

Global Advisory Committee on Vaccine safety

Statement on Safety of HPV vaccines

17 December 2015

Since first being licensed at the beginning of 2006, more than 200 million doses of HPV vaccines have been distributed globally. The World Health Organization (WHO) recommends that HPV vaccines be introduced into national immunization programmes provided that: prevention of cervical cancer and/or other HPV-related diseases constitutes a public health priority; vaccine introduction is programmatically feasible; sustainable financing can be secured; and the cost-effectiveness of vaccination strategies in the country or region is considered¹. The GACVS has systematically investigated safety concerns raised about HPV vaccines and has issued several reports in this regard². To date, it has not found any safety issue that would alter its recommendations for the use of the vaccine.

GACVS reviewed data from a recent retrospective cohort study from the French National Agency for Medicines and Health Products Safety on autoimmune conditions following HPV vaccination³. This large study of over 2 million girls showed a similar incidence in the vaccinated and unvaccinated populations for all conditions studied with the exception of Guillain-Barre syndrome where an increased risk was identified, mainly focused within 3 months after vaccination. This risk in the first few months after vaccination was very small (~1 per 100,000 vaccinated children) and has not been seen in other smaller studies. Additional studies in adequately sized populations will help evaluate this finding and, if confirmed, better

¹ See no. 43, 2014, PP. 465–492.

² See http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/en/

³ Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes : étude pharmacoépidémiologique. http://ansm.sante.fr/content/download/80841/1023043/version/1/file/Ansm_Gardasil-Hpv2_Rapport_Septembre-2015.pdf

assess the magnitude of an eventual risk. This risk – small, if it exists at all – needs to be seen in the context of the long-lasting cancer-prevention benefits of HPV infection.

As well, concerns about complex regional pain syndrome (CRPS) and postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) following HPV vaccination have been raised in certain geographic locations. These are both disorders of unclear and possibly heterogeneous etiology and the epidemiology of both conditions is not well characterized. CRPS is a chronic, painful condition usually affecting a single limb that typically follows an episode of trauma or immobilisation of a limb. The onset of symptoms of CRPS is difficult to define and is usually recognised among patients with continuing pain long after the trauma.

POTS is characterized by an abnormally large and sustained increase in heart rate when changing from a lying down to an upright position. This excessive heart rate increase is usually accompanied by a range of symptoms of orthostatic intolerance. Several clinical and epidemiological features contribute to POTS being especially challenging to study. Onset of POTS may be extremely difficult to ascertain retrospectively. POTS is probably relatively common in young adolescents, may be relatively infrequently diagnosed, and may be difficult to distinguish from the normal range of physiologic responses in this age group. Additionally, syncope is a common adverse event in response to immunization, especially among adolescents, which may lead to differential ascertainment of POTS in vaccinated and unvaccinated populations. In spite of the difficulties in diagnosing or fully characterizing these syndromes, review of pre- and post-licensure data provide no evidence that these syndromes are associated with HPV vaccination. Some symptoms of CRPS and POTS also overlap with symptoms of chronic fatigue syndrome (CFS) for which a published observational study reported no association with HPV vaccines⁴.

Although some cases of POTS reports were severe and long-lasting, the prognosis of POTS with symptomatic management is usually favourable, and symptoms in adolescents often resolve over time. Given the lack of specificity of some of the symptoms reported following HPV

⁴ Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 2013; 31:4961-7.

vaccination, clinicians are encouraged to refer severely-affected patients to physicians familiar with these syndromes for diagnosis and management. Prompt diagnosis and management by experienced clinicians may avoid harmful and unnecessary medical interventions and promote a prompt return to normal activities.

The circumstances in Japan, where the occurrence of chronic pain and other symptoms in some vaccine recipients has led to suspension of the proactive recommendation for routine use of vaccine in the national immunization program, warrants additional comment. Review of clinical data by the national expert committee led to a conclusion that symptoms were not related to the vaccine, but it has not been possible to reach consensus to resume HPV vaccination. As a result, young women are being left vulnerable to HPV-related cancers that otherwise could be prevented. As GACVS has noted previously, policy decisions based on weak evidence, leading to lack of use of safe and effective vaccines, can result in real harm⁵.

Continued pharmacovigilance will be important in order to ensure that concerns related to the use of HPV vaccines can be addressed with the best possible evidence. The impact of HPV vaccines on HPV-related clinical outcomes, including precancerous lesions is well established. The greatest health benefit globally is anticipated in countries without routine cervical cancer screening, where the vaccine is yet to be introduced. Enhanced spontaneous reporting of adverse events following immunisation should be put in place to ensure that those who could benefit the most from the intervention are vaccinated with adequate safety monitoring.

⁵ http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP_V12_Mar_2014.pdf

WHO 「ワクチン安全性に関するグローバル専門家委員会」(GACVS)
HPVワクチンの安全性に関する声明(全文仮訳)
(2015年12月17日)

2006年初頭に初めて承認されてから、20億ドーズ以上のHPVワクチンが全世界に供給されている。世界保健機関(WHO)は下記の条件(子宮頸がん及び/又は他のHPVワクチン関連疾患の予防が公衆衛生的な優先事項である;プログラムとしてワクチン導入が可能である;持続的な資金が確保できる;国/地域の予防接種戦略における費用対効果が検討されている)を満たすことを前提に、国の予防接種プログラムにHPVワクチンを導入することを推奨している。GACVSはHPVワクチンに関して生じている安全性の懸念に対し、体系的に調査しており、この事項について報告をいくつか発表している。今までに、ワクチン使用に関する推奨を変更するいかなる安全性上の問題も見つかっていない。

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。この200万人以上の少女に対する大規模研究では、ギランバレー症候群をのぞき、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、ギランバレー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。接種後数ヶ月以内のこのリスクは非常に小さく(10万人接種者あたり1以下)、他の小規模研究では認められていない。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 — 仮に存在したとしても小さいものであるが — 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。CRPS は、外傷や四肢固定の後に、典型的には、四肢の一つに発生する慢性かつ疼痛を伴う疾病である。CRPS の症状の発現は判定しがたく、通常、外傷後の持続する疼痛患者で認められる。

POTS は、臥位から立位への体位変更時に、異常増加し、かつ持続する心拍上昇が特徴である。この過剰心拍上昇は、通常、程度に差がある、立位に対する不耐容に関連した症状を伴う。いくつかの臨床的及び疫学的な特徴により、POTS の研究は特に困難である。POTS の発症を確認することは、後方視的には極めて困難な場合がある。POTS は、概ね、若年青少年によく認められると考えられるが、診断されることは比較的少なく、この年齢群の正常の生理反応の範囲内との区別は困難であると思われる。加えて、失神は、特に青少年で、予防接種に対してしばしば認められる有害事象であるとともに、接種者と非接種者のいずれにおいても、POTS との鑑別診断を要する場合がある。これらの症候群については、診断や十分に症状の特徴を評価することが困難である一方で、承認前及び承認後のデータの検討からはこれらの症候群が HPV ワクチン接種と関連するとのエビデンスはもたらされていない。CRPS と POTS のいくつかの症状は、慢性疲労症候群（CFS）の症状と共通しているが、CFS については HPV ワクチンと関連がないとの観察研究が報告されている。

ある POTS の症例は、重篤で長期に持続するが、対症療法が施された POTS の予後は通常良好であり、しばしば時間とともに症状は消失する。HPV ワクチン接種後に報告されているいくつかの症状が特異性を欠くことを踏まえると、臨床家は、重症な患者はこれらの症候群の診断及び管理に習熟している医師への紹介が推奨される。経験のある医師による迅速な診断と管理によって、有害かつ不要な医学的介入を避け、日常の活動への迅速な回復を促せると思われる。

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、実害をもたらしうる（注）。

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。

（注）GACVS は、2014 年 3 月にも同様の HPV ワクチン安全性に関する声明を公表。