

そ こ が 知 り た い

## 医 薬 ? 情 報

### HPV ワクチンの新たな展開

ヒトパピローマウイルス (*Human papillomavirus* : 以下, HPV) はパピローマウイルス科に属する環状二本鎖 DNA ウイルスで, 現在180種類以上の遺伝子型が確認されている。HPV は組織特異性が高く, 主にヒトの上皮及び粘膜に感染することで扁平上皮内病変を生じさせる。HPV 感染の多くは一過性で感染しても治癒するが, 一部は持続感染することにより, 子宮頸がんや肛門がん, 尖圭コンジローマ等に発展することがある。なかでも子宮頸がんは高リスク型 (発がん性) の HPV 型である16型, 18型が約7割を, 尖圭コンジローマは低リスク型 (非発がん性) の6型, 11型が約9割を占めており, これらの HPV 型を網羅する HPV ワクチンを接種することで疾患予防につながると考えられている。

HPV ワクチンは HPV 型の L1たん白質ウイルス様粒子 (VLP) を有効成分としており, 各 HPV 型の L1VLP に対する中和抗体が誘導されることで予防効果を発揮する。HPV の主な感染ルートは性的接触であるため, 初交前の年代 (10~14歳) の接種が最も効果的とされるが, 15歳~45歳の接種も推奨されている。HPV ワクチンは1年以内に3回の接種を完了することで, 少なくとも10年以上は抗体陽性率を維持できるが, 接種年齢が上がるにつれ抗体陽性率は低下する。

現在本邦では16/18型の2価ワクチン (サーバリックス®), 6/11/16/18型の4価ワクチン (ガーダシル®), 6/11/16/18/31/33/45/52/58型の9価ワクチン (シルガード®9) の3種類が承認されているが, 2020年12月にガーダシル®の用法が「9歳以上の女性に」から「9歳以上の者に」に変更され, 男性の肛門がんと尖圭コンジローマの予防を主目的とした

適応が追加された。ガーダシル®は本邦を含め多くの国・地域で承認されているが, 男性適応についても100以上の国・地域で承認されており, 今回の適応追加で世界とのワクチンギャップがまた一步縮まったといえる。しかし, 男性への HPV ワクチンの定期接種化についてはこれから審議されることとなっている他, 欧米ではすでに9価ワクチンが標準となっており, 今後の課題も山積している。

また HPV ワクチンと切っても切り離せないのが副反応の存在である。2009年から本邦でも子宮頸がんの予防目的で2価の HPV ワクチンが使用されるようになり, 2013年度から定期接種化されたが, 接種後の複合性局所疼痛症候群 (CRPS) や広範囲にわたる疼痛等の副反応の報告が相次いだため, 2013年6月に国による積極的勧奨が中止されて以降, HPV ワクチンは定期接種としての位置付けを維持しているものの, 積極的勧奨差し控え前には70%程度あった国内の HPV ワクチン接種率は1%未満へ大幅に低下している。

CRPS および広範囲にわたる疼痛の発現頻度は不明で, 海外では HPV ワクチンと副反応の因果関係はなく, 接種に問題はないとしているが, 日本では未だ因果関係が不明として HPV ワクチンの接種に不安を感じる人も少なくない。近年, 子宮頸がんの罹患率は上昇傾向にあり, HPV ワクチンにて予防できるはずの子宮頸がん等の疾患を抱えるリスクが高まっていることに対し, 有効な手段を打ち出せていないのが現状である。

今回, 男性に対する4価 HPV ワクチン接種が承認されたが, 使用にあたっては, 一定期間, 接種した男性の可能な限り全例について, 安全性に関する情報の検出・確認を行うことを目的とした使用成績調査が行われる旨の通知が発出されている。医療に携わる者として HPV ワクチンの適正使用を推進し

ていくとともにその必要性について改めて考えてみたい。

#### 参考資料

・日本ワクチン産業協会編；予防接種に関する Q&A 集，249-266 (2020)

(東京大学保健・健康推進本部 本郷地区

梅澤 俊介)

## 小児けいれん重積状態に対する 初期治療選択肢の追加

てんかん重積状態 (status epilepticus : SE) は、小児救急医療の現場ではよく見られ、そして時に重症化して全身管理を要することもある救急疾患である。けいれん発作の場合、発作が5分以上続くと SE と診断し、速やかに治療を開始することが推奨されている。またけいれん発作が30分以上続くと長期的な後遺障害を残す可能性が指摘されており、SE 治療の目的は、けいれん発症からできるだけ早く、かつ安全に発作を収束させることにある。

「小児けいれん重積治療ガイドライン2017」および「てんかん診療ガイドライン2018」では、ジアゼパム (DZP) 静脈内投与とミダゾラム (MDL) 静脈内投与を SE 治療の第一選択薬として推奨しているが、緊急治療を要する乳幼児では静脈確保が困難な場合も多く、両ガイドラインではその場合、適応外使用である DZP 注腸や MDL の鼻腔・口腔内投与、筋注も推奨している。ただし「小児けいれん重積治療ガイドライン2017」では、CQ 1 として MDL の鼻腔内・頬粘膜投与は海外ではエビデンスレベルの高い研究があるが、日本の家庭での対応に使用できる剤形がないとして「推奨グレードなし」としている (表参照)。このような状況で日本の小児救急医療では MDL 注射剤の鼻腔内への噴霧などが、やむを得ず行われてきた。

また、日本では発作開始から医療機関での治療開始までに30分以上経過している事例が多いことが報告されており、SE の既往のある児において重積化を防ぐため早期に治療を開始するには医療機関への搬送前に保護者等による投薬が必要になる。しかしガイドラインの指摘どおり、これまで重積化を防ぐための有効で適切な剤形の薬剤がなかった。国内では SE に対して医療機関外で使用可能な治療薬として抱水クロラルの坐剤および注腸剤、DZP およ

びフェノバルビタール (PB) の坐剤があるが、抱水クロラルおよび DZP は急性けいれん発作に対する早期抑制効果の明確なエビデンスはないとされている。また PB は単回投与ではけいれん抑制効果が期待できないこと、医療機関搬送後のベンゾジアゼピン治療時に呼吸抑制等の有害事象を強めるおそれがあることから、急性けいれん発作治療の目的では推奨されていない。

一方、海外では MDL 口腔用液 Buccolam<sup>®</sup> が、2011年9月に欧州において生後3ヵ月以上18歳未満の持続性けいれん発作に対して承認され、2020年2月現在、欧州を中心に33ヵ国で使用されている。日本でもこの度 MDL 頬粘膜投与製剤であるブコラム<sup>®</sup> 口腔用液が承認され、2020年12月より日本の小児救急医療の現場でも使用できるようになった。

ブコラム<sup>®</sup> 口腔用液は、プレフィルドシリンジ製剤でシングルユースとなっており、MDL を1本あたり2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg 含有する4規格がある。用法・用量は、修正在胎52週 (在胎週数+出生後週数) 以上1歳未満の患者には MDL として1回2.5mg, 1歳以上5歳未満の患者には1回5mg, 5歳以上10歳未満の患者には1回7.5mg, 10歳以上18歳未満の患者には1回10mg を頬粘膜に投与する。欧州では2.5mg 製剤の年齢下限は、生後3ヵ月として修正在胎週数の制限はないが、生後3ヵ月で修正在胎週数52週未満の乳児に本剤を投与した場合、MDL 全身曝露量が高くなる可能性や中枢神経系への抑制がより強くなる可能性があることなどから、日本においては使用の年齢下限が修正在胎52週とされた。

本剤は、保護者やそれに代わる適切な者による投与が、投与の必要な症状の判断方法、本剤の保存方法、使用方法、使用時に発現する可能性のある副作用等を理解したうえで病院外での自己投与が認められている。しかし追加投与については、呼吸抑制や循環抑制に対する速やかな対応が困難なことから病院外では認められていない。また原則として本剤投与後は救急搬送の手配を行い、10分以内に発作が停止しない場合や意識消失が認められたなどの場合は医療機関に救急搬送すること、その際に本剤投与の確認のため使用済みのシリンジを医療従事者へ提示することとされている。なお、生後3～6ヵ月の乳