

総説

子宮頸癌ワクチンの有効性・免疫原性・安全性

南部慎之亮*, 高山元揮*, 柳沼裕二**

Efficacy, Immunogenicity, and Safety of Cervical Cancer Vaccine

Shinnosuke Nambu*, Genki Takayama*, Yuji Yaginuma**

Key words: cervical cancer, 9-valent vaccine

受付日 2021 年 10 月 22 日 採択日 2021 年 12 月 17 日

*熊本大学大学院保健学教育部 **熊本大学大学院生命科学研究部 構造機能解析学

投稿責任者: 柳沼裕二 yaginuma@kumamoto-u.ac.jp

I. はじめに

子宮頸癌の原因の約 70%は HPV (Human papillomavirus) -16/18 型が占めており、過去に開発されたワクチンは HPV-16/18 型に対する 2vHPV ワクチン (GSK 社:Cervarix®) と HPV-16/18 型に尖圭コンジローマの原因ウイルスである HPV-6/11 型を加えた 4vHPV ワクチン (MSD 社:Gardasil®) の 2 種類である。2vHPV ワクチン、4vHPV ワクチンはそれぞれ HPV の L1 遺伝子を昆虫細胞、酵母に発現させ人工的に産生された VLP (Virus Like Particle:ウイルウ様粒子) を含む遺伝子組み換え型ワクチンである。発売前の大規模な二重盲検比較試験 (008 試験) において、2vHPV ワクチンは HPV-16/18 型の 12 ヶ月以上の持続感染と CIN2 (Cervical Intraepithelial Neoplasm) 以上の病変に対してそれぞれ 92.9%、98.9% の予防効果を示し、4vHPV ワクチンは第III相試験 (015 試験, FUTUREII) において、HPV-16/18 型に関連した CIN2/3 又は AIS (Adenocarcinoma In Situ)、HPV-6/11/16/18 型に関連した CIN1/2/3 又は AIS、尖圭コンジローマに対してそれぞれ 96.9%、93.8%、98.5%の予防効果を示した[1]。

米国では、9vHPV ワクチン (Merck 社:Gardasil®

9) が 2014 年 12 月に米国食品医薬品局 (FDA: Food And Drug Administration) で認可され、この 9vHPV ワクチンは HPV-6/11/16/18/31/33/45/52/58 型に対するワクチンで、子宮頸癌、口腔癌、咽頭癌およびその他の肛門性器癌、前癌病変または異形成病変、尖圭コンジローマの予防を目的として、女性のみならず男性への使用が認可され、実際に使用されている。9vHPV ワクチンは、世界的に見ると、女性の子宮頸癌、外陰癌、膣癌の約 90%、女性と男性の肛門癌と性器疣贅の約 90%、子宮頸部前癌の 70~85% を予防する効果があり[2]、9vHPV ワクチンのさまざまな年齢層や集団における有効性や免疫原性、安全性について、また、さまざまな投与量や投与方法について臨床試験データが蓄積されつつある。

そこで本稿では、9vHPV ワクチンの有効性、免疫原性及び安全性について概説する。

II. 9vHPV ワクチンの有効性について

国際共同第IIb/III相試験 (Protocol V503-001 [NCT00543543]: 001 試験、対照 (4vHPV ワクチンを含む)) において、アジア 5 カ国 (香港、日本、韓国、台湾、タイ; N=1717) の 25 施設及びラテンアメリ

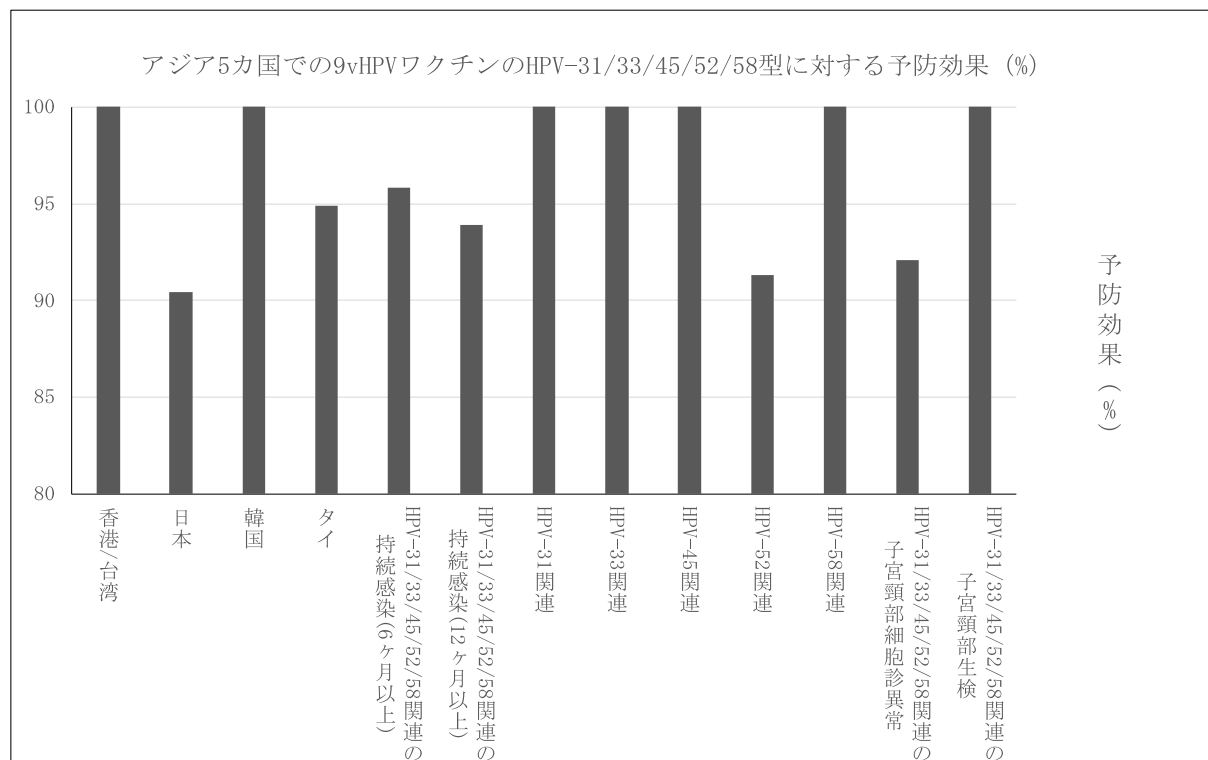


図 1 アジア 5 カ国での 9vHPV ワクチンの HPV-31/33/45/52/58 型に対する予防効果 (001 試験)

注) 予防効果 = $(1 - (\text{本剤群のイベント発生例数} / \text{本剤群の観察人年}) / (\text{ガードシル群のイベント発生例数} / \text{ガードシル群の観察人年})) \times 100 (\%)$

カ 5 カ国 (ブラジル、チリ、コロンビア、メキシコ、ペルー; N=4744) の 20 施設を含む世界 18 カ国、105 施設の 14215 人の若い女性 (16~26 歳) を対象に 9vHPV ワクチンの有効性が評価された[2, 3]。アジア 5 カ国の被験者において、9vHPV ワクチンは、HPV-31/33/45/52/58 型に対して日本とタイの被験者ではそれぞれ 90.4%、94.9%、香港と台湾、韓国の被験者では 100%の予防効果を示した (図 1)。また、HPV の型を問わない場合の予防効果は 91.3%~100%であった (図 1)。9vHPV ワクチンは、HPV-52/58 型関連の持続感染に対して予防効果を示し、HPV-31/33/45/52/58 型関連の持続感染 (6 カ月以上及び 12 ヶ月以上) に対して、それぞれ 95.8%、93.9%の予防効果を示した (図 1)。4vHPV ワクチンを接種した被験者では、アジア 5 カ国すべてで HPV-52/58 型関連の持続感染および子宮頸部細胞診異常が最も多かった[4, 5]。9vHPV ワクチンは、HPV-31/33/45/52/58 型に関連する子宮頸部細胞診異常のリスクを 92.1%減少させ (図 1)、HPV-52/58 型に関連する子宮頸部細胞診異常のリスクの減少も示された。さ

らに HPV-31/33/45/52/58 型に関連した子宮頸部生検の発生率は 100%減少した (図 1)。ラテンアメリカの被験者において、HPV-31/33/45/52/58 型関連の評価項目に関する 9vHPV ワクチンの予防効果は、高悪性度の子宮頸部、外陰部、膣の疾患で 92.3%、高悪性度の子宮頸部疾患で 90.9%、あらゆるグレードの子宮頸部疾患で 98.0%、あらゆるグレードの外陰部および膣の疾患で 93.7%であった。HPV-31/33/45/52/58 型関連の持続感染 (6 ヶ月以上) に対しては、95.2%の予防効果を示した (図 2)。さらに、9vHPV ワクチンは、最長 6 年間の追跡調査により、HPV-31/33/45/52/58 型に関連する子宮頸癌、外陰癌、膣癌およびこれら 5 種類の HPV 型関連の持続感染に対する有効性が示された。

米国では、9vHPV ワクチンの定期接種の対象年齢は 11~12 歳で、キャッチアップ接種 (設定された接種期間を過ぎたが、後から接種して再感染を防ぐ) は女性が 26 歳まで、男性が 21 歳まで行われている。また、2018 年 8 月に FDA は、9vHPV ワクチンの使用承認年齢を女性と男性の 9 歳から 45 歳まで

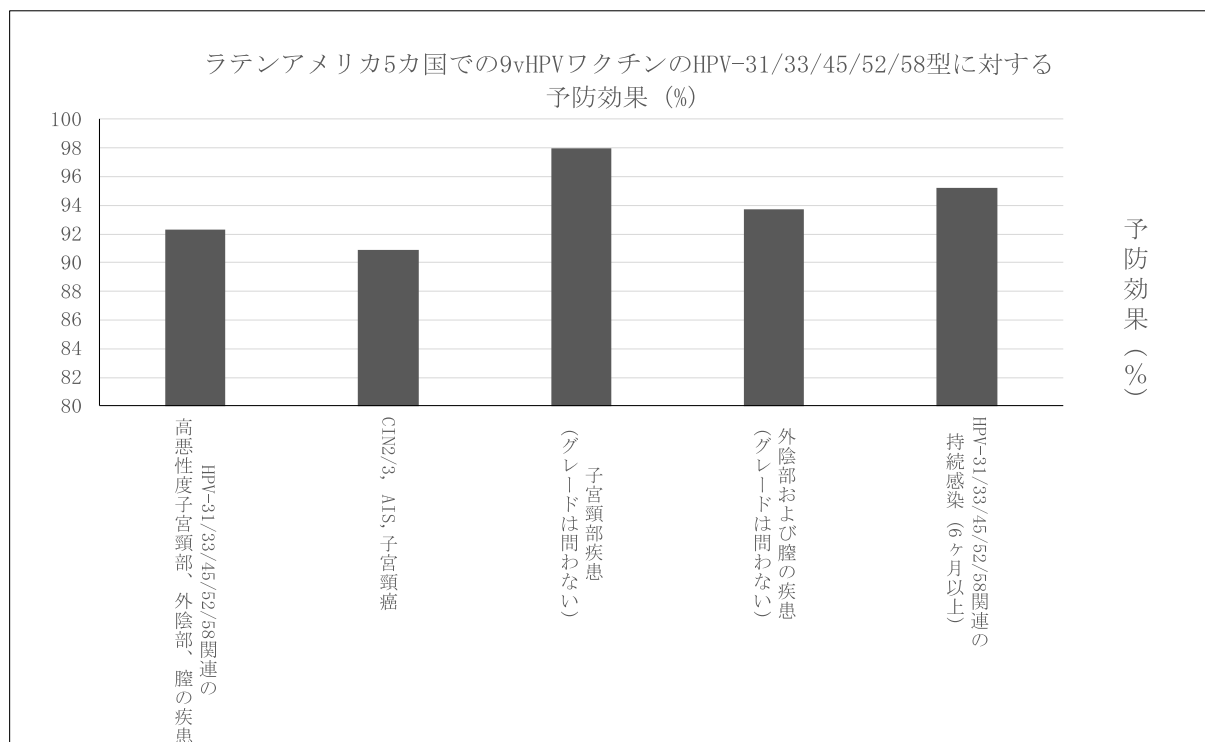


図2 ラテンアメリカ5カ国での9vHPVワクチンのHPV-31/33/45/52/58型に対する予防効果 (001試験)

注) 予防効果 = $(1 - (\text{本剤群のイベント発生例数} / \text{本剤群の観察人年}) / (\text{ガーダシル群のイベント発生例数} / \text{ガーダシル群の観察人年})) \times 100 (\%)$

に拡大した。Laprise, J. F.らは数理モデルを用いて、米国の現行のHPVワクチン接種プログラムを27歳から45歳までの女性と22歳から45歳までの男性に拡大した場合に、追加される集団レベルの有効性を推定した[6]。4つの拡張HPVワクチン接種シナリオ(26歳、30歳、40歳、45歳までの女性と男性へのワクチン接種)を、現行の推奨(11歳から26歳までの女性、11歳から21歳までの男性へのワクチン接種)と比較して解析を行なった。解析の結果、米国の現行のHPVワクチン接種プログラムにより、100年間で、性器疣贅及びCIN2/3、子宮頸癌、子宮頸部以外のHPV関連がんの罹患数がそれぞれ82%、80%、59%、39%減少し、費用も節約できると予測された。しかし、45歳の女性と男性にワクチン接種を拡大しても、現在のワクチン接種と比較して、それぞれ0.4、0.4、0.2、0.2ポイントの追加的な減少しか期待できないと予測された。一方、Ferris, D. G.らの研究において24~45歳の成人女性は、9vHPVワクチンが標的とするHPV型の感染を含め、新たなHPV型に感染するリスクがあることが示された

[7]。さらに、これらの感染は6か月以上にわたって持続し、CIN2+ (中等度異形成以上の上皮内病変)や浸潤性子宮頸癌を引き起こす可能性があることから、成人期のHPV感染が高悪性度病変につながることを示唆された。したがって、ワクチン接種を中高年齢者に拡大しても、得られる利益は僅かであると予測されたこと、成人期においてもHPV感染の可能性は十分にあることから、HPV感染を明らかに予防するためには定期接種の対象年齢時、特に初交前にワクチンを接種することが重要であり、成人期の未接種者の早期のキャッチアップ接種は未感染の型のHPV感染を防ぐことができるため強く推奨していく必要がある。

III. 9vHPVワクチンの免疫原性について

001試験において、9vHPVワクチンは、強力に抗HPV-6/11/16/18/31/33/45/52/58抗体反応を誘導し、アジアの被験者において3回目接種1ヶ月以内にセロコンバージョン率は97.9%以上を示した。また、

HPV-6/11/16/18 型に対する 3 回目接種 1 ヶ月後の GMT (Geometric Mean Antibody Titer: 幾何平均抗体力価: 被験者数 n に対して、全員の力価(X_n) の積の n 乗根を計算することによって得られる、被験者群の平均力価) は、9vHPV ワクチン接種者と 4vHPV ワクチン接種者で概ね同等であった。[8, 9]。

第III相試験 (V503-002 [NCT00943722]: 002 試験) では、アジア 4 カ国 (インド、韓国、台湾、タイ) の 16 施設及びラテンアメリカ 5 カ国 (ブラジル、チリ、コロンビア、メキシコ、ペルー; $N=628$) の 11 施設を含む 17 カ国 72 施設 ($N=3074$) の少年・少女 (9~15 歳) を 001 試験で対象となった若い女性 (16~26 歳) と比較し、免疫原性が検討された[2, 3]。アジアの少年・少女の 98.8%以上が、9 種類の HPV のそれぞれについて、3 回目接種 1 ヶ月後にセロコンバージョンを得ていた (図 3)。少女のみの GMT とセロコンバージョン率を考慮しても、結果は同様であった。ラテンアメリカの被験者において、

3 回目接種 1 ヶ月後には、9vHPV ワクチンを接種した両試験の PPI (Per-Protocol Immunogenicity) 集団の 99.3%以上が、9 種類の HPV に対するセロコンバージョンを獲得した。抗 HPV cLIA (Competitive LUMINEX Immunoassay) GMT は、すべての被験者において、3 回目接種 1 ヶ月後にピークに達し、その後減少し、3 回目接種 30 ヶ月後にプラトーに達した。若い女性において、9vHPV ワクチン群と 4vHPV ワクチン群の抗 HPV-6/11/16/18 型の GMT は、3 回目接種 1 ヶ月後から 36 ヶ月後まで同様の動態を示した。一方、3 回目接種 1 ヶ月後から 30 ヶ月後までの GMT は、少年・少女の方が若い女性よりも高い値を維持していた。また、9vHPV ワクチン群では、少年・少女のほとんど (92.6%~100%) が 3 回目接種 30 ヶ月後までに血清反応を維持し、若い女性のほとんど (77.0%~100%) が 3 回目接種 54 ヶ月後までに血清反応を維持した。9vHPV ワクチンに対する強力な免疫応答は、3 回目接種 1 ヶ月後

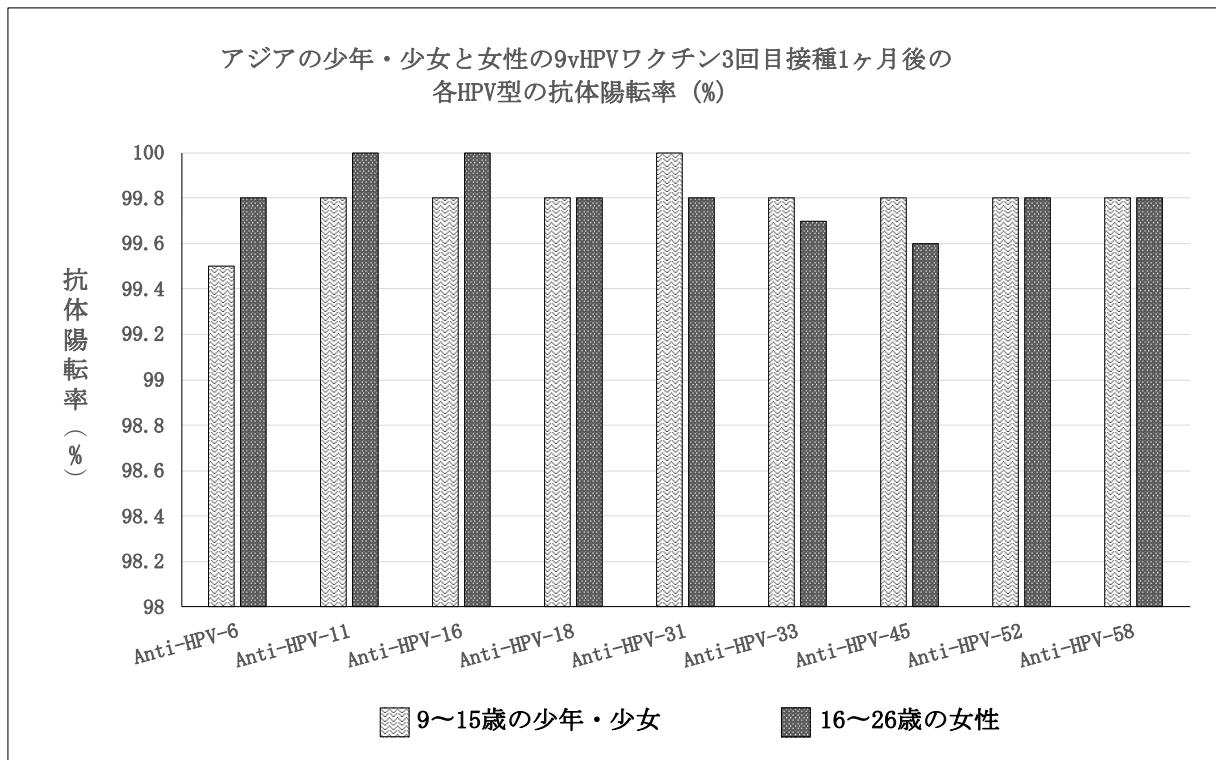


図 3 アジアの少年・少女 (9~15 歳) と若い女性 (16~26 歳) の 9vHPV ワクチン接種後 7 ヶ月目の各 HPV 型の抗体陽転率 (002 試験)

注) 抗体陽転率は、各 HPV 型の VLP 特異的抗体が、初回接種前に陰性から接種後に陽性となった被接種者の割合を示すもので、HPV 感染に対する有効性を示す被接種者の割合ではない。

までに観察され、対象となる HPV タイプの免疫原性プロファイルは、これまでに試験集団全体で観察されたものと概ね一致していた[9, 10]。追跡試験では、9vHPV ワクチン群の一部の被験者(試験全体で n=150、ラテンアメリカの被験者 95 名を含む)を 3 回目接種 54 カ月後まで追跡し、36 カ月後以降の HPV 抗体の持続性を評価した。免疫記憶の誘導を評価するために、3 回目接種 54 カ月後に 9vHPV ワクチンをチャレンジ投与し、1 週間後と 1 カ月後に HPV 抗体レベルを評価した。ラテンアメリカの 9vHPV ワクチン接種者では、3 回目接種 54 ヶ月後まで抗 HPV GMT が持続し、9 種類の HPV すべてについて、4 回目の 9vHPV ワクチン接種後 1 週間以内に GMT が急速に上昇し、3 回目接種 1 ヶ月後に観察されたものよりも高い cLIA GMT が得られた。HPV 抗体反応は接種後少なくとも 5 年間は持続し、その時点でチャレンジ投与すると、免疫記憶の生成と一致する強力な既往抗体反応が認められた[11]。HPV-6/11/16/18/31/33/45/52/58 型に対する 3 回目接種 1 ヶ月後の GMT は、アジア及びラテンアメリカとも少年・少女の方が若い女性の全体集団 (N=679

2) や対応する国の若い女性のサブグループよりも高く(図 4)、これは他の地域(ヨーロッパ、北米[12]、日本[13]を含む)での既報と同様であり、9vHPV ワクチンは、すべてのサブグループで概ね良好な結果を示した。また、少年・少女における HPV-6/11/16/18/31/33/45/52/58 型に対する抗体反応は、9vHPV ワクチン接種後の若い女性の抗体反応と比較して非劣性であったことから、9vHPV ワクチンの有効性に関する知見が若い女性から少年・少女へと橋渡しされることが支持された[10]。

ACIP (Advisory Committee On Immunization Practices) や ATAGI (Australian Technical Advisory Group On Immunisation) では、9~15 歳で HPV ワクチンを 2 回接種することが推奨されている。2 回目の接種は、1 回目の接種から 6~12 カ月後に行う必要がある、このスケジュールは、現在登録されている 3 種類の HPV ワクチン (9vHPV ワクチン、4vHPV ワクチン、2vHPV ワクチン) のどれを使用するかに関わらず推奨される[14]。ここでは、9~15 歳における 9vHPV ワクチンの 2 回接種の推奨を裏付けるエビデンスを述べていく。

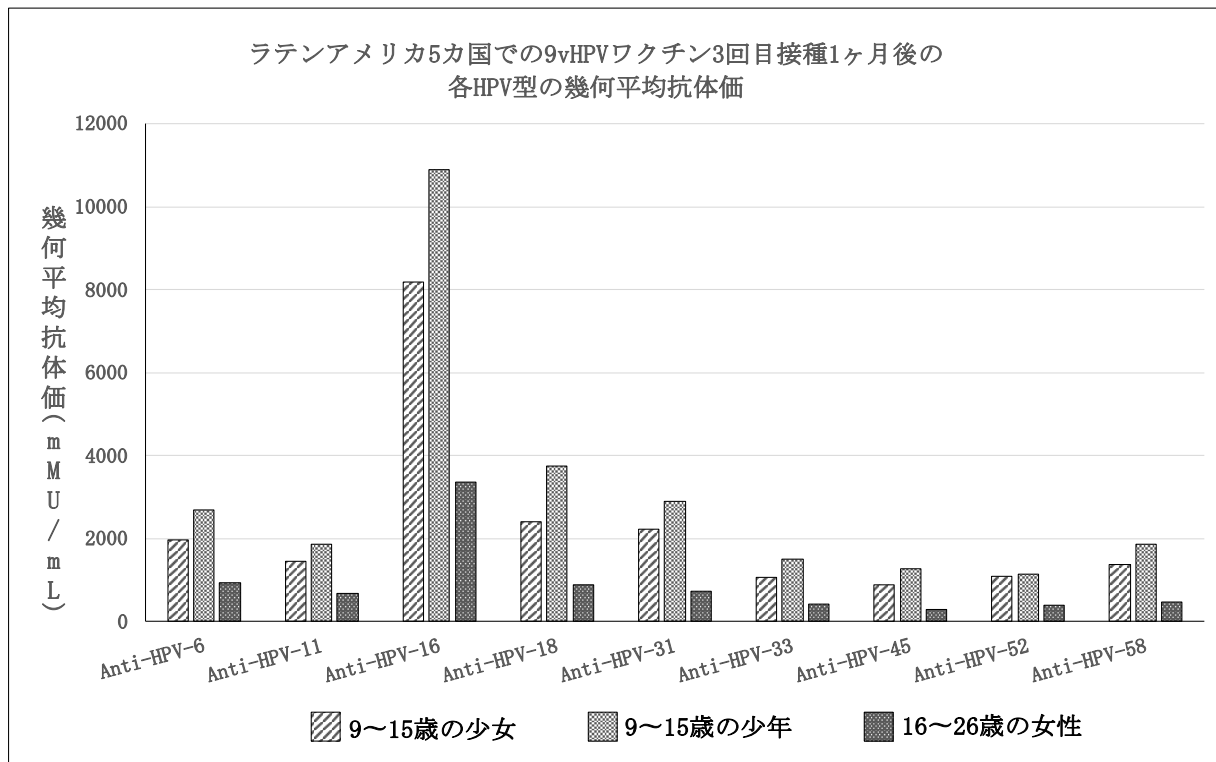


図 4 ラテンアメリカ 5 カ国での 9vHPV ワクチン接種後 7 ヶ月目の各 HPV 型の幾何平均抗体価 (002 試験)
mMU/mL : milli-Merck Units

2013 年 12 月 16 日に 15 カ国の 52 施設で実施された国際臨床試験では、9~14 歳の少年・少女を対象とした 9vHPV ワクチンの 2 回接種（6 ヶ月間隔または 12 ヶ月間隔）と、9~14 歳の少女及び 16~26 歳の若い女性を対象とした 3 回接種（0 ヶ月、2 ヶ月、6 ヶ月）について免疫原性の比較評価が行われた[15]。この試験では、投与スケジュールに関わらず、高いセロコンバージョンが得られ、少年・少女では 99%以上、若い女性では 97.9~99.6%が最後の 9vHPV ワクチン投与から 1 カ月後に、すべての 9vHPV 型に対してセロコンバージョンを獲得した。少年・少女のすべての 9vHPV 型に対する抗体の GMT は、若い女性の 9vHPV ワクチン 3 回接種後の GMT に対して劣っていなかった。また、HPV-45 型を除くそのほかの 9vHPV 型に対する GMT は、12 ヶ月間隔で 2 回接種した群の方が 6 ヶ月間隔で 2 回接種した群または 6 ヶ月間で 3 回接種した群に比べて高かった。9vHPV ワクチンを 2 回接種した少年・少女の免疫原性が、3 回接種の若い女性の免疫原性と同等であったことから、15 歳になるまでに HPV ワクチン接種を開始する人には、9vHPV ワクチンの 2 回接種（0 ヶ月と 6~12 ヶ月）を推奨する根拠となる。

9vHPV ワクチンは、2vHPV または 4vHPV ワクチンを接種した人に使用するのに適しており、安全で効果的なワクチンである。初回接種時の年齢に応じて、スケジュールを完了するためには合計 2 回または 3 回の接種が必要となる。001 試験では、9vHPV ワクチンは、9v-non-4vHPV 型による疾患に対して良好な有効性を示し、4vHPV 型に対しては十分な免疫原性を示した[9]。したがって、2 回または 3 回の 4vHPV（または 2vHPV）ワクチン接種スケジュールを 9vHPV ワクチンで補完することで、共通のワクチン HPV 型に対する十分な防御が得られると推察することができる。しかし、初交の年齢や 9vHPV 型への曝露の可能性、追加注射による有害事象の可能性、ワクチン接種にかかる余分な費用などの実用上の問題から、すでに 2vHPV または 4vHPV の接種を完了した人に 9vHPV ワクチンを接種することには限界がある。

IV. 9vHPV ワクチンの安全性について

Tom T Shimabukuro らは、9vHPV ワクチンを接種した人の VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) に寄せられた米国の報告を対象とし有害事象に関する分析を行なった[16]。分析期間中、VAERS は米国で 9vHPV ワクチンに関する 7244 件の報告を受けた。女性が 2258 件 (31.2%)、男性が 1566 件 (21.6%) であり、3420 件 (47.2%) は性別が不明または報告されていなかった。全体では 97.4% が非重篤な症例であった。年齢が記録されている報告 (n=3764) では、9~17 歳の報告がほとんど (n=2992, 79.5%) であった。9vHPV ワクチンの接種から症状が出始めるまでの期間の中央値は 0 日目（ワクチン接種日）で、最大 2 年であった。74.7% の報告では、9vHPV ワクチンが単独で接種されていた。併用率が高かったのは、髄膜炎菌ワクチン (n=1028)、破傷風・ジフテリア (Td) または破傷風・ジフテリア・百日咳 (Tdap) (n=673)、A 型肝炎 (n=434) であった。非重篤な症状としては、めまい、失神、頭痛が最も多く報告された。注射部位の反応（痛み、腫れ、紅斑など）は、女性で 17.5%、男性で 18.0% に認められた。重篤な症例では、頭痛 (33.9%)、めまい (26.9%)、吐き気 (25.8%) が主な症状として報告された。9vHPV ワクチンで観察された安全性プロファイルは、ワクチン承認前の臨床試験のデータと一致しており、4vHPV および 2vHPV ワクチンの承認後の安全性モニタリングデータやこの年齢層に投与される他のワクチン（例えば、破傷風、ジフテリア、百日咳、髄膜炎菌ワクチン、インフルエンザワクチン）のデータとも類似している。最も頻繁に報告された有害事象（めまい、失神、頭痛、吐き気、注射部位反応）は 4vHPV ワクチンで観察されたものと同様であった[17]。9vHPV ワクチンの安全性に関する新たなあるいは予期せぬ懸念や、臨床的に重要な有害事象は検出されなかったことから、9vHPV ワクチンは 2vHPV・4vHPV ワクチン同様に安全であると言える。

妊娠中の 9vHPV ワクチン接種は推奨されていないが、妊娠可能な年齢の女性の中には、誤ってワクチンを接種してしまう可能性がある。Kharbanda, E.

O.らはVSD (Vaccine Safety Datalink) に参加している7施設から提供されたデータを用いて、妊娠中または妊娠前の9vHPV ワクチンの曝露と妊娠・出産(自然流産、早産、低出生体重児、先天奇形)との関連を評価した[18]。この研究では、12歳から28歳の2015年10月26日から2018年11月15日の間に妊娠が終了した少女・女性を対象とし、ワクチンの接種時期を遠位型(妊娠16~22週前)、妊娠前(妊娠42日前から)、妊娠中(妊娠19週目まで)の3つに分類した。また、比較対象は(1)妊娠中に9vHPV ワクチンに曝露した少女および女性と、4vHPV または9vHPV の遠位型ワクチンに曝露した少女および女性、(2)妊娠前に9vHPV ワクチンに曝露した少女および女性と、4vHPV または9vHPV の遠位型ワクチンに曝露した少女および女性、(3)妊娠中または妊娠前に9vHPV ワクチンに曝露した少女および女性と、4vHPV または9vHPV の遠位型ワクチンに曝露した少女および女性であった。自然流産の解析対象となる最終的なコホートは、平均(SD)母体年齢23.9(2.9)歳の女性の1493件の妊娠であった。これらの妊娠のうち、妊娠中に9vHPV ワクチンに曝露したのは445人(29.8%)、妊娠前に9vHPV ワクチンに曝露したのは496人(33.2%)、4vHPV または9vHPV の遠位型に曝露したのは552人(37.0%)であった(4vHPV ワクチン:103人(18.7%)、9vHPV ワクチン:449人(81.3%))。妊娠中の9vHPV ワクチン曝露は、遠位型曝露と比較して自然流産との関連はなかった(HR:Hazard Ratio 1.12)。妊娠前の9vHPV ワクチン接種(RR:Relative Risk 0.72)、および妊娠中または妊娠前の9vHPV ワクチン接種(HR 1.20)についても、遠位型曝露と比較して同様の結果が得られた。早産は、妊娠中のワクチン接種では26件(6.2%)、妊娠前のワクチン接種では27件(5.7%)、遠位型のワクチン接種では42件(8.1%)で発生した。妊娠中に9vHPV ワクチンを接種しても早産との関連はなく(RR 0.73)、妊娠前のワクチン曝露(RR 0.72)、および妊娠中または妊娠前のワクチン曝露(RR 0.75)についても同様に早産との関連はなかった。妊娠年齢と出生体重のデータが得られた1154例の生児のうち、いずれの曝露期間(妊娠中[RR 1.31]、妊娠前[RR 1.10]、

妊娠中または妊娠前[RR 1.18])においても、9vHPV ワクチンの曝露は、低出生体重児とは関連していなかった。乳児の追跡調査が可能な1097例の出生児のうち、先天奇形はすべての曝露群でまれであり、妊娠中(PR:Prevalence Rate 1.30)、妊娠前(PR 1.03)、あるいは妊娠中または妊娠前(PR 1.06)の曝露とは関連していなかった。Kharbanda, E. O.らのコホート研究では、妊娠中または妊娠前の9vHPV ワクチンへの曝露は稀であり、自然流産や特定の出生時有害事象とは関係ないことが報告され、9vHPV ワクチンは、妊娠中の使用は推奨されていないものの、定期的な妊娠検査を行わずに生殖年齢にある女性に投与することができるという、ACIPによる現在の推奨を支持するものであった。Claudia S Landazabalらは2014年12月10日~2017年12月31日に米国で9vHPV ワクチンを接種した妊婦の報告をVAERSデータベースで検索し、分析を行なった[19]。基準を満たす合計82件の報告があった。妊娠期間が判明した報告の4分の3において、ワクチンは妊娠第1期に投与されていた(n=45; 75%)。60件(73.2%)の報告では有害事象を記載しておらず、妊娠中のワクチン曝露による提出であった。最も多く報告された妊娠特異的有害事象は、自然流産(n=3; 3.7%)であり、次いで性器出血(n=2; 2.4%)であった。いずれも妊娠中に比較的良好に見られる症状であり、VAERSに寄せられた妊娠中の4vHPV ワクチン接種の報告においても、最も多く報告された妊娠特異的有害事象は自然流産であった[20]。非妊娠特異的有害事象では、注射部位反応(n=3; 3.7%)が最も多かった。分析の結果は、9vHPV ワクチンが妊娠中の女性に誤って投与された場合に、4vHPV ワクチンと比較して死産や重大な先天性障害のリスクが全体的に増加することを示していないという、9vHPV ワクチン承認前の臨床試験のデータと一致していた[21]。4vHPV ワクチンの研究においても妊娠中のワクチン接種後に有害事象のリスクが高くなるという報告はなく、これらの分析結果から妊娠中に9vHPV ワクチンを接種しても、重篤な有害事象が発生する可能性は低いと推定された。以上から、9vHPV ワクチンが受胎能や妊娠、出産の転帰に有害な影響を及ぼす根拠はないと考えられ

る。

V. おわりに

子宮頸癌ワクチンに対する正しい知識を身につけ、ワクチンを打ったときの利益と不利益、ワクチンを打たなかった時の利益と不利益を正しく理解することがワクチンが広く普及するためには必須の条件と思われる。もちろん過去のワクチン接種によりアナフィラキシーショックなどの重篤な副反応の既往のある方はワクチンを受けないという選択が正しいことは言うまでも無いが、むやみにワクチンの使用がただ単に怖いなどの理由でワクチン接種を拒否することは慎みたいところである。日本以外の諸外国では、子宮頸癌ワクチンについては9価ワクチンが使用され、女性のみならず男性への接種も積極的に行われている現状を見れば、日本政府もそろそろ重い腰を上げるべき時期に来ていることは明らかである。

VI. 参考文献

- Group, F.I.S., Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*, 2007. 356(19): p. 1915-27.
- Ruiz-Sternberg, Á., et al., Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. *Papillomavirus Res*, 2018. 5: p. 63-74.
- Garland, S.M., et al., Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine: Subgroup Analysis of Participants From Asian Countries. *J Infect Dis*, 2018. 218(1): p. 95-108.
- de Sanjose, S., et al., Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*, 2010. 11(11): p. 1048-56.
- Chan, P.K., et al., Distribution of human papillomavirus types in cervical cancers in Hong Kong: current situation and changes over the last decades. *Int J Cancer*, 2009. 125(7): p. 1671-7.
- Laprise, J.F., et al., Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. *Ann Intern Med*, 2020. 172(1): p. 22-29.
- Ferris, D.G., et al., Prevalence, incidence, and natural history of HPV infection in adult women ages 24 to 45 participating in a vaccine trial. *Papillomavirus Res*, 2020. 10: p. 100202.
- Huh, W.K., et al., Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2017. 390(10108): p. 2143-2159.
- Joura, E.A., et al., A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*, 2015. 372(8): p. 711-23.
- Van Damme, P., et al., Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics*, 2015. 136(1): p. e28-39.
- Zinkernagel, R.M., On differences between immunity and immunological memory. *Curr Opin Immunol*, 2002. 14(4): p. 523-36.
- Petersen, L.K., et al., Impact of baseline covariates on the immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine - A combined analysis of five phase III clinical trials. *Papillomavirus Res*, 2017. 3: p. 105-115.
- Iwata, S., et al., Safety and Immunogenicity of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Administered to 9- to 15-Year-Old Japanese Girls. *Jpn J Infect Dis*, 2017. 70(4): p. 368-373.
- sageexecsec@who.int, W.H.O.E.a., Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine*, 2017. 35(43): p. 5753-5755.
- Iversen, O.E., 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. 316(22): p. 2411-2421.

16. Shimabukuro, T.T., et al., Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics*, 2019. 144(6).
17. Arana, J.E., et al., Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015. *Vaccine*, 2018. 36(13): p. 1781-1788.
18. Kharbanda, E.O., et al., Association of Inadvertent 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Pregnancy With Spontaneous Abortion and Adverse Birth Outcomes. *JAMA Netw Open*, 2021. 4(4): p. e214340.
19. Landazabal, C.S., et al., Safety of 9-valent human papillomavirus vaccine administration among pregnant women: Adverse event reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2014-2017. *Vaccine*, 2019. 37(9): p. 1229-1234.
20. Moro, P.L., et al., Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) in pregnancy: adverse events among non-manufacturer reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006-2013. *Vaccine*, 2015. 33(4): p. 519-22.
21. Moreira, E.D., et al., Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*, 2016. 138(2).