

## ◆ Human papillomavirus infection (protection against cervical cancer) 【HPV英語説明書】

### (1) Cause and course

The human papillomavirus (HPV) is a common virus which infects many people, of whom some women develop cervical cancer. Out of the more than 100 types of HPV, types 16 and 18 are considered to be causal for approximately 50 to 70% of cases of cervical cancer. Most HPV infections clear spontaneously and the virus becomes undetectable. However, in some women, over the course of up to 20 years, precancerous lesions and then cervical cancer will develop. Every year, about 10,000 women develop cervical cancer in Japan, and an estimated 2,700 die from the disease. In addition to vaccines to prevent HPV infection, early detection and early treatment of precancerous lesions through cervical cancer screening tests hold promise for decreasing incidence and mortality rates of this disease.

### (2) Recombinant adsorbed bivalent human papillomavirus-like particle vaccine (Cervarix<sup>®</sup> and recombinant adsorbed tetravalent human papillomavirus-like particle vaccine (Gardasil<sup>®</sup>) (inactivated vaccine)

Vaccines to prevent cervical cancer that are available in Japan are a bivalent vaccine (Cervarix<sup>®</sup>) containing antigens to the HPV type 16 and 18 viruses, which are most frequently detected from domestic and foreign patients with cervical cancer, and a tetravalent vaccine (Gardasil<sup>®</sup>) containing the type 6 and 11 viruses which are causes of condyloma inatum and recurrent respiratory papillomatosis. In foreign studies of persons not infected with HPV, both vaccines were shown to be highly effective in preventing both infection and precancerous lesions. Therefore, countries are recommending that the vaccination be given to young people before their first sexual contact.

Adverse reactions described in domestic package inserts include local reactions such as pain (83-99%), redness (32-88%) and swelling (28-79%) at the injection site; and systemic reactions including slight fever (5-6%) and malaise; however, most of these are transient and disappear (see the following package inserts: Cervarix<sup>®</sup> [11th ver.] revised in December 2017; Gardasil<sup>®</sup> [fourth ver.] revised in June 2013)

Vaccinated persons still need routine cervical cancer screening because the vaccine may not always provide sufficient immunization and does not protect against all HPV types which cause cervical cancer.

a) When using the recombinant adsorbed bivalent human papillomavirus-like particle vaccine for the prevention of human papillomavirus infection, the standard vaccination period is from the first to the final day of the year in which the individual turns 13. The standard schedule is to give two injections separated by an interval of one month, followed by another injection after an interval of at least 6 months after the first injection. If said schedule cannot be followed, two injections are given separated by an interval of at least one month, followed by one injection after an interval of at least 5 months after the first injection, and 2.5 months after the second injection.

b) When using the recombinant adsorbed tetravalent human papillomavirus-like particle vaccine for the prevention of human papillomavirus infection, the standard vaccination period is from the first to the final day of the year in which the individual turns 13. The standard schedule is to give two injections separated by an interval of two months, followed by another injection after an interval of at least 6 months after the first injection. If said schedule cannot be followed, two injections are given separated by an interval of at least one month, followed by one injection after an interval of at least 3 months after the second injection.

c) Since there are no data about the safety, immunogenicity, and efficacy concerning interchangeability between the recombinant adsorbed bivalent human papillomaviruslike particle vaccine and the recombinant adsorbed tetravalent human papillomaviruslike particle vaccine, a child is vaccinated using only one of the two vaccines.

d) Syncope, a vasovagal reaction, sometimes occurs after vaccination against human papillomavirus infection. Therefore, to prevent fainting due to syncope, a child who has been vaccinated should be seated and observed, and the child should be instructed not to stand if possible, for 30 minutes after injection.

### (3) Response concerning routine human papillomavirus vaccination (as of end of December 2017)

At the June 14, 2013 joint meeting of Working Group Meeting on Adverse Events, the Subcommittee on Vaccination and Vaccines of the Health Science Council and the Subcommittee on Drug Safety of the Committee on Drug Safety in the Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council, it was set forth that “due to sustained pain whose relationship with the vaccine cannot be ruled out being observed after vaccination with the HPV vaccine, the routine vaccination should not be actively recommended until the frequency of onset of this adverse reaction is further elucidated and appropriate information can be provided to citizens,” and the decision was made by the Ministry of Health, Labour and Welfare to suspend active recommendation of the vaccination.

The safety of the HPV vaccine is being deliberated in the above Council on the basis of a wide range of study data, and the diverse symptoms regarded as having appeared after injection of the HPV vaccine are believed to be functional somatic symptoms (not assumed to be psychogenic). Although causal links with vaccine injection are not clear, it has become known that there have been a certain number of people not injected with HPV vaccine who have demonstrated diverse symptoms similar to those reported in persons who received the vaccine. The national government has designated at least one medical institution in each of the 47 prefectures to provide diagnosis and treatment for pain, regardless of the cause. Eligibility evaluations are also being conducted concerning health injury relief for individual cases. As of the end of December 2017, the suspension of active recommendation still holds, but the vaccine is still positioned as a routine vaccination and persons who wish to be inoculated may receive the vaccine as a routine vaccination.

## ◆ ヒトパピローマウイルス感染症

### (1) 病気の説明

ヒトパピローマウイルス(HPV)は、ヒトにとって特殊なウイルスではなく、多くのヒトが感染し、そしてその一部が子宮頸がん等を発症します。100種類以上の遺伝子型がある HPV の中で、子宮頸がんの約 50～70%は、HPV16、18 型感染が原因とされています。HPV に感染しても、多くの場合ウイルスは自然に検出されなくなりますが、一部が数年～十数年間かけて前がん病変の状態を経て子宮頸がんを発症します。子宮頸がんは国内では年間約 10,000 人が発症し、年間約 2,700 人が死亡すると推定されています。(出典: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」)ワクチンで HPV 感染を防ぐとともに、子宮頸がん検診によって前がん病変を早期発見し早期に治療することで、子宮頸がんの発症や死亡の減少が期待できます。

### (2) 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(サーバリックス<sup>®</sup>)、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(ガーダシル<sup>®</sup>)(不活化ワクチン)

現在国内で接種できる子宮頸がん予防ワクチンは、国内外で子宮頸がん患者から最も多く検出される HPV16 型及び 18 型に対する抗原を含んでいる 2 価ワクチン(サーバリックス<sup>®</sup>)と尖圭コンジローマや再発性呼吸器乳頭腫症の原因ともなる 6 型、11 型も加えられた 4 価ワクチン(ガーダシル<sup>®</sup>)があります。

国内の添付文書に記載されている副反応としては、注射部位の疼痛(83～99%)、発赤(32～88%)及び腫脹(28～79%)などの局所反応と、軽度の発熱(5～6%)、倦怠感などの全身反応がありますが、その多くは一過性で回復をしています。(サーバリックス<sup>®</sup>:2017 年 12 月改訂(第 11 版)、ガーダシル<sup>®</sup>:2013 年 6 月改訂(第 4 版)添付文書参照)

ワクチン接種を受けた場合でも、免疫が不十分である場合や、ワクチンに含まれている型以外の型による子宮頸がんの可能性はあり得るので、定期的に子宮頸がん検診を受けることが大切です。

- ①ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種に、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を使用する場合には、13 歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間を標準的な接種期間とし、標準的な接種方法として、1 月の間隔をおいて 2 回行った後、1 回目の注射から 6 月の間隔をおいて 1 回行います。ただし、当該方法をとることができない場合は、1 月以上の間隔をおいて 2 回行った後、1 回目の注射から 5 月以上、かつ 2 回目の注射から 2 半月以上の間隔をおいて 1 回行います。
- ②ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種に、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を使用する場合には、13 歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間を標準的な接種期間とし、標準的な接種方法として、2 月の間隔をおいて 2 回行った後、1 回目の注射から 6 月の間隔をおいて 1 回行います。ただし、当該方法をとることができない場合は、1 月以上の間隔をおいて 2 回行った後、2 回目の注射から 3 月以上の間隔をおいて 1 回行います。
- ③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と組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性に関するデータはないことから、同一のお子さんには、同一のワクチンを使用します。
- ④ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に血管迷走神経反射として失神があらわれることがあるので、失神による転倒等を防止するため、注射後の移動の際には、保護者又は医療従事者が腕を持つなどして付き添うようにし、接種後 30 分程度、体重を預けられるような場所で座らせるなどした上で、なるべく立ち上がらないように指導し、被接種者の状態を観察する必要があります。

### (3) ヒトパピローマウイルスワクチンの定期接種について(平成 29 年 12 月末現在)

平成 25 年 6 月 14 日に開催された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、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策調査会(合同開催)において、「ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛等が、HPV ワクチンの接種後に見られたことから、この副反応の発生頻度等がより明らかになり、国民に適切な情報提供ができるまでの間、定期接種を積極的に勧奨すべきではない」とされ、厚生労働省により、積極的な接種勧奨の一時差し控えが決定されました。HPV ワクチンの安全性については広範な調査結果をもとにして上記審議会で議論が行われており、HPV ワクチン接種後に生じたとされる多様な症状については、機能性身体症状と考えられます。(心因性というものではありません。)ワクチン接種と症状との因果関係は明らかではありませんが、HPV ワクチンを受けていない方でも、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になってきています。また、その原因を問わず痛みに関する診断治療を行う協力医療機関が各都道府県に 1 以上指定されています。また、個々の例の健康被害救済に関する認定審査も行われています。平成 29 年 12 月現在、積極的な接種勧奨の差し控えは継続していますが、定期接種としての位置づけは変わっておらず、定期接種としてワクチン接種を受けることが可能で

す。