction of this vaccine was followed by a rapid decline in the prevalence of genital warts.⁵³ In seronegative vaccinees, high seroconversion rates and high levels of anti-HPV antibodies against HPV-6 and HPV-11 VLPs were observed in females aged 9–45 years and in males aged 9–26 years.⁸⁰ Vaccine efficacy studies showed that among HPV-naïve individuals the quadrivalent HPV vaccine confers almost 100% protection against anogenital warts associated with HPV-6 and HPV-11, with efficacy of about 83% for all anogenital warts.⁸¹ When vaccinating young women regardless of their prior HPV exposure (having a maximum of 4 lifetime sexual partners

espacées de 6 ou 12 mois étaient non inférieures à celles des filles adolescentes et des jeunes femmes qui avaient reçu 3 doses ($p < 0,001$ pour chaque type de PVH).

Quatre études ont mis en évidence une forte efficacité vaccinale après l'administration d'une dose unique de vaccin bivalent ou quadrivalent.^{72, 73, 74, 75} Cependant, dans les essais qui incluent des femmes n'ayant pas reçu la série complète de vaccinations, l'interprétation des résultats est limitée par plusieurs facteurs, notamment la non-randomisation des femmes selon le nombre de doses, la taille de l'échantillon et le faible nombre d'infections incidentes ou persistantes.

Les données actuelles semblent indiquer que les 3 vaccins homologués possèdent une efficacité plus ou moins comparable pour la prévention du cancer du col de l'utérus.⁴

S'agissant de l'impact des programmes de vaccination au niveau de la population, les données semblent indiquer une baisse des anomalies du col chez les jeunes femmes^{76, 77, 78} et une réduction sensible, grâce à la vaccination, de la prévalence des infections par les types à haut risque de PVH chez les jeunes femmes.⁷⁹

Les programmes de vaccination anti-PVH permettent également une réduction de l'incidence des condylomes anogénitaux. Le vaccin quadrivalent, qui contient les types PVH-6 et PVH-11, principaux responsables des condylomes anogénitaux, confère un haut niveau de protection contre les condylomes anogénitaux chez l'homme et chez la femme, ainsi que les lésions précancéreuses de la zone anogénitale chez les hommes sensibles de 16 à 26 ans; l'introduction de ce vaccin a été suivie d'un déclin rapide de la prévalence des condylomes génitaux.⁵³ Parmi les personnes vaccinées séronégatives, on a observé des taux élevés de séroconversion et des titres élevés d'anticorps dirigés contre les particules pseudovirales du PVH-6 et du PVH-11 chez les sujets féminins de 9 à 45 ans et les sujets masculins de 9 à 26 ans.⁸⁰ Des études d'efficacité vaccinale ont montré que chez les sujets naïfs aux PVH, le vaccin anti-PVH quadrivalent confère une protection de près de 100% contre les condylomes anogénitaux associés au PVH-6 et au PVH-11, avec une efficacité d'environ 83% contre l'ensemble des condylomes anogénitaux.⁸¹ Chez les jeunes femmes qui sont vaccinées indé-

⁷² Kreimer AR et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:1444–1451.

⁷³ Basu P et al. Less than 3 doses of the HPV vaccine – Review of efficacy against virological and disease end points. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12:1394-1402.

⁷⁴ Sankaranarayanan R et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 67–77.

⁷⁵ Markowitz LM et al. High effectiveness after vaccine type prevalence after 1, 2 and 3 doses of quadrivalent HPV vaccine, United States. *HPV* 2017, 2 March 2017.

⁷⁶ Gertig DM et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*, 2013;11:227.

⁷⁷ Powell SE et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine*, 2012;31:109–113.

⁷⁸ Cuschieri K. The massive decline of clinically relevant high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection in Scotland. 6-4-2017. Abstract at Microbiology Society Annual Conference 2017, Edinburgh, UK. Available at <https://www.microbiologysociety.org/event/annual-conference-2017.html>, accessed April 2017.

⁷⁹ Tabrizi SN et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*, 2014; 14:958–966.

⁸⁰ McCormack PL. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®): A Review of Its Use in the Prevention of Premalignant Anogenital Lesions, Cervical and Anal Cancers, and Genital Warts. *Drugs*, 2014;74(11):1253–1283.

⁸¹ Muñoz N et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Nat Cancer Inst*, 2010;102(5):325–339.

⁷² Kreimer AR et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:1444–1451.

⁷³ Basu P et al. Less than 3 doses of the HPV vaccine – Review of efficacy against virological and disease end points. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12:1394-1402.

⁷⁴ Sankaranarayanan R et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 67–77.

⁷⁵ Markowitz LM et al. High effectiveness after vaccine type prevalence after 1, 2 and 3 doses of quadrivalent HPV vaccine, United States. *HPV* 2017, 2 March 2017.

⁷⁶ Gertig DM et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*, 2013;11:227.

⁷⁷ Powell SE et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine*, 2012;31:109–113.

⁷⁸ Cuschieri K. The massive decline of clinically relevant high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection in Scotland. 6-4-2017. Abstract at Microbiology Society Annual Conference 2017, Edinburgh, UK. Disponible sur <https://www.microbiologysociety.org/event/annual-conference-2017.html>, consulté en avril 2017.

⁷⁹ Tabrizi SN et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*, 2014; 14:958–966.

⁸⁰ McCormack PL. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®): A Review of Its Use in the Prevention of Premalignant Anogenital Lesions, Cervical and Anal Cancers, and Genital Warts. *Drugs*, 2014;74(11):1253–1283.

⁸¹ Muñoz N et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Nat Cancer Inst*, 2010;102(5):325–339.

and no history of abnormal cervical smears), efficacy against all anogenital warts was 62%.⁸² In a number of countries substantial decreases in cases of genital warts have occurred following the introduction of a national HPV vaccination programme using quadrivalent vaccine, with reductions observed in unvaccinated young men in settings with female-only programmes indicating herd protection.^{83, 84, 85, 86} In one study there was no statistical difference between the incidence of HPV types 6 and 11-related genital warts in the nonavalent vaccine and the quadrivalent vaccine cohorts.⁵⁹ There is also some, though conflicting, evidence that the bivalent vaccine may provide some level of cross-protection against anogenital warts, although with lower efficacy than the direct protection conferred by quadrivalent vaccine.^{87, 88, 89, 90}

There is conflicting evidence on whether HPV vaccines are efficacious in preventing vaccine type HPV-associated anogenital pre-cancer in women who had evidence of prior HPV exposure to the same vaccine type.^{91, 92}

Evidence suggests that vaccination of males with quadrivalent HPV vaccine induces HPV antibody levels in the oral cavity and that they correlate with circulating levels.⁹³ A study of the bivalent vaccine reported an estimated vaccine effectiveness of 93.3% against oral HPV-16 and HPV-18 infection approximately 4 years after first vaccination.⁹⁴

pendamment de leur exposition antérieure aux PVH (avec un maximum de 4 partenaires sexuels au cours de la vie et sans antécédent de frottis cervical anormal), l'efficacité contre l'ensemble des condylomes anogénitaux se chiffre à 62%.⁸² De nombreux pays ont enregistré une baisse substantielle du nombre de cas de condylomes génitaux suite à l'introduction d'un programme national de vaccination anti-PVH par le vaccin quadrivalent, des réductions étant également observées chez les jeunes hommes non vaccinés dans des pays où les programmes ciblent uniquement les femmes, ce qui témoigne d'un effet de protection collective.^{83, 84, 85, 86} Dans une étude, aucune différence statistique de l'incidence des condylomes génitaux liés aux PVH de types 6 et 11 n'a été relevée entre les cohortes ayant reçu le vaccin nonavalant et le vaccin quadrivalent.⁵⁹ Certains éléments, bien que contradictoires, semblent indiquer que le vaccin bivalent fournit un certain degré de protection croisée contre les condylomes anogénitaux, mais avec une moindre efficacité que la protection directe conférée par le vaccin quadrivalent.^{87, 88, 89, 90}

On a obtenu des données contradictoires concernant l'efficacité des vaccins anti-PVH dans la prévention des lésions anogénitales précancéreuses liées aux PVH contenus dans le vaccin chez les femmes qui avaient préalablement été exposées à ces mêmes PVH.^{91, 92}

D'après les données disponibles, la vaccination des sujets de sexe masculin par le vaccin anti-PVH quadrivalent induit des taux d'anticorps anti-PVH dans la cavité buccale qui sont en corrélation avec les taux d'anticorps circulants.⁹³ Dans une étude sur le vaccin bivalent, l'efficacité vaccinale contre l'infection de la cavité buccale par le PVH-16 et le PVH-18 a été estimée à 93,3% environ 4 ans après la première vaccination.⁹⁴

⁸² Grading of scientific evidence – table IV. Protection against anogenital warts conferred by HPV vaccination in immunocompetent girls. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_protection_warts_immunocompetent.pdf.

⁸³ Bollerup S et al. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. *Sex Transm Dis* 2016;43:238e42.

⁸⁴ Ali H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*, 2013;346:f2032.

⁸⁵ Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928e43.

⁸⁶ Giuliano AR et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401e11.

⁸⁷ Howell-Jones R et al. Declining Genital Warts in Young Women in England Associated With HPV 16/18 Vaccination: An Ecological Study. *J Infect Dis* 2013;208:1397–1403.

⁸⁸ Blomberg M et al. Strongly Decreased Risk of Genital Warts After Vaccination Against Human Papillomavirus: Nationwide Follow-up of Vaccinated and Unvaccinated Girls in Denmark. *Clin Infect Dis*, 2013; 57 (7): 929–934.

⁸⁹ Szarewski A et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation. *The Journal of Infectious Diseases* 2013;208:1391–1396.

⁹⁰ Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation.

⁹¹ Miltz A et al. Systematic review and meta-analysis of I1-VLP-based Human Papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. *Plos One*, 2014;9; 3:e90348.

⁹² Lehtinen M et al. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. *Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. Nature Reviews Clinical Oncology*.2013. 10, 400–410.

⁹³ Pinto LA et al. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Induces HPV-Specific Antibodies in the Oral Cavity: Results From the Mid-Adult Male Vaccine Trial. *J Infect Dis*. 2016 Oct 15;214(8):1276–83.

⁹⁴ Herrero R, Quint W, Hildesheim A et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*. 2013;8:e68329.

⁸² Cotation des preuves scientifiques – tableau IV : Protection against anogenital warts conferred by HPV vaccination in immunocompetent girls. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_protection_warts_immunocompetent.pdf, consulté en mai 2017.

⁸³ Bollerup S et al. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. *Sex Transm Dis* 2016;43:238e42.

⁸⁴ Ali H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*, 2013;346:f2032.

⁸⁵ Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928e43.

⁸⁶ Giuliano AR et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401e11.

⁸⁷ Howell-Jones R et al. Declining Genital Warts in Young Women in England Associated With HPV 16/18 Vaccination: An Ecological Study. *J Infect Dis* 2013;208:1397–1403.

⁸⁸ Blomberg M et al. Strongly Decreased Risk of Genital Warts After Vaccination Against Human Papillomavirus: Nationwide Follow-up of Vaccinated and Unvaccinated Girls in Denmark. *Clin Infect Dis*, 2013; 57 (7): 929–934.

⁸⁹ Szarewski A et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation. *The Journal of Infectious Diseases* 2013;208:1391–1396.

⁹⁰ Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation.

⁹¹ Miltz A et al. Systematic review and meta-analysis of I1-VLP-based Human Papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. *Plos One*, 2014;9; 3:e90348.

⁹² Lehtinen M et al. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. *Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. Nature Reviews Clinical Oncology*.2013. 10, 400–410.

⁹³ Pinto LA et al. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Induces HPV-Specific Antibodies in the Oral Cavity: Results From the Mid-Adult Male Vaccine Trial. *J Infect Dis*. 2016 Oct 15;214(8):1276–83.

⁹⁴ Herrero R, Quint W, Hildesheim A et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*. 2013;8:e68329.

Vaccination of immunocompromised and/or HIV-infected individuals

Limited information is available about the immunogenicity of HPV vaccines in people who are immunocompromised and/or HIV-infected. Data on the use of HPV vaccines in a 3-dose schedule in HIV-infected females,^{95, 96} males,⁹⁷ and children (aged 7–12 years)⁹⁸ are reassuring in terms of safety.⁹⁹

Seroconversion against HPV types included in the vaccines, as well as non-vaccine types, was observed in HIV-infected children given HPV vaccines in a 3-dose schedule.^{98, 100} In HIV-infected women, 3 doses of the bivalent vaccine induced lower GMTs than in HIV-uninfected women; however, the rate of seroconversion was the same in both groups.¹⁰¹ The bivalent vaccine in a 3-dose schedule has similar immunogenicity to HPV-16 as the quadrivalent vaccine, but results in higher GMTs and higher rate of seroconversion to HPV-18 in HIV-infected adults.^{102, 103, 104}

No data are available on use of the 2-dose schedule for bivalent, quadrivalent or nonavalent vaccines in persons infected with HIV.

Cross-protection

In regard to cervical cancer prevention, all of the 3 licensed HPV vaccines provide high protection against HPV-16 and HPV-18, the HPV types which are associated with 71% of cervical cancer cases globally.

HPV vaccines provide some cross-protection against HPV types not included in the vaccines. Based on evidence from clinical trials and post-introduction impact evaluations, the bivalent and quadrivalent HPV vaccines provide some level of cross-protection against high-risk HPV types other than 16 and 18, in particular

Vaccination des individus immunodéprimés et/ou infectés par le VIH

On dispose d'informations limitées sur l'immunogénicité des vaccins anti-PVH chez les personnes immunodéprimées et/ou infectées par le VIH. En termes de sécurité vaccinale, les données disponibles concernant l'administration de ces vaccins selon un schéma à 3 doses chez les femmes,^{95, 96} les hommes⁹⁷ et les enfants (de 7 à 12 ans)⁹⁸ infectés par le VIH sont rassurantes.⁹⁹

Chez les enfants infectés par le VIH, on a observé que la vaccination selon un schéma à 3 doses conduisait à une séroconversion à la fois contre les types de PVH qui étaient inclus dans le vaccin et contre ceux qui ne l'étaient pas.^{98, 100} Chez les femmes infectées par le VIH, l'administration de 3 doses de vaccin bivalent induisait des titres moyens géométriques inférieurs à ceux obtenus chez les femmes non infectées par le VIH, mais le taux de séroconversion était identique dans les 2 groupes.¹⁰¹ Le vaccin bivalent administré dans le cadre d'un schéma à 3 doses a une immunogénicité comparable au vaccin quadrivalent contre le PVH-16, mais donne un taux de séroconversion et des titres moyens géométriques plus élevés contre le PVH-18 chez les adultes infectés par le VIH.^{102, 103, 104}

Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration selon un schéma à 2 doses des vaccins bivalent, quadrivalent et nonavalant chez des sujets infectés par le VIH.

Protection croisée

En termes de prévention contre le cancer du col de l'utérus, les 3 vaccins anti-PVH homologués confèrent tous une forte protection contre le PHV-16 et le PVH-18, qui sont associés à 71% des cas de cancer du col à l'échelle mondiale.

Une certaine protection croisée est offerte par les vaccins anti-PVH contre des types de PVH non contenus dans ces derniers. Les données provenant des essais cliniques et des études d'impact menées après l'introduction des vaccins indiquent que les vaccins anti-PVH bivalent et quadrivalent confèrent un certain degré de protection croisée contre des types à haut risque

⁹⁵ Kojic EM et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clin Infect Dis* 2014;59(1):127–135.

⁹⁶ Kahn JA et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV infected young women *Clin Infect Dis*, 2013;57(5):735–744.

⁹⁷ Wilkin T et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*, 2010;202:1246–1253.

⁹⁸ Levin MJ et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010; 55(2):197–204.

⁹⁹ Grading of scientific evidence – table V: Safety of HPV vaccination in HIV infected girls. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety_hiv.pdf, accessed February 2017.

¹⁰⁰ Weinberg A et al. Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. *2012;206:1309–1318.*

¹⁰¹ Denny L et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomized placebo-controlled study. *Vaccine*, 2013 Nov 19;31(48):5745–5753.

¹⁰² Toft L et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccine Immunother*. 2014;209:1165–1173.

¹⁰³ Faust H et al. Human papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines. *2016;34:1559–1565.*

¹⁰⁴ Grading of scientific evidence – table VI: Efficacy of HPV vaccination in HIV infected girls. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_hiv.pdf, accessed February 2017.

⁹⁵ Kojic EM et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clin Infect Dis* 2014;59(1):127–135.

⁹⁶ Kahn JA et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV infected young women *Clin Infect Dis*, 2013;57(5):735–744.

⁹⁷ Wilkin T et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*, 2010;202:1246–1253.

⁹⁸ Levin MJ et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010; 55(2):197–204.

⁹⁹ Cotation des preuves scientifiques – tableau V: Safety of HPV vaccination in HIV infected girls. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety_hiv.pdf, consulté en février 2017.

¹⁰⁰ Weinberg A et al. Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. *2012;206:1309–1318.*

¹⁰¹ Denny L et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomized placebo-controlled study. *Vaccine*, 2013 Nov 19;31(48):5745–5753.

¹⁰² Toft L et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccine Immunother*. 2014;209:1165–1173.

¹⁰³ Faust H et al. Human papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines. *2016;34:1559–1565.*

¹⁰⁴ Cotation des preuves scientifiques – tableau VI: Efficacy of HPV vaccination in HIV infected girls. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_hiv.pdf, consulté en février 2017.

for types 31, 33 and 45.^{5, 105, 106, 107} HPV types 31, 33 and 45, the 3 types against which the bivalent and quadrivalent vaccines are reported to give cross-protection, are associated with 13% of cervical cancer cases. HPV types 31, 33, 45, 52 and 58, against which the nonavalent vaccine provides direct protection, are associated with 18% of the cases, i.e. a further 5% compared with the bivalent and quadrivalent vaccines which confer cross-protection against HPV types 31, 33 and 45.

The extent of any cross-protection against non-vaccine HPV types conferred by the nonavalent vaccine is not yet known.

A systematic review evaluated changes between pre- and post-vaccination periods in infection rates of high-risk HPV types other than types 16 and 18.¹⁰⁸ Evidence of cross-protection was found for HPV-31 (prevalence ratio=0.73 [95% CI: 0.58–0.92]) but little evidence of cross-protection for HPV-33 and HPV-45 (prevalence ratio=1.04 [95% CI: 0.78–1.38] and 0.96 [95% CI: 0.75–1.23]).

Duration of protection

For the quadrivalent vaccine using a 3-dose schedule, no breakthrough cases of cervical/genital disease related to HPV types 6, 11, 16, and 18 were observed among vaccinated pre-adolescents and adolescents during 10 years of follow-up.¹⁰⁹ For the bivalent vaccine, immunogenicity and efficacy of a 3-dose schedule against infection and cervical lesions associated with HPV-16 and HPV-18 have been demonstrated up to 8.4 and 9.4 years respectively.⁴⁸ For the nonavalent vaccine, efficacy of a 3-dose schedule against infection and cervical/vulvar/vaginal lesions has been demonstrated up to 5.6 years post vaccination.³⁹

Antibody levels reached following a 2-dose schedule (0, 6 months) of the bivalent and quadrivalent vaccines in girls aged 9–14 years remained comparable to those with a 3-dose schedule in women up to 5 years after first vaccination, indicating similar decay kinetics. It is not yet known whether booster doses will be required several years after the primary immunization. Based on data up to 9.4 years after the primary 3-dose immunization series with bivalent vaccine, there is no evidence that efficacy against infection and CIN 1+ lesions associated with HPV-16 or HPV-18 wanes over time.¹¹⁰

autres que le PVH-16 et le PVH-18, en particulier contre les types 31, 33 et 45.^{5, 105, 106, 107} Les PVH de types 31, 33 et 45 (les 3 types contre lesquels une protection croisée a été signalée avec les vaccins bivalent et quadrivalent) représentent 13% des cas de cancer du col. Les PVH de types 31, 33, 45, 52 et 58 (contre lesquels le vaccin nonavalant offre une protection directe) sont associés à 18% des cas, soit 5% de plus que les PVH 31, 33 et 45 sujets à une protection croisée par les vaccins bivalent et quadrivalent.

On ne sait pas encore dans quelle mesure le vaccin nonavalant offre une protection croisée contre les types de PVH non contenus dans le vaccin.

Une revue systématique a été menée pour évaluer l'évolution des taux d'infection par les PVH à haut risque autres que les types 16 et 18 entre les périodes prévacinale et postvacinale.¹⁰⁸ Les données obtenues indiquent une protection croisée contre le PVH-31 (ratio de prévalence=0,73 [IC à 95%: 0,58-0,92]), mais sont peu concluantes pour le PVH-33 et le PVH-45 (ratios de prévalence de 1,04 [IC à 95%: 0,78-1,38] et 0,96 [IC à 95%: 0,75-1,23]).

Durée de la protection

Avec le vaccin quadrivalent administré selon un schéma à 3 doses, aucun cas d'échec vaccinal, avec apparition d'une maladie cervicale/génitale liée aux PVH de types 6, 11, 16 et 18, n'a été observé au cours d'une période de suivi de 10 ans chez les préadolescents et les adolescents vaccinés.¹⁰⁹ Dans le cas du vaccin bivalent, l'immunogénicité et l'efficacité du schéma à 3 doses contre les infections et les lésions cervicales associées aux PVH de types 16 et 18 ont été démontrées sur une période allant jusqu'à 8,4 ans et 9,4 ans respectivement.⁴⁸ Pour le vaccin nonavalant, l'efficacité du schéma à 3 doses contre les infections et les lésions cervicales/vulvaires/vaginales a été démontrée pour une période allant jusqu'à 5,6 ans après la vaccination.³⁹

Le taux d'anticorps obtenu après l'administration des vaccins bivalent et quadrivalent selon un schéma à 2 doses (0 et 6 mois) chez les filles de 9 à 14 ans était comparable au taux observé chez les femmes avec un schéma à 3 doses jusqu'à 5 ans après la première vaccination, ce qui indique une cinétique analogue de décroissance des anticorps. On ne sait pas encore si des doses de rappel seront nécessaires plusieurs années après la primovaccination. D'après les données obtenues jusqu'à 9,4 ans après la série de primovaccination par 3 doses de vaccin bivalent, aucun élément ne laisse supposer un déclin dans le temps de l'efficacité contre les infections et les lésions de type CIN 1+ associées aux PVH de types 16 et 18.¹¹⁰

¹⁰⁵ Malagon T et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012;12:781–789.

¹⁰⁶ Kemp TJ et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralising antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine* 2011;29(11):2011–2014.

¹⁰⁷ 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:e61825.

¹⁰⁸ Mesher D et al. Population-level effects of human papillomavirus vaccination programs on infections with nonvaccine genotypes. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1732–1740.

¹⁰⁹ Das R et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil™ in pre-adolescents and adolescents- 10 years of follow-up. EUROGIN 2016. Available at <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>, accessed February 2017.

¹¹⁰ Grading of scientific evidence – table VII: Duration of protection conferred by HPV vaccination in immunocompetent females. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_duration_immunocompetent.pdf, accessed February 2017.

¹⁰⁵ Malagon T et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012;12:781–789.

¹⁰⁶ Kemp TJ et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralising antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine* 2011;29(11):2011–2014.

¹⁰⁷ 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:e61825.

¹⁰⁸ Mesher D et al. Population-level effects of human papillomavirus vaccination programs on infections with nonvaccine genotypes. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1732–1740.

¹⁰⁹ Das R et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil™ in pre-adolescents and adolescents- 10 years of follow-up. EUROGIN 2016. Disponible sur <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>, consulté en février 2017.

¹¹⁰ Cotation des preuves scientifiques – tableau VII: Duration of protection conferred by HPV vaccination in immunocompetent females. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_duration_immunocompetent.pdf, consulté en février 2017.

Vaccine safety

The WHO Global Advisory Committee for Vaccine Safety (GACVS) regularly reviews the evidence on the safety of HPV vaccines. The Committee reviews the available post-licensure surveillance data from countries such as the United States, Australia, Japan, as well as other countries as any concerns arise and from the manufacturers. Data from all sources continue to be reassuring regarding the safety profile of all 3 vaccines.¹¹¹ GACVS has noted that policy decisions based on weak evidence, leading to lack of use of safe and effective vaccines, can result in significant harm. In January 2016, GACVS concluded that the available evidence did not suggest any safety concern regarding the use of HPV vaccines.¹¹²

Local reactions: Pain is more commonly reported at the time of injection than in the hours and days following vaccination.¹¹³ In pre-licensure placebo-controlled clinical trials of the quadrivalent vaccine, injection site reactions consisted of pain (84%), erythema (<25%) and swelling (25%), with pain occurring more commonly than in the placebo groups – both for saline-only placebo (49%) and aluminium placebo (75%). In >1000 women aged 18–45, local reactions occurred more frequently with bivalent than quadrivalent vaccine. Injection site reactions included pain (92.9% bivalent, 71.6% quadrivalent), redness (44.3% bivalent, 25.6% quadrivalent) and swelling (36.5% bivalent, 21.8% quadrivalent). Severe pain (spontaneous pain or pain that prevented normal activity) was reported for approximately 6% of vaccinees.¹¹⁴ For the nonavalent vaccine most adverse events were injection site-related pain, swelling, and erythema of mild to moderate intensity. When comparing nonavalent vaccine recipients to quadrivalent vaccine recipients, the risk of these adverse events was slightly higher (90.7% vs 84.9%).⁵⁹ In girls 9–15 years of age, the rates of injection-site pain, swelling and erythema were 89.3%, 47.8% and 34.1%, respectively. The rates of injection-site pain (71.5%), swelling (26.9%), and erythema (24.9%) were lower in boys 9–15 years of age.

Systemic reactions: In pre-licensure clinical trials of the quadrivalent vaccine, pyrexia was the only reported adverse event, occurring in >10% of vaccinees and more frequently than in placebo groups (10.1% and 8.4%, respectively). Other minor systemic adverse events were reported, but with <0.5% difference in the vaccinated group. Mild systemic adverse events possibly related to vaccination included headache, dizziness, myalgia, arthralgia, and gastrointestinal symptoms (nausea,

Innocuité des vaccins

Le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins de l'OMS (GACVS) examine régulièrement les informations disponibles sur l'innocuité des vaccins anti-PVH. Il étudie les données de surveillance post-homologation provenant de pays tels que les États-Unis d'Amérique, l'Australie et le Japon, voire d'autres pays lorsque surviennent des événements pouvant susciter l'inquiétude, ainsi que de la part des fabricants. Les données, toutes sources confondues, continuent d'être rassurantes quant au profil d'innocuité des 3 vaccins.¹¹¹ Le GACVS a fait valoir que toute décision politique fondée sur des éléments peu probants menant à l'abandon de vaccins efficaces et sans danger peut avoir des conséquences hautement préjudiciables. En janvier 2016, le GACVS a conclu que les données disponibles ne suscitent pas d'inquiétudes quant à la sécurité des vaccins anti-PVH.¹¹²

Réactions locales: les réactions douloureuses signalées sont plus fréquentes au moment de l'injection que dans les heures et les jours qui suivent la vaccination.¹¹³ Dans les essais cliniques pré-homologation contrôlés contre placebo du vaccin quadrivalent, les réactions au site d'injection se manifestaient sous forme de douleur (84%), d'érythèmes (<25%) ou d'œdèmes (25%); la douleur était plus fréquente que dans les groupes placebo, qu'il s'agisse du groupe placebo recevant seulement une solution saline (49%) ou recevant un placebo contenant de l'aluminium (75%). Chez >1000 femmes de 18 à 45 ans, les réactions locales étaient plus fréquentes avec le vaccin bivalent qu'avec le vaccin quadrivalent. Parmi les réactions au site d'injection figuraient la douleur (92,9% pour le bivalent, 71,6% pour le quadrivalent), des rougeurs (44,3% pour le bivalent, 25,6% pour le quadrivalent) et des œdèmes (36,5% pour le bivalent, 21,8% pour le quadrivalent). Environ 6% des personnes vaccinées signalaient une douleur sévère (douleur spontanée ou empêchant une activité normale).¹¹⁴ Pour le vaccin nonavalent, les manifestations indésirables les plus fréquentes étaient des douleurs au site d'injection, des œdèmes et des érythèmes d'intensité légère à modérée. Par rapport au vaccin quadrivalent, le vaccin nonavalent était associé à un risque légèrement plus élevé de survenue de ces manifestations indésirables (90,7% contre 84,9%).⁵⁹ Chez les filles de 9 à 15 ans, la fréquence des douleurs au site d'injection, des œdèmes et des érythèmes était respectivement de 89,3%, 47,8% et 34,1%. Les garçons de 9 à 15 ans présentaient des taux plus faibles de douleur au site d'injection (71,5%), d'œdèmes (26,9%) et d'érythèmes (24,9%).

Réactions systémiques: Dans le cadre des essais cliniques pré-homologation du vaccin quadrivalent, la pyrexie a été le seul événement indésirable signalé, survenu chez >10% des personnes vaccinées, plus fréquemment que dans les groupes placebo (10,1% et 8,4%, respectivement). D'autres événements systémiques mineurs ont été signalés, mais avec <0,5% de différence entre le groupe vacciné et le groupe non vacciné. Parmi les manifestations indésirables systémiques bénignes potentiellement associées à la vaccination figurent les réactions suivantes: céphalées, vertiges,

¹¹¹ Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination. Available at http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf?ua=1, accessed February 2017.

¹¹² See No 3, 2016, pp. 21–32.

¹¹³ Reiter PL et al. How much will it hurt? HPV vaccine side effects and influence on completion of the three-dose regimen. *Vaccine*. 2009 Nov 16; 27(49): 6840–6844.

¹¹⁴ 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: 1343–1358.

¹¹¹ Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination. Disponible sur http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf?ua=1, consulté en février 2017.

¹¹² Voir N° 3, 2016, pp. 21–32.

¹¹³ Reiter PL et al. How much will it hurt? HPV vaccine side effects and influence on completion of the three-dose regimen. *Vaccine*. 2009 Nov 16; 27(49): 6840–6844.

¹¹⁴ 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: 1343–1358.

vomiting, abdominal pain). In a direct comparison of the bivalent and quadrivalent vaccines, systemic reactions were reported at comparable rates, with the exception of fatigue in 49.8% (95% CI: 45.5–54.2) vs 39.8% (95% CI: 35.6–44.1) and myalgia in 27.6% (95% CI: 23.8–31.6) vs 19.6% (95% CI: 16.3–23.3) respectively. Rates of systemic events such as headaches, pyrexia, nausea, and fatigue were similar with the nonavalent and quadrivalent vaccines (55.8% for nonavalent vs 54.9% for quadrivalent HPV vaccine).⁵⁹

Post-marketing surveillance indicates that systemic reactions were reported as generally mild and self-limiting. Post-vaccination syncope has been reported, as for many vaccines, but can be minimized and its complications avoided with appropriate preparation. Cluster vaccination anxiety reactions associated with HPV vaccine administration, and having an impact on vaccination programmes, have been observed.

In pre-licensure trials, no serious adverse events attributable to the vaccine were recorded for either the quadrivalent or bivalent vaccine.¹¹⁵ For the nonavalent vaccine, the rate of serious adverse events attributable to the vaccine was <0.1%.¹¹⁶ Comparison of the nonavalent and quadrivalent vaccines yielded rates of serious adverse events of 0.4% and 0.2% respectively.⁵⁹ Post-licensure clinical trials on the safety of the quadrivalent and bivalent vaccines in women aged 18–45 years yielded no clinically relevant differences between the vaccinated groups with regard to new onset chronic disease, including new onset autoimmune disease.

Although case reports have identified a range of new onset chronic conditions occurring post-vaccination, including autoimmune diseases, a well-conducted population-based study on post-licensure safety surveillance showed no association between HPV vaccine and such conditions. Data are reassuring that HPV vaccine does not increase the risk of Guillain-Barré syndrome.¹¹⁷ A review of post-licensure safety surveillance during >4 years of routine use of the bivalent vaccine found no patterns or trends for potential immune-mediated diseases after vaccination, and observed incidences of Bell's palsy and confirmed Guillain-Barré syndrome were within the expected range in the general population.¹¹⁸ Concerns have been raised about complex regional pain syndrome (CRPS) and postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) following HPV vaccination. Despite the difficulties in diagnosing both disorders, reviews of pre- and post-licensure data provide no

myalgie, arthralgie et symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleur abdominale). Une comparaison directe entre le vaccin bivalent et le vaccin quadrivalent révèle que les réactions systémiques étaient signalées à des fréquences comparables, à l'exception de la fatigue, constatée chez 49,8% (IC à 95%: 45,5-54,2) contre 39,8% (IC à 95%: 35,6-44,1) des sujets, et de la myalgie relevée chez 27,6% (IC à 95%: 23,8-31,6) contre 19,6% (IC à 95%: 16,3-23,3) des sujets respectivement. Les taux d'événements systémiques, tels que céphalées, pyrexie, nausées et fatigue, étaient semblables pour les vaccins anti-PVH nonavalent et quadrivalent (55,8% pour le nonavalent contre 54,9% pour le quadrivalent).⁵⁹

La surveillance après la mise sur le marché indique que les réactions systémiques signalées sont généralement bénignes et spontanément résolutive. Comme c'est le cas pour de nombreux vaccins, des syncopes postvaccinales ont été constatées; moyennant une préparation appropriée, il est toutefois possible de limiter la fréquence de ces événements et d'éviter les complications associées. On a observé des grappes de réactions anxieuses à l'égard du vaccin anti-PVH, ce qui a une incidence sur les programmes de vaccination.

Lors des essais pré-homologation, aucune manifestation indésirable grave imputable au vaccin quadrivalent ou bivalent n'a été recensée.¹¹⁵ Pour le vaccin nonavalent, le taux de manifestations indésirables graves imputables au vaccin était <0,1%.¹¹⁶ La comparaison des vaccins nonavalent et quadrivalent a indiqué que les taux de manifestations indésirables graves liées à ces vaccins étaient de 0,4% et 0,2%, respectivement.⁵⁹ Les essais cliniques post-homologation visant à étudier la sécurité des vaccins quadrivalent et bivalent chez les femmes âgées de 18 à 45 ans n'ont révélé aucune différence cliniquement significative entre les groupes vaccinés en ce qui concerne l'apparition de nouvelles maladies chroniques, y compris de nouvelles maladies auto-immunes.

Bien que diverses affections chroniques postvaccinales d'apparition nouvelle, dont des maladies auto-immunes, aient été identifiées au travers des notifications de cas, une étude bien conduite de surveillance post-homologation de l'innocuité en population n'a mis en évidence aucune association entre les vaccins anti-PVH et ces affections. Les données indiquent de manière rassurante que la vaccination anti-PVH n'augmente pas le risque de syndrome de Guillain-Barré.¹¹⁷ L'examen des données de surveillance de l'innocuité post-homologation sur >4 années d'utilisation systématique du vaccin bivalent n'a relevé aucune tendance révélatrice d'un risque de maladie à médiation immunitaire après la vaccination, et les taux d'incidence observés de la paralysie de Bell et des cas confirmés de syndrome de Guillain-Barré se situaient dans la plage attendue dans la population générale.¹¹⁸ Des inquiétudes ont été suscitées par des cas de syndrome douloureux régional complexe (SDRC) et de syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP) suite à la vaccination anti-PVH. Malgré les difficultés de diagnostic de ces 2 affections, l'examen des données pré-homo-

¹¹⁵ Grading of scientific evidence – table VIII: Safety of HPV vaccination in young females. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety.pdf, accessed February 2017.

¹¹⁶ Moreira ED et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*.2016;138(2).

¹¹⁷ Andrews N. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 2017 Mar 23;35(13):1729-1732.

¹¹⁸ 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):456–465.

¹¹⁵ Cotation des preuves scientifiques – tableau VIII: Safety of HPV vaccination in young females. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety.pdf, consulté en février 2017.

¹¹⁶ Moreira ED et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*.2016;138(2).

¹¹⁷ Andrews N. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 2017 Mar 23;35(13):1729-1732.

¹¹⁸ 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):456–465.

evidence that these syndromes are a direct effect of the HPV vaccines.¹¹²

The safety of the HPV vaccines in children younger than 9 years has not been established.

Pregnancy: In the absence of well-controlled studies in pregnant women, as a precautionary measure vaccination with HPV vaccine is not recommended in pregnancy. However, some data are available from women with known pregnancy outcomes who were inadvertently vaccinated during pregnancy, and through the establishment of pregnancy registers. No specific safety concerns have been identified for the outcome of pregnancy or for fetal development in the women given any of the 3 HPV vaccines.^{119, 120, 59, 121}

Assessment of post-licensure surveillance data for the quadrivalent vaccine from a pregnancy registry¹²² estimated that for several adverse outcomes (major birth defects, fetal deaths and spontaneous abortions) there is no difference in the occurrence of these conditions following vaccination when compared to background rates in the general population. A review summarizing the post-licensure safety surveillance of the bivalent vaccine found that outcomes of pregnancy in women inadvertently vaccinated during pregnancy were similar to published estimates for non-vaccinated women. The proportions of pregnancies with adverse outcomes following receipt of the nonavalent vaccine were within ranges reported in the general population.¹¹⁶ The proportions of participants with live births, difficulty with delivery, spontaneous abortions, and late fetal deaths were similar for nonavalent and quadrivalent vaccine. No congenital anomaly was reported in the case of pregnancies with an estimated date of conception that was within 30 days before or after any vaccination.⁵⁹ A recent cohort study demonstrated that quadrivalent HPV vaccination during pregnancy was not associated with a significantly higher risk of adverse pregnancy outcomes.¹²¹

Co-administration with other vaccines

According to the manufacturers, vaccines may be administered concomitantly with other routine vaccines containing diphtheria (d), tetanus (T) and acellular pertussis with or without inactivated poliomyelitis (IPV, dTpa, dTpa-IPV vaccines), with no clinically relevant interference with antibody response to any of the components of either vaccine.^{37, 38, 39} The sequential administration of combined dTpa-IPV followed by HPV bivalent vaccine 1 month later tended to elicit lower anti-HPV-16 and anti-HPV-18 GMTs than HPV vaccine alone. The clinical relevance of this observation is not known. The bivalent HPV vaccine may be administered concomitantly with a combined hepatitis A (inactivated) plus hepatitis B vaccine and both bivalent and

logation et post-homologation n'apporte aucune preuve d'un lien direct entre ces syndromes et la vaccination anti-PVH.¹¹²

L'innocuité des vaccins anti-PVH n'a pas encore été établie chez les enfants de <9 ans.

Grossesse: en l'absence d'études bien contrôlées chez les femmes enceintes, il est déconseillé, à titre de précaution, d'administrer le vaccin anti-PVH pendant la grossesse. Cependant, on dispose de certaines informations recueillies auprès de femmes vaccinées par inadvertance durant la grossesse et dont on connaît l'issue de la grossesse, ainsi que des données provenant des registres des grossesses. Aucun problème de sécurité spécifique n'a été identifié concernant l'issue de la grossesse ou le développement fœtal chez les femmes ayant reçu l'un quelconque des 3 vaccins anti-PVH.^{119, 120, 59, 121}

L'évaluation des données de surveillance post-homologation du vaccin quadrivalent provenant d'un registre des grossesses¹²² n'a révélé aucune divergence entre la fréquence de plusieurs issues défavorables (anomalies congénitales majeures, morts fœtales et avortements spontanés) après la vaccination et la fréquence de fond observée dans la population générale. Un bilan récapitulatif des données de surveillance de l'innocuité post-homologation du vaccin bivalent a montré que les issues de la grossesse chez les femmes vaccinées par inadvertance alors qu'elles étaient enceintes étaient analogues aux estimations publiées pour les femmes non vaccinées. La proportion d'issues défavorables de la grossesse parmi les femmes ayant reçu le vaccin nonavalent se situe dans les plages de valeurs observées dans la population générale.¹¹⁶ Les proportions de naissances vivantes, d'accouchements difficiles, d'avortements spontanés et de morts fœtales tardives étaient comparables pour le vaccin nonavalent et le vaccin quadrivalent. Aucun cas d'anomalie congénitale n'a été signalé parmi les grossesses dont la date estimée de conception se trouvait dans un intervalle de 30 jours avant ou après la vaccination.⁵⁹ Une étude de cohorte récente a démontré que l'administration du vaccin anti-PVH quadrivalent pendant la grossesse n'était pas associée à un risque sensiblement accru d'issue défavorable de la grossesse.¹²¹

Coadministration avec d'autres vaccins

Selon les fabricants, les vaccins anti-PVH peuvent être administrés en même temps que les vaccins antidiphthérique (d), antitétanique (T) et anticoquelucheux acellulaire du programme de vaccination systématique, avec ou sans le vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI, dTCa, dTCa-VPI), sans qu'il se produise d'interférence cliniquement significative avec la réponse en anticorps à l'une quelconque des composantes de ces vaccins.^{37, 38, 39} L'administration séquentielle du vaccin combiné dTCa-VPI, suivi 1 mois plus tard du vaccin anti-PVH bivalent, tend à induire des titres moyens géométriques plus faibles d'anticorps contre le PVH-16 et le PVH-18 que le vaccin anti-PVH seul. L'importance clinique de cette observation n'est pas connue. Le vaccin anti-PVH bivalent peut être coadministré avec un vaccin combiné contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B, et les

¹¹⁹ 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 Mar 2;340:c712.

¹²⁰ FDA Cervarix. Full prescribing information, 2009. Available at <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm186981.pdf>, accessed February 2017.

¹²¹ Scheller NM et al. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:1223–1233.

¹¹⁹ 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 Mar 2;340:c712.

¹²⁰ FDA Cervarix. Full prescribing information, 2009. Disponible sur <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm186981.pdf>, consulté en février 2017.

¹²¹ Scheller NM et al. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:1223–1233.

quadrivalent HPV vaccines with hepatitis B vaccine. Anti-HBs geometric mean concentrations (GMCs) were significantly lower on co-administration, but the clinical relevance of this observation is not known. No product information for the co-administration of the nonavalent HPV vaccine with hepatitis B vaccines is available. If HPV vaccine is given at the same time as another injectable vaccine, the vaccines should always be administered at different injection sites.^{37, 38, 39}

A systematic review¹²³ concluded that there was non-inferiority of immune response when HPV vaccine was co-administered with other vaccines, including meningococcal conjugate vaccine, and no significant increases in overall reactogenicity, including local and systemic adverse events, in co-administered groups. Moreover, a study analysing the co-administration of a nonavalent HPV vaccine with meningococcal and dTpa vaccines found that concomitant administration was generally well tolerated and did not interfere with the antibody response to the tested vaccines.¹²⁴

Co-administration with other vaccines, including influenza, measles, mumps, and rubella vaccines, has not been studied.

Cost-effectiveness

Assessment of cost-effectiveness of HPV vaccines is heavily influenced by vaccine price, operational costs, HPV prevalence, number of vaccine doses per recipient, and uptake of cancer screening and treatment, especially in resource-constrained settings.¹²⁵ Global cost-effectiveness analysis informed by country-based evidence suggests that vaccinating pre-adolescent girls is usually cost-effective, particularly in resource-constrained settings where alternative cervical cancer prevention and control measures often have limited coverage.^{126, 127}

Assessment of incremental cost-effectiveness of various vaccination schedules is also influenced by assumptions on the duration of protection. Two dynamic models, a compartmental transmission model and an individual-based transmission model, assessed the impact of HPV vaccines, HPV infection, sexual transmission and natural history. Both models predicted that under the hypothetical assumption that a female-only 2-dose schedule

vaccins anti-PVH bivalent et quadrivalent peuvent tous 2 être administrés en même temps que le vaccin contre l'hépatite B. On a constaté que les titres moyens géométriques d'anticorps anti-HBs sont notablement plus faibles dans le cas d'une co-administration, mais l'importance clinique de cette observation n'est pas connue. Aucune information n'a été fournie concernant la coadministration du vaccin anti-PVH nonavalent avec le vaccin contre l'hépatite B. Si le vaccin anti-PVH est administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, les 2 vaccins doivent toujours être injectés en des sites différents.^{37, 38, 39}

Une revue systématique¹²³ a conclu à la non-infériorité de la réponse immunitaire lorsque le vaccin anti-PVH est coadministré avec d'autres vaccins, y compris le vaccin antiméningococcique conjugué, et n'a révélé aucune hausse significative de la réactogénéricité globale, notamment des manifestations indésirables locales et systémiques, dans les groupes ayant fait l'objet d'une coadministration. En outre, une analyse a montré que la coadministration du vaccin anti-PVH nonavalent avec les vaccins antiméningococcique et dTca était généralement bien tolérée et n'entraînait pas d'interférence avec la réponse en anticorps aux vaccins testés.¹²⁴

La coadministration avec d'autres vaccins, notamment les vaccins antigrippaux, antirougeoleux, antiourliens et antirubéoleux, n'a pas été étudiée.

Rapport coût/efficacité

Le rapport coût/efficacité des vaccins anti-PVH dépend fortement du prix des vaccins, des coûts opérationnels, de la prévalence du PVH, du nombre de doses administrées par personne et de la mise en œuvre des services de dépistage et de traitement du cancer, en particulier en situation de ressources limitées.¹²⁵ L'analyse du rapport coût/efficacité, réalisée à l'échelle mondiale à partir des données recueillies au niveau des pays, porte à croire que la vaccination des filles préadolescentes offre habituellement un bon rapport coût/efficacité, en particulier dans les situations de ressources limitées, où la couverture des autres mesures de prévention et de lutte contre le cancer est souvent faible.^{126, 127}

L'évaluation du rapport coût/efficacité différentiel des divers schémas de vaccination dépend également des hypothèses retenues concernant la durée de la protection. Deux modèles dynamiques de la transmission, dont un modèle compartimental et un modèle individuel, ont été utilisés pour évaluer l'impact des vaccins anti-PVH, des infections à PVH, de la transmission par voie sexuelle et de l'histoire naturelle de ces infections. Les 2 modèles ont prédit qu'en supposant une durée de protection

¹²² Goss MA et al. No adverse signals observed after exposure to human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine during pregnancy: 6-year pregnancy registry data. *Obstet Gynecol*, 2014;123 Suppl 1:93S.

¹²³ Noronha AS et al. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014;32(23):2670–2674.

¹²⁴ Schilling A et al. Co-administration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics*. 2015 Sep;136(3):e563–72.

¹²⁵ Human papilloma virus (HPV) vaccination: an updated systematic review of cost-effectiveness analyses. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/SAGE_yellow_book_october_2016.pdf?ua=1, assessed March 2017

¹²⁶ Modelling estimates of the incremental effectiveness & cost-effectiveness of HPV vaccination. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/07_Modelling_HPV_immunization_strategies.pdf?ua=1, accessed February 2017.

¹²⁷ Fesenfeld M et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine*. 2013 Aug 20;31(37):3786–804.

¹²² Goss MA et al. No adverse signals observed after exposure to human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine during pregnancy: 6-year pregnancy registry data. *Obstet Gynecol*, 2014;123 Suppl 1:93S.

¹²³ Noronha AS et al. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014;32(23):2670–2674.

¹²⁴ Schilling A et al. Co-administration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics*. 2015 Sep;136(3):e563–72.

¹²⁵ Human papilloma virus (HPV) vaccination: an updated systematic review of cost-effectiveness analyses. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/SAGE_yellow_book_october_2016.pdf?ua=1, consulté en mars 2017.

¹²⁶ Modelling estimates of the incremental effectiveness & cost-effectiveness of HPV vaccination. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/07_Modelling_HPV_immunization_strategies.pdf?ua=1, consulté en février 2017.

¹²⁷ Fesenfeld M et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine*. 2013 Aug 20;31(37):3786–804.

has a duration of protection of ≥ 20 years, few additional cases will be prevented by adding a third dose. However, if duration of protection is assumed to be < 10 years, the additional benefit of the third dose is much greater. In high-income settings, under the assumption of 10–20 years' duration of protection, adding the third dose has been deemed not cost-effective.

A systematic review and meta-analysis, representing pooled predictions from 16 independent transmission-dynamic models from 10 high-income countries (HICs), suggests that HPV vaccination will produce strong herd effects leading to substantial long-term reductions in HPV infection and related diseases in unimmunized women and men. Herd effects are predicted even with vaccination coverage as low as 40%, and to be greater for HPV-18, HPV-6 and HPV-11 than for HPV-16. Results from low and middle income countries (LMICs) are consistent with those from the HIC models. At current prices of the bivalent and quadrivalent vaccines, girls-only vaccination is cost-effective (vs no vaccination) irrespective of the vaccine used, even when assuming no cross-protection or herd protection. In a global analysis, girls-only vaccination was cost-effective even when including only the direct impact on vaccinated women and cervical cancer as an outcome, and using different cost-effectiveness thresholds. Gender-neutral vaccination is always less cost-effective than vaccination of girls only, and is unlikely to be cost-effective if the coverage in this population is $\geq 80\%$. If the HPV vaccination coverage in girls is greater than approximately 50%, gender-neutral vaccination is unlikely to be cost-effective (vs girls-only vaccination). Below the level of 50% vaccination coverage in girls, vaccination of boys may be cost-effective in some settings, depending on costs involved, epidemiology of HPV-related diseases, and programmatic issues.¹²⁶

Current models from HICs and LMICs predict that switching to a nonavalent HPV vaccination strategy would further reduce precancerous cervical lesions and cervical cancer, with very little impact on non-cervical HPV-related outcomes. However, importantly, the magnitude of the incremental benefits of the nonavalent vaccine in preventing cervical cancer outcomes strongly depends on assumptions regarding the level and duration of cross-protection provided by bivalent or quadrivalent vaccines. In HICs, switching to a nonavalent vaccine programme is predicted to be cost-effective or cost-saving, if the cost/dose of the nonavalent is assumed to be 10–15% greater than that of the quadrivalent vaccine. In a global analysis, girls-only nonavalent vaccination was estimated to be cost-effective in LMICs (vs bivalent or quadrivalent, using 1 x gross domestic product as the cost-effectiveness threshold), assuming 2-dose vaccination and the cost/

≥ 20 ans chez les femmes vaccinées selon un schéma à 2 doses, l'ajout d'une troisième dose ne préviendrait que peu de cas supplémentaires. Cependant, si l'on suppose que la durée de la protection est < 10 ans, le bénéfice supplémentaire d'une troisième dose est bien plus important. Dans les pays à revenu élevé, dans l'hypothèse d'une durée de protection de 10 à 20 ans, l'ajout d'une troisième dose n'est pas jugée efficace en termes de coût.

Une revue systématique avec méta-analyse, représentant les prévisions groupées issues de 16 modèles de transmission dynamiques indépendants de 10 pays à revenu élevé, donnent à penser que la vaccination contre les PVH produit un fort effet d'immunisation collective, entraînant une réduction considérable à long terme du taux d'infection par les PVH et de maladies associées chez les hommes et les femmes non vaccinés. Les prévisions indiquent qu'un effet d'immunisation collective peut être escompté même lorsque la couverture vaccinale n'atteint qu'un faible niveau de 40% et que cet effet est plus fort pour les PVH de types 18, 6 et 11 que pour le PVH de type 16. Les résultats obtenus dans les pays à revenu faible ou intermédiaire concordent avec ces résultats de modélisation dans les pays à revenu élevé. Au prix actuel des vaccins bivalent et quadrivalent, la vaccination ciblant uniquement les filles présente un bon rapport coût/efficacité (par rapport à la non-vaccination), quel que soit le vaccin utilisé, même si l'on suppose qu'il n'y a pas de protection croisée ou de protection collective. Une analyse mondiale a conclu à un bon rapport coût/efficacité de la vaccination ciblant uniquement les filles, même lorsque seul l'impact direct sur les femmes vaccinées était pris en compte et lorsque le cancer du col était le seul critère de jugement utilisé, avec différents seuils coût/efficacité. Le rapport coût/efficacité de la vaccination chez les deux sexes est toujours inférieur à celui de la vaccination ciblant uniquement les filles et n'est pas susceptible d'atteindre un niveau intéressant si la couverture dans cette population est $\geq 80\%$. Si la couverture par la vaccination anti-PVH chez les filles est supérieure à environ 50%, la vaccination chez les deux sexes ne sera probablement pas efficace sur le plan économique (par rapport à la vaccination des filles uniquement). Lorsque la couverture vaccinale chez les filles est inférieure à ce seuil de 50%, la vaccination des garçons pourrait présenter un rapport coût/efficacité satisfaisant dans certains contextes, selon les coûts encourus, l'épidémiologie des maladies liées aux PVH et la situation programmatique.¹²⁶

Les modèles actuels, tant dans les pays à revenu élevé que dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, prédisent que le passage à une stratégie de vaccination reposant sur le vaccin anti-PVH nonavalent permettrait de réduire encore l'incidence des lésions cervicales précancéreuses et du cancer du col utérin, mais n'aurait qu'un impact très faible sur les affections non cervicales liées aux PVH. Il importe toutefois de noter que l'ampleur des avantages différentiels offerts par le vaccin nonavalent dans la prévention du cancer du col dépend fortement des hypothèses retenues quant au niveau et à la durée de la protection croisée conférée par les vaccins bivalent et quadrivalent. Dans les pays à revenu élevé, les prévisions indiquent que le passage au vaccin nonavalent devrait offrir un bon rapport coût/efficacité ou même permettre des économies si l'on suppose que le coût par dose de vaccin nonavalent est supérieur de 10-15% au coût du vaccin quadrivalent. Dans une analyse mondiale, il a été estimé qu'une vaccination par le vaccin nonavalent ciblant

dose of the nonavalent was in the same range as for the bivalent and quadrivalent vaccines. The nonavalent vaccine was not cost-effective (vs bivalent), under assumptions of maximum cross-protection for the bivalent vaccine.

In HICs and LMICs, vaccinating multiple age cohorts is predicted to result in a substantially shorter time in achieving the impact of the vaccination than vaccination of single age cohorts. However, the impact of multiple age cohort vaccination could be reduced in countries with early age of sexual debut. In a global analysis, vaccinating multiple cohorts of girls is cost-effective in the age range 9–14 years (vs single age cohort), particularly when a 2-dose schedule is used. The incremental cost-effectiveness for additional age cohorts of girls and women aged ≥ 15 years is lower as a 3-dose schedule is required and proportionally more girls/women will already have been infected.

WHO position

WHO recognizes the importance of cervical cancer and other HPV-related diseases as global public health problems and reiterates the recommendation that HPV vaccines should be included in national immunization programmes. Cervical cancer, which comprises 84% of all HPV-related cancers, should remain the priority for HPV immunization. Prevention of cervical cancer is best achieved through the immunization of girls, prior to sexual debut. All 3 licensed HPV vaccines – bivalent, quadrivalent and nonavalent – have excellent safety, efficacy and effectiveness profiles.

Strategy for implementation: HPV vaccines should be introduced as part of a coordinated and comprehensive strategy to prevent cervical cancer and other diseases caused by HPV. This strategy should include education about reducing behaviours that increase the risk of acquiring HPV infection, training of health workers and information to women about screening, diagnosis and treatment of precancerous lesions and cancer. The strategy should also include increased access to quality screening and treatment services and to treatment of invasive cancers and palliative care. The introduction of HPV vaccine should not undermine or divert funding from developing or maintaining effective screening programmes for cervical cancer. HPV vaccination is a primary preventive intervention and does not completely eliminate the need for screening later in life, since the existing vaccines do not protect against all high-risk HPV types and will have limited impact on disease in women older than the vaccine-eligible group(s). Opportunities should be sought to link the introduction of HPV vaccination to other vaccinations carried out at the same age (e.g. diphtheria and tetanus vaccination) and programmes targeting young people (e.g. through school and adolescent health services). However, the introduction of HPV vaccination should not be deferred because

uniquement les filles présente un bon rapport coût/efficacité dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (par rapport au vaccin bivalent ou quadrivalent, le seul coût/efficacité étant fixé à 1xPIB), en supposant que la vaccination est assurée selon un schéma à 2 doses et que le coût par dose est du même ordre que celui des vaccins bivalent et quadrivalent. En faisant l'hypothèse d'une protection croisée maximale du vaccin bivalent, le vaccin nonavalent n'était pas efficace sur le plan économique (par rapport au bivalent).

Dans les pays à revenu élevé et les pays à revenu faible ou intermédiaire, les prévisions indiquent que la vaccination de plusieurs cohortes d'âge aurait un impact beaucoup plus rapide que la vaccination d'une cohorte d'âge unique. Cet impact pourrait toutefois être réduit dans les pays où les premiers rapports sexuels ont lieu à un âge précoce. Une analyse mondiale a montré que la vaccination de plusieurs cohortes de filles présente un bon rapport coût-efficacité dans la tranche d'âge de 9 à 14 ans (par rapport à une cohorte d'âge unique), en particulier lorsque le schéma à 2 doses est appliqué. Chez les filles et les femmes de ≥ 15 ans, la vaccination de cohortes d'âge supplémentaires conduit à un moindre gain différentiel, en termes de rapport coût-efficacité, car un schéma à 3 doses est nécessaire et une proportion plus importante de filles/femmes est déjà infectée.

Position de l'OMS

L'OMS reconnaît que le cancer du col de l'utérus et les autres maladies liées aux PVH constituent des problèmes importants de santé publique à l'échelle mondiale et réitère sa recommandation d'introduire les vaccins anti-PVH dans les programmes de vaccination nationaux. La prévention du cancer du col, qui représente 84% de tous les cancers liés aux PVH, doit rester l'objectif prioritaire de la vaccination anti-PVH. La vaccination des jeunes filles avant les premiers rapports sexuels est le meilleur moyen d'atteindre cet objectif. Les 3 vaccins anti-PVH homologués – bivalent, quadrivalent et nonavalent – possèdent tous d'excellents profils de sécurité et d'efficacité.

Stratégie de mise en œuvre: l'introduction des vaccins anti-PVH doit s'inscrire dans le cadre d'une stratégie complète et coordonnée de prévention du cancer du col utérin et d'autres maladies liées aux PVH. Cette stratégie devra notamment reposer sur des efforts d'éducation, visant à réduire les comportements qui entraînent un risque accru d'infection à PVH, sur des activités de formation des agents de santé et sur des initiatives d'information des femmes au sujet du dépistage, du diagnostic et du traitement des lésions précancéreuses et des cancers. Elle devra également prévoir un accès accru à des services thérapeutiques et de dépistage de qualité, au traitement des cancers invasifs et aux soins palliatifs. L'introduction du vaccin anti-PVH ne doit pas détourner ou compromettre le financement des efforts de développement ou de pérennisation de programmes efficaces de dépistage du cancer du col utérin. La vaccination anti-PVH est une intervention de prévention primaire et n'élimine pas entièrement la nécessité de dépistages ultérieurs au cours de la vie car les vaccins existants ne protègent pas contre tous les types de PVH à haut risque et n'ont qu'un impact limité sur la maladie chez les femmes d'un âge plus avancé que les groupes ciblés par la vaccination. Il convient de chercher des occasions de lier l'introduction du vaccin anti-PVH à d'autres vaccinations effectuées au même âge (par exemple, contre la diphtérie et le tétanos), ainsi qu'aux programmes ciblant les jeunes (par exemple, services de santé scolaire et de santé de l'adolescent). Toutefois, on ne doit pas

other relevant interventions cannot be implemented at the same time.¹²⁸

WHO recommends that all countries proceed with nationwide introduction of HPV vaccination. Successful introduction can be achieved through a combination of various delivery strategies which could be health facility-based, outreach to community and/or schools, and campaigns. Countries should use approaches that are (i) compatible with their delivery infrastructure and cold chain capacity, (ii) affordable, cost-effective and sustainable, and (iii) capable of achieving the highest possible coverage. Phased introductions should be only a short-term alternative for countries where financial or operational constraints prevent implementation of a country-wide immunization programme in a single calendar year. In this case, priority should be given to strategies that include populations which are likely to have less access to screening for cervical cancer later in life.

Primary and secondary target groups: For the prevention of cervical cancer, the WHO-recommended primary target population for HPV vaccination is girls aged 9–14 years, prior to becoming sexually active. Vaccination strategies should initially prioritize high coverage in this priority population.

Achieving high vaccination coverage in girls (>80%) reduces the risk of HPV infection for boys.¹²⁹

Vaccination of secondary target populations, e.g. females aged ≥15 years or males, is recommended only if this is feasible, affordable, cost-effective, and does not divert resources from vaccination of the primary target population or from effective cervical cancer screening programmes.

Vaccination targeting multiple age cohorts of girls aged between 9 and 18 years at the time of HPV vaccine introduction would result in faster and greater population impact than vaccination of single age cohorts, due to the estimated increase in direct protection and herd immunity.¹³⁰ This approach should also offer opportunities for economies of scale in delivery and could make programmes more resilient to any interruptions in vaccine supply. Vaccination of multiple cohorts of girls is cost-effective in the age range 9–14 years, in particular when a 2-dose schedule is used. The initial vaccination of multiple cohorts of girls aged 9–14 years is recommended when the vaccine is first introduced. The incremental cost-effectiveness for each additional age cohort of girls and women aged ≥15 years is less likely to be cost-effective, because immunization would then require a 3-dose

différer cette introduction au motif que d'autres interventions pertinentes ne peuvent être mises en œuvre en même temps.¹²⁸

L'OMS préconise que tous les pays procèdent à l'introduction de la vaccination anti-PVH à l'échelle nationale. L'introduction efficace du vaccin pourra s'appuyer sur une combinaison de stratégies de distribution, par exemple par l'administration dans les établissements de santé, par des interventions de proximité dans les communautés et/ou les écoles, et par l'organisation de campagnes. Les pays devront adopter des approches qui sont i) compatibles avec leurs infrastructures de distribution et leurs capacités en matière de chaîne du froid, ii) accessibles sur le plan économique, d'un bon rapport coût/efficacité et durables, et iii) susceptibles d'atteindre la plus forte couverture possible. L'introduction par étapes ne devrait être envisagée qu'à court terme dans les pays où des contraintes financières ou opérationnelles empêchent la mise en œuvre d'un programme de vaccination à l'échelle du pays en une seule année. Dans ce cas, la priorité doit être accordée aux stratégies couvrant des populations qui auront probablement un accès moins aisé au dépistage du cancer du col plus tard dans leur vie.

Groupes cibles principaux et secondaires: pour la prévention du cancer du col, l'OMS recommande que la vaccination anti-PVH cible principalement les filles de 9 à 14 ans, avant le début de l'activité sexuelle. Les stratégies de vaccination devront se fixer pour premier objectif de parvenir à une forte couverture dans cette population prioritaire.

L'obtention d'une couverture vaccinale élevée chez les filles (>80%) réduit le risque d'infection à PVH chez les garçons.¹²⁹

La vaccination des populations cibles secondaires, notamment des femmes et des filles de ≥15 ans et des sujets de sexe masculin, n'est recommandée que si elle est réalisable, financièrement abordable et d'un bon rapport coût/efficacité et si elle ne détourne pas les ressources nécessaires à la vaccination de la population cible principale ou à des programmes efficaces de dépistage du cancer du col utérin.

En raison de la protection directe accrue et des effets d'immunisation collective plus forts qu'elle devrait engendrer, la vaccination ciblant plusieurs cohortes de filles âgées de 9 à 18 ans au moment de l'introduction du vaccin anti-PVH aurait un impact plus rapide et plus important dans la population que la vaccination d'une cohorte d'âge unique.¹³⁰ Cette approche devrait aussi permettre de réaliser des économies d'échelle et pourrait rendre les programmes plus résilients à d'éventuelles interruptions de l'approvisionnement en vaccins. La vaccination de plusieurs cohortes de filles présente un bon rapport coût-efficacité dans la tranche d'âge de 9 à 14 ans, en particulier lorsqu'un schéma à 2 doses est utilisé. Une vaccination initiale de plusieurs cohortes de filles âgées de 9 à 14 ans est recommandée lors de l'introduction du vaccin. Chez les filles et les femmes de ≥15 ans, la vaccination de chaque cohorte d'âge supplémentaire conduit probablement à un gain différentiel moins important, en termes de rapport coût-efficacité, car

¹²⁸ Guide to introducing HPV vaccine into national immunization programmes. World Health Organization, Geneva, 2017. Available at <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/253123/1/9789241549769-eng.pdf?ua=1>, accessed February 2017.

¹²⁹ Evidence to recommendation table. Assessment of gender-based immunization. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_gender_recommendation_table.pdf, accessed May 2017.

¹³⁰ Evidence to recommendation table. Vaccination of multiple female age-cohorts. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_female_age_cohorts_recommendation_table.pdf, accessed May 2017.

¹²⁸ Guide d'introduction du vaccin anti-PVH dans les programmes nationaux de vaccination. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2017. Disponible sur <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254586/1/9789242549768-fre.pdf?ua=1>, consulté en février 2017.

¹²⁹ Evidence to recommendation table. Assessment of gender-based immunization. Disponible sur http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_gender_recommendation_table.pdf, consulté en mai 2017.

¹³⁰ Evidence to recommendation table. Vaccination of multiple female age-cohorts. Disponible sur http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_female_age_cohorts_recommendation_table.pdf, consulté en mai 2017.

schedule and the proportion of sexually active females is larger in this older age cohort.

Choice of HPV vaccine: Current evidence suggests that from the public health perspective the bivalent, quadrivalent and nonavalent vaccines offer comparable immunogenicity, efficacy and effectiveness for the prevention of cervical cancer, which is mainly caused by HPV types 16 and 18.¹³¹ The choice of HPV vaccine should be based on the assessment of locally relevant data and on a number of factors, including the scale of the prevailing HPV-associated public health problem (cervical cancer, other HPV-associated cancers, or anogenital warts) and the population for which the vaccine has been approved. Decision-makers should also consider unique product characteristics, such as price, and programmatic considerations.

Vaccination schedule: The current evidence supports the recommendation for a 2-dose schedule with adequate spacing between the first and second dose in those aged 9–14 years. This schedule also has cost-saving and programmatic advantages that may facilitate high coverage.

For HPV vaccines, a 2-dose schedule with a 6-month interval between doses is recommended for individuals receiving the first dose before 15 years of age. Those aged ≥15 years at the time of the second dose are also adequately covered by 2 doses.

There is no maximum recommended interval between doses. However, an interval no greater than 12–15 months is suggested in order to complete the schedule promptly and before becoming sexually active. If the interval between doses is shorter than 5 months, a third dose should be given at least 6 months after the first dose.

A 3-dose schedule (0, 1–2, 6 months) should be used for all vaccinations initiated ≥15 years of age, including in those younger than 15 years known to be immunocompromised and/or HIV-infected (regardless of whether they are receiving antiretroviral therapy). It is not necessary to screen for HPV infection or HIV infection prior to HPV vaccination.

Co-administration with other vaccines: HPV vaccines can be co-administered with other non-live and live vaccines using separate syringes and different injection sites. Co-administration of HPV vaccination with a booster dose of tetanus-diphtheria vaccination should be considered for programmatic reasons.

Interchangeable use of HPV vaccines: Limited data are available on the safety, immunogenicity or efficacy of the 3 HPV vaccines when used interchangeably. These vaccines have different characteristics, components and indications, and in settings where one or more of the vaccines may be in use, every effort should be made to administer the same vaccine for all doses. However, if the vaccine used for prior dose(s) is unknown or

la vaccination doit alors se faire selon un schéma à 3 doses et la proportion de femmes sexuellement actives est plus importante dans cette cohorte d'âge plus avancé.

Choix du vaccin anti-PVH: du point de vue de la santé publique, les données actuelles semblent indiquer que les vaccins bivalent, quadrivalent et nonavalent sont d'une immunogénicité et d'une efficacité comparables pour la prévention du cancer du col de l'utérus, principalement imputable aux PVH de types 16 et 18.¹³¹ Le choix du vaccin devra reposer sur l'évaluation des données localement pertinentes et sur un certain nombre de facteurs, dont l'ampleur du problème de santé publique associé aux PVH prévalents (cancer du col, autres cancers liés aux PVH ou condylomes anogénitaux) et la population pour laquelle le vaccin a été homologué. Les décideurs devront aussi tenir compte des caractéristiques propres au produit, comme le prix, et des considérations programmatiques.

Calendrier vaccinal: au vu des données actuelles, il est recommandé d'adopter un schéma à 2 doses, avec un intervalle adéquat entre la première et la deuxième dose, chez les personnes âgées de 9 à 14 ans. Ce calendrier présente également des avantages programmatiques et économiques, qui pourraient favoriser l'obtention d'une forte couverture.

Pour les vaccins anti-PVH, un schéma à 2 doses espacées de 6 mois est recommandé chez les personnes recevant la première dose avant l'âge de 15 ans. Celles qui sont âgées de ≥15 ans au moment de la deuxième dose sont aussi correctement couvertes par 2 doses.

Il n'y a pas d'intervalle maximal recommandé entre les doses. Néanmoins, pour achever la série rapidement, avant le début de l'activité sexuelle, il est suggéré de ne pas laisser s'écouler plus de 12 à 15 mois entre les doses. Si l'intervalle entre les doses est inférieur à 5 mois, une troisième dose devra être administrée au moins 6 mois après la première dose.

Un schéma à 3 doses (0, 1–2 mois, 6 mois) doit être appliqué pour toutes les vaccinations commencées à un âge ≥15 ans, ainsi que chez les personnes de <15 ans qui sont immunodéprimées et/ou infectées par le VIH (qu'elles soient ou non sous traitement antirétroviral). Il n'est pas nécessaire de procéder à un dépistage des infections à PVH ou du VIH avant la vaccination anti-PVH.

Coadministration avec d'autres vaccins: les vaccins anti-PVH peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins, vivants ou non, en utilisant des seringues et des sites d'injection distincts. Pour des raisons programmatiques, il convient d'envisager une coadministration du vaccin anti-PVH avec une dose de rappel du vaccin antitétanique-antidiphthérique.

Interchangeabilité des vaccins anti-PVH: On dispose de peu de données sur l'innocuité, l'immunogénicité ou l'efficacité des 3 vaccins anti-PVH lorsqu'ils sont utilisés de manière interchangeable. Ces vaccins ont des propriétés, des composantes et des indications différentes et, là où l'un ou plusieurs de ces vaccins sont utilisés, tous les efforts doivent être consentis pour administrer le même vaccin à chaque dose. Toutefois, si le vaccin employé pour une ou plusieurs doses précédentes n'est pas connu ou pas

¹³¹ Evidence to recommendation table on choice of vaccine. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_choice_recommendation_table.pdf, accessed May 2017.

¹³¹ Evidence to recommendation table on choice of vaccine. Disponible sur http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_choice_recommendation_table.pdf, consulté en mai 2017.

unavailable, any of the HPV vaccines can be administered to complete the recommended schedule.

Safety: Adverse events following HPV vaccination are generally non-serious and of short duration. The vaccines can be used in persons who are immunocompromised and/or HIV-infected. Data on the safety of HPV vaccination in pregnancy are limited, and HPV vaccination of pregnant women should therefore be avoided. If a young female becomes pregnant after initiating the vaccination series, the remaining dose(s) should be delayed until after the pregnancy is completed. Termination of pregnancy is not indicated if vaccination was carried out inadvertently during pregnancy. Breastfeeding is not a contraindication for HPV vaccination. Available evidence does not indicate an increased risk of adverse events linked to the vaccine in either the mothers or their babies after administration of HPV vaccine to lactating females.

HPV vaccines should not be given to anyone who has experienced a severe allergic reaction after a previous HPV vaccine dose, or to a component of the vaccine.

Travellers and health-care workers: Travellers and health-care workers are not at special risk of contracting HPV infection and they should follow the vaccine recommendations for the general population.

Monitoring: Monitoring the prevalence of infection by HPV type among sexually active young women can provide an early indication of vaccine effectiveness. As it requires considerable commitment of resources for at least 5–10 years, this strategy is not suitable or necessary for all countries.¹³² However, all countries should consider establishing, or improving, reporting to comprehensive cancer registries or specific cervical cancer registries.¹³³ Population-based cancer registries are needed to measure the impact of HPV vaccine programmes and of cervical cancer screening.

Surveillance should be in place to monitor HPV vaccine safety. The prompt and rigorous investigation of any potentially linked serious adverse event also serves to maintain confidence in the immunization programme.

Research priorities: Further research is needed to generate data on the longer-term clinical effectiveness and the duration of protection, particularly for the nonavalent HPV vaccine, after 2-dose and 3-dose schedules. Multicentre studies in low-income countries among healthy young women and among special populations (e.g. HIV-infected persons, malnourished adolescents, those exposed to endemic malaria infection) would provide additional evidence of the impact of the vaccine in those populations. Further evidence is required on the effectiveness and cost-effectiveness of a 1-dose schedule, and on the immunogenicity and safety of administering HPV vaccine to children less than 9 years of age. ■

disponible, l'un quelconque des vaccins anti-PVH peut être administré pour achever la série de vaccination recommandée.

Innocuité: les manifestations indésirables signalées suite à la vaccination anti-PVH sont généralement sans gravité et de courte durée. Ces vaccins peuvent être utilisés chez les personnes immunodéprimées et/ou infectées par le VIH. Les données sur l'innocuité de la vaccination anti-PVH pendant la grossesse sont limitées et la vaccination devra donc être évitée chez les femmes enceintes. Si une jeune femme tombe enceinte après le début de la série de vaccination, la ou les doses restantes devront être différées jusqu'à la fin de la grossesse. Il n'est pas indiqué de mettre un terme à la grossesse en cas de vaccination par inadvertance de la mère pendant la gestation. L'allaitement n'est pas une contre-indication à la vaccination anti-PVH. Rien n'indique que l'administration du vaccin anti-PVH à une femme allaitante augmente le risque de manifestations indésirables liées à la vaccination chez la mère ou chez l'enfant.

Les vaccins anti-PVH ne doivent pas être administrés à des personnes ayant présenté une réaction allergique sévère à une dose précédente de vaccin anti-PVH ou à un de ses composants.

Voyageurs et agents de santé: les voyageurs et les agents de santé ne sont pas exposés à un risque particulier de d'infection à PVH et sont soumis aux mêmes recommandations vaccinales que la population générale.

Suivi: la surveillance de la prévalence des infections, par type de PVH, chez les jeunes femmes sexuellement actives peut fournir une première indication de l'efficacité de la vaccination. Cette stratégie exige toutefois une allocation considérable de ressources pendant au moins 5 à 10 ans, et n'est de ce fait pas adaptée ou nécessaire dans tous les pays.¹³² Cependant, tous les pays devraient envisager d'instaurer ou d'améliorer la notification des cas dans des registres exhaustifs des cancers ou des registres spécifiques des cancers du col utérin.¹³³ Il est nécessaire de tenir des registres des cancers au niveau de la population pour mesurer l'impact des programmes de vaccination anti-PVH et de dépistage du cancer du col.

Un système de surveillance doit être établi pour assurer un suivi de l'innocuité des vaccins anti-PVH. L'investigation rapide et rigoureuse de tout événement indésirable grave potentiellement lié au vaccin contribue également à préserver la confiance à l'égard du programme de vaccination.

Priorités pour la recherche: des travaux de recherche supplémentaires sont nécessaires pour générer des données sur l'efficacité clinique à long terme et la durée de la protection conférée par les vaccins anti-PVH, en particulier le vaccin nonavalent, après une administration selon les schémas à 2 doses et à 3 doses. La réalisation d'études multicentriques dans des pays à faible revenu, chez les jeunes femmes en bonne santé ainsi que dans des populations particulières (par exemple, personnes infectées par le VIH, adolescents malnutris, personnes exposées au paludisme endémique), permettrait d'obtenir des informations supplémentaires sur l'impact de la vaccination dans ces populations. Des données supplémentaires sont requises pour évaluer l'efficacité et le rapport coût/efficacité d'un schéma à dose unique, ainsi que l'immunogénicité et l'innocuité de la vaccination anti-PVH chez les enfants de <9 ans. ■

¹³² See No. 25, 2010, pp. 237–243.

¹³³ International Agency for Research on Cancer. Planning and Developing Population-Based Cancer Registration in Low- and Middle-Income Settings Available at <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/index.php>, accessed February 2017.

¹³² Voir N° 25, 2010, pp. 237-243.

¹³³ Centre international de recherche sur le cancer. Planning and Developing Population-Based Cancer Registration in Low- and Middle-Income Settings Disponible sur <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/index.php>, consulté en février 2017.

○ 子宮頸がんの発生とヒトパピローマウイルス（HPV）感染について

子宮頸がんについては、HPVが持続的に感染することで異形成を生じた後、浸潤がん（扁平上皮がん）に至るという自然史が明らかになっている。

HPVに感染した個人に着目した場合、多くの感染者で数年以内にウイルスが消失すること、子宮頸がん自体は早期に発見されれば予後の悪いがんではない。

しかしながら、HPVは広くまん延しているウイルスであるため、公衆衛生的観点からは、年間約10,000人の子宮頸がん患者とそれによる約2,700人の死亡者等を来す重大な疾患となっている。

○ HPVワクチンの効果について

HPVワクチンについては、がんそのものを予防する効果は現段階では証明されていない。しかしながら、HPVの感染や子宮頸部の異形成を予防する効果は確認されており、その有効性は一定の期間持続することを示唆する研究が報告されている。

子宮頸がんのほとんどは異形成を経由して発生することをふまえると、子宮頸がんを予防できることが期待される。

○ HPVワクチン導入のインパクト

海外の疫学調査では、HPVワクチン導入により、導入前後で、HPVの感染や子宮頸部の異形成などの頻度が実際に減少したとする報告がある。

我が国における、HPVワクチンによる効果の推計

期待される子宮頸がん罹患患者数の減少（生涯累積罹患リスクによる推計）

859～595人／10万人

期待される子宮頸がん死亡者数の減少（生涯累積死亡リスクによる推計）

209～144人／10万人

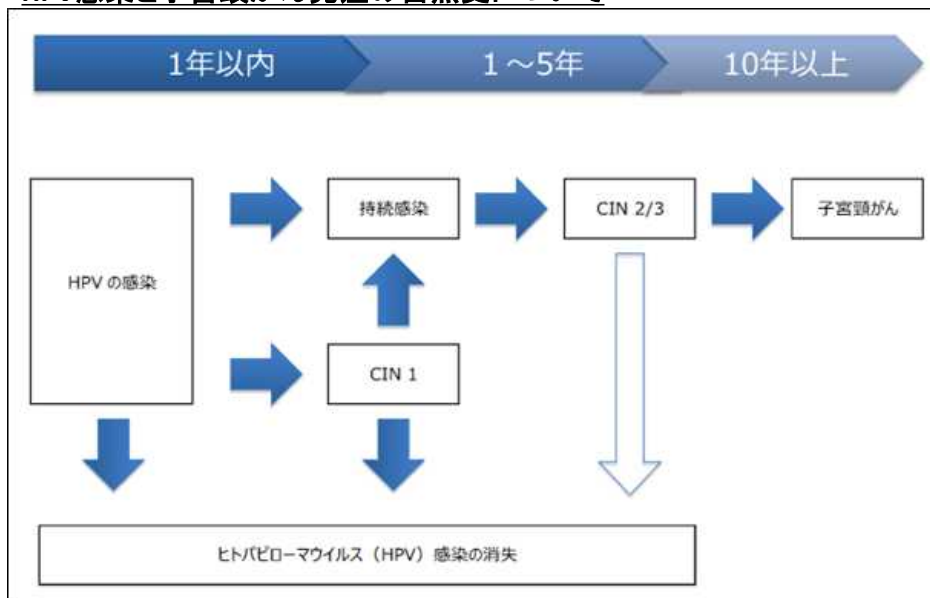
有効性に関する文献等について

子宮頸がんの発生とHPV感染について

HPV感染と子宮頸がん発症の自然史

- HPV感染と子宮頸がん発症の自然史については、以下のような特徴が知られている。
- HPVに感染して数年以内に、子宮頸部に軽度の異形成(CIN1)を生じることがある。ただし、このような病変は治癒したり、ウイルスが自然に検出されなくなることも多い。
- 持続的なHPVの感染により、高度な異形成(CIN2、CIN3)を生じることがあり、HPV感染から数年～数十年経た後、子宮頸がんを発症する可能性がある。

HPV感染と子宮頸がん発症の自然史について

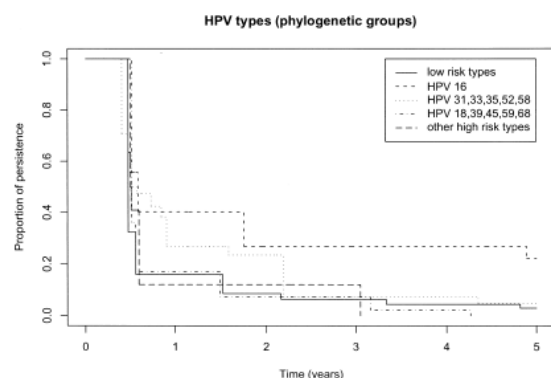
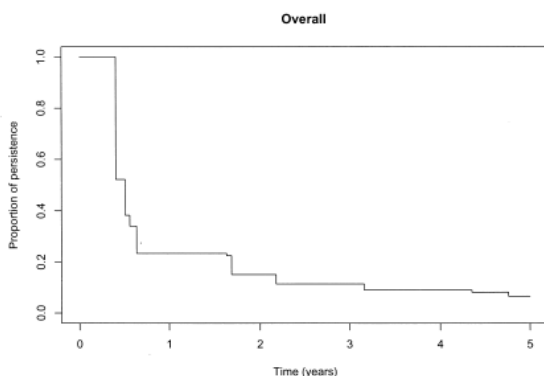


参照: CDC, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventive-Diseases 13th Edition.

HPVが自然に検出されなくなる割合(1)

- 1993-2000年、コロンビアのボゴタにおいて、HPVの自然史を評価するために、HPV陽性で細胞診正常の227人の女性(13-85歳)のHPV感染状態を継続的に評価。
- 以下のとおり、多くの場合HPV感染後の最初の6ヶ月で検出されなくなること、HPV16型は低リスク型に比べて検出されなくなるまでに要する期間が長いことが示された。

HPV全体及びHPV型別の感染の持続について



HPV型別の感染持続のリスク比について

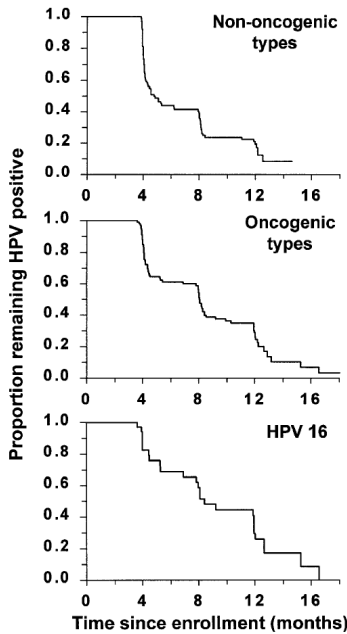
HPV types	No. of subjects	No. of infections	Age-adjusted model		Multivariate model†	
			RR*	95% CI*	RR	95% CI
Low-risk‡		95	1.00		1.00	
HPV 16		51	0.47	0.31, 0.69	0.48	0.32, 0.72
HPV 31, 33, 35, 52, 58		72	0.67	0.47, 0.94	0.66	0.47, 0.94
HPV 18, 39, 45, 59, 68		52	0.98	0.70, 1.39	1.09	0.75, 1.55
Other high-risk		46	0.87	0.56, 1.35	0.89	0.55, 1.36

出典: Molano M et al. Am J Epidemiol 2003;158:486-494.

HPVが自然に検出されなくなる割合(2)

- HPVの型別の感染率及び検出されなくなる割合を評価するため、ブラジルのサンパウロで実施された、低所得の女性1,425人(18-60歳)を対象にしたコホート研究。
- ハイリスクHPVの方が検出されなくなるまでの期間を要することが示された。
- ハイリスクHPV型(HPV-16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,68)の感染率は、6.8人/1000人・月であった。

HPVタイプ別の消失率について



HPV型別の感染率について

Table 2. Presumed incidence of infection with the 10 most frequently detected individual human papillomavirus (HPV) types and for groups according to oncogenicity.

HPV type	No. of incident cases	No. of women at risk ^a	Woman-months of follow-up	Rate/1000 woman-months (95% confidence interval)
6/11	10	1348	14,130	0.7 (0.3-1.3)
16	19	1324	13,862	1.4 (0.8-2.1)
18	4	1351	14,225	0.3 (0.1-0.7)
31	13	1347	14,153	0.9 (0.5-1.6)
51	15	1352	14,170	1.1 (0.6-1.8)
52	16	1353	14,195	1.1 (0.6-1.8)
53	22	1342	14,066	1.6 (1.0-2.4)
58	13	1345	14,103	0.9 (0.5-1.6)
70	6	1350	14,187	0.4 (0.2-0.9)
MM8 (Pap155)	12	1355	14,215	0.8 (0.4-1.5)
Unknown types	27	1351	14,081	1.9 (1.3-2.8)
Nononcogenic risk types ^b	116	1267	12,722	9.1 (7.5-10.9)
Oncogenic risk types ^c	86	1248	12,718	6.8 (5.4-8.4)
All types	154	1171	11,467	13.4 (11.4-15.7)

^a Women who were negative for HPV of the stated type or group at enrollment.

^b HPV-6/11, -26, -32, -34, -40, -42, -44, -53, -54, -55, -57, -59, -62, -64, -66, -67, -69, -70, -72, -73, MM4, MM7, MM8, CP6108, CP8061, CP8304, IS39, and unknown types.

^c HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, and -68.

出典: Franco EL et al. J Infect Dis. 1999;180:1415-23.

一般女性でのHPVの感染率

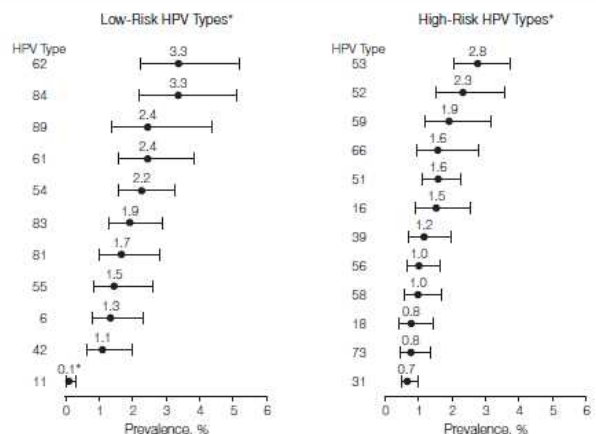
- 米国のNational Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)の2003-2004年にかけて行われた調査で、女性1,921人(14-59歳)について、PCRによるHPV感染率を主なアウトカムとして評価した。
- HPV全体の感染割合は26.8%であった。年齢階級別に見ると、20-24歳で最も高く44.8%であった。また、この研究では、ハイリスクHPVの中で感染割合が高かったのは、HPV-53,52,59,66,51,16の順であった。
- 性活動を行う女性の80%以上が50歳までにHPVに感染するという推計が報告されている。

年齢階級別のHPV全体の感染割合について

Table 1. Prevalence of Any HPV Infection by Demographic Characteristics

Demographics	Sample Size	Prevalence, % (95% Confidence Interval)	P Value*
Overall (aged 14-59 years)	1921	26.8 (23.3-30.9)	
Age, y			.003
14-19	652	24.5 (19.6-30.5)	
20-24	189	44.8 (36.3-55.3)	
25-29	174	27.4 (21.9-34.2)	
30-39	328	27.5 (20.8-36.4)	
40-49	324	25.2 (19.7-32.2)	
50-59	254	19.6 (14.3-26.8)	

HPV型別の感染割合について



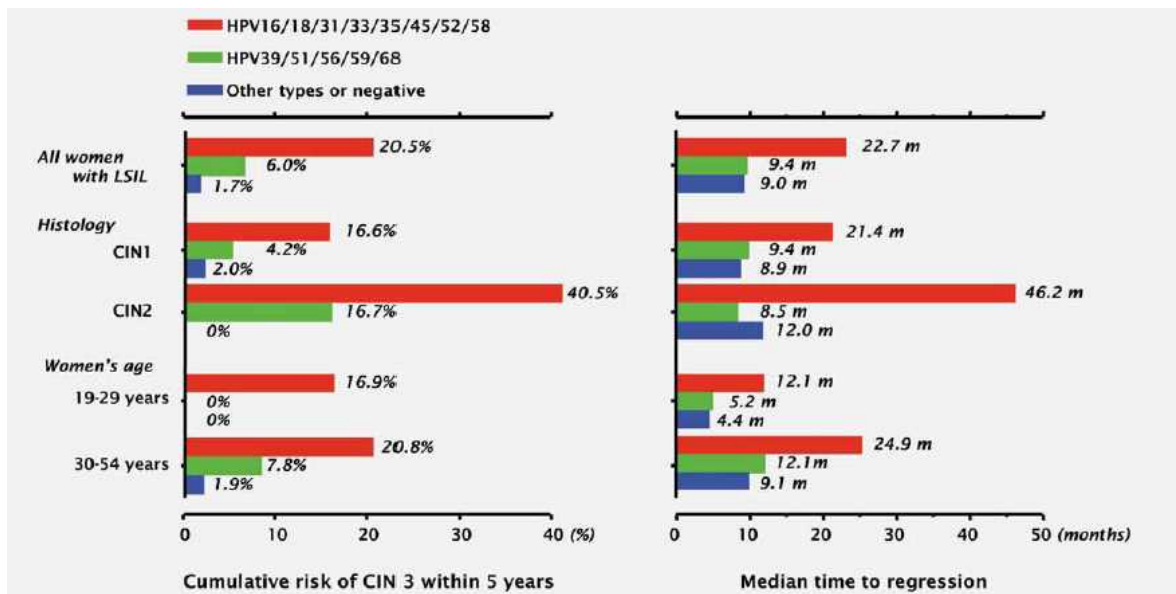
出典: Dunne EF et al. JAMA. 2007; 297: 813-9.

Markowitz LE et al. MMWR Recomm Rep. 2007; 56: 1-24.

HPV型別のCIN病変進行・改善のリスク(日本)

- 異形成病変から子宮頸がんへの進行予見のため、細胞診でLSIL且つ組織診でCIN1or2の病変であった日本人女性570人(18-54歳)を対象とした前向きコホート研究により、HPV型別の病変進展リスクを評価した。
- 高リスク型HPV16,18,31,33,35,45,52,58では、他の高リスクHPV及び低リスクHPVと比較して、有意にCIN病変の治癒が少なく、CIN3病変への進展が多いことが示された。

どのハイリスクHPVが進行・改善しやすいのか？



出典: Matsumoto K et al. Int J Cancer. 2011; 128: 2898-910.

異形成から上皮内がん以上及び浸潤がんへの累積発症率

- 軽度、中等度異形成の相対リスクと割合を評価するために数理およびCox生存分析を行い、加えて、1970~1980年にかけて子宮頸部細胞診で異形成病変の認められた17,217人の子宮頸がんの発症を把握するため、1989年末までのオンタリオがんレジストリとリンクさせた。
- 高度異形成のそれぞれから、10年の間に上皮内がん、浸潤がんに進展する累積発症率については、オンタリオ州(カナダ)の研究で、10年間での上皮内がん(carcinoma in situ: CIS)以上の累積発症率は軽度・中等度・高度異形成でそれぞれ2.8%、10.3%、20.7%であった。浸潤がんへの進行は、軽度・中等度・高度異形成でそれぞれ0.4%、1.2%、3.9%であった。

異形成から上皮内がん以上及び浸潤がんへの10年累積発症率について

Outcome	Dysplasia		
	Mild	Moderate	Severe
<i>Cumulative actuarial rate of progression per 100 women (95% CI)†</i>			
CIS or worse			
0-4 mo	—	—	—
>4-24 mo	0.6 (0.5-0.7)	4.6 (4.0-5.2)	12.1 (9.2-15.0)
>4-60 mo	1.5 (1.3-1.7)	7.3 (6.6-8.1)	16.8 (13.5-20.2)
>4-120 mo	2.8 (2.5-3.1)	10.3 (9.4-11.2)	20.7 (17.0-24.3)
ICC only			
0-4 mo	—	—	—
>4-24 mo	0.1 (0.0-0.1)	0.3 (0.2-0.5)	1.6 (0.4-2.7)
>4-60 mo	0.2 (0.1-0.3)	0.7 (0.4-0.9)	2.6 (1.1-4.1)
>4-120 mo	0.4 (0.3-0.5)	1.2 (0.9-1.5)	3.9 (2.0-5.8)

*Dysplasia states were classified as in (7).

†95% CI = 95% confidence interval.

出典: Holowaty P et al. J Natl Cancer Inst. 1999; 91: 252-8.

子宮頸がんのHPV16/18型検出率(日本)

○ 子宮頸がんから検出されるHPV型別の分布は、報告ごとに成績が異なっている。以下は、本邦からの報告であり、HPV16/18型の割合は50.1～69.1%程度となっている。

子宮頸がん患者組織のHPV16/18型の検出率について

	Asato et al. (2004)	Miura et al. (2006)	Onuki et al. (2009)	Matsumoto et al. (2012)	Azuma et al. (2014)
対象者数	311	984	140	1115	149
16/18型検出数(%)	156(50.1)	579(58.8)	94(67.1)	664(59.5)	103(69.1)※

※(研究者に確認済み)

出典: Asato T et al. J Infect Dis. 2004; 189: 1829-32.
 Miura S et al. Int J Cancer 2006; 119: 2713-2715.
 Onuki M et al. Cancer Sci. 2009; 100: 1312-6.
 Matsumoto K et al. J Obstet Gynaecol Res. 2013 ; 39: 7-17.
 Azuma Y et al. Jpn J Clin Oncol. 2014; 44: 910-7.

子宮頸がんの病期別治療・予後、推定患者数推定死亡数

子宮頸がんの病期別治療・予後 ※1

病期	分類	治療法	5年生存率
0期	上皮内癌又はCIN3	子宮頸部円錐切除術 レーザー-蒸散術 冷凍凝固療法	ほぼ100%
I期	がんが子宮頸部のみに認められ、他に広がっていない	子宮頸部円錐切除術 単純子宮全摘術 準広範子宮全摘術 広汎子宮全摘術 放射線治療	92.4%
II期	がんが子宮頸部を越えて広がっているが、骨盤壁又は膣壁の下1/3には達していないもの	広汎子宮全摘術 放射線治療 同時化学放射線療法	78.0%
III期	がんが骨盤壁まで達するもので、がんが骨盤壁との間にがんでない部分を持たない、又は膣壁の浸潤が下方部分の1/3に達するもの	同時化学放射線療法	58.6%
IV期	がんが小骨盤腔を越えて広がるか、横行・直腸の粘膜にも広がっているもの	同時化学放射線療法 全身化学療法 等	19.5%

推定患者数及び推定死亡数※2

患者数: 10,520人(2013年)
 死亡数: 2,710人(2016年)

出典: ※1: 子宮頸癌治療ガイドライン2011年版(金原出版)

※2: 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス

HPVによる様々ながんの疾病負荷

- HPVが原因となっているとされるがんは、子宮頸がんのみではなく、下表のとおり、膣がん、外陰がん、陰茎がん等が知られており、米国から以下のような推計が示されている。(HPVワクチンについて、下表の全てのがんに対して有効性が確立されたわけではないが、一定の効果を示す可能性は示唆されている。)
- また、WHOの報告によれば、子宮頸がんのうち100%に、HPV感染が寄与しているとされている。また、Boschらも、90-100%の子宮頸がんからHPV-DNAが検出されること、わずかに陰性となるものについても大半が偽陰性であることを指摘している。

米国における部位別のHPV関連悪性腫瘍のHPV寄与

Cancer	Average annual no.	Attributable to any HPV type ⁵
		No. (%)
Cervical	11,771	10,700 (90.6)
Vaginal	802	600 (75.0)
Vulvar	3,554	2,400 (68.8)
Penile	1,168	700 (63.3)
All anal cancers	5,010	4,600 (91.1)
Female	3,260	3,000 (92.5)
Male	1,750	1,600 (88.7)
All rectal cancers	750	700 (91.1)
Female	513	500 (92.5)
Male	237	200 (88.7)
All oropharyngeal cancers	15,738	11,000 (70.1)
Female	3,100	2,000 (63.3)
Male	12,638	9,100 (72.4)
Total	38,793	30,700 (—)

WHOの報告部位別のHPV寄与率

Site of cancer	Attributable to HPV (%)	Developed countries		Developing countries	
		Total no. of cancers	Attributable to HPV (%)	Total no. of cancers	Attributable to HPV (%)
Cervix	100	83 400	83 400	409 400	409 400
Penis	40	5 200	2 100	21 100	8 400
Vulva, vagina	40	18 300	7 300	21 700	8 700
Anus	90	14 500	13 100	15 900	14 300
Mouth	≥3	91 200	2 700	183 100	5 500
Oropharynx	≥12	24 400	2 900	27 700	3 300
Total		237 000	111 500	678 900	449 600

出典: Viens LJ et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 ; 65: 661-6.

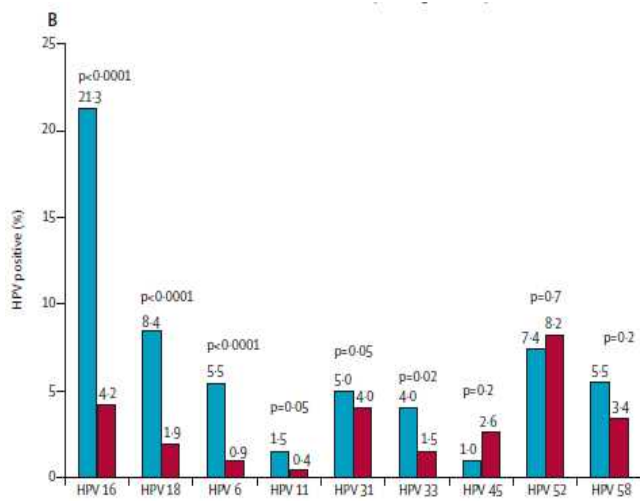
WHO/IVB/07.05 Human Papillomavirus and HPV vaccines Technical information for policy-makers and health professionals
Bosch FX et al. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 3-13.

HPVワクチンの効果について

4価ワクチンのHPV感染における有効性

- HPVワクチンの直接効果、交差免疫、集団免疫の効果を評価するため、1260人の女性（18-24歳）を対象とした繰り返し横断研究（repeat cross-section study）を行った。
- HPVワクチン接種者においてHPVワクチンのターゲットとなるタイプの感染率が減少しただけでなく、ワクチン非接種者においても感染率が減少し、集団免疫が示唆された。また、ワクチンがターゲットとしないタイプに対しても感染率が低下し、交差免疫の可能性が示唆された。

HPVタイプごとのHPV陽性者の割合



HSIL, CIN2/3の減少について

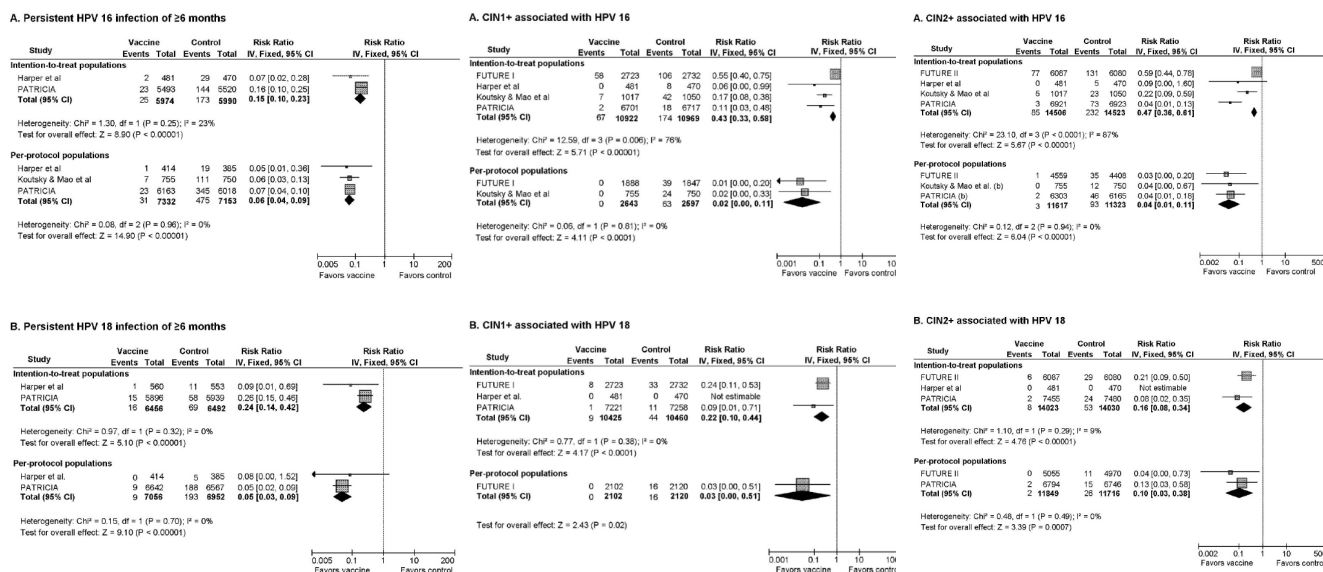
	Crude rate of HPV prevalence		Adjusted rate of HPV prevalence	
	Prevalence ratio	p value	Prevalence ratio*	p value
Any HPV type				
Prevacine implementation	1.00	--	1.00	--
Postvaccine implementation	0.81 (0.72-0.93)	0.0017	0.77 (0.68-0.88)	<0.0001
Unvaccinated	0.93 (0.77-1.12)	0.4349	0.91 (0.76-1.10)	0.3325
Partial or unconfirmed	0.76 (0.65-0.88)	0.0005	0.73 (0.62-0.85)	<0.0001
Vaccinated	0.83 (0.72-0.95)	0.0082	0.76 (0.66-0.88)	0.0002
All high-risk HPV types				
Prevacine implementation	1.00	--	1.00	--
Postvaccine implementation	0.74 (0.63-0.88)	0.0005	0.70 (0.59-0.83)	<0.0001
Unvaccinated	0.94 (0.75-1.19)	0.6129	0.91 (0.72-1.15)	0.4445
Partial or unconfirmed	0.68 (0.55-0.84)	0.0002	0.65 (0.53-0.80)	<0.0001
Vaccinated	0.73 (0.61-0.88)	0.0011	0.68 (0.56-0.82)	<0.0001
Vaccine-targeted HPV types 6, 11, 16, and 18				
Prevacine implementation	1.00	--	1.00	--
Postvaccine implementation	0.23 (0.17-0.31)	<0.0001	0.22 (0.16-0.31)	<0.0001
Unvaccinated	0.65 (0.44-0.97)	0.0370	0.65 (0.43-0.96)	0.0308
Partial or unconfirmed	0.26 (0.17-0.39)	<0.0001	0.25 (0.16-0.37)	<0.0001
Vaccinated	0.08 (0.04-0.15)	<0.0001	0.07 (0.04-0.14)	<0.0001

出典: Tabrizi SN et al. Lancet Infect Dis 2014; 14: 958-66.

HPV16型及び18型の持続感染及びCIN1+/2+に対する有効性

- 7つの無作為比較試験のメタアナリシスにより、HPVワクチン接種は、HPV16型及び18型の持続感染と、HPV16型及び18型に起因するCIN1+、CIN2+に対して有効性が確認されている。

HPV16型及び18型の持続感染、CIN1+及びCIN2+に対するHPVワクチンの有効性について

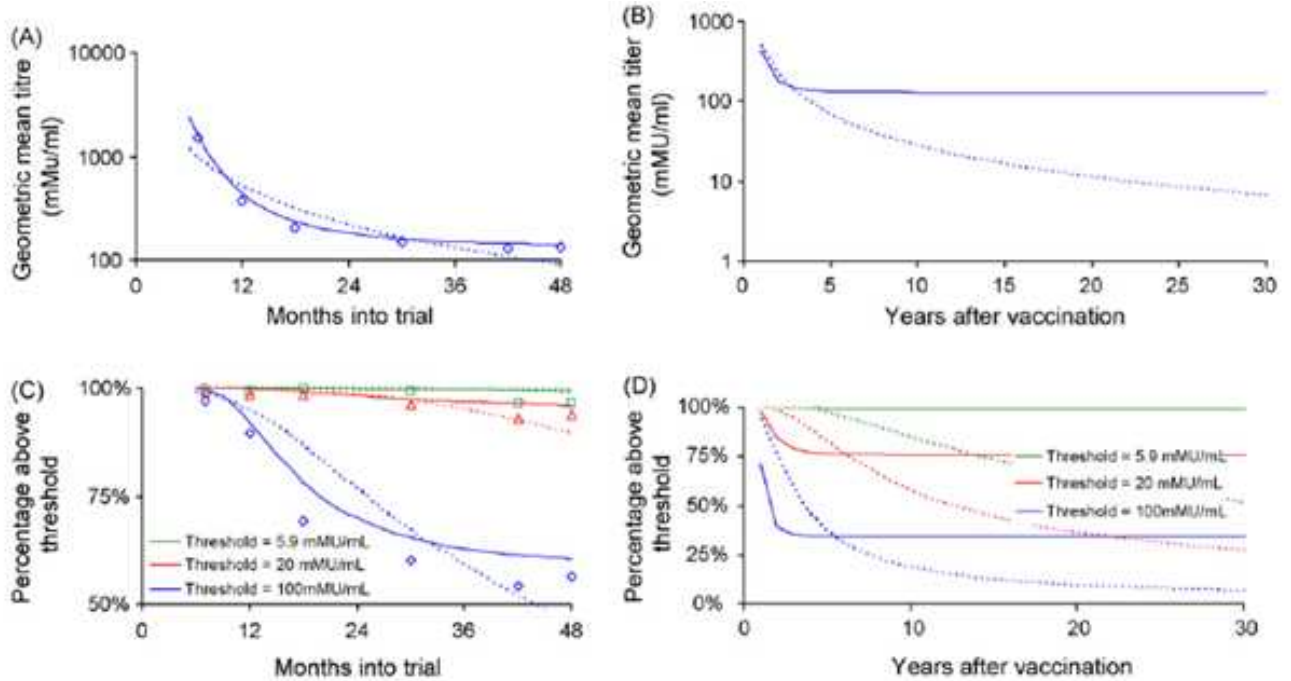


出典: Lu B et al. BMC Infect Dis. 2011; 11: 13.

数理モデルによるシミュレーション

- 数理モデルによるシミュレーションでは、従来のモデルでは50%のワクチン接種者で32年間の抗体上昇が維持され、変更されたモデルでは、ほぼ生涯にわたって抗体価の持続が推定されている。

数理モデルによるHPV16型に対する抗体価の長期シミュレーションについて



出典: Fraser C et al. Vaccine. 2007; 25: 4324-33.

HPVワクチン導入のインパクトについて

HPV感染率の減少効果(米国)

- 米国では、HPVワクチンを2006年に導入しており、国内のサーベイランスシステムを通じて、ワクチン導入前時期(2003年-2006年)とワクチン推奨後時期(2009年-2012年)に収集したサンプルを比較し、HPV感染率が有意に下がっていることを示している。

NHANESの登録データの2003-2006年と2009-2012年の年齢階級別HPV感染率と年代間の比較(14-19歳、20-24歳について抜粋)について

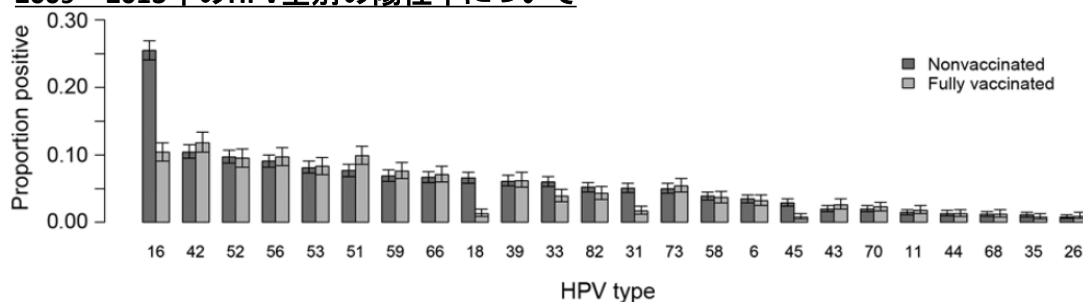
Age Group/HPV Types	Prevaccine Era 2003-2006 % (95% CI)	Vaccine Era 2009-2012 % (95% CI)	Comparison of Vaccine Era With Prevaccine Era	
			PR (95% CI)	aPR (95% CI)
14-19 y	n = 1363	n = 736		
Any HPV	32.9 (29.5-36.4)	29.0 (24.5-33.9)	0.88 (0.73-1.07)	0.93 (0.79-1.09)
Non-4vHPV	31.2 (28.0-34.7)	28.4 (24.0-33.2)	0.91 (0.75-1.11)	0.96 (0.82-1.14)
Non-4vHPV HR	20.7 (17.9-23.9)	18.6 (14.7-23.4)	0.90 (0.68-1.18)	0.99 (0.79-1.26)
HPV-31, -33, -45	4.3 (3.1-6.1)	2.6 ^a (1.2-5.5)	0.59 (0.25-1.38)	0.66 (0.27-1.59)
HPV-31, -33, -45, -52, -58	8.4 (6.7-10.5)	6.2 (4.1-9.3)	0.74 (0.46-1.19)	0.82 (0.53-1.28)
4vHPV	11.5 (9.2-14.4)	4.3 (2.7-6.8)	0.37 (0.22-0.63)**	0.36 (0.21-0.61)**
HPV-16, -18	7.1 (5.8-8.7)	2.8 (1.6-4.7)	0.39 (0.22-0.68)**	0.37 (0.20-0.67)**
20-24 y	n = 432	n = 470		
Any HPV	53.7 (46.0-61.3)	57.9 (52.5-63.2)	1.08 (0.91-1.28)	1.02 (0.88-1.18)
Non-4vHPV	50.7 (43.6-57.9)	56.1 (50.4-61.6)	1.10 (0.93-1.32)	1.05 (0.90-1.23)
Non-4vHPV HR	32.9 (26.8-39.6)	36.8 (30.8-43.3)	1.12 (0.87-1.45)	1.11 (0.85-1.44)
HPV-31, -33, -45	7.8 (5.0-12.0)	5.4 (3.6-8.2)	0.70 (0.38-1.27)	0.85 (0.48-1.50)
HPV-31, -33, -45, -52, -58	16.5 (11.4-23.2)	12.7 (8.6-18.2)	0.77 (0.46-1.29)	0.85 (0.51-1.41)
4vHPV	18.5 (14.9-22.7)	12.1 (9.1-16.0)	0.66 (0.46-0.93)*	0.66 (0.47-0.93)*
HPV-16, -18	15.2 (11.7-19.5)	10.5 (7.7-14.2)	0.69 (0.47-1.03)	0.66 (0.45-0.97)*

出典: Markowitz LE et al. Pediatrics. 2016 Mar;137(3):e20151968.

HPV感染率の減少効果(スコットランド)

- スコットランドでは、HPVワクチンを2008年に導入しており、国内のサーベイランスシステムを通じて、2009年-2013年に収集したサンプルを検討した。
- 2009年と比較して2013年のHPV16/18の感染率が下がっていることが示された。
- また、HPV31/33/45型についても有意な減少が認められた。
- さらに、ワクチン未接種の女性において、2013年においては2009年と比較して有意にHPV16/18型の減少が認められた。

2009-2013年のHPV型別の陽性率について



2009-2013年の採取年別HPV16/18型の陽性率及び非調整オッズ比について

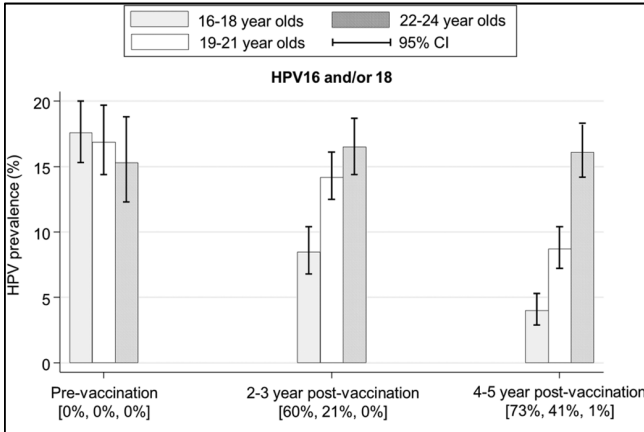
Variable	HPV 16 or 18				Cross-protective HPV types†		
	No.	No. pos	% Pos (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	No. pos	% Pos (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)
Collection year							
2009	1,652	476	28.8 (26.7-31.0)	1 (reference)	215	13.0 (11.5-14.7)	1 (reference)
2010	1,053	333	31.6 (28.9-34.5)	1.14 (0.97-1.35)	143	13.6 (11.6-15.8)	1.05 (0.84-1.32)
2011	1,001	233	23.3 (20.7-26.0)	0.75 (0.63-0.90)	104	10.4 (8.7-12.4)	0.78 (0.60-0.99)
2012	993	169	17.0 (14.8-19.5)	0.51 (0.42-0.62)	83	8.4 (6.8-10.2)	0.61 (0.47-0.79)
2013	1,016	103	10.1 (8.40-12.2)	0.28 (0.22-0.35)	64	6.3 (5.0-8.0)	0.45 (0.33-0.60)

出典: Cameron RL et al. Emerg Infect Dis. 2016; 22: 56-64.

HPV感染率の減少効果(英国)

- 英国においては、2008年から2価HPVワクチンが公的接種プログラムに導入されており、その有効性を評価する観点から、2010年-2013年に採取した検体について2008年の検体と比較検討を行った。
- HPVワクチン導入前後でのHPV感染率を比較したところ、16-18歳女性において、HPV16/18型の感染率がHPVワクチン導入後で有意な減少が示された。

ワクチン接種前後の対象者年齢階級別 HPV16/18型の感染率について



ワクチン接種前後のHPV型別、年齢階級別オッズ比について

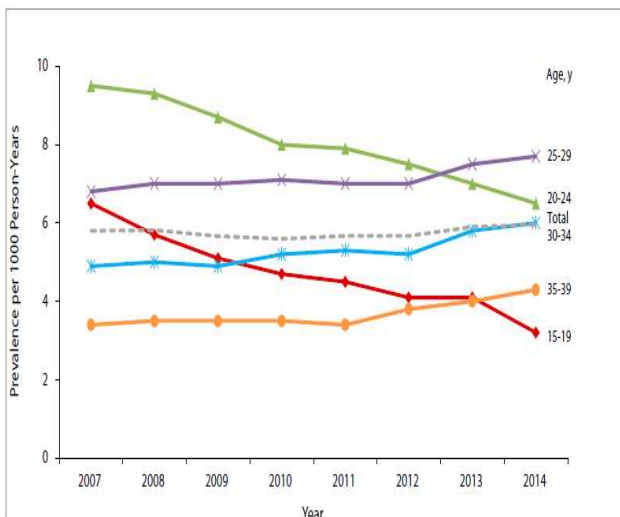
HPV type	Prevaccination prevalence (%) 2008 (95% CI) n=2354	Postvaccination prevalence (%) 2010-2011 (95% CI) n=3602	Postvaccination prevalence (%) 2012-2013 (95% CI) n=3719	p-value for trend
16-18 years (Estimated HPV16/18 vaccination coverage)	0%	(60.2%)	(73.4%)	
Any high-risk HPV	32.6 (29.7 to 35.4)	37.6 (34.5 to 40.7)	35.4 (32.5 to 38.3)	0.188
Any non-vaccine high-risk HPV	24.9 (22.3 to 27.6)	34.2 (31.1 to 37.2)	33.2 (30.4 to 36.0)	<0.001
Vaccine HPV types				
HPV16 and/or 18	17.6 (15.3 to 19.9)	8.5 (6.7 to 10.3)	4.0 (2.8 to 5.1)	<0.001
HPV16	11.9 (10.0 to 13.9)	6.8 (5.1 to 8.4)	3.0 (2.0 to 4.0)	<0.001
HPV18	7.8 (6.2 to 9.5)	2.8 (1.7 to 3.8)	1.1 (0.5 to 1.8)	<0.001
Nonvaccine HPV types*				
HPV31/33/45/52/58	14.5 (12.4 to 16.7)	17.7 (15.2 to 20.1)	14.9 (12.7 to 17.0)	0.835
HPV31/33/45	8.4 (6.7 to 10.1)	6.9 (5.2 to 8.5)	5.8 (4.4 to 7.2)	0.021
HPV31	3.7 (2.6 to 4.9)	0.5 (0.1 to 1.0)	1.2 (0.6 to 1.9)	<0.001
HPV33	2.4 (1.5 to 3.3)	3.5 (2.3 to 4.7)	2.6 (1.7 to 3.6)	0.739
HPV45	2.9 (1.9 to 3.9)	2.9 (1.8 to 4.0)	2.2 (1.3 to 3.0)	0.314
HPV52	4.0 (2.8 to 5.2)	8.6 (6.8 to 10.4)	6.4 (4.9 to 7.9)	0.027
HPV58	3.7 (2.6 to 4.9)	4.0 (2.7 to 5.2)	3.9 (2.7 to 5.0)	0.875

出典: Mesher D et al. BMJ Open. 2016 ; 6: e009915.

2価、4価ワクチンのHSIL, CIN2+に対する有効性(米国)

- 米国における高異型度子宮頸部病変と低異型度病変の罹患率を測定するため、2007年から2014年にかけて15-39歳の17,186,531人・年のレセプトデータを大規模コホート研究で解析した。
- 15-19歳のHSILおよびCIN2+病変の罹患率は有意に低下しており、20-24歳においても同様の低下が示された。

年齢ごとのHSILの罹患率: 年次推移



CIN2+の減少について

	CIN2+
Overall	-2.8 (-3.8, -1.8) 0.4 (-0.2, 1.0)
Age, y	
15-19	-19.8 (-26.3, -12.6)
20-24	-12.1 (-15.3, -8.8)
25-29	-6.7 (-8.5, -4.9)
30-34	-12.5 (-20.3, -4.0)
35-39	-1.0 (-2.9, 0.9)
	2.3 (-0.5, 5.3)
	1.7 (0.8, 2.6)
	6.5 (2.6, 10.5)
	0.4 (-1.5, 2.3)
	6.4 (3.5, 9.3)

出典: Flagg EW et al. Am J Public Health. 2016; 106:2211-2218.

2価ワクチンのCIN1～3に対する有効性(スコットランド)

- Scottish Colposcopy Screening Program (SCSP) に参加した、2008年～2012年に20-21歳となる女性106,052人を対象にコルポスコピーデータを解析した。
- ワクチン未接種者と比較して、3回接種している者では明らかにCIN1-3が減少していた。

各誕生日ごとのワクチン接種率

Cohort year	3 Doses (%)
1988	0.03
1989	0.15
1990	13.67
1991	59.24
1992	74.08

CIN1, 2, 3の減少効果

Table 2. Unadjusted and adjusted estimates of the relative risk of CIN 1, 2 and 3 by number of vaccinations

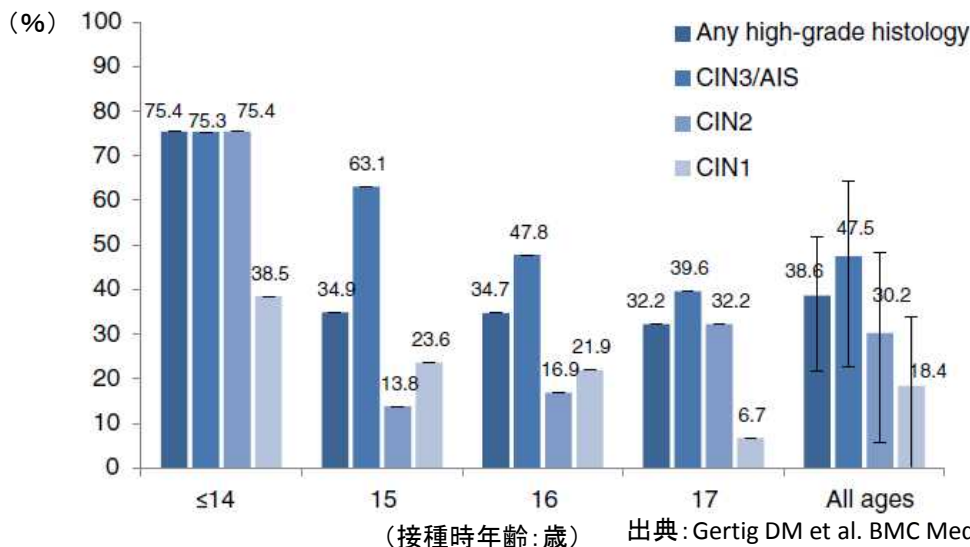
	Unadjusted estimates			Adjusted ^a estimates			Unadjusted estimates			Adjusted ^a estimates			Unadjusted estimates			Adjusted ^a estimates		
	RR	95% CI	P-value	RR	95% CI	P-value	RR	95% CI	P-value	RR	95% CI	P-value	RR	95% CI	P-value	RR	95% CI	P-value
	CIN 1						CIN 2						CIN 3					
Unvaccinated	1			1			1			1			1			1		
1 Dose	1.33	0.81, 2.18	0.253	0.98	0.59, 1.63	0.9491	1.31	0.8, 2.15	0.277	1.03	0.62, 1.71	0.9182	1.89	1.2, 2.97	0.0061	1.42	0.89, 2.28	0.1445
2 Doses	0.9	0.59, 1.37	0.632	0.65	0.42, 1.01	0.0557	1.05	0.71, 1.55	0.8	0.81	0.54, 1.22	0.3203	1.03	0.67, 1.58	0.9064	0.77	0.49, 1.21	0.25
3 Doses	1	0.87, 1.16	0.962	0.71	0.58, 0.87	0.0008	0.64	0.54, 0.77	<0.0001	0.5	0.40, 0.63	<0.0001	0.59	0.48, 0.72	<0.0001	0.45	0.35, 0.58	<0.0001
1988	1	—		1	—					1	—					1	—	
1989	1	0.89, 1.13	0.9531	0.86	0.76, 0.97	0.0184	1.01	0.9, 1.14	0.872	0.86	0.76, 0.97	0.0167	0.95	0.84, 1.09	0.489	0.84	0.73, 0.96	0.0098
1990	1.18	1.04, 1.34	0.0112	0.93	0.81, 1.07	0.2852	0.95	0.83, 1.09	0.479	0.78	0.67, 0.90	0.0005	1.01	0.87, 1.16	0.923	0.89	0.76, 1.04	0.1488
1991	1.18	1.01, 1.38	0.0379	0.82	0.67, 1.01	0.061	0.89	0.75, 1.06	0.189	0.74	0.59, 0.91	0.0052	0.94	0.78, 1.13	0.508	0.86	0.68, 1.08	0.2034
1992	1.3	1.03, 1.66	0.0306	0.66	0.50, 0.89	0.0059	0.98	0.75, 1.28	0.902	0.58	0.42, 0.79	0.0006	0.78	0.57, 1.08	0.139	0.49	0.34, 0.71	0.0002

出典: Pollock KG et al. BJC 2014; 111: 1824-1830.

HPVワクチンのCINに対する有効性(オーストラリア)

- 2007年にHPVワクチンを公的プログラムに導入したオーストラリアにおいて、HPVワクチンの子宮頸部病変に対する有効性を評価した研究を実施した。
- 解析の対象は、2007年時点で17歳以下であってワクチン接種歴と子宮頸がん検診歴が明らかであった、非接種者14,085人と接種者24,871人の合計38,956人。
- HPVワクチンを3回接種した者は、ワクチンを1回も接種したことが無い者と比較した場合、CIN3/AIS(高度異形成・上皮内がん/上皮内腺がん)の病変の発症リスクを47.5%減少させた。また、CIN3/AISに対する有効性は、接種時年齢が若い者ほど高かった。

ワクチンの接種時年齢毎のHPVワクチンの子宮頸部病変に対する有効性について



出典: Gertig DM et al. BMC Med. 2013 Oct 22;11:227.

HPVワクチンのCIN3/AISに対する有効性(デンマーク)

- 2009年にHPVワクチンを公的プログラムとして導入したデンマークにおいて、HPVワクチンの子宮頸部病変に対する有効性を評価した全国全数疫学研究を実施した。
- 解析の対象は、1997年～2011年に診断された子宮頸がん症例5,927例と、1997年～2012年に診断されたCIN3/AIS(高度異形成・上皮内がん/上皮内腺がん)症例55,168例。
- 公的プログラムが導入された2009年以降においては、12-17歳、18-20歳でのCIN3/AISの有意な減少が認められた。

年齢階級別のCIN3/AISの推計年間変化率について

Age groups	2005-2008			2009-2012		
	EAPC (%)	(95 % CI)	<i>p</i> value	EAPC (%)	(95 % CI)	<i>p</i> value
CIN3						
12-17	112.1	(19.6 to 332.9)	<0.01	-55.0	(-78.1 to -20.0)	<0.01
18-20	35.1	(29.6 to 40.9)	<0.01	-12.0	(-20.7 to -2.4)	0.02
21-24	17.3	(13.3 to 21.4)	<0.01	0.9	(-5.2 to 7.4)	0.78
25-34	5.0	(3.1 to 6.9)	<0.01	-2.0	(-4.2 to 0.1)	0.07
35-44	8.3	(5.2 to 11.4)	<0.01	-1.5	(-6.8 to 4.1)	0.60
≥45	14.8	(6.3 to 24.1)	<0.01	4.7	(-1.4 to 11.2)	0.13
AIS						
12-17	NA	NA	NA	-63.7	(-92.4 to -2.1)	0.045
18-20	-15.1	(-60.7 to 76.1)	0.66	-47.5	(-77.4 to 3.1)	0.06
21-24	-4.0	(-26.2 to 24.9)	0.76	-3.7	(-20.9 to 17.2)	0.70
25-34	9.2	(-4.7 to 25.2)	0.20	3.8	(-6.3 to 14.9)	0.48
35-44	15.0	(-7.1 to 42.8)	0.20	8.2	(-2.1 to 19.6)	0.12
≥45	24.8	(-4.2 to 64.1)	0.10	13.1	(-3.4 to 33.1)	0.13

出典: Baldur-Felskov B et al. Cancer Causes Control. 2015; 26: 1105-1116

HPVワクチンの効果に関する推計

(厚生労働省健康局健康課予防接種室による)

HPVワクチンが子宮頸がんを予防する効果

現在の子宮頸がん罹患率は、検診による予防効果は反映しており、ワクチンの効果は反映していないものと仮定した。また、HPVワクチンの予防効果は、接種後長期間維持されるものとし、集団免疫や交差免疫は考慮していない。

- 我が国の、子宮頸がんの、ほぼ100%がHPV陽性¹であり、50-70%がHPV-16/18陽性¹であるとされている。
 - HPV-16, 18によるCIN2+を予防する効果として、子宮頸がん予防ワクチンにおける有効性は、90%以上と報告されている¹⁻³。
 - 以上より子宮頸がん予防ワクチンの子宮頸がんを予防する効果については
 - 子宮頸がんの50%がHPV-16/18陽性であると考えた場合
 $0.5 \times 0.90 = 0.45$ 45%
 - 子宮頸がんの70%がHPV-16/18陽性であると考えた場合
 $0.7 \times 0.90 = 0.63$ 63%
 - また、HPVのタイプを問わず、CIN2+を予防する効果としては、64.9%と報告されている⁴。
- ここでは子宮頸がんワクチンの子宮頸がんを予防する効果として45-65 (%)とする。

1. ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンに関するファクトシート(平成22年7月7日版). 国立感染症研究所.
2. FUTURE II Study Group.. [N Engl J Med.](#) 2007; 356: 1915-27.
3. Paavonen J et al. [Lancet.](#) 2009; 374: 301-14.
4. Lehtinen M et al. [Lancet Oncol.](#) 2012; 13: 89-99.

生涯累積罹患リスクをもとにした推計

- 最新(2012年)の子宮頸がん生涯累積罹患リスクは、1.322% (76人に1人)とされている[※]。
- HPVワクチンを接種した場合に子宮頸がん罹患を避けられる確率は、
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が45%である場合
 $0.01322 \times 0.45 = 0.00595$ 0.60% (約170人に1人)
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が65%である場合
 $0.01322 \times 0.65 = 0.00859$ 0.86% (約117人に1人)
- HPVワクチンの有効性として、子宮頸がん予防ワクチン接種したもののうち117人から170人に1人が子宮頸がん罹患を回避できる、と期待される。
- 生涯罹患率 1.322% = 10万人あたり1,322人なので、
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が45%である場合
 $1322 \times 0.45 = 595$ 人
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が65%である場合
 $1322 \times 0.65 = 859$ 人
- HPVワクチンの有効性として、子宮頸がん予防ワクチン接種により、10万人あたり859~595人 が子宮頸がん罹患を回避できる、と期待される。

※ 国立がん研究センター がん情報サービス http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/index.html

※※ 現在の子宮頸がん罹患率は、検診による予防効果は反映しており、ワクチンの効果は反映していないものと仮定した。また、HPVワクチンの予防効果は、接種後長期間維持されるものとし、集団免疫や交差免疫は考慮していない。

生涯累積死亡リスクをもとにした推計

- 最新(2014年)の子宮頸がん生涯累積死亡リスクは0.321%(312人に1人)とされている※。
- HPVワクチンを接種した場合に子宮頸がん死亡を避けられる確率は、
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が45%である場合
 $0.00321 \times 0.45 = 0.0014445$ 0.14%
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が65%である場合
 $0.00321 \times 0.65 = 0.0020865$ 0.20%
- HPVワクチンの有効性として、累積子宮頸がん死亡率を約0.3%から約0.2%程度に下げることが期待される。
- 累積死亡率 0.321% = 10万人あたり321人なので、
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が45%である場合
 $321 \times 0.45 = 144$ 人
 - HPVワクチンの子宮頸がんを予防する効果が65%である場合
 $321 \times 0.65 = 209$ 人
- HPVワクチンの有効性として、子宮頸がん予防ワクチン接種により、10万人あたり209～144人が子宮頸がん死亡を回避できる、と期待される。

※ 国立がん研究センター がん情報サービス http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/index.html

※※ 現在の子宮頸がん罹患率は、検診による予防効果は反映しており、ワクチンの効果は反映していないものと仮定した。また、HPVワクチンの予防効果は、接種後長期間維持されるものとし、集団免疫や交差免疫は考慮していない。

第 34 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成 29 年度
第 13 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）

資料一覧

- 資料 1 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン（MR）の副反応疑い報告状況
- 資料 2 乾燥弱毒生麻しんワクチンの副反応疑い報告状況
- 資料 3 乾燥弱毒生風しんワクチンの副反応疑い報告状況
- 資料 4 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチンの副反応疑い報告状況
- 資料 5 乾燥弱毒生水痘ワクチンの副反応疑い報告状況
- 資料 6 乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチンの副反応疑い報告状況
- 資料 7 23 価肺炎球菌ワクチンの副反応疑い報告状況
- 資料 8 インフルエンザワクチンの副反応疑い報告状況
- 資料 9 HPV ワクチン（サーバリックス）の副反応疑い報告状況
- 資料 10 HPV ワクチン（ガーダシル）の副反応疑い報告状況
- 資料 11 HPV ワクチン接種後の失神関連副反応疑いについて
- 参考資料 予防接種・ワクチン分科会参加規程

その他参考資料 各ワクチンの添付文書（委員のみ配付）

HPVワクチン（サーバリックス）の 副反応疑い報告状況について

○組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）

商 品 名 : サーバリックス

製 造 販 売 業 者 : グラクソ・スミスクライン株式会社

販 売 開 始 : 平成21年12月

効 能 ・ 効 果 : ヒトパピローマウイルス(HPV)16型及び18型感染に起因する子宮頸癌(扁平上皮細胞癌、腺癌)及びその前駆病変(子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)2及び3)の予防

副反応疑い報告数

(平成29年9月1日から平成29年12月31日報告分まで：報告日での集計)

平成29年9月1日から平成29年12月31日までの医療機関への納入数量を接種可能なべ人数とし、副反応疑い報告頻度を計算したものは以下のとおり。なお、製造販売業者によると、接種スケジュールを勘案し、これまでの1人あたりの平均接種回数を2.7回と仮定して出荷数量より推計した接種者数は、259万人とのことである。

※報告日での集計のため、以下の件数には接種日や発生日が対象期間以前の症例も含まれている。

(単位:例(人))

対象期間	接種可能なべ人数 (回数)	製造販売業者からの報告		医療機関からの報告	
		報告数 () : 接種日が左記期間内の症例		報告数 () : 接種日が左記期間内の症例	
		報告頻度		報告頻度	うち 重篤
平成29年9月1日 ～平成29年12月31日	815	13 (0)	2 (0)	2 (0)	0.25% (0%)
(参考) 販売開始からの累計	7,002,463	917	1,578	535	0.008%
		0.01%	0.02%		

(注意点)

販売開始からの累計接種のべ人数は、返品された数を加味した場合

平成29年9月1日から平成29年12月31日報告分の重篤例の転帰

(単位:例(人))

	製造販売業者からの報告						医療機関からの報告					
	回復/軽快	未回復	後遺症	死亡	不明	計	回復/軽快	未回復	後遺症	死亡	不明	計
重篤例数	2	1	0	0	10	13	0	2	0	0	0	2

(注意点)

※ 副反応疑い報告については、医薬品との因果関係が不明なものを含め、製造販売業者又は医療機関から報告されたものであり、個別に医薬品との関連性を評価したものではない。

※ 販売開始からの累計において、製造販売業者からの報告は、販売開始～平成29年8月31日までの報告分、医療機関からの報告は、平成22年11月26日～平成29年8月31日までの報告分である。

※ 「重篤」とは、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上のものが報告対象とされているが、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。

※ 非重篤症例には、重篤度が不明の症例も含まれている。

※ 製造販売業者からの報告は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第68条の10に基づき「重篤」と判断された症例について報告されたものである。なお、製造販売業者からの報告には、医療機関から報告された症例と重複している症例が含まれている可能性があり、重複症例は、医療機関報告として計上している。また、その後の調査等によって、報告対象でないことが確認され、報告が取り下げられた症例が含まれる可能性がある。

※ 製造販売業者からの報告には、複数の製造販売業者から重複して報告されている症例が含まれている可能性がある。

HPVワクチン(サーバリックス)の副反応疑い報告状況

平成25年4月1日から平成29年12月31日までの報告数及び症状種類別報告件数は以下のとおり。医療機関からの報告については、報告医が「重篤」としたものを集計した。

	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告	平成25年4月～平成29年8月までの企業報告と医療機関重篤症例の総計数	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告	平成29年9月～平成29年12月までの企業報告と医療機関重篤症例の総計数
報告数	460	304	764	2	13	15
症状別総件数	3341	1488	4829	35	116	151
症状名の種類	症状の種類別件数					
胃腸障害						
* おくび	1		1			
* クローン病	2		2			
* メレナ	1		1			
* 悪心	31	30	61		4	4
* 異常便	1	1	2			
* 胃腸障害	1	1	2			
* 胃潰瘍	1	1	2			
* 下腹部痛	1		1			
* 下痢	22	13	35		4	4
* 過敏性腸症候群	2	2	4			
* 回腸潰瘍		1	1			
* 血便排泄	3	1	4			
* 呼気臭	1		1			
* 口の感覚鈍麻		1	1			
* 口腔内痛	1		1			
* 口腔内不快感	1		1			
* 口内炎	4	2	6			
* 口内乾燥	3	1	4			
* 痔瘻	1		1			
* 小腸炎	2		2			
* 消化管浮腫	1		1			
* 上腹部痛	3	3	6		1	1
* 唾液変性		1	1			
* 大腸潰瘍	1		1			
* 腸炎	1	1	2			
* 直腸しぶり	1		1			
* 潰瘍性大腸炎	2	1	3			
* 腹水	1		1			
* 腹痛	36	18	54		3	3
* 腹部不快感	2	2	4			
* 腹部膨満	1		1			
* 便秘	13	6	19		3	3
* 嘔吐	17	6	23			
* 嚥下障害	6		6		1	1
* 肛門周囲痛	1		1			
一般・全身障害および投与部位の状態						
* 悪寒		2	2			
* 圧痛	4	1	5			
* 異常感	5	5	10			
* 運動耐性低下		1	1			
* 炎症	2		2			
* 顔面浮腫	1		1			
* 胸痛	4	7	11			
* 胸部不快感	2		2			
* 局所反応	3		3			
* 倦怠感	97	47	144	1	6	7
* 口渇	1	1	2			
* 高熱	1	1	2			
* 腫脹	4	3	7			
* 状態悪化	1	3	4			
* 足のもつれ	1	1	2			
* 体温調節障害					2	2
* 体温変動感		1	1			
* 注射による四肢の運動低下	9	8	17			
* 注射部位運動障害	1		1			
* 注射部位結節	1		1			
* 注射部位硬結	2		2			
* 注射部位腫脹	2	8	10		1	1
* 注射部位多毛症	1		1			
* 注射部位知覚低下		1	1			
* 注射部位疼痛	13	11	24			
* 低体温	8	3	11			
* 熱感	1	1	2			
* 廃用症候群	1	1	2			
* 発熱	59	29	88		1	1
* 疲労	35	9	44			
* 不快感	4	1	5			
* 浮腫		3	3			
* 歩行障害	54	28	82	2	1	3
* 歩行不能	17	13	30			
* 末梢腫脹	4	4	8			
* 末梢性浮腫	4	1	5			
* 慢性疲労症候群	5	2	7			
* 無力症	56	41	97	1	2	3
* 冷感	7		7			
* 疼痛	111	42	153	1	4	5
感染症および寄生虫症						
* ウイルス性髄膜炎		1	1			
* カンピロバクター胃腸炎	1		1			
* マイコプラズマ感染		1	1			
* マイコプラズマ性肺炎	1		1			
* 胃腸炎	1	1	2			
* 結核		1	1			
* 耳帯状疱疹		1	1			
* 上咽頭炎	2	1	3			
* 水痘		1	1			
* 髄膜炎		1	1			
* 脊髄炎	3		3			
* 帯状疱疹	2	2	4			
* 脳炎	17	2	19			
* 脳幹脳炎	1	1	2			
* 脳脊髄炎	1		1		1	1
* 膿疱疹		1	1			
* 肺炎	1		1			
* 蜂巣炎	2		2			
* 無菌性髄膜炎	1		1			
* 網膜炎	1		1			

* 膀胱炎	2		2			
肝胆道系障害						
* 黄疸	1	1	2			
* 肝機能異常	4	1	5			
* 急性肝炎	1		1			
* 急性肝不全		1	1			
* 劇症肝炎		1	1			
* 自己免疫性肝炎		1	1			
眼障害						
* グレア	1	1	2			
* フォークト・小柳・原田症候群		1	1			
* ぶどう膜炎	3	1	4			
* 一過性失明	2		2			
* 黄斑浮腫		1	1			
* 角膜後面沈着物	1		1			
* 角膜障害	1		1			
* 眼の異常感		2	2			
* 眼運動障害		1	1			
* 眼乾燥	5		5			
* 眼充血	1		1			
* 眼痛	6	3	9	2		2
* 眼瞼下垂	1		1			
* 眼瞼機能障害	1		1			
* 眼瞼紅斑	1		1			
* 眼瞼痙攣	1	2	3			
* 急性帯状潜在性網膜外層症	1		1			
* 視神経乳頭浮腫	1	2	3			
* 視力障害	16	17	33	1	3	4
* 視力低下	8	2	10			
* 自己免疫性網膜炎	1		1			
* 虹彩毛様体炎	1		1			
* 複視	1		1			
* 歪視症		1	1			
* 片側失明	1		1			
* 脈絡膜炎	1		1			
* 霧視	2	3	5			
* 網膜色素上皮症	1		1			
* 網膜剥離		1	1			
* 網膜滲出物	2		2			
* 羞明	34	7	41	2		2
筋骨格系および結合組織障害						
* シェーグレン症候群	1	3	4			
* スチル病		3	3			
* リウマチ熱	1		1			
* 運動性低下	8	3	11			
* 顎関節症候群	1		1			
* 顎痛	2	3	5			
* 滑膜炎	1		1			
* 乾癬性関節症	3	1	4			
* 関節リウマチ	1	3	4			
* 関節炎	57	4	61	1		1
* 関節可動域低下	1	1	2			
* 関節強直	1		1			
* 関節拘縮	1	1	2			
* 関節腫脹	2	5	7			
* 関節障害	4	1	5			
* 関節痛	78	40	118	2	2	4
* 関節破壊	1		1			
* 関節滲出液	1	1	2			
* 筋萎縮		1	1			
* 筋炎		1	1			
* 筋固縮	3		3			
* 筋骨格硬直	5	6	11		1	1
* 筋骨格障害		1	1			
* 筋骨格痛	10	6	16	1		1
* 筋肉痛	28	17	45	1	2	3
* 筋膜炎	1	2	3			
* 筋力低下	57	32	89		4	4
* 筋攣縮		1	1			
* 筋痙攣	11	4	15			
* 頸部痛	11	4	15			
* 骨壊死					1	1
* 骨障害		1	1			
* 骨痛	1		1			
* 四肢拘縮		1	1			
* 四肢痛	47	22	69	1	1	2
* 四肢不快感	4	1	5			
* 若年性特発性関節炎	13	8	21			
* 神経障害性関節症	1		1			
* 成長痛	1		1			
* 脊柱平坦化	1		1			
* 脊柱変形		1	1			
* 脊椎炎	1		1			
* 脊椎痛	1		1			
* 線維筋痛	6	6	12			
* 全身性エリテマトーデス	5	8	13			
* 多発性関節炎	8		9			
* 多発性筋炎	1	1	2			
* 軟部組織障害	1		1			
* 背部痛	31	7	38	1	2	3
* 反応性関節炎	2	2	4			
* 変形性脊椎症	1		1			
* 慢性再発性多発性骨髄炎		1	1			
* 免疫介在性壊死性ミオパチー	1		1			
* 腱痛	1		1			
* 腱付着部症	3		3			
* 膠原病		1	1			
血液およびリンパ系障害						
* リンパ節症	2	3	5			
* 血小板減少性紫斑病	1		1			
* 抗リン脂質抗体症候群	1		1			
* 自己免疫性溶血性貧血		1	1			
* 出血素因		1	1			
* 播種性血管内凝固	1		1			
* 白血球減少症	1		1			
* 汎血球減少症	1	1	2			
* 貧血	3	1	4			
* 免疫性血小板減少性紫斑病	1	1	2			
* 貪食細胞性組織球症	1		1			

血管障害						
ショック			1			
ショック症状	1		1			
* ぼてり	4	1	5			
* リンパ浮腫		1	1			
* 起立性低血圧	9	4	13			
* 血管炎	1		1			
* 高安動脈炎	1		1			
* 高血圧	1		1			
蒼白	2	1	3			
* 低血圧	4	1	5		1	1
* 末梢冷感	14	3	17			
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
* 安静時呼吸困難	1		1			
咽頭浮腫		1	1			
* 過換気	22	10	32		1	1
* 咳嗽	5	4	9			
* 間質性肺疾患	2		2			
気管支痙攣	2		2			
* 胸水	1		1			
* 呼吸困難	16	4	20			
* 呼吸停止	4	2	6			
* 呼吸不全	2		2			
* 口腔咽頭痛	3	1	4			
* 湿性咳嗽		1	1			
* 小児喘息		1	1			
上気道の炎症	2	1	3			
* 息詰まり		1	1			
* 発声障害	2	1	3			
* 鼻出血	1		1			
* 鼻漏	1	1	2			
* 無呼吸	5		5			
* 無呼吸発作	1		1			
* 労作性呼吸困難	3		3			
* 喘息	11		11			
喘鳴	1		1			
耳および迷路障害						
* メニエール病		1	1			
* 回転性めまい	3	1	4			
* 耳痛	4	2	6			
* 耳不快感		1	1			
耳鳴	18	8	26			
* 聴覚過敏	18	4	22			
* 聴力低下	2	2	4			
* 突発性難聴	1	2	3			
* 内耳障害	1		1			
* 難聴	9	2	11			
社会環境						
* 運動不能	8	1	9			
* 教育問題	1		1			
* 寝たきり	7	2	9			
* 身体障害者	1		1			
* 日常生活における個人の自立の喪失	1		1			
傷害、中毒および処置合併症						
* ワクチン接種後症候群	91	11	102	2		2
挫傷	1		1			
* 尺骨骨折		1	1			
* 溺水	1		1			
* 転倒	12	7	19			
* 頭部損傷	1		1			
* 軟骨損傷	1		1			
心臓障害						
* QT延長症候群	1		1			
* 起立性頻脈症候群	6		6			
* 狭心症	2	2	4			
徐脈	1	1	2			
* 心室細動	1		1			
* 心不全	1		1			
心房頻脈		1	1			
* 第二度房室ブロック	2		2			
* 動悸	13	2	15	1	1	2
頻脈	6		6		1	1
* 不整脈	9	2	11			
神経系障害						
* カタプレキシー	1		1			
ギラン・バレー症候群	15	2	17			
* ジスキネジア	28	21	49	1	3	4
* ジストニア	2		2			
* てんかん	15	11	26		1	1
* てんかんの前兆	1		1			
* てんかん重積状態	1		1			
* ナルコレプシー	8	3	11			
* ミオクローヌス	1	2	3			
* ミオクローニーてんかん	1	1	2			
* ミオトニー	1		1			
意識レベルの低下	31	9	40		1	1
意識消失	49	37	86		4	4
意識変容状態	19	11	30		2	2
異常感覚	2		2			
* 異常症	4		4			
* 運動過多		1	1			
* 運動機能障害	6	8	14			
* 運動失調	1		1			
* 運動障害	43	4	47			
* 運動低下	1	1	2			
* 温度覚過敏	1		1			
* 温度覚鈍麻	1		1			
* 下肢静止不能症候群	3		3			
* 過眠症	11	3	14			
* 会話障害	3	1	4			
* 概日リズム睡眠障害	1		1			
感覚消失		1	1			
感覚障害	30	18	48		3	3
感覚鈍麻	56	41	97	1	5	6
* 肝性昏睡		1	1			
間代性痙攣	2	1	3			
* 眼振	1	1	2			
* 顔面麻痺	4	2	6			
* 顔面痙攣		1	1			

* 記憶障害	46	12	58			
* 起立障害	9	4	13			
* 起立不耐性	39	13	52	1		1
* 急性散在性脳脊髄炎	3	2	5			
* 球麻痺	1		1			
* 強直性間代性運動	1	1	2			
* 強直性痙攣	3	3	6			
* 筋萎縮性側索硬化症	1		1			
* 傾眠	15	5	20			
* 計算力障害	4	2	6			
* 頰咽症候群		1	1			
* 健忘	4	1	5			
* 言語障害	1		1			
* 固定姿勢保持困難	8	4	12			
* 構音障害	1		1			
* 構語障害	3	2	5			
* 腰仙部神経根障害	1		1			
* 錯感覚	1		1			
* 刺激無反応	1		1			
* 四肢麻痺	4	3	7			
* 思考散乱	1		1			
* 視神経炎	10	2	12			
* 視野欠損	7	6	13			
* 自己免疫性ニューロパチー	1		1			
* 自己免疫性脳炎	1		1			
* 自己免疫性脳症	7	5	12			
* 自律神経ニューロパチー	4	2	6			
* 自律神経失調	14	7	21	2	1	3
* 自律神経発作		1	1			
* 失語症		1	1			
* 失神	32	16	48			
* 失神寸前の状態	22	1	23			
* 若年性ミオクロニーてんかん		1	1		1	1
* 重症筋無力症	1	3	4			
* 書字障害	2		2			
* 小発作てんかん	2		2			
* 振戦	18	20	38	1		1
* 神経系障害	34	1	35			
* 神経痛	3	1	4			
* 神経痛性筋萎縮症	1		1			
* 精神運動亢進		1	1			
* 精神的機能障害	45	20	65		1	1
* 前頭葉てんかん	1		1			
* 全身硬直症候群	1		1			
* 全身性強直性間代性発作	1		1			
* 相貌失認	5		5			
* 側頭葉てんかん		1	1			
* 多発ニューロパチー	1		1			
* 多発性硬化症	1	3	4			
* 体位性めまい	19	5	24		3	3
* 大脳神経麻痺	1		1			
* 大脳萎縮	3	1	4			
* 大脳障害	1		1			
* 脱力発作	6	1	7			
* 単麻痺	3	6	9		1	1
* 知覚過敏	2	2	4		1	1
* 知的能力障害		1	1			
* 中枢痛症候群	1		1			
* 注意力障害	21	5	26			
* 頭痛	124	72	196	1	9	10
* 特発性脳脊髄液漏出症候群		1	1			
* 突発的睡眠	4		4			
* 認知症	1	1	2			
* 認知障害	26	27	53	1	6	7
* 認知障害発作	1		1			
* 脳圧低下	1		1			
* 脳症	22		22			
* 脳神経障害	2		2			
* 脳低灌流	18	4	22			
* 発作様現象	1		1			
* 判断力低下		2	2			
* 半盲	1	3	4			
* 非感染性脳炎		1	1			
* 不随意性筋収縮	1		1			
* 不全麻痺	1		1			
* 浮動性めまい	62	31	93		3	3
* 部分発作	1		1			
* 複合性局所疼痛症候群	19	5	24			
* 平衡障害	2	1	3			
* 閉じ込め症候群	1		1			
* 片側感覚消失	1		1			
* 片頭痛	1	1	2			
* 片麻痺	9	4	13			
* 麻痺	9	9	18			
* 末梢神経病変	1		1			
* 末梢性ニューロパチー	36	1	37			
* 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1	1	2			
* 味覚異常	3	3	6		1	1
* 味覚過敏	1		1			
* 迷走神経障害	1		1			
* 両麻痺	7		7			
* 腕神経叢障害	1	1	2			
* 嗅覚錯誤	10	1	11			
* 痙攣発作	85	51	136	1	3	4
腎および尿路障害						
* IgA腎症	1		1			
* ネフローゼ症候群	1	1	2			
* ループス腎炎	1		1			
* 急速進行性糸球体腎炎	1		1			
* 緊張性膀胱	1		1			
* 血尿	3		3			
* 腎機能障害	3		3			
* 腎尿管機能障害	1		1			
* 多尿	2		2			
* 蛋白尿	3		3			
* 尿意切迫		1	1			
* 尿管管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群	1		1			
* 尿失禁	1		1			
* 尿閉		1	1			

* 排尿異常	1		1			
* 排尿困難	4	1	5			
* 頻尿	3	1	4			
* 膾片性排尿		1	1			
生殖系および乳房障害						
* 希発月経	1		1			
* 月経過多	7	1	8			
* 月経困難症	16	8	24		3	3
* 月経障害	21	1	22	1		1
* 月経遅延	1		1			
* 子宮出血			1			
* 女性外陰部潰瘍			1			
* 性器出血	5	3	8			
* 不規則月経	20	15	35		1	1
* 不正子宮出血	1		1			
* 無月経	5	1	6			
* 卵巣機能不全	1		1			
* 卵巣出血		1	1			
精神障害						
* うつ病	9	6	15			
* ストレス	2		2			
* チック		1	1			
* パニック障害		1	1			
* パニック発作	3		3			
* 悪夢	3	1	4			
* 易刺激性	9		9			
* 異常行動	3		3			
* 遺尿	2		2			
* 解離性健忘	1		1			
* 解離性障害		1	1			
* 学習障害	10		10			
* 学習障害者	4		4			
* 感情不安定	2		2			
* 気力低下	7		7			
* 強迫性障害	1		1			
* 恐怖	5		5			
* 幻覚	5	1	6			
* 幻視	1		1			
* 幻聴	1		1			
* 故意の自傷行為	3	1	4			
* 錯覚	41	1	42			
* 自殺企図	9	1	10			
* 自殺念慮	1	1	2			
* 自閉症スペクトラム障害		1	1			
* 失見当識	3		3			
* 初期不眠症	2		2			
* 衝動行為	1		1			
* 情動障害	4	2	6		1	1
* 心因性発作	1		1			
* 神経過敏	2		2			
* 神経症	1		1			
* 身体症状症	1		1			
* 人格変化	2	1	3			
* 睡眠異常		1	1			
* 睡眠障害	42	28	70	2	5	7
* 睡眠発作	1	1	2			
* 精神症状	1		1			
* 精神障害	1		1			
* 摂食障害	2	1	3			
* 双極性障害	2		2			
* 多幸気分	1		1			
* 短時間睡眠		1	1			
* 適応障害	1		1			
* 登校拒否	8	1	9	1		1
* 怒り	1		1			
* 統合失調症	3		3			
* 読字障害	1		1			
* 不安	9	1	10			
* 不安障害	1		1			
* 不眠症	14	6	20			
* 暴力関連症状	1		1			
* 無為	2		2			
* 無感情	3		3			
* 妄想	1		1			
* 抑うつ気分	2	1	3			
* 抑うつ症状	1	1	2	1		1
先天性、家族性および遺伝性障害						
* 脊髄空洞症	2		2			
代謝および栄養障害						
* コントロール不良の糖尿病	1		1			
* 悪液質	4		4			
* 栄養補給障害	1	1	2			
* 過小食	5	1	6			
* 過食	3		3			
* 飢餓性衰弱	1		1			
* 食欲減退	8	12	20			
* 多飲症	1		1			
* 体重変動	2		2			
内分泌障害						
* 甲状腺機能低下症		1	1			
* 甲状腺機能亢進症	1		1			
* 自己免疫性甲状腺炎	1	3	4			
* 内分泌障害	1		1			
* 尿崩症	3		3			
* 慢性甲状腺炎	1	1	2			
皮膚および皮下組織障害						
* アレルギー性皮膚炎	1		1			
* そう痒症	8	1	9			
* 円形脱毛症	1		1			
* 血管浮腫	3		3			
* 光線過敏性反応	14		14	1		1
* 紅斑	5	2	7			
* 湿疹	1		1			
* 手掌紅斑		1	1			
* 全身性そう痒症	1		1			
* 全頭脱毛症	1		1			
* 多汗症	9	6	15	1	1	2
* 多形紅斑		2	2			
* 脱毛症	2	2	4			

* 中毒性皮疹	1	1	2			
* 天疱瘡		1	1			
* 発疹	6	4	10			
* 皮下出血	2	2	4			
* 皮膚エリテマトーデス	1		1			
* 皮膚サルコイドーシス	1		1			
* 皮膚筋炎	1		1			
* 皮膚腫瘍		1	1			
* 皮膚粘膜眼症候群	1		1			
* 皮膚剥脱		1	1			
* 皮膚変色		1	1			
* 多汗症	1		1			
* 毛髪変色		1	1			
* 冷汗	1		1			
* 睫毛眉毛脱落症	1		1			
* 蕁麻疹	8	2	10	1		1
免疫系障害						
* アナフィラキシーショック	1		1			
* アナフィラキシー反応	7	3	10			
* アナフィラキシー様反応	1	1	2			
* コム過敏症	1		1			
* 過敏症	2	1	3			
* 口腔アレルギー症候群	1		1			
* 自己免疫障害	3	1	4			
* 食物アレルギー	3		3			
* 低補体血症	1		1			
* 免疫系障害	27	1	28			
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびホリープを含む)						
* リンパ腫	1		1			
* 下垂体腫瘍	1		1			
* 急性リンパ性白血病		1	1			
* 急性骨髄性白血病		1	1			
* 胸腺腫	1		1			
* 菌状息肉症		1	1			
* 骨肉腫	1	1	2			
* 新生物		1	1			
* 隆起性皮膚線維肉腫	2		2			
臨床検査						
* CSF検査異常	1		1			
* リンパ球数減少	1		1			
* 握力低下	6	5	11			
* 筋酵素上昇	1		1			
* 血圧低下		1	1			
* 血小板数減少	2		2			
* 血中プロラクチン異常	1		1			
* 呼吸数減少		1	1			
* 好中球数減少	1		1			
* 抗アセチルコリン受容体抗体陽性	2		2			
* 酸素飽和度低下		1	1			
* 自己抗体陽性		1	1			
* 心拍数減少	1		1			
* 体温変動		1	1			
* 体重減少	6	7	13			
* 体重増加	3		3			
* 尿量減少		1	1			
* 肺活量減少		1	1			
* 白血球数減少		1	1			
* 脈拍欠損	1		1			
* 免疫グロブリン増加		1	1			

*未知の事象

HPVワクチン(サーバリックス)の副反応疑い報告状況

予防接種後副反応疑い報告書の別紙様式1の報告基準に記載のある症状(「その他の反応」は除く)について、報告状況をもとに集計を行った。

	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告	平成25年4月～平成29年8月までの企業報告と医療機関重篤症例の総計数	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告	平成29年9月～平成29年12月までの企業報告と医療機関重篤症例の総計数
アナフィラキシー*1	9	4	13			
急性散在性脳脊髄炎(ADEM)*2	3	2	5			
ギラン・バレー症候群*3	15	2	17			
血小板減少性紫斑病*4	2	1	3			
血管迷走神経反射(失神を伴うもの)*5	54	17	71			

*1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応

*2 急性散在性脳脊髄炎

*3 ギラン・バレー症候群

*4 血小板減少性紫斑病、免疫性血小板減少性紫斑病

*5 失神、失神寸前の状態

HPVワクチン(サーバリックス) 重篤症例一覧
(平成29年9月1日から平成29年12月31日までの報告分)

製造販売業者からの報告

No	年齢 (発生時)	性別	接種日	ワクチン名 (ロット番号)	同時接種	基礎疾患等	症状名	発生日	接種から症状発生までの日数	報告者 重篤度	企業 重篤度	転帰日	転帰内容
1	不明	女	平成23年3月12日 平成23年4月9日	サーバリックス (AHPVA123AA、 AHPVA123BC)	なし	なし	脳脊髄炎、感覚鈍麻、筋力低下、頭痛	平成23年4月26日	17	不明	重篤	平成23年5月9日	軽快
2	17歳	女	平成23年8月22日 平成23年9月28日 平成24年2月22日	サーバリックス (AHPVA138BA、 AHPVA146DB、 AHPVA149BA)	なし	なし	注射部位腫脹、頭痛、視力障害、便秘、感覚鈍麻、味覚異常、睡眠障害、腹痛、倦怠感、悪心、痙攣発作、認知障害、疼痛	不明	不明	不明	重篤	不明	不明
3	18歳	女	平成23年8月26日	サーバリックス (AHPVA143AA)	なし	なし	頭痛、浮動性めまい	不明	不明	不明	重篤	不明	不明
4	不明	女	平成23年8月27日 平成23年10月1日 平成24年3月17日	サーバリックス (AHPVA143CA、 AHPVA146AA、 AHPVA147AA)	なし	なし	頭痛、月経困難症、痙攣発作、意識消失、ジスキネジア、四肢痛、背部痛、感覚鈍麻、倦怠感、動悸、体位性めまい、下痢、睡眠障害、感覚障害、体温調節障害、認知障害、情動障害、自律神経失調、意識レベルの低下	不明	不明	不明	重篤	不明	不明
5	14歳	女	平成23年8月30日 平成23年9月30日 平成24年4月21日	サーバリックス (AHPVA143AA、 AHPVA148AB、 AHPVA162AA)	なし	線維筋痛	疼痛、悪心、筋肉痛、関節痛、体位性めまい、歩行障害、頭痛、倦怠感、月経困難症、認知障害、睡眠障害、筋骨格硬直、浮動性めまい、上腹部痛、感覚鈍麻、ジスキネジア、無力症、体温調節障害、多汗症、知覚過敏	不明	不明	不明	重篤	不明	不明
6	21歳	女	平成23年8月 平成24年3月	サーバリックス	なし	なし	眼痛、悪心、睡眠障害、倦怠感、便秘、体位性めまい、認知障害、意識消失、頭痛、筋力低下、浮動性めまい、感覚障害、月経困難症、疼痛、腹痛、感覚鈍麻、下痢、頻脈、低血圧、ジスキネジア	不明	不明	不明	重篤	不明	不明
7	18歳	女	平成23年9月13日 平成23年10月18日 平成24年3月10日	サーバリックス (AHPVA145AA、 AHPVA147AA、 AHPVA149BA)	なし	不規則月経、月経困難症、嘔吐	頭痛、意識変容状態、単麻痺、感覚障害、認知障害	不明	不明	不明	重篤	不明	不明
8	18歳	女	平成23年9月13日 平成23年10月28日 平成24年3月31日	サーバリックス (AHPVA146CB、 AHPVA146CB、 AHPVA156BA)	なし	なし	悪心、頭痛、下痢、倦怠感、眼痛、過換気、認知障害、視力障害、不規則月経	不明	不明	不明	重篤	不明	不明
9	19歳	女	平成23年9月 平成23年10月 平成24年3月	サーバリックス	なし	不安、アトピー性皮膚炎	若年性ミオクロニーてんかん、てんかん、意識消失	不明	不明	非重篤	重篤	不明	軽快
10	18歳	女	平成23年9月 平成24年9月	サーバリックス	なし	なし	頭痛、筋肉痛、関節痛、腹痛、背部痛、疼痛、無力症、倦怠感、痙攣発作、睡眠障害、発熱、便秘、下痢、嚥下障害、筋力低下、意識消失	不明	不明	不明	重篤	不明	不明
11	16歳	女	平成29年8月31日	サーバリックス (BHPVA293AA)	なし	なし	骨壊死	不明	不明	不明	重篤	不明	未回復 (報告日:平成29年11月28日)

No	年齢 (発生時)	性別	接種日	ワクチン名 (ロット番号)	同時接種	基礎疾患等	症状名	発生日	接種から症状発生までの日数	報告者 重篤度	企業 重篤度	転帰日	転帰内容
12	17歳	女	不明	サーバリックス	なし	なし	筋力低下、視力障害	不明	不明	不明	重篤	不明	不明
13	19歳	女	不明	サーバリックス	なし	なし	意識変容状態、精神的機能障害	不明	不明	非重篤	重篤	不明	不明

※複数の製造販売業者から重複して報告されている症例が含まれている可能性がある。

HPVワクチン(サーバリックス) 重篤症例一覧
 (平成29年9月1日から平成29年12月31日までの報告分)

医療機関からの報告

No	年齢 (接種時)	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	同時接種	基礎疾患等	症状名	発生日	接種から症状発生までの日数	因果関係 (報告医評価)	重篤度	転帰日	転帰内容
1	16歳	女	平成23年7月25日 平成23年8月25日 平成24年1月25日	サーバリックス	AHPVA129CA、 AHPVA143CA、 AHPVA149BA	なし	なし	ワクチン接種後症候群(右手から始まり全身に拡散するけいれん、関節炎、右手から始まり全身に拡散する振戦、不随意運動、起立性調節障害、睡眠障害、月経異常、歩行困難、登校困難、抑うつ症状、自律神経障害、光過敏、羞明、筋肉痛、肩・腰・背部・腕・手首・手指・膝の疼痛、脱力、手足のしびれ、動悸、蕁麻疹)	不明	不明	関連あり	重い	不明	未回復 (報告日:平成29年11月14日)
2	12歳	女	平成23年9月28日 平成23年10月31日 平成24年3月28日	サーバリックス	AHPVA147AA、 AHPVA147AA、 AHPVA156BA	なし	なし	ワクチン接種後症候群(頭痛、全身痛、睡眠障害、羞明、視覚異常、発汗異常、関節痛、認知機能低下、自律神経異常、倦怠感、歩行困難)	平成26年4月	不明	記載なし	重い	不明	未回復 (報告日:平成29年9月15日)

HPVワクチン（サーバリックス）接種後の迷走神経反射が
疑われる症例でのアナフィラキシーの可能性について

【選択基準】

本資料の重篤症例一覧にある症例のうち、2017年9月1日から2017年12月31日までに当局に新規に報告された症例から、下記のP Tを含む症例を迷走神経反射が疑われる症例として選択

- ・ MedDRA SOC血管障害のうち、低血圧、蒼白、末梢冷感、ショック、神経原性ショック
- ・ MedDRA SOC神経系障害のうち、痙攣発作、意識消失、失神寸前の状態、失神
- ・ 上記以外のMedDRA SOCのうち、転倒、血圧低下、冷感、冷汗

これらの症例について、ブライトン分類による評価を行い、アナフィラキシーの可能性を検討した結果は以下のとおり。

迷走神経反射が疑われる症例	うち、アナフィラキシーが疑われる (ブライトン分類3以上の) 症例
6例	0例

HPVワクチン(サーバリックス)接種後のGBS/ADEMの可能性のある症例まとめ

平成29年9月1日～平成29年12月31日入手分まで

【選択基準】

- GBS、ADEMの症状名で報告された症例
- 経過からGBS、ADEMが疑われる症例

報告元	症例数	専門家の評価によりGBS/ADEMとして否定できないとされた症例	
		GBS	ADEM
医療機関	0	0	0
製造販売業者	0	0	0

No.	ワクチン名	年齢・性別	基礎疾患等	経過	症状名	重篤/非重篤	転帰	専門家の意見
対象期間前								
1	サーバリックス (AHPVA138BA、 AHPVA145AA、 AHPVA149AA)	青少年・ 女性	なし	<p>患者:10代、女性 被疑製品:組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウバ細胞由来)注射用(水溶液)(使用理由:予防) 併用製品:組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウバ細胞由来) 接種当日 組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウバ細胞由来)(筋肉内)(1回目)接種。 ロット番号:AHPVA138BA 接種31日後 組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウバ細胞由来)(筋肉内)(2回目)接種。ロット番号:AHPVA145AA 接種187日後 組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウバ細胞由来)(筋肉内)(3回目)接種。ロット番号:AHPVA149AA 接種3年半後 四肢のしびれ、動悸、立位時のふらつき出現。 接種3年8ヶ月後 ふらつきのため3mの高さから転落し頭部打撲。立位時増悪する頭痛、嘔吐が出現し、精査の結果、脳脊髄液減少の診断。 ブラッドパッチ施行し、頭痛は改善。 接種5年後 四肢しびれ、動悸、ふらつき以外にも、発汗異常、過眠、羞明など症状出現した。集中力低下も著しく通学困難となった。 接種5年4ヶ月後 入院精査を行い、HPVワクチン関連神経免疫異常の診断を行った。 抗ガングリオンD抗体陽性。 接種2105日後 入院。 接種2110日後～接種2119日後血漿交換施行、効果はあった。 接種2125日後 退院。 症状の転帰は未回復。 接種2215日後 脳脊髄液減少の転帰は回復(後遺症あり(具体的な症状:頭痛))、動悸の転帰は軽快(通院不要)、転落の転帰は回復、頭部打撲の転帰は回復、嘔吐の転帰は軽快(通院不要)、羞明の転帰は回復。 HPVワクチン関連神経免疫異常、四肢のしびれ、立位時のふらつき、立位時増悪する頭痛、発汗異常、過眠、集中力低下は未回復。 診断に関連する検査及び処置の結果 (接種1414日後)CTミエログラフィー:L4/5、L5/S1レベルで神経根周囲に造影剤の不整な広がりが認められ、同部からの漏出を見ている可能性がある。その他、L2/3レベル硬膜嚢右側でも軽度の造影剤漏出が疑われるが、同部は穿刺部を見ている可能性もある。 (接種1963日後)安静時脳血流シンテグラフィー: -Patlak plot法での脳平均血流は右54.4ml/100g/min、左54.6ml/100g/min(全年齢平均:44.6±4.9ml/100g/min)と低下は認めない。明らかな左右差も認められない。 -SPECTでは明らかな相対的血流低下無し。 -eZISでは、両側前頭葉～頭頂葉～後頭葉皮質および左側頭葉皮質に軽度から中等度の相対的血流低下が広がっており、特に両側後頭葉での皮質血流の低下がやや高度。 -3D-SRTでは全体的に脳血流は保たれている。中心、頭頂、角回、側頭、海馬で右>左の軽度血流左右差が認められる。 上記より、脳血流自体は良好だが、やや左優位に皮質の広い範囲で相対的血流低下が認められる。 (接種1963日後)抗ガングリオンD抗体:陽性、[GM1]IgM:+、IgG:-、IgG糖脂質+PA:- [GM2]IgM:-、IgG:-、IgG糖脂質+PA:- [GM3]IgM:-、IgG:-、IgG糖脂質+PA:- [GD1a]IgM:-、IgG:-、IgG糖脂質+PA:- [GD1b]IgM:-、IgG:-、IgG糖脂質+PA:- [GD3]IgM:-、IgG:-、IgG糖脂質+PA:- [GT1b]IgM:-、IgG:-、IgG糖脂質+PA:- [GG1b]IgM:-、IgG:+、IgG糖脂質+PA:- [Gal-C]IgM:-、IgG:-、IgG糖脂質+PA:- [予防接種後に生じた症状により入院していた期間の有無]:有(入院していた期間:接種1403日後～接種1426日後、接種1559日後～接種1594日後、接種1960日後～接種1972日後、接種2105日後～接種2125日後) [予防接種後に生じた症状により日常生活の介助を必要としていた期間の有無]:有(介助を必要とした期間:接種3年9ヶ月後～接種5年9ヶ月後) [予防接種後に生じた症状により継続して通学、通勤に支障が出た期間の有無]:有(保健室など教室以外に登校していた時期がある:接種3年9ヶ月後～接種5年7ヶ月後)(全く通学、通勤できなかった時期がある:接種5年7ヶ月後～)</p>	ワクチン接種後症候群 CSF検査異常 (後遺症:頭痛) 感覚鈍麻 動悸 歩行障害 転倒 頭部損傷 頭痛 嘔吐 多汗症 過眠症 羞明 注意力障害	重篤	未回復 後遺症あり 未回復 軽快 未回復 回復 回復 未回復 軽快 未回復 未回復 回復 未回復	<p>OA委員:3回目のワクチンから約3年目の神経症状。ワクチンとの関連は考えにくい。</p> <p>OB委員:ワクチン接種後症候群という病態について、その可能性を完全に否定することはできないが、未だ、病態の詳細や、診断のための特異的な検査所見が確立していない状況において、ワクチン接種との因果関係については、ワクチン接種をしたという事実と、多彩な症状を呈しているという事象のみから判断することは困難である。</p> <p>OC委員:症状の全体像は、専門家の一部から提唱されている「HPVワクチン関連神経免疫異常」に合致する症状であるが、この疾患概念自体が議論の対象となっていることに加え、すべての症状が神経免疫異常によるものかどうかは不明である。後遺症のCSF検査異常は、この所見が陽性であるとしても、外傷性、特発性(自然発生)、先天性などの要因誘因があるので、特定できない。</p>

HPVワクチン(サーバリックス)接種後のアナフィラキシー※が疑われる症例まとめ(重篤症例)

※【選択基準】
 症状名が、「アナフィラキシー」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」として報告された症例。

報告期間	報告数**	専門家の評価によりアナフィラキシーのプライトン分類評価が3以上とされた症例	推定接種人数
平成21年12月～平成23年1月	10	2	67万人
平成23年2月～平成23年5月	7	2	59万人
平成23年6月～平成23年8月22日	15	4	113万人
平成23年8月23日～平成23年11月	20	1	101万人
平成23年12月～平成24年3月	4	0	125万人
平成24年4月～平成24年8月	3	0	29万人
平成24年9月～平成24年12月	1	0	21万人
平成25年1月～平成25年3月	0	0	11万人
平成25年4月～平成25年7月	2	0	8万人
平成25年8月～平成25年9月	1	0	500人
平成25年10月～平成26年3月	0	0	710人
平成26年4月～平成27年6月	3	0	3万人
平成27年7月～平成28年2月	0	0	1000人
平成28年3月～平成28年4月	0	0	600人
平成28年5月～平成28年8月	0	0	600人
平成28年9月～平成28年11月	0	0	500人
平成28年12月～平成29年4月	1	0	850人
平成29年5月～平成29年8月	0	0	720人
平成29年9月～平成29年12月	0	0	820人

※※(注意点)

- ・ 報告日での集計のため、報告数には対応する報告期間より以前に接種又は発生した症例も含まれる。
- ・ 同一の症例が複数の製造販売業者や医療機関から重複して報告されている可能性がある。報告内容から重複であることが確認できれば重複を排除して集計しているが、重複か否か判断できない場合はそのまま計上している。

HPVワクチン（ガーダシル）の 副反応疑い報告状況について

○組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）

商 品 名 : ガーダシル

製 造 販 売 業 者 : MSD株式会社

販 売 開 始 : 平成23年8月

効 能 ・ 効 果 : ヒトパピローマウイルス 6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防
 ・子宮頸癌(扁平上皮細胞癌及び腺癌)及びその前駆病変(子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)1、2及び3並びに
 上皮内腺癌(AIS))
 ・外陰上皮内腫瘍(VIN)1、2及び3並びに陰上皮内腫瘍(VaIN)1、2及び3
 ・尖圭コンジローマ

副反応疑い報告数

(平成29年9月1日から平成29年12月31日報告分まで：報告日での集計)

平成29年9月1日から平成29年12月31日までの医療機関への納入数量を接種可能なべ人数とし、副反応疑い報告頻度を計算したものは以下のとおり。なお、製造販売業者によると、接種スケジュールを勘案し、これまでの1人あたりの平均接種回数を2.4回と仮定して出荷数量より推計した接種者数は、81万人とのことである。

※報告日での集計のため、以下の件数には接種日や発生日が対象期間以前の症例も含まれている。

(単位:例(人))

対象期間	接種可能なべ人数 (回数)	製造販売業者からの報告		医療機関からの報告	
		報告数 () : 接種日が左記期間内の症例		報告数 () : 接種日が左記期間内の症例	
		報告頻度	報告頻度	うち 重篤	
平成29年9月1日 ～平成29年12月31日	4,504	3 (0)	4 (0)	2 (0)	
		0.07% (0%)	0.09% (0%)	0.04% (0%)	
(参考) 販売開始からの累計	1,942,363	154	492	188	
		0.008%	0.03%	0.01%	

平成29年9月1日から平成29年12月31日報告分の重篤例の転帰

(単位:例(人))

	製造販売業者からの報告						医療機関からの報告					
	回復/軽快	未回復	後遺症	死亡	不明	計	回復/軽快	未回復	後遺症	死亡	不明	計
重篤例数	0	1	0	0	2	3	0	2	0	0	0	2

(注意点)

※ 副反応疑い報告については、医薬品との因果関係が不明なものを含め、製造販売業者又は医療機関から報告されたものであり、個別に医薬品との関連性を評価したものではない。

※ 販売開始からの累計において、製造販売業者からの報告は、販売開始～平成29年8月31日までの報告分、医療機関からの報告は、平成23年9月20日～平成29年8月31日までの報告分である。

※ 「重篤」とは、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上のものが報告対象とされているが、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。

※ 非重篤症例には、重篤度が不明の症例も含まれている。

※ 製造販売業者からの報告は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第68条の10に基づき「重篤」と判断された症例について報告されたものである。なお、製造販売業者からの報告には、医療機関から報告された症例と重複している症例が含まれている可能性があり、重複症例は、医療機関報告として計上している。また、その後の調査等によって、報告対象でないことが確認され、報告が取り下げられた症例が含まれる可能性がある。

※ 製造販売業者からの報告には、複数の製造販売業者から重複して報告されている症例が含まれている可能性がある。

HPVワクチン(ガーダシル)の副反応疑い報告状況

平成25年4月1日から平成29年12月31日までの報告数及び症状種類別報告件数は以下のとおり。医療機関からの報告については、報告医が「重篤」としたものを集計した。

	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告	平成25年4月～平成29年8月までの企業報告と医療機関重篤症例の総計数	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告	平成29年9月～平成29年12月までの企業報告と医療機関重篤症例の総計数
報告数	180	96	276	2	3	5
症状別総件数	1319	520	1839	16	13	29
症状名の種類	症状の種類別件数					
胃腸障害						
* びらん性胃炎	1		1			
* メレナ	1		1			
* 悪心	26	9	35			
* 胃炎	1		1			
* 胃食道逆流性疾患	1		1			
* 胃腸障害	1		1			
下腹部痛	2		2			
下痢	7	1	8			
* 過敏性腸症候群	2	1	3			
* 急性腹症	1		1			
* 口の感覚鈍麻	1		1			
* 口内炎		1	1			
* 口内乾燥	2		2			
* 歯肉出血	1		1			
* 上腹部痛	2	2	4			
* 唾液欠乏		1	1			
* 腸炎	1		1			
* 吐血	1		1			
腹性片頭痛	1		1			
腹痛	10	6	16	1		1
腹部症状	1		1			
* 腹部膨満	1		1			
* 便秘	3	2	5			
* 慢性腸炎	1		1			
嘔吐	5	7	12			
* 嚥下障害	1		2			
* 肛門直腸障害		1	1			
一般・全身障害および投与部位の状態						
悪寒	1		1			
異常感	6	2	8			
* 乾燥症	1		1			
* 顔面痛		1	1			
* 胸痛	7	1	8			
倦怠感	53	10	63			
腫脹	1		1			
* 全身健康状態低下	1		1			
* 全身症状	1		1			
* 全身性浮腫	1		1			
注射部位紅斑	1	1	2			
注射部位腫脹	3	1	4			
* 注射部位熱感	1		1			
注射部位疼痛	10	2	12			
* 低体温		1	1			
投与部位異常感覚	1		1			
熱感	1		1			
* 発達遅行		1	1			
発熱	23	8	31			
疲労	13	9	22			
* 不快感	4		4		1	1
* 浮腫	1		1			
* 副作用		1	1			
* 歩行障害	25	13	38			
* 歩行不能	2	2	4		1	1
* 末梢性浮腫	1	1	2			
* 慢性疲労症候群	2		2			
無力症	15	14	29			
* 有害事象		2	2			
* 冷感	2		2			
疼痛	40	18	58	2		2
外科および内科処置						
* 気管切開		1	1			
感染症および寄生虫症						
* インフルエンザ	2		2			
* ウイルス性脊髄炎	1		1			
* 腸感染性亢進	1		1			
* 胃腸炎	1		1			
* 咽頭炎	3		3			
* 外耳炎	1		1			
* 気管支炎	1		1			
* 上咽頭炎	5		5			
* 虫垂炎	1		1			
* 脳炎	9	1	10			
* 副鼻腔炎	2		2			
* 蜂巣炎		1	1			
* 網膜炎	1		1			
* 扁桃炎	1		1			
眼障害						
* 一過性失明		1	1			
* 眼の障害		2	2			
* 眼乾燥	1		1			
* 眼球乾燥症	1		1	1		1
* 眼充血		1	1			
* 眼痛	2	1	3			
* 光視症		1	1			
* 視力障害	4	4	8			
* 視力低下	2	4	6			
* 複視	1		1			
* 変視症	1		1			
* 霧視	2	1	3			
* 網膜血管血栓症		1	1			
* 網膜剥離	1		1			
* 網膜裂孔	1		1			
* 流涙障害	1		1			

* 羞明	11	3	14			
筋骨格系および結合組織障害						
* シェーグレン症候群	3		3			
* ミオキミア	1		1			
* モルフェア		1	1			
* 運動性低下		2	2			
* 開口障害		1	1			
* 顎関節症候群	1		1			
* 関節リウマチ				1		1
* 関節炎	8		8			
* 関節腫脹	1	1	2			
* 関節痛	27	10	37			
* 筋筋膜炎	1		1			
* 筋固縮	1	1	2			
* 筋骨格系胸痛	1		1			
* 筋骨格硬直	5	2	7			
* 筋骨格痛	4	2	6			
* 筋腫脹	1		1			
* 筋肉痛	12	2	14			
* 筋力低下	29	13	42			
* 筋痙縮	5	4	9		1	1
* 頸部痛	4	2	6			
* 骨粗鬆症		1	1			
* 骨痛		2	2			
* 四肢痛	25	15	40			
* 四肢不快感	1	1	2			
* 若年性特発性関節炎		4	4			
* 脊椎分離	1		1			
* 線維筋痛	6	2	8			
* 全身性エリテマトーデス	1	1	2			
* 側腹部痛	1	2	3			
* 側弯症	1		1			
* 多発性関節炎	1		1			
* 背部痛	20	5	25			
* 反応性関節炎		1	1			
* 腱付着部症		1	1			
* 肩胛部痛		1	1			
血液およびリンパ系障害						
* リンパ節症	2	1	3			
* 血小板減少症	1		1			
* 血小板減少性紫斑病	1		1			
* 貧血	1		1			
* 免疫性血小板減少性紫斑病		1	1			
血管障害						
* ショック	1	1	2			
* 起立性低血圧	7	2	9			
* 血管炎	1		1			
* 紅痛症	1		1			
* 高血圧		1	1			
* 低血圧	4	2	6			
* 末梢冷感	5	2	7			
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
* 過換気	11	10	21			
* 咳嗽	1	2	3			
* 気胸	1	1	2			
* 呼吸困難	9	4	13			
* 呼吸停止	1		1			
* 誤嚥性肺炎		1	1			
* 口腔咽頭痛	2		2			
* 口腔咽頭不快感	1		1			
* 喉頭痛	1		1			
* 上気道の炎症	1		1			
* 鼻出血	2	1	3			
* 無呼吸発作		1	1			
* 喘息	1	1	2		1	1
耳および迷路障害						
* マニエール病	1		1			
* 回転性めまい	3		3			
* 耳鳴	6	2	8			
* 乗物酔い	1		1			
* 聴覚過敏	6	1	7			
* 聴覚障害	2		2			
* 聴力低下	1	2	3			
* 難聴	2		2			
* 両耳難聴	1		1			
社会環境						
* 車椅子使用者	1	2	3			
* 寝たきり	1		1			
* 身体障害者		1	1			
* 日常生活における個人の自立の喪失		2	2			
* 歩行障害者	1		1			
* 歩行補助用具使用者	1		1			
傷害、中毒および処置合併症						
* ワクチン接種後症候群	1	4	5			
* 歯牙破折	1		1			
* 上顎炎	1		1			
* 仙骨骨折	1		1			
* 足骨折	1		1			
* 転倒	2	1	3			
* 免疫後有害事象		1	1			
* 裂傷	1		1			
* 靭帯捻挫	1		1			
心臓障害						
* 起立性頻脈症候群	2	1	3			
* 狭心症		1	1			
* 心室性期外収縮	1		1			
* 心室性頻脈	1		1			
* 動悸	7	3	10			
* 頻脈	2	1	3			
* 不整脈	1		1			
* 房室ブロック	1		1			
神経系障害						
* ギラン・バレー症候群	7	1	8			
* ジスキネジア	13	4	17			
* てんかん	8	3	11			

* ナルコレプシー	3	2	5		
* バーキソニズム		1	1		
* ヒベルパチー		1	1		
* ミオクローヌス	1	1	2		
意識レベルの低下	1	1	2		
意識消失	9	5	14		
* 意識変容状態	1	3	4		
* 異常感覚		1	1		
* 異痛症	2	1	3		
* 運動緩慢		1	1		
* 運動機能障害	4		4		
* 運動失調	2		2		
* 運動障害	7		7	1	1
* 温度覚消失	1		1		
* 下肢静止不能症候群	1		1		
* 過眠症	8	2	10	1	1
* 概日リズム睡眠障害		1	1		
* 感覚運動障害	1		1		
* 感覚障害	3	3	6	1	1
* 感覚鈍麻	38	19	57		
* 間代性痙攣	1		1		
* 眼振	2		2		
* 顔面痙攣		1	1		
* 記憶障害	18	12	30	1	1
* 起立障害	7		7		
* 起立不耐性	25	6	31	1	1
* 急性散在性脳脊髄炎	2	1	3		
* 傾眠	7	2	9		
* 計算力障害	1	1	2		
* 健忘		1	1		
* 言語障害	1	1	2		
* 後頭神経痛	1		1		
* 昏睡	1		1		
* 錯感覚	1		1		
* 刺激無反応	1		1		
* 四肢麻痺	1		1		
* 視神経炎	1		1		
* 自己免疫性脳炎		1	1		
* 自己免疫性脳症	1	1	2		
* 自律神経ニューロパチー	2	1	3		
* 自律神経失調	4	1	5	1	1
失神	18	4	22		
失神寸前の状態	7		7		
* 重症筋無力症	1		1		
* 書字障害	3		3		
* 小脳性運動失調	3	1	4		
* 小発作てんかん	1		1		
* 振戦	14	6	20		
* 神経学的症状	3		3		
* 神経系障害	16	1	17	1	1
* 神経痛	1		1		
* 精神的機能障害	11	1	12	1	1
全身性強直性間代性発作	1		1		
* 多発ニューロパチー	1		1		
* 多発性硬化症	1		1		
* 体位性めまい	10	1	11		
* 大脳萎縮	1		1		
* 脱力発作	3		3		
* 単麻痺	1	1	2		
* 知覚過敏	1	1	2		
* 知的能力障害		1	1		
* 遅延睡眠期		1	1		
* 注意力障害	4	3	7		
頭痛	67	28	95	2	2
* 認知症					1
* 認知障害	17	2	19		1
* 脳幹症候群	1		1		
* 脳循環不全	4		4		
* 脳症	8		8		
* 判断力低下	1	2	3		
* 表情減少	1		1		
* 不全単麻痺	1	3	4		
浮動性めまい	28	12	40		
* 複合性局所疼痛症候群	9	3	12		
* 平衡障害	1	1	2		
片頭痛	3		3		
* 片麻痺	3	1	4		
* 麻痺	2	1	3		
* 末梢性ニューロパチー	28	3	31		
* 末梢性麻痺		1	1		
* 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー		1	1		
* 味覚異常	3		3		
* 無動	1		1		
* 免疫処置後脳炎				1	1
* 肋間神経痛	1		1		
* 嗅覚錯誤	8		8		
* 嗜眠		1	1		
* 痙攣発作	22	17	39	1	1
腎および尿路障害					
* 血尿	1		1		
* 尿閉		1	1		
* 排尿困難		1	1		
* 頻尿		1	1		
* 膀胱障害		1	1		
生殖系および乳房障害					
* 過少月経	1		1		
* 希発月経	1		1		
* 月経過多	1		1		
* 月経困難症	6	2	8		
* 月経障害	5	2	7	1	1
* 月経遅延		2	2		
* 排卵痛	1		1		
* 不規則月経	15	3	18		
* 不正子宮出血	1		1		
* 無月経	2	1	3		

* 無排卵性出血	1		1		
* 卵巣腫大	1		1		
精神障害					
* うつ病	1		1		
* コミュニケーション障害		1	1		
* ストレス	1		1		
* 易刺激性	1	1	2		
* 解離性障害	1		1		
* 解離性同一性障害		1	1		
* 学習障害	1	1	2		
* 感情不安定	2	3	5		
* 気力低下	1		1		
* 恐怖	1	1	2		
* 緊張	1		1		
* 激越	1		1		
* 幻覚	3		3		
* 幻視		2	2		
* 幻聴	3	2	5		
* 故意の自傷行為	1		1		
* 錯覚	17	1	18		
* 自殺企図		1	1		
* 自殺念慮	1		1		
* 失見当識	1	1	2		
* 初期不眠症	2	1	3		
* 情動障害	2		2		
* 身体症状症	3		3		
* 人格変化	2		2		
* 睡眠障害	16	8	24	1	1
* 精神症状	1		1		
* 摂食障害	1	2	3		
* 退行行動		1	1		
* 転換性障害	2		2		
* 登校拒否	11		11		
* 統合失調症	1	2	3		
* 不安	7		7		
* 不安障害	4		4		
* 不眠症	6	4	10		
* 慢性チック障害		1	1		
* 無感情		1	1		
* 抑うつ気分	1		1		
* 抑うつ症状	1		1		
* 譫妄		1	1		
先天性、家族性および遺伝性障害					
* シルベール症候群		1	1		
* 脊髄小脳失調症		1	1		
代謝および栄養障害					
* ミトコンドリア細胞症				1	1
* 栄養補給障害		1	1		
* 過小食	1		1		
* 食欲減退	4	4	8		
* 体重変動	1		1		
内分泌障害					
* ハセドウ病				1	1
* 下垂体機能低下症	1		1		
* 視床下部一下垂体障害	1		1	1	1
* 自己免疫性甲状腺炎		1	1		
皮膚および皮下組織障害					
* ざ瘡		1	1		
そう痒症	3	1	4		
顔面腫脹		1	1		
血管浮腫	2		2		
* 光線過敏性反応	13		13		
紅斑	3		3		
紫斑	1		1		
湿疹	1	1	2		
* 全身性皮疹	1	1	2		
* 全頭脱毛症	1		1		
* 多汗症	2	1	3		
* 点状出血	1		1		
発疹	2	1	3		
* 皮膚炎	1		1		
* 皮膚粘膜眼症候群	1		1		
* 皮膚変色	1		1		
* 乏汗症		1	1		
* 冷汗	1		1		
尋麻疹	2	1	3		
免疫系障害					
アナフィラキシーショック	1	1	2		
アナフィラキシー反応	1	1	2		
* 季節性アレルギー	1		1		
* 自己免疫障害		1	1		
* 食物アレルギー	2		2		
* 免疫系障害	16		16	1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびホリープを含む)					
* 子宮頸部腺癌				1	1
臨床検査					
* C-反応性蛋白増加		1	1		
* 握力低下	4	1	5		
* 血小板数減少	1		1		
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1		1		
* 抗核抗体陽性	1		1		
* 四肢の温度差	1		1		
* 視野検査異常	1		1		
* 体重減少	2		2		

*未知の事象

★効能・効果に関連する事象(子宮頸部腺癌)

HPVワクチン(ガーダシル)の副反応疑い報告状況

予防接種後副反応疑い報告書の別紙様式1の報告基準に記載のある症状(「その他の反応」は除く)について、報告状況をもとに集計を行った。

	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告	平成25年4月～平成29年8月までの企業報告と医療機関重篤症例の総計数	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告	平成29年9月～平成29年12月までの企業報告と医療機関重篤症例の総計数
アナフィラキシー*1	2	2	4			
急性散在性脳脊髄炎(ADEM)*2	2	1	3			
ギラン・バレー症候群*3	7	1	8			
血小板減少性紫斑病*4	1	1	2			
血管迷走神経反射(失神を伴うもの)*5	25	4	29			

- *1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応
- *2 急性散在性脳脊髄炎
- *3 ギラン・バレー症候群
- *4 血小板減少性紫斑病、免疫性血小板減少性紫斑病
- *5 失神、失神寸前の状態

HPVワクチン(ガーダシル) 重篤症例一覧 (平成29年9月1日から平成29年12月31日までの報告分)

製造販売業者からの報告

No	年齢 (発生時)	性別	接種日	ワクチン名 (ロット番号)	同時接種	基礎疾患等	症状名	発生日	接種から症状発生までの日数	報告者 重篤度	企業 重篤度	転帰日	転帰内容
1	14歳	女	平成24年9月18日 平成24年12月3日 平成25年3月28日	ガーダシル (9QN05R、 9QN06R、 9QN08R)	なし	アプガールスコア、羊水中胎便、新生児黄疸、難聴、禁酒、非タバコ使用者、家族性危険因子、季節性アレルギー、初経	神経系障害、免疫系障害、免疫処置後脳炎、視床下部一下垂体障害、ミトコンドリア細胞症、認知症、歩行不能、痙攣発作、関節リウマチ	平成25年3月	不明	重篤	重篤	不明	不明
2	19歳	女	平成25年	ガーダシル	なし	なし	筋痙縮、不快感、喘息	平成25年	不明	重篤	重篤	不明	未回復 (報告日:平成29年11月24日)
3	不明	女	不明	ガーダシル	なし	なし	子宮頸部腺癌	不明	不明	重篤	重篤	不明	不明

※複数の製造販売業者から重複して報告されている症例が含まれている可能性がある

HPVワクチン(ガーダシル) 重篤症例一覧
 (平成29年9月1日から平成29年12月31日までの報告分)

医療機関からの報告

No	年齢 (接種時)	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	同時接種	基礎疾患等	症状名	発生日	接種から症状発生までの日数	因果関係 (報告医評価)	重篤度	転帰日	転帰内容
1	14歳	女	平成23年7月17日 平成23年12月5日 平成24年8月4日	ガーダシル	不明	なし	なし	記憶障害、疼痛、頭痛	不明	不明	記載なし	重い	不明	未回復 (報告日:平成29年 9月29日)
2	13歳	女	平成24年6月22日 平成24年9月15日	ガーダシル	9QN04R、 9QN05R	なし	クローン病、 疼痛	起立不耐性、睡眠障害、自律神経失調、月経障害、 感覚障害、運動障害、精神的機能障害、パセドウ 病、過眠症、眼球乾燥症、疼痛、頭痛、腹痛	平成24年10月	不明	関連あり	重い	不明	未回復 (報告日:平成29年 11月24日)

HPVワクチン(ガーダシル) 非重篤症例一覧
 (平成29年9月1日から平成29年12月31日までの報告分)

医療機関からの報告

No	年齢 (接種時)	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	同時接種	基礎疾患等	症状名	発生日	接種から症状発 生までの日数	因果関係 (報告医評価)	重篤度	転帰日	転帰内容
1	12歳	女	平成25年5月27日 平成25年7月29日 平成25年11月28日	ガーダシル	9QN06R、 9QN07R、 9QN08R	なし	なし	起立性低血圧、多汗、 記憶障害、頭痛、視野 異常	平成26年5月9日	162	評価不能	重くない	不明	未回復
2	15歳	女	平成29年8月3日	ガーダシル	9QN02R	なし	なし	左腕のしびれ、疼痛	平成29年8月3日	0	関連あり	重くない	平成29年8月3日	回復

HPVワクチン（ガーダシル）接種後の迷走神経反射が疑われる症例でのアナフィラキシーの可能性について

【選択基準】

本資料の重篤症例一覧にある症例のうち、2017年9月1日から2017年12月31日までに当局に新規に報告された症例から、下記のP Tを含む症例を迷走神経反射が疑われる症例として選択

- ・ MedDRA SOC血管障害のうち、低血圧、蒼白、末梢冷感、ショック、神経原性ショック
- ・ MedDRA SOC神経系障害のうち、痙攣発作、意識消失、失神寸前の状態、失神
- ・ 上記以外のMedDRA SOCのうち、転倒、血圧低下、冷感、冷汗

これらの症例について、ブライトン分類による評価を行い、アナフィラキシーの可能性を検討した結果は以下のとおり。

迷走神経反射が疑われる症例	うち、アナフィラキシーが疑われる (ブライトン分類3以上の) 症例
3例	0例

HPVワクチン(ガーダシル)接種後のGBS/ADEMの可能性のある症例まとめ

平成29年9月1日～平成29年12月31日入手分まで

【選択基準】

- GBS、ADEMの症状名で報告された症例
- 経過からGBS、ADEMが疑われる症例

報告元	症例数	専門家の評価によりGBS/ADEMとして否定できないとされた症例	
		GBS	ADEM
医療機関	0	0	0
製造販売業者	0	0	0

HPVワクチン(ガーダシル)接種後のアナフィラキシー※が疑われる症例まとめ(重篤症例)

※【選択基準】

症状名が、「アナフィラキシー」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」として報告された症例。

報告期間	報告数**	専門家の評価によりアナフィラキシーのプライトン分類評価が3以上とされた症例	推定接種人数
平成23年8月～平成23年11月	1	0	17万人
平成23年12月～平成24年3月	1	0	24万人
平成24年4月～平成24年8月	1	0	50万人
平成24年9月～平成24年12月	1	0	41万人
平成25年1月～平成25年3月	1	1	24万人
平成25年4月～平成25年7月	2	2	16万人
平成25年8月～平成25年9月	1	0	1万人
平成25年10月～平成26年3月	0	0	3万人
平成26年4月～平成27年6月	1	0	2万人
平成27年7月～平成28年2月	0	0	7千人
平成28年3月～平成28年4月	0	0	2千人
平成28年5月～平成28年8月	0	0	3千人
平成28年9月～平成28年11月	0	0	2千人
平成28年12月～平成29年4月	0	0	4千人
平成29年5月～平成29年8月	0	0	3千人
平成29年9月～平成29年12月	0	0	5千人

※※(注意点)

・ 報告日での集計のため、報告数には対応する報告期間より以前に接種又は発生した症例も含まれる。

・ 同一の症例が複数の製造販売業者や医療機関から重複して報告されている可能性がある。報告内容から重複であることが確認できれば重複を排除して集計しているが、重複か否か判断できない場合はそのまま計上している。

HPV ワクチン接種後の失神関連副反応疑いについて
(企業提出資料)

グラクソ・スミスクライン株式会社提出資料 【2～5 ページ】

MSD株式会社提出資料 【6～9 ページ】

サーバリックスの失神に関連する副反応疑い資料

1. 国内の発現状況

販売開始（平成 21 年 12 月 22 日）から平成 29 年 12 月 31 日までに、予防接種法上の副反応疑い報告（平成 25 年 4 月 1 日以降）、ワクチン接種緊急促進事業実施要領に基づく副反応報告（平成 25 年 3 月 31 日まで）、自発報告、使用成績調査及び製造販売後臨床試験により収集された、サーバリックス接種後に発現した副反応が疑われる症状のうち、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J version 20.1）の基本語（PT：Preferred term）が「意識消失」、「失神」、「失神寸前の状態」、「ショック」、「神経原性ショック」、「意識レベルの低下」、「意識変容状態」に該当する症状の発現例は 983 例（発生率 10 万接種あたり 14.04 例）でした。このうち、意識消失のあった症例は 650 例（発生率 10 万接種あたり 9.28 例）でした。

2. 海外の発現状況

平成 19 年 5 月 18 日にオーストラリアで初めて承認されて以来、平成 29 年 12 月 31 日までの全世界における出荷数は約 7,568 万接種分でした。また全世界における製造販売後の報告から収集された、サーバリックス接種後に発現した副反応が疑われる症状のうち ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J version 20.1）の基本語（PT：Preferred term）が「意識消失」、「失神」、「失神寸前の状態」、「ショック」、「神経原性ショック」、「意識レベルの低下」、「意識変容状態」に該当する症状の発現例は 2,007 例（発生率 10 万接種あたり 2.65 例）でした。このうち、意識消失のあった症例は 1,507 例（発生率 10 万接種あたり 1.99 例）でした。

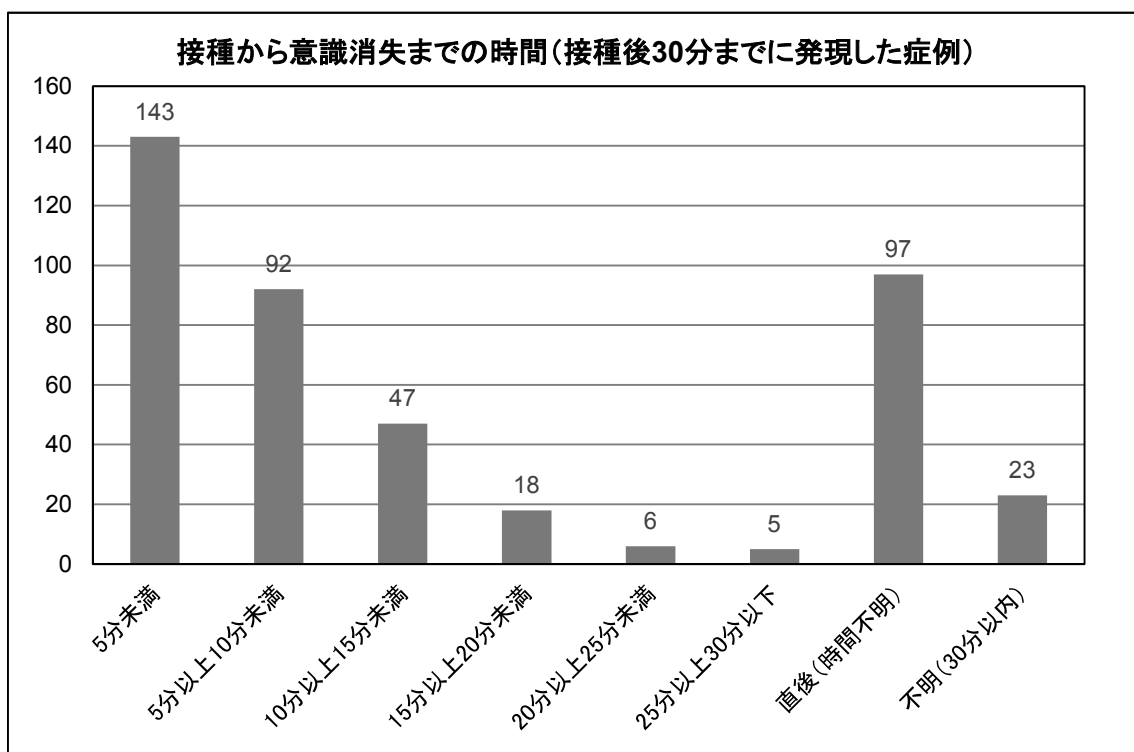


図1 接種から意識消失までの時間(接種後30分までに発現した症例)

表1 接種後30分以降に意識消失を発現した症例

24時間以内								
1時間以内	2時間以内	3時間以内	4時間以内	5時間以内	6時間以内	12時間以内	18時間以内	24時間以内
2	2	1	1	1	1	1	1	1

1日後以降													
1日後	2日後	3日後	7日後	9日後	14日後	16日後	21日後	22日後	23日後	25日後	1~2カ月以内	2~3カ月以内	3~6カ月以内
15	5	4	1	1	1	1	1	1	1	1	4	6	8

1日後以降					当日の発現であるが発現までの時間が不明	発現までの時間不明
1年以内	2年以内	3年以内	4年以内	5年以内		
9	5	10	2	3	59	69

意識消失発現傾向（発売～平成29年12月）*

	意識消失発現例	転倒等による二次被害 に至った症例	GSK出荷数量 (製造販番業者から出荷 した数量(返品数を含)
発売～平成22年3月	2	0	99,453
平成22年4月～6月	4	0	130,067
平成22年7月～9月	17	1	244,749
平成22年10月～12月	11	2	296,874
平成23年1月～3月	110	10	927,369
平成23年4月～6月	11	3	412,934
平成23年7月～9月	237	23	2,483,718
平成23年10月～12月	54	2	494,858
平成24年1月	7	0	189,464
平成24年2月	10	2	362,791
平成24年3月	19	3	660,076
平成24年4月	12	1	138,951
平成24年5月	6	1	14,770
平成24年6月	9	1	22,365
平成24年7月	6	0	45,126
平成24年8月	5	0	74,765
平成24年9月	2	0	64,486
平成24年10月	5	0	74,342
平成24年11月	2	0	35,382
平成24年12月	2	0	35,168
平成25年1月	2	0	24,006
平成25年2月	4	0	31,764
平成25年3月	5	0	57,552
平成25年4月	4	1	55,865
平成25年5月	3	0	17,908
平成25年6月	2	0	10,883
平成25年7月	4	0	247
平成25年8月	2	0	-440
平成25年9月	1	0	-703
平成25年10月	0	0	-713
平成25年11月	2	0	-604
平成25年12月	0	0	-561
平成26年1月	0	0	-37
平成26年2月	0	0	-836
平成26年3月	1	0	-1,352
平成26年4月	1	0	2,468
平成26年5月	0	0	-3,808
平成26年6月	1	0	-932
平成26年7月	1	0	-84
平成26年8月	0	0	0
平成26年9月	1	0	2
平成26年10月	0	0	3
平成26年11月	0	0	2
平成26年12月	0	0	0
平成27年1月	0	0	0
平成27年2月	1	0	0
平成27年3月	0	0	0
平成27年4月	0	0	0
平成27年5月	1	0	0
平成27年6月	2	0	0
平成27年7月	0	0	1
平成27年8月	0	0	3
平成27年9月	0	0	12
平成27年10月	2	0	20
平成27年11月	0	0	581
平成27年12月	0	0	-986
平成28年1月	0	0	89
平成28年2月	1	0	208
平成28年3月	0	0	339
平成28年4月	0	0	257
平成28年5月	0	0	126
平成28年6月	0	0	150
平成28年7月	0	0	156
平成28年8月	1	0	174
平成28年9月	0	0	162
平成28年10月	0	0	201

平成28年11月	0	0	171
平成28年12月	0	0	176
平成29年1月	1	0	118
平成29年2月	0	0	104
平成29年3月	0	0	243
平成29年4月	0	0	209
平成29年5月	0	0	144
平成29年6月	0	0	120
平成29年7月	0	0	259
平成29年8月	0	0	199
平成29年9月	0	0	148
平成29年10月	0	0	207
平成29年11月	0	0	220
平成29年12月	0	0	240
日付不明	76	0	-

(注意点)

* 副反応発現日に基づいて作成

発売～平成23年12月までは3ヵ月毎、平成24年1月～平成27年6月までは1ヵ月毎に作成

出荷数がマイナスのものは、卸売業者に出荷した数量を返品(回収)された数量が上回っているため。

ガーダシルの失神に関連する副反応疑い資料

1 国内の発現状況

販売開始（平成 23 年 8 月 26 日）から平成 29 年 12 月 31 日までに、予防接種法上の副反応疑い報告（平成 25 年 4 月 1 日以降）、ワクチン接種緊急促進事業実施要領に基づく副反応報告（平成 25 年 3 月 31 日まで）、自発報告、使用成績調査及び製造販売後臨床試験により収集された、ガーダシル接種後に発現した副反応が疑われる症状のうち、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J 20.1）の基本語（PT: Preferred Terms）が「意識消失」、「失神」、「失神寸前の状態」、「ショック」、「神経原性ショック」、「意識レベルの低下」及び「意識変容状態」に該当する症状の発現例は 388 例（発生率 10 万接種あたり 20.0 例）でした。このうち、意識消失のあった症例は 266 例（発生率 10 万接種あたり 13.7 例）でした。

2 海外の発現状況

ガーダシルの国際的な製造販売開始（2006 年 6 月）から 2017 年 5 月 31 日までの世界における推定出荷数量は約 2 億 3,323 万回分でした。1 人あたりの接種回数を 3 回と仮定すると、製造販売開始から 2017 年 5 月 31 日までの推定接種者数は約 7,774 万人となります。また、外国症例における、医療関係者からの自発報告として収集した、ガーダシル接種後に発現した副反応が疑われる症状のうち、MedDRA/J 20.0 の基本語が「意識消失」、「失神」、「失神寸前の状態」、「ショック」、「神経原性ショック」、「意識レベルの低下」及び「意識変容状態」に該当する症状の発現例は 10,723 例（発生率 10 万接種あたり 4.6 例）でした。ただし、外国症例については意識消失発現に関する情報が得られていないため、意識消失の有無による集計はできませんでした。

図1 接種から意識消失までの時間（接種後30分までに発現した症例）

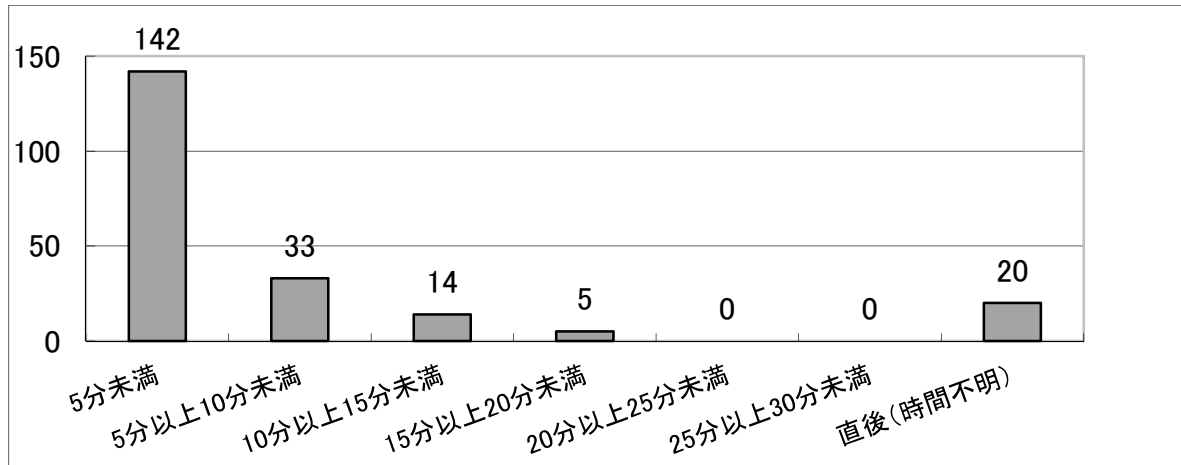


表1 接種後30分以降に意識消失を発現した症例

1日後以降																		当日の発現であるが発現までの時間が不明	発現までの時間不明	
1日後	2日後	3日後	4日後	14日後	28日後	約2カ月後	約3カ月後	91日後	169日後	5~6カ月後	約6カ月後	281日後	1年2カ月	436日後	約1年5カ月後	約1年8カ月後	1年10カ月			約3年2カ月後
3	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	18	12

(参考；月ごとの意識消失症例と二次被害に至った症例数ならびに施設納入数量)

発現月	意識消失発現例 (10万接種あたりの発生数)	うち転倒等による二次被害に 至った症例 (10万接種あたりの発生数)	施設納入数量
平成 23 年 08 月	0 (0)	0 (0)	12,531
平成 23 年 09 月	42 (28.1)	4 (2.7)	149,462
平成 23 年 10 月	14 (29.2)	0 (0)	47,996
平成 23 年 11 月	12 (15.4)	2 (2.6)	77,901
平成 23 年 12 月	7 (14.3)	2 (4.1)	48,990
平成 24 年 01 月	5 (16.1)	2 (6.4)	31,092
平成 24 年 02 月	8 (22.7)	1 (2.8)	35,244
平成 24 年 03 月	20 (15.7)	3 (2.4)	127,610
平成 24 年 04 月	17 (21.4)	3 (3.8)	79,578
平成 24 年 05 月	11 (12.9)	1 (1.2)	85,224
平成 24 年 06 月	8 (7.9)	1 (1)	101,079
平成 24 年 07 月	11 (10.1)	1 (0.9)	108,629
平成 24 年 08 月	16 (12.6)	1 (0.8)	127,324
平成 24 年 09 月	15 (13)	0 (0)	115,394
平成 24 年 10 月	14 (12.0)	1 (0.9)	114,736
平成 24 年 11 月	6 (5.9)	1 (1)	102,445
平成 24 年 12 月	8 (9.9)	0 (0)	80,922
平成 25 年 01 月	4 (6.3)	0 (0)	63,220
平成 25 年 02 月	4 (5.9)	0 (0)	68,240
平成 25 年 03 月	3 (2.7)	1 (0.9)	111,144
平成 25 年 04 月	3 (4)	0 (0)	74,738
平成 25 年 05 月	6 (11.8)	1 (2)	50,717
平成 25 年 06 月	6 (19.7)	1 (3.3)	30,512
平成 25 年 07 月	0 (0)	0 (0)	9,372
平成 25 年 08 月	0 (0)	0 (0)	7,798
平成 25 年 09 月	1 (19.4)	0 (0)	5,146
平成 25 年 10 月	0 (0)	0 (0)	7,997
平成 25 年 11 月	1 (15.3)	0 (0)	6,531
平成 25 年 12 月	1 (17.8)	0 (0)	5,615
平成 26 年 01 月	0 (0)	0 (0)	3,111
平成 26 年 02 月	1 (41.4)	0 (0)	2,415
平成 26 年 03 月	1 (26)	0 (0)	3,845
平成 26 年 04 月	2 (96.4)	0 (0)	2,074
平成 26 年 05 月	0 (0)	0 (0)	1,599
平成 26 年 06 月	1 (46.9)	0 (0)	2,133
平成 26 年 07 月	0 (0)	0 (0)	1,694
平成 26 年 08 月	0 (0)	0 (0)	1,731
平成 26 年 09 月	0 (0)	0 (0)	461
平成 26 年 10 月	0 (0)	0 (0)	1,550
平成 26 年 11 月	0 (0)	0 (0)	1,156
平成 26 年 12 月	1 (90.3)	0 (0)	1,107
平成 27 年 01 月	0 (0)	0 (0)	901
平成 27 年 02 月	0 (0)	0 (0)	1,088
平成 27 年 03 月	0 (0)	0 (0)	1,397
平成 27 年 04 月	0 (0)	0 (0)	1,174
平成 27 年 05 月	1 (107.2)	0 (0)	933
平成 27 年 06 月	0 (0)	0 (0)	1,135
平成 27 年 07 月	0 (0)	0 (0)	1,129
平成 27 年 08 月	0 (0)	0 (0)	1,133
平成 27 年 09 月	0 (0)	0 (0)	984

平成 27 年 10 月	0 (0)	0 (0)	1,056
平成 27 年 11 月	0 (0)	0 (0)	790
平成 27 年 12 月	0 (0)	0 (0)	832
平成 28 年 1 月	0 (0)	0 (0)	740
平成 28 年 2 月	0 (0)	0 (0)	766
平成 28 年 3 月	0 (0)	0 (0)	1,074
平成 28 年 4 月	0 (0)	0 (0)	769
平成 28 年 5 月	0 (0)	0 (0)	736
平成 28 年 6 月	0 (0)	0 (0)	738
平成 28 年 7 月	0 (0)	0 (0)	750
平成 28 年 8 月	0 (0)	0 (0)	785
平成 28 年 9 月	0 (0)	0 (0)	828
平成 28 年 10 月	0 (0)	0 (0)	761
平成 28 年 11 月	0 (0)	0 (0)	652
平成 28 年 12 月	0 (0)	0 (0)	629
平成 29 年 1 月	0 (0)	0 (0)	640
平成 29 年 2 月	0 (0)	0 (0)	615
平成 29 年 3 月	0 (0)	0 (0)	1,004
平成 29 年 4 月	0 (0)	0 (0)	651
平成 29 年 5 月	0 (0)	0 (0)	660
平成 29 年 6 月	0 (0)	0 (0)	676
平成 29 年 7 月	0 (0)	0 (0)	811
平成 29 年 8 月	0 (0)	0 (0)	959
平成 29 年 9 月	0 (0)	0 (0)	967
平成 29 年 10 月	0 (0)	0 (0)	1,186
平成 29 年 11 月	0 (0)	0 (0)	1,115
平成 29 年 12 月	0 (0)	0 (0)	1,236
日付不明	19	0	-