

HPV ワクチン接種後の自己免疫疾患罹患のリスク分析

浜 六郎*, 谷田憲俊**

*NPO 医薬ビジランスセンター(薬のチェック) **北斗病院在宅医療科

本報告では利用しうるデータを用いて、可能な限り正確な時期別罹患率の推定を行ったが、そのデータには不明な点が少なくない。両ワクチンの製造・販売企業は、本報告の推定に用いたデータに誤りがあるなら指摘するとともに、これを検討しようとする筆者らを含め、第三者が利用可能な形で試験総括報告書および、その後の追跡調査結果報告書を開示して頂きたい。

要旨

HPV ワクチン接種後にワクチンやアジュバントが自己免疫疾患罹患に影響しないと仮定すれば、季節別の変動を除いては、接種後の時期別の変動はないはずである。HPV ワクチンのランダム化比較試験につき、時期別に自己免疫疾患などの罹患率を比較したところ、ガーダシルもサーバリックスも、対照群(アルミニウムアジュバントもしくはアルミニウムアジュバント入り A 型肝炎ワクチン)とともに、自己免疫疾患や慢性疾患などの罹患率、死亡率が、時期別に大きく変動していた。サーバリックスでは約 3.5 年以降は 2~3 年までよりさらに増加が著しかった。このことは、HPV ワクチンおよびアジュバントが、自己免疫疾患や慢性疾患罹患率や死亡率を増加させることを強く示唆する。強力なアジュバントを不可欠とする HPV ワクチンは、各種自己免疫疾患を増加させている可能性が高く、接種後 4 年を超えてもなお継続して害の増加が懸念されるため、長期継続監視が必要である。

はじめに

HPV ワクチン接種後、体中の痛みを訴えるケースについて「ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛がヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン接種後に特異的に見られたことから、同副反応の発生頻度等がより明らかになり、国民に適切な情報提供ができるまでの間、定期接種を積極的に勧奨すべきではない」との合同会議^{1a)}の意見を受け、厚生労働省(厚労省)は積極的な勧奨を控えることを決めた^{1b)}。このことに象徴されるように、また「全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会」(被害者の会と略)への多くの情報^{1c,d,2)}が示すように、HPV ワクチン接種後、多くの医師にとって解釈・説明不可能な病態が多発している。

実際、HPV ワクチン接種後の失神・意識消失は他のワクチンと比して極めて高頻度であり³⁾、強力なアジュバント(主にアルミニウムアジュバント、以下アラムadj)を含有する HPV ワクチンによりさまざまな機序で生じている可能性を筆者らは指摘した³⁻⁶⁾。被害者の会からの公表情報で特に問題とされ原因不明であったのが、突発的で一過性の痛みが時間をおいて多発したり(患者は痛みが移動すると訴える)、脳波や画像診断では異常をとらえることのできない一過性の意識障害や視力障害、計算力の低下、てんかん様痙攣発作や、舞踏病・ジストニアなど錐体外路症状などである。現在までのところ公表論文による指摘はないものの、既存の疾患概念では説明困難で現在不明とされている症状の多くが、「抗リン脂質抗体症候群」として矛盾なく説明が可能であることを筆者らは提唱した^{5,6)}。HPV ワク

チン接種後に刺すような痛みをはじめさまざまな神経症状や記憶障害などが出現後、突然意識消失し死亡した2例をTomljenovicら⁷⁾は、自己免疫疾患性血管炎として報告したが、これらの症例についても、抗リン脂質抗体症候群で矛盾なく説明が可能であることを指摘した⁶⁾。実際、アジュバントだけで抗リン脂質抗体をはじめ自己免疫疾患を誘発しうるということが指摘されている⁸⁻¹²⁾。

これまでの報告¹³⁻¹⁸⁾では、HPVワクチン接種後の自己免疫疾患罹患率などに関しては、ランダム化比較試験のメタ解析^{14,15)}では対照群と比較して、またコホート研究^{16,18)}でも、非接種対照集団における罹患率と比較して差はなかったとされている。

しかしながら、ガーダシル^{19ab)}、サーバリックス^{20abc)}のランダム化比較試験(RCT)で、ワクチン群と対照群で有意の差はないものの、ガーダシルでは接種後2年間で自己免疫系有害事象(非特異的症状も含め)が2.3%^{19b)}、サーバリックスでは接種後3.6年間で、新たな慢性疾患罹患率が3.2%^{20c)}、自己免疫疾患が1.0%^{20c)}などは、20歳前後の若い女性にとっては高率すぎると思われる。

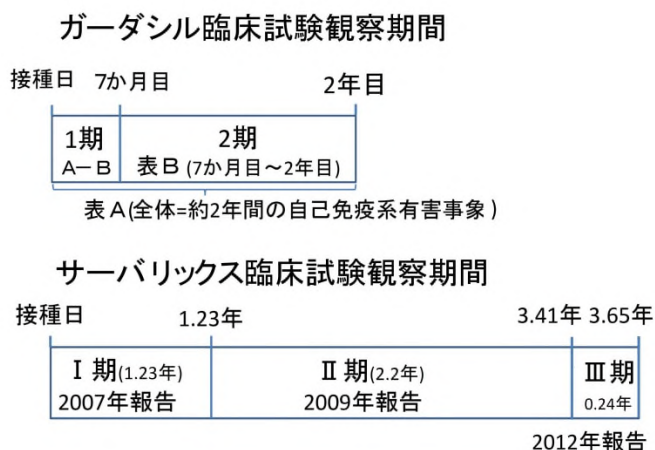
原因不明とされている接種後の疼痛・発作性あるいは持続性の運動障害などとHPVワクチン接種との因果関係の解明には、HPVワクチン接種後の特に自己免疫疾患の罹患率について分析することが必要であろう。そこで、接種後時期別に自己免疫疾患や慢性疾患などの罹患率、死亡率を詳しく分析したところ大きな変動がみられ、接種の影響によると示唆されたので報告する。なお、

同世代一般人口女性の罹患率との比較は次号で述べる。

調査方法

図Aに時期(観察期間)区分を試験別に示す。他の調査方法の詳細は、結論の後で述べる。

図A ガーダシルおよびサーバリックス RCT における時期区分



ガーダシル関連の表A(p10 参照)と表B(p11 参照)は文献 19b より
サーバリックス関連報告(2007,2009,2012 年報告)は文献 20a,b,c

結果

(1) ワクチン群とアラム adj 群の比較

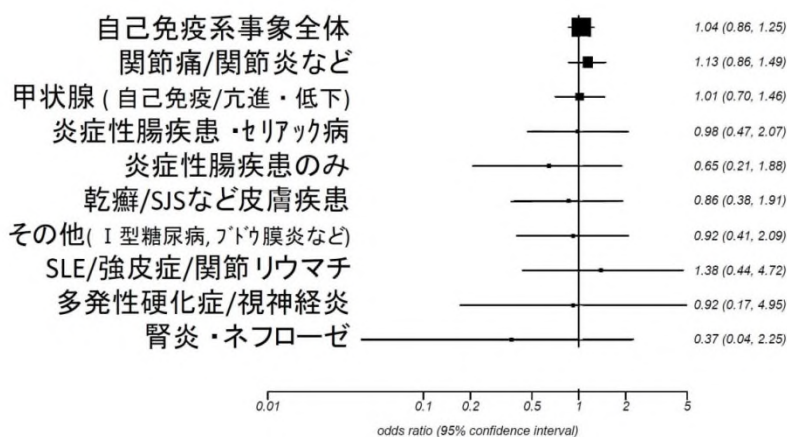
ガーダシル(表 1, 図 1)についても、サーバリックス(表 2, 図 2)についても、ワクチン群とアラム adj 対照群の罹患率(人/10 万人年)は、どの時期あるいは全期間、いずれにおいても非常によく類似し、差はなかった。

表 1 ガーダシル RCT における自己免疫系有害事象(特異的, 非特異的)の時期別比較

	1期(D1~M7)			2期(M7~Y2)			全体(D1~Y2)			
	ガ	Adj	計	ガ	Adj	計	ガ	Adj	計	
対象者(人)	10,706	9,412	20,118	9,388	9,139	18,527	10,706	9,412	20,118	
平均追跡年数	0.58	0.58	0.58	1.56	1.55	1.56	1.98	2.08	2.03	
曝露年	6,245	5,490	11,736	14,614	14,198	28,813	21,233	19,581	40,813	
イベント数	全自己免疫系有害事象	157	126	283	88	92	180	245	218	463
	自己免疫疾患	25	25	50	27	24	51	52	49	101
	炎症性腸疾患(セリアック病含む)	2(12)	7(13)	9(25)	5(5)	3(3)	8(8)	7(17)	10(16)	17(33)
	多発性硬化症・視神経炎	1	1	2	3	3	6	4	4	8
	腎炎・ネフローゼ	1	4	5	1	1	2	2	5	7
	SLE・強皮症・リウマチ	3	3	6	6	3	9	9	6	15
	乾癬・SJS	5	2	7	9	13	22	14	15	29
	インスリン依存型糖尿病	2	2	4	0	0	0	2	2	4
	自己免疫性甲状腺炎	1	0	1	3	1	4	4	1	5
	その他(ブドウ膜炎など)	8	6	14	4	6	10	12	12	24
	関節痛/関節炎/関節障害計	63	36	99	57	62	119	120	98	218
	甲状腺(機能亢進/低下)	62	59	121	0	0	0	62	59	121
罹患率 /10万人年	全自己免疫系有害事象	2,514	2,295	2,411	602	648	625	1,154	1,113	1,134
	自己免疫疾患	400	455	426	185	169	177	245	250	247
	炎症性腸疾患(セリアック病含む)	32(192)	127(237)	77(213)	34(34)	22(22)	28(28)	33(80)	51(82)	42(81)
	多発性硬化症・視神経炎	16	18	17	21	22	21	19	20	20
	腎炎・ネフローゼ	16	73	43	6.8	7.0	6.9	9.4	26	17
	SLE・強皮症・リウマチ	48	55	51	41	21	31	42	31	37
	乾癬・SJS	80	36	60	62	92	76	66	77	71
	インスリン依存型糖尿病	32	36	34				9.4	10.2	9.8
	自己免疫性甲状腺炎	16	0	8.5	21	7.0	14	19	5.1	12.3
	その他(ブドウ膜炎など)	128	109	119	27	42	35	57	61	59
	関節痛/関節炎/関節障害計	1009	656	844	390	437	413	565	500	534
	甲状腺(機能亢進/低下)	993	1075	1031	0	0	0	292	301	296

ガ: ガーダシル群, Adj: 主にアラムアジュバント群,
 特異/非特異の区別は, 視神経炎を特異的事象に分類した以外は, 表 B の分類に従った。

図 1 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)



- 全ての事象でガーダシル群とアジュバント群で差がなかった。
- 1期および2期については, Suppl 4,5 参照

たとえば, ガーダシルでは, 全期間で見ると, 非特異的事象を含めた全自己免疫系有害事象は 1154 と 1113 であり, 特異的自己免疫疾患は 245 と 250 であり, いずれもワクチン群とアジュバント群で有意の差はなかった。

ガーダシル試験の1期において, 関節痛・関節炎が, アジュバント群(656)に比してガーダシル群(1009)で有意に多かったのが唯一の例外であった(suppl 5,6 参照)。

表2 サーバリックス RCT における重篤有害事象, 自己免疫疾患などの時期別比較

	I 期(D1~1.23年)			II 期(1.23~3.41年)			III 期(3.41~3.65年)			合計(D1~3.65年)			
	サ	HA-v	計	サ	HA-v	計	サ	HA-v	計	サ	HA-v	計	
対象者(人)	9,319	9,325	18,644	9,319	9,325	18,644	9,319	9,325	18,644	9,319	9,325	18,644	
平均追跡年数	1.23	1.23	1.23	2.18	2.18	2.18	0.24	0.24	0.24	3.65	3.65	3.65	
曝露人年	11,493	11,501	22,994	20,269	20,282	40,551	2,227	2,228	4,455	33,989	34,011	68,000	
イベント数	重篤有害事象	330	323	653	371	376	747	134	130	264	835	829	1,664
	医学的問題事象	1988	2030	4018	972	995	1967	338	353	691	3,298	3,378	6,676
	慢性疾患	143	154	297	108	114	222	34	39	73	285	307	592
	自己免疫疾患	31	26	57	47	51	98	21	18	39	99	95	194
	死亡	1	4	5	8	4	12	1	5	6	10	13	23
罹患率	重篤有害事象 (/1万人年)	287	281	284	183	185	184	602	583	593	246	244	245
	医学的問題事象(/1万人年)	1,730	1,765	1,747	480	491	485	1,518	1,584	1,551	970	993	982
	慢性疾患 (/10万人年)	1,244	1,339	1,292	533	562	547	1,527	1,750	1,639	839	903	871
	自己免疫疾患 (/10万人年)	270	226	248	232	251	242	943	808	875	291	279	285
	死亡 (/10万人年)	8.7	34.8	21.7	39.5	19.7	29.6	44.9	224.4	134.7	29	38	34

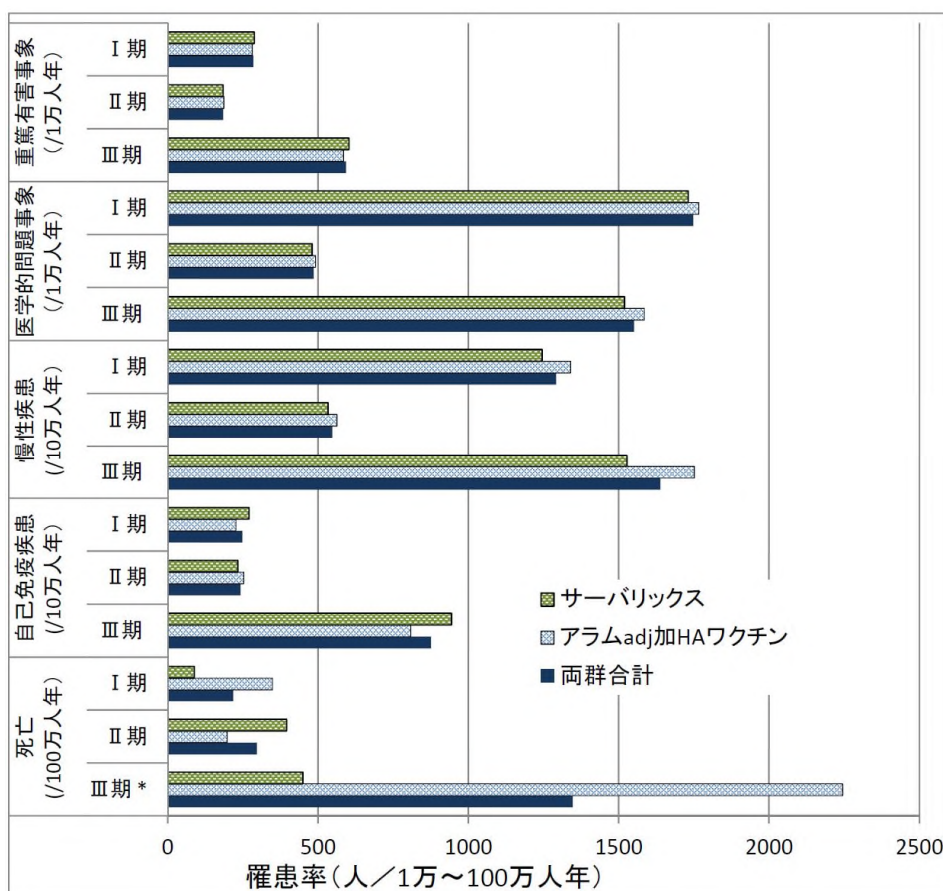
サ: サーバリックス群, HA-v: アラム adj 入り A 型肝炎ワクチン群

I 期は, 2007 年報告(文献 20a)の平均追跡期間は初回接種から 14.8 か月(1.23 年),

II 期は, 1.23 年から, 2009 年報告の平均追跡期間(文献 20b では 3 回目接種から 34.9 か月なので, 初回からは 40.9 か月=3.41 年)までとした.

III 期は, 3.41 年から文献 20c の合計平均追跡人年(68000 人年)を対象者数で比例配分して, ワクチン群と対照群の追跡人年とし, それを対象者で除して平均追跡期間とした.

図2 Cervarix の RCT における adverse events 時期別比較



* III 期における死亡率はサーバリックス群と対照群で有意差なし(p=0.22), 他もすべて有意差なし

サーバリックス試験の III 期で死亡率にやや違いがみられた(サ群 45, HA-v 群 224)が統計学的には有意ではなかった(p=0.22).

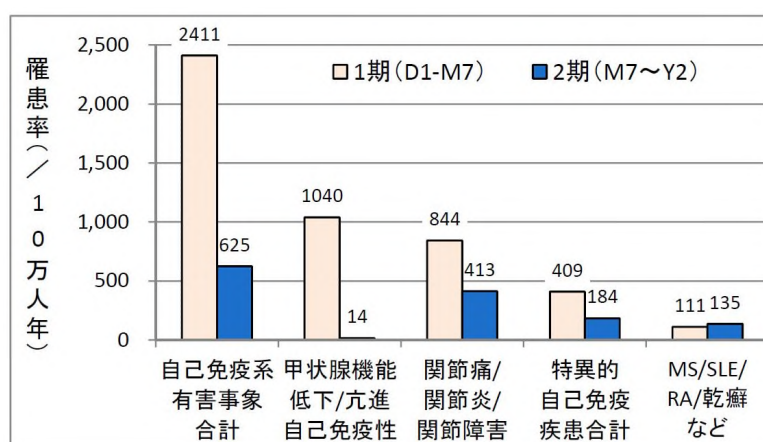
(2) 接種後時期別比較

ワクチン群とアラム adj(またはアラム adj 含有 HA ワクチン)対照群で差がなかったため、以降の比較は両群を合わせ(試験両群として)、比較した。

a) ガーダシル試験

表 1 および図 3 にガーダシル RCT における自己免疫疾患の時期別比較のまとめを、表 1 および図 4 に特異的有害事象のうちやや高頻度の炎症性腸疾患、皮膚系の自己免疫疾患(乾癬とスチーブンス-ジョンソン症候群)、SLE・RA・強皮症など膠原病系自己免疫疾患、神経系自己免疫疾患(多発性硬化症・視神経炎)について 1 期・2 期における罹患率(人/10 万人年)を比較して示した。

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)



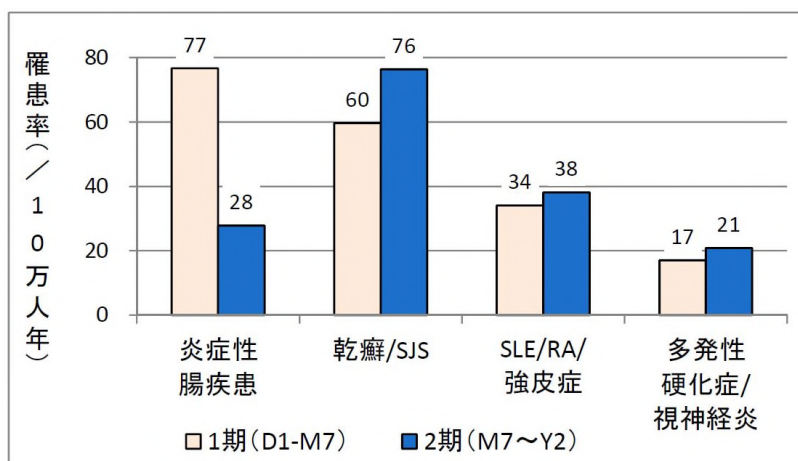
・全期間で多数の報告例が記載されていたセリアック病と甲状腺機能異常(亢進症および低下症など)が 2 期では報告が 0 のため、全例が 1 期に分類されたため 1 期が過大である可能性がある。そこでセリアック病と甲状腺機能異常を除いて 1 期/2 期比を求めると、2.0(1244/625)であった。

自己免疫疾患系有害事象全体の罹患率(人/10 万人年)の 1 期/2 期比は 3.9(2411/625)、自己免疫性甲状腺炎 1 期と 2 期で差がなかったが、非特異的自己免疫系有害事象に扱われている甲状腺機能異常(亢進症と低下症)は 2 期で全く記載されていなかったために、すべて 1 期に発生したとの扱いになった。関節炎・関節痛・関節障害の 1 期/2 期比は 2.0(844/413)であった。

特異的自己免疫疾患では、炎症性腸疾患が 2.8(77/28)と 1 期が高かった。セリアック病(小児脂肪便症)は全体で高罹患率であったが、2 期に全く報告がなかったため、全例が 1 期に分類された。

SLE(0/13.9)は 1 期では報告されていなかったが、関節リウマチ(RA)や強皮症を合けると、1 期がやや多かった(51/31)。多発性硬化症(8.5/17.4)も 2 期の方が 1 期より多い傾向があったが、視神経炎と合わせるとほとんど差がなかった(17/21)。

図4 ガーダシル RCT における自己免疫疾患の時期別比較
(2) 特異的自己免疫疾患の例(ガーダシル群+アラム adj 群)

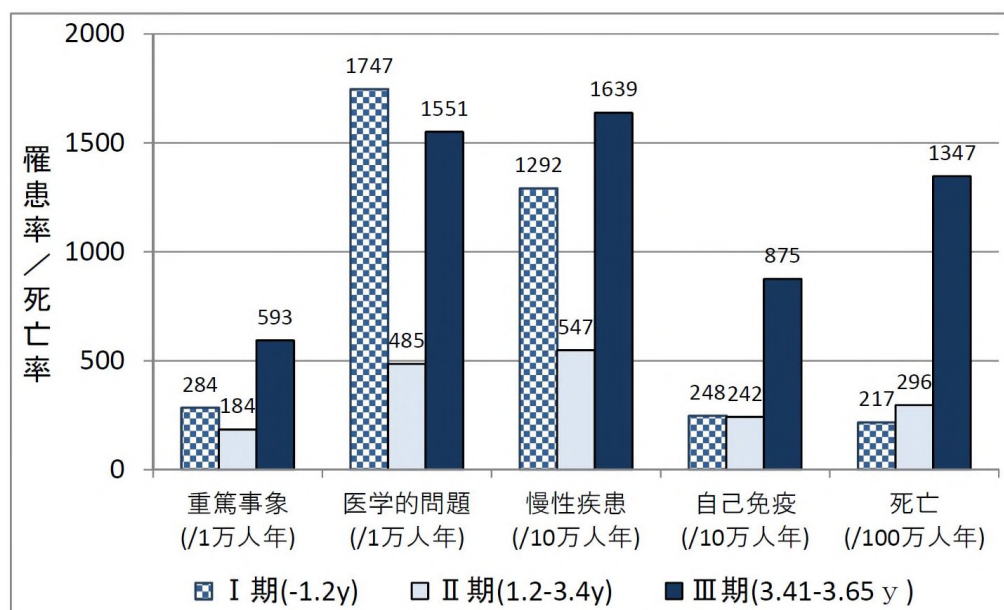


炎症性腸疾患はセリアック病を除く

b)サーバリックス試験

表2 および図5 に、公表論文に報告されたサーバリックス試験における重篤有害事象、医学的問題事象、慢性疾患、自己免疫疾患の罹患率，ならびに，死亡率を，時期別に比較した。

図5 サーバリックス RCT における有害事象の時期別比較
(サーバリックス群+HA ワクチン群)



注意：重篤有害事象(重篤事象)と医学的問題事象は1万人年あたり，慢性疾患と自己免疫疾患は10万人年あたり，死亡は100万人年あたりの死亡率である。

I期,II期,III期における重篤有害事象と医学的問題有害事象の罹患率(人/1万人年)は284,184,593, 1747,485,1551, 慢性疾患, 自己免疫疾患および死亡率(それぞれ人/10万人年)は, 292,547,1639, 248,242,875, 死亡率22,30,135であった。

I期とII期の比較では医学的問題事象と慢性疾患がI期で高く, 自己免疫疾患と死亡は

I期とII期ではほぼ同じであったが、III期ではどの事象もII期の約3倍以上に増加していた。III期の死亡率はII期の4.6倍、I期の6.2倍と著しく増加していた。ガーダシル試験両群合計の2年間における特異的自己免疫疾患全体の罹患率(247/10万人年)は、サーバリックス試験両群合計の3.4年までの自己免疫疾患罹患率(I期248、II期242/10万人年)と同レベルであった。

考察

HPVワクチン接種後の時期別罹患率を比較した報告はこれまでに全くなく、本報告が初めてである。本報告では、公表論文または申請資料概要に記載されたデータを用いて分析したので、方法論上、また結果の評価上、限界がある。例えば、ガーダシルのデータは接種後の時期によって分けられ、全体は女性のみだが、2期目は男性のデータが加えられている。サーバリックスのデータは、報告毎に観察期間が延長しているが、観察人年がサーバリックス群と対照群合計しか示されていなかったりする。このように、データが不完全な観察データを用いた再解析研究であり、そのため仮の値が組み入れられたりした制約もある。しかし、そういった制約にもかかわらず、有害事象に関する重要な知見が見いだされた。

ガーダシルでは、自己免疫疾患系有害事象全体あるいは、関節炎・関節痛など非特異的な事象、特異的自己免疫疾患のうち炎症性腸疾患は1期が高く2期で減少し、SLEや多発性硬化症は2期の方が高い傾向があることを指摘した。

また、サーバリックス試験においては、医学的問題有害事象や慢性疾患など非特異的な事象ではI期が高くII期で低下していた。自己免疫疾患罹患率と死亡率はI期とII期では差がなく、III期で著明に増加していた。III期の自己免疫疾患罹患率は、I期、II期の3.5倍を超え、III期の死亡率は、I期、II期のそれぞれ6倍、4倍超であった。

なお、ガーダシル試験(ワクチンと対照両群)の2年間における特異的自己免疫疾患全体の10万人年対罹患率(247)は、サーバリックス試験両群の3.4年までの自己免疫疾患罹患率(I期248、II期242)と同レベルであった。

ワクチンやアジュバント接種が有害事象発症に影響しないと仮定すれば、季節別の変動を除いては、接種後の時期別の変動はないはずである(suppl 7参照)。ある種の感染症では、季節変動があり、感染を契機に自己免疫疾患が発症することがあるため、季節変動の影響は考慮すべきかもしれない。また、HPVワクチン接種時期の季節変動もありうるかもしれない。

しかしながら、多くの感染症が自己免疫疾患に関係しうるため、自己免疫疾患の原因感染症は、季節変動の大きい少数の感染症には限定できないこと、HPVワクチンのランダム化比較試験では、世界各地の人が対象となっており、極端な季節の偏りは考え難いことなどから、数倍もの時期的変動を季節的変動で説明することは不可能であろう。

罹患率算定のための分子と分母の推定で、ガーダシルの試験では、1期と2期開始時の組み入れ人数は判明していたが、その間の正確な脱落は不明であり、また曝露人年に関する情報が提供されていないことから、生命表法で基本とされる曝露人年よりも多い目の曝露人年となっている。しかしながら、時期にかかわらず脱落が同じとすれば、同じ方向のバイアスが働くため、相対的な罹患率の比較には大きなバイアスとはならないと考える。全期間で多数の報告例が記載されていたセリアック病と甲状腺機能異常(亢進症および低下症など)が、2期では全く報告されていなかったために、全例が1期に分類されてしまっ

ており、そのために全自己免疫系有害事象は1期で多かった。

そこで、セリアック病と甲状腺機能異常(自己免疫性甲状腺炎以外の甲状腺異常)を除いて1期/2期比を求めると、2.0(1244/625)であった。

サーバリックスについては、報告毎に、平均追跡月数と開始時の人数、あるいは全体の曝露人年と開始時の人数のデータが提供されていたので、曝露人年の計算は、それぞれの報告から引き算することで正確な曝露人年が求められているといえる(ただし、脱落を考慮すると、追跡期間については実際よりも短めに計算されている)。

以上、HPV ワクチンやアジュバント接種後の自己免疫疾患をはじめ慢性疾患など有害事象は、季節変動など、自然の経過では説明しがたい変動が認められた。このことは、HPV ワクチンおよびアジュバントが、自己免疫疾患や慢性疾患罹患率や死亡率を増加させうることを強く示唆する。

接種後 3.5 年を超えた場合に、自己免疫疾患や死亡率が急速に増加しており、2 年間程度の追跡では短すぎる点は、特に注意が必要と考える。

強力なアジュバントを不可欠とする HPV ワクチンは、各種自己免疫疾患を増加させている可能性が高く、接種後 4 年を超えてもなお継続して害の増加が懸念されるため、長期継続監視が必要である。

調査方法

(1) 基本的な方法

PubMed および PMDA のホームページ(医療用医薬品の承認審査情報^{19,21})を検索し、ガーダシルおよびサーバリックスの第Ⅱ相と第Ⅲ相のランダム化比較試験(RCT)を検索し、ワクチン群と対照群における接種後の時期別に自己免疫系有害事象の件数や曝露人口(人年)が得られる場合^{19b,20abc}には、それらを抽出し、時期別に罹患率(incidence : 人/10 万人年)を計算した。

そのうえで、各期間、有害事象別に、

1) HPV ワクチン群と対照群間での比較

2) 接種後の時期(ガーダシルは 2 時期、サーバリックスは 3 時期)による比較、

を実施した。なお、

3) 炎症性腸疾患(クローン病と潰瘍性大腸炎)、多発性硬化症、SLE については、ランダム化比較試験の対象者女性とほぼ同年齢(ガーダシルの試験では実質上 16~23 歳)の一般人口女性集団(15~24 歳)における罹患率との比較を行なったが、これは別論文として次号で報告する予定である。

(2) ワクチン群と対照群について

ガーダシルは、ウイルス様粒子(VLP)をアジュバントであるアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩(AAHS)に吸着させたものであり¹⁹、対照群の 4.3%に生理食塩液が用いられた以外、大部分(95.7%)で AAHS が用いられている¹⁹。

一方、サーバリックスには、VLP に新規のアジュバント AS04 が添加されている。AS04 は、水酸化アルミニウム(アルミニウムとして 500 μg)とモノホスホリルリピッド A(MPL)50 μg が添加されている(MPL はリポ多糖体(LPS)の成分で強力なアジュバント作用のあるリピッド A の誘導体^{21,5})。対照群は、アラム adj 入り A 型肝炎ワクチン(HA ワクチン)である^{20,21}。

(3) 期間の分類, 有害事象, 曝露人年について

1) ガーダシルについて

a) 期間の分類

ガーダシルについては, 公表論文中には自己免疫疾患関連の有害事象の記載はなかったが, 申請資料概要 19b) に記載されていた 2 つの表(表 A は約 2 年間の追跡期間中に発生した自己免疫疾患関連事象の件数が, 表 B は 7 カ月目(M7)から約 2 年間に発生した自己免疫疾患関連事象の件数が記載されている)をもとに, 第 1 回接種日(D1)から第 3 回目(およそ 6 か月後)接種日の約 1 か月目, すなわち約 7 か月目(M7)までを 1 期, M7 から試験終了まで(平均して D1 から約 2 年目: Y2)を 2 期として罹患率を計算した. 図 A に, 期間の分類について示した.

b) 有害事象

これらの表のもとになった試験は, 007 試験, 013 試験, 015 試験, 016 試験, 018 試験であり, 007 試験(後期第 II 相試験)以外はすべて第 III 相試験である. 016 試験は対照群を持たず, 016 試験と 018 試験は男性対象者を含んでいる.

そして, 表 A は, これら 5 試験から女性のみの自己免疫系有害事象を, 約 2 年間の試験期間(D1~Y2)にわたって集計したものである.

一方, 表 B は 016 試験を含まず, 男性対象者を含めて自己免疫系有害事象を集計したものである. 表 B から除かれた 016 試験の対象者の総曝露人年は, 集計全体の 0.3%に過ぎないので, 分子の調整は無視しうるとみなし(一部 016 試験からの発症もありうるが無視し), 集計から除外した. また, 報告有害事象のうち, 表 B にあり表 A にないものは男性に発生した事象として除外した.

そのうえで, 表 A のイベント数から表 B のイベント数を減じた数を, 1 期(D1 から M7 まで)におけるイベント数とした.

c) 曝露人年

分母となる曝露人年は, ワクチン群およびアラム adj 群別に, D1 における組み入れ人数に 7 か月(7/12 年)を乗じて 1 期の曝露人年とした. また, 2 期は, M7 における組み入れ人数に各試験の平均追跡期間を乗じて各試験の 2 期における曝露人年とした(本来は期間内の脱落を考慮した人年を計算すべきだが, その計算を可能にする数字が示されていないためである). そのうえで, 1 期と 2 期の合計を全試験の曝露人年とした. 表 1 に, ガーダシル RCT における対象者数, 平均追跡年数および曝露人年を示した.

なお, ガーダシルを用いた RCT の種類と各 RCT の位置づけ, さらには対象者の年齢や地域, D1 や M7 における組み入れ人数と平均追跡年数などについて, 追加資料(suppl 1~4 に示した).

表 A ; ガーダシル RCT における自己免疫系有害事象の患者数(全期間 : 平均約 2 年)

9~26歳の女性被験者における自己免疫系疾患

9~26歳の女性被験者を対象とした臨床試験において、追跡期間中に認められた新たな医学的事象について評価した。GARDASIL、AAHS 又は生理食塩水プラセボの接種を受け、自己免疫系疾患を示唆する新たな医学的事象が認められた被験者数を表9に示す。本集団には、本剤、AAHS 又は生理食塩水プラセボの接種を1回以上受け、安全性データが得られたすべての女性被験者が含まれる。

表9 9~26歳の女性被験者において、GARDASIL の臨床試験組入れ後、自己免疫系疾患を示唆する医学的事象を報告した被験者数 (因果関係は問わない)

自己免疫系疾患	GARDASIL 群 (N=10706)	AAHS [†] 対照群又は 生理食塩水プラセボ群 (N = 9412)
	n (%)	n (%)
関節痛/関節炎/関節障害 [‡]	120 (1.1)	98 (1.0)
自己免疫性甲状腺炎	4 (0.0)	1 (0.0)
セリアック病	10 (0.1)	6 (0.1)
インスリン依存性糖尿病	2 (0.0)	2 (0.0)
結節性紅斑	2 (0.0)	4 (0.0)
甲状腺機能亢進症 [§]	27 (0.3)	21 (0.2)
甲状腺機能低下症	35 (0.3)	38 (0.4)
炎症性腸疾患 [¶]	7 (0.1)	10 (0.1)
多発性硬化症	2 (0.0)	4 (0.0)
腎炎 [#]	2 (0.0)	5 (0.1)
視神経炎	2 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害 ^{††}	4 (0.0)	3 (0.0)
乾癬 ^{‡‡}	13 (0.1)	15 (0.2)
レイノー現象	3 (0.0)	4 (0.0)
関節リウマチ ^{§§}	6 (0.1)	2 (0.0)
強皮症/モルフェア	2 (0.0)	1 (0.0)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.0)	0 (0.0)
全身性エリテマトーデス	1 (0.0)	3 (0.0)
ブドウ膜炎	3 (0.0)	1 (0.0)
合計	245 (2.3)	218 (2.3)

[†] アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩

[‡] 関節痛/関節炎/関節障害には次の事象を含む：関節痛、関節炎、反応性関節炎及び関節症

[§] 甲状腺機能亢進症には次の事象を含む：バセドウ病、甲状腺腫、甲状腺腫、中毒性結節性甲状腺腫及び甲状腺機能亢進症

^{||} 甲状腺機能低下症には次の事象を含む：甲状腺機能低下症及び甲状腺炎

[¶] 炎症性腸疾患には次の事象を含む：潰瘍性大腸炎、クローン病及び炎症性腸疾患

[#] 腎炎には次の事象を含む：腎炎、微小病変糸球体腎炎及び増殖性糸球体腎炎

^{††} 色素沈着障害には次の事象を含む：色素沈着障害、皮膚色素脱失及び尋常性白斑

^{‡‡} 乾癬には次の事象を含む：乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性関節症

^{§§} 関節リウマチには若年性関節リウマチを含む。関節リウマチにカウントされた1例の女性被験者は、第130日に有害事象として関節リウマチを報告した。

N = 組み入れられた被験者数

n = 特定の新たな医学的事象を報告した被験者数

注：1例の被験者に2件以上の新たな医学的事象がみられた場合、当該被験者は同一カテゴリー内では1回のみカウントされた。異なる項目においては、その被験者は複数のカテゴリーに含まれる。

- ・ ガーダシル申請資料概要(文献 19b)より
- ・ 007 試験, 013 試験, 015 試験, 016 試験, 018 試験の対象者は 9~26 歳全女性だが, 大部分は 16~23 歳(suppl 3 参照). 表 A は全期間(D1~2 年間)を集計したもの. 男性は含まない.
- ・ 生理食塩対照は, 対照群全体の 4.3%(96%がアジュバント対照). 016 試験は 0.3%.

表 B ; ガーダシル RCT における自己免疫系有害事象の患者数(M7～Y2)

表2.7.4B: 11 各ワクチン接種群での Month 7以降に報告された全被験者の
自己免疫系疾患の可能性のある新たな医学的事象の要約
(007試験、013試験、015試験及び018試験)

用語	V501群 (N=9,919)		プラセボ群 (N=9,393)	
	n	%	n	%
特異的事象	31	(0.3)	29	(0.3)
自己免疫性血小板減少症	1	(0.0)	0	(0.0)
特発性血小板減少性紫斑病	0	(0.0)	1	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎 [†]	3	(0.0)	1	(0.0)
潰瘍性大腸炎	1	(0.0)	1	(0.0)
クローン病	4	(0.0)	2	(0.0)
抗リン脂質抗体症候群	1	(0.0)	1	(0.0)
強直性脊椎炎 [†]	1	(0.0)	0	(0.0)
若年性関節炎	1	(0.0)	1	(0.0)
乾癬性関節症	0	(0.0)	1	(0.0)
関節リウマチ	4	(0.0)	0	(0.0)
シェーグレン症候群	1	(0.0)	0	(0.0)
全身性エリテマトーデス	1	(0.0)	3	(0.0)
多発性硬化症	2	(0.0)	3	(0.0)
重症筋無力症	0	(0.0)	1	(0.0)
微小病変糸球体腎炎	1	(0.0)	0	(0.0)
増殖性糸球体腎炎	0	(0.0)	1	(0.0)
白血球破砕性血管炎	0	(0.0)	1	(0.0)
爪乾癬	1	(0.0)	0	(0.0)
天疱瘡	1	(0.0)	0	(0.0)
乾癬 [‡]	8	(0.1)	11	(0.1)
膿疱性乾癬	0	(0.0)	1	(0.0)
非特異的事象	67	(0.7)	69	(0.7)
心膜炎	1	(0.0)	0	(0.0)
上強膜炎	0	(0.0)	1	(0.0)
ブドウ膜炎	1	(0.0)	1	(0.0)
抗核抗体陽性 [§]	1	(0.0)	0	(0.0)
関節痛 ^{†,§}	48	(0.5)	55	(0.6)
関節炎 ^{†, ,¶}	8	(0.1)	6	(0.1)
モルフェア	1	(0.0)	0	(0.0)
仙腸骨炎 [†]	1	(0.0)	0	(0.0)
視神経炎	1	(0.0)	0	(0.0)
蛋白尿	2	(0.0)	1	(0.0)
結節性紅斑	2	(0.0)	3	(0.0)
レイノー現象	1	(0.0)	2	(0.0)
すべての事象	98	(1.0)	98	(1.0)

[†] V501群の被験者1例 (AN 30[]) に、強直性脊椎炎及び仙腸骨炎が認められた。
[‡] V501群の被験者1例 (AN 34[]) 及びプラセボ群の被験者1例 (AN 30[]) に、関節痛及び関節炎が認められた。
[§] V501群の被験者1例 (AN 32[]) に、抗核抗体陽性及び関節痛が認められた。
^{||} V501群の被験者1例 (AN 42[]) に、自己免疫性甲状腺炎及び関節炎が認められた。
[¶] プラセボ群の被験者1例 (AN 47[]) に、関節炎及び乾癬が認められた。
1例の被験者が2件以上の新たな医学的事象を発現した場合でも、当該被験者は1つのカテゴリー内では1回のみカウントされている。異なる項目においては、その被験者は複数のカテゴリーにまたがる。
N=当該欄に示したワクチンの接種のみを受けた被験者数。
n=新たな医学的事象を発現した被験者数。
AN=割付番号

[資料5.3.5.1.23: R1141]、[資料5.3.5.1.6: R2048]、[資料5.3.5.1.9: R2049]、[資料5.3.5.1.14: R2050]

- ・ ガーダシル申請資料概要(文献 19b)より
 - ・ 007 試験, 013 試験, 015 試験, 018 試験(表 A から 016 試験対象者が除かれているが, 本表の総人年の 0.3%に過ぎないので, 分子の調整は無視しうるとみなした)。
 - ・ 対象者は 9~26 歳全女性だが, 主に 16~23 歳(Suppl 3 参照)。
 - ・ 7 か月目(M7)~平均約 2 年間の追跡結果である。
 - ・ 表 A と異なり男性を含むため, 表 B にあり, 表 A にない事象は, 男性に発症したものとみなし(一部 016 からの発症もありうるが無視)集計から除外した。
- そのうえで, (表 A 件数-表 B 件数)を, M0~M7 の発症とみなした。

2) サーバリックスについて

a) 期間の分類

サーバリックスについては、公表3文献^{20a,b,c)}に記載された曝露人年をもとに、3期(I前, II期, III期)の曝露人年と、イベント数を計算し、それぞれの時期におけるイベント罹患率(人/1万, 人/10万人年, 人/100万人年)を計算した。

b) 有害事象(詳細は(4)有害事象の詳細分類に)

c) 曝露人年

I期は、2007年報告^{20a)}の平均追跡期間が初回接種から14.8か月であることから、平均追跡年数は1.23年であり、サーバリックス群およびHAワクチン群の開始当初人数を乗じて、曝露人年とした。II期は、2009年報告^{20b)}の平均追跡期間が3回目接種から34.9か月であるため、1回目から40.9か月として、1.23年~3.41年の2.18年を曝露年数として、両群の開始人数を乗じて曝露人年とした。III期は、2012年報告^{20c)}の合計平均追跡人年が68000人年と記載されていたので、これを対象者数で除した3.65年をIII期終了までの平均追跡年数とし、3.41年から3.65年の0.24年間をIII期の曝露期間とし、これにワクチン群と対照群の人数を乗じて曝露人年とした。表2に、サーバリックスのRCTにおける最初の対象者数、時期別および全期間の曝露人年と平均追跡期間(対象者数が開始時点と同じとした場合の追跡年数)を示した。

(4) 有害事象の詳細分類

1) ガーダシルについて

ガーダシルについては、個々の自己免疫疾患、臓器系統別自己免疫疾患群、特異的自己免疫疾患と非特異的自己免疫系有害事象について、ガーダシルの申請資料概要²¹⁾の記載に基本的に沿って分類した。ただし、視神経炎は多発性硬化症との類似性から、またモルフェアは強皮症との類似性から併記して分類されることが多いので特異的自己免疫疾患に分類した。

2) サーバリックスについて

サーバリックスについては、文献²⁰⁾の記載通りに、重篤有害事象、医学的問題事象(Medically significant condition)、新発症の慢性疾患(new onset chronic diseases)、新発症の自己免疫疾患(new onset autoimmune diseases)、死亡、などに分類した(曝露人年あたりの「新発症疾患数」は罹患率である)。

サーバリックスについては、新たな「慢性疾患」や「自己免疫疾患」は以下のように定義されている^{20a)}。“¶Categories of new onset chronic disease and new onset autoimmune disease include (not necessarily occurring) immune system disorders: endocrine, musculoskeletal and connective tissue, metabolism and nutrition, respiratory and thoracic disorder.”「新たな慢性疾患や自己免疫疾患には、内分泌系、筋骨格・結合組織系、代謝・栄養系、呼吸器・胸郭系における免疫システムの障害(必ずしも発症しているとは限らない)が含まれている。」

表3 安全性データベースの検索の際に用いられた自己免疫性疾患の可能性のある有害事象名(MedDRA:Medical Dictionary for Regulatory Activities)

疾患カテゴリー	MedDRA用語	
神経系炎症性疾患	視神経炎 球後視神経炎 多発性硬化症 脱髄 重症筋無力症 横断性脊髄炎	脊髄炎 白質脳脊髄炎 脳炎 ワクチン接種後脳炎 ギランバレー症候群
消化器系	炎症性腸疾患 クローン病 潰瘍性大腸炎	潰瘍性直腸炎 小児脂肪便症
筋骨格系	全身性エリテマトーデス (SLE) 紅斑性狼蒼発疹(LE性発疹) シュレーグレン症候群	若年性関節炎 関節炎 反応性関節炎 強皮症
皮膚障害	皮膚筋炎 白斑 結節性紅斑 皮膚紅斑性狼蒼(皮膚LE)	乾癬 乾癬関節症 スティーブンス・ジョンソン症候群
甲状腺疾患	バセドー病 自己免疫性甲状腺炎 甲状腺炎 急性甲状腺炎 亜急性甲状腺炎	甲状腺機能亢進症 甲状腺機能低下症 甲状腺腫 甲状腺機能低下性甲状腺腫
その他	自己免疫性溶血性貧血 冷式溶血性貧血 クームス陽性溶血性貧血 溶血性貧血 温式溶血性貧血 抗リン脂質抗体症候群 真性糖尿病 インスリン依存性糖尿病 特発性血小板減少性紫斑病 自己免疫性血小板減少症 血小板減少症	自己免疫性肝炎 腎炎 自己免疫腎炎 ループス腎炎 糸球体腎炎 ブドウ膜炎 サルコイドーシス アジソン病 白血球破砕性血管炎 血管炎 ベーチェット症候群

文献15より翻訳引用。

サーバリックスの製造元グラクソスミスクライン(GSK)がサーバリックスの11件の臨床試験における安全性を検討した論文¹⁵⁾で、安全性データベースの検索に用いた自己免疫疾患有害事象のMedDRA用語を示している。表3はそれを翻訳したものである。これを見ると、関節炎や、甲状腺機能亢進症・低下症など、ガーダシル臨床試験において非特異的と分類されている自己免疫系有害事象も含まれている。

なお、結果において述べるように、サーバリックスのⅠ期およびⅡ期(後述)における自己免疫疾患の罹患率(人/10万人年)と、ガーダシルの2年間の特異的自己免疫疾患の罹患率は、ほぼ同レベルであった。

(5) 統計学的な検定

ランダム化比較試験におけるHPVワクチン群と対照群間の罹患率の比較は、カイ2乗検定(またはFisherの正確法)を用いたが、時期別比較は背景の違いがあることから、あえて統計学的検定はしなかった。

参考文献

- 1) 平成25年度第2回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会, 平成25年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)
 - a) 議事録 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000019309.html>
 - b) 厚生労働省健康局長, 健発 0614 第 1 号, ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について(勧告)
http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034kbt-att/2r98520000034kn5_1.pdf
 - c) 配布資料一覧 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034lcq.html>
 - d) 資料 2-7 全国子宮頸がん予防ワクチン被害者連絡会から提示のあった症例
http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f-att/2r98520000034ht7_1.pdf
 - e) 子宮頸がん予防ワクチン接種の「積極的な接種勧奨の差し控え」についての Q&A
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/ga_hpv.html
- 2) 全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会記者会見「子宮頸がんワクチン接種の迅速なる中止と被害者救済を！」2013/08/23 <http://iwj.co.jp/wj/open/archives/97874>
- 3) 浜六郎, HPV ワクチンによる意識消失の頻度とその発症機序についての考察, TIP 「正しい治療と薬の情報」2013 ; 28(4) : 67-74.
- 4) 打出喜義, 小林真理子, 浜六郎, 別府宏圀, HPV ワクチンの効果と害, TIP 「正しい治療と薬の情報」2013 : 28(2) : 17-27.
- 5) 浜六郎, HPV ワクチン接種後の複雑な疼痛・神経症状と抗リン脂質抗体症候群の可能性について, 薬のチェックは命のチェック No52 : 29-43.
- 6) 浜六郎, 谷田憲俊, HPV ワクチン接種後疼痛・神経症状 : 抗リン脂質抗体症候群では? TIP 「正しい治療と薬の情報」2013 ; 28(5) :
- 7) Tomljenovic L, Shaw CA. Death after Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccination: Causal or Coincidental? Pharmaceut Reg Affairs 2012, S12:001: 1-11.
<http://sanevax.org/wp-content/uploads/2012/10/Tomljenovic-Shaw-Gardasil-Causal-Coincidental-2167-7689-S12-001.pdf>
- 8) Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmun. 2011 Feb;36(1):4-8. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003. Epub 2010 Aug
- 9) Blank M, Israeli E, Shoenfeld Y. When APS (Hughes syndrome) met the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). Lupus. 2012 Jun;21(7):711-4.
- 10) Katzav A, Kivity S, Blank M, Shoenfeld Y, Chapman J. Adjuvant immunization induces high levels of pathogenic antiphospholipid antibodies in genetically prone mice: another facet of the ASIA syndrome. Lupus. 2012 Feb;21(2):210-6.
- 11) Shaw CA, Tomljenovic L. Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity. Immunol Res. 2013 Jul;56(2-3):304-16.
- 12) Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human Papilloma Virus Vaccine and Primary Ovarian Failure: Another Facet of the Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. Am J Reprod Immunol. 2013 Jul 31. doi: 10.1111/aji.12151. [Epub ahead of print]

- 13) 第1回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会
 - a) 配付資料 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000014788.html>
 - b) 資料9-3 [HPV ワクチンのリスクについて](#)
- 14) Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. 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
- 15) Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, Dubin G. [Safety of human papillomavirus \(HPV\)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials.](#) Hum Vaccin. 2009 May;5(5):332-40
- 16) Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, Kulldorff M, Lewis E, Fireman B, Daley MF, Klein NP, Weintraub ES. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. Vaccine 2011;29 (46): 8279-8284
- 17) Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human Papilloma Virus Immunization in Adolescent and Young Adults: A Cohort Study to Illustrate What Events Might be Mistaken for Adverse Reactions. Pediatr Infect Dis J 2007;26 979-984
- 18) Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. [Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study.](#) BMJ. 2013 Oct 9;347:f5906
- 19) PMDA, 医療用医薬品の承認審査情報
<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>
 - a) ガーダシル審査結果報告書(2011年6月)
 - b) ガーダシル申請資料概要
- 20)
 - a) Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. HPV PATRICIA study group. [Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against 7\) infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial.](#) Lancet. 2007 Jun 30;369(9580):2161-70. Erratum in: Lancet. 2007 Oct 20;370(9596):1414.
 - b) Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al; HPV PATRICIA Study Group. [Efficacy of human papillomavirus \(HPV\)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types \(PATRICIA\): final analysis of a double-blind, randomised study in young women.](#) Lancet. 2009 Jul 25;374(9686):301-14.. Epub 2009 Jul 6. Erratum in: Lancet. 2010 Sep 25;376(9746):1054.
 - c) Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM et al; HPV PATRICIA Study Group. [Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial.](#) Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):89-99. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70286-8. Epub 2011 Nov 8. Erratum in: Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):e1.
- 21) PMDA, 医療用医薬品の承認審査情報
<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>
 - a) サーバリックス審査結果報告書(2009年9月)
 - b) サーバリックス申請資料概要