

子宮頸がん予防(HPV)ワクチン 副反応議論の疑問



ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン (子宮頸がん予防ワクチン)接種推進に向けた 関連学術団体の見解 (2016.4.18)

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000125164.html>

海外の文献で

CRPS (complex regional pain syndrome)

複合性局所疼痛症候群

POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome)

体位性起立性頻拍症候群

HPVワクチンの因果関係はないと結論

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)

参考資料1
平成26年1月20日開催
第7回副反応検討部会、第8回安全対策委員会(合同開催) 資料1

資料1

子宮頸がん予防(HPV)ワクチン
の副反応に関する論点整理

海外のデータを 根拠にしているのか

論点1 海外の状況

副反応報告については各国で仕組みが異っており、報告頻度は一概には比較できないものの、以下の知見が得られた。

【知見】(第6回 資料11)

- 我が国における子宮頸がん予防ワクチンの接種後の副反応報告全体の頻度は、海外と比較して格段高いわけではない。
- 副反応のうち、広範な疼痛以外の各疾患・症状が発生したとする副反応の報告頻度についても、我が国は海外と比較して格段高いわけではない。
- 一方、接種後に広範な疼痛を来した症例については、我が国よりも報告頻度は低いものの、海外でも報告されている。ただし、海外当局は、これらの症例について、発症時期・症状・経過等に統一性が無いため、単一の疾患が起きているとは考えておらず、ワクチンの安全性に懸念があるとは捉えていない。

【論点1】

海外の状況に係る調査結果については、上記のように整理できるのではないのか。

論点3 既知の自己免疫疾患等として診断 がついている症例について

【知見】(第6回 資料10、第7回 資料3)

- 関節リウマチや全身性エリテマトーデス(SLE)等の既知の自己免疫疾患等を誘発した可能性については、海外の大規模疫学調査によって否定されている。
- 既知の自己免疫疾患等として診断がついている症例の発症率は、我が国における自然発生率と比較して明確な差が見られない。
- また、自己免疫疾患について2割間に有意な差はない。

【論点3】

広範な疼痛又は運動障害を来した症例のうち、既知の自己免疫疾患等として診断がついている症例については、ワクチンとの因果関係を示すエビデンスは得られていないとの整理で良いか。

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)

サーバリックスの失神に関連する副反応資料

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000129775.html>

	国内	海外
「意識消失」、「失神」、「失神寸前の状態」、「ショック」、「神経原性ショック」、「意識レベルの低下」、「意識変容状態」に該当する副反応の発現例	902 例 発生率 12.89 例/10万接種例	1,853 例 発生率 2.98 例/10万接種例
このうち、意識消失のあった症例	622 例 発生率 8.89 例/10万接種例	1,375 例 発生率 2.21 例/10万接種例

人種で異なる副作用発現頻度の差

HIVの治療では事前のHLA検査は常識

使用上の注意改訂のお知らせ

2008年5月
グラクソ・スミスクライン株式会社

抗ウイルス化学療法剤
サイアジェン錠300mg (一般名: アバカビル錠剤)
エプジコム錠 (一般名: ラミブジン・アバカビル錠剤)

皆様、時どきご請求のこととお喜び申し上げます。
平素は、弊社製薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。
さて、この度、**サイアジェン錠300mg**、**エプジコム錠** の【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。
なお、改訂添付文書封入した製品がお手元に届くまでには若干の遅延を要しますので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

1. 主な改訂内容 (自主改訂)

項目	内容
その他の注意	アバカビルによる過敏症の発現頻度について、HLA-B*5701 対立遺伝子との関連をプロスペクティブに検討した試験結果を追加した。 【一部改訂】

■ 実行日時に改訂後の「使用上の注意」全文を記載していますので、ご参照下さい。
また、ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://www.glaxosmithkline.co.jp/>) でもご覧いただけます。

〈改訂理由:要約〉
この度、HLA-B*5701 対立遺伝子のスクリーニングを実施し、アバカビルによる過敏症の発現頻度についてプロスペクティブに検討した海外試験の結果、アバカビルの投与開始前に HLA-B*5701 対立遺伝子をスクリーニングし、この対立遺伝子を有している患者へのアバカビルの投与を避けることにより、過敏症の発現頻度が低下することが示されました。
一方、日本人 HIV 感染症患者におけるアバカビルによる過敏症を発現した症例は 7 例 (1.3%) のうち 6 例については HLA が調べられていましたが、HLA-B*5701 対立遺伝子を保有していませんでした。

<http://glaxosmithkline.co.jp/data/data7/pdf/revision/R1000315.pdf>

・ エプジコム錠

改訂後 (下線部: 改訂部分)

9. その他の注意

(1) ~ (4) 省略

(5) 海外で実施されたプロスペクティブ試験 (n=1956) において、アバカビルの投与開始前に HLA-B*5701 のスクリーニングを実施しない群と、スクリーニングを実施し HLA-B*5701 保有者を除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が、それぞれ 7.8% (66/847)、3.4% (27/803)、皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ 2.7% (23/842)、0.0% (0/802) であり、HLA-B*5701 のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が統計学的に有意に低下する (p<0.0001) ことが示された。また、本試験結果では HLA-B*5701 をスクリーニングしない群において臨床症状から過敏症が疑われた 66 例中 30 例、皮膚パッチテストにて確認された過敏症症例 23 例全例が HLA-B*5701 を有していた。
日本人における過敏症と HLA-B*5701 保有の関連性については不明であり、HLA-B*5701 の保有率は白人では 5~8%、日本人では 0.1% との報告がある。

表 1. プロスペクティブ試験における過敏症の発現状況

	発現例数 (%)		オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
	遺伝子スクリーニング実施群	コントロール群		
臨床症状から疑われる過敏症				
全評価対象症例	27/803 (3.4)	66/847 (7.8)	0.40 (0.25-0.62)	<0.001
白人のサブグループ	24/679 (3.5)	61/718 (8.5)	0.38 (0.23-0.62)	<0.001
皮膚パッチテストにより確認された過敏症*				
全評価対象症例	0/802	23/842 (2.7)	0.03 (0.00-0.18)	<0.001
白人のサブグループ	0/679	22/713 (3.1)	0.03 (0.00-0.19)	<0.001

*過敏症を発現したが、皮膚パッチテストを実施しなかった症例については、評価対象症例から除外した (遺伝子スクリーニング実施群: 1 例、コントロール群: 5 例)。

表 2. コントロール群における過敏症発現症例数と HLA-B*5701 対立遺伝子のスクリーニング結果

	HLA-B*5701 対立遺伝子のスクリーニング結果	
	HLA-B*5701 保有者	HLA-B*5701 非保有者
臨床症状から疑われる過敏症		
全評価対象症例	30/49	36/798
白人のサブグループ	29/48	32/670
皮膚パッチテストにより確認された過敏症		
全評価対象症例	23/48	0/794
白人のサブグループ	22/47	0/666

【結論】

- アバカビル投与前に HLA-B*5701 対立遺伝子をスクリーニングし、HLA-B*5701 対立遺伝子を有する患者にアバカビルの投与を避けることにより、アバカビルによる過敏症の発現頻度が低下した。
- 本試験の患者の大部分は白人であり、HLA-B*5701 対立遺伝子の保有率には人種差があることが知られているが、アバカビル投与前の HLA-B*5701 対立遺伝子のスクリーニングは、本試験で示されたように有用であると考えられる。