

# 子宮頸がん予防ワクチンのリスクについて

## 1. 予防接種の安全性評価について

予防接種の安全性については、通常、大きく以下の3つの方法で評価・モニタリングされている。

### (1) 治験

無作為比較試験等で評価しており精度が高いが、稀な副反応を同定することは難しい。

### (2) 副反応報告（受け身のサーベイランス）・・・別添資料 p1-2 参照

既知の副反応の増加、未知の副反応、被接種者のリスク因子等の察知に適するが、仮説の検定や因果関係の有無等を評価することは難しい。

### (3) 疫学研究等

仮説の検定や因果関係の有無等を疫学的に評価することができるが、コストと時間がかかり、目的が特定の仮説の検証等に限定される。

## 2. 疫学研究等による子宮頸がん予防ワクチンの安全性評価

### (1) 無作為比較試験による分析・・・別添資料 p3 参照

治験結果等を統合して評価したところ（メタアナリシス）、子宮頸がん予防ワクチン接種群とコントロール群の間で副反応発生リスクに差はみられなかった。（ただし、統計学的な有意差はみられなかったものの、接種行為に関連する副反応（接種部の疼痛、頭痛、高血圧等）について、子宮頸がんワクチン接種群でリスクが高い傾向があった。）

### (2) 医療保険の記録を利用した分析（米国ワクチン安全データリンク）・・・別添資料 p4 参照

医療保険のデータベースを利用し、60 万回以上のワクチン接種歴を評価したところ、これまでに指摘された副反応に関して、子宮頸がん予防ワクチン接種による有意なリスクの上昇はみられなかった。

（検討された副反応）

- |             |       |      |
|-------------|-------|------|
| ・ギラン・バレー症候群 | ・虫垂炎  | ・脳卒中 |
| ・静脈血栓塞栓症    | ・てんかん | ・失神  |
| ・アレルギー反応    |       |      |

## 3. 個別の副反応に関する総合的な評価・・・別添資料 p5 参照

2011年に Institute Of Medicine Of The National Academies が子宮頸がん予防ワクチンと副反応の因果関係の評価を行い、以下のとおり報告している。

### (1) 「子宮頸がん予防ワクチン接種との因果関係を評価するに足る疫学的な報告等 はみられず、現時点で否定若しくは肯定するに足るエビデンスはない」とされた副反応

- |                   |         |             |
|-------------------|---------|-------------|
| ・急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) | ・横断性脊髄炎 |             |
| ・視神経脊髄炎           | ・多発性硬化症 | ・ギラン・バレー症候群 |
| ・慢性炎症性脱髄性多発神経炎    | ・腕神経叢炎  | ・筋萎縮性側索硬化症  |
| ・膝炎               | ・血栓塞栓症  | ・凝固能の亢進     |

### (2) 「子宮頸がん予防ワクチン接種との因果関係を肯定するに足るエビデンスが蓄積されている」とされた副反応

- ・アナフィラキシー

## 1. 副反応報告等による子宮頸がん予防ワクチンのモニタリング

### (1) 米国におけるワクチンごとの副反応報告状況の比較

- 米国の副反応報告状況を報告した5つの文献を用いて、5つのワクチンについて比較したところ、同国においても他のワクチンと比較して、子宮頸がん予防ワクチンの副反応報告頻度は高い。
- また、個別の副反応では、失神について報告頻度、全副反応に占める割合ともに他のワクチンと比較して高い値を示した。

#### 【副反応の報告状況】

副反応	HPV (4価)	インフル エンザ	PCV7	日本脳炎	DTP
全ての報告	53.9	11.4	13.2	23.8	10.2
重篤な報告	3.3 (6)	0.9	1.9 (15)	1.8 (8)	0.7 (7)
その他個別の副反応 (例)					
局所反応	7.5 (14)	—	3.7 (28)	—	3.67 (36)
蕁麻疹	2.7 (5)	—	1.2 (9)	3.7(16)	—
失神	8.2 (15)	—	—	—	0.13 (1)
アナフィラキシー	0.12 (0.2)	0.16(1.4)	0.04 (0.3)	0.9 (4)	0.06 (0.6)
ギラン・バレー症候群	0.18 (0.3)	0.13(1.1)	—	0 (0)	0.05 (0.5)
死亡	0.14 (0.3)	0.07(0.6)	0.37 (3)	0.08 (0.3)	0.02 (0.2)
合計ワクチン接種数	約 2300 万	約 6500 万	約 3100 万	約 126 万	約 2000 万

\*カッコ内は全副反応報告に占める割合(%)

出典：

- Slade et al. Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine. JAMA. 2009;302(7):750-757
- Vellozzi et al. Adverse events following influenza A(H1N1) 2009 monovalent vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, October 1, 2009-January 31, 2010 Vaccine 28(2010)7248-7255
- Wise et al. Postlicensure Safety Surveillance for 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. JAMA. 2004;292:1702-1710
- Lindsey et al. Adverse event reports following Japanese encephalitis vaccination in the United States, 1999-2009. Vaccine 29(2011)58-64
- Chang et al. U.S. Postlicensure safety surveillance for adolescent and adult tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccines: 2005-2007. Vaccine 31(2013)1447-1452

## (2) 子宮頸がん予防ワクチン接種後の重篤な副反応報告の日米比較

- 両国の副反応報告頻度を、重篤でないものも含めて比較した場合、  
米国の方が報告頻度は高い。
- 一方、重篤とされた副反応についての報告頻度は、日本の方が高い。  
(医療機関からの報告のうち重篤なもの、製造販売業者からの合計)
- 重篤な副反応の内訳としては、局所反応、過敏症反応、失神等の占める割合が高い。

### 【重篤な副反応の報告状況（平成24年12月31日報告分まで）】

副反応	日本	米国（4価）
全ての報告	23.2	53.9
重篤な報告	10.4	3.3
その他個別の副反応（例）		
局所反応（疼痛、硬結等）	1.1 (12)	0.2 (5)
蕁麻疹	0.3 (3)	0.1 (3)
失神、めまい、嘔気	3.2 (62)	1.3 (40)
過敏症反応（蕁麻疹、アナフィラキシー様反応等）	0.4 (12)	0.2 (6)
アナフィラキシー	0.2 (2)	0.03 (1)
ギラン・バレー症候群	0.07 (0.7)	0.1 (4)
横断性脊髄炎	0 (0)	0.04 (1)
静脈血栓症	0 (0)	0.2 (5)
死亡	0.01 (0.1)	0.1 (4)
合計ワクチン接種数	約 830 万	約 2300 万

\* 数字は10万接種あたりの報告頻度

\* カッコ内は重篤な副反応報告に占める割合(%)

出典：

- ・ Slade et al. Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine. JAMA. 2009;302(7):750-757
- ・ 子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会（2013年3月11日開催）資料

## 2. 疫学研究等による子宮頸がん予防ワクチンの安全性評価

### (1) 無作為比較試験のメタアナリシス

Lu et al.(2011)は7つの無作為比較試験のメタアナリシスを行った結果、

- ワクチン接種群とコントロール群の副反応発生に関するリスクはほぼ同等であり、両群で統計学的に有意な差はみられなかった
- 一方、接種行為に関連する副反応については、統計学的に有意な差ではなかったが、若干副反応の発生リスクが大きいという結果が得られた(ただし、これら接種行為に関連して発生した副反応は概ね軽度のものであった。)

### 【重篤な副反応の報告】

研究	ワクチン接種群		コントロール群		リスク比 (95% CI)
	報告数	全数	報告数	全数	
Koutsky & Mao et al. (2002, 2006)	4 (0)	1194	3 (0)	1198	1.34[0.30, 5.96] —
Harper et al. (2004, 2006)	22 (0)	531	19 (0)	538	1.17[0.64, 2.14] —
Villa et al. (2005, 2006)	2 (0)	272	2 (0)	274	1.01[0.14, 7.10] —
FUTURE I (2007, 2009)	48 (1)	2673	45 (0)	2672	1.07[0.71, 1.60] (3.00[0.12, 73.58])
FUTURE II (2007, 2009)	45 (3)	6019	54 (2)	6031	0.83[0.56, 1.24] (1.50[0.25, 8.99])
PATRICIA (2007, 2009)	701 (11)	9319	699 (6)	9325	1.00[0.91, 1.11] (1.83[0.68, 4.96])
Munoz et al. (2009)	3 (0)	1908	7 (0)	1902	0.43[0.11, 1.65] —
合計	<b>825 (15)</b>	<b>21916</b>	<b>829 (8)</b>	<b>21940</b>	<b>1.00 [0.91, 1.09] (1.82 [0.79, 4.20])</b>

\*カッコ内は接種行為に関連すると判断された副反応の報告数

\*重篤な副反応として、頭痛、胃腸炎、高血圧、流産、虚血性疾患等が含まれていた

出典：Lu et al. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. BMC Infectious Diseases 2011, 11:13

(2) 米国ワクチン安全データリンクによる評価

Gee et al.(2011)は米国の医療保険のデータベースを使用して60万回以上のワクチン接種歴を評価した結果、

- ギラン・バレー症候群、虫垂炎、脳卒中、静脈血栓塞栓症について、過去の発生率と比較したところリスクの上昇はみられなかった。
- てんかん発作について、健診受診者と比較したところ、リスクの上昇はみられなかった。
- 失神、アレルギー反応について、年齢・日付等のマッチングを行った他ワクチン接種者と比較したところ、リスクの上昇はみられなかった。

疾病名	接種数	発生数	リスク比	有意性
発生率が低いため、過去の発生率と比較した疾病				
ギラン・バレー症候群	416,942	0	0.0	—
虫垂炎*	203,890	50	1.52	—
脳卒中	416,942	0	0.00	—
静脈血栓塞栓症	292,302	8	1.98	—
一定程度の発生率があるため、同時期の発生率と比較 (アレルギー反応、失神については年齢・日時等のマッチングを実施。)				
てんかん発作	351,706	47	1.02	—
失神	351,630	610	0.86	—
アレルギー反応	351,630	54	0.77	—

\*保険会社の一つで症例定義が変更されたことによる見かけ上の増加と推定された。

出典 : Gee et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. Vaccine 29(2011)8279-8284

### 3. 個別の副反応に関する総合的な評価

下図のようなスキームで、2011年に Institute Of Medicine Of The national Academies が、疫学的観点（観察研究やRCT等）と発生機序に関する観点（動物実験や症例報告等）の2つの視点から、総合的にワクチン接種と副反応の因果関係について評価を行っている。

