

HPV ワクチン接種の安全性について

平成 23 年 1 月 17 日

社団法人 日本産科婦人科学会

要旨

HPV ワクチンはウイルス DNA を含まないため感染性がなく、また主たる副反応は局所の疼痛・発赤・腫張であり、安全性の高いワクチンといえる。しかし、実際の接種にあたっては、迷走神経反射による失神に注意するとともに、稀に起こりうる全身性の副反応に対する適切な対応が重要である。

説明

HPV ワクチンは、子宮頸がん全体の 60～70%の原因である HPV 16 型および 18 型の感染予防を主目的としたもので、現在、HPV 16 型、18 型の 2 種に対応する 2 価ワクチン（サーバリックスP[グラクソ・スミスクライン社]）と、HPV 6 型、11 型、16 型、18 型の 4 種に対応し、良性病変の尖圭コンジローマの発症も予防できる 4 価ワクチン（ガーダシルP [メルク社]）がある。いずれも世界 100 か国以上で認可され、わが国では平成 21 年 10 月に 2 価ワクチンがすでに承認され、4 価ワクチンは承認を待つ状況にある。このワクチン（1 回 0.5 ml）を 3 回にわたって筋肉内注射することにより HPV に対する高い抗体価が得られることで、HPV 感染を予防できる。2 種のワクチンともに、人工的に生成された HPV 殻（ウイルス様粒子：VLP [virus-like particle]）を免疫原とする VLP ワクチンであり、HPV の本体であるウイルス DNA を含まないことから、感染性のないワクチンである。

WHO のワクチンの安全性に関する世界諮問委員会（WHO's Global Advisory Committee on Vaccine Safety; GACVS）は、2007 年 6 月、2 種の HPV ワクチンの安全性に大きな問題はない（“good safety profiles”）との結論を出し(1)、さらに 2008 年 12 月には 4 価ワクチンの市販後調査をレビューし、その結論に変化のないことを報告した。また、本見解は、2009 年 4 月に発表された HPV ワクチンに関する WHO position paper でも繰り返し述べられている(2)。米国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)は、2010 年 5 月、FDA による 2 価ワクチンの認可および HPV ワクチンに関する ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices)推奨を報告しているが、HPV ワクチンによる有害事象は対照群と比べて有意差がなく、接種の推奨に変化がないことが述べられている(3)。

HPV ワクチンの安全性については、その有害事象の解析から、安全性は高いとされている。まず、ワクチン接種の主な有害事象は局所の疼痛・発赤・腫脹であり、HPV ワクチン固有の重篤な全身性反応は少ない。まず局所反応についてみると、2 価ワクチンに関する海外臨床試験において、局所の疼痛(90%)、発赤(47%)、腫張(43%)であり、その頻度は対照ワクチン群よりもやや高いという結果が得られている。国内臨床試験でも、612 例中、疼痛 606 例(99%)、発赤 540 例(88%)、腫張 482 例(79%)と高頻度であった(4)。しかし、これらの局所反応はいずれも一過性であり、重篤なものではない。なお、4 価ワクチンにおいても、局所の疼痛(84%)、発赤(25%)、腫張(25%)と、2 価ワクチンよりもやや低い頻度で局所反応が起こることが報告されている(5, 6)。

次に、全身性の症状を呈する副反応についてみると、2 価ワクチンの国内臨床試験において、疲労 353 例(58%)、筋痛 277 例(45%)、頭痛 232 例(38%)、悪心・嘔吐・下痢・腹痛などの胃腸症状 151 例(25%)、関節痛 124 例(20%)、発疹 35 例(5.7%)、発熱 34 例(5.6%)、蕁麻疹 16 例(2.6%)などが報告されているが、接種スケジュールの変更を必要とするほどの有害事象は認められなかった(4)。また海外臨床試験でも、疲労(36%)、筋痛(35%)、頭痛(30%)、悪心・嘔吐・下痢・腹痛などの胃腸症状(14%)、関節痛(14%)、発疹(5.5%)、発熱(7.1%)、蕁麻疹(3.1%)などの全身性反応が認められるが、多くは軽症～中等度であり、その頻度も対照ワクチン群との間に有意差は認められない(4)。なお、4 価ワクチンの全身性反応も報告されているが、2 価ワクチンとほぼ同等、あるいはやや低い頻度で認められている(5, 6)。

全身性の副反応として注意すべきは、疼痛に対する迷走神経反射によると考えられる失神であり、特に思春期女子に多いという特徴がある。これは 4 価ワクチンの市販後に、米国 FDA の VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) への報告で注目されることとなった。VAERS に報告された有害事象 12,424 報告 (2006 年 7 月～2008 年 12 月) のうち、1,896 報告が失神やめまいに関するものであり、このうち 293 例が実際に失神 (fall) に至り、転倒や外傷に繋がっている(7)。したがって、ワクチン接種後 15～30 分はその場で観察することが推奨されることとなった。2 価ワクチンの国内市販後調査では、接種約 11 万人のうち、失神 3 例、失神寸前の状態 2 例、めまい 16 例が報告されているが、転倒・皮下血腫は 1 例のみであり、接種後の観察が徹底されていることが推察される(8)。

アナフィラキシーなどの重篤な全身性アレルギー反応の頻度は、2 価および 4 価ワクチンともに 0.1%未満と稀であり(5)、また対照ワクチン群との間に有意差は認められない。しかしながら過敏症に十分な注意を払うことはワクチン接種共通の課題であり、接種前には十分な問診を行い、過去にワクチン接種で過敏症状を呈した既往のある場合は接種すべきでない。2 価ワクチンではシリンジに天然ゴム (ラテックス) を使用してい

るため、ラテックス過敏症がある場合には嚴重な注意が必要である(3,4)。また 4 価ワクチンは酵母を使用して作製された薬剤であり、酵母過敏症がある場合には嚴重な注意が必要である(3)。

ワクチン接種後に種々の慢性疾患を発症した例が報告されている。海外臨床試験においては、これらの発症頻度について対照ワクチン群との間に有意差は認められていない(5)。4 価ワクチン市販後に VAERS に報告されている疾患としては、深部静脈血栓症、ギランバレー症候群、自己免疫疾患、横断性脊髄炎、膵炎などがあげられているが、その最終診断やワクチン接種との因果関係については調査が必要である(7)。特に自己免疫疾患はワクチン接種以外でも若年女性に比較的多いため、慎重な評価を要する。なお、ワクチン接種を受けた女性の死亡例では、接種直後の死亡はなく、交通事故、自殺、悪性腫瘍などによるものであり、いずれもワクチン接種と直接の因果関係は否定的である。なお、2 価ワクチンの国内市販後調査では、接種を受けた約 11 万人で死亡報告は現時点で認められない(8)。

ワクチンに添加されているアジュバントとして、2 価ワクチンには水酸化アルミニウム $\text{Al}(\text{OH})_3$ 500 μg と 3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A 50 μg が添加され (ASO4 システム)、また 4 価ワクチンにはアルミニウム 225 μg が含まれている。2 価ワクチンの ASO4 システムは比較的新しく開発されたアジュバントであり(9)、自己免疫疾患などの発症について慎重に評価する必要がある。現時点における、ASO4 アジュバント添加ワクチン (HPV ワクチン、B 型肝炎ワクチン、単純ヘルペスウイルスワクチン) の安全性解析では、対照としてのアジュバント非添加やアルミニウムアジュバント添加ワクチン群との比較で有意差はなく、また自己免疫事象の発現率も一般集団の若年女性における発現率と差異がないことが示されている(10)。

妊娠との関連性については明瞭な結論が得られている。もともとワクチン接種は妊娠が判明すれば接種しない、あるいは 3 回接種の 6 ヶ月間は妊娠を避けることとなっているが、海外臨床試験において、2 価ワクチン、4 価ワクチンともにワクチン接種プロトコル中の妊娠例が多数報告された。その妊娠転帰 (流産率、早産率、児の出生体重や先天異常) については、いずれも対照群との間に有意差はなく、妊娠に対する悪影響はないと推定される(5,11)。しかしながら、今後もワクチン接種は妊婦を対象とせず、また接種プロトコル中に妊娠が判明した場合は接種を延期することが推奨されている(2,5)。なお、授乳婦に関しては、国内では有益性がある場合とされているが、海外では接種が認められている。

以上、総合すると、HPV ワクチンは安全性の高いワクチンであると結論できる。しかしながら、実際のワクチン接種にあたっては、ワクチン接種における一般的事項につ

いて十分な注意が必要であり、接種前に十分な問診を行い、また接種を実施する場合には、接種後 30 分の観察を徹底し、またアナフィラキシー様症状など重篤な副反応に対して適切な処置が行えるよう準備が必要である。妊娠中は接種を延期するのが望ましい。

文献

- 1) Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 June 2007. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82:252-859
- 2) Human papillomavirus vaccines WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84:118-131
- 3) FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination. Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010, 59:626-629
- 4) グラクソ・スミスクライン株式会社. サーバリックスP添付文書 (2010年2月、第2版)
- 5) Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56:1-24
- 6) Einstein MH, Baron M, Levin MJ, 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* 2009; 5:705-719
- 7) Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302:750-757
- 8) グラクソ・スミスクライン株式会社. サーバリックスP市販後調査 最終報告 (2010年6月)
- 9) Garçon N, Chomez P, Van Mechelen M. GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6:723-739
- 10) Verstraeten T, Descamps D, David MP, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of ASO4 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26:6630-6638
- 11) Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 ASO4-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; 374:301-14