

**平成25年度第6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7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)**

**子宮頸がん予防(HPV)ワクチン関連資料
抜粋編**

平成25年12月25日
厚生労働省健康局結核感染症課

子宮頸がん予防(HPV)ワクチン 基本情報

	サーバリックス(GSK社)	ガーダシル(MSD社)
一般名	組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (イラクサギンウワバ細胞由来)	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)
世界での販売開始年月	2007年5月	2006年6月
世界での総出荷数 (2013年9月末時点)	約4,400万回接種分	約1億3千万回接種分
日本での販売開始年月	2009年12月	2011年8月
日本での総出荷数 (2013年9月末時点)	約704万回接種分	約187万回接種分

我が国における(注)各ワクチンの副反応報告件数

ワクチンの種類	A+C		B+D		A企業からの報告		B企業報告のうち医師が重篤と判断したものの※2		C医療機関からの報告		D医療機関報告のうち医師が重篤としたものの		接種回数※3
	件数	発生率※1	件数	発生率	件数	発生率	件数	発生率	件数	発生率	件数	発生率	
子宮頸がん予防ワクチン(2剤合計)	2,320	260.4	538	60.4	863	96.9	318	35.7	1,457	163.6	220	24.7	8,908,190
サーバリックス 【平成21年12月発売～平成25年9月30日】※4	1,910	271.3	415	58.9	774	109.9	255	36.2	1,136	161.3	160	22.7	7,041,146
ガーダシル 【平成23年8月発売～平成25年9月30日】※4	410	219.6	123	65.9	89	47.7	63	33.7	321	171.9	60	32.1	1,867,044
ヒブワクチン 【平成20年12月発売～平成25年7月31日】※5	793	59.4	308	23.1	219	16.4	176	13.2	574	43.0	132	9.9	13,360,353
小児用肺炎球菌ワクチン 【平成22年2月発売～平成25年7月31日】※5	1,067	81.5	369	28.2	302	23.1	230	17.6	765	58.4	139	10.6	13,091,989
不活化ポリオワクチン 【平成24年8月発売～平成25年7月31日】※5	86	21.4	34	8.5	21	5.2	12	3.0	65	16.2	22	5.5	4,013,761
4種混合ワクチン 【平成24年10月発売～平成25年7月31日】※5	89	41.7	49	23.0	32	15.0	20	9.4	57	26.7	29	13.6	2,133,591
日本脳炎ワクチン 【平成24年11月1日～平成25年7月31日】※5	160	57.0	51	18.2	61	21.7	19	6.8	99	35.3	32	11.4	2,805,242

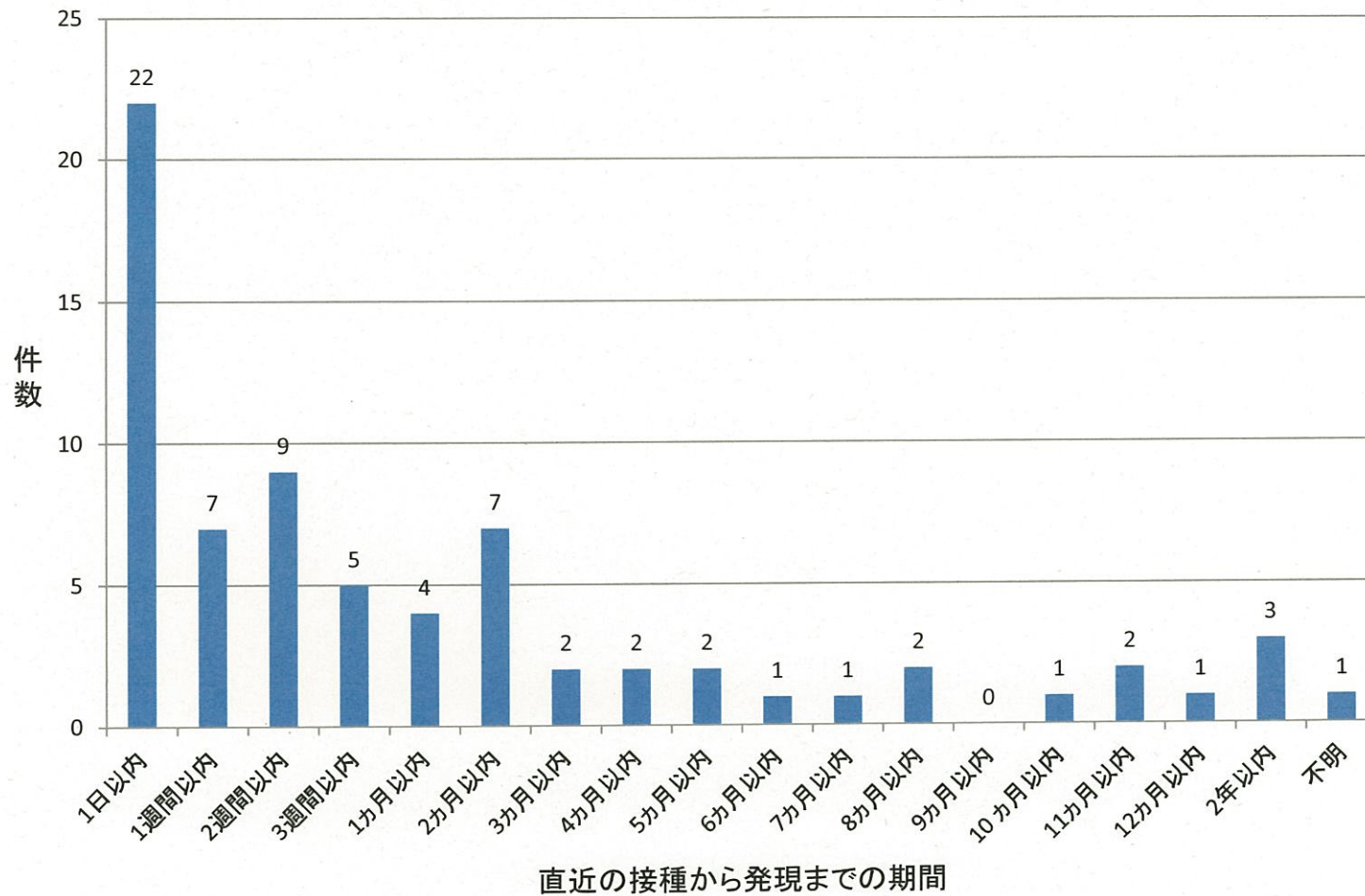
※1 発生率は100万接種あたりの発生数、※2 副反応報告制度は、予防接種との因果関係の有無に関わらず、接種後に健康状況の変化をきたした症例を収集したもの、※3 接種回数については、製造販売業者の出荷量からの推計、※4 データは平成25年10月28日開催の合同検討会時点から更新、※5 データは平成25年10月28日開催の合同検討会時点のもの

我が国の子宮頸がん予防 (HPV) ワクチン 接種後の重篤副反応報告における主症状で多いもの

		サーバリックス (件)	ガーダシル (件)	2剤合計 (件)	副反応割合 (10万接種対)
1	失神・意識レベルの低下	59	26	85	0.9
2	発熱	67	9	76	0.9
3	過敏症 (アレルギー性障害)	28	3	31	0.3
4	アナフィラキシー	16	5	21	0.2
5	四肢痛	15	5	20	0.2
6	筋力低下	13	4	17	0.2
7	注射による 四肢の運動低下	14	0	14	0.2
8	関節痛	10	4	14	0.2
9	CRPS	8	5	13	0.1
10	痙攣	7	5	12	0.1

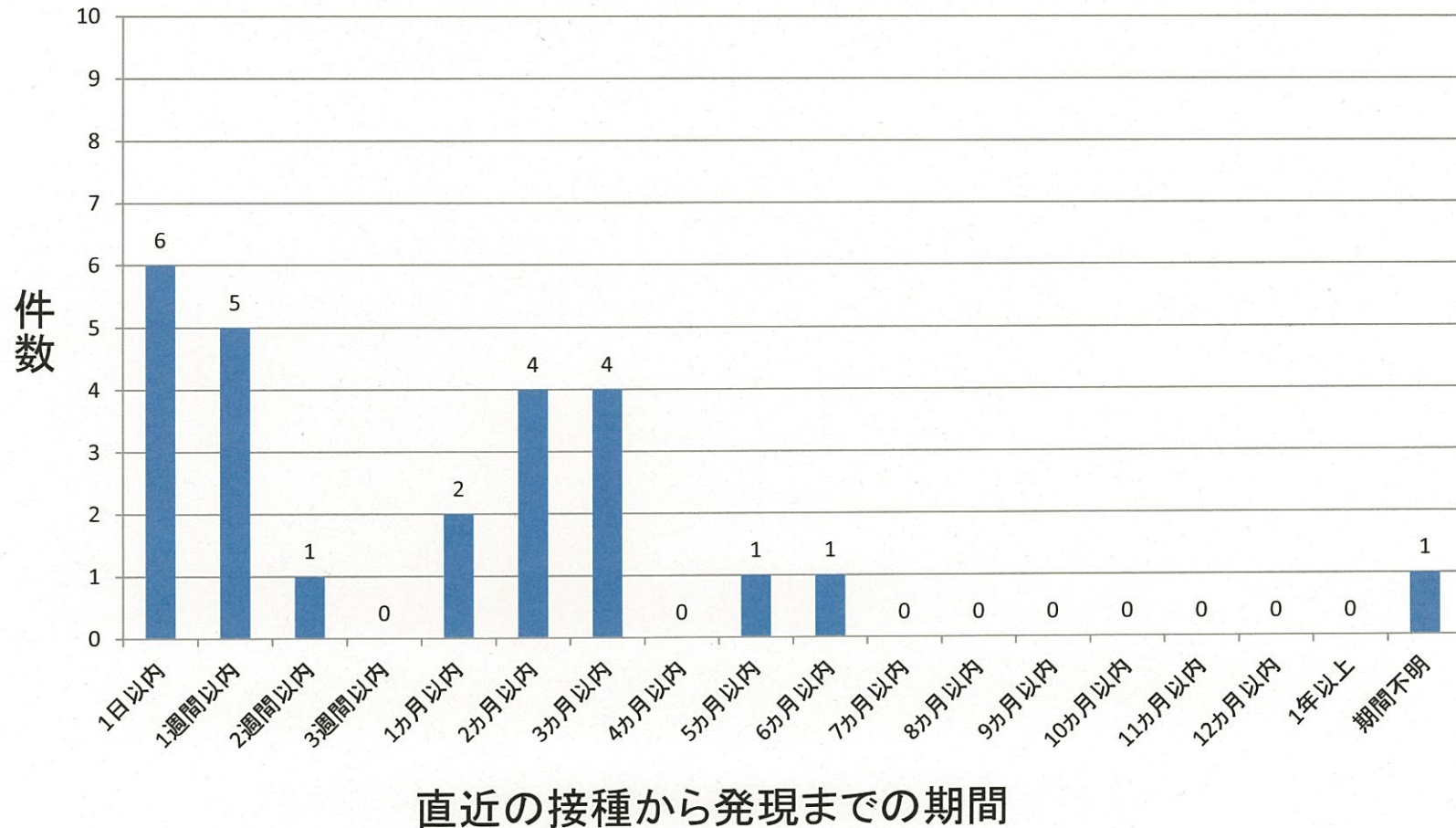
※期間:販売開始～平成25年9月30日 医療機関報告と企業報告の合計
 ※接種可能なべ人数: サーバリックス 7,041,146人、ガーダシル 1,867,044人
 ※報告医が重篤と判断した症例を集計

サーバリックス接種後の疼痛関連事象 — 直近の接種から発現までの期間 —



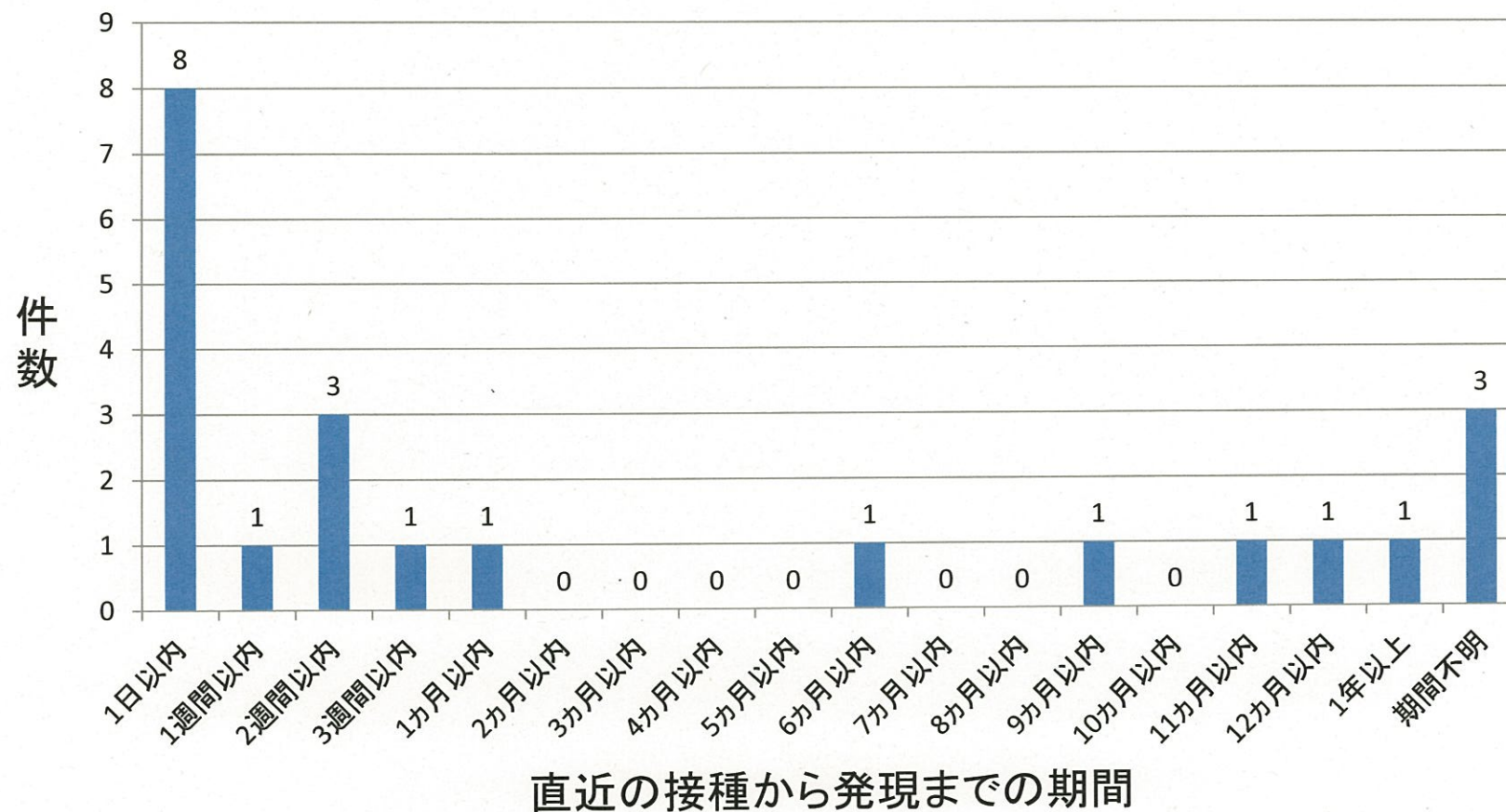
● 72症例中、22例(30%)が1日以内に症状が発現していた

ガーダシル接種後の疼痛関連事象 — 直近の接種から発現までの期間 —



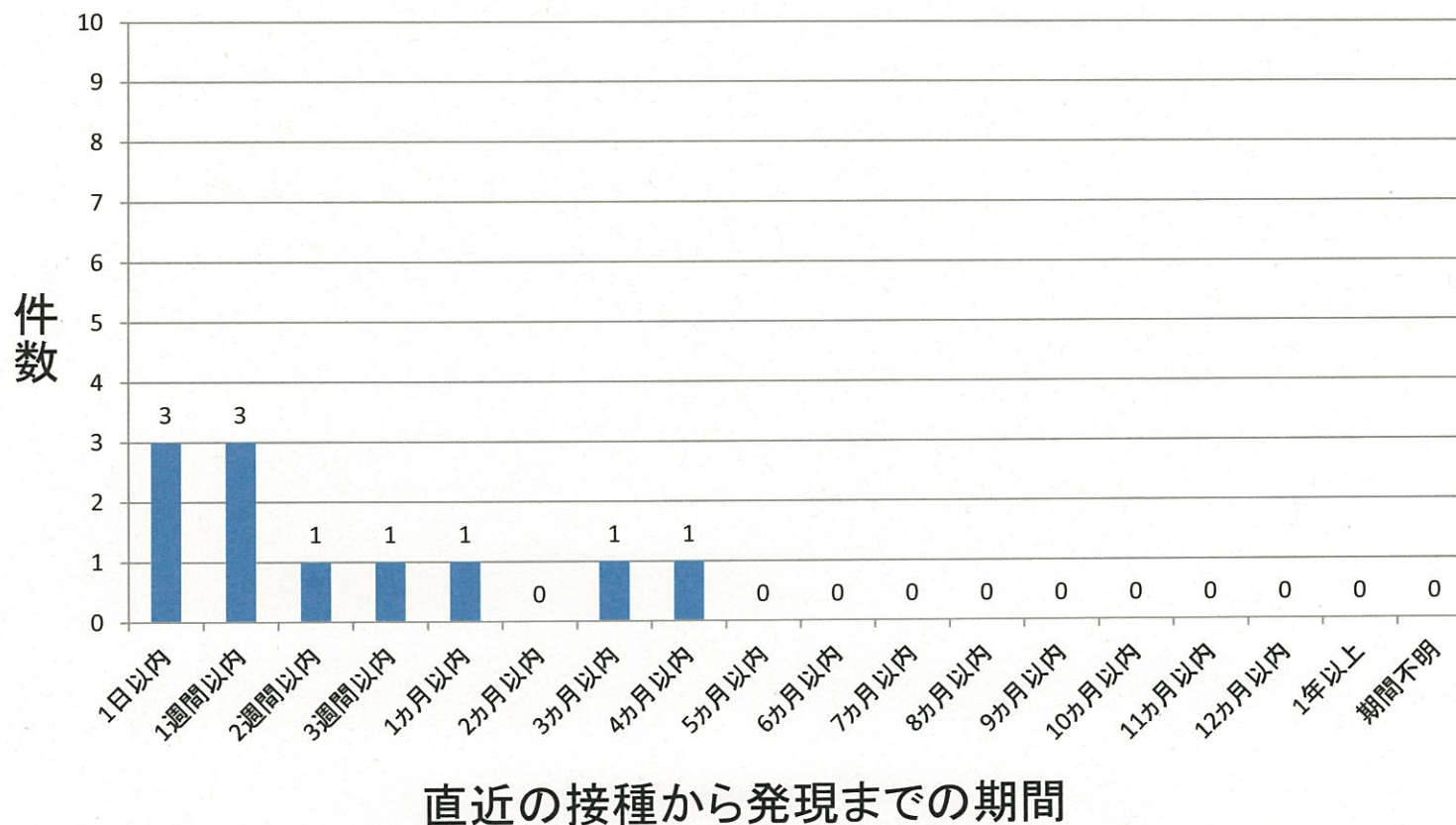
- 25症例中、6例が翌日まで、5例が2日～1週間以内に症状が発現していた

サーバリックス接種後の運動障害事象 — 直近の接種から発現までの期間 —



● 22症例中、1日以内:8例、1週間以内:1例で、約半数が1週間以内に症状が発現していた

ガーダシル接種後の運動障害事象 — 直近の接種から発現までの期間 —



- 11症例中、3例が翌日まで、3例が2日～1週間以内に症状が発現していた。なお、症状発現日の明確な情報が得られていなかった1例は、月半ばに接種し、同じ月に症状が発現したことは確認できているため、3週間以内を含めた

子宮頸がん予防ワクチン接種後、広範な疼痛又は運動障害を来したとして報告された症例の報告数及び頻度

販売開始以降平成25年9月30日報告分まで。

	医療機関報告 企業報告 ^{※1}	保護者報告 被害者連絡会報告 文部科学省調査報告 ^{※2}	合計
全て	130 (1.5/10万回接種)	111 (1.2/10万回接種)	241 (2.7/10万回接種)
発症時期不問 3ヶ月以上持続 ^{※3}	69 (0.8/10万回接種)	57 (0.6/10万回接種)	126 (1.4/10万回接種)
1ヶ月以内発症 3ヶ月以上持続 ^{※3}	44 (0.5/10万回接種)	33 (0.4/10万回接種)	77 (0.9/10万回接種)
翌日まで発症 3ヶ月以上持続 ^{※3}	18 (0.2/10万回接種)	9 (0.1/10万回接種)	27 (0.3/10万回接種)

※1 これら2つの報告は、医師による評価に基づいて報告されている。

※2 これら3つの報告は、医師による評価に基づいていない。医療機関報告、企業報告との重複症例は、可能な限り除いている。

※3 医療機関報告、企業報告については、関節リウマチ等の既知の疾患の診断がついているものは除いている。

2製剤の比較、海外文献① 研究概要、短期的な有害事象

- 米国で行われた研究である。
- 対象者は18歳から45歳の女性1106人である。
- 対象者はサーバリックス投与群とガーダシル投与群に無作為割り付けされ、接種後の有害事象を観察された。
- 観察者はブラインドされていた。(シングルブラインド)
- 接種後7日目までの有害事象は表に示す通りである。
- 有意差があったものについては背景色を灰色として示している。

接種後7日間における、局所の有害事象			
		発生頻度% (95% CI)	
		サーバリックス (n=524)	ガーダシル (n=524)
接種部位の痛み	全て	92.9 (90.4, 95.0)	71.6 (67.5, 75.4)
	日常生活に支障のあるもの	17.4 (14.2, 20.9)	3.4 (2.0, 5.4)
発赤	全て	44.3 (40.0, 48.6)	25.6 (21.9, 29.5)
	直径50mmを越えるもの	0.6 (0.1, 1.7)	0.0 (0.0, 0.7)
腫脹	全て	36.5 (32.3, 40.7)	21.8 (18.3, 25.5)
	直径50mmを越えるもの	1.0 (0.3, 2.2)	0.6 (0.1, 1.7)

接種後7日間における、全身性の有害事象			
		発生頻度% (95% CI)	
		サーバリックス (n=526)	ガーダシル (n=526)
関節痛	全て	21.7 (18.2, 25.4)	15.4 (12.48, 18.8)
	日常生活に支障のあるもの	2.5 (1.3, 4.2)	0.6 (0.1, 1.7)
倦怠感	全て	49.8 (45.5, 54.2)	39.8 (35.6, 44.1)
	日常生活に支障のあるもの	5.7 (3.9, 8.0)	2.3 (1.2, 4.0)
発熱	37.5度以上	14.4 (11.6, 17.7)	11.0 (8.5, 14.0)
	39度以上	0.4 (0.0, 1.4)	0.0 (0.0, 0.7)
胃腸症状	全て	32.7 (28.7, 36.9)	26.5 (22.7, 30.5)
	日常生活に支障のあるもの	1.9 (0.9, 3.5)	2.3 (1.2, 4.0)
頭痛	全て	47.5 (43.2, 51.9)	41.9 (37.6, 46.3)
	日常生活に支障のあるもの	3.6 (2.2, 5.6)	3.8 (2.3, 5.8)
筋肉痛	全て	27.6 (23.8, 31.6)	19.6 (16.3, 23.3)
	日常生活に支障のあるもの	1.9 (0.9, 3.5)	1.5 (0.7, 3.0)
発疹	全て	4.8 (3.1, 6.9)	3.4 (2.0, 5.4)
	日常生活に支障のあるもの	0.0 (0.0, 0.7)	0.2 (0.0, 1.1)
蕁麻疹	全て	4.9 (3.3, 7.2)	4.0 (2.5, 6.0)
	4カ所以上	0.2 (0.0, 1.1)	0.4 (0.0, 1.4)

Einstein et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus(HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years Human Vaccines 5:10, 705-719;Oct 2009, Einstein et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus(HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine Follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. Human Vaccines 7:12, 1343-1358;Dec 2011

2製剤における副反応報告の比較

商品名		サーバリックス	ガーダシル
副反応報告※ ¹ 頻度は10万接種あたり	全体	件数: 1910件 頻度: 27.1件	件数: 410件 頻度: 22.0件
	重篤※ ²	件数: 425件 頻度: 6.0件	件数: 128件 頻度: 6.9件
	痛み等※ ³	件数: 94件 頻度: 1.3件	件数: 36件 頻度: 1.9件
	発症時期不問 3ヶ月以上持続※ ⁴	件数: 50件 頻度: 0.7件	件数: 19件 頻度: 1.0件
	1ヶ月以内発症 3ヶ月以上持続※ ⁴	件数: 33件 頻度: 0.5件	件数: 11件 頻度: 0.6件
	翌日まで発症 3ヶ月以上持続※ ⁴ ※ ⁵	件数: 16件 頻度: 0.2件	件数: 2件 頻度: 0.1件

※1 販売開始～平成25年9月30日 医療機関報告と企業報告の合計

接種可能なべ人数 サーバリックス: 7,041,146人 ガーダシル: 1,867,044人





※2 医師が重篤と判断したもの

※3 広範な疼痛又は運動障害を来している症例

※4 関節リウマチ等の既知の疾患の診断がついているものは除いている。

※5 統計学的に検討したが、2製剤の報告品度に有意差は認められなかった。カイニ乗検定によるP値は0.3である。

子宮頸がん予防ワクチン接種後の重篤な副反応報告に関する4カ国比較 ＜10万接種当たりの副反応報告頻度＞

副反応				
全ての報告	26.1	53.9	103.6	22.3
重篤な報告	6.1	3.3	31.8	1.3
個別の副反応（例）	（重篤のみ）	（重篤のみ）	（重篤+軽症）	（重篤のみ）
局所反応	0.09	0.2	10.9	0.03
失神	0.6	0.4	8.4	0.3
過敏症反応	0.3	0.2	-	-
アナフィラキシー	0.2	0.03	1.1	0.04
ギラン・バレー症候群	0.1	0.1	0.08	-
横断性脊髄炎	0	0.04	-	-
静脈血栓症	0	0.2	-	-
複合性局所疼痛症候群（CRPS）	0.1	-	0.1	-
死亡	0.01	0.1	0.03	-
接種部位以外の広範な疼痛※1	1.1	0.1	0.6	0.1
合計ワクチン接種数	約890万	約2,300万	約600万	約770万

- ・ 国により、報告制度や「重篤」とされるものの取扱いが異なるため、一概には比較できない。
- ・ 米国の副反応報告制度（VAERS）では、ワクチン毎に規定される副反応名リストに列挙されている副反応名に、当該患者の呈する症状が合致する場合に報告される。「重篤」とされる副反応は、基準に基づき、報告者でなく当局が厳密に判断している。
- ・ 英国の副反応報告制度（Yellow Card）では、軽症例を含め幅広く集めており、「重篤」とされる副反応も、報告者がその主観によって自由に報告可能であるため、数字が膨らむ傾向にある（実際、英国の報告書では、重篤が3割見られることは、想定の内として）。
- ・ 韓国の副反応報告制度では、「重篤」か否かを報告者でなく当局が判断している。

※1 CRPSは再掲。対象期間については、日本は2013年9月末まで。米英は2013年3月末まで。韓国は2013年11月まで。

出典：・ 製造販売会社（GSK及びMSD）より提出された資料
 ・ 日本データ：2013年9月末時点
 ・ 米国データ：Slade et al. Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine. JAMA. 2009;302(7):750-757（2006年6月～2008年12月）
 ・ 英国データ：MHRA PUBLIC ASSESSMENT REPORT Cervarix HPV vaccine（2008年4月～2012年7月）
 ・ 韓国データ：韓国FDAより提供（2008年～2013年11月）

諸外国における子宮頸がん予防ワクチン接種後の 疼痛に関連する副反応報告数(CRPS含む)

国	サーバリックス, GSK			ガーダシル, MSD			総計
	CRPS	その他の疼痛	合計	CRPS	その他の疼痛	合計	
米国		1	1	7	13	20	21
英国	5	31	36		1	1	37
フランス			0	1	4	5	5
ドイツ		1	1	2	5	7	8
イタリア		8	8			0	8
スペイン		2	2			0	2
ポルトガル			0		1	1	1
ベルギー		1	1		1	1	2
オランダ		1	1			0	1
デンマーク		1	1			0	1
アイルランド			0	1		1	1
チェコ		2	2			0	2
オーストラリア		1	1	2	5	7	8
ベトナム		1	1			0	1
マレーシア		2	2			0	2
フィリピン		1	1			0	1
インド		1	1			0	1
ケニア		1	1			0	1
エクアドル		1	1			0	1
Total	5	56	61	13	30	43	104

C R P S : 複合性局所疼痛症候群

その他の疼痛::接種部位以外の疼痛

対象期間:2013年3月末まで

出典:製造販売会社(GSK及びMSD)より提出された資料より結核感染症課が集計

米国

- 米国では、2006年以降、約5700万本の子宮頸がん予防ワクチンが出荷されており、その多くはガーダシルである。(※1)
- CRPSやその他の非典型的な疼痛に関して、懸念すべき報告のパターンは示されていない。
- 上記は、子宮頸がん予防ワクチンの市販後調査でも確認されている。(※2)
- IOMの報告書で論じられている通り、一般的にCRPS、肩関節周囲炎及び失神は、子宮頸がん予防ワクチン以外のワクチンと同様に、ワクチンの薬剤ではなく、針を刺す行為そのものによって引き起こされている可能性がある。しかし、針を刺す行為そのものとCRPSの因果関係を述べるにはデータが不十分であった。(※3)

※米国疾病管理センター(CDC)及び食品医薬品局(FDA)への聴き取り結果

※1: http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/hpv_faqs.html

2: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/Index.html#articles>

3: <http://www.iom.edu/Reports/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality.aspx>

米国疾病管理センター（CDC）のホームページ上のQ&A

- 日本におけるHPVワクチン接種後副反応報告には、CRPSとして報告されている、長期間疼痛が持続した症例が存在する。
- 米国では、2013年8月時点で14例がCRPSとして報告され、10例はワクチン接種後に症状を発現していた。しかし、これらの症例には一定のパターンが認められないことから、CRPSはHPVワクチン接種後の一般的リスクとは考えられない。

出典：CDC; Frequently Asked Questions about HPV Vaccine Safety
(http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/hpv_faqs.html)

英国

- 英国における接種本数
サーバリックス:6,103,889本(2013年9月13日時点)
ガーダシル :750,173本(2013年9月13日時点)
- 慢性疲労症候群の症例が報告されているが、予防接種によるリスクの増加の根拠はないと判断された。
- 安全性について、サーバリックスとガーダシルの2剤で特記すべき差異はない。
- サーバリックスとCRPSの因果関係を証明するにはデータが不十分。
- CRPS以外の症状についても、特定の疾患や安全性への懸念は生じていない。
- いくつかのCRPSや局所疼痛/筋肉痛の症例は、接種直後(数分～数時間)に疼痛を訴えているという事実は、自己免疫的機序ではなく、注射針を刺す行為そのものによる身体的反応を示している。
- 8例のCRPSに関する副反応報告がある(5例;サーバリックス、1例:ガーダシル、2例:不明)。
- 日本で問題となっている「全身に広がる疼痛」が注射針を刺す行為そのものをきっかけとして起こる可能性は考えられるが、そのこととワクチンそのものの安全性は別問題である。
- 全く異なる製剤であるサーバリックスとガーダシルの両方で同じ問題が発生していることは不思議である。
- 英国でも、広範な、又は慢性の疼痛等を訴える副反応は報告されているが、発症時期・症状・経過等に統一性がなく、特定の疾患又は疾患群とは考えられないため、安全性への懸念(シグナル)が示されているものではない。

英国医薬品庁公的評価報告書

子宮頸がん予防ワクチン(サーバリックス): 英国における4年間の定期接種を通じた安全性に関する評価

〔複合性局所疼痛症候群(CRPS)〕

- 600万回以上の接種が行われた時点で、英国では6例のサーバリックス接種によるCRPS疑い例が報告されたが、実測値／期待値の比は、0.03又は0.16であり、自然発生率より大幅に低かった。多くの症例がHPVワクチン接種と時間的前後関係はあるが、CRPSは、子宮頸がん予防ワクチンの含有物により生じるというよりは、注射により針を刺すという行為そのものによって生じた可能性がある。また、報告されたCRPS症例は偶然発現した可能性もあり、サーバリックスとの因果関係を証明するには不十分である。

〔結論〕

- サーバリックスに関する副反応は、既に添付文書に記載されていたものか、ワクチンの含有物ではなく、注射により針を刺すという行為そのものによって生じたもの(心因性)か、ワクチンを接種した若年女子において一般的に起こる反応である。
- 以下の疾患は、サーバリックス接種との因果関係はない。
GBS、脳症、ベル麻痺、CRPS、慢性疲労症候群
- 英国における4年間の定期接種の総括としては、有効性と安全性では、明らかに有効性が優る。

世界保健機関(WHO) ワクチンの安全性に関する諮問委員会による 子宮頸がん予防ワクチンに関する声明 (平成25年6月13日)

- 現在までに、子宮頸がん予防ワクチンは世界中で幅広く使用されている。
- どの国からも、日本で生じているものと同様な安全性への懸念(シグナル)が生じていない。



子宮頸がん予防ワクチンの安全性に
疑問を呈する理由はほぼ見当たらない。

出典: GACVS Safety update on HPV Vaccines; Geneva, 13 June 2013

ガーダシル投与後の10代女性に対する ヨーロッパ(デンマーク・スウェーデン)における 自己免疫性/神経学的/静脈血栓塞栓性副反応に関する研究

〔概要〕

- デンマークとスウェーデンで2006年～2010年に実施
- 997,585人の10～17歳女性を対象とした
(ガーダシル接種者:296,826人、非接種者:700,759人)
- 53疾患を研究対象とし、その内、少なくとも5例以上報告のあった29疾患について分析

〔結果〕

- 29疾患のうち、ベーチェット病・レイノー症状・1型糖尿病の3疾患のみについてワクチンとの因果関係が示唆されたが、より詳細な調査の結果、因果関係はないと考えられた。
- ガーダシル接種は神経学的障害を増加させない。
(神経学的障害:ベル麻痺、てんかん、ナルコレプシー、視神経炎、四肢麻痺)
- ガーダシルと自己免疫性/神経学的/静脈血栓塞栓性副反応の因果関係を示すエビデンスはない。

出典: Arnheim-Dahlstrom, Lisen et al. 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; 347

子宮頸がん

子宮頸がん予防（HPV）ワクチンについて

【子宮頸がんについて】

- 子宮の細い部分（子宮頸部）の上皮（粘膜）から発生するがん※1。
- ほとんどの子宮頸がんはヒトパピローマウイルス（HPV）が原因でおこる※1。
- HPVに感染しても多くの場合は自然に排出される。3年間に渡る調査※2で、HPVのDNAが検出された者のうち、約90%は2年以内に未検出に。
- 若い女性の軽度異形成の90%は3年以内に消失※3。
- 子宮頸がん全体の50～70%が16型、18型のHPVが原因と言われている※1。
- 子宮頸がんの年間罹患数 9,794人（2008年）、年間死亡数 2,737人（2011年）※4

【子宮頸がん予防ワクチンについて】

- 子宮頸がん予防ワクチンには、子宮頸がんの原因であるHPVの持続感染、前がん病変を予防する効果があり※5、これにより子宮頸がんの予防が期待される。
- 日本人の子宮頸がんの50～70%の原因を占めると言われているHPV16型、18型を対象としたワクチン※1。
- すでに感染しているウイルスを排除する効果はないことから、性活動が活発になる前の年代で接種することが有効※6。
- 世界保健機関（WHO）においてもそのような評価の結果、接種が推奨されている。
- 米国、英国、ドイツ、フランス、イタリア、カナダ等の先進各国において公的接種として導入済み。

出典：

※1: ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンに関するファクトシート（平成22年7月7日版）国立感染症研究所 ガーダシルについては子宮頸がんのハイリスクとはされていない、HPV6型、11型も対象としている。

※2: Ho et. Al.; Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women; N Engl J Med 1998; 338: 423-8

※3: Moscicki AB, et al; Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women; the lancet vol. 364 Nov. 6 12; 1687-83

※4: 国立がん研究センターがん対策情報センター

※5: 添付文書

※6: ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン作業チーム報告書 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会 ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン作業チーム

子宮頸がん予防（HPV）ワクチンの有効性について

子宮頸がん予防ワクチン導入のインパクト

- 海外の疫学調査では、子宮頸がん予防ワクチン導入により、導入前後で、HPV感染症の頻度が実際に減少したとする報告※¹がある。
- 海外における、数理モデルによる推計※²では、子宮頸がん予防ワクチンの導入により、子宮頸がんによる罹患、子宮頸がんによる死亡を、ともに70%-80%程度減少させるとされている。

我が国における、子宮頸がん予防ワクチン導入による効果の推計※³

- 子宮頸がん予防ワクチン投与により、累積子宮頸がん罹患率を約1%から約0.5%程度に下げることができる。
- 子宮頸がん予防ワクチンの国内での販売開始以降、予防接種により回避することができた子宮頸がん罹患患者数は13,000人-20,000人、死者数は3,600人-5,600人と推計される。

※1: Lauri E. Markowitz, Susan Hariri, et al; Reduction in Human Papillomavirus (HPV) Prevalence Among Young Women Following HPV Vaccine Introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010; J Infect Dis. 2013 Aug 1;208(3):385-93.

※2: Donna Debickia, Nicole Ferko, et al; Comparison of detailed and succinct cohort modelling approaches in a multi-regional evaluation of cervical cancer vaccination; Vaccine 26S (2008) F16–F28

※3: 厚生労働省健康局結核感染症課推計 参考文献は下記

- ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンに関するファクトシート（平成22年7月7日版）国立感染症研究所
- Donna Debickia, Nicole Ferko, et al; Comparison of detailed and succinct cohort modelling approaches in a multi-regional evaluation of cervical cancer vaccination; Vaccine 26S (2008) F16–F28
- 国立がん研究センターがん対策情報センター
- がんの統計¹²