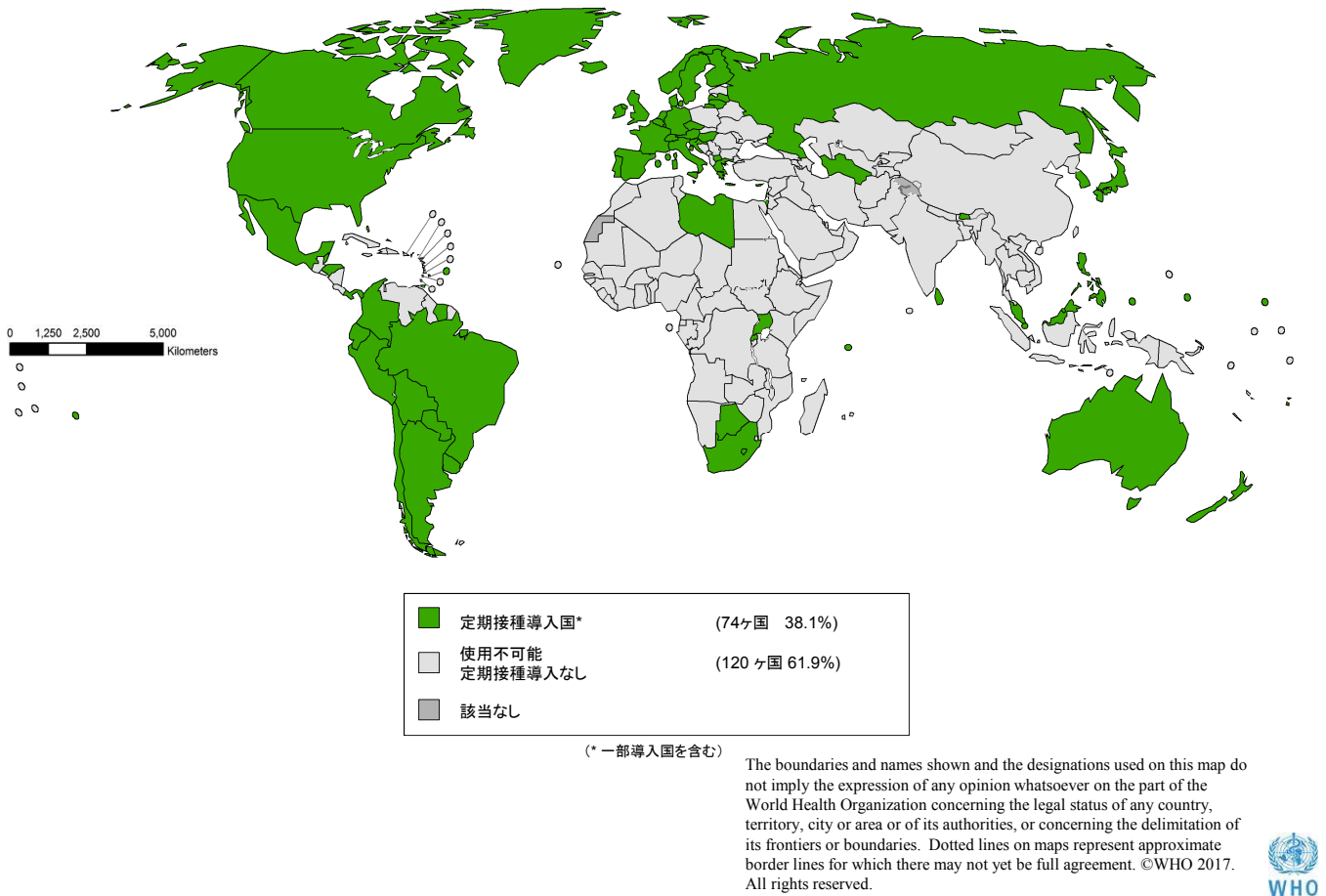


# 諸外国の公的機関及び国際機関が 公表しているHPVワクチンに関する 報告書

## 世界における子宮頸がん予防ワクチン 基本情報

	サーバリックス	ガーダシル
製造会社	GSK	MSD
一般名	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(イラクサギンウワバ細胞由来)	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(酵母由来)
総出荷数	約7,200万回接種分 (2017年9月時点)	約2億3千万回接種分 (2017年6月時点)
世界における販売開始年月	2007年5月	2006年6月

# HPVワクチンの公的プログラム導入国 (2017年8月時点)



## 米国医学研究所 (IOM; Institute Of Medicine) レポート(1)

### 概要と結論

#### ○注射(針を刺すという行為)と各種有害事象との因果関係について

- 注射とCRPSとの因果関係は不十分
- 注射と三角筋滑液包炎との因果関係は積極的に支持される。
- 注射と失神との因果関係は積極的に支持される。

#### ○HPVワクチン接種と各種有害事象との因果関係について

- HPVワクチン接種とアナフィラキシーとの因果関係はあると推定される。
- HPVワクチン接種とADEMとの因果関係は不十分
- HPVワクチン接種と関節炎との因果関係は不十分

表1. 注射(針を刺すという行為そのもの)と各種有害事象との因果関係について

ワクチン	副反応	疫学的評価	疫学的評価に 資する研究	メカニズム評価	メカニズム評価 に資する研究	因果関係
注射	CRPS	不十分	なし	低～中等度	1	不十分
注射	三角筋滑液包炎	限定的	1	強い	16	積極的に支持
注射	失神	不十分	なし	強い	35	積極的に支持

出典 : Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. National Academy Press (US) 2011; 505-524, 615-628.

# 米国医学研究所 (IOM; Institute Of Medicine) レポート (2)

表2. HPVワクチンと各種有害事象との因果関係について

ワクチン	有害事象	疫学的評価	疫学的評価に資する研究	メカニズム評価	メカニズム評価に資する研究	因果関係
HPV	ADEM	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	横断性脊髄炎	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	視神経脊髄炎	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	多発性硬化症	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	GBS	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	慢性炎症性散在性多発神経炎	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	上腕神経炎	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	ALS	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	アナフィラキシー	不十分	なし	中等度	36	あり
HPV	一過性関節炎	限定的	1	欠如	なし	不十分
HPV	膝炎	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	血栓塞栓症	不十分	なし	欠如	なし	不十分
HPV	凝固亢進状態	不十分	なし	欠如	なし	不十分

出典 : Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. National Academy Press (US) 2011; 505-524, 615-628.

## 英国医薬品庁公的評価報告書

### 概要

『複合性局所疼痛症候群 (CRPS) について』

- 600万回以上の接種が行われた時点で、英国では6例のサーバリックス接種によるCRPS疑い例が報告されたが、実測値／期待値の比は、0.03又は0.16であり、自然発生率より大幅に低かった。
- 多くの症例がHPVワクチン接種と時間的前後関係はあるが、CRPSは、子宮頸がん予防ワクチンの含有物により生じるというよりは、注射により針を刺すという行為そのものによって生じた可能性がある。また、報告されたCRPS症例は偶然発現した可能性もあり、サーバリックスとの因果関係を証明するには不十分である。

### 結論

- サーバリックスに関する副反応は、既に添付文書に記載されていたものか、ワクチンの含有物ではなく、注射により針を刺すという行為そのものによって生じたものか、ワクチンを接種した若年女子において一般的に起こる反応である。
- GBS、脳症、ベル麻痺、CRPS、慢性疲労症候群は、サーバリックス接種との因果関係はない。
- 英国における4年間の定期接種の総括としては、有効性と安全性では、明らかに有効性が優る。

出典 : MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) PUBLIC ASSESSMENT REPORT

# 米国予防接種諮問委員会レポート

## 概要

『ワクチンの安全性をモニタリングする基盤』

- VAERS: ワクチンの安全性の懸念の可能性があるものを自発的な報告によって抽出
- VSD: 積極的調査と研究を行うための大規模連携データベースシステム
- 臨床ワクチン安全性評価プロジェクト: 個別のワクチンの安全性を評価・研究を行う専門家の連携

『静脈血栓塞栓症(VTE)・失神・アナフィラキシー』

- VTEについては、VAERSによってリスク増加が報告された。その後のVSDによって有意な関連性はないものの、一方9-17歳までの間、有意ではないものの増加の傾向が認められるとする報告もあった。さらにその後の別の調査(2つのコホート研究とVSDの調査)により関連性は否定されている。
- 接種同日の失神について、安全性評価によってその関連が示されている。
- IOMレポートの『失神・アナフィラキシー』の結論については、HPVに特異的なものではなく他のワクチンと同様である。

『自己免疫・神経疾患』

- 4つの大規模疫学研究では、因果関係は認められなかった。

『複合性局所疼痛症候群(CRPS)について』

- HPVワクチン接種後の疼痛に関するケースレポートを再検討したところ、2価HPVワクチンとCRPSの因果関係は認められなかった。また、VAERSでも安全性の問題は認められなかった。

## 結論

- 多数の公開データ、予備データによってHPVワクチンの安全性は実証されている。

出典: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Summary Report October 21, 2015 Atlanta, Georgia

# 欧州医薬品庁レポート

## 概要

- 公表された研究、臨床試験データ、患者・医療従事者からの副反応疑い報告、各国からEMAに提供されたデータ等に基づき評価を行ったところ、副反応疑い報告の過小報告の可能性を考慮に入れたとしても、「HPVワクチンを接種した女性若年者におけるCRPSとPOTSの症状の発生と同年代に予想される当該症状の発生の頻度が異なる」というエビデンスは見られなかった。

## 結論

- ワクチンの使用方法の変更や現在の製品情報の改訂などの必要はないとの結論となった。

出典: European Medicines Agency. Assessment report; 5 November 2015

## 概要

- General Scheme of Social Securityの接種対象13歳から16歳の220万人、うち84万人がHPVワクチンを接種（2008年1月～2012年12月）
- 接種群と非接種群における自己免疫疾患14疾患の発生頻度を比較分析

## 結論

- HPVワクチン接種は14疾患全体での発症とは関連づけられなかった。
- 炎症性腸疾患とGBSについては有意な相関性が示された。
- 炎症性腸疾患については疾患発症の過剰なリスクには繋がらないと考えられる。
- またワクチン接種に起因するGBS10万人あたり、HPVワクチン接種に起因するGBSは1-2例であると考えられる。

出典: Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes: étude pharmacoépidémiologique; Septembre 2015

## WHOのワクチンの安全性に関する諮問委員会 (GACVS) の声明 (2015)

### 概要

- 2006年から現在までに、2億ドーズ以上の子宮頸がん予防ワクチンが世界中で幅広く使用されている。
- これまでもGACVSはHPVワクチンの安全性に関して評価を行い、いくつかの声明を公表しており、これまでのところ推奨の位置付けを変更する安全上の問題は判明していない。
- 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。ギランバレ症候群をのぞき、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。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。このリスクは一仮に存在したとしても小さいものであるが一 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。
- 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、実害をもたらす。
- 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。

出典: GACVS statement on safety of HPV vaccines 17 December 2015

## 概要

- 2006年の承認以来、HPVワクチンは2億7千万ドーズ以上が使用されている。GACVSは早い段階でアナフィラキシーと失神の報告を受けたが、アナフィラキシーは100万接種あたりおよそ1.7症例とされ、失神は接種に対する不安もしくはストレス反応として確立された。その他の副反応は同定されておらず、GACVSはHPVワクチンが極めて安全であると考えている。
- ギラン・バレー症候群 (GBS) については、2017年 英国で行われた大規模Self-controlled case-series研究において、いかなるドーズのHPV接種後でもGBSのリスクが上昇しないことが示された。
- 複雑性局所疼痛症候群 (CRPS)、起立性頻脈症候群 (POTS) は、特にデンマークおよび日本から、HPVワクチン接種と関連のある症例報告として引き続き提示されている。GACVSとしては、最後のレビュー以来、HPVワクチンとCRPS、POTSまたは疼痛および運動機能障害を含む多様な症状との因果関係を示唆する証拠はまだないと結論付けた。
- 2017年に、WHOはHPVワクチン接種後の重篤な有害事象の系統的レビューを行った。質の高いコホート研究により裏付けられた無作為化比較試験のエビデンスからは、HPVワクチン接種者、非接種者の間で重篤な有害事象の出現割合に差異はみられなかった。
- GACVSは、ますます多くの国々で、事実でない主張がワクチン接種率に負のインパクトを及ぼしていることを懸念し続けており、これが実害をもたらす結果に到ることを懸念している。
- HPV予防接種プログラムが効果的に実施されているところでは、そのベネフィットはすでに非常に明らかである。予防接種プログラムにHPVワクチンを導入したいくつかの国では、若年女性の子宮頸部前がん病変の発生率が50%低下したと報告されている。対照的に、HPV予防接種が積極的に推奨されていない日本の子宮頸がんによる死亡率は、1995年から2005年にかけて3.4%増加し、2005年から2015年にかけて5.9%増加すると見込まれている。HPVワクチンの承認以来、GACVSは、多くの非常に大規模で質の高い研究に基づいて、新たな有害事象は認められていないと考えている。今回のミーティングで提出された新たなデータがこの立場を強化した。

※ このレポートは、2017年6月7-8日に行われたGACVSミーティングの抜粋で、WHO疫学週報として2017年7月14日にpublishされたものである。

出典: GACVS safety update of HPV vaccines 14 July 2017