

## 調査結果報告書

平成 25 年 12 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

### I. 品目の概要

[一般名] 別添 1 のとおり

[販売名] 別添 1 のとおり

[承認取得者] 別添 1 のとおり

[効能・効果] 別添 1 のとおり

[用量・用法] 別添 1 のとおり

[調査担当部] 安全第二部

### II. 今回の調査の経緯

ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（以下、「HPV ワクチン」）は、HPV の L1 たん白質からなるウイルス様粒子 (VLP) を精製した非感染性の組換えワクチンであり、国内では、サーバリックス（組換え沈降 2 価 HPV ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来））とガーダシル（組換え沈降 4 価 HPV ワクチン（酵母由来））の 2 製剤が承認されている。

サーバリックスは、有効成分として、バキュロウイルス発現系で製造された HPV-16 型及び 18 型の組換え L1 たん白質からなる VLP を含有し、AS04 アジュバント複合体（水酸化アルミニウム（アルミニウムとして 500 $\mu$ g）及び 3-脱アシル化 4'-モノホスホリルリピッド A（MPL）からなる）が添加された製剤である。ガーダシルは、有効成分として、酵母で発現させた HPV-6、11、16 及び 18 型の組換え L1 たん白質からなる VLP を含有し、アジュバントとしてアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（アルミニウムとして 225 $\mu$ g）が添加された製剤である。

各製剤の効能・効果、及び用法・用量は別添 1 のとおりである。国内においては、サーバリックスは 2009 年 10 月に承認され、推定接種者数は 261 万人（出荷数：約 700 万接種分）、ガーダシルは 2011 年 7 月に承認され、推定接種者数は約 76 万人（出荷数：約 180 万接種分）である（2013 年 6 月 30 日時点）。また、いずれの製剤も、世界 100 以上の国又は地域で承認されており、海外での推定接種者数は、サーバリックスは欧州で約 534 万人（出荷数：約 1600 万接種分）、米国で約 19 万人（出荷数：約 57 万接種分）（いずれも 2013 年 9 月 30 日時点）、ガーダシルは欧州で約 960 万人（出荷数：約 2900 万接種分）、米国で約 2000 万人（出荷数：約 6100 万接種分）である（いずれも 2013 年 6 月 30 日時点）。

2013 年 2 月、HPV ワクチン接種後に、複合性局所疼痛症候群（Complex Regional Pain Syndrome：以下、CRPS）が発症したとする国内副反応報告が集積した状況を踏まえ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は安全対策の必要性等について検討を開始

した。また、厚生労働省医薬食品局安全対策課及び健康局結核感染症課は機構に対して、「医薬品等の安全性に係る調査依頼について」（平成 25 年 5 月 10 日付健発 0510 第 1 号、薬食安発 0510 第 1 号）にて、HPV ワクチンに係る安全性に関する調査を依頼し、機構は、当該依頼を受けて、副反応報告等の情報の整理・評価、国内外の公表論文の文献調査等を行い、添付文書の使用上の注意への追記等の安全対策の必要性を調査することとした。

なお、機構は調査において専門協議を実施しており、専門協議の専門委員は本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達（代）号）の規定により、指名した。

### III. 機構における調査の概略

#### 1. 副反応報告について

##### (1) 副反応報告の臨床的評価に関する検討の経緯

HPV ワクチン接種後に、CRPS を発症したとする国内副反応報告が、2013 年 4 月 30 日時点で 5 例集積し（サーバリックス 2 例、ガーダシル 3 例）、これらの症例では、接種直後より広範囲に広がる疼痛、しびれ、筋力低下、関節可動域制限等の多様な症状が認められた。機構は、CRPS として報告された副反応報告に加えて、広範囲にわたって疼痛が認められた国内副反応報告についても評価を開始した。

機構は、まず、CRPS として、製造販売業者から機構に報告された国内症例 5 例（2013 年 4 月 30 日までに報告されたサーバリックス 2 例、ガーダシル 3 例）及び、広範囲にわたる疼痛の国内症例 34 例（2013 年 3 月 31 日までに報告されたサーバリックス 32 例、ガーダシル 2 例）の各症例について、検討を行った。

なお、検討対象の選択にあたっては、CRPS のような広範囲にわたる疼痛を広く検討対象とするために、副反応報告のうち、報告事象名が MedDRA の器官別大分類（System Organ Class: SOC）の「筋骨格系および結合組織障害」に属するもの又は PT に「痛」が含まれるもの（例：複合性局所疼痛症候群など）を疼痛関連の副反応報告として抽出し、①失神、アナフィラキシーに伴うもの、②軽度の局所疼痛、③原因となる疾患が特定されているもの、④発熱に伴って認められた頭痛又は筋肉痛であり、かつ、数日で回復したもの、⑤痙攣、不整脈等が主訴であり、疼痛を伴わないもの、⑥疼痛が接種側上肢に限定されるもの、⑦頭痛、腹痛等が主訴であり、筋骨格系の疼痛が認められないものを除いた。ただし、関節リウマチ等で、筋骨格系に関する疼痛が主訴の症例については、「③原因となる疾患が特定されているもの」に該当するとはせずに、考えられる病態について改めて検討することを目的として、検討対象に含めることとした。

各症例について専門協議で検討した結果、症例によって臨床経過が異なり、複数の発生機序の可能性が考えられた。一方で、ワクチンとの関連性も含めて発生機序は明らかではないが、接種後短時間で症状が発現している症例もあり、接種に関連して神経学的・免疫学的疾患が起きている可能性を否定できないことから、接種後に、注射部位に限局しない持続する

疼痛や、しびれ、脱力等が発現する場合があること、これらの症状が起きた場合には、鑑別診断を含めた診療が可能な施設を受診する必要があることについて情報提供する必要があると判断した。以上を踏まえて、機構は添付文書改訂が必要と判断し、添付文書改訂内容についても専門協議において了承され、2013年6月14日に、添付文書の使用上の注意に以下の内容が追記された（下線部追加）。

改訂前	改訂後
2. 重要な基本的注意 略	2. 重要な基本的注意 略  <u>発生機序は不明であるが、ワクチン接種後に、注射部位に限局しない激しい疼痛（筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み等）、しびれ、脱力等があらわれ、長期間症状が持続する例が報告されているため、異常が認められた場合には、神経学的・免疫学的な鑑別診断を含めた適切な診療が可能な医療機関を受診させるなどの対応を行うこと。</u>

上記の議論と並行し、厚生労働省において、2013年5月16日に「平成25年度第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、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）」（以下、合同会議と記載）が開催された。本合同会議においては、CRPSと報告された5例（機構注：上述の5例に該当する）の情報や、「全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会」より提供された情報が提示され、今後の更なる詳細情報の検討等が必要とされた。

また、2013年6月14日に開催された第2回合同会議において、上記症例に加え、2013年5月17日までに機構に報告された国内の広範囲な疼痛を生じている38例が提示され、以下が決定された（平成25年6月14日付健発0614第1号、平成25年7月1日事務連絡より抜粋、一部改変）

- ・ ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛が特異的にみられたことから、同副反応の発生頻度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こと。
- ・ 今後、早急に調査すべきとされた副反応症例について、可能な限り調査を実施した時点で、速やかに専門家による評価を行い、積極的な勧奨の再開の是非を含めて改めて判断する予定であること。
- ・ 38例については、詳細な調査が必要であること。

これを受け、当該症例についての診療録の写し等の関係資料の収集が行われた。

機構は、平成 25 年度第 2 回合同会議において詳細な調査が必要とされた 38 例に加え、製造販売業者が実施した転帰調査結果及び平成 25 年 7 月 1 日事務連絡によって収集された診療録等の関係資料も含め、2013 年 6 月 30 日時点のデータを用いて、更なる評価を行い、専門協議で議論を行った。

以上の専門協議において実施した臨床的評価の詳細、専門協議での議論内容等について、「(3) 機構における副反応報告の評価結果について」の項で記載する。

## (2) 副反応報告の集積状況について

2013 年 6 月 30 日までに CRPS として報告された国内副反応報告は 8 例（サーバリックス 4 例、ガーダシル 4 例）であり、疼痛が広範囲にわたる症例は 48 例（サーバリックス 40 例、ガーダシル 8 例）であった。

国内における推定接種者数から算出した CRPS の報告割合は、サーバリックス 0.15 例 /10 万人、ガーダシル 0.53 例/10 万人であり、広範囲にわたる疼痛の例はサーバリックス 1.53 例 /10 万人、ガーダシル 1.1 例/10 万人であった。なお、機構は、製造販売業者に国内における年別の推定接種者数を尋ねたところ、サーバリックスでは、2009 年 12 月販売開始以降、2009 年度は約 14 万人、2010 年度は約 53 万人、2011 年度は約 153 万人、2012 年度は約 21 万人、2013 年度（6 月 30 日時点）は約 8 万人であった。ガーダシルでは、2011 年 8 月販売開始以降、2011 年度は約 32 万人、2012 年度は約 39 万人、2013 年度（6 月 30 日時点）は約 5 万人であった。

また、製造販売業者から提出された資料によると、国際的な製造販売開始（サーバリックス：2007 年 5 月、ガーダシル：2006 年 6 月）以降、海外における CRPS の副反応報告は、サーバリックス 5 例、ガーダシル 15 例<sup>1</sup>、広範囲にわたる疼痛の例はサーバリックス 57 例、ガーダシル 31<sup>2</sup>例であった（2013 年 3 月 31 日時点。なお広範囲にわたる疼痛症例の抽出は製造販売業者の基準による）。海外における推定接種者数から算出した CRPS の報告割合は、サーバリックス 0.047 例 /10 万人、ガーダシル 0.037 例/10 万人、広範囲にわたる疼痛の例はサーバリックス 0.54 例/10 万人、ガーダシル 0.077 例/10 万人であった。

なお、機構は、欧米での HPV ワクチン接種状況について尋ねたところ、製造販売業者は以下の旨の回答を行った。

サーバリックスの2013年9月30日時点における欧州（29ヶ国）の推定接種者数は約534万人、米国における推定接種者数は約19万人であった。一方、ガーダシルの2013年6月30日時点における欧州における推定接種者数は約962万人、米国における推定接種者数は約

<sup>1</sup> 2013 年 8 月時点において、追加調査により、15 例中 2 組が同一症例と判明したため、海外における 2013 年 3 月 31 日までに集積したガーダシル接種後の CRPS 症例は 13 例であった。

<sup>2</sup> 脚注 1 と同様の理由にて、追跡調査の結果、海外における 2013 年 3 月 31 日までに集積したガーダシル接種後の CRPS 症例は 30 例であった。

2043万人であった。なお、HPVワクチンの接種率については、米国疾病管理予防センター（CDC）の発表によると、13から17歳の女性への接種率は2012年では33.4%（3回接種まで完了した場合）とのデータが得られている（MMWR 2013; 62（29）：591-595）。欧州における接種率は、欧州疾病予防管理センター（ECDC）の報告書（2012年）によると、以下のデータが得られている（European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012）。

国名	定期接種対象年齢	接種率（3回接種）
デンマーク	12	79%
フランス	14	24%
イタリア	12	65%
ルクセンブルク	12	17%
オランダ	12～13	58%
ノルウェー	12～13	63%
ポルトガル	13	84%
スロバニア	11～12	55%
スペイン	11～14	64%
イギリス	12～13	80%

### （3）機構における副反応報告の評価結果について

#### 1) 添付文書改訂に至るまでの評価について

##### ① CRPS として報告された症例についての臨床的評価

CRPS とは、骨折等の外傷や神経損傷後に疼痛が遷延する症候群である。CRPS では多彩な症状・徴候が出現し、自律神経症状・徴候（異常発汗等）、感覚神経症状・徴候（痛覚過敏等）、運動神経症状・徴候（不随意的筋肉の収縮等）がある。疼痛は、原因となった有害事象とは不釣り合いに持続する強い疼痛であり、痛覚過敏が特徴であるとされる（MB Orthop. 2012; 25（10）：1-11）。CRPS の発生頻度としては、オランダにおける報告では10万人・年あたり26.2人、米国の報告で10万人・年あたり5.46人との報告がある（Pain. 2007; 129: 12-20、Pain. 2003; 103: 199-207）。

CRPS は、これまでには、銃創による神経負傷に遷延する疼痛に対してカウザルギーという名称がつけられたことに始まり、反射性交感神経性萎縮症（Reflex Sympathetic Dystrophy: RSD）と一般的に呼ばれていたが、各臨床領域によって呼称と定義が異なっていた。この経緯から、1994年に国際疼痛学会（IASP）がCRPSという呼称に統一し、診断基準が発表された。IASPの診断基準では、神経損傷がなく疼痛と自律神経の障害と関連していると考えられる症状を示す患者をtype 1、明らかに神経損傷を認める患者をtype 2と分類し、判定指標を提案している。しかし、このIASPの診断基準では、皮膚の萎縮性変化、関節可動域制限、運動機能低下、交感神経依存性疼痛をCRPS関連項目としながらも判定基準には含まれていないため、感度は高いが、特異度が低いという問題点が指摘されていた。国内では、2005年にCRPSの疾患概念を確立することを目的として厚生労働省CRPS研究班が組織され、国内におけるCRPS判定指標が公表されている（厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業 複雑性局所疼痛症候群（CRPS）の診断基準作成と治療法に関する研究 平

成 19 年度総括報告書)。本邦の CRPS 判定指標では、IASP 診断基準とは異なり神経損傷の有無による区別はなされておらず、米国で実施されている同様の研究においても神経損傷の有無による区別は設けられていない (Anesthesia 21 Century. 2008; 10: 1935-1940)。

国内における CRPS 患者では萎縮性変化 (皮膚、毛、爪)、関節可動域制限、発汗異常、浮腫が特徴的であり、皮膚温変化や色調変化は特徴的でないとしている一方で、米国では皮膚温変化や色調変化が特徴的な所見の一つとされる等、CRPS の症状・徴候の組み合わせは非常に多彩であるとされている。また、国際的に統一された診断基準が存在しないことから、CRPS と診断される患者集団が異なる場合があるとの報告もある (Eur J Pain. 2007; 11: 895-902)。

CRPS の病態は不明であり、診断基準は臨床的な症状・徴候から構成されている。診断の際には、症状・徴候を説明できる他の疾患について鑑別診断・除外診断を行う必要があるとされ (MB Orthop. 2012; 25 (10) : 1-11)、また、薬物療法として確立された治療方法はないものの、早期の理学療法は筋萎縮、拘縮を予防するために有用であり、早期診断、早期治療開始により、良好な経過を得ることが可能となるため、精神心理面の問題も含めて、広範囲にわたる専門家によるアプローチが必要とされている (Eur J Neurology. 2010; 17 (5) : 649-660、MB Orthop. 2012; 25 (10) : 1-11)。

機構は、CRPS として、製造販売業者から機構に報告された国内症例 5 例 (2013 年 4 月 30 日までに報告されたサーバリックス 2 例、ガーダシル 3 例) 及び海外報告 19 例 (2013 年 3 月 31 日までに報告されたサーバリックス 5 例、ガーダシル 14 例) について、個々の症例ごとに、CRPS と診断されるかについて、専門委員に意見を求め、専門協議で以下の議論を行った。

- ・ 国内症例のうち、1 例は、接種手技により、薬液が肩峰下滑液包に混入した影響がある。ワクチンを正確に筋肉内に注射することは重要であるが、今般検討している事象を論じる上では、対象外と考える。
- ・ 今回国内で報告された 5 例については、全般に、HPV ワクチン接種から症状発現までの時間が短すぎる点や、症状が両側に出現している点が、典型的な CRPS には合致しない。ただし、そのうち 1 例については、CRPS の判定指標を満たす時期もあるが、経過中に出現した症状の一部 (不随意運動、計算力低下等) は CRPS とは合致せず、二次的に生じた可能性がある。
- ・ 副反応報告の限界として、接種部位が明示されていない例等は、データが不足しており判断できない。また、例えば、症状の発現時期や回復時期、診断根拠、画像所見等、診断に必要な情報が不足しているため、各症例の考察に関する更なる議論は困難ではないか。特に重症例はカルテの参照が必要ではないか。
- ・ 海外症例の多くは経過に関する情報が不足していること、国内外で統一された診断基準は存在しないことより、診断の妥当性は評価困難である。
- ・ 病態の検討において、CRPS には判定指標を満たす種々の疾患が含まれることがあるた

め、原因となる病態を広く検討する必要がある。

次に、CRPS とは考えられない場合に、どのような病態が考えられるかについて、専門委員に意見を求め、以下の意見が出された。

- ・ 疼痛を来す機序としては、注射針が皮神経の損傷を起こし、慢性疼痛や CRPS を引き起こす原因となる場合と、接種されたワクチンによる生体反応に伴う場合とが考えられるのではないかと。
- ・ 精神医学的な要因の関与については、HPV ワクチンの主な接種対象が、思春期の女性ということから、身体表現性障害の関与は考えられ、ワクチン接種後の反応が強く出たことから不安が亢進し、痛みへの過敏が出現することはありえる。しかし、全てのケースにおいて、ワクチン接種と無関係に生じたと思われる精神障害は少なくとも得られている情報からは見いだされない。また、精神障害が関与したとしても、自分や家族の不安に伴い二次性に出現した印象がある。いずれにしても、積極的に精神障害の存在を優先的に考えるべき症例は認められない。
- ・ CRPS 以外に考えられうる病態については、自律神経障害を伴う神経因性疼痛、自己免疫性の機序である腕神経叢炎（神経痛性筋萎縮症）や関節炎等、異なる疾患の可能性もある。

以上より、機構は、今回 CRPS として報告された症例は、典型的な CRPS の経過に合致しない可能性が高いと判断し、CRPS という副反応名（病名）に限定することなく病態を検討する必要があると判断した。

なお、機構における専門協議での議論と並行し、2013 年 5 月 16 日に厚生労働省にて開催された、平成 25 年度第 1 回合同会議においても、国内 CRPS 症例 5 例に関する議論が行われた結果、専門協議の結果と同様の結論であった。

## ② 接種後に広範囲の疼痛を来した症例の臨床的評価

広範囲にわたる疼痛を来した国内症例 34 例（2013 年 3 月 31 日までに報告されたサーバリックス 32 例、ガーダシル 2 例）についても、専門協議で議論を行った。

その結果、CRPS 症例 5 例についての議論と同様、①疼痛以外に四肢のしびれや冷感、脱力等の他の症状も起きており、多彩な症状である、②単一の疾患が起きているとはいえず、病態も特定できない、③症状・徴候から考えうる疾患として、自律神経障害を伴う神経因性疼痛、筋炎、筋膜炎、自己免疫性の疾患としての腕神経叢炎（神経痛性筋萎縮症）・血管炎・関節炎等があり、適切な鑑別診断が求められるとされた。また、診断に必須となる情報が不足しており更なる議論は困難との意見に加えて、神経内科等の専門医による適切な検査がなされた情報に基づいた分析が必要との意見が出された。また、診断も重要であるが、症状の長期化を防ぐことが重要であり、痛みの慢性化を防ぐためには痛みの専門医に早期から

紹介することが必要ではないかとの意見も出された。

### ③ 添付文書改訂について

機構は、専門協議における症例評価の議論を踏まえた結果、HPV ワクチン接種後の注射部位に限局しない、広範囲にわたる疼痛例においては、各症例で臨床経過が異なり、様々な病態が考えられる一方で、現時点で得られている情報では、十分な検討ができるだけの詳細な情報がないことから、現時点においては、起きている疾患や病態を特定して注意喚起することはできないと判断した。しかし、接種後に、①注射部位に限局しない持続する疼痛が起きることがあること、②このような症状が起きた場合には、適切な鑑別診断を含めた診療が可能な施設を受診する必要があることについては、添付文書において情報提供する必要があると判断した。

専門協議において、機構の添付文書改訂に関する上記判断は支持された。また、具体的な注意喚起内容について、以下の意見が出された。

- ・ 診療する医師に認識してもらうために、発現した症状を具体的に情報提供すべきである。
- ・ 神経学的疾患や免疫学的疾患が起こっている可能性があるが、鑑別診断に必要な検査は、MRI 等の画像検査や、電気生理学的検査、免疫学的検査、神経学的検査等多岐にわたるため、適時適切な検査の選択・実施は、専門家でない限り困難である。
- ・ 診療科は神経内科、膠原病科、小児神経科等が考えられるが、添付文書上で特定の科を指定することは困難であり、どのような視点での診療が必要かを情報提供すべきである。
- ・ 適切な医療機関を患者が受診できるように促すことが重要である。

機構は、議論を総合した結果、添付文書を以下のとおり改訂することが妥当であると判断し、この機構の判断は専門委員より支持された（変更部分のみ抜粋、2013 年 6 月 14 日改訂。なお、改訂時点の添付文書においては、「その他の副反応」の項において、四肢痛、筋痛、関節痛等が記載されている）。

#### 【重要な基本的注意】（下線部追加）

発生機序は不明であるが、ワクチン接種後に、注射部位に限局しない激しい疼痛（筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み等）、しびれ、脱力等があらわれ、長期間症状が持続する例が報告されているため、異常が認められた場合には、神経学的・免疫学的な鑑別診断を含めた適切な診療が可能な医療機関を受診させるなどの対応を行うこと。

さらに、機構は、添付文書改訂後も、「ワクチン接種後に、注射部位に限局しない激しい



疼痛（筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み等）、しびれ、脱力等があらわれ、長期間症状が持続する例」に関しては、詳細な情報を前向き調査で収集し、その結果得られた情報に基づいて検討を行った上で、更なる添付文書改訂も含めた対応を取っていく必要があると考えた。

専門協議において、前向き調査を実施して、発生状況を把握することには意義があると考えられたが、以下の意見が出された。

- ・ 診断を行うためには、抗ガングリオシド抗体、末梢神経の F 波出現率、MRI 等の検査結果を評価する必要があるが、例えば、抗ガングリオシド抗体は検査実施施設が限定されていること、画像検査においては撮影条件の設定が専門家でないと困難であること、保険診療上の制限がある等の実行上の問題があり、一般の医療機関が行うことは困難である。
- ・ 製造販売業者が主体となって広範囲の症例の調査を実施しても、専門家でない医師が評価した情報が多く集まるだけで、有益な情報とならないと考える。
- ・ 頻度をとらえるという視点と、病態解明の視点とをわけて、調査を実施すべきである。
- ・ 原因究明よりも、まずは、学会等で、疼痛やしびれに関して専門的な評価ができる医療機関を情報提供し、当該医療機関を患者が受診できるような体制をとることが優先的な事項ではないか。

## 2) 添付文書改訂後に行った評価について

過去に報告された症例のうち、転帰が未回復又は不明と報告されたままの症例の経過を再確認するため、製造販売業者が 2013 年 6 月 7 日時点で転帰調査を実施した。機構は、転帰調査により更新された情報も踏まえて検討を継続した。さらに、厚生労働省にて 2013 年 6 月 14 日に開催された第 2 回合同会議において、疼痛が広範囲にわたる 38 例（機構注：2013 年 5 月 17 日時点）についての診療録の収集と、その検討が指示されたため、機構は、厚生労働省によって収集された診療録についても確認することとした。

なお、副反応報告以外の調査（文献調査等）については、別途記載する（「3. 公表文献等の調査結果について」の項参照）。

### ① 製造販売業者より報告された副反応報告について

機構は、2013 年 6 月 30 日時点で、医療機関又は製造販売業者から機構に、CRPS として報告された国内症例 8 例及び、疼痛が広範囲にわたる国内症例 48 例の合計 56 例について検討を行った。各症例報告における臨床経過を確認した結果について、概略を以下に示す。なお、更新した経過情報を以て症例を確認した結果、疼痛を来した症例は 56 例中 52 例であった。52 例のうち、ワクチン以外に、疼痛の原因と考えられる客観的な診断基準を有する疾患が診断されていた症例は、10 例であった（若年性特発性関節炎 6 例、薬液が肩峰下滑液包に混入した左肩関節周囲炎 1 例、右胸鎖関節炎 1 例、乾癬性関節炎 1 例、慢性再発性

多発性骨髄炎 1 例)。

- 疼痛症状発症までの期間について

HPV ワクチン接種後、疼痛症状が初めて認められた時期は以下のとおりであった。

	接種当日	1 日～ 1 週間後	8 日～ 2 週間後	15 日後～ 3 週間後	22 日後～ 1 ヶ月未満	1 ヶ月～ 2 ヶ月後	不明
サーバリックス	14	9	5	1	1	1	9
ガーダシル	4	5	1	0	0	1	1
合計	18	14	6	1	1	2	10

- 疼痛症状の転帰及び経過について

疼痛症状の転帰を以下に示す。

	回復	軽快	未回復	不明
サーバリックス	12	5	15	8
ガーダシル	4	0	5	3
合計	16	5	20	11

なお、疼痛症状の転帰が回復又は軽快に至った 21 例のうち、疼痛症状の持続期間が判明した症例は 11 例であった。回復又は軽快に至るまでの期間が 1 週間以内であった症例が 3 例、2 週間以内が 2 例、1 ヶ月以内が 2 例、2 ヶ月以内、3 ヶ月以内、4 ヶ月以内、1 年以内の症例がそれぞれ 1 例ずつであり、持続期間の中央値は 23 日間（2 日から 365 日）であった。

- 疼痛以外の症状について

集積症例 56 例のうち、疼痛以外の症状が認められた症例は 50 例であった。疼痛以外の症状の内訳は以下のとおりである。

	運動 障害	感覚 障害	消化器 症状	自律神経 症状	炎症 症状	皮膚 症状	精神 症状	その他
サーバリックス	23	12	7	1	22	12	3	18
ガーダシル	7	6	2	0	2	0	1	5
合計	30	18	9	1	24	12	4	23

- 症状発現と接種回数に関連について

初発症状が認められた際の直近の接種回数を以下に示す。

	1 回目	2 回目	3 回目	不明
サーバリックス	7	16	16	5
ガーダシル	5	5	0	2
合計	12	21	16	7

- 全ての症状の転帰について

症例で認められた事象全ての転帰は以下のとおりであった。

	回復	軽快	未回復	不明
サーバリックス	15	5	12	12
ガーダシル	3	1	4	4
合計	18	6	16	16

## ② 診療録が得られた 39 例についての臨床的評価

2013 年 6 月 30 日時点で、医療機関又は製造販売業者から機構に CRPS として報告された国内症例 8 例及び疼痛が広範囲にわたる国内症例 48 例の合計 56 例のうち、診療録が入手可能であった 39 例について、さらに検討を行った。機構は、診療録を確認した結果、自覚症状、客観的所見、検査結果等、議論できるだけの情報が記載されていると考えられたのは 22 例であり、他の 17 例は、少なくとも得られた診療録だけでは製造販売業者による副反応報告を超える十分な情報量がないと判断した。

情報が記載されていた 22 例のうち、若年性特発性関節炎等の特定の診断が得られた症例は 9 例であり、特定の診断に至らなかった症例は 13 例であった。機構は、この 13 例で実施された検査内容等についても確認した結果、考え得る疾患に関する一般的な精査はされており、診療録を確認した状況においても症状の発生機序は不明であった。この機構の判断については、専門協議で支持された。

さらに、専門協議においては、診療録を用いて、個別症例での診断や治療方法に関する臨床的評価について議論を行った。特定の診断に至らなかった 13 例については、以下の意見が出された。

- ・ 症状の発現状況に個人差はあるが、少なくとも HPV ワクチン接種後に、疼痛、しびれ、脱力等、様々な症状を呈したことは事実である。
- ・ 特定の身体的疾患が発生している状況ではない。
- ・ 接種直後に発症した症例については、免疫的病態が推定できない。
- ・ 器質的疾患が基盤にあるとは考えにくい。
- ・ ワクチンによる脱髄等の神経疾患が起きている状況ではない。
- ・ 一過性の疼痛の例もあれば、慢性化した例もある。さらに、症状改善後に再発した例や、二次的な精神症状を来したと考えられる例もあることから、長期的な経過観察が必要である。
- ・ 疼痛を来しやすい素因、疼痛を来した原因、疼痛を長引かせる原因にわけて考察する必要がある。疼痛を来した原因としてワクチン接種の痛みがあるとしても、疼痛が心因的要因により増強・持続された可能性がある。このことは、精神疾患で説明がつくという意味ではなく、複合的な要因から症状が起きている可能性を示している。しかし、診療録を見る限り、精神科の介入が遅いと考えられる。身体的疾患か精神疾患かの二元論で考えるべきではなく、精神科も早期から診療に加わる診療体制を取る必要がある。
- ・ 複数の専門家が連携して診療する必要がある、検査についても戦略的に行う必要がある。過剰な検査の連続や、不確定な情報による不安は、疼痛を悪化させる場合もある。

また、身体表現性障害の可能性についても議論を行い、以下の意見が出された。

- ・ 接種時の痛みが身体表現性障害として、持続する疼痛を起こすことはありえる。
- ・ 精神科を受診して、その上でつけるべき診断名であり、少なくとも診療録を見て議論できる疾患ではない。
- ・ 身体表現性障害は、思春期の子供に診断されることもあるが、子供の場合には家族も含めた精神科的関与が必要である。
- ・ メンタルサポートや、痛みに対する総合的なサポートを行うことが重要であり、身体表現性障害であるか否かということは本質的な問題でない。

一方、特定の疾患名が得られている 9 例については、実際に症例の診療をしている状況ではないため確定的な事は言えないという前提のもと、診断の妥当性について疑問はなく、HPV ワクチン後の関節炎等について注視していく必要があるとの意見が出された。

また、個別の症例における HPV ワクチンとの因果関係については、いずれの症例においても完全には否定することはできないという見解で一致した。

### 3) 副反応報告に関する評価結果

機構は、これまでの議論を踏まえた結果、国内における臨床的な検討事項としては、HPV ワクチン後の広範囲の疼痛等に関する病態解明や、患者の治療体制について検討する必要があると考えた。

専門協議においても、この機構の判断は支持された。また、以下の意見が出された。

- ・ これ以上診療録等を散発的に検討することの意義は乏しく、発生頻度の把握に加えて、病態解明を目的とした研究の実施、適切な鑑別診断の実施とともに現在できうる治療提供の体制整備、基礎研究を実施できる体制の整備が必要である。
- ・ 今回の問題は、原因のわからない疼痛に対する診療体制の欠如を露呈したものである。痛みを、器質的な面に加えて、心理社会的な面から評価することができる施設の受診が必要であり、具体的には、整形外科、麻酔科、精神科、理学療法士等の、痛みに関わる専門家がチーム医療体制の整備が必要である。
- ・ 混乱を回避するためにも、病態に関する情報の収集が可能となる体制を整え、正確な情報を発信することが必要である。
- ・ 情報提供にあたっては、回復例についても情報を出すことが必要である。

また、専門委員より、厚生労働省の「慢性の痛み対策研究事業」研究班において、複数の診療科の専門医が参画していることについての情報提供がなされた。

機構は、HPV ワクチン接種後に広範囲にわたる疼痛を来した個々の症例について、多領域の専門家の判断のもと行われた診断や診療の結果として収集された情報に注視する必要があると考える。また、リスクとしての危険性に関する情報のみではなく、今後、回復例に

についての情報にも留意する必要があると考える（「V. 総合評価」の項参照）。

また、機構は、他のワクチン接種後に広範囲にわたる疼痛症状を来した症例及び専門協議において症状及び徴候から考えうる疾患として指摘された疾患の報告状況についても確認した。

HPV ワクチンの接種対象者と同世代に接種されうるワクチンについて、疼痛が広範囲にわたる症例の報告状況を確認したところ下表のとおりであった（平成 25 年度第 2 回合同会議資料 2-8 より一部改編）。他のワクチンとは異なり、HPV ワクチンの投与経路は筋肉内注射であること、また、接種対象者も女性のみ、かつ、主に 10 代を対象としていることから、他のワクチンと正確な比較を行うことは困難であるものの、本ワクチン接種後における疼痛が広範囲にわたる症例の報告頻度は他ワクチンに比して高かった。

表 他のワクチン接種後の疼痛が広範囲にわたる症例数（2003年以降の報告 2013年3月31日時点）

	全体（10 代）	CRPS（10 代）	広範な痛み※（10 代）
インフルエンザHAワクチン	40（1）	2（1）	23（1）
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	3（2）	0（0）	2（2）
沈降ジフテリア破傷風トキソイド	0（0）	0（0）	0（0）
乾燥細胞日本脳炎ワクチン	2（2）	0（0）	2（2）

※症例選択の基準は HPV ワクチンと同様である。

また、専門協議において症状及び徴候から考えうる疾患として指摘された疾患の報告状況は下表のとおりであり、自然発生率に関するデータを入手可能な疾患については、自然発生率を大きく超える状況ではないことが確認された。

また、国内における「慢性疼痛」の発生頻度として得られたデータとしては、6 ヶ月以上にわたって中等度以上の痛み（modified NRS（Numerical Rating Scale）5 から 10）が続く慢性疼痛保持者は全成人の 22.5%（臨床整形外科 2012; 47（2）：127-134）と報告されていた。ただし、本データは成人におけるものであり、HPV ワクチンの接種対象者とは明らかに異なっている。

表 専門協議において指摘された疾患の報告状況及び自然発生率との比較（2013 年 6 月 30 日時点）

副反応名	サーバリックス		ガーダシル		国内自然発生率（参考）
	例数*1	報告頻度 （例/10 万人）	例数	報告頻度 （例/10 万人）	
腕神経叢障害	1（0）	0.04	0	—	—
血管炎	0	—	0	—	—
筋膜炎、筋炎（関連）	6（6）	0.23	0	—	—
マクロファージ性筋膜炎	0	—	0	—	—
線維筋痛症	1（1）	0.04	0	—	人口当たり 1.7% *2
慢性疲労症候群	0	—	0	—	人口当たり 0.1% *3
若年性特発性関節炎	7（6）	0.27	0	—	有病率は 10 人/10 万人、 発症率は年間 1 人/10 万人 *4

\*1：（ ） 内の数値は、今回 CRPS 症例又は疼痛症例として検討した症例との重複症例数

\*2：公益財団法人日本リウマチ財団ホームページ

(<http://www.rheuma-net.or.jp/rheuma/rm120/kouza/senikintsu.html> )

\*3：厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）（神経・筋疾患分野）  
「慢性疲労症候群の実態調査と客観的診断法の検証と普及」研究班ホームページ  
(<http://www.fuksi-kagk-u.ac.jp/guide/efforts/research/kuratsune/index.html>)

\*4：公益財団法人日本リウマチ財団ホームページ  
(<http://www.rheuma-net.or.jp/rheuma/rm120/kouza/jra.html>)

さらに、機構は、サーバリックスとガーダシルについて、副反応報告に関する状況を比較した。報告数については、サーバリックスによる報告数がガーダシルによる報告数を上回るものの、発生頻度及び集積傾向については、2剤間に明らかな差は認められなかった。

なお、機構は、これまでの専門協議及び2013年9月30日時点までに得られた更新情報を踏まえた上で、広範囲にわたる疼痛症例の集積状況を確認した。2013年9月30日までに報告された症例のうち、CRPSを含む疼痛が広範囲にわたる症例はサーバリックスで70例、ガーダシルで26例であった。このうち、ワクチン以外に疼痛の原因と考えられる客観的な診断基準を有する疾患が診断された症例はサーバリックスで18例、ガーダシルで4例であった。

## 2. 海外での規制当局での措置内容、欧米での添付文書等の記載状況等について

製造販売業者から機構に報告された海外規制当局での措置内容は3件であり、いずれもHPVワクチン接種後の疼痛症状又はHPVワクチンの使用の可否に係わる措置報告ではなかった（本報告書記載時点）。

また、機構は、CCDS（Company Core Safety Data Sheet（企業中核データシート））、欧米の添付文書における、CRPS、注射部位以外の疼痛、及び、専門協議において症状・徴候から考えられうる病態として指摘のあった疾患に関する記載状況について、製造販売業者に尋ね、以下の回答が得られた。

表 欧米の添付文書等における記載状況について（サーバリックス）（2013年11月時点）

	CCDS (2013年1月版)	米国添付文書 (2013年11月版)	欧州添付文書 (2013年3月版)
CRPS	なし	なし	なし
注射部位以外の疼痛の記載	Myalgia（筋肉痛）、 Arthralgia（関節痛）	Myalgia、Arthralgia、 Back pain（背部痛）	Myalgia、Arthralgia
腕神経叢炎	なし	なし	なし
血管炎	なし	あり（2009年10月初 版より）	なし
筋炎	なし	Dermatomyositis（皮膚 筋炎）（2009年10月初 版より）	なし
筋膜炎	なし	なし	なし
線維筋痛症	なし	なし	なし
慢性疲労症候群	なし	なし	なし
若年性特発性関節炎	なし	なし	なし

表 欧米の添付文書等における記載状況について（ガーダシル）（2013 年 11 月時点）

	CCDS (2013 年 11 月版)	米国添付文書 (2013 年 9 月版)	欧州添付文書 (2013 年 7 月版)
CRPS	なし	なし	なし
注射部位以外の疼痛の記載	Myalgia、Arthralgia、 Pain in extremity (四肢 痛)	Myalgia、Arthralgia	Pain in extremity、 Myalgia、Arthralgia
腕神経叢炎	なし	なし	なし
血管炎	なし	なし	なし
筋炎	なし	なし	なし
筋膜炎	なし	なし	なし
線維筋痛症	なし	なし	なし
慢性疲労症候群	なし	なし	なし
若年性特発性関節炎	なし	あり (2006 年 6 月初版 より)	なし

### 3. 公表文献等の調査結果について

機構は、HPV ワクチン接種後の疼痛や、専門協議において症状・徴候から考えられうる病態として指摘のあった疾患に関して公表文献等の収集・検討を行った。諸外国での HPV ワクチン接種後の疼痛に関する対応状況については、海外規制当局のウェブサイトや文献等による調査を実施した。また、HPV ワクチンで用いられているアジュバントについても文献調査を実施した。

#### (1) CRPS に関連する文献等

海外規制当局等からの報告として、以下の報告があった。

2011 年 8 月に、米国 IOM (Institute of Medicine) から、「Adverse Effects of Vaccine ; Evidence and Causality 2012」が公表された。本報告では、注射関連副反応の一つとして CRPS が検討されており、①疫学的観点から、ワクチン注射後に CRPS のリスクを評価する文献は特定されなかった、②作用機序の観点では注射後に CRPS を発症・増悪したという 10 件の文献のうち、8 件で症例の報告がなされたが、作用機序を示唆するエビデンスは認められなかった、③全体の因果関係評価として、ワクチン注射と CRPS の因果関係を認めることも、却下することもできず、不十分なエビデンスであるとしている。また、注射関連副反応の項の概要において、CRPS・凍結肩 (deltoid bursitis)・失神に至る作用機序は、注射針による外傷による副反応であり、必ずしもワクチンの成分に起因するとは限らないとされた。

2012 年 12 月に、英国医薬品庁 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA) から、2008 年 9 月より 2012 年 7 月までの期間におけるサーバリックスの安全性に関する情報が公表された (MHRA PUBLIC ASSESSMENT REPORT)。本報告では、CRPS として報告された 6 例について検討されており、時間的関連はあるものの、ワクチンの成分よりは、注射針による外傷による可能性、又は偶発的発症の可能性がある旨が記載されている。また、本報告では、公表文献において公表されている CRPS の自然発生率 (26.2/10 万人・年、5.46/10

万人・年 (Pain. 2007; 129 (1-2) : 12-20、Pain. 2003; 103 (1-2) : 199-207)) 及び 2008 年 9 月から 2012 年 5 月までの使用量データから Observed/Expected 比を算出し、この結果、Observed/Expected 比は 0.03 (95% CI 0.01-0.07)、0.16 (95% CI 0.06-0.35) であるとして、サーバリックスを接種された 12 歳から 18 歳において報告された事象は自然発生率より十分低いとされている。報告された CRPS 症例は偶発的であり、因果関係については、エビデンスが不十分であると結論づけた。

2013 年 7 月に、WHO (World Health Organization) からは、6 月に開催された GACVS (Global Advisory Committee on Vaccine Safety) の内容が公表されており、日本における HPV ワクチン接種後の状況について言及されている (WER No.29. 2013; 88: 301-312)。CRPS 症例が日本で報告され、マスメディアの注目を集めていること、慢性疼痛 (chronic pain) が報告されていることについては特筆に値する旨が記載されている。また、全世界的に多くの使用経験がある中、慢性疼痛と HPV ワクチンとの関係を疑う根拠はほとんどないが、臨床的評価と適切な治療が必須である旨が記載されている。

また、機構は、公表文献を収集するために Embase を用いて、「human papillomavirus vaccine」AND 「pain」の集合演算として得られた 462 件のアブストラクトから、HPV ワクチン接種後の痛みに関係する文献 31 件を選別した。

このうち、HPV ワクチン接種後の CRPS 症例集積に関する文献は 1 件あった (Arch Dis Child. 2012; 97 (10) : 913-915)。本報告は、豪州のビクトリア州における SAEFVIC (Surveillance of Adverse Events Following Vaccination in the Community) を用いたワクチン接種後の有害事象自発報告からの情報である。ワクチン接種後に CRPS を発症した 5 例について記載されており、そのうち、サーバリックスを接種した 1 例及びガーダシルを接種した 3 例については、CRPS の診断に合致するとされた。また、ジフテリア破傷風百日せきワクチン接種後に CRPS を発症した 1 例 (男児) については CRPS の診断に合致しないとの診断になった。本報告では、ワクチンの成分よりは筋肉内注射という接種行為が、CRPS 発症の原因と考察されている。なお、本文献報告の後、2013 年 5 月に、豪州 TGA (Australian Government Department of Health, Therapeutic Goods Administration) より、ガーダシルについての 2013 年 2 月までの報告に基づいた安全性情報の更新があり、ガーダシルの有害事象プロファイルは 2010 年の報告と同様であり、新たな安全性の懸念を同定していない、としている。

## (2) HPV ワクチン接種後の広範囲にわたる疼痛に関連する文献等

機構は、公表文献を収集するために Embase を用いて、「human papillomavirus vaccine」AND 「pain」の集合演算として得られた 462 件のアブストラクトから、HPV ワクチン接種後の痛みに関係する文献 31 件を選別した。「(1) CRPS に関連する文献等」の項に記載した文献 (Arch Dis Child. 2012; 97 (10) : 913-915) を除いた 30 件のうち、18 件は、各国での HPV ワクチン臨床試験・市販後調査における、注射部位の痛みを調査した内容であった。残りの 12 件は、ワクチン注射部位反応に性差があり、女性の方が男性よりも痛みの報告率が高いこと



を記述する報告 1 件 (Human Vaccines. 2009; 5 (7) : 441-449)、痛みの管理方法 2 件 (Can J Infect Dis Med Microbiol. 2011; 22 (2) : 43-48、Vaccine. 2013; 31 (8) : 1157-1162)、HPV ワクチン接種後に発現した症例報告として横断性脊髄炎、脱髄疾患、視神経脊髄炎、ブドウ膜炎に関する報告が各 1 件 (Synapse. 2010; 10 (2) : 28-31、Mult Scler. 2009; 15 (9 Suppl) : S87、Mult Scler. 2009; 15 (9 Suppl) : S152、Tzu Chi Medical Journal 2012)、HPV ワクチンを含むワクチン接種に関連した肩の傷害に関する報告 (Vaccine. 2010; 28 (51) : 8049-8052) が 1 件、その他接種者に対するアンケート調査等が 4 件あった。HPV ワクチンを含むワクチン接種に関連した肩の傷害に関する報告は、米国 DHHS (Department of Health Human Service) からの研究報告であり、Vaccine Injury Compensation Program の管理データベースから、ワクチン接種後に肩の痛みと機能不全が持続する (CRPS と腕神経叢炎は除外) 13 例を解析したものであり、この内 1 例は HPV ワクチン接種例であった。13 例の臨床上的特徴として、接種前に肩の機能不全はないこと、接種したワクチンに曝露歴があること、痛みの始まりが早いこと、運動の範囲に制限があることとされ、傷害のメカニズムとしては、抗原を滑液組織に注入し、免疫関連の炎症反応が起きていることが考えられることが記載されている。

以上の公表文献の調査において、HPV ワクチン接種後、広範囲にわたる疼痛としてのリスクを定量的に評価する文献は特定されなかった。

一方、HPV ワクチンに限らない場合には、ワクチン接種後の慢性の広範な疼痛についてはレビューが 1 件検出された。「Chronic widespread pain (CWP)」かつ/又は線維筋痛についての、ワクチンとの関連を示唆する後方的な観察研究と症例報告が記載されている (Clin Exp Rheumatol. 2011; 29 (6 Suppl 69) : S118-S126)。本文献で記載されているワクチンは、風疹、B 型肝炎、C 型肝炎ワクチン等であり、HPV ワクチンの研究報告は含まれていない。これらの論文では、関連は示唆されるものの、対照をとった試験で確認されていないこと、筋肉痛・関節痛・非特異的な痛み・線維筋痛等の用語定義が不明確であることから、ワクチンによって「Chronic widespread pain (CWP)」かつ/又は線維筋痛が起きるというエビデンスはないと結論づけられている。さらに、ワクチンの抗原及びアジュバントの特異的な効果および、環境と接種者の要因は解明されていないとの記載がされている。

### (3) 自己免疫疾患等の疾患について

#### 1) 自己免疫疾患について

機構は、公表文献を収集するために Embase を用いて、「human papillomavirus vaccine」AND 「autoimmune disease」の集合演算として得られた 94 件のアブストラクトを元に、HPV ワクチンと自己免疫疾患の発症・増悪との関係を検討した結果、否定的な結果となった報告には以下のような報告があった。なお、特にアジュバントに注目した文献検索等については、「(4) アジュバントとの関連について」の項で記載する。

- ・ 米国の電子医療記録を利用して 189629 人の女性を対象に、HPV ワクチン (ガーダシル)

を接種後に自己免疫病態（予め規定した 16 種類）を発症する比率を、未接種者と比較している。ガーダシルを接種された 189629 人のうち 1014 人が新規発症しており、そのうち 719 人がレビュー可能であった。しかし、特に発現が集中した疾患はなく、橋本病を除き IRR（incidence rate ratio）の有意な上昇はみられなかった。橋本病のリスク上昇に関して、全ての安全性データを注意深く考察したところ、発症時期とワクチン接種との関連性は認められなかったこと、ワクチン接種コホートにおいて自己免疫性甲状腺疾患発症の増加は認められなかったこと及び、新規発症例の中にはワクチン接種前から疾患が潜伏していた可能性がある等により、シグナルとしては根拠に欠けるとされた。自己免疫状態の懸念は認められなかったと結論されている（J Intern Med. 2012; 271（2）：193-203）。

- ・ AS04 アジュバントと自己免疫疾患発症に着目した研究として、AS04 アジュバントを含むワクチン（サーバリックス、B 型肝炎ワクチン（米国における販売名は Fendrix であり、国内未承認（2013 年 11 月現在））、HSV ワクチン（国内未承認（2013 年 11 月現在）））を接種した 68512 人を、対照群と比較している。その結果、AS04 アジュバントによるリスク増大は見られなかったとしている（Vaccine. 2008; 26（51）：6630-6638）。なお、本研究は Glaxo SmithKline（GSK）社によって実施されている。
- ・ 小規模なケースコントロール研究として、18 歳から 35 歳の病状が安定した 50 人の全身性エリテマトーデス（SLE）患者と、50 人の健常人を対象として、HPV ワクチン（ガーダシル）を接種した結果を調査している。この結果、SLE 患者と健常人で有害事象発生率は同等であったとし、また、SLE 患者において HPV ワクチン接種後に、SLE の活動性増悪はなかったとされた（Ann Rheum Dis. 2013; 72（5）：659-664）。

また、本文献検索結果の検討後、スウェーデン及びデンマークにおける約 100 万人の 10 から 17 歳の女性を対象としたコホート研究の結果が報告され、ガーダシル接種後の有害事象について調査が行われた結果、ワクチン接種と自己免疫疾患、神経学的疾患、血栓塞栓症との関連リスクは示されなかった。また、自己免疫疾患のうち、ベーチェット病、レイノー病、1 型糖尿病との関連性が示唆されたが、詳細な調査の結果、これらはシグナルとしての強度は低く、ワクチン接種との時間的関連性はなかったと報告されている。（BMJ 2013; 347: f5906）

一方、HPV ワクチンと自己免疫疾患の発症・増悪に関して肯定的な結果が記載されている文献には以下のようなものがあつた。

- ・ カナダにおいて、ガーダシル接種後の関節炎の評価を目的とした、2519 人の女兒を対象とした小規模なコホート研究が実施された。本報告では、ガーダシル接種後に若年性関節炎を発症した症例は 14 例認められており、self-controlled case series 解析の結果、HPV ワクチン接種後 60 日以内の若年性関節炎のリスクは 4 倍との報告がなされ、さらに大規模研究における検証が必要とされている（Smith, Pharmacoepidemiology and Drug Safety,

2012)。

## 2) 専門協議において症状・徴候から考えられうる病態として指摘のあった疾患について

機構は、専門協議において、症状・徴候から考えられうる病態として指摘のあった以下の疾患についても、文献等の調査を行った。

### ① Immune-mediated brachial plexus neuropathy (IBPN、腕神経叢炎と同義)

本疾患の特徴は、教科書によると、以下のとおりである (Harrison's Principles of Internal Medicine 18<sup>th</sup> ed McGraw-Hill Professional, 2011 p3470)

- ・ 通常、急性の強い肩痛で発症し、数日から数週間持続する
- ・ 疼痛による運動制限が発現するため、初期には腕の筋力低下が認識されない場合がある

また、IBPN 患者 246 例のレビュー結果を報告した文献 (Brain. 2006; 129 (2) : 438-450) では、発生機序は不明であるが、一部の症例で抗ガングリオシド抗体が発現していることから、免疫学的機序が疑われる旨が報告されている。なお、本文献では、246 例について以下の症状が報告されている。

- ・ 感覚障害は 78.4% にみられた。感覚鈍麻が最も多く、錯感覚を伴う場合がある。完全に回復する症例は 28.7% であり、約半数は回復が認められなかった。
- ・ 自律神経障害は 15.4% にみられ、大半は感覚障害に続いて発現していた。皮膚症状、浮腫は発症時にみられ、体温調節障害、発汗過多、まれに爪及び体毛の変化がみられた。
- ・ 約半数に先行するイベントが認められており、その内訳は感染 43.5%、運動 17.4%、手術 13.9%、妊娠 8.7%、ワクチン 4.3%、ストレス 4.3%、外傷 4.3% であった。

機構は、Embase を用いて検索した結果、HPV ワクチンと腕神経叢炎 (「human papillomavirus vaccine」AND 「brachial plexus」) の集合演算としては 8 件が検出された。このうち 1 件は HPV ワクチン (ガーダシル) 接種後の IBPN の症例報告である。本文献中では、HPV ワクチン以外に、DTP ワクチンやインフルエンザワクチン等他のワクチンで IBPN が発症したとする報告が複数あることも述べている。 (Vaccine. 2008; 26 (35) : 4417-4419)。また、ドイツ DCGMA (Drug Commission of the German Medical Association) の年報 (Drug Safety 2009; 32 (10) : 955-956) 1 件があり、本文献では、自発報告シグナルとして HPV ワクチンと IBPN がシグナルとして検出されたこと、2008 年はガーダシルの副作用報告が医薬品の中で最多であったこと、及び、ドイツのテレビ局がガーダシルの安全性を取り上げたことが報告に繋がったことが記載されている。

また、米国 IOM の「Adverse Effects of Vaccine ; Evidence and Causality 2012」でも HPV ワクチン接種後の IBPN について触れられており、HPV ワクチンと IBPN との因果関係については、エビデンスが不足していることから肯定も否定もできないと結論付けられている。

## ② 血管炎

本疾患の特徴は、教科書によると、以下のとおりである（Harrison's Principles of Internal Medicine 18<sup>th</sup> ed McGraw-Hill Professional, 2011 p2785, p2787）

- ・ 血管炎は、血管の炎症と損傷を特徴とする臨床病理学的過程であり、通常、血管内腔が傷害されこのことは傷害された血管により栄養されている組織の虚血と関連している。血管炎は、あらゆる大きさ、部位の血管が損傷されるため、多種多様の疾患からなる症候群であり、単一の臓器に限定して起こる場合と、複数の臓器に同時に起こる場合がある。
- ・ 大半の血管炎症例では、末梢神経も傷害され、初発症状は下肢に発現することが多い。
- ・ 通常、疼痛を伴う単神経炎または非対称性の多発神経炎が急性～亜急性に進行する。遠位対称性の多発神経炎はまれながらみられる。
- ・ 血管炎の発症には、ある種の抗原刺激に応じて誘導される免疫学的機序が、少なくとも部分的には関与していると考えられているが、同じ抗原に対し血管炎を発症する人と発症しない人がいる理由は不明である。血管炎症候群の発症には、遺伝的素因、環境因子への暴露、特定の抗原に対する免疫応答に関連する制御機構等、多くの因子が関わっていると思われる。

機構は、Embaseを用いて検索した結果、HPVワクチンと血管炎（「human papillomavirus vaccine」AND「Vasculitis」）の集合演算としては14件が検出された。このうち、HPVワクチン（販売名不明）接種後に白血球破砕性血管炎/Leukocytoclastic vasculitis）、HPVワクチン（ガーダシル）接種後に、リンパ性血管炎を伴うブドウ膜炎を発症したという症例報告が各1件認められた（Rheumatology (Oxford) .2013; 52 (3) : 581-582、Tzu Chi Medical Journal 2012）。

## ③ 筋炎・筋膜炎

本疾患の特徴は、教科書によると、以下のとおりである（Harrison's Principles of Internal Medicine 18<sup>th</sup> ed McGraw-Hill Professional, 2011 p3509, p3513-3514）

- ・ 炎症性筋炎は骨格筋の筋力低下を引き起こす疾患で、多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎に大別される。通常近位筋が障害され、咽頭筋及び頸部屈筋は全ての病型で障害され、進行例や急性例では呼吸筋が障害される。全身症状、嚥下障害、胃腸障害、心肺機能障害等がみられる。自己免疫疾患、結合組織病、悪性腫瘍の合併、ウイルス感染、寄生虫及び細菌感染や薬剤が原因となる。
- ・ 筋膜炎では、末梢血の好酸球増多や筋内膜への好酸球浸潤に特徴づけられる好酸球性筋膜炎が最も一般的であり、寄生虫感染、血管炎、混合性結合組織病、好酸球増加症候群、毒物への暴露、calpain 遺伝子変異によって起こる。

また、公表文献によると、マクロファージ筋膜炎（macrophagic myofasciitis: MMF）は PAS 染色陽性のマクロファージと時に CD8 陽性 T 細胞を伴う筋周囲の結合組織の著明な浸潤を特徴とし、このような組織学的病変は数ヶ月から数年前に受けたワクチン接種部位に局限してみられることが報告されている。MMF の症状として、筋肉痛・関節痛・顕著な無力症・筋力低下・発熱等がみられる（Lancet. 1998; 352: 347）。

機構は Embase を用いて検索した結果、HPV ワクチンと筋炎（「human papillomavirus vaccine」AND 「myositis」の集合演算）としては 6 件が検出され、そのうち 1 件は、フランスにおける症例対照研究である（Arthritis Rheum. 2012; 64（Suppl 10）: S774）。HPV ワクチン接種による自己免疫疾患リスクを検討した内容であり、検討疾患として、結合組織障害としてはループス・関節リウマチ・筋炎等を取りあげている。248 人の自己免疫疾患患者を 1001 人の対照にマッチングさせ、予め規定した時間枠内での HPV ワクチン接種の有無を比較した結果、HPV ワクチン接種による自己免疫疾患リスク増大は認められなかったとしている。また、HPV ワクチンと筋膜炎（「human papillomavirus vaccine」AND 「fasciitis」の集合演算）としては報告件数 0 であった。

#### ④ その他

線維筋痛症（Fibromyalgia; FM）は、教科書によると以下のとおりである（Harrison's Principles of Internal Medicine 18<sup>th</sup> ed McGraw-Hill Professional, 2011、p2849）

- ・ FM は疼痛症候群と定義され、一般的な症状は全身痛であり、局在性に乏しい耐え難い疼痛が、3 ヶ月間ほぼ毎日、1 日の大半において認められる。
- ・ 疼痛以外には、倦怠感、睡眠障害、認知機能障害、不安、うつ等の神経精神学的症状がみられる。FM では、疼痛や疲労に関連する症候群（慢性疲労症候群、顎関節症、慢性頭痛、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎/膀胱疼痛症候群、他の骨盤疼痛症候群）の罹患率が高い。
- ・ FM の疼痛及び主症状と関連する病状の持続には、中枢神経系の関与が示唆されている。
- ・ 中枢神経因子による広範囲の疼痛のトリガーになりうる末梢性疼痛の発生源として、関節炎、滑液包炎、腱炎、神経炎、炎症又は変性状態があげられる。

機構は、Embase を用いて、ワクチンと線維筋痛症との関連について調査した結果、「Chronic widespread pain (CWP)」かつ/又は線維筋痛についての報告が認められた（Clin Exp Rheumatol. 2011; 29（6 Suppl 69）: S118-S126）。本文献は、「(2) HPV ワクチン接種後の広範囲にわたる疼痛に関連する文献等」の項において記載したものと同一である。

また、慢性疲労症候群は、教科書等によると以下のとおりである（Harrison's Principles of Internal Medicine 18<sup>th</sup> ed McGraw-Hill Professional, 2011、p3519、「慢性疲労症候群の実態調査と客観的診断法の検証と普及」 研究班ホームページ）

- ・ これまで健康に生活していた人が、ある日突然原因不明の激しい全身倦怠感に襲われ、それ以降強度の疲労感と共に、微熱、頭痛、筋肉痛、脱力感や思考力の障害、抑うつ等の精神神経症状等が長期にわたって続くことにより、日常生活に重大な障害をもたらす疾患である。
- ・ 診断基準として、労作後疲労感、筋肉痛、多発関節痛、頭痛、咽頭痛、睡眠障害、思考力・集中力低下、微熱、頸部リンパ節腫脹、筋力低下がある。
- ・ 病因については、多くの仮説はあるが決定的には解明されていない。

2013 年 9 月に MHRA から発表されたプレスリリースでは、2008 年から 2012 年までの 4 年間に 200 万人の女性に HPV ワクチン（サーバリックス）が接種されたという状況の下、慢性疲労症候群が発症したという報告を受けて実施された研究結果が公表されている。これによると、CPRD（Clinical Practice Research Datalink）を用いて、ワクチン接種プログラムを行う前と後とで、比較検討する研究が行われた結果、サーバリックス接種によって、慢性疲労症候群のリスク上昇は認められないという結果が出た旨を公表している（Vaccine. 2013; 31: 4961-4967）。

#### (4) アジュバントとの関連について

機構は、HPV ワクチン接種後に認められた臨床症状及び徴候について、さらに検討を行うために、ワクチン又はアジュバントにより引き起こされるとされる病態等についても調査を行った。

サーバリックスのアジュバントには MPL 及び水酸化アルミニウムで構成される AS04 が用いられている。MPL は、グラム陰性菌 *Salmonella Minnesota* R595 株の細胞壁から単離されたリポ多糖（LPS）由来の lipid A 解毒型誘導体である。LPS は自然免疫の強力な誘導剤として知られ、LPS 由来の誘導体である MPL も免疫賦活剤としての作用を有し、主要な免疫機構を直接活性化して、ワクチンの抗原に対する細胞性及び液性免疫応答を高める働きがある。MPL と VLP は水酸化アルミニウムの表面に吸着され、サーバリックスの有効成分を免疫系におけるそれぞれの標的細胞へと導き、免疫応答を増強する。国内において、アジュバントに AS04 が用いられているワクチンは、サーバリックスのみである（2013 年 11 月時点）。海外では Fendrix が承認されている。

ガーダシルのアジュバントには、アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩が用いられている。なお、アルミニウムアジュバントは国内既承認ワクチンにおいても広く用いられている（沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、組換え沈降 B 型肝炎ワクチン等）。

アジュバントが引き起こす病態に関する報告として、以下の報告があった。

## 1) マクロファージ性筋膜炎（MMF）との関連性に関する文献等

MMF は、1998 年にフランスにおいて症例が報告され（Lancet. 1998; 352: 347）、アルミニウムが局所に長期間集積していたことが、非臨床による検討も含めて複数報告されている（Vaccine. 2005; 23（11）：1359-1367、Brain. 2001; 124: 1821-1831、Lupus. 2012; 21（2）：184-189）。

一方で、ワクチン接種後の MMF に関しては、WHO により GACVS から発出されたアルミニウムアジュバント含有ワクチンの安全性に関する Statement（[http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/aluminium/statement\\_112002/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/aluminium/statement_112002/en/index.html)）及び Q&A（[http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/aluminium/questions/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/aluminium/questions/en/index.html)）が公表されており、アルミニウムアジュバント含有ワクチンが有するリスクについて、明確な根拠は得られておらず、現行のワクチン接種の実施を変更する程の情報は得られていないこと、また、アルミニウムアジュバント含有ワクチンと MMF との関連性については、更なる研究が必要である旨が報告されている。なお、HPV ワクチン接種後に MMF を発症した文献報告はない。また、2013 年 7 月にフランス公衆衛生高等委員会が、MMF に関する報告書を公表している（Aluminium et vaccins.）。同報告書には、「MMF の組織学的病変については議論の余地がないものの、組織学的病変の解釈が問題である」とした上で、①MMF についての「論争」は、1998 年に Lancet 誌に MMF が掲載されたことに端を発しているが、以降、フランスの一つの研究グループが、繰り返し検討や発表を行っていること、②現在は、唯一、イスラエルのグループが MMF に関する検討の拡大と研究発表を続けていること、③公表文献をレビューした結果、MMF という組織学的病変が全身症状と関連しているとの結論を得ることができない旨が、記載されている。なお、イスラエルのグループとは、Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants（ASIA）を提唱しているグループであり、ASIA については次項に記載する。

## 2) Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants（ASIA）に関する文献等

WHO の MMF に関する Statement 及び Q&A 発出以降に報告されているアジュバントに関連した疾患として、ASIA という事象が報告されている（J Autoimmun. 2011; 36（1）：4-8）。本文献では、ASIA は病原体成分（infectious agents）、シリコン、アルミニウム塩等の免疫活性を引き起こす因子による免疫関連疾患とされており、珪肺、Gulf war syndrome（GWS）、macrophagic myofascitis syndrome（MMF）、post-vaccination phenomena が含まれており、ASIA の診断基準も提示されている。なお、HPV ワクチン接種後に ASIA の診断基準を満たした症例として、抗卵巣、抗甲状腺抗体が検出され無月経を来し、原発性卵巣機能不全と診断された 3 例が報告されている（Am J Reprod Immunol. 2013; 70（4）：309-316）。

### 3) AS04 と自己免疫疾患に関する文献等

「3. 公表文献との調査結果等について、(3) 自己免疫疾患等の疾患について」の項でも述べたとおり、GSK 社によって行われた研究において、AS04 をアジュバントとして用いたワクチン（HPV ワクチン及び HSV ワクチン、HBV ワクチン）接種者 68512 人を対照群と比較した結果、AS04 アジュバントによる自己免疫発症リスクの増大はみられなかったことが報告されている（Vaccine. 2008; 26（51）：6630-6638）。

### 4) アジュバントが中枢神経系に及ぼす影響に関する文献等

本検討症例で認められた臨床症状は、全身にわたって認められていることから、ワクチン及びアジュバントが中枢神経系に及ぼす影響について、文献調査を行ったところ、マウスを用いた実験系において、アルミニウムアジュバント含有ワクチン（B 型肝炎ワクチン）を筋肉内投与後、脾臓や脳等投与部位から離れた臓器にアルミニウムの経時的な集積増加が認められたとの報告があった。本報告では、ケモカインである CCL2 ノックアウトマウスを用いた実験系で、アルミニウムを筋肉内投与後、鼠径リンパ節、血液、脾臓、脳内におけるアルミニウムの蓄積量の減少が認められ、一方で同マウスに CCL2 タンパク質とアルミニウムを同時投与すると、アルミニウムの各臓器への集積量の増加が認められたことから、筋肉内投与されたアルミニウムが CCL2 依存的に脳内へと移行することが示唆されたとしている（BMC Med. 2013; 11: 99）。

### 5) ウイルス様粒子（VLP）が及ぼす影響に関する文献等

本ワクチンの有効成分は昆虫細胞（サーバリックス）又は酵母細胞（ガーダシル）を用いて培養した組換え L1 タンパク質であるが、HPV ワクチン（ガーダシル）中の DNA 断片の残留について報告されている。検出された残留 DNA 断片は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ナノ粒子と結合していたが、筋肉内投与時における臨床的意義は不明であり、更なる観察が必要であるとの報告がなされている（J Inorg Biochem. 2012; 117: 85-92.）。

ガーダシルの DNA 断片の検出については、2011 年 9 月に EMA が、「DNA は断片化されており、感染性を有していないこと、かつ、製剤の DNA 断片は製造工程上で厳しく管理されており、ワクチンのベネフィットリスクバランスに影響を与えるものではない」旨の見解を提示している。2011 年 10 月には米国 FDA（Food and Drug Administration）からも同様の見解が提示されている。

### (4) 公表文献の調査結果についてのまとめ

公表文献等（海外規制当局等の公的機関の発表内容を含む）の調査結果では、海外でも、広範囲にわたる疼痛という検討課題ではないものの、例えば CRPS や自己免疫疾患等といった事象について、HPV ワクチンのリスクに関する検討がなされてきた経緯があることが



推定された。

CRPS については、HPV ワクチン接種後の CRPS 症例報告は各国で集積しているが、定量的にリスク上昇を示した報告は認められず、ワクチン接種後の CRPS 発症率が自然発生率を上回るという報告も認められなかった。

自己免疫疾患については、HPV ワクチン接種後に自己免疫疾患を発現したとする症例報告や小規模な研究は認められたが、大規模な疫学調査等の結果では、HPV ワクチン接種後に自己免疫疾患のリスク上昇を肯定する結果は得られていなかった。スウェーデン及びデンマークにおける約 100 万人の 10 から 17 歳の女性を対象としたコホート研究では、自己免疫疾患に加えて、神経学的疾患、血栓塞栓症との関連リスクについても検討されているが、HPV ワクチンによるリスク上昇は認められなかった。また、英国で CPRD (Clinical Practice Research Datalink) を用いた研究が行われた結果、HPV ワクチン接種によって、慢性疲労症候群のリスク上昇は認められなかった。その他、専門協議において、症状・徴候から考えられうる病態として指摘のあった IBPN、血管炎、筋炎・筋膜炎、線維筋痛症の発生リスクを明確に示す報告は確認されなかった。

アジュバントの安全性に関して調査を行った結果では、フランスを中心に検討されてきた MMF について、臨床症状として筋肉痛・関節痛・顕著な無力症・筋力低下・疲労・発熱があるとされており (Lancet. 1998; 352: 347)、本検討対象症例で認められた症状と類似していた。しかし、現時点では、HPV ワクチンが MMF を引き起こしたとの国内副反応報告はなく、また、ワクチン (アルミニウムアジュバント) による炎症反応と、炎症反応が引き起こす全身症状のリスクとの関係についてのエビデンスが不明確であった。ASIA については、新しく提唱されている概念であり留意すべきと考えるものの、広くコンセンサスが得られた疾患概念とはいえず、また、アジュバントが中枢に及ぼす影響については、マウスを用いた実験にとどまっており、現時点では明確な根拠は得られていなかった。機構は、アルミニウムアジュバントについては、現時点では明確なリスクは示されておらず、また、他のワクチンでも既に広く用いられており、今回報告された症状は問題になっていないことから、アジュバントが原因であると説明する根拠は得られていないと考えた。また、AS04 についても、明確なリスクを示す報告は現時点においては認められないと考えた。

機構は、アジュバントの安全性に関する公表文献等の考察について専門委員に尋ね、機構の判断は専門委員に支持された。また、専門委員より、動物を用いた実験系ではアルミニウムアジュバント投与部位に炎症が起きることは実験的に証明されているが、アジュバントの体内残存に伴って認められる全身症状は確認されておらず、アジュバントによる炎症反応と、炎症反応が引き起こす全身症状のリスクとの関係については今後の研究成果を待つ必要がある旨の意見が出された。また、ASIA については、①ASIA に関する論文や総説には、ワクチンと自己免疫の因果関係についての統計学的な検証が行われたものはなく、また、実験による検証がなされたものも含まれていない、②診断基準が不明確であるため、今後の

さらなる検証は困難であるとの意見が出された。また、現在 WHO において、アジュバント及びアジュバント含有ワクチンの非臨床評価に関するガイドライン（WHO/DRAFT/NCE\_Adjuvanted vaccines/8 April 2013）が作成されているところであり、アジュバントと自己免疫疾患や過敏反応との関連について明確な根拠は得られていない旨が記載されている。（2013 年 11 月時点）

以上より、HPV ワクチンによる CRPS、自己免疫疾患、IBPN、血管炎、筋炎・筋膜炎、線維筋痛症、慢性疲労症候群の発生リスクを明確に示す報告は確認されなかった。しかし、症例報告や基礎的検討結果に限定されるものの、HPV ワクチン接種後の広範囲にわたる疼痛や、疼痛を引き起こし得る疾患に関して、HPV ワクチンによるリスク上昇を示唆する、或いは今後の検討を必要とするとした報告も認められることから、新たな知見については、引き続き情報収集が必要である。

#### 4. 承認段階で得られていた情報と、製造販売後調査等の結果について

サーバリックス及びガーダシル承認審査時及び製造販売後調査等の結果については、以下のとおりであった。

##### (1) サーバリックスについて

##### 1) 承認申請時において得られていた情報について

サーバリックスの審査報告書によると、国内での承認審査時の状況は以下のとおりであった。

審査報告では、承認審査時、①20～25 歳の日本人健康女性を対象（目標症例数1000例、各群500例）とし、A型肝炎ワクチン（HAV）を対照とした国内第Ⅱb相試験（HPV-032 試験）、②10～15歳の日本人健康女性を対象（目標症例数100例）とした非盲検非対照試験の国内第Ⅲ相試験（HPV-046試験）、③15～25 歳の健康女性を対象（目標症例数18000例、各群9000例）とし、A型肝炎ワクチンを対照とした海外第Ⅲ相試験（HPV-008 試験）により、全身症状に関する考察がなされている。

いずれの試験においても、ワクチン接種後7日間に報告された主な全身症状は、疲労、筋痛、頭痛であった。HPV-008 試験においても、筋痛の発現率はサーバリックス群で対照群より高く、重度の筋痛の発現率についてもサーバリックス群で高かったとされている。なお、HPV-032試験及びHPV-008試験における、全3回接種後の接種症例数に基づく筋痛及び関節痛の発現率は以下のとおりである。

HPV-032試験及びHPV-008試験における筋痛及び関節痛の発現率（全3回接種後） 審査報告より抜粋

	HPV-032試験		HPV-008試験	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群
筋痛	2.3% (12/512例)	0.2% (1/511例)	4.6% (141/3076例)	1.5% (47/3080例)
関節痛	1.6% (8/512例)	0.2% (1/511例)	-	-

また、サーバリックス群について、国内臨床試験であるHPV-032 試験、HPV-046試験のいずれにおいても10%以上の症例に認められた因果関係が否定できない全身症状（副作用）は、関節痛、疲労、胃腸障害、頭痛、筋痛であった。主な有害事象及び副作用は以下のとおりであった。

いずれかの群で5%以上の症例に認められた特定症状及び特定外症状（HPV-032 試験、中間解析） 審査報告より抜粋

	症状	本剤群						HAV 群					
		有害事象			副作用			有害事象			副作用		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
特定局所症状*	注射部位疼痛	512	508	99.2	-	-	-	510	214	42.0	-	-	-
	注射部位紅斑	512	455	88.9	-	-	-	510	287	56.3	-	-	-
	注射部位腫脹	512	401	78.3	-	-	-	510	165	32.4	-	-	-
特定全身症状	関節痛	512	123	24.0	512	113	22.1	511	61	11.9	511	48	9.4
	疲労	512	341	66.6	512	316	61.7	511	300	58.7	511	254	49.7
	発熱/（腋窩）（ $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ）	512	41	8.0	512	28	5.5	511	28	5.5	511	19	3.7
	胃腸障害	512	172	33.6	512	135	26.4	511	167	32.7	511	124	24.3
	頭痛	512	250	48.8	512	201	39.3	511	222	43.4	511	181	35.4
	筋痛	512	262	51.2	512	252	49.2	511	128	25.0	511	109	21.3
	発疹	512	33	6.4	512	30	5.9	511	24	4.7	511	22	4.3
特定外症状	注射部位そう痒感	519	83	16.0	519	83	16.0	521	15	2.9	521	15	2.9
	注射部位熱感	519	69	13.3	519	69	13.3	521	6	1.2	521	6	1.2
	鼻咽頭炎	519	110	21.2	519	11	2.1	521	91	17.5	521	7	1.3
	頭痛	519	19	3.7	519	2	0.4	521	27	5.2	521	5	1.0

特定（局所及び全身）症状:ワクチン接種後7日間（0-6日目）に報告された事象及び症状

特定外症状:ワクチン接種後30日以内（0-29日目）に報告された事象及び症状

N：1回以上接種した症例数、n：症状の報告例数、%：発現率

\*特定局所症状についてはワクチン接種との因果関係は判定されていない

5%以上の症例に認められた特定症状及び特定外症状（HPV-046 試験） 審査報告より抜粋

	症状	有害事象			副作用		
		N	n	%	N	n	%
特定局所症状*	注射部位疼痛	100	98	98.0	-	-	-
	注射部位紅斑	100	85	85.0	-	-	-
	注射部位腫脹	100	81	81.0	-	-	-
特定全身症状	関節痛	100	15	15.0	100	11	11.0
	疲労	100	40	40.0	100	37	37.0
	発熱/（腋窩）（ $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ）	100	10	10.0	100	6	6.0
	胃腸障害	100	17	17.0	100	16	16.0
	頭痛	100	33	33.0	100	31	31.0
	筋痛	100	26	26.0	100	25	25.0
	発疹	100	5	5.0	100	5	5.0
特定外症状	腹痛	100	6	6.0	100	1	1.0
	注射部位そう痒感	100	16	16.0	100	16	16.0
	注射部位熱感	100	9	9.0	100	9	9.0
	鼻咽頭炎	100	18	18.0	100	1	1.0
	月経困難症	100	6	6.0	100	0	0.0

特定（局所及び全身）症状:ワクチン接種後7日間（0-6日目）に報告された事象及び症状

特定外症状:ワクチン接種後30日以内（0-29日目）に報告された事象及び症状

N：1回以上接種した症例数、n：症状の報告例数、%：発現率

\*特定局所症状についてはワクチン接種との因果関係は判定されていない

機構は、「HPV-032 試験、HPV-008 試験とも、対照群に比較して本剤群で重度の筋痛が認められたことについて、接種回数の増加に伴う発現率の上昇は特にみられなかったこと、筋痛の平均持続期間は本剤群と対照群とで大きく異なること（それぞれ、2.8 日間及び2.3 日間）を考慮すると、留意すべき点ではあるが、特段の問題とはならないと考えた。国内臨床試験でこの他に認められた疲労及び関節痛についても同様と考えた。」としている。

自己免疫疾患の新たな発症については、国内HPV-032 試験において2 件（関節リウマチ及びアレルギー性肉芽腫性血管炎）が報告されたが、ワクチン接種との因果関係は否定された。製造販売業者は、「自己免疫疾患の発現及び増悪に関しては海外で実施中の臨床試験で評価を行っている。MPLを含むワクチン全体でのメタアナリシスも実施し評価を行っているが、現時点までで特記すべき安全性上の懸念は認められていない。しかしながら、国内外の製造販売後調査及び臨床試験（実施中の臨床試験の長期継続試験を含む）における安全性情報の収集において自己免疫疾患及び他の慢性疾患に関する情報も引き続き収集する予定である。また、フィンランドで実施する大規模試験（HPV-040試験）において、自己免疫疾患の発現の可能性を含む長期の安全性を評価する予定である。国内では、HPV-063試験による長期の情報収集に加え、上市後に自己免疫疾患が報告された場合には、患者の既往歴や家族歴も含む詳細情報を収集することとする。」と説明している。

## 2) 製造販売後に得られた情報について

製造販売後に製造販売業者が実施した調査、試験等の結果は以下のとおりであった。

### ① 国内について

現在実施中の製造販売後調査の定期報告（データロック：2012年11月17日）において、解析対象881例（2294接種例）中、疼痛関連の全身の副反応として筋肉痛74件、関節痛14件が報告された（第6回安全性定期報告：調査単位期間 2011年11月18日～2012年11月17日）。HPV-032試験の長期追跡試験（HPV-063試験）において、初回接種から48ヶ月目までの期間における自己免疫疾患の新たな発症として、サーバリックス群にアレルギー性肉芽腫性血管炎2件、多発性硬化症1件、関節リウマチ1件が報告された。また、試験中に報告された重篤な有害事象について、いずれもワクチン接種との関連性は無いと判断された。

### ② 海外について

自己免疫疾患を評価項目として設定した長期追跡試験2試験が実施されている。15～25歳の健康女性を対象とし、プラセボ（水酸化アルミニウム）を対照とした海外後期第Ⅱ相試験（HPV-001試験）の延長試験（HPV-007試験）の被験者を対象とした長期追跡試験（HPV-023試験）において、サーバリックス初回接種から最長9.4年（平均8.9年）後までに発現した事象が収集された。本試験にて収集された224例中4例（1.8%）に自己免疫疾患の

新たな発現が認められ、内訳は甲状腺機能低下症2例、リウマチ性関節炎1例、白斑1例であった。本試験の安全性情報からは、新たな懸念は認められないとされた。また、フィンランドにて実施中の健康な12～15歳男女を対象とした第Ⅲ/Ⅳ相試験（HPV-040試験）の中間解析においてサーバリックス接種後に新たに発現した自己免疫疾患が収集され、15/10万人・年以上の頻度で認められた事象は、潰瘍性大腸炎、若年性リウマチ、セリアック病であった。本中間解析では、接種と事象との因果関係を評価した結果、対照とされたB型肝炎ワクチンにおける発現頻度、それぞれの事象の自然発生率を考慮すると、明らかな安全性の懸念は認めないとされた。

## (2) ガーダシルについて

### 1) 承認申請時において得られていた情報について

ガーダシルの審査報告書によると、国内での承認審査時の状況は以下のとおりであった。

審査報告書では、承認審査時、①18～26歳の日本人健康女性を対象（目標症例数1000例、各群500例）とし、アルミニウムアジュバントを対照とした国内第Ⅱ相試験（027試験）、②9～17歳の日本人健康女性を対象（目標症例数100例、本剤群75例、プラセボ群75例）とし、アルミニウムアジュバントを対照とした国内第Ⅱ相試験（028試験）、③海外にて実施された複数の臨床試験、④海外における製造販売後の安全性情報を用いて安全性に関する考察がなされている。

027試験では、接種後15日目までの注射部位以外の主な有害事象として、頭痛、鼻咽頭炎、発熱が認められたが、プラセボ群と差異は認められなかった。主な有害事象及び副反応は以下のとおりであった。

#### いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副反応（027試験）審査報告より抜粋

		本剤群 (N=480)				プラセボ群 (N=468)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位 <sup>a)</sup>	紅斑	145	30.2	145	30.2	99	21.2	99	21.2
	疼痛	396	82.5	396	82.5	315	67.3	315	67.3
	そう痒感	24	5.0	24	5.0	11	2.4	11	2.4
	腫脹	122	25.4	122	25.4	57	12.2	57	12.2
注射部位以外 <sup>b)</sup>	発熱	39	8.1	28	5.8	28	6.0	18	3.8
	鼻咽頭炎	52	10.8	0	0	52	11.1	1	0.2
	頭痛	62	12.9	19	4.0	50	10.7	12	2.6
	月経困難症	16	3.3	1	0.2	28	6.0	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 各治験薬接種日～接種後5日目、b) 各治験薬接種日～接種後15日目に発現した事象及び症状

機構は、提出された国内及び海外臨床試験並びに海外製造販売後の安全性情報を評価した結果、本剤の忍容性は認められるとし、また、接種後に自己免疫疾患等の慢性疾患の発症を含む長期安全性の問題点は見出されていないが、今後得られる情報を注視する必要がある

るとしている。製造販売業者は、本剤接種後の長期の安全性及び有効性の情報収集のために、海外長期臨床試験（015 及び 018 試験の延長試験）及び海外製造販売後調査を実施する旨説明している。

## 2) 製造販売後に得られた情報について

製造販売後に製造販売業者が実施した調査、試験等の結果は以下のとおりである。

### ① 国内について

現在実施中の製造販売後調査の定期報告（データロック：2013 年 5 月 31 日）において、解析対象 559 例（1100 回接種）中、138 例に 250 件の副反応を認めた。主な副反応は、注射部位の症状であり、注射部位に限局しない疼痛関連の副反応として、背部痛 1 件、筋力低下 1 件、筋肉痛 3 件が報告されている（第 4 回安全性定期報告：調査単位期間 2012 年 12 月 1 日～2013 年 5 月 31 日）。現在実施中の 16～26 歳の日本人女性を対象とした製造販売後臨床試験（V501-110）において初回接種後 48 ヶ月における有効性及び安全性の評価が予定されている。また、試験中に報告された重篤な有害事象について、いずれもワクチン接種との関連性は無いと判断された。

### ② 海外について

海外において、当該調査単位期間終了までに安全性情報の収集を目的とした長期試験は完了していない。自己免疫疾患関連事象を調査項目に含む 015 試験の長期追跡試験の中間報告では、接種後 4～8 年経過した 4336 例の調査対象における自己免疫疾患関連事象として、自己免疫性甲状腺炎、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症等が報告されているものの、現段階では報告数は限定的であり、安全性に関する特段の問題は認められなかったとされている。また、製造販売後に女性における自己免疫関連の安全性について、米国にて医療保険データベースを用いた観察試験（J Intern Med. 2012; 271 (2) : 193-203、Hum Vaccin Immunother, 2012; 8 (9) :1302-1304）、フランスにて症例対照研究（公表文献なし（2013 年 11 月時点））が実施されているが、いずれにおいても接種後の自己免疫疾患に関する安全性の懸念は示されなかったとしている。

## IV. 製造販売業者より提出された見解について

機構は、製造販売業者に対し、国内外における HPV ワクチン接種後の疼痛症例の集積状況及び公表文献の内容を踏まえ、安全対策の要否について見解を求めた。

サーバリックスの製造販売業者は以下のように回答した。

サーバリックス接種後の広範囲にわたる疼痛を来した症例を検討した結果、ロット、接種回数、接種年度、年齢、基礎疾患において特定の傾向は認められなかった。また、2013 年 10 月にサーバリックス接種後の CRPS 及び疼痛関連事象について全世界の自発報告症例を対象に安全性評価を行ったところ、CRPS 及び広範囲にわたる慢性疼痛のリスクがサーバリ

ックス接種により増加することを示唆する十分なエビデンスは得られなかった。またサーバリックス接種と広範囲にわたる疼痛に関する公表文献もなかった。以上より、CRPSを含む広範囲にわたる疼痛症状との関連性を示唆する十分なエビデンスは得られておらず、追加の安全対策の必要性は低いと考える。引続き、疼痛に関する症状を注意深くモニターし、病態を含む正確な診断を含めた詳細情報の入手に努める。

ガーダシルの製造販売業者は、以下のように回答した。

ガーダシル接種後に広範囲にわたる疼痛を来した症例の検討を行ったところ、現時点においては、ロット、接種回数、接種年度、接種又は発症年齢、基礎疾患の有無等について、集積症例に一定の傾向は認められなかった。国内外の自発報告及び文献検索からはワクチンとの因果関係を積極的に示唆するデータはなく、2013年6月14日に実施された接種上の注意の改訂の他に追加の安全対策を実施する必要はないと考える。今後も引続きガーダシル接種後に広範囲の疼痛を来した症例についてモニタリングを行う。

## V. 総合評価

「Ⅲ.機構における調査の概略」の1から4に示した調査結果を踏まえ、機構は、以下のように考える。

### 1. 副反応報告症例について

国内副反応報告として評価を行った56例（2013年6月30日時点）についての検討結果では、①症例によって臨床経過が異なり、疼痛を引き起こす原因として、単一の疾患がHPVワクチン接種後に集積・多発している状況ではないこと、②疼痛を引き起こす原因として、医療機関で様々な検査や治療等が行われたにもかかわらず、疼痛の発生する機序（病態）が不明な例があることが確認された。HPVワクチン接種後に広範囲にわたる疼痛を来した症例において、疼痛の発生する機序（病態）が解明されていない部分が多い現状では、個別の症例におけるHPVワクチンとの因果関係をいずれの症例においても完全に否定することはできない（「Ⅲ. 機構における調査の概略 1. 副反応報告について （3）機構における副反応報告の評価結果について」の項参照）。

### 2. 公表文献等について

公表文献等（海外規制当局等の公的機関の発表内容を含む）の調査結果では、海外でも、広範囲にわたる疼痛という検討課題ではないものの、例えば、「自己免疫疾患」、「神経学的疾患」等といった事象について、HPVワクチンのリスクに関する検討がなされてきた経緯があることが推定されたが、海外で実施された大規模な疫学調査等の結果では、広範囲にわたる疼痛や、広範囲にわたる疼痛を引き起こし得る疾患等について、HPVワクチンによるリスク上昇を肯定する結果は得られていなかった。また、海外で、HPVワクチンの使用を中止する対応はとられていなかった。しかし、症例報告や基礎的検討結果に限定されるものの、HPVワクチン接種後の広範囲にわたる疼痛や、疼痛を引き起こし得る疾患に関して、

HPV ワクチンによるリスク上昇を示唆する、或いは今後の検討を必要とするとした報告も認められることから、新たな知見については引き続き情報収集が必要である（「Ⅲ. 機構における調査の概略 3. 公表文献等の調査結果について」の項参照）

### 3. 総合評価

以上より、現在までに得られているデータとして、副反応報告の内容、欧米での添付文書等の記載状況、海外規制当局での措置状況、公表文献等の内容を総合的に判断すると、HPV ワクチンの製造販売を中止するまでの新たな情報は得られていない。しかし、今後も、国内で新たに得られた臨床的な情報について継続して検討することに加えて、国内外で疫学調査や基礎的検討が行われた場合には、得られた情報に基づいて新たな評価を行う必要がある。疼痛症状を来した患者においては、多領域の専門家が連携し、適切な鑑別診断や診療を実施していく必要があり、この点については、既に 2013 年 6 月に添付文書改訂を行い、注意喚起を実施している。また、本報告書記載時点においては、厚生労働省の痛み対策研究事業における診療体制が既に公表されている（2013 年 9 月及び 10 月）。HPV ワクチン接種後に広範囲にわたる疼痛を来した個々の症例について、多領域の専門家の判断のもと実施された診断や診療の結果として収集される情報には、今後、特に注視し、得られた情報に基づいて、添付文書改訂等の安全対策の必要性について検討する必要がある。また、HPV ワクチン接種後の疼痛に関する情報としては、リスクとしての危険性に関する情報のみではなく、今後、回復例についての情報にも注視する必要がある（「Ⅲ. 機構における調査の概略 1. 副反応報告について （3）機構における副反応報告の評価結果について」の項参照）。

また、製造販売業者においては、引き続き国内外での HPV ワクチンのリスクに関する情報を迅速に収集し、得られた情報については医療現場や接種対象者並びに保護者へ情報提供するとともに、新たな安全対策や、新たな調査等の必要性について継続して検討することが必要である。



## 調査対象医薬品一覧

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
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）	サーバリックス	グラクソ・スミスクライン株式会社	ヒトパピローマウイルス（HPV）16 型及び 18 型感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮細胞癌、腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2 及び 3）の予防	10 歳以上の女性に、通常、1 回 0.5mL を 0、1、6 ヶ月後に 3 回、上腕の三角筋部に筋肉内接種する。
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）	ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ	MSD 株式会社	ヒトパピローマウイルス 6、11、16 及び 18 型の感染に起因する以下の疾患の予防 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2 及び 3 並びに上皮内腺癌（AIS））</li> <li>● 外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2 及び 3 並びに膣上皮内腫瘍（VaIN）1、2 及び 3</li> <li>● 尖圭コンジローマ</li> </ul>	9 歳以上の女性に、1 回 0.5mL を合計 3 回、筋肉内に注射する。通常、2 回目は初回接種の 2 ヶ月後、3 回目は 6 ヶ月後に同様の用法で接種する。