

Analysis of Adverse Events induced by Human  
Papillomavirus Vaccines

Harumi Sakai, M.D

子宮頸がんワクチンの副反応の解析  
堺 春美

2014年2月26日

サーバリックス製品情報のまとめ  
 GSK臨床試験報告 (Lancet Oncology)

重複があるとして、重篤な有害事象と新たな慢性疾患の発症と新たな自己免疫疾患の発症は最低でも9.0%

		長期的に障害者になる				
ワクチン	アジュバント	死亡	重篤な有害事象	新たな慢性疾患の発症	新たな自己免疫疾患の発症	臨床的に重要な症状
サーバリックス	AS04 (MPL、アルミニウム)	10(0.1%)	835(9.0%)	285(3.1%)	99(1.1%)	3298(35.4%)

# サーバリックス有害事象集計 P1

(発売から2013年3月までの接種例について、厚生労働省発表 合計1,708\*)

Serious Adverse Events **			New Onset of Chronic Diseases		
致命的ないし重篤な有害事象		症例数	慢性疾患の発症		
(生命を脅かす、あるいは、生活の質を極端に低下させる疾患群)			致命的ではないが、症状が1年以上継続するやっかいな疾患		
死亡	死亡	1	中枢神経系障害	頭痛	47
	自殺	1	末梢神経疾患	末梢神経炎	46
流産	流産	7	筋力低下	筋力低下	8
心肺機能不全	心肺停止	1	関節炎/関節痛	関節炎	3
	心停止	1		関節痛	15
	無呼吸	15	免疫不全	リンパ球減少症	3
	呼吸困難	6		多核白血球減少	1
	チアノーゼ	3	リンパ節炎	リンパ節炎	4
ショックあるいは致命的な神経学的反射反応	ショック	22	肝臓疾患	肝炎	2
	神経原性ショック	11		肝不全/肝機能不全	18
	副交感神経反射	35	腎臓疾患	間質性腎炎	2
	アナフィラキシーショック/アナフィラキシー反応	51		ネフローゼ症候群	2
中枢神経障害	意識喪失	699	アレルギー疾患	喘息	11
	意識レベル低下	31	産婦人科疾患	月経遅延	2
	意識混濁	7		月経困難	1
	痙攣	28		不整性器出血	25
	めまい/浮動性めまい	34		卵巣出血	2
	視力喪失/重症眼疾患	13		合計	193
	ADEM	3			
	多発性硬化症 (再発)	1			
	重症中枢神経疾患	13			
	末梢神経障害	急性散在性激痛症候群	20		
その他の重篤な状態	後天性免疫不全症	1			
	急性白血病	1			
	Stevens Johnson syndrome	2			
	多臓器不全	2			
合計		1009			

# サーバリックス有害事象集計 P2

(発売から2013年3月までの接種例について、厚生労働省発表 合計1,708\*)

New Onset of Autoimmune Diseases		Medically Significant conditions			
自己免疫疾患の発症		臨床的に重要な症候		比較的軽症疾患***	
自己免疫疾患	症例数	医療機関受診を要した疾病	症例数	疾病	症例数
組織球性壊死性リンパ節炎	3	重症局所反応(筋肉、神経、骨損傷を伴う例を含む)	74	発熱	169
好酸球性筋膜炎	1			悪寒戦慄	1
自己免疫性血球貪食症候群	1	筋肉痛	8	軽症眼疾患	3
SLE	4	悪心	9	腹痛	12
ギランバレー症候群	7	多型滲出性紅斑	3	胃腸炎	7
若年性関節リウマチ	1	結節性紅斑	1	下痢	7
潰瘍性大腸炎	2	紅斑	3	舌炎	1
バセドウ病	2	蕁麻疹	60	単純ヘルペス	1
合計	21	発疹	23	带状疱疹	1
		カポジ水痘様発疹	1	その他(軽症疾患、情報不十分)	27
		中毒疹	2		
		湿疹	3	合計	229
		皮膚掻痒症	2	*** 軽いためGSKの論文では取り上げていない	
		薬疹	1		
		無菌性髄膜炎	1		
		白斑	1		
		脱毛	6		
		血管腫	1		
		貧血	3		
		血小板減少性紫斑病	7		
		低酸素血症	2		
		血圧低下	19		
		肺炎	5		
		気胸	2		
		嘔吐	14		
		胆嚢炎	1		
		血便	1		
		肛門出血	1		
		遺尿	1		
		外陰部、子宮のHPV感染	1		
		合計	256		

## サーバリックス有害事象集計 P1

(発売から2013年3月までの接種例について、厚生労働省発表 合計1,708)

### 眼症状のある症例とそれに伴う症状

	Age	Sex	Ocular symptoms	General Symptoms
• No.1	10歳代teenage	Female	失明, Visual loss	心肺停止Cardiopulmonary arrest 蘇生後脳症 Encephalopathy after resuscitation
• No.2	10歳代teenage	Female	失明, Visual loss	意識消失 Loss of consciousness
• No.3	10歳代teenage	Female	失明, Visual loss	意識消失 Loss of consciousness
• No.4	10歳代teenage	Female	失明, Visual loss	意識消失 Loss of consciousness
• No.5	10歳代teenage	Female	失明, Visual loss	意識消失 Loss of consciousness
• No.6	10歳代teenage	Female	失明、Visual loss	意識消失 Loss of consciousness 浮動性めまい、Dizziness
• No.7	10歳代teenage	Female	失明、Visual loss	浮動性めまい、Dizziness
• No.8	10歳代teenage	Female	失明、Visual loss	浮動性めまい、Dizziness
• No.9	10歳代teenage	Female	失明, Visual loss	

	接種時 年齢 (Age)	発症		中枢神経症状 Central Nervous Diseases	筋・関節症状 Preripheral Nerve Symptoms Muscular・Articular Syntoms
No.10	16歳	2回目1月後	Cervarix 3 doses	意識喪失 disturbed consciousness	全身性散在性激痛症候 群 Generalized Severe Pain Syndrome
		1month after		めまい Vertig	手足のしびれ Numbness of exotrenities
		2nd vaccination		呼吸困難 Dyspnea	脱力 Loss of muscle power
				運動障害 Motor Neuron Diseases	
				歩行困難 Gait disturbance	7
				嚥下困難 Difficulty of swallowing	
				はげしい頭痛 Severe Headache	
				慢性疲労 Chroni Fatigue	
				耳の痛み Pain of Ear	
				失明 Visual loss	
				目の奥が痛い Pain of eyeball	

No.11	14歳	3回目4月後	Cervarix 3 doses	痙攣、大発作 Grand mal	全身性散在性激痛症候群 Generalized Severe Pain Syndrome
		4 monh after 3rd		ふらつき Vertigo	筋肉痛 Muscle Power
		vaccinatin		運動障害 Motor Neuron Diseases	関節痛 Arthralgia
				歩行困難 Gait Disturbance	
				頭痛、頭がホーツとする Headache	
				失明 Visual loss	
				眼球痛 Pain of eyeball	
				目の前がチカチカ glitter flicker	

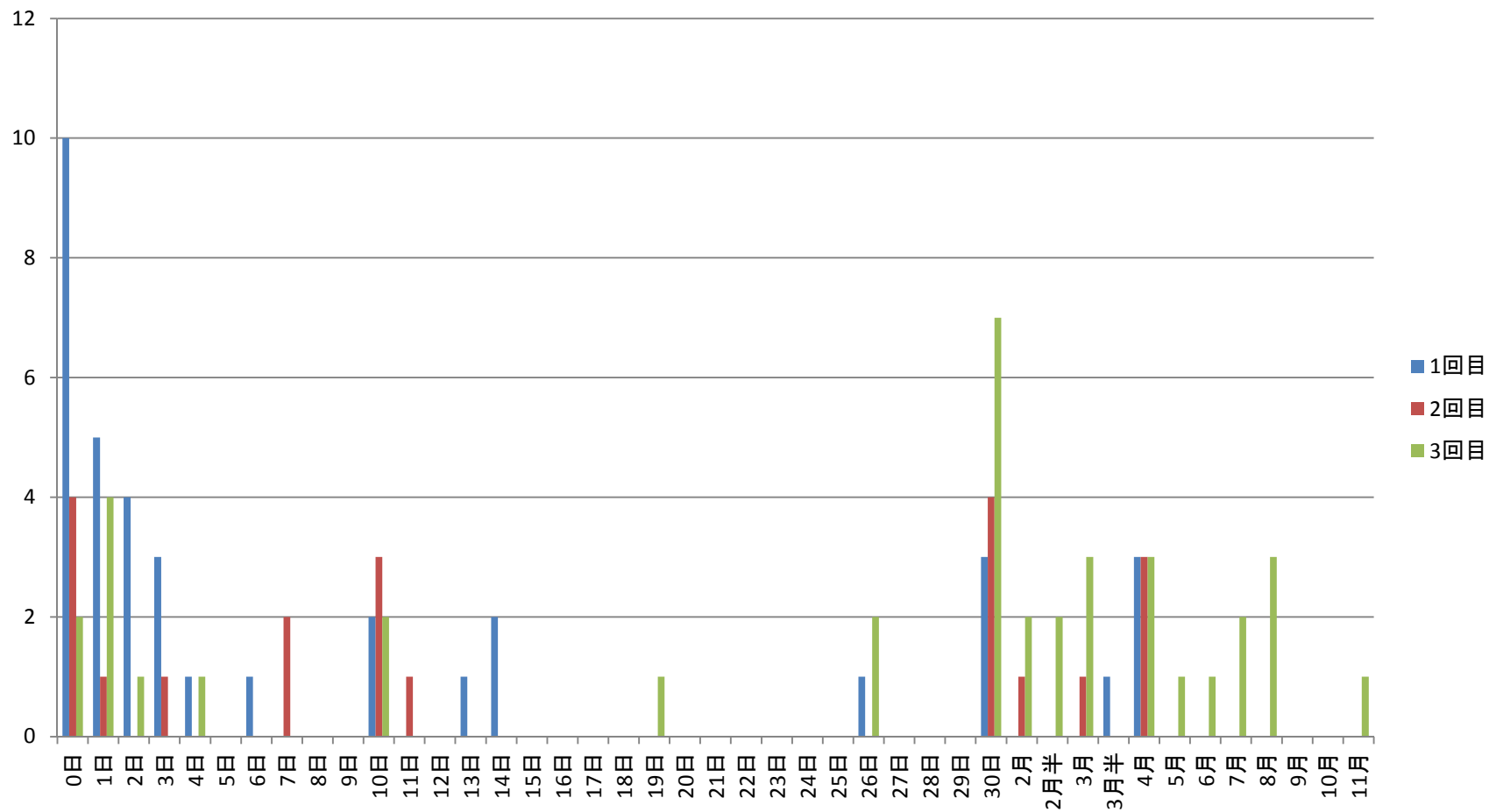
No.12	12-13歳	next month after 2 <sup>nd</sup> vaccination	Cervarix 3 doses	平行感覚障害 Disturbed sensation of balance	全身性散在性激痛症候群 Generalized Severe Pain Syndrome	
				運動障害 Motor Neuron Diseases		
				歩行困難 Gait disturbance		筋肉のこわばり
				記憶力低下 Loss of memory		筋力低下 Decreased muscle power
				頭痛、偏頭痛 Headache, Migrain		関節痛 Arthralgia
				失明 Visual loss		



No.13      17歳      2回目(24/1/20)  
4月頃より Gardasil 2 doses

意識喪失 disturbed consciousness  
足裏感覚ない Loss of sensation of Foot  
転倒 Fell down  
痙攣 Convulsion  
右足のしびれ Numbness of exotrenities  
ふらつき loss of balance  
歩行困難 Gait disturbance  
筋力低下 Decreased muscle power  
記憶障害 memory loss  
嘔吐 Vomiting  
失明 Visual loss

## ワクチンから発症までの間隔 (被害者連絡会に報告された症例 141例のうち間隔が明らかな例の集計)



今野 良 International J Gynecological Cancer 20(5), 2010

		長期的に障害者になる			
ワクチン	アジュバント	重篤な有害事象	新たな慢性疾患の発症	新たな自己免疫疾患の発症	臨床的に重要な症状
サーバリックス	AS04 (MPL、アルミニウム)	3.5% (18/519)	1.0% (5/519)	記載なし	17.5% (91/519)
		計算できず			

	サーバリックス	
妊娠件数(N)	46	
選択的妊娠中絶	14	30%
自然流産	5	11%
子宮外妊娠	0	0%
異常児	0	0%
早産	1	2%
正常児	20	43%
追跡不能	1	2%
妊娠継続中	5	11%
計	46	99%

## これまでの副反応検討部会における 子宮頸がん予防(HPV)ワクチンの審議結果(概要)

HPVワクチン接種後に副反応として報告された症例、主に広範な疼痛又は運動障害を来した症例について審議を行い、以下のような合意が得られた。

1. 海外においても同様の症例の報告はあるものの、発症時期・症状・経過等に統一性がないため、単一の疾患が起きているとは考えられず、ワクチンの安全性への懸念とは捉えられていない。
2. 2剤間の比較では、局所の疼痛の報告頻度は、サーバリックスの方が有意に高く見られるものの、広範な疼痛又は運動障害には、有意な差はない。
3. 広範な疼痛又は運動障害を来した症例のうち、関節リウマチ等の既知の自己免疫疾患等と診断され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。
4. 今回の症状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心身の反応が考えられるが、①から③では説明できず、④心身の反応によるものと考えられる。
5. HPVワクチンは局所の疼痛が起きやすいワクチンであり、接種後の局所の疼痛や不安等が心身の反応を惹起したきっかけとなったことは否定できないが、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疑う根拠に乏しい。
6. 心身の反応が慢性に経過する場合は、接種以外の要因が関与している。
7. リハビリなど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重症化・長期化を防ぎ、軽快させていくことが重要である。

報告書案をとりまとめ、次回以降、積極的な接種勧奨の再開の是非について改めて審議。(2月26日の予定)