

HPVワクチンの害：  
因果関係、発症機序  
Harm of HPV vaccine:  
Causal Inference,  
Underlying Mechanisms

2014.2.25

子宮頸がんワクチンの重篤副反応に関する国際シンポジウム

浜六郎 Rokuro Hama M.D.

NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)

NPO Japan Institute of Pharmacovigilance

# 第1部 Part 1

## 動物実験

臨床用量で長期毒性を示している

## **Toxicity Studies**

**Clinical doses show long term toxicity**

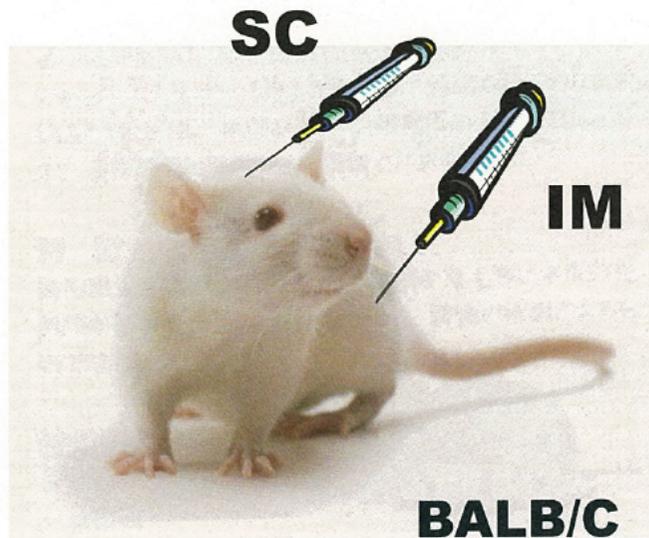
# Animal (Mice) experiment done by Dr Nakayama

北里生命科学研究所  
ウイルス感染制御

中山哲夫



## 筋注と皮下注で自然免疫系の反応に差があるのか？



Similar acute reactions are observed by 1/3 to 1/2 of 0.1mL/20g im Cervarix or Gardasil as clinical human dose (0.5mL)

**DPT**  
**Hib**  
**PCV7**  
**JEV**

0.1mL/20g im → 5mL/kg

**HPV (サーバリックス、ガーダシル)**

**Influenza** 0.1mL/20g の1/3 ~ 1/2 筋注時の反応がヒト0.5mL筋注時と同等

- 単味ワクチンを筋注、皮下接種で24時間後に血清を採取  
マウスサイトカイン23Plex BioPlex assay
- 各ワクチン IM 1か月後の組織像
- DPT/ IM, SC後の12カ月のfollow up
- どんな細胞が働いているのか

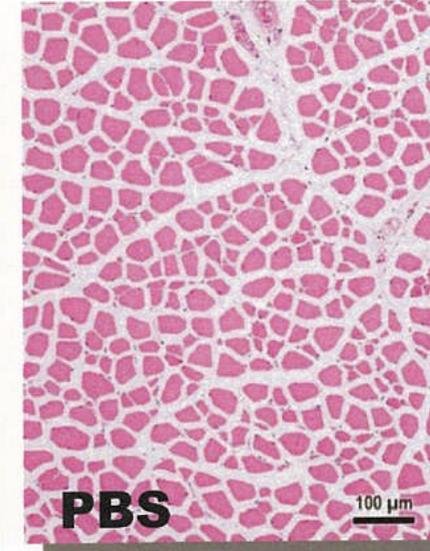
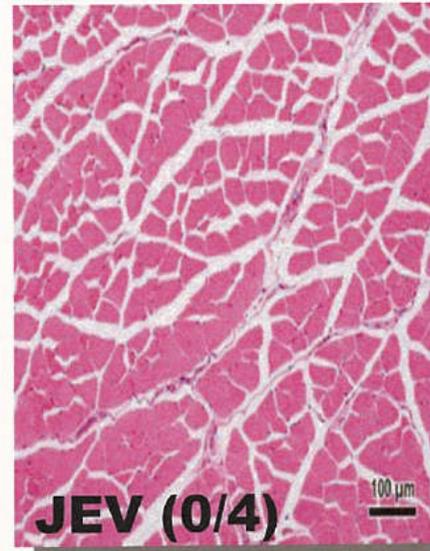
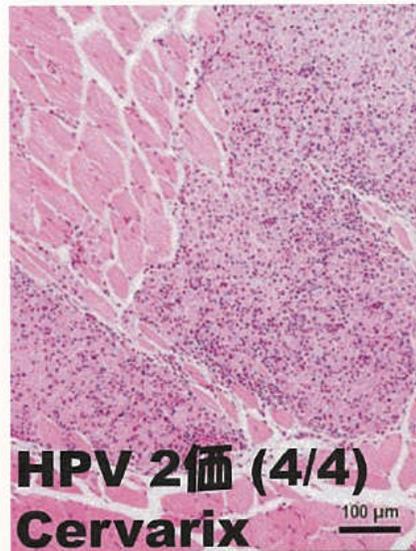
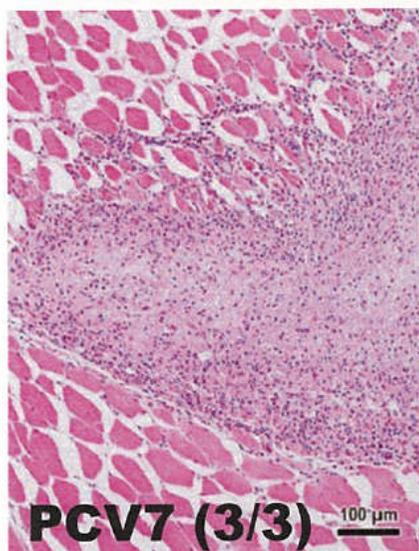
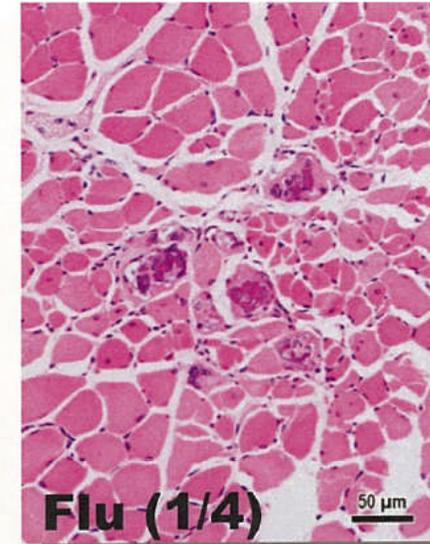
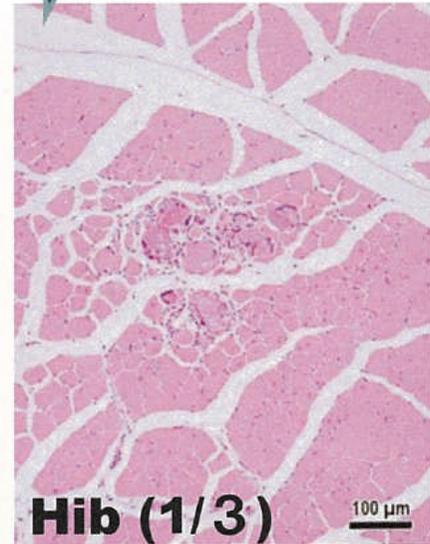
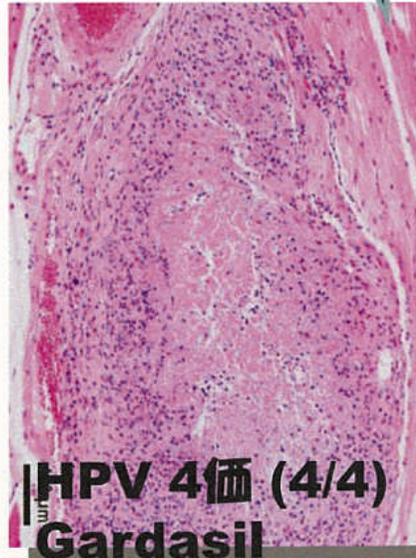
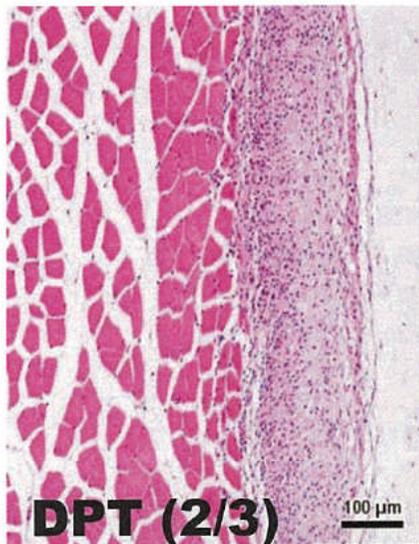
# ワクチン接種1カ月後の組織所見

1回接種1ヶ月後

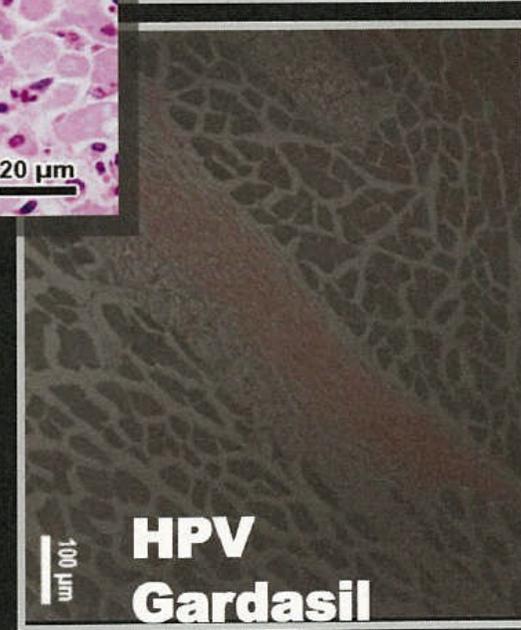
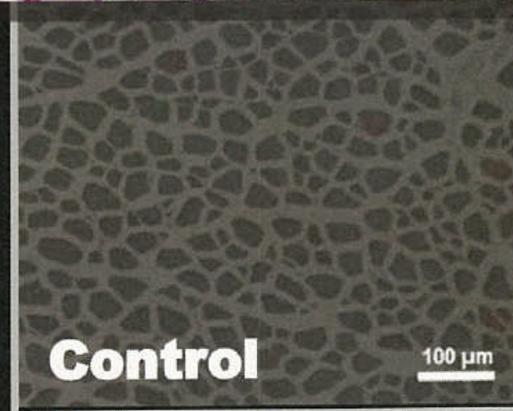
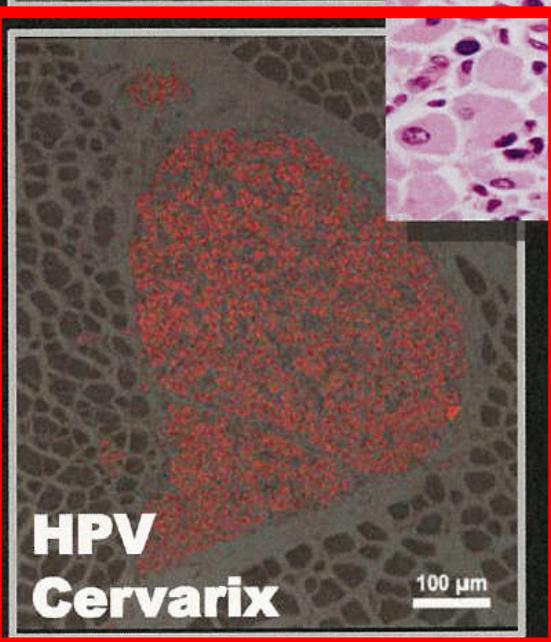
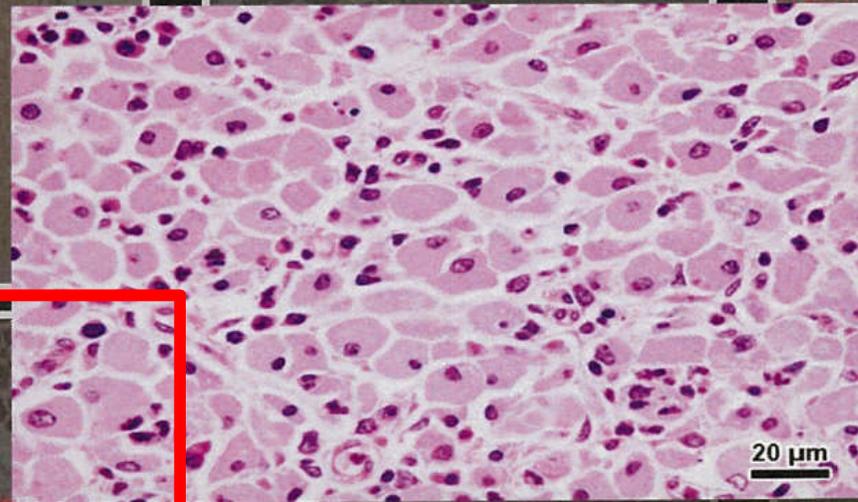
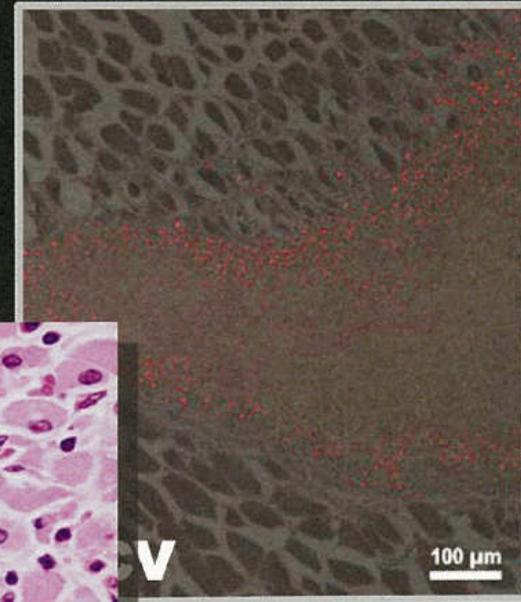
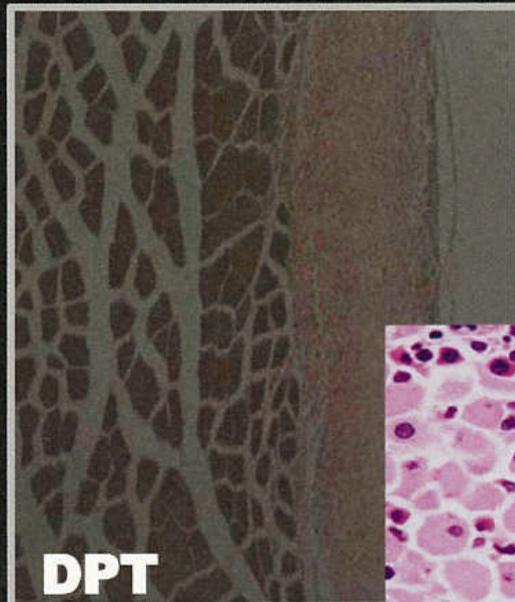


Alum +

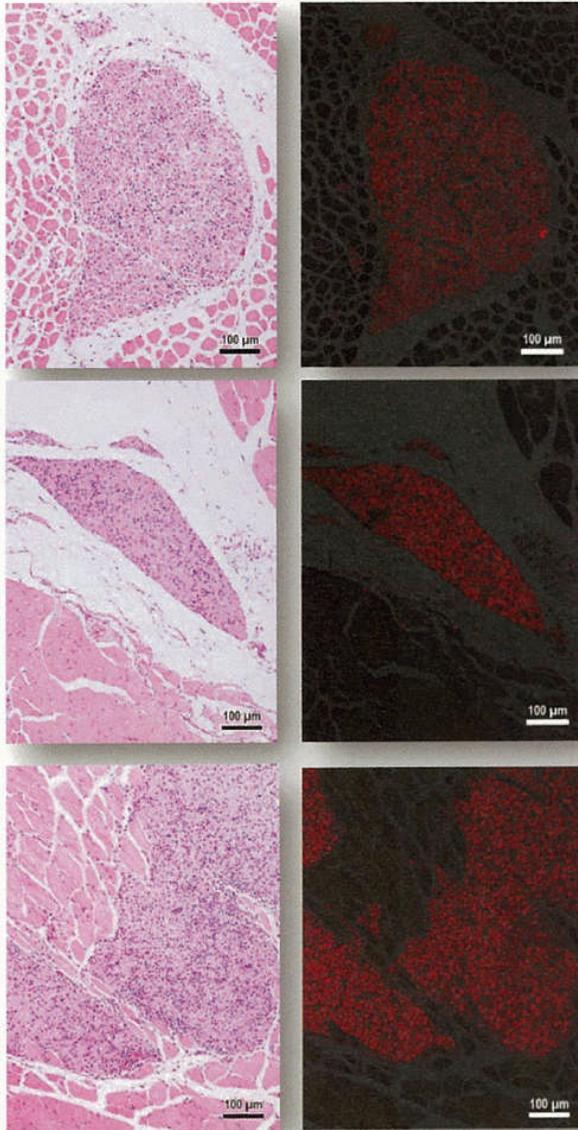
Alum -



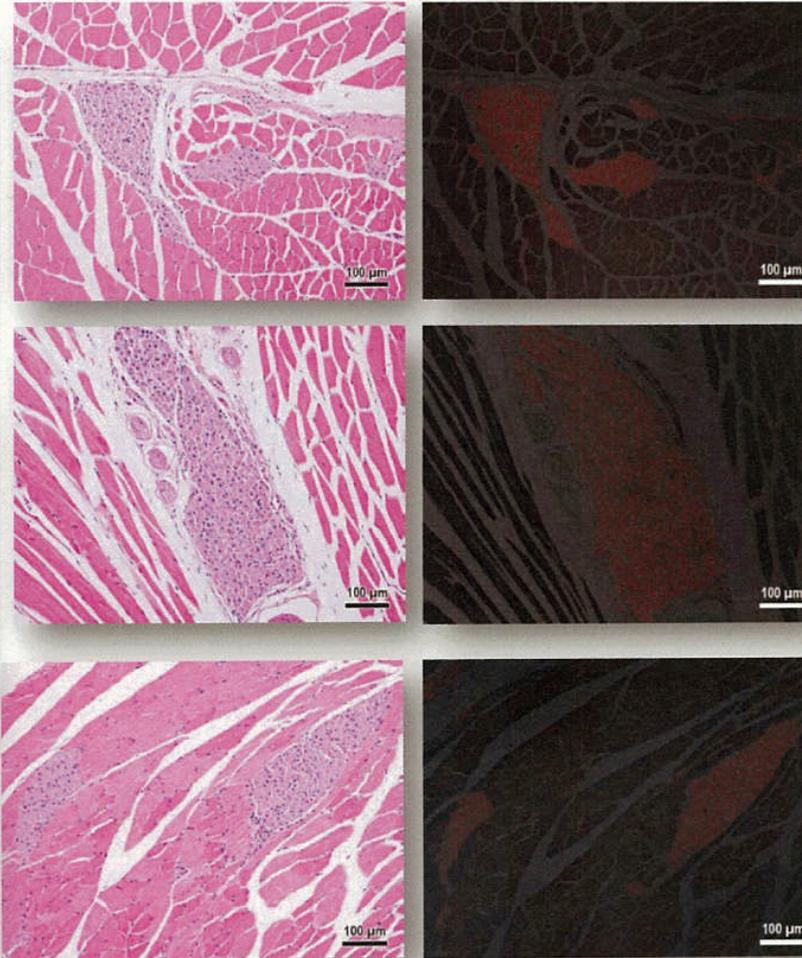
# 組織のアルミ染色 Alum in tissues



## Cervarix 1回接種1カ月後



## Cervarix 1回接種6カ月後



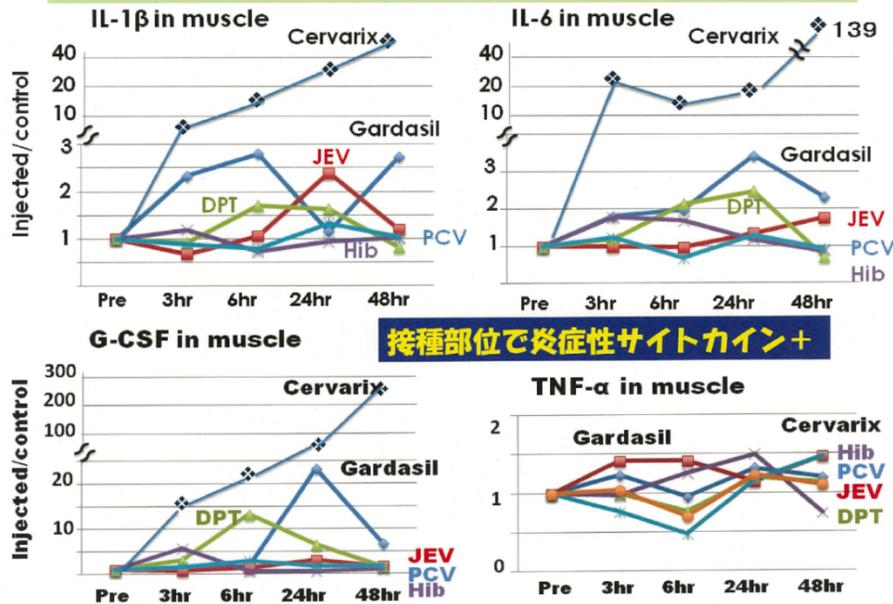
だが、  
アルミを食べた  
マクロファージ  
が6か月後も  
大量に残る。  
⇒局所に炎症  
反応を起こさない  
はずがない

マウス6か月は  
マウス一生の  
4分の1  
人では20年に  
相当する。

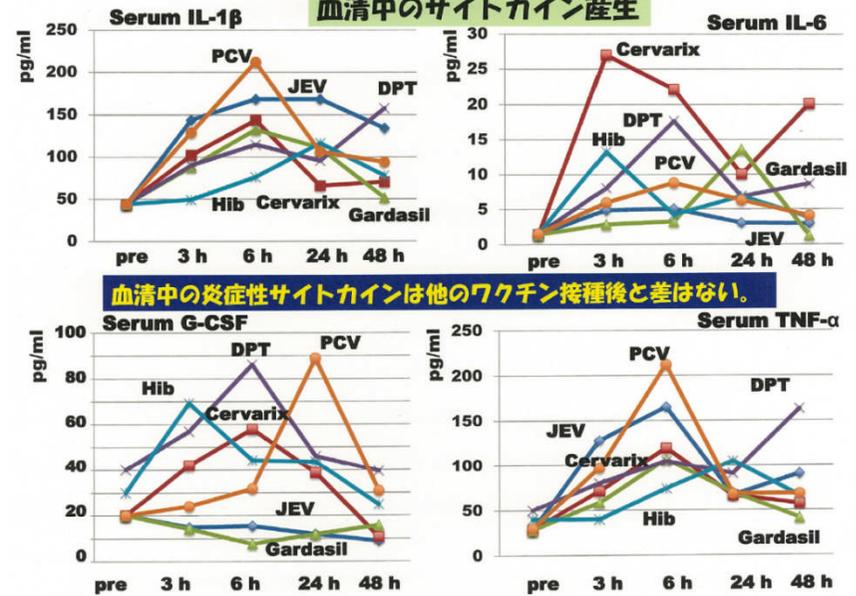
**サーバリックスも  
接種6カ月で炎症性肉芽腫は縮小傾向**

Nakayama says inflammatory granuloma is decreasing at 6 months after inoculation  
However, large amounts of macrophages which phagocytes alum are shown in this slide.

**筋肉組織のサイトカイン産生 ワクチン接種部位/被接種部位**



**血清中のサイトカイン産生**



**筋肉 Muscle      サイトカイン Cytokines      血漿 Serum**

Dr Nakayama: "no difference in serum cytokine in Cervarix". However his logic is poor:

- 1) this is only acute phase. It is not known 6 months or more after inoculation.
- 2) Local increase of cytokines may induce various inflammatory reactions.
- 3) DNA-alum or MPL-alum nano-particle may act like cytokines in local tissues and could directly stimulate TLR-4 and other TLRs of various cells including inflammatory cells and nodose ganglion (a major vagus ganglion at neck)
- 4) It cannot deny that there may be girls who induce higher serum level of cytokines

中山氏:「サーバリックスでサイトカイン血中濃度は他と差はない」しかし、根拠薄弱。

- 1)急性期の反応で長期経過後の血中濃度はない。2)局所で増加すれば炎症反応は生じる
- 3) DNA-MPL結合アルミ粒子にサイトカイン様作用があるのでは？ 炎症性細胞、節状神経節 (迷走神経節)等のTLR-4受容体を刺激: 血圧低下、除脈、失神、慢性炎症を起こしうる。
- 4)まれには、血漿中高サイトカインレベルも否定できない。

# 動物実験の要件

## Standard methods of toxicity test

### 1. 通常、4群を設ける

a)高用量: 確実には致死毒性発現用量: 死因検討のため

high dose: definite toxic dose (to know cause of death)

b)中間量: 高用量と低用量との中間

intermediate dose: dose between high and low dose

c)低用量: 毒性の現れない用量 (NOAEL)を決定するため

low dose: non-toxic dose: to determine NOAEL

(non observable adverse effect level)

d)対照群: 溶媒だけ Control: Only vehicle (in principle)

e)無処置対照群: 添加剤に毒性がある場合は、無処置対照群も

No treatment control: if additives have any toxicities

(HPVワクチンはアジュバント自体に毒性があるので、

アジュバントを含まない無処置対照群が必要: 合計5群となる。

Adjuvant added in HPV vaccine have toxicities.

Hence control group with no treatment is needed: Total 5 groups

# 結論：1用量では安全性証明不能

## Only one dose cannot prove safety

- 中山実験があるので、長期の安全性は証明されたと、厚労省はいう。  
MHLW: long term safety is proved by Nakayama's test
- しかし、どうなのか?? Is it true?
- 中山実験は、1用量のみ only one dose level is tested.
- その用量も長期毒性を示す。  
It may be toxic for long period, not safe.
- **したがって、安全量 (NOAEL) が決定されておらず、むしろ、毒性の可能性が示されている。**  
**Hence, safety (NOAEL) is not determined and possible toxicities were shown.**

# ガーダシルとサーバリックス毒性試験

## Toxicity test for Gardasil and Cervarix

- サーバリックス: EMEAガイダンス (Note for Guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines, CPMP/SWP/465/95)、ヒト用ワクチンのアジュバントに関するガイドライン (Guideline on adjuvants in vaccines for human use, EMEA/CHMP/VEG/134716/ 2004) および EMEA の生殖毒性試験法ガイドライン (Note for Guidance on Reproductive Toxicology: Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products, CPMP/ICH/386/95) に従って行った。**試験にはAS04 アジュバント単独群も設けた。**
- 臨床用量の最大3倍量 (120 $\mu$ g) の本ワクチンまたは臨床用量に等しい用量の AS04 アジュバントをウサギに単回または4回投与したときの毒性を、反復投与毒性試験により評価した。
- ウサギに本ワクチンを4回投与後に血小板数の低値がみられたが、骨髄 (中枢機構) および網内系 (末梢機構) に血小板数の低値と関連する所見は観察されなかった。また、血小板以外の血液学的検査項目および一般状態は正常であったため、血小板数の低値の生物学的意義は不明である。完全には否定できないが、この影響に毒性学的意義はないと考えられる。ウサギとラットを用いて追加試験を実施したところ、ウサギでは再現性がみられず、ラットでは同様の変化は認められなかった。
- 試験2 および4日にみられた血液学・血液生化学的検査値の差は偶発的か投与に無関係と判断。**AS04 and Cervarix arm vsでは、対照群controlと比べて投与部位の出血, 変色, 炎症, 筋線維壊死 more hemorrhage, inflammation and muscle necrosisの発現率が高かったが、これらの局所反応の発現率はアジュバント群とワクチン群で同程度。**その他の剖検所見は、すべて偶発的または**毒性学的に意義のないもの**と考えられた。**Same in adj and vaccine=no toxic sign**

# Repeated toxicity test using rabbits

			Number of dose	Day sacrificed
Groups	投与群 <sup>(1)</sup>		投与回数 <sup>(2)</sup>	屠殺日
1.	水酸化アルミニウム 500 $\mu$ g	Alum hydroxide	2	17
2.	水酸化アルミニウム 500 $\mu$ g	Alum hydroxide	4	45
3.	水酸化アルミニウム 500 $\mu$ g	Alum hydroxide	4	71
4.	AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチン <sup>(3)</sup> 40 $\mu$ g <sup>(4)</sup>		2	17
5.	AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチン <sup>(3)</sup> 40 $\mu$ g <sup>(4)</sup>		4	45
6.	AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチン <sup>(3)</sup> 40 $\mu$ g <sup>(4)</sup>		4	71
7.	AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチン <sup>(3)</sup> 120 $\mu$ g <sup>(5)</sup>		2	17
8.	AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチン <sup>(3)</sup> 120 $\mu$ g <sup>(5)</sup>		4	45
9.	AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチン <sup>(3)</sup> 120 $\mu$ g <sup>(5)</sup>		4	71

(1) 6 匹/群

(2) 投与日は、2 回投与の場合には試験 1 および 15 日、4 回投与の場合には試験 1、15、29 および 43 日。

(3) 4.2.3.2.1 では MEDI517/SBAS4 と表記。

(4) HPV-16 および HPV-18 L1 VLP をそれぞれ 20 $\mu$ g。

(5) HPV-16 および HPV-18 L1 VLP をそれぞれ 60 $\mu$ g。

**Two dose group and Alum adjuvant group were tested, but no “AS04 only” group, no “saline”, no “no treatment” group.**

**Rabbit: 4 dose repeated toxicity test: clinical dose im  
 observation: on d148 from d1 (91th day from last dose)  
 ウサギ: ヒト用量(40 $\mu$ g)4回, 初回から148日, 最終から91日**

**2.6.6.3.3. ウサギ 4 回反復投与毒性試験 ( 58678 試験)**

4.2.3.2.3

本ワクチンまたは AS04 アジュバントの臨床用量 (1HD) を雌 NZW ウサギの左右傍脊柱筋肉内に単回および反復 (4 回) 異所投与し、誘発される局所および全身毒性を評価した。以下に投与群を示す。

**Schedule of administration**

Dose group	投与群 <sup>(1)</sup> 15 rabbit/group	Subgroup A 投与スケジュール (日)		
		サブグループ A	サブグループ B	サブグループ C
1. 生理食塩液	saline	1, †4	1, 15, 29, 57, †60	1, 15, 29, 57, †148
2. AS04 アジュバント <sup>(2)</sup>		1, †4	1, 15, 29, 57, †60	1, 15, 29, 57, †148
3. AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチン <sup>(3)</sup>		1, †4	1, 15, 29, 57, †60	1, 15, 29, 57, †148

HD : 臨床用量、† : 屠殺日

†: sacrificed day (d4, d60 d148)

(1) 15 匹/群

(2) 4.2.3.2.3 では AS04D と表記。

(3) 4.2.3.2.3 では HPV-16/18 L1 AS04D と表記。

**Saline group and AS04 group were tested**

# ウサギ反復投与試験(生食,AS04,サーバリックス)

## Rabbit repeated test (saline, AS04 vs Cervarix)

- アジュバント群およびワクチン群の単回または4回投与直後に屠殺したウサギの投与部位に、**投与に関連した局所変化local lesion**が認められ、おもに軽度～**中等度の筋線維の限局性変性、壊死necrosis,再生**ならびに軽度～**中等度の亜急性炎症subacute inflammation**であった。投与部位のほとんどの軽度な**出血hemorrhage**が認められた。単回投与後の投与部位における局所反応の程度および発現率には、アジュバント群とワクチン群の間に明らかな差はなかったが、4回投与後では、ワクチン投与部位の局所反応の程度および発現率はアジュバント投与部位に比べやや高かった。**Vaccine = adj (single) V > adj (4 dose repeated)**
- ワクチン投与部位の局所反応の発現率はアジュバント投与部位よりも高く、筋線維再生が進行中であったのは、ワクチン投与部位では4/5カ所に対し、アジュバント投与部位では2/5カ所であった。
- 最終投与13週間後(最初から約5か月後)の回復過程は最終投与3日後に比べ**炎症および筋線維壊死の程度は低かった。**

**⇒これは、5か月後も回復していないことを示している。**

- Local reactions (regeneration of muscle fiber : vaccine 4/5 > adjuvant 2/5)
- 91 days after the last dose: **less inflammation and necrosis** of muscle fiber were observed than day 3

**⇒ This means that rat have not recovered yet.**

# Pathological findings in Gardasil toxicity test: mice repeated d1, d28, d56 i.m. Autopsy: d8 (interim) and d64 (last)

表2.6.6: 1 マウスを用いた反復投与毒性試験において認められた病理組織学的変化

## ガーダシル反復毒性試験 (試験番号 TT #01-026-0)

筋注: 1,28,64日目 解剖: 8日(中間), 64日(最終),用量は 体重換算1450倍: 体表面積換算145倍	発生数、n=15			
	雌 female		雄 male	
	Alum adj アルミニウム アジュバント	V501 Gard HPV 4価ワクチン 6/11/16/18型	Alum adj アルミニウム アジュバント	V501 Gard HPV4価ワクチン 6/11/16/18型
腸骨リンパ節 Ileum lymph node 過形成 hypertrophy				
d8 中間解剖 Interim autopsy	1	15 <sup>a</sup>	0	14 <sup>a</sup>
最終解剖 Last autopsy	1	15 <sup>a</sup>	0	15 <sup>a</sup>
鼠径部リンパ節 Inguinal lymph node 過形成				
中間解剖	2	12 <sup>a</sup>	1	9 <sup>a</sup>
最終解剖	0	9 <sup>a</sup>	0	8 <sup>a</sup>
投与部位 im Local 最終剖検時にはワクチン投与群の雌雄で、炎症の程度がより高かった 混合型炎症 Mixed type inflammation: more inflammation were observed in G than Adj				
中間解剖	15	15 <sup>a</sup>	15	13
最終解剖	15	15 <sup>a</sup>	15	15 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> 発現又はその程度に基づき、ワクチン投与に関連すると判断された変化

[2.6.7.4項]

# ガーダシル毒性試験：生理食塩液対照なし

## Gardasil toxicity: no saline control

- マウスにガーダシルを単回又は3回(4週間間隔)筋注、8日間(単回投与、中間解剖)又は**64日間(3回投与、最終解剖)**の期間中、良好な忍容性。死亡なし。一般状態、体重増加量、摂餌量、血液学的検査又は血清生化学検査について、投与に関連する変化は認められず。また、臓器重量にも投与に関連する変化は認められず。

Well tolerated and no item-related changes in general conditions, food intake, laboratory and pathological change was observed.

- 中間及び最終剖検時に、投与に関連する腸骨リンパ節の腫大、並びに病理組織学的検査において投与に関連する腸骨リンパ節及び鼠径部リンパ節の過形成が認められた。過形成は、顕著な胚中心を有する皮質濾胞と、しばしば髄索内の**細胞数増加を伴う肥厚**の特徴を示した。

Item related lymph nodes hyperplasia (cortical lymph follicle with germinal centers and hypertrophy with cell proliferation) were observed

- さらに、両剖検時に、**投与に関連する炎症**が投与部位筋肉に認められたが、アルミニウムアジュバント対照群と比較して、ワクチン投与に関連する投与部位の全体的な損傷の増加は認められなかった。

Item related inflammations were observed in the local part of injection, but no more increase of injury was not observed.

## FAP: Final aqueous product 最終溶液

### 3) 不純物

たん白質不純物を評価するための純度試験の結果、FAP 各 4 ロットの純度は HPV6 型で ■%以上、11 型で ■%以上、16 型で ■%以上、18 型で ■%以上であった。HPV18 型のたん白質不純物のうち、約 ■%が目的物質由来不純物である L1 たん白質分解物であり、約 ■%が酵母由来たん白質であった。目的物質分解の要因と考えられる酵母由来たん白質分解酵素の除去効率を検討した結果、陽イオン交換クロマトグラフィー溶出物 (■) に含まれる酵素活性は、FAP では ■%以下まで除去されることが確認された。

たん白質以外の製造工程由来不純物として、酵母由来の DNA、RNA、脂質及び炭水化物並びに製造工程で添加される ■、■、■、■、■、■及び

■の残留量が、HPV 各型について評価された。FAP における DNA 及び RNA は、HPV6、11 及び 16 型では定量限界 (■pg/mL) 未満及び ■ng/mL 以下、HPV18 型では ■pg/mL 以下及び ■ug/mL 以下であった。■における脂質及び FAP における炭水化物は全ての

型で定量限界 (それぞれ ■ug/mL 及び ■ug/mL) 未満であった。FAP における HPV ■、■及び ■型の ■も定量限界 (■nmol/L) 未満であった。■、■、■及び ■ HPV ■型(■) は、全て定量限界 (それぞれ ■ug/mL ■mU/mL ■umol/L、■U/mL) 未満まで、■は ■umol/L 以下、■は ■として ■ug/mL 以下

下まで除去されることが確認された。FAP: Final aqueous product 最終溶液

DNA and RNA in the FAP were lower than ■pg/mL (detection limit) and ■ng/mL or less for HPV 6, 11 and 16 .

For HPV type 18, ■pg/mL or less (DNA) and ■ug/mL or less (RNA).

DNAはpg/mLのレベル、 RNAはug/mLのレベルで存在していることを示している。  
This clearly shows that Gardasil FAP contains DNA at pg/mL, RNA at ug/mL level.

## 動物実験結論：安全の確認なし

### Conclusion of toxicity test: No proof of safety

- 中山実験は拙劣：毒性試験基本を外す。ガーダシルも同様  
Nakayama's tests are poorly conducted. So are Gardasil tests.
- サーバリックス毒性試験：中山実験、ガーダシルよりは、形式はややまし。だが、毒性試験の基本どおりではない。  
Toxicity tests for approval of Cervarix are better conducted than Nakayama's and Gardasil tests but not compliant with standard methods.
- ヒト用量と同等～高々3倍で5か月後に局所壊死と炎症および筋線維壊死の程度は低かったものの、継続して存在していた。  
Clinical dose or up to only 3 times dose induced local necrosis and inflammation at 5 month after the first inoculation.
- 結論：中山実験、ガーダシル、サーバリックス毒性試験では、いずれも、安全性の確認はなく、むしろ害を明瞭に示している。
- Conclusion: All shows rather toxicity by clinical dose.

## 2部 Part 2

臨床試験 RCTs

臨床試験の長期観察 long term follow-up of RCTs

観察研究 Observational studies

一般人口との比較

comparison with general population

発症機序 underlying mechanisms

すべてHPVワクチン接種による害を示す

All show harm of HPV vaccine

# 自己免疫疾患との因果関係否定は、根拠なし no evidence of causality denial

- ランダム化比較試験 (RCT): **アジュバント(Adj)対照群**  
RCT: controls are all injected adjuvant
- システマティックレビュー: Adj対照RCTのみレビュー  
systematic review: reviewed only RCT with adj control
- 後向き比較調査: 接種者は健康, 対照者は病気勝ち  
結果が同じになるのは、このため⇒これを**健康者接種効果**という  
retrospective cohort study: **healthy vaccinee effect**  
それでも一つの観察研究では3種類の自己免疫疾患が有意に高率  
(レイノー病、ベーテット病、1型糖尿病)  
One study reported increase of 3 autoimmune disease  
(Raynaud's D, Behcet syndrome and type 1 diabetes)
- 一般人口同年齢女性と差なし⇒実は**有病率**と比較  
きちんと比較すれば、**罹患率**は、一般人口より**何倍も高率**  
“No difference to general population”: compared with **prevalence**  
Adequate comparison revealed higher **incidence** (not prevalence)

# 発症メカニズムについて

## underlying mechanisms

②中毒 (原因分類: Adj性組織傷害⇒残留Adj性慢性病態)

intoxication/poisoning (classification by **cause**)

③免疫/炎症反応 (結果病態分類: 炎症性・自己免疫病態)

immune/inflammation (classification by **pathogenesis**)

①神経疾患 (結果臓器分類: 自己免疫で神経疾患が起きる、

nerve disorders (classification by **organ**)

自己免疫で血栓塞栓症が起き、神経疾患にもなる、

痛みは、神経疾患で起きる、炎症でも、血栓症でも起きる

DNA/MPL アラムナノ粒子-循環-各種臓器に定着-局所炎症

⇒全身性炎症反応のない局所炎症が移動⇒疼痛

inflammation/immune disease may cause thromboembolism, cause nerve diseases

circulating DNA/MPL-Alum → trapped by various parts → local inflammation

→ cause local pain as if moving without systemic reaction of inflammation

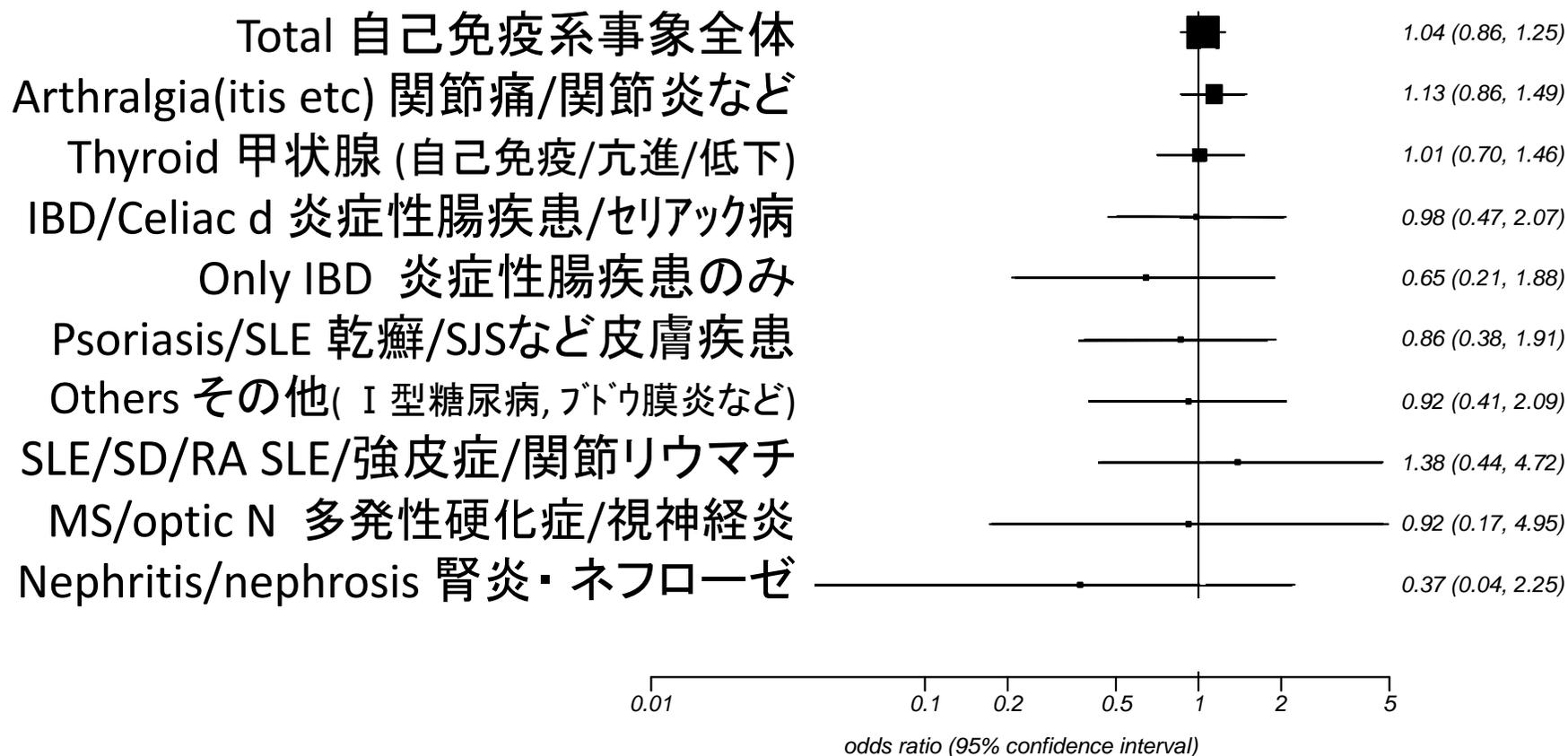
④心身の反応: 身体化障害/転換性障害=ヒステリー

psychosomatic disease: somatization/conversion disorder ← hysteria

# 図 自己免疫系事象の危険度比較: 全期間

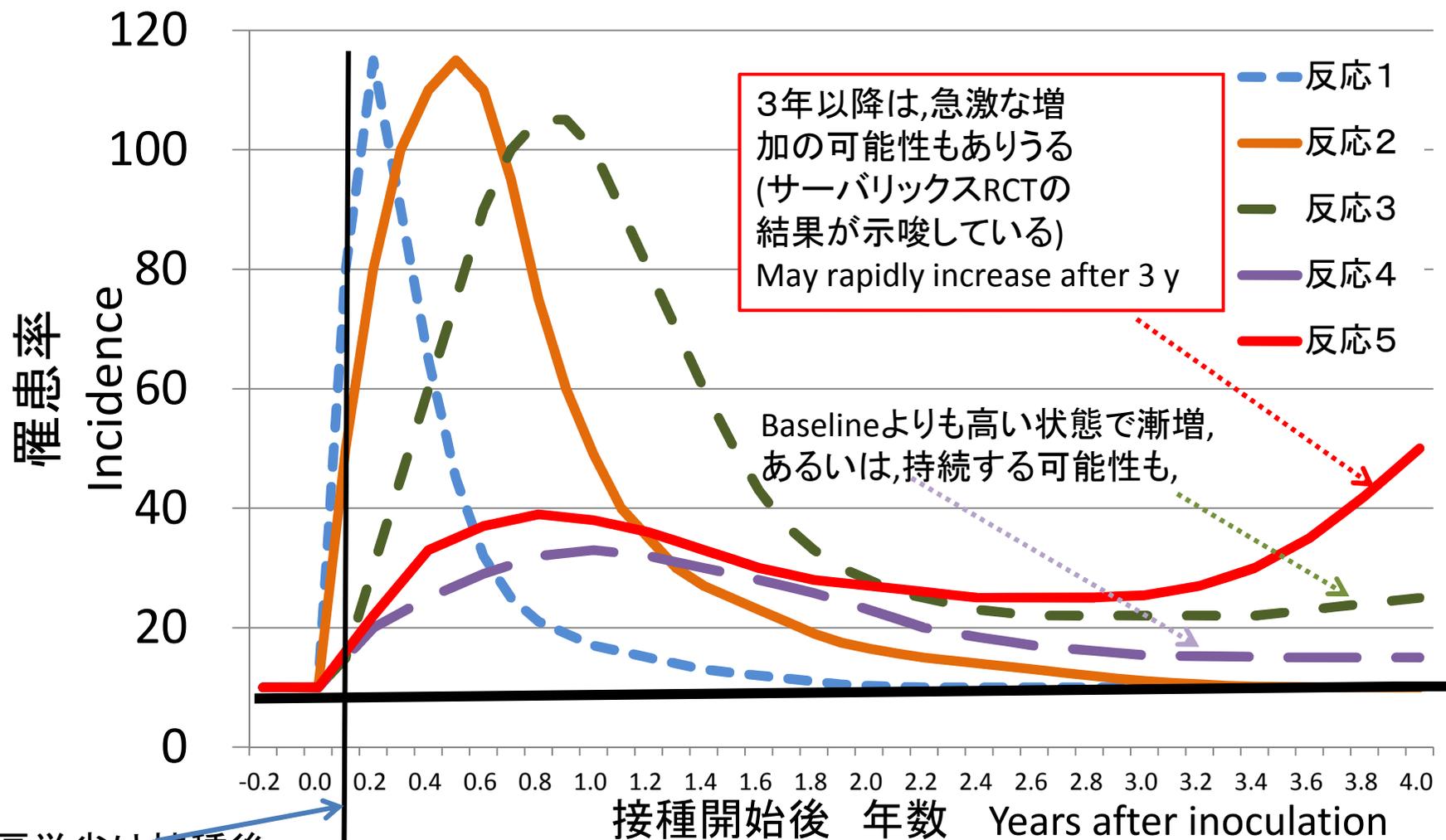
## ガーダシル群 vs 対照群(主にアラムアジュバント)

### Autoimmune related AE: Gardasil vs Alum adjuvant (control)



どのイベントもガーダシル群と対照群で差なし No difference in all events  
 (なお, 後期は同様, 前期は関節痛/関節炎などがガーダシル群に有意のほかは同様)

# 反応の現れ方の種々 (Appearance Reactions by time trend)



厚労省は接種後  
1か月以内発症例  
しか因果関係なしと  
MHLW's limit of  
ADR (1 month)

ワクチン/アジュバントの影響がなければ罹患率は一定(漸増)のはず  
If Vaccine/adjuvant do not harm, incidence may be constant,  
or slightly increase by age (no fluctuation)

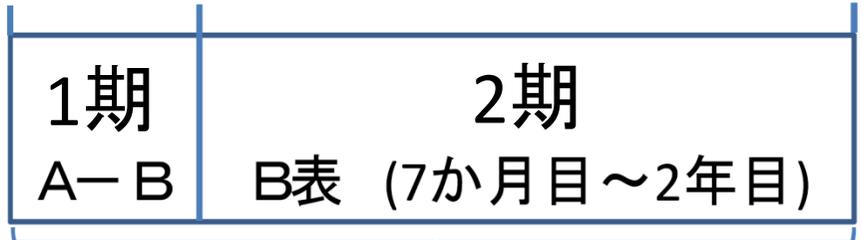
# Gardasil

図A

## ガーダシル臨床試験観察期間

接種日 7か月目 2Y  
2年目

Study period reported



A表(全体=約2年間の自己免疫系有害事象)

inoculation

# Cervarix

## サーバリックス臨床試験観察期間

Reported in 2012

接種日 1.23年 3.41年 3.65年



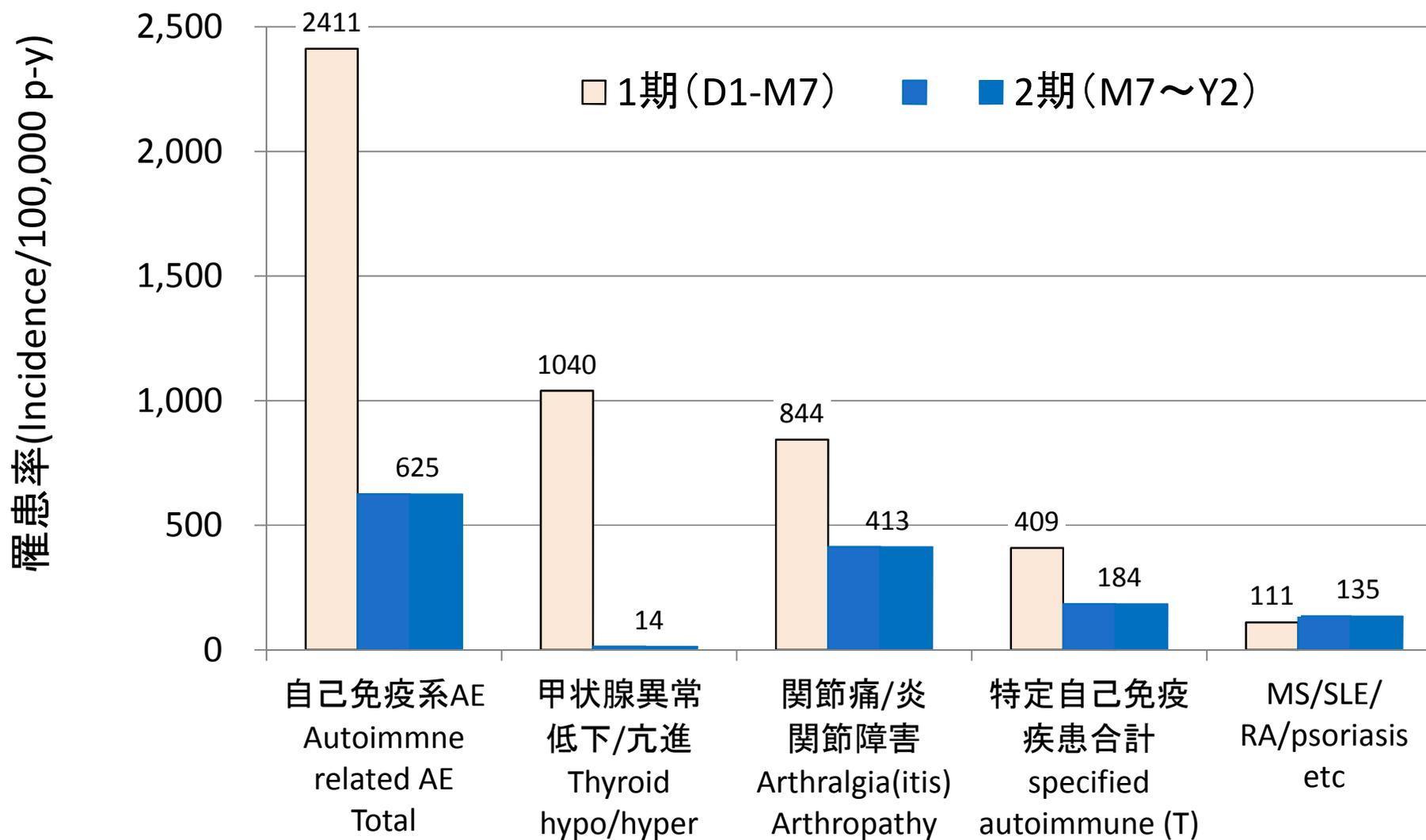
I : 1.2Y

II : 2.2Y

III : 0.24Y

図3 ガーダシルRCTにおける自己免疫疾患の時期別比較  
 (1)まとめ(ガーダシル群+アラムadj群)

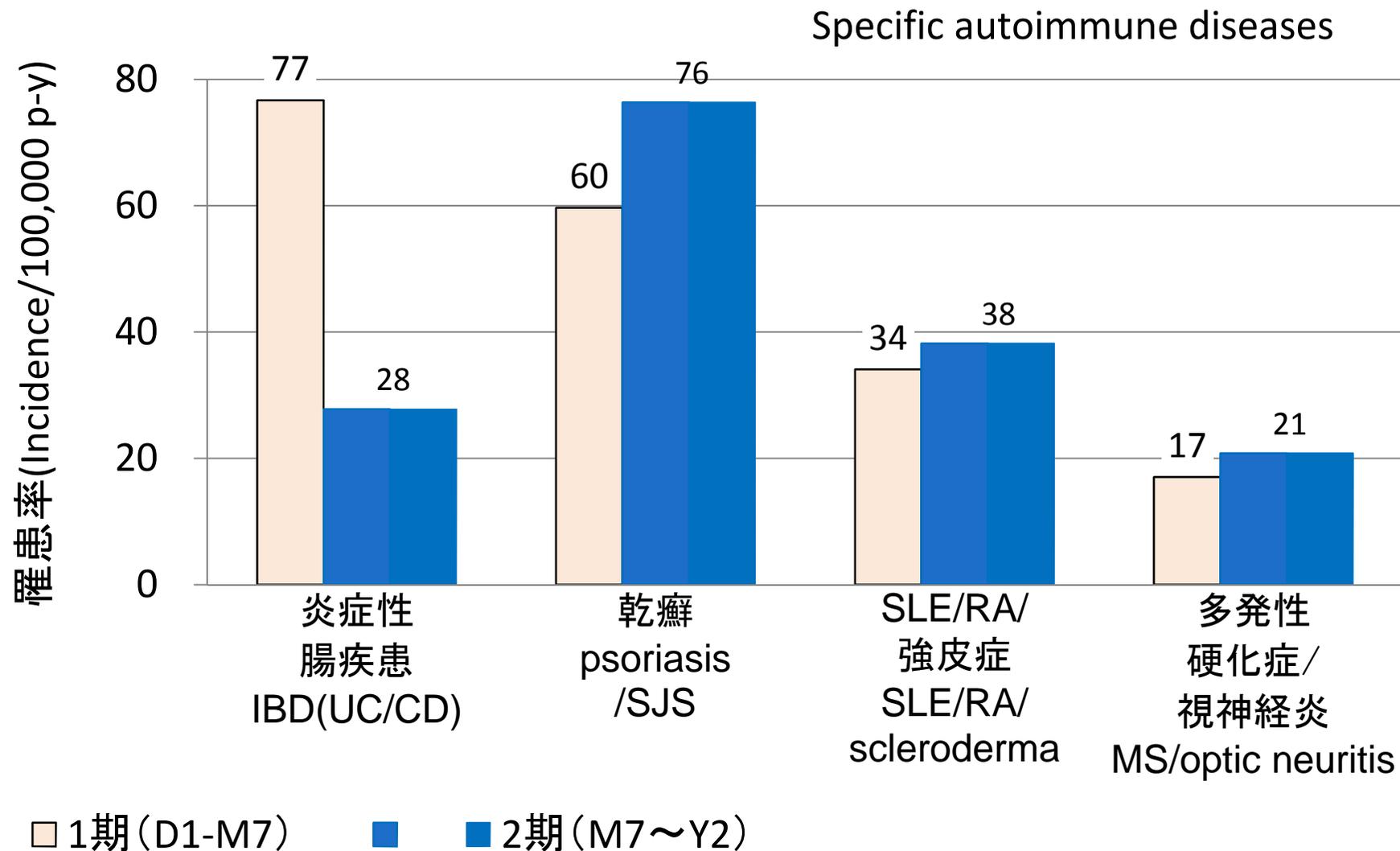
Gardasil RCT: Time trend of incidence of autoimmune-related adverse events (1)



# 図 ガーダシルRCTにおける自己免疫疾患の時期別比較

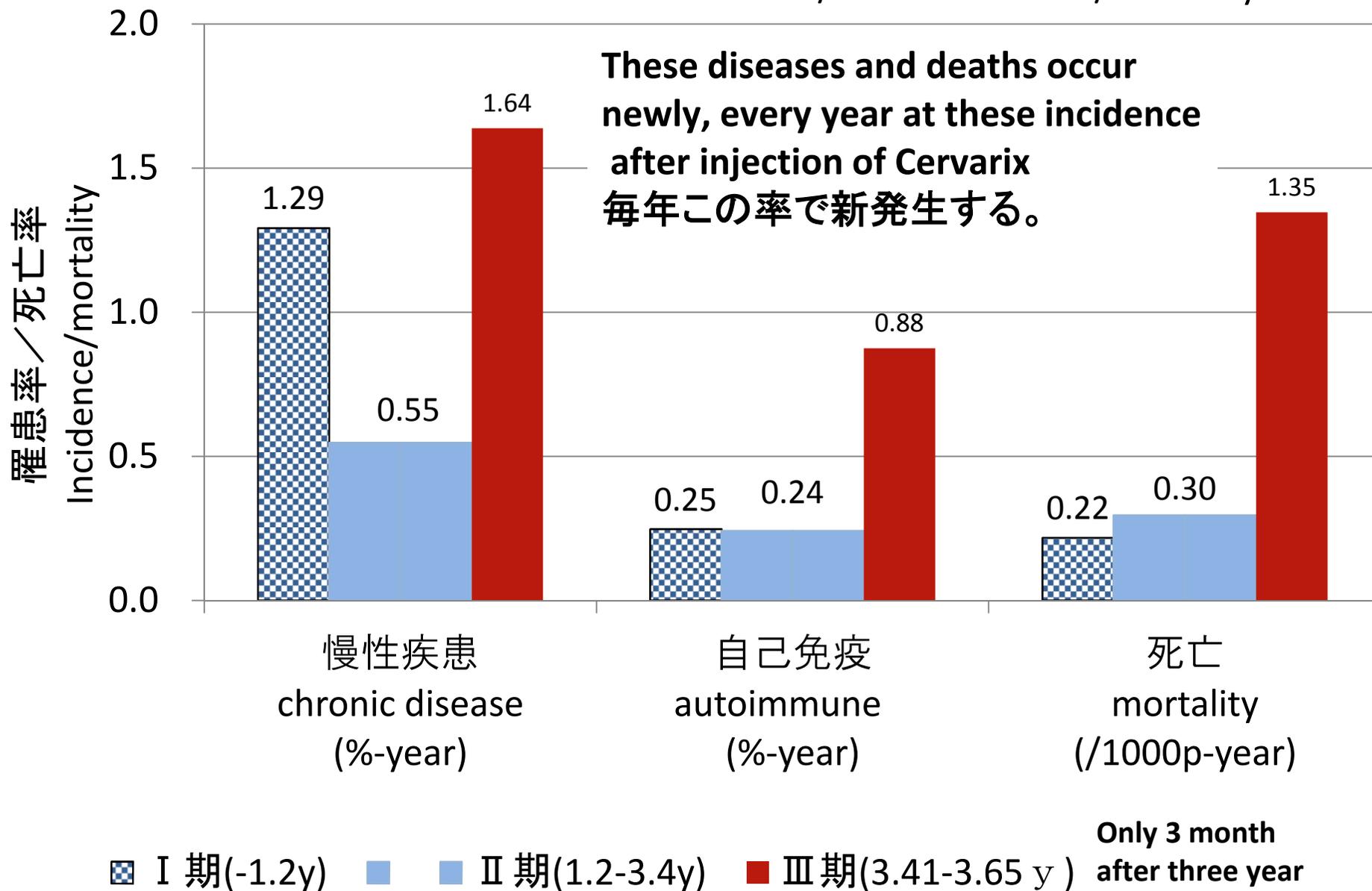
## (2) 特定自己免疫疾患(ガーダシル群+アラムadj群)

Gardasil RCT: Time trend of incidence of autoimmune-related adverse events (2)



# サーバリックスRCT:慢性/自己免疫疾患/死亡率の時期別比較

Cervarix RCT: Time trend of incidence of chronic/autoimmune dis/mortality

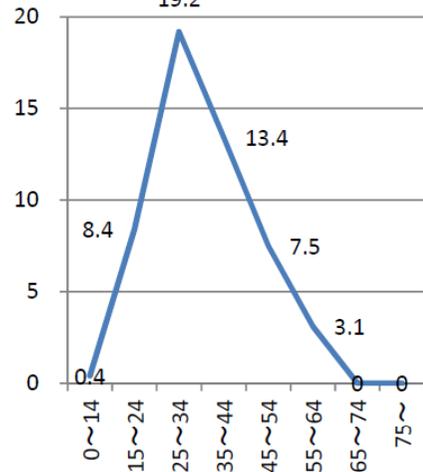


# Incidence of MS in general female population by age

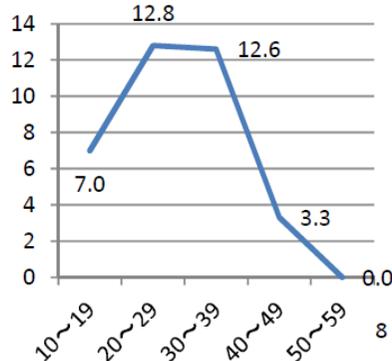
## 多発性硬化症の年齢別罹患率（一般人口,女性）

スウェーデン北部

North Sweden

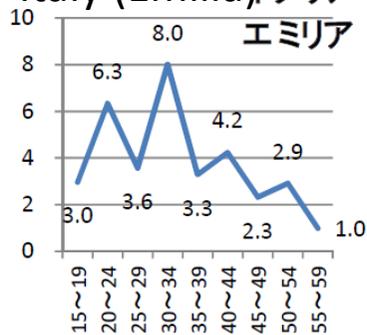


イタリア北西  
サルジニア



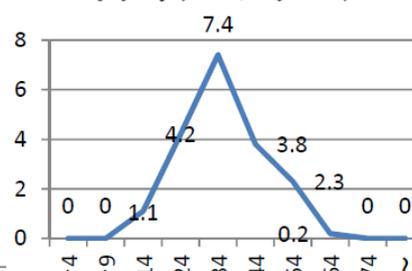
Italy (Emilia) イタリア

エミリア

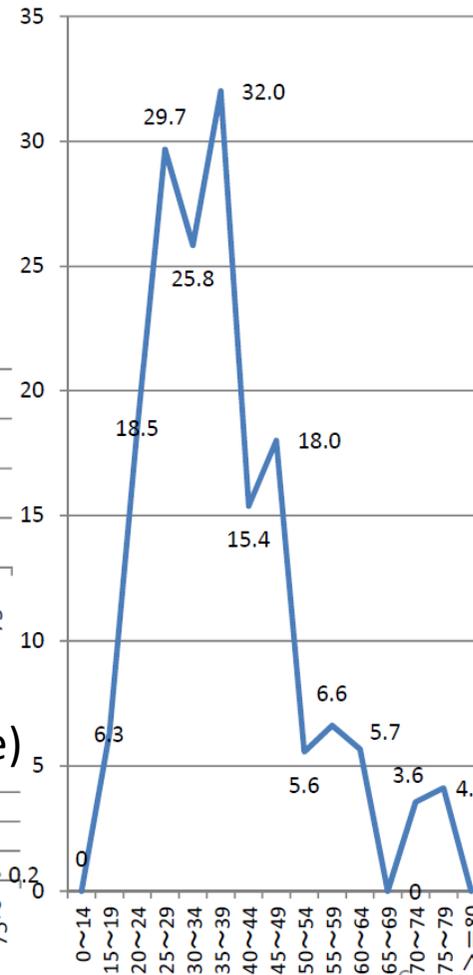


Italy (Catania) イタリア

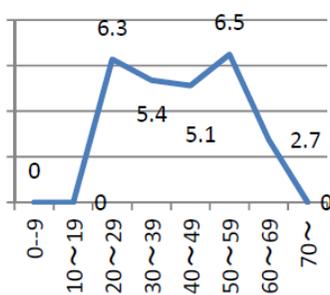
カタニア



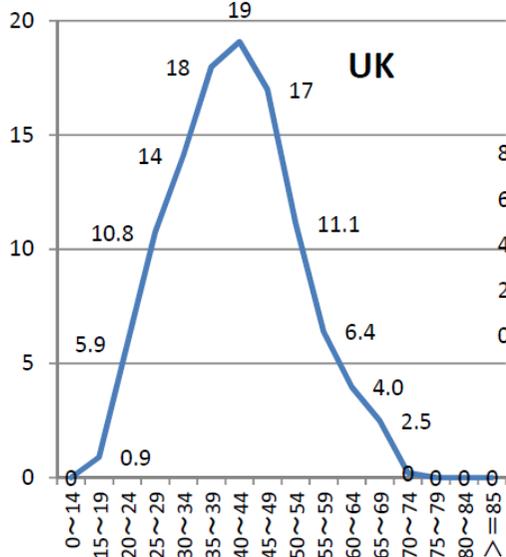
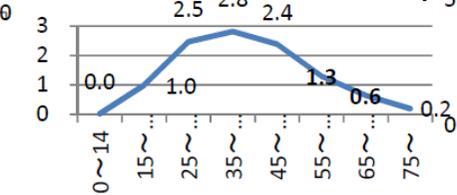
Iceland  
アイスランド



Australia  
オーストラリア



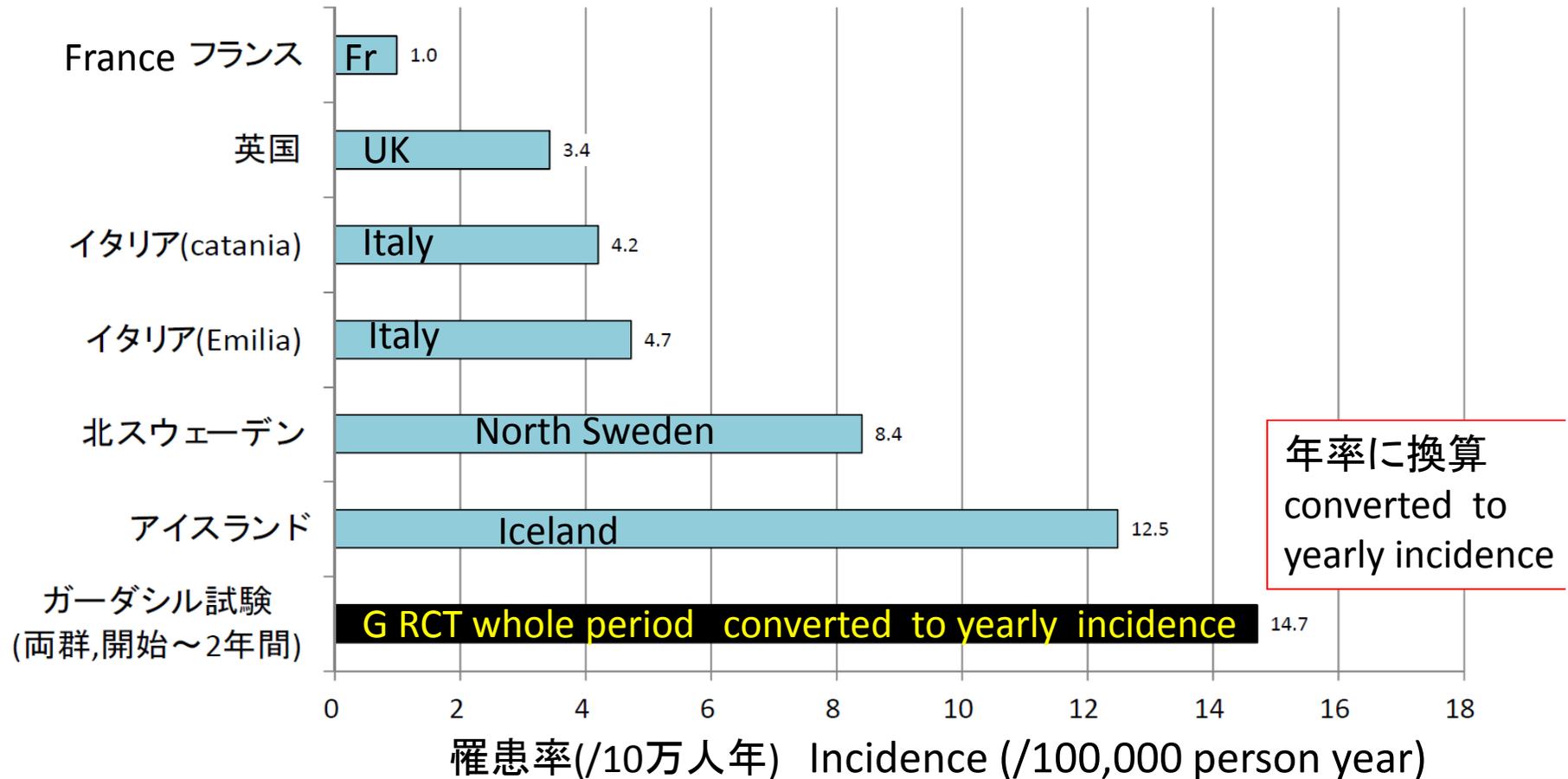
フランス  
France)



# Incidence of MS: Comparison between RCT and general population of similar age

## 多発性硬化症罹患率比較

(一般人口15~24歳女性 および ガーダシル試験 全期間)



ガーダシルを接種すると、北欧を除く各国同年齢の女性よりも、年間10万人 あたり10人が余計に多発性硬化症を発症することに

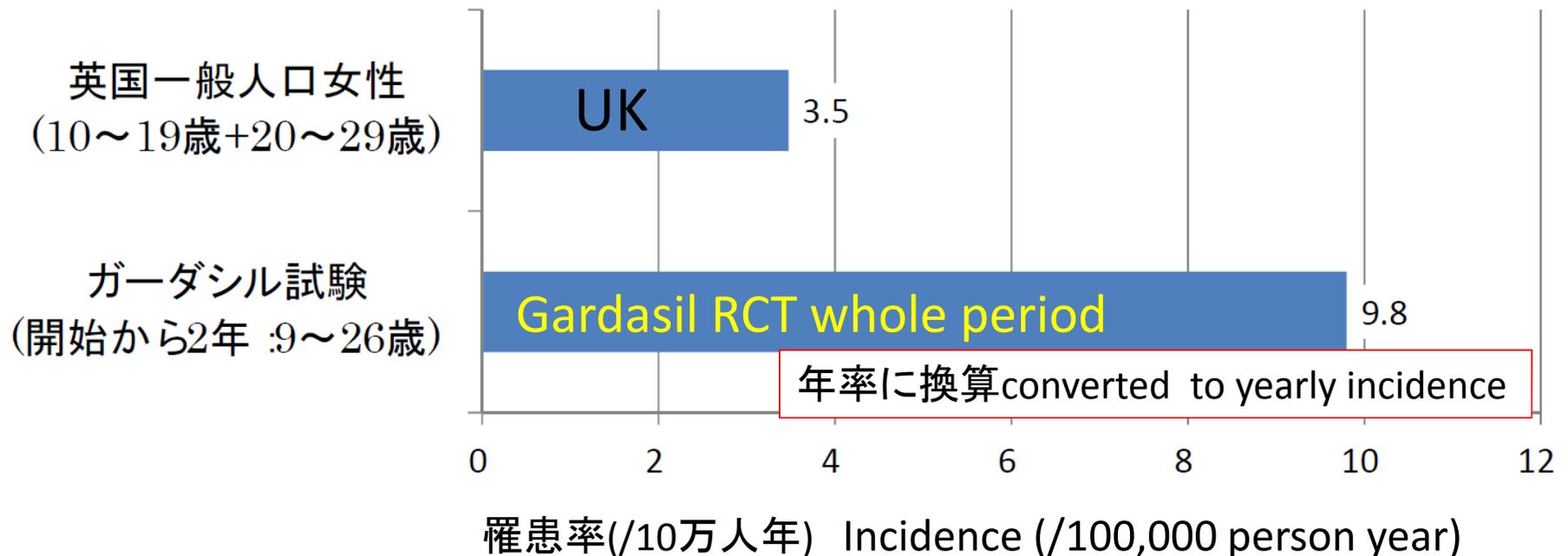
Excess incidence of MS induced by Gardasi; is estimated 10/100,000 person year

自然発症の  
3~15倍  
Approximate  
RR: 3 to 15

Incidence of SLE: Comparison between RCT and general population  
of similar age

## SLE罹患率比較

(一般人口15~24歳女性 および ガーダシル試験 全期間)



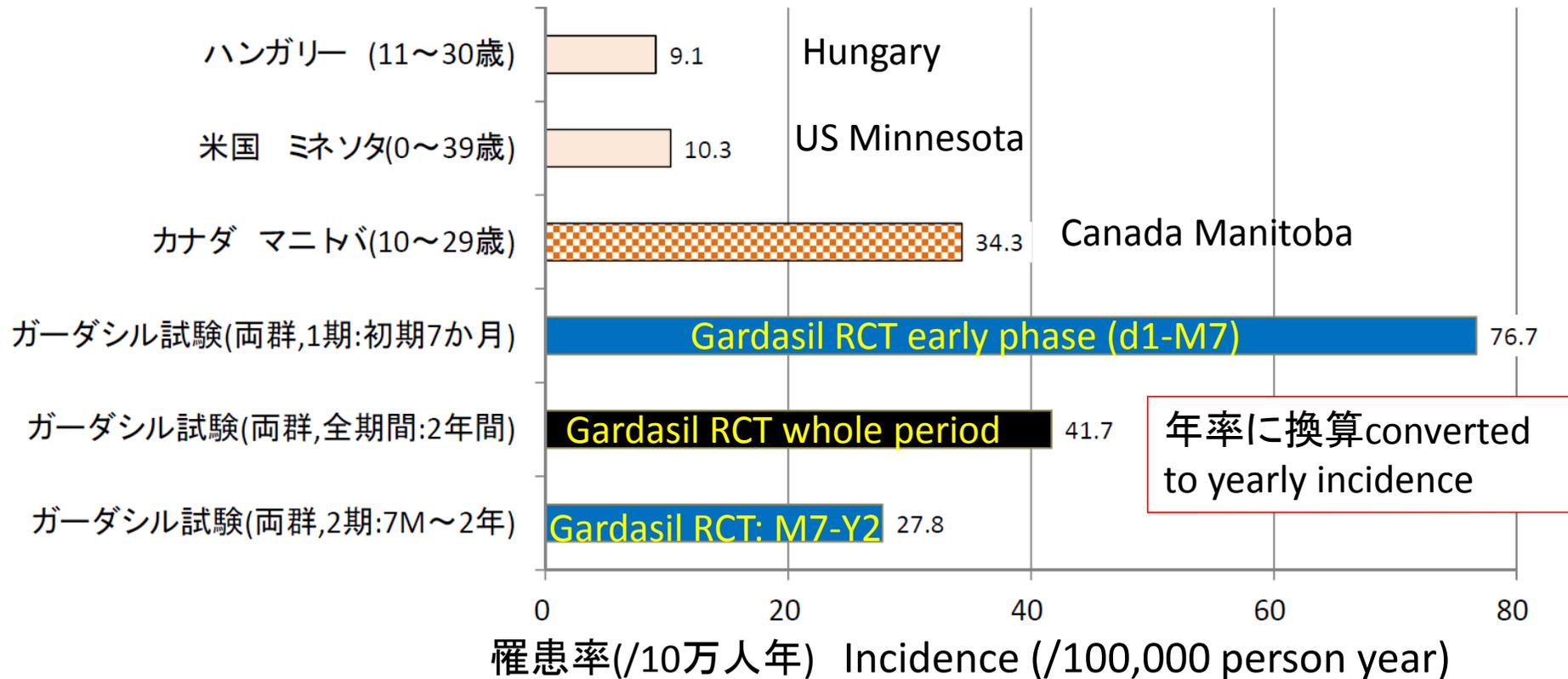
SLE 超過罹患率は年間10万人あたり6人、自然発症の約3倍

Excess incidence of SLE induced by Gardasil is estimated 6/100,000 py approximate RR:3

# Incidence of IBD: Comparison between RCT and general population of similar age

IBD: Ulcerative colitis + Crohn's disease

## 炎症性腸疾患の罹患率の比較 (炎症性腸疾患 :潰瘍性大腸炎+クローン病)

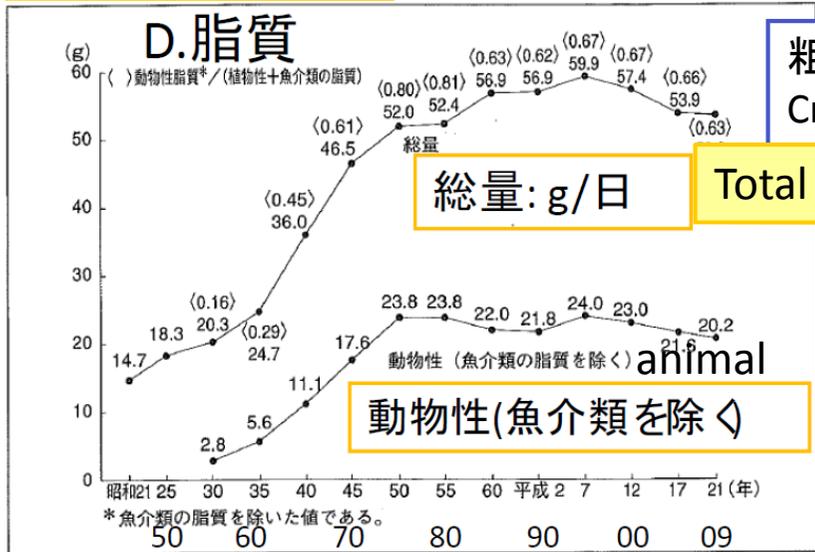


炎症性腸疾患 超過罹患率は年間10万人あたり30人、自然発症の約4倍

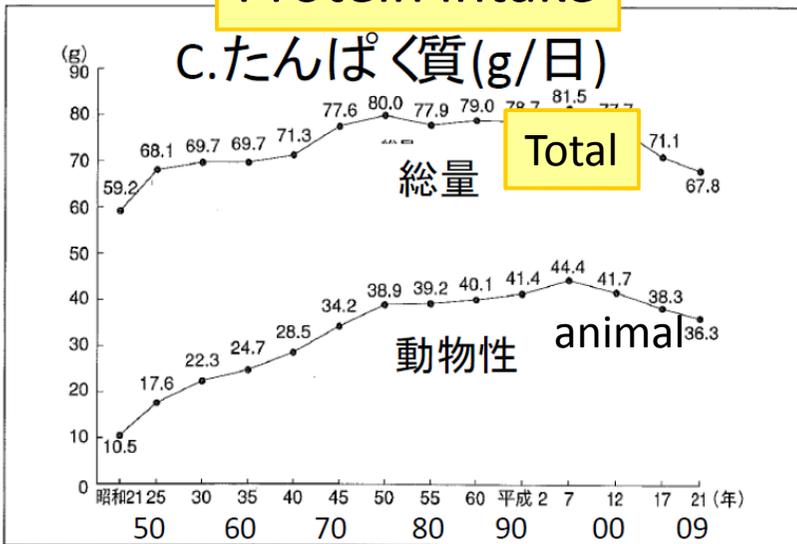
Excess incidence of IBD induced by Gardasil is estimated 30/100,000 py approximate RR: 4

# 逆相関 Inverse Correlation

Lipid intake



Protein intake



# Cervical cancer Mortality

