

HPVワクチンの副反応について

厚生労働省

健康局

結核感染症課

2製剤の比較試験の結果 (HPV-010試験)

- 18歳から45歳の女性、1,106人にサーバリックスとガーダシルのどちらかを無作為で接種し、2製剤の有効性を比較。
- 接種後24ヶ月時点でのそれまでの有害事象は表に示す通り。安全性に差は見られないとしている。
- いずれの事象もワクチンとの因果関係を問っていない。

接種後24ヶ月時点でのそれまでの有害事象発生頻度		
	発生頻度% (95% CI)[n]	
	サーバリックス™ (N=553)	ガーダシル® (N=553)
医療機関受診を必要としたもの※1	40.0 (35.9, 44.2) [221]	34.7 (30.8, 38.9) [192]
慢性疾患の新規発症※2	3.6 (2.2, 5.5) [20]	3.8 (2.4, 5.7) [21]
自己免疫疾患の新規発症※3	1.1 (0.4, 2.3) [6]	1.8 (0.9, 3.3) [10]
重篤な有害事象※4	4.2 (2.7, 6.2) [23]	4.0 (2.5, 6.0) [22]

※1 ワクチンとの因果関係に関わらず、接種後24ヶ月後までに医療機関を受診したものの。医療機関を受診した理由としては、サーバリックスにおいては気管支炎が、ガーダシルにおいてはうつが最も多かった。

※2 甲状腺機能低下症が最も多かった。その他は、ぜんそく、薬物過敏症、不安、うつ、血尿、高血圧、2型糖尿病など。また、妊娠に関連する症例が約4分の1を占めていた。

※3 自己免疫疾患の発症頻度について、本研究では、他の報告に見られるワクチン非接種群における発症頻度と同等としている。

※4 該当するものは、入院が必要となったもの等である。

HPV-010試験24か月時点の「新規の慢性疾患」内訳

1頁※2の関連資料

接種後24ヶ月までの慢性疾患新規発症		
	サーバリックス群 N=553	ガーダシル群 N=553
甲状腺機能低下症	3	4
喘息	1	2
薬剤過敏	1	2
不安	1	1
うつ		2
血尿	1	1
高血圧	2	
2型糖尿病	1	1
昆虫アレルギー		1
アナフィラキシー	1	
血管性浮腫		1
関節痛		1
ADHD(注意欠陥多動性障害)		1
自己免疫性疾患		1
パセドウ病		1
気管支痙攣		1
コラーゲン蓄積大腸炎	1	
アレルギー性皮膚炎	1	
接触性皮膚炎	1	

	サーバリックス群	ガーダシル群
憩室		1
子宮内膜症	1	
食物アレルギー		1
高コレステロール血症	1	
高脂血症	1	
過敏症	1	
感覚鈍磨		1
内耳炎	1	
代謝異常	1	
多発性アレルギー	1	
多発性硬化症		1
筋骨格不快感		1
食道炎		1
知覚障害		1
味覚異常		1
アレルギー性鼻炎	1	
季節性アレルギー	1	
じんましん		1
慢性疾患新規発症総計	20	21

HPV-010試験24か月時点の「新規の自己免疫疾患」内訳

1頁※3の関連資料

接種後24ヶ月までの自己免疫疾患の新規発症		
	サーバリックス群 N=553	ガーダシル群 N=553
甲状腺機能低下症	5	5
末梢神経障害	1	1
バセドウ病		1
甲状腺機能亢進症		1
潰瘍性大腸炎		1
自己免疫性疾患		1
線維筋痛症	1	
多発性硬化症		1
乾癬		1
自己免疫疾患新規発症総計	6	10

HPV-010試験24か月時点の「重篤な有害事象」内訳

1頁※4の関連資料

接種後24ヶ月までの慢性疾患新規発症		
	サーバリックス群 N=553	ガーダシル群 N=553
自然流産	4	3
虫垂炎	1	2
完全流産	1	1
不全流産	1	1
急性胆嚢炎	2	
胆石症	2	
うつ病	2	
肺炎	2	
子宮筋腫症	2	
稽留流産		1
血管性浮腫		1
不安		1
アーノルド・キアリ奇形	1	
早期乳がん		1
気管支攣縮		1
胸痛	1	
胆嚢炎	1	
子宮外妊娠		1
塞栓性脳梗塞		1
子宮内膜症		1
腓骨骨折		1

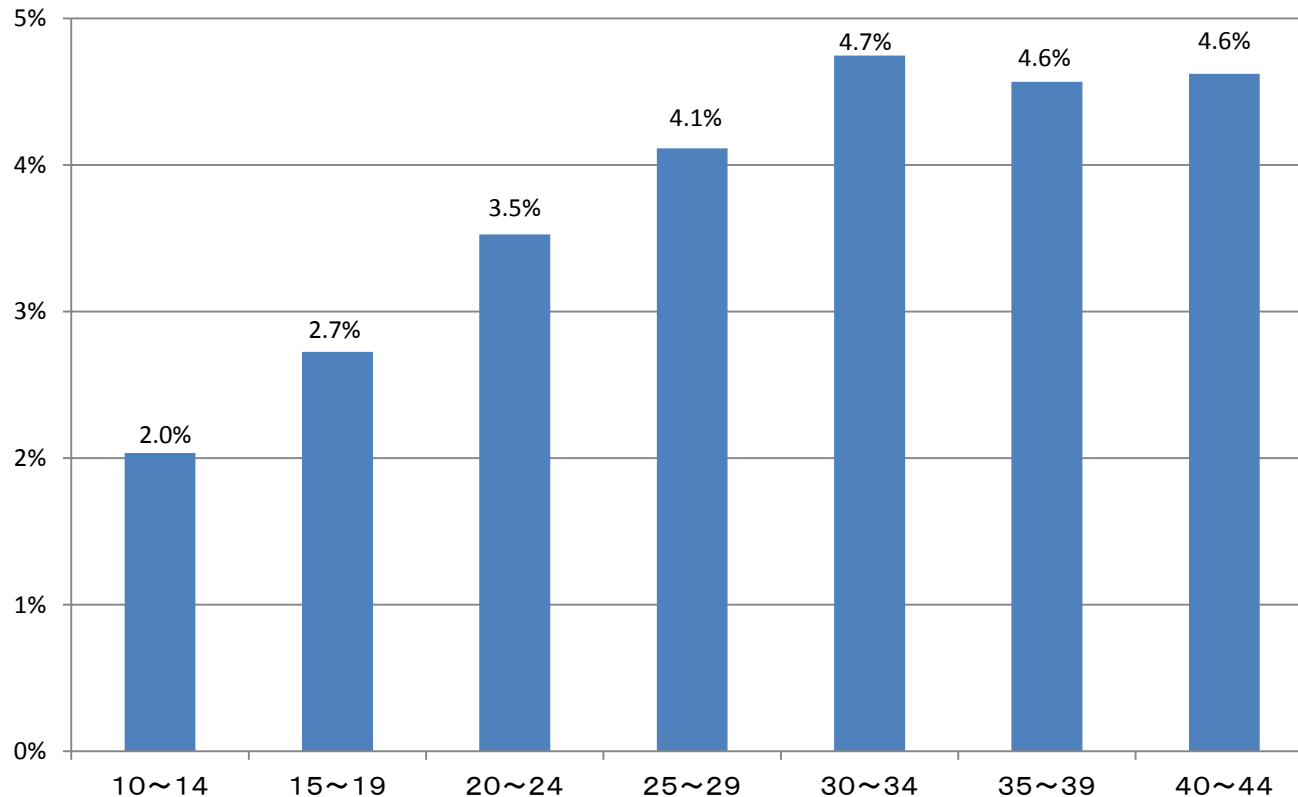
HPV-010試験24か月時点の「重篤な有害事象」内訳

(前頁からの続き)

	サーバリックス群	ガーダシル群
胃炎	1	
逆流性食道炎	1	
けいれん大発作	1	
肝炎	1	
高血糖症		1
低ナトリウム血症	1	
回腸炎		1
過量投与	1	
悪性黒色腫		1
月経過多	1	
転移性腎細胞癌	1	
多発性硬化症		1
嘔気	1	
卵巣嚢胞	1	
膵炎	1	
起立性頻脈症候群		1
早産		1
交通事故		1
気管支喘息発作		1
上室性頻拍		1
脛骨骨折		1
子宮肥大	1	
嘔吐	1	
重篤な有害事象総計	23	22

入院数割合（年間）（女性、年齢階級別）

1頁※4の関連資料



※平成23年患者調査における推計退院患者数（調査対象1か月間の推計退院患者数）から、年間入院数を推計し、平成23年推計人口で除したもの。（同一人の複数回入院の可能性は考慮していない。）

※入院理由のうち、「分娩・出産および産じょく」は除いたもの。

子宮頸がん予防（HPV）ワクチン接種と自己免疫疾患等の関係について

- 子宮頸がん予防（HPV）ワクチン接種と自己免疫疾患等の関係について精度の高い無作為化比較試験により検討している文献を以下に示す。
- 接種群、対照群とも同等の結果であり、発症とワクチンの関係性が示されていない。

	地域	ワクチン	対象年齢	追跡期間	対象数	死亡	重篤な有害事象	慢性疾患新規発症	自己免疫疾患新規発症
1	南北アメリカ アジア太平洋 ヨーロッパ	サーバリックス	15-25歳	平均3.6年	接種群: 9,319人 対照群: 9,325人	関係性無し 接種群: 10例(0.1%) 対照群: 13例(0.1%)	関係性無し 接種群: 835例(9.0%) 対照群: 829例(8.9%)	関係性無し 接種群: 285例(3.1%) 対照群: 307例(3.3%)	関係性無し 接種群: 99例(1.1%) 対照群: 95例(1.0%)

1 M Lehtinen, et al; Overall efficacy of HPV-16/18AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial; Lancet Oncology 2012;13:89-99

※ なお、重篤な有害事象、自己免疫疾患、慢性疾患等については、症例に重複がある。

ガーダシル（4価HPVワクチン）に関する 米国での安全性モニタリングについての報告

〔概要〕

- ガーダシルに関する、米国における最大の市販後コホート調査
- HMO（Health Maintenance Organization; 医療サービスの提供も行う医療保険組織）のワクチン接種記録と医療記録を用いて、接種者と非接種者を比較。
- 9～26歳女性を対象（若年：416,942回接種分、成人：183,616回接種分）に分析。

〔結果〕

- ワクチン接種後の失神は、若年者にはよくある事象であり、HPVワクチンのみ頻度が高いわけではない。
- 若年者では、GBSと脳卒中は見られなかった。
- ガーダシル接種は、GBS・脳卒中・静脈血栓塞栓症・虫垂炎・アナフィラキシー・痙攣・失神・アレルギー反応のリスクを上昇させない
- ガーダシルは、統計的に、若年・成人の双方において、痙攣の増悪と新規出現・アレルギー反応・失神に関するリスクを上昇させない。

【次頁のデータ参照】

出典：Gee, Julianne* et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. Vaccine2011; 29: 8279-8284

* 米国CDC所属

ガーダシル接種後の相対危険度（2006年～2009年）

表1

結果	若年／成人	最長観察期間(日)	接種本数	症例数	期待値	相対危険度(RR)	安全性への懸念(シグナル)
GBS	若年	164	416,942	0	0.80	0.00	なし
	成人	164	183,616	1	0.48	2.10	なし
虫垂炎	若年	79	203,890	50	32.80	1.52	あり※
	成人	120	139,746	33	25.03	1.32	なし
脳卒中	若年	164	416,942	0	1.35	0.00	なし
	成人	98	112,619	2	1.50	1.33	なし
静脈血栓塞栓症	若年	110	292,302	8	4.04	1.98	なし
	成人	156	176,194	11	15.00	0.73	なし

※より詳細な調査の結果、問題が無いことが判明した。

表2

結果	若年／成人	最長観察期間(日)	接種本数	比較群数	曝露群症例数	非曝露群症例数	相対危険度(RR)	安全性への懸念(シグナル)
痙攣	若年	138	351,706	206,045	47	23	1.02	なし
	成人	142	150,603	283,666	22	37	1.13	なし
失神	若年	138	351,630	146,833	610	202	0.86	なし
	成人	142	150,544	54,584	170	95	0.54	なし
アレルギー反応	若年	138	351,630	146,833	54	29	0.77	なし
	成人	142	150,544	54,584	37	8	1.48	なし

出典: Gee, Julianne et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. Vaccine2011; 29: 8279-8284

ガーダシル接種後の10代女性に対する ヨーロッパ（デンマーク・スウェーデン）における 自己免疫性/神経学的/静脈血栓塞栓性副反応に関する研究

〔概要〕

- デンマークとスウェーデンで2006年～2010年に実施された**大規模コホート調査**
- 997,585人の10～17歳女性を対象とし、**医療データベースとワクチン接種記録を用いて接種者と非接種者を比較**
(ガーダシル接種者：296,826人、非接種者：700,759人)
- 53疾患を研究対象とし、その内、少なくとも5例以上報告のあった29疾患について分析

〔結果〕

- 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疾患のみについて統計上の有意差がみられたが、より詳細な調査の結果、因果関係はないと考えられた。
- ガーダシル接種は神経学的障害を増加させない。
(神経学的障害：ベル麻痺、てんかん、ナルコレプシー、視神経炎、四肢麻痺)
- ガーダシルと自己免疫性/神経学的/静脈血栓塞栓性副反応の因果関係を示すエビデンスはない。

【次頁のデータ参照】

29疾患における、ガーダシル非接種群とガーダシル接種群間の罹患率の比較 ①

副反応名	ガーダシル非接種			ガーダシル接種後180日以内		
	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)
甲状腺 (自己免疫性)						
バセドウ病	2,373,554	237	9.99	229,914	27	11.74
橋本病	2,371,866	560	23.61	229,751	50	21.76
他の甲状腺 機能亢進症	2,368,919	1,018	42.97	229,563	79	34.41
消化器系 (自己免疫性)						
セリアック病	2,358,918	1,413	59.90	228,820	107	46.76
クローン病	2,372,337	539	22.72	229,825	47	20.45
潰瘍性大腸炎	2,373,288	350	14.75	229,889	35	15.22
膵炎	2,374,129	103	4.34	230,004	10	4.35

出典: Arnheim-Dahlstrom, Lisen et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ 2013; 347

29疾患における、ガーダシル非接種群とガーダシル接種群間の罹患率の比較 ②

副反応名	ガーダシル非接種			ガーダシル接種後180日以内		
	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)
筋骨格系 または 全身性障害 (自己免疫性)						
強直性 脊椎炎	2,374,065	93	3.92	230,001	8	3.48
ベーチェット病	2,374,464	13	0.55	230,025	5	2.17
ヘノッホ シェーライン 紫斑病	2,369,280	203	8.57	229,365	17	7.41
若年性 関節炎	2,366,484	861	36.38	229,202	86	37.52
筋炎	2,373,974	84	3.54	229,988	8	3.48
リウマチ性 関節炎	2,373,763	216	9.10	229,943	27	11.74
SLE	2,374,231	74	3.12	230,005	11	4.78
血管炎	2,373,826	89	3.75	229,959	14	6.09

出典: Arnheim-Dahlstrom, Lisen et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ 2013; 347

29疾患における、ガーダシル非接種群とガーダシル接種群間の罹患率の比較 ③

副反応名	ガーダシル非接種			ガーダシル接種後180日以内		
	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)
血液疾患 (自己免疫性)						
I TP	2,373,040	107	4.51	229,896	14	6.09
皮膚疾患 (自己免疫性)						
結節性紅斑	2,373,608	163	6.87	229,935	19	8.26
限局性 強皮症	2,374,016	88	3.71	229,976	6	2.61
乾癬	2,368,423	1,091	46.06	229,540	80	34.85
白斑	2,372,765	310	13.06	229,886	24	10.44
その他 (自己免疫性)						
レイノー症状	2,373,798	218	9.18	229,939	37	16.09
1型糖尿病	2,363,153	975	41.26	228,965	99	43.24

出典: Arnheim-Dahlstrom, Lisen et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ 2013; 347

29疾患における、ガーダシル非接種群とガーダシル接種群間の罹患率の比較 ④

副反応名	ガーダシル非接種			ガーダシル接種後180日以内		
	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)
神経疾患						
ベル麻痺	2,370,195	480	20.25	229,675	41	17.85
てんかん	2,351,894	1,701	72.32	227,897	116	50.90
ナルコレプシー	2,374,402	43	1.81	230,018	6	2.61
視神経炎	2,374,273	61	2.57	230,013	6	2.61
四肢麻痺	2,367,206	302	12.76	229,574	20	8.71
静脈血栓 塞栓症	2,373,786	297	12.51	149,817	21	14.02

出典: Arnheim-Dahlstrom, Lisen et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ 2013; 347