

第37回日本社会薬学会 於 日本大学薬学部(船橋)  
2018年10月6・7日

# HPVワクチン副反応疑い報告の 日本・英国・WHOの実態

健和会 臨床・社会薬学研究所

○片平洌彦 榎 宏朗

katahirakiyohiko@gmail.com

# 目的

- 世界保健機関 (WHO) の Uppsala Monitoring Center (UMC) による「国際副作用モニタリング」を通じて構築されたDBであるVigiAccessに集約されているHPVワクチンの「副反応疑い症例」(有害事象)の報告を紹介し、その特徴・問題点等を考察する。
- その上で、日本と英国における同ワクチンの「副反応疑い症例」の報告実態を知るため、日・英両国が把握している症例の症状(大分類)について集計し、その結果をWHOのデータと対比し考察した。

# 方法(1)概況

各々の「副反応疑い数」は以下の資料による。

- WHOはVigiAccess(2018年9月28日現在。次のスライド参照)、
- 英国は、患者団体AHVID(UK Association of HPV Vaccine Injured Daughters)の会員Mandeep Badial氏から提供された資料(2016年6月1日現在)を閲覧した。
- 日本は厚生労働省がHP(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)で公表している症例リストに記載の症状名を合算(2018年7月現在)した。

## 方法(2)WHOの場合

- ・ インターネットの検索画面でVigiAccessと入力すると、そのサイトが出て、利用上の注意【本報告は110以上の世界各国から10万以上の医療用品に関する副作用疑い例の報告があったものを集計したものであり、その頻度は算出できない。医薬品等の副作用を経験したと思う人は、速やかに保健専門家に助言を求めるべきであり、決して主治医に相談なく服用薬を中止したり変更したりしてはいけない・・・等々】が記されている。

最後に「この文章を読んで理解し了解しました」と記された箇所があるので、そのボックスにチェックを入れるとデータベース欄が表示され、検索したい医薬品等の名称を記入すると必要なデータが表示される。

# 結果1. WHO、英国、日本の報告数

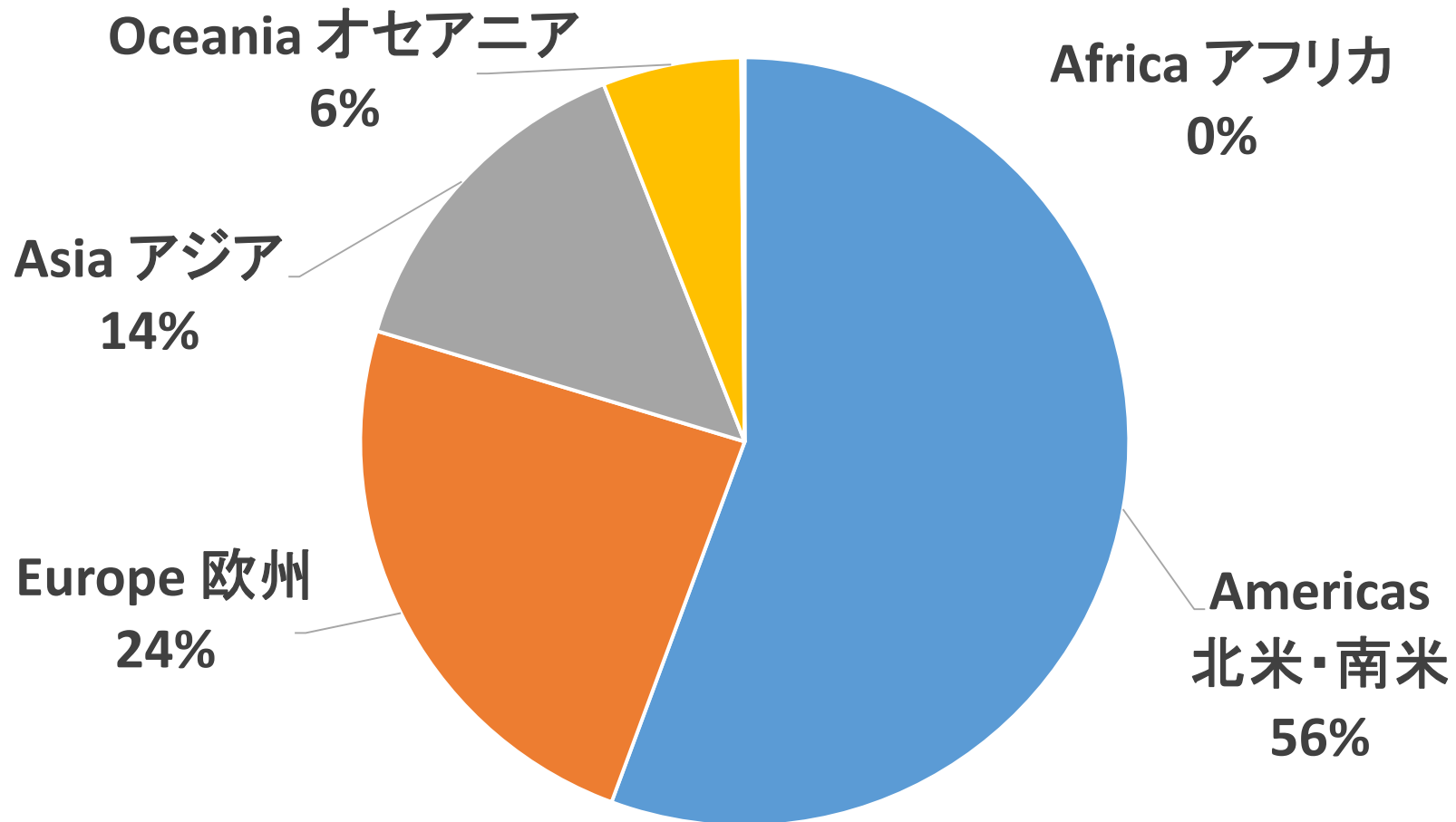
表1. HPVワクチン副反応疑い症例の日本・英国・WHOにおける報告数とその割合\*

|                   | WHO     | (A)中割合 | (B)中割合 | 英国     | (A)中割合 | (B)中割合 | 日本    | (A)中割合 | (B)中割合 |
|-------------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|
| 1. 全身的異常と注射部位局所反応 | 45,913  | 53.2%  | 22.6%  | 4,286  | 49.8%  | 20.3%  | 2285  | 71.9%  | 18.2%  |
| 2. 神経系の異常         | 37,986  | 44.0%  | 18.7%  | 6,405  | 74.5%  | 30.3%  | 4,681 | 147.3% | 37.3%  |
| 3. 胃腸障害           | 15,629  | 18.1%  | 7.7%   | 2,982  | 34.7%  | 14.1%  | 722   | 22.7%  | 5.7%   |
| 4. 皮膚と皮下組織の異常     | 14,687  | 17.0%  | 7.2%   | 1814   | 21.1%  | 8.6%   | 453   | 14.3%  | 3.6%   |
| 5. 筋・骨格・結合組織障害    | 14,485  | 16.8%  | 7.1%   | 1,966  | 22.9%  | 9.3%   | 1206  | 38.0%  | 9.6%   |
| 6. 損傷・中毒・手技上の合併症  | 13,464  | 15.6%  | 6.6%   | 135    | 1.6%   | 0.6%   | 280   | 8.8%   | 2.2%   |
| 7. 調査中（臨床検査？）     | 12,948  | 15.0%  | 6.4%   | 297    | 3.5%   | 1.40%  | 320   | 10.1%  | 2.5%   |
| 8. 呼吸・胸郭・縦隔の異常    | 5,960   | 6.9%   | 2.9%   | 546    | 6.3%   | 2.6%   | 320   | 10.1%  | 2.5%   |
| 9. 血管異常           | 5,633   | 6.5%   | 2.8%   | 624    | 7.3%   | 2.9%   | 353   | 11.1%  | 2.8%   |
| 10. 精神異常          | 5,279   | 6.1%   | 2.6%   | 421    | 4.9%   | 2.0%   | 541   | 17.0%  | 4.3%   |
| 11. その他           | 31,598  | 36.6%  | 15.5%  | 1,680  | 19.5%  | 7.9%   | 1404  | 44.2%  | 11.2%  |
| (A)報告総人数          | 86,356  | 100%   |        | 8,599  | 100%   |        | 3,177 | 100%   |        |
| (B)報告総件数          | 203,582 |        | 100%   | 21,156 |        | 100%   | 12565 |        | 100.0% |

\* WHOは2018年9月27日現在、英国は2016年6月1日現在、日本は2018年7月現在

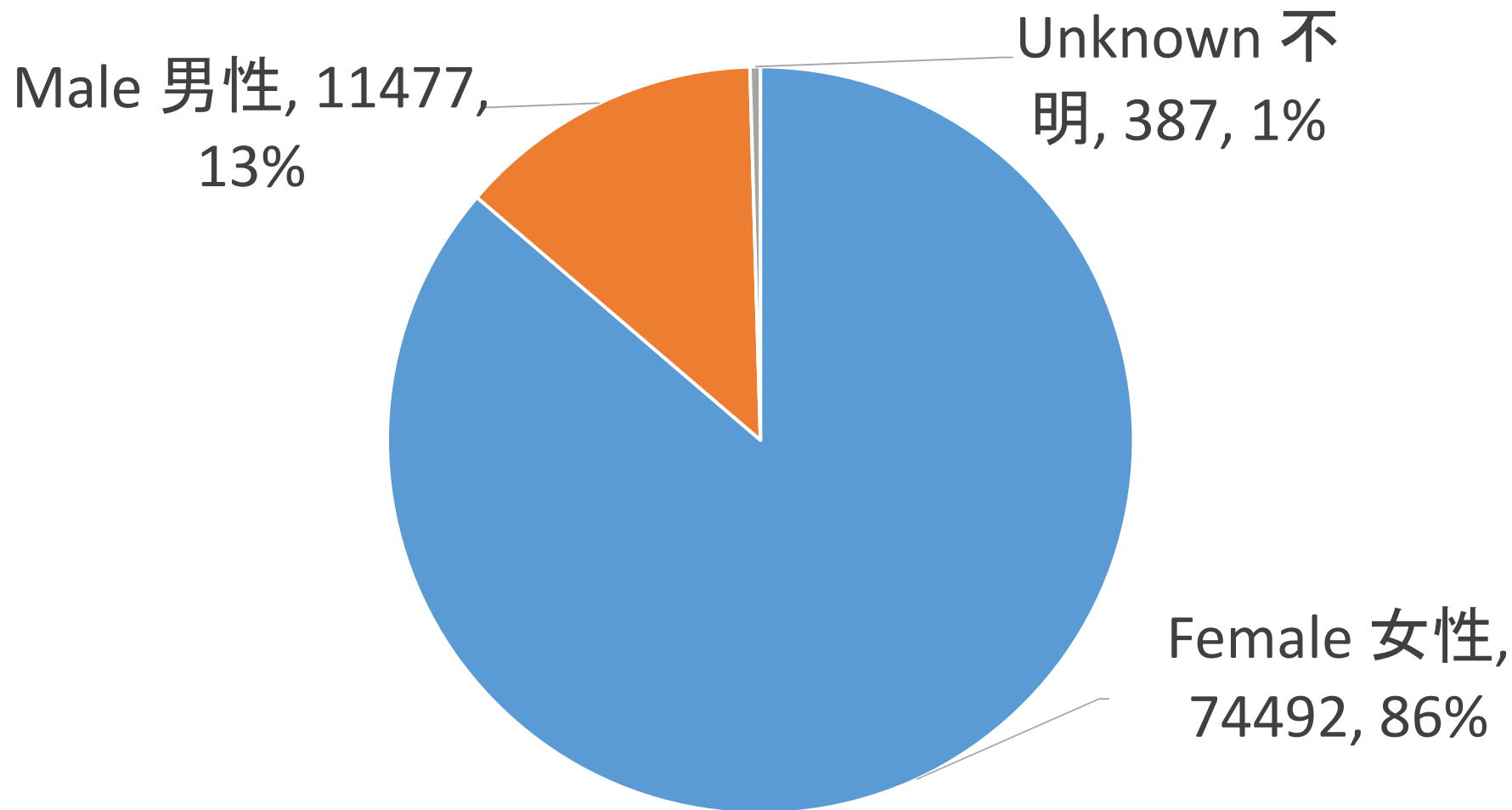
# WHOのHPVワクチン副反応集計結果

## 1. Geographical distribution (地域別)



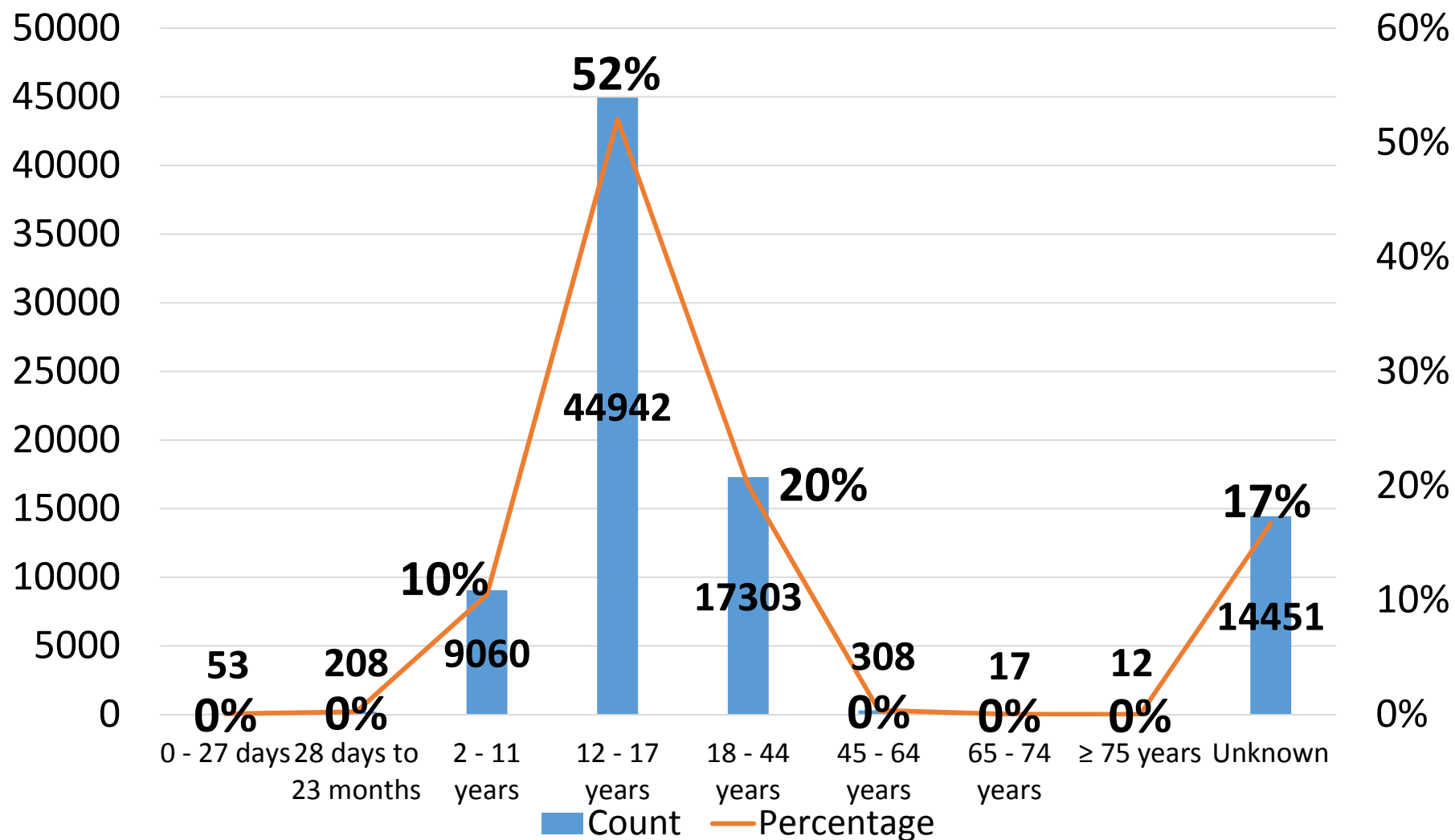
引用: WHO VigiAccessより検索 2018年9月27日 現在

## WHOの結果 2. Patient sex distribution (患者の性別)



引用: WHO VigiAccessより検索 2018年9月27日 現在

# WHOの結果 3. Age group distribution (年齢別)



引用: WHO VigiAccessより検索 2018年9月27日 現在

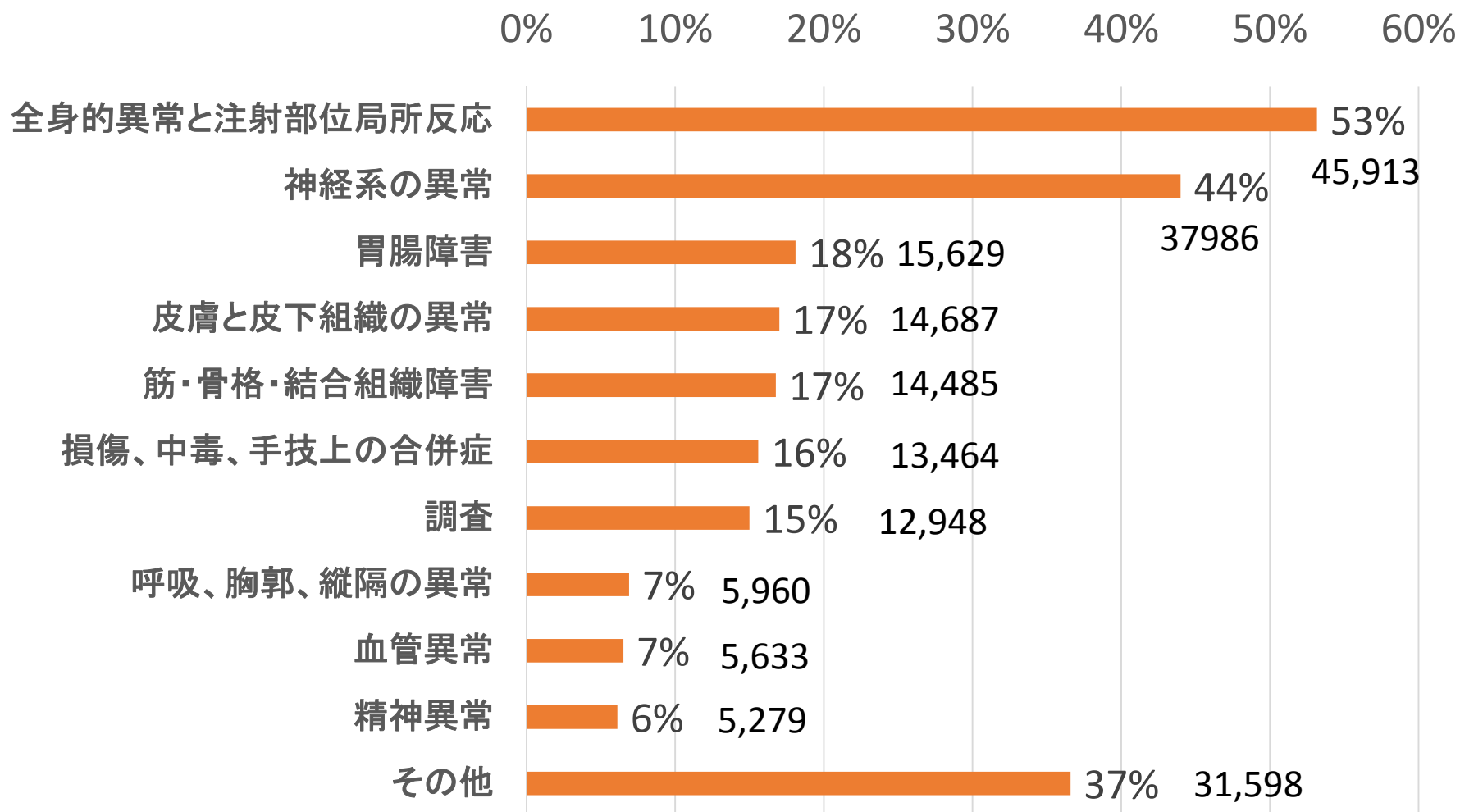


# WHOの結果 4-1. Adverse drug reactions (ADRs) 副作用(有害事象)名,患者総数中の割合

引用: WHO VigiAccessより検索 2018年9月27日 現在

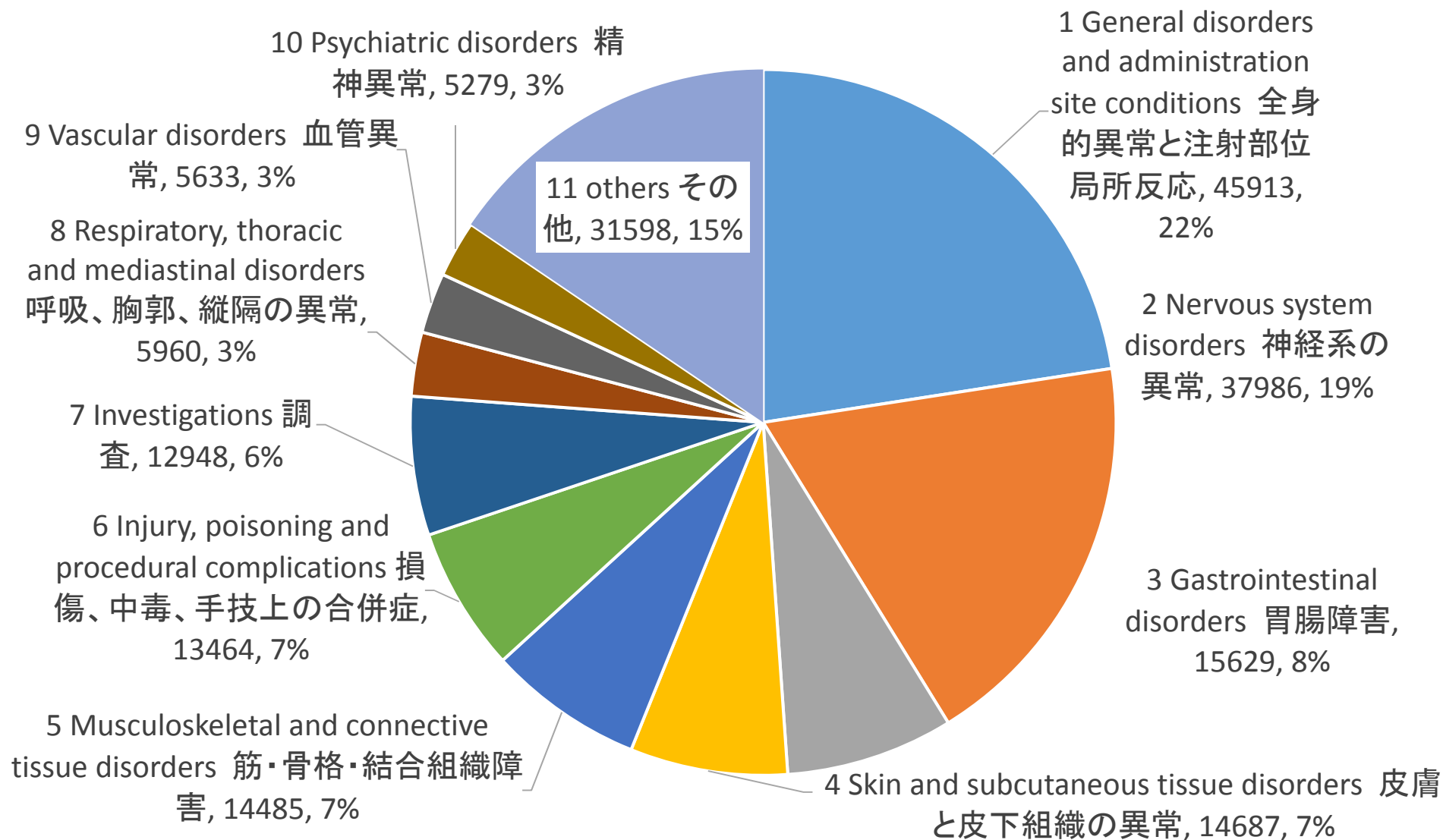
|    | Adverse drug reactions (ADRs)                        | 副作用(有害事象)名     | 報告数    | 割合  |
|----|--|----------------|--------|-----|
| 1  | General disorders and administration site conditions | 全身的異常と注射部位局所反応 | 45,913 | 53% |
| 2  | Nervous system disorders                             | 神経系の異常         | 37,986 | 44% |
| 3  | Gastrointestinal disorders                           | 胃腸障害           | 15,629 | 18% |
| 4  | Skin and subcutaneous tissue disorders               | 皮膚と皮下組織の異常     | 14,687 | 17% |
| 5  | Musculoskeletal and connective tissue disorders      | 筋・骨格・結合組織障害    | 14,485 | 17% |
| 6  | Injury, poisoning and procedural complications       | 損傷、中毒、手技上の合併症  | 13,464 | 16% |
| 7  | Investigations                                       | 調査             | 12,948 | 15% |
| 8  | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders      | 呼吸、胸郭、縦隔の異常    | 5,960  | 7%  |
| 9  | Vascular disorders                                   | 血管異常           | 5,633  | 7%  |
| 10 | Psychiatric disorders                                | 精神異常           | 5,279  | 6%  |
| 11 | others   | その他            | 31,598 | 37% |
|    | 患者総数 86,356人<br>副作用報告数 合計 203,582 (1人当り2.36<br>症状)   |                |        |     |

# WHOの結果 4-2. Adverse drug reactions (ADRs) 副作用(有害事象)名,患者総数中の割合



引用: WHO VigiAccessより検索 2018年9月27日 現在

# WHOの結果 4-3. Adverse drug reactions (ADRs) 副作用数と報告人数合計中の割合

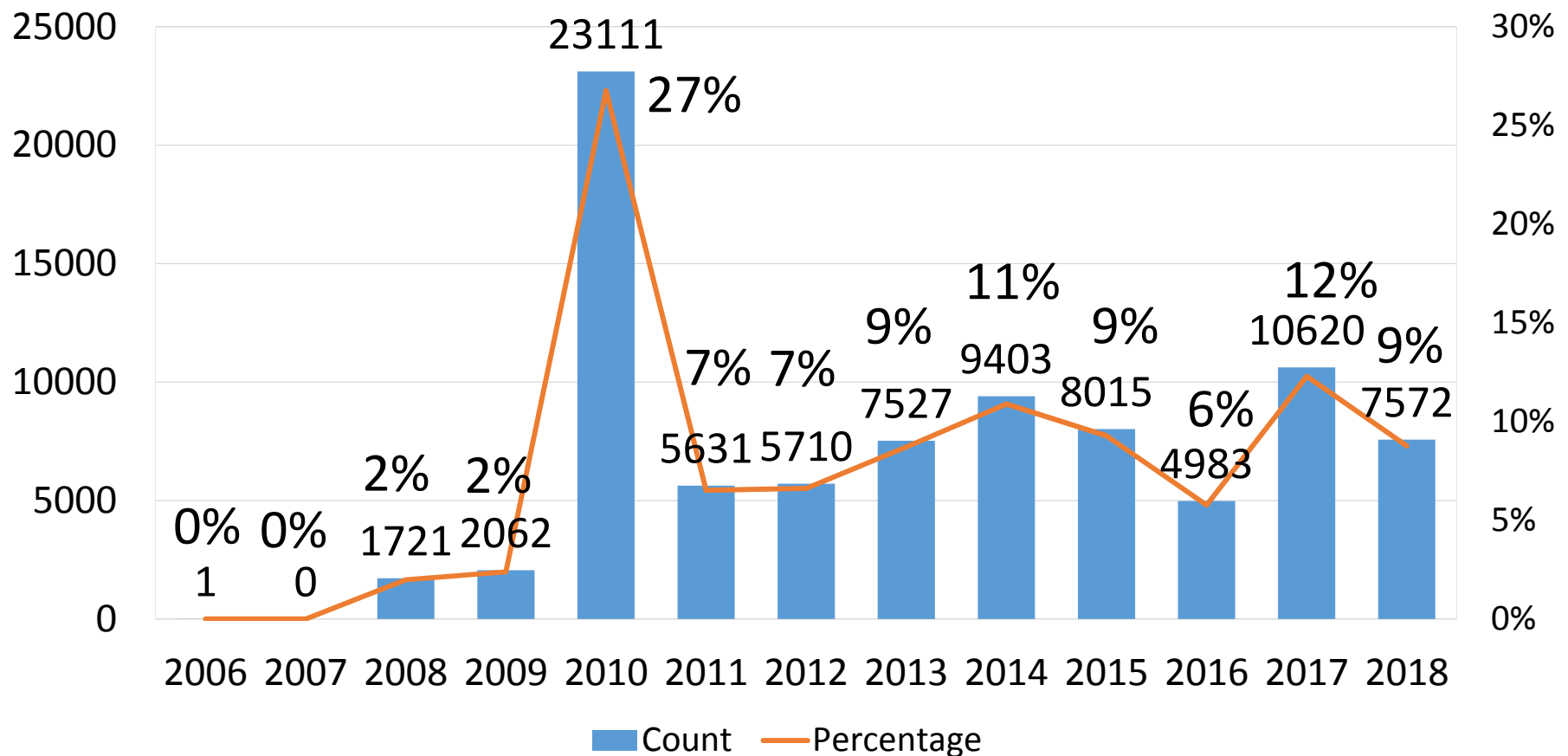


引用: WHO VigiAccessより検索 2018年9月27日 現在

# WHOの結果 5. ADR reports per year 報告年別

ガーダシル 米国で2006年6月、日本で2011年8月発売

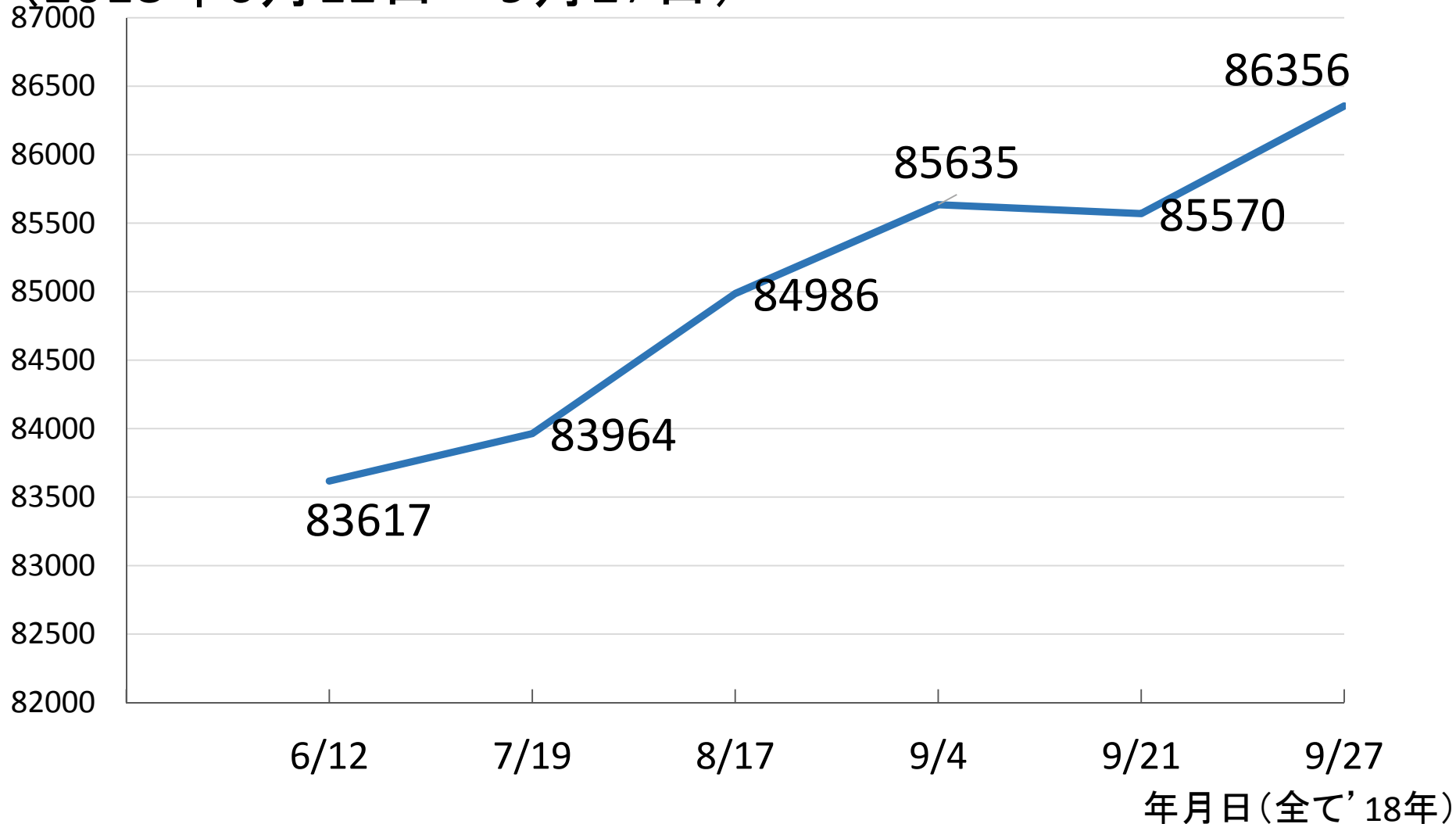
サーバリックス 米国で2009年10月、日本で2009年12月発売



引用: WHO VigiAccessより検索 2018年9月27日 現在

# WHOの結果6. HPVワクチン副反応疑い症例報告数の増加の様相

(2018年6月12日～9月27日)



出典: WHO(UMC):VigiAccess(上記年月日に閲覧)

# 考察(1) WHO報告数値の評価(1)

1) 以上のWHOの数値は、サリドマイド事件を契機にWHOが1968年から発足させた国際モニタリング制度(PIDM)の協力機関として1978年にスウェーデンのウプサラに設立されたウプサラ・モニタリングセンター(UMC)が中心となって実施している国際データベースVigiBaseの要約版で、2015年4月に立ち上げられたVigiAccessによる数値である。

## 考察(2)WHO報告数値の評価(2)

- この数値は、(1)WHO加盟各国は、ワクチン接種と症状との因果関係を誰がどのように判断して報告したのか？(2)副作用名が大分類で記されているが、その判断を誰がどの段階で行なったのか？(3)HPVワクチンの場合、製剤名別の集計がされておらず、このDBでは製剤別の特徴が把握できない、等の疑問・問題点がある。然しながら、このデータは世界のHPVV副反応疑い患者の概要を知る手がかりになる唯一の公的な公表データであり、その意味で貴重なデータであると言える。

## 考察(3)結果の概要から言えること

- 上記の結果から、以下のことが言えよう。1)地域別では日本を含むアジア大陸の数値は、北米・南米、欧州に次いで第3位であり、「日本からの報告数が突出して多いということはない」と言える。2)患者の性・年齢別では、明らかに「10歳代の少女が多い」。しかし、性別では、男性が約1割報告されている。これは、9価ワクチンを、男性にも適用した結果と考えられる。3)副作用名別では、「神経系の異常」が第2位であり、また、日本の臨床医が報告している「多様な副反応症状」「症状の重層化」「記憶障害、学習障害」といった特徴は、WHOデータでは、副作用病名の合計が19万人を超え、報告患者数の2倍以上となっていることや、上位10位に「精神異常」が記されていることに示されていると考えられること、等のことが言えよう。



# 考察(4) 多様な症状の重層化： とりわけ、神経症状の問題

- 世界各国の神経内科、小児科等の医師からは、以前より「多様な副反応症状」「症状の重層化」等の副反応(有害事象)の発生・拡大が報告されている(文献1-7)が、今回集約したWHOの報告でも、そうした実態がうかがわれ、今やそうした実態が「国際化」してきたと言えよう。とりわけ「神経症状」が報告総人数に占める割合は、表1で英国は約75%、日本では37%でいずれも首位を占め、WHOでも2位ながら44%を占めていた。かかる実態を直視し、対処することが切に求められていると言えよう。

## 考察(5)WHOへの報告は急増？

- 「WHOの結果6」に示した折れ線グラフは、たまたま片平がVigiAccessを参照した月日の報告数をグラフにしたものである。WHOへの症例報告総数は累積数なら減少することはないので、9月21日の数値は疑問符がつくが、この数値で計算すると、以下のようなになる：すなわち、6月12日から9月27日迄の107日間に増加したのは2,739人で、**1日当り約26人**だが、9月は21日から27日迄の6日間に786人増加している。これは**1日当り131人**となり、約5倍に増加していることになる。このような「急増」の理由をWHOは解明すべきであろう。

# 結論と今後の課題

- 以上の結果から、「HPVワクチン接種後の副反応疑い症例」の報告は、「国境・性・年齢・症状の限定」を超えて、今や国際的な広がりを示すに至ったと言える。WHOはもちろん、世界各国の医薬行政担当者は、今回報告したような「副反応疑い報告」の実態解明を「集中モニタリング」等の方法を用いて急いで実施し、その結果に基づいて、HPVワクチン接種推進の適否を慎重に検討し、適切な方策を考案するとともに、既に重篤な副反応疑いの症状と日夜闘っている主として若年の男女たちには、その治療法の研究・適用を初め、適切な「救済」の対策を講ずることの検討・実施を急ぐことが緊急・切実に求められている。

# 今後の課題

- 今後の課題は、VigiBaseの閲覧と、その要点の紹介であるが、VigiBaseでは国別の患者数・症状等は集計せずとのことであり、「日本と世界の症状割合の比較」の課題はその実施方法を検討中である。
- [参考文献]田中大祐:WHO国際医薬品モニタリング制度—WHO医薬品安全グループの活動—. 薬剤疫学21(2):77、2016年12月
- 文献
  - 1.Kinoshita T et al. Intern Med, 2014;53(19):2185-200
  - 2.Brinth L et al. Dan Med J. 2015 Apr;62(4):A5064.

## 文献(続き)

- 3.横田俊平ほか、日本医事新報 4758:46-53,2015
4. Martinez-Lavin M et al:Clin Rheumatol. 2015 Nov;34(11):1981-3.
- 5.池田修一:神経治療学 33(1)32-39,2016.
- 6.Chandler RE et al:Drug Saf. 2017 Jan;40(1)81-90.
7. Ozawa K.:Drug Saf. 2017 Dec;40(12)1219-29.

COI:開示すべきCOIはありません。

謝辞:寺岡章雄氏のご助言に深謝します。