

参考資料 1

平成26年1月20日開催

第7回副反応検討部会、第8回安全対策調査会（合同開催）資料 1

資料 1

# 子宮頸がん予防（HPV）ワクチン の副反応に関する論点整理

# 概要

第5回（12月16日）及び第6回（12月25日）副反応検討部会における審議を踏まえ、子宮頸がん予防ワクチンの接種後に広範な疼痛又は運動障害を来した症例を中心に、以下のように論点を整理した。

## I 背景情報について

- 1 海外の状況
- 2 2剤比較及びその他のワクチンとの比較

## II 病態について

- 3 既知の自己免疫疾患等として診断がついている症例について
- 4 病態に関する仮説
- 5 ①神経学的疾患の可能性について
- 6 ②中毒の可能性について
- 7 ③免疫反応の可能性について
- 8 ④心身の反応の可能性について
- 9 心身の反応が惹起された原因
- 10 因果関係が否定できない症例
- 11 慢性に経過する症状について

## III 治療及び接種時に注意すべき事項について

- 12 治療
- 13 接種時に注意すべき事項

# 論点1 海外の状況

副反応報告については各国で仕組みが異っており、報告頻度は一概には比較できないものの、以下の知見が得られた。

## 【知見】（第6回 資料11）

- ① 我が国における子宮頸がん予防ワクチンの接種後の副反応報告全体の頻度は、海外と比較して格段高いわけではない。
- ② 副反応のうち、広範な疼痛以外の各疾患・症状が発生したとする副反応の報告頻度についても、我が国は海外と比較して格段高いわけではない。
- ③ 一方、接種後に広範な疼痛を来した症例については、我が国よりも報告頻度は低いものの、海外でも報告されている。ただし、海外当局は、これらの症例について、発症時期・症状・経過等に統一性が無いため、単一の疾患が起きているとは考えておらず、ワクチンの安全性に懸念があるとは捉えていない。

## 【論点1】

海外の状況に係る調査結果については、上記のように整理できるのではないか。

## 論点2

# 2 剤比較及びその他のワクチンとの比較

【知見】（第6回 資料10、第7回 資料2）

- ① 治験を基にした添付文書の記載を比較した場合、子宮頸がん予防ワクチンは、他のワクチンより高い頻度で局所の疼痛が報告されている。
- ② 添付文書の記載を比較した場合、サーバリックスはガーダシルより高い頻度で局所の疼痛が報告されている。
- ③ 海外の文献による報告でも、局所の疼痛の報告頻度は、サーバリックスがガーダシルより有意に高いとされている。
- ④ 広範な疼痛又は運動障害を来す症例の報告頻度については、両者に有意な差はない。
- ⑤ 子宮頸がん予防ワクチンは、定期接種ワクチンの中で唯一の筋肉注射である（他の定期接種ワクチンは皮下注射である。）。

【論点2】

- ① 子宮頸がん予防ワクチンは他のワクチンより局所の疼痛の頻度が高いワクチンか。
- ② サーバリックスは、ガーダシルより局所の疼痛の頻度が高いワクチンか。
- ③ 局所の疼痛には筋肉注射であることが関係しているか。
- ④ 広範な疼痛又は運動障害の報告頻度という観点からは、2剤間に有意な差はないとの整理で良いか。
- ⑤ 局所疼痛の報告頻度はサーバリックスの方が有意に高いものの、慢性症状は2剤間に有意な差がないことから、局所疼痛が慢性症状の直接の原因ではない可能性を示唆していると考えてよいか。

## 論点3 既知の自己免疫疾患等として診断がついている症例について

【知見】（第6回 資料10、第7回 資料3）

- ① 関節リウマチや全身性エリテマトーデス（SLE）等の既知の自己免疫疾患等を誘発した可能性については、海外の大規模疫学調査によって否定されている。
- ② 既知の自己免疫疾患等として診断がついている症例の発症率は、我が国における自然発生率と比較して明確な差が見られない。
- ③ また、自己免疫疾患について2剤間に有意な差はない。

【論点3】

広範な疼痛又は運動障害を来した症例のうち、既知の自己免疫疾患等として診断がついている症例については、ワクチンとの因果関係を示すエビデンスは得られていないとの整理で良いか。

## 論点4 病態（メカニズム）に関する仮説

既知の自己免疫疾患等ではなく、症状のメカニズムが不明な症例について

### 【論点4】

これまでの議論を踏まえると、既知の自己免疫疾患等ではないとした場合、広範な疼痛又は運動障害が生じている理由を説明できるメカニズムとして、以下の4つが挙げられる。

- ① 薬液により神経システムの異常が起こるという病態（神経学的疾患の可能性）。
- ② 薬液により細胞傷害、すなわち中毒性の病態が生じ、全身性の反応が引き起こされる病態（中毒の可能性）。
- ③ 薬液に対して免疫のメカニズムが反応し、その結果として、全身性の反応が引き起こされる病態（免疫反応の可能性）。
- ④ 針を刺した痛みや薬液による局所の腫れなどをきっかけとして、心身の反応が惹起され、慢性の症状が続く病態（心身の反応の可能性）。

仮に今回の事例がワクチンの薬液等による副反応によると仮定した場合、そのメカニズムとして、①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応、④心身の反応の4つが仮説として考えられるとの整理で良いか。

## 論点5 - 1 ①神経学的疾患（中枢神経、末梢運動神経又は末梢感覚神経）の可能性について 1

薬液等により神経システムの異常が起こるというメカニズムについて

【知見】（第6回 資料8、9）

広範な疼痛又は運動障害を来した症例では、以下のような所見がカルテ等で確認されている。

- ① 接種直後から痛みが接種部位以外に広がる症例が見られる。
- ② 疼痛部位は膝等に多く、通常末梢感覚神経疾患のパターンと異なる。
- ③ 動揺性の歩行が短時間で改善する等、短時間に症状の部位や程度が大きく変動する症例が見られる。（症状の日内変動、日差変動が見られる。）例：歩行困難であった翌日には、正常に歩行している。
- ④ 筋力低下を来した場合に通常見られるはずの深部腱反射の低下等の異常が認められない。
- ⑤ 既知の自己免疫疾患等として診断がついている症例の発症率は、我が国における自然発生率と比較して明確な差が見られない。

（次頁へ続く）

## 論点5－1 ①神経学的疾患（中枢神経、末梢運動神経又は末梢感覚神経）の可能性について 2

【知見】（前頁からの続き）

- ⑥ 不随意運動であれば常に一定の症状を示すはずであるが、多様な動きが見られる。
- ⑦ 神経疾患による不随意運動は一般に意識的に止められないはずであるが、採血時には不随意運動様症状が収まる症例が見られる。
- ⑧ 四肢の不随意運動様症状が見られる症例において、脳波・筋電図の検査の結果が神経疾患による不随意運動で見られるものと異なる。
- ⑨ 検査では筋力低下がないにも関わらず運動障害が見られる症例がある。

【論点5－1】

中枢神経、末梢運動神経又は末梢感覚神経の疾患として説明することが可能か。



## 論点5 - 2 ①神経学的疾患（末梢交感神経）の可能性について

### 【知見】（第6回 参考資料2）

- ① 広範な疼痛又は運動障害を来した症例の中には、起立性低血圧を呈するものがあった。
- ② 広範な疼痛又は運動障害を来した症例のうち、2症例について皮膚の生検を行い、組織を電子顕微鏡で見たところ、皮内の無髄神経の変性を示唆する所見が見られた。
- ③ 血管拡張薬であるPGE1（プロスタグランジンE1）を投与したところ、直後に四肢の冷感等の交感神経障害の症状の改善が見られるほか、疼痛の減少、歩行障害の改善、不随意運動様症状の消失が見られる症例があった。

### 【論点5 - 2】

- ① 起立性低血圧については、中学生で頻度の高い起立性調節障害の可能性もあると考えられるのではないか。
- ② 知見②は、対照群がなく、現時点ではこの所見が病態の原因であるか、又は痛み等のために筋肉を使わなかったことによる結果であるか判断できないと考えられるのではないか。
- ③ 知見③は、機能的な異常でも説明できるのではないか。
- ④ 知見③は、不随意運動様症状の改善も認められることから、プラセボ効果も否定できないと考えられるのではないか。
- ⑤ 仮に無髄神経の変性が原因であったとしても、末梢交感神経の障害であれば時間とともに改善するものであり、また、問題となっている不随意運動様症状を生じるとは考えにくく、接種後短期間で変性が起きるとは考えにくいことから、今回の病態を説明することは困難ではないか。

## 論点6 ㊦中毒の可能性について

薬液により細胞傷害、すなわち中毒性の病態が生じ、全身性の反応が引き起こされた可能性について

【知見】（第6回 参考資料4）

- ① 発症時期は症例によって様々であり、発症後の症状の経過にも一定の傾向がない。
- ② 子宮頸がん予防ワクチンにはアジュバントとしてアルミニウムが含まれる。しかし、専門家によれば、動物実験の結果からワクチンの筋注による血清中のアルミニウム濃度の増加はわずかであると推定されること、アルミニウムは急速に体内から排出されることから、アルミニウム中毒によるものとは考えにくいとされた。
- ③ サーバリックスにはアルミニウム以外のアジュバントが含まれるが、サーバリックスに有意に報告頻度の高い副反応は検出されていない。

【論点6】

薬液による一種の薬物中毒として説明することが可能か。

## 論点7 ©免疫反応の可能性について

薬液に対して免疫のメカニズムが反応し、その結果として、全身性の反応が引き起こされた可能性について

【知見】（第6回資料8、9、参考資料5）

- ① 接種翌日までの短時間での発症が多い。
- ② 接種直後に症状が生じる症例と、接種後時間を経て発症する症例の病像が同一である。
- ③ サーバリックスとガーダシルをマウスに接種し、炎症時に発生するサイトカイン（炎症性反応物質）の筋肉組織内濃度と血清中濃度を測定するとともに、他のワクチン（Hib、DPT、肺炎球菌ワクチン、日本脳炎ワクチン）の筋肉内及び血清中の濃度と比較したところ、筋肉組織内ではサーバリックスがガーダシルや他のワクチンより濃度が上昇したが、血清中では両者とも他のワクチンと濃度は変わらなかった。
- ④ サーバリックスとガーダシルのそれぞれから同様の症状を呈する副反応が報告されている。また、広範な疼痛又は運動障害を来した症例の報告頻度に有意な差はなかった。
- ⑤ 特定の診断がついている症例以外では、大部分の症例において、血液検査で炎症を示唆する所見は見られていない。

【論点7】

接種により免疫のメカニズムを介して全身の症状が出るという、免疫反応として説明することが可能か。

## 論点8 ㊦心身の反応の可能性について

針を刺した痛みや薬液による局所の腫れなどをきっかけとして、心身の反応が惹起され、この症状が慢性化した可能性について

【知見】（第6回 資料8、9、参考資料1）

- ① 発症時期について、接種から発症までの時間経過は、接種直後に発症しているものから、接種後1年以上を経て発症しているものまで様々で、一定していない。
- ② 症状の持続期間について、症状がすぐに消失する症例もあれば、数か月にわたり継続している症例もあり、持続期間が様々で一定していない。また、その場合も日内変動や日差変動が見られる。
- ③ 多くの症例で広範な疼痛又は運動障害を核とする主症状を呈しているが、付随する症状は患者毎に様々であり、一定していない。
- ④ 個々の患者の症状が、初期に呈していた症状から異なる症状へと経時的に変化することもあり、一定していない。
- ⑤ リハビリテーションや心のケアといった治療によって症状が改善している症例もある。
- ⑥ 運動障害には、障害程度に合致した筋力低下、深部腱反射異常を伴っていない傾向がみられる。
- ⑦ 疼痛部位は膝等に多く、通常の末梢感覚神経疾患のパターンと異なる。
- ⑧ 不随意運動様症状は脳の障害によるものではない。

※心身の反応：痛みや緊張、恐怖、不安等が身体の不調として表出されるもの。

【論点8】

今回の症例は、心身の反応によって惹起された症状が慢性化したものと考えられるのではないか。

## 論点9 心身の反応が惹起された原因

仮に「心身の反応による症状を呈していると考えられる」と整理した際の、反応が惹起された原因について

【知見】（第6回 参考資料1、第7回 資料2）

- ① 疼痛の刺激や不安に対する心身の反応が、広範な疼痛又は運動障害として現れてくることがあることが知られている。
- ② 治験を基にした添付文書の記載を比較した場合、子宮頸がん予防ワクチンは、他のワクチンより高い頻度で局所の疼痛が報告されている。

【論点9】

急性に現れる心身の反応が惹起されたきっかけとして、接種後の局所の疼痛等が考えられるのではないか。

# 論点10 因果関係が否定できない症例

仮に「心身の反応による症状を呈していると考えられる」と整理した際の、接種と症状との因果関係について

【知見】（第6回 参考資料5）

- ① 通常の医学的見地では、接種後の局所の疼痛は2週間以内に軽快するものと考えられている。
- ② 通常の医学的見地では、接種後の副反応は1か月以内にその症状が出現するものと考えられている（BCGを除く。）。
- ③ マウスを用いた実験データで、ワクチンによる局所の反応は、接種1か月後には既に治癒過程にあった。

【論点10】

接種後1か月以上経過してから発症している症例は、接種との因果関係を積極的に疑う根拠がないと考えられるのではないか。

# 論点 1 1 慢性に経過する症状について

仮に「心身の反応による症状を呈していると考えられる」と整理した際の、慢性に経過する症状の考え方について

【知見】（第6回 参考資料 1、5）

- ① 通常の医学的見地によれば慢性の症状とは、症状が3か月以上持続することを指す。
- ② 急性疼痛と慢性疼痛とは病因が異なると理解するのが医学的に妥当である。また、慢性疼痛の発生とその維持には情動が強く関与するという医学的理解がある。
- ③ マウスを用いた実験データで、ワクチンによる局所の反応は、接種1か月後には既に治癒過程にあった。

【論点 1 1】

接種が惹起した心身の反応が3か月以上慢性に経過する場合、その原因として接種以外の様々な要因が関与していると考えられるのではないか。



## 論点12 治療

仮に「心身の反応による症状を呈していると考えられる」と整理した際の、治療の考え方について

【知見】（第6回 参考資料1、2）

- ① 血管拡張薬であるPGE1（プロスタグランジンE1）を投与したところ、四肢の冷感等の交感神経障害の症状や、歩行障害、不随意運動様症状の改善が見られる症例があった。しかし、厳密には二重盲検法による検討が必要であり、薬物効果の評価は不明である。
- ② 理学療法士、整形外科医、麻酔科医、精神科医、心療内科医、臨床心理士、社会福祉士、歯科医など多職種で構成されるチームにより身体的アプローチと心理的アプローチ双方が可能となる集学的な診療体制を整備した上で、理学療法や認知行動療法を中心にその他痛み止め等の対症療法を行い、64%の患者の痛みが改善したとする研究結果も報告されている。
- ③ 免疫学的疾患を念頭に使用されたステロイド薬、免疫グロブリン製剤は無効であった。

【論点12】

病態を踏まえた上で、理学療法や認知行動療法等、身体的アプローチと心理的アプローチ双方を用いて、集学的な治療により軽快させていくことが重要ではないか。



## 論点 1 3 接種時に注意すべき事項

### 【論点 1 3】

これまでの一連の議論を踏まえ、今後、接種に際して注意すべき事項は何か。