

子宮頸がん予防ワクチンに関する意見交換会

平成26年2月26日(水)
10:00～11:00
航空会館：大ホール（7階）

議 事 次 第

- 1 開会
- 2 議題
子宮頸がん予防ワクチンに関する海外研究者等の
ヒアリング
- 3 閉会

子宮頸がん予防ワクチンに関する意見交換会 名簿

日時：平成26年2月26日（水）10:00～11:00

場所：航空会館大ホール（7階）

【発表者】

塚 春美 元 東海大学医学部教授

Sin Hang Lee (シン・ハン・リー【US】)

ミルフォード病院病理医

Francois-Jerome Authier (フランソワ・ジェローム・オーチェ【FR】)

アンリー・モンドール病院医師

【有識者】

石井 健 独立行政法人医薬基盤研究所

アジュバント開発プロジェクトリーダー

稲松 孝思 東京都健康長寿医療センター顧問

岡田 賢司 福岡歯科大学全身管理部門総合医学講座小児科学分野教授

岡部 信彦 川崎市健康安全研究所長

○ 倉根 一郎 国立感染症研究所副所長

中山 哲夫 北里大学生命科学研究科感染制御・免疫学部門

ウイルス感染制御学研究室教授

桃井 眞里子 国際医療福祉大学副学長

吉倉 廣 元 国立感染症研究所長／元 東京大学医学部教授

Jean Beytout (ジャン・ベイトー【FR】)

クレルモンフェラン大学病院教授

仏・高等公衆衛生審議会・ワクチン委員会メンバー

Helen Petousis-Harris (ヘレン・ペトウシス・ハリス【NZ】) ※

オークランド大学プライマリヘルスケア部門予防接種センター予防接種・ワクチン部長

※ビデオ会議で参加

○：座長

(敬称略、五十音順)

FJ. AUTHIER

INSERM U955 -team 10
Cell Interactions
in Neuromuscular
System

Faculté de Médecine
94010 Créteil Cedex
Tél : 01 49 81 27 35
authier@u-pec.fr

Tokyo – February 26, 2014

Macrophagic myofasciitis
New insights on the long-term safety
of aluminum adjuvants

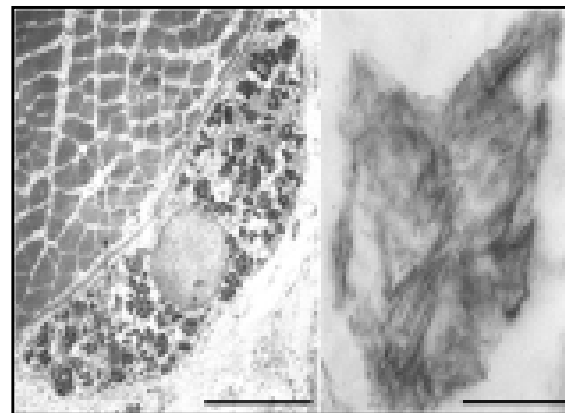
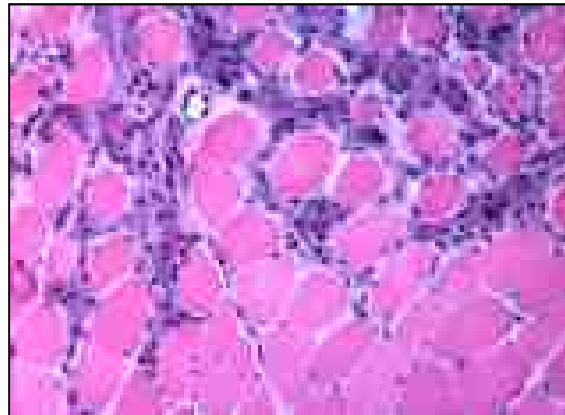
FJ AUTHIER

Reference Center for Neuromuscular Diseases GNMH,
Henri Mondor University Hospital, Créteil, France

1. Macrophagic myofasciitis (MMF): A specific lesion in deltoid muscle

Macrophagic myofasciitis: an emerging entity

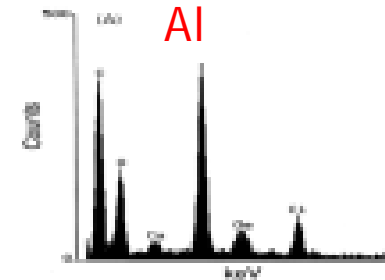
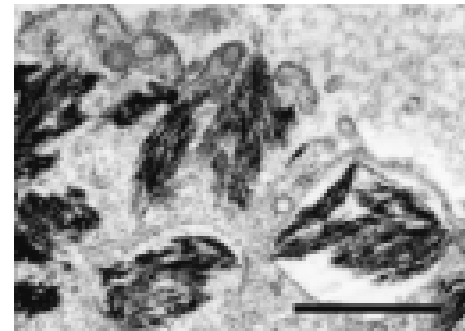
R. R. Gherardi, M. Coquet, P. Chélin, F. J. Authier, P. Lefort, L. Bélec, D. Figarella-Branger, JM. Masson, JF. Pellissier, M. Fardoux, for the Groupe d'Études et Recherches sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires



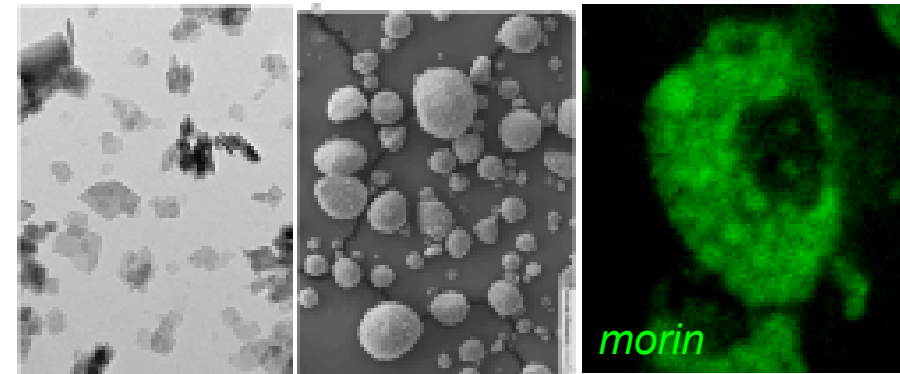
Lancet 1998; 352: 347-52

Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle

R. R. Gherardi¹, M. Coquet¹, R. Flacco², L. Bélec³, P. Lefort⁴, J. A. Berthiaud⁵, J. F. Pellissier⁶, P. Chélin⁷ and R. R. Gherardi¹



HBV
TT
HAV



Brain (2001), 124, 1821-1831

スライド 2

FJ10

Macrophagic myofasciitis is an emerging condition characterized by specific lesions at muscle biopsy made of focal macrophagic infiltrates
Authier, 2007/06/25

2. MMF-associated Clinical Syndrome

Up to 17 alum shots (mean 5.2) in past 10yrs

Delayed clinical onset (mean 12mo) from last shot

Delayed muscle biopsy (mean 66 mo) from last shot

Myalgia (88%) + Chronic fatigue (87%) + Cognitive impairment (96%)

± overt autoimmune disease (20%) : **Multiple sclerosis (9%), DM, thyroiditis...**)

1. Significant association between **myalgias** and **MMF**: Gherardi et al, Brain 2001
2. Significant association between **fatigue** and **MMF**
 - case-control study: AFSSAPS, 2003
 - Total and Cognitive Fatigue scores (Impact Fatigue Scale) higher in MMF
3. Most **MMF patients fulfill criterias for Chronic Fatigue Syndrome**
 - Authier et al, Arthritis Rheum 2003
 - fatigue 93%, myalgias 87%, arthralgias 55%
 - CFS criteria (CDC/Oxford) 53%

3. MMF after anti-HPV immunization

8 girls referred to Henri Mondor hospital

- Age: at onset 15-18 yrs
at evaluation : 16-23 yrs

Vaccines:

GARDASIL 8/8

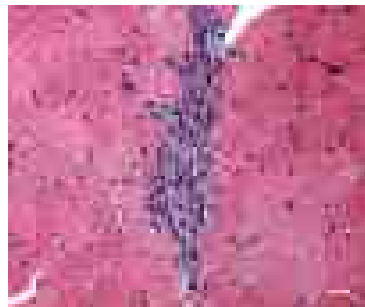
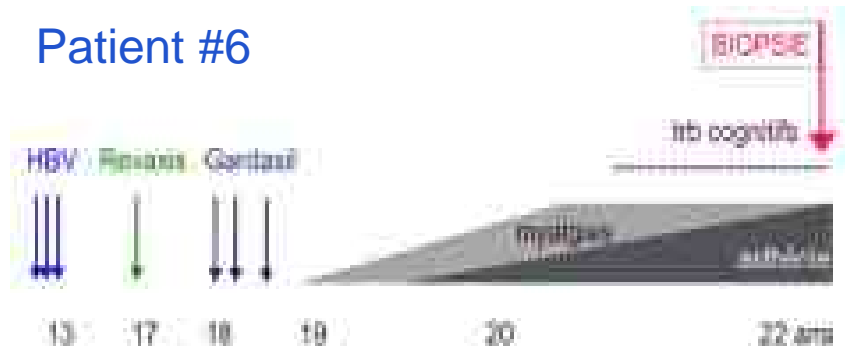
REVAXIS (DTP) 3/8

HBV 2/8

- Deltoid muscle biopsy (7/8): normal: 5/7

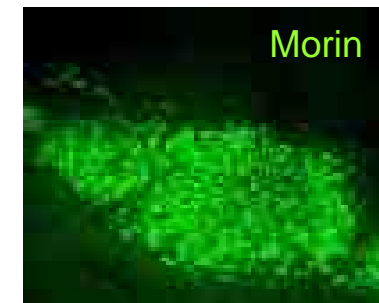
Macrophagic myofasciitis 2/7

Patient #6

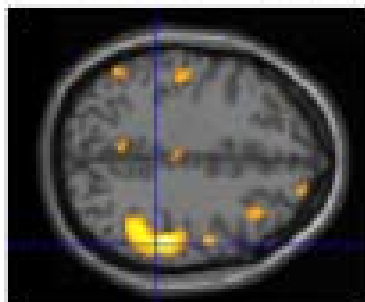
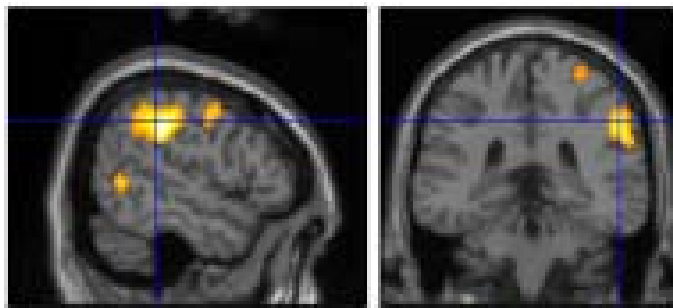
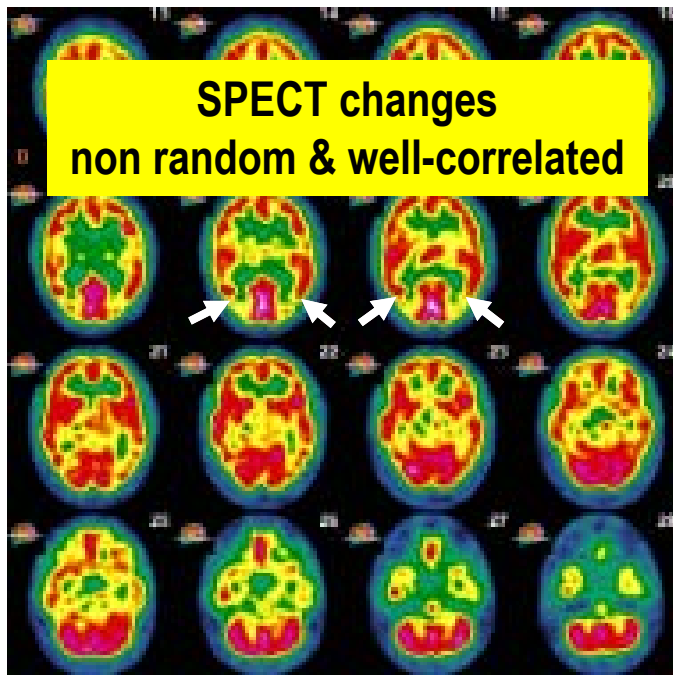


Experimental MMF lesion induced by i.m. injection of Gardasil

- C57.BL6 mouse
- 20 μ l Gardasil i.m. in *Tibialis anterior*
- Sampling at D+28



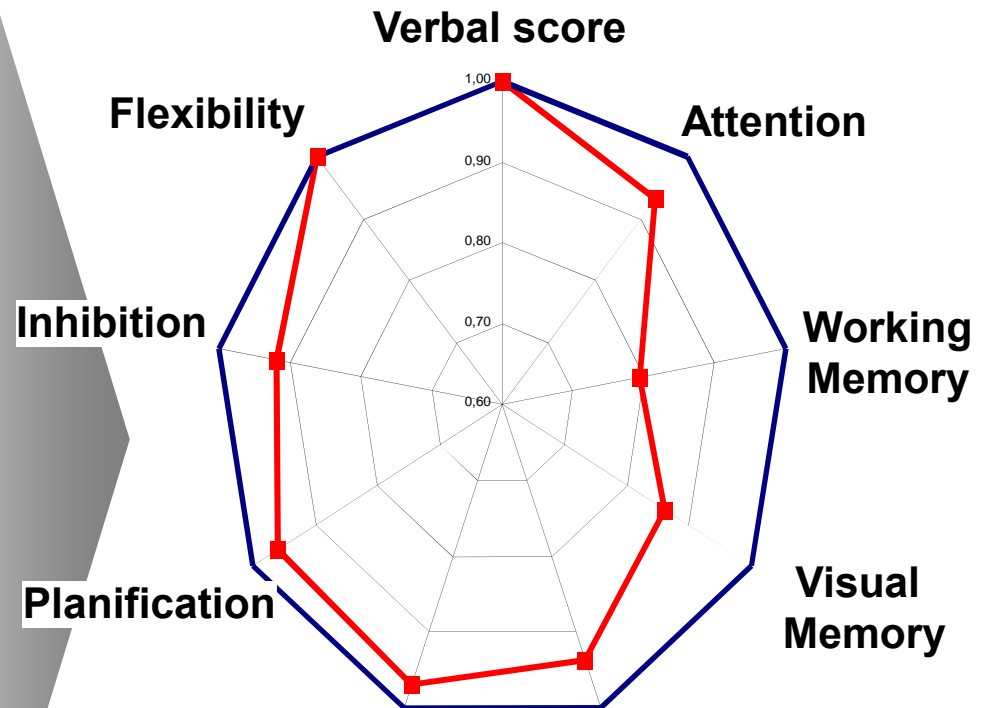
4. MMF is associated with Cognitive Dysfunction (MCI)



**Associative
posterior
cortex**

Itti & Authier
(in préparation)

- quasi-constant (95%)
- stereotyped, dysexecutive type
- reported in workers exposed to inhaled AI

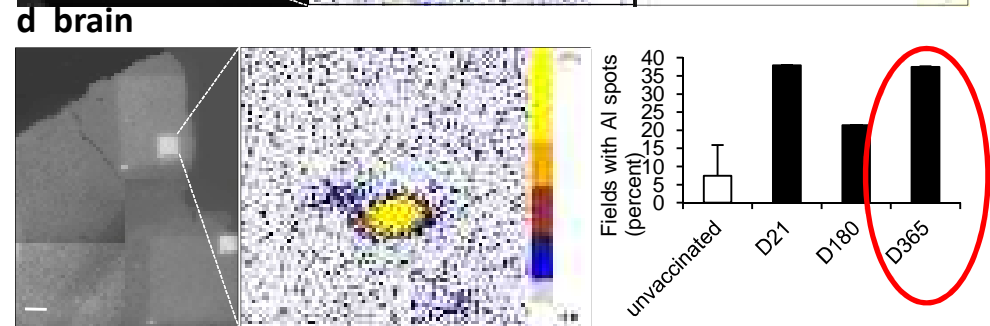
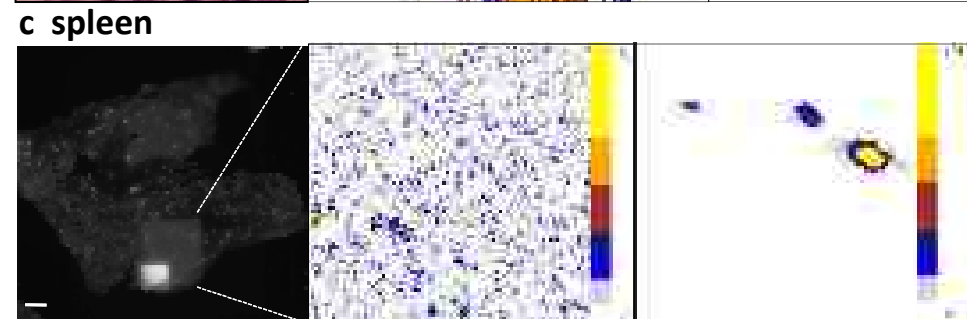
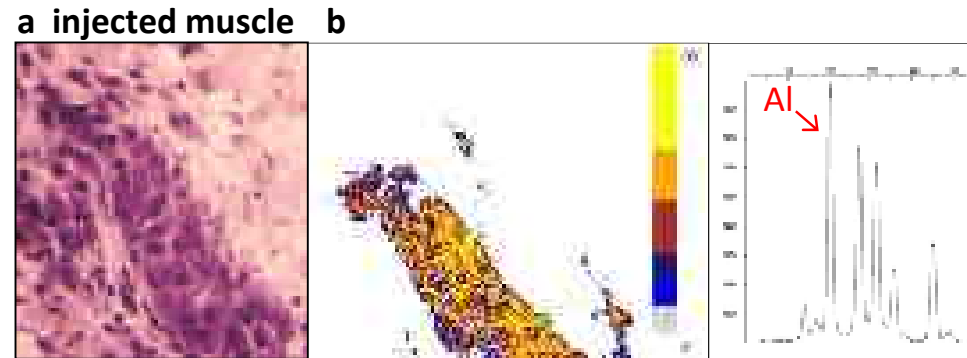
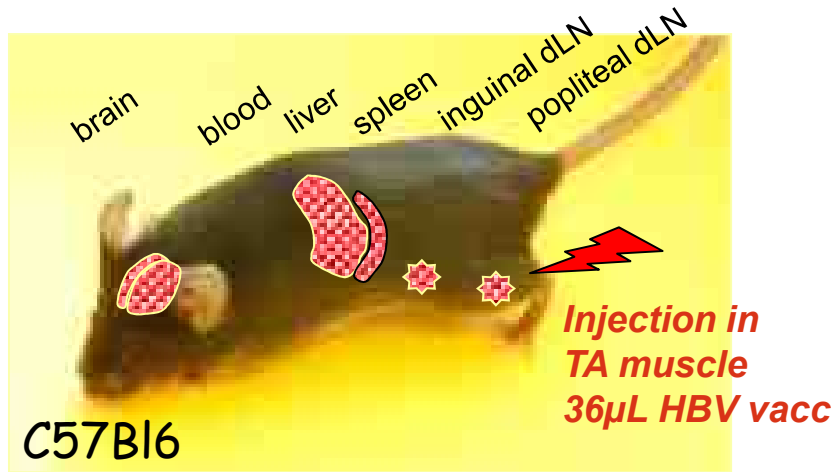


Perceptual Organisation Verbal memory

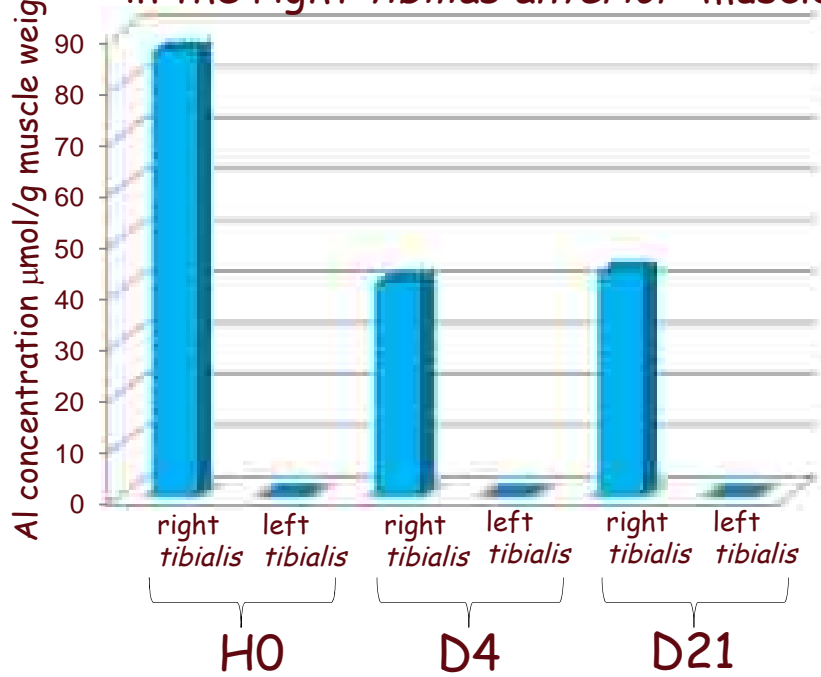
Joint dis. : ——— (blue line)
MMF: ——— (red line) (normalized values)

Couette *et al.* J. Inorg. Biochem. 2009
Passeri *et al.* J. Inorg. Biochem. 2011

5. IM injection of alum-vaccine is followed by entry of Aluminum in brain



muscle Al content after vaccine injection in the right *tibialis anterior* muscle



- Costantini et al (1989): rat, Al-lactate, IP
- Redhead et al (1992): rat, Al(OH)₃, IP
- Flarend et al (1997): rabbit, 26Al(OH)₃, IM

6. Neuromigration of alum particles is an active process

- Alum particles can be transported by monocyte-lineage cells to lymph nodes, blood and spleen, and, similarly to HIV, may use MCP1/CCL2-dependent mechanisms to penetrate the brain.
- This occurs at a very low rate in normal conditions explaining good overall tolerance of alum despite its strong neurotoxic potential.
- However, continuously escalating doses of the poorly biodegradable alum adjuvant in the population may become insidiously unsafe, especially in case of **overimmunization**
 - or **immature/altered blood brain barrier**
 - or **high constitutive CCL-2 production**.

INSERM U955

Team 10

RK Gherardi
J Cadusseau

G Bassez

Z Khan, post-doc

H Eidi, post-doc

G. Crépeaux, post-doc

Team 1

AC Bachoud-Levi

M Couette

MF Boisse

Other Teams

E Itti

S Hue

M Surrenaud

X Decrouy

External collaborations

O. Tillement (Lyon-2)

F. Lux (Lyon-2)

C. Combadière (UPMC Paris-6)

B. Giros (UPMC, Paris6)

C. Lebeler (Paris-5)

P Morretto (Bordeaux)

C. Exley (Keele, UK)

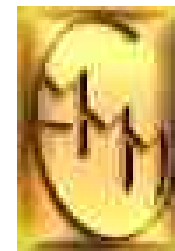
C. Shaw (BCU, Vancouver)

NeRF

Île-de-France

ansm
Agence nationale de sécurité
des médicaments et des dispositifs
 médicaux

AFM
Association Française
des Myopathies



**Claire DWOSKIN
Foundation**

Aluminium adjuvanted vaccines: the position of the French Advisory Committee on Immunisation Practices

Pr Jean Beytout

University hospital of Clermont-Ferrand (France)
Member of the French Committee on Immunisation
Practices. High Council of Public Health.

Aluminium adjuvanted vaccines

Long duration collective experience

- Aluminium salts have been added to vaccine antigens since 1926 . These vaccines have been used all over the world for more than eighty years and milliard of doses were inoculated.
- Tolerance is fair. **Adverse effects are scarce** : mainly local reaction (pain, inflammatory reaction), seldom general (fever); **these reactions happen early**.
- **No country or official body calls into question the validity of this addition or the safety of vaccines containing aluminium salts.**

Macrophagic Myofasciitis (MMF)

- MMF is defined by microscopic [lesions](#) found in muscles biopsies : infiltration of muscle tissue by [PAS-positive macrophages](#).
- In patients suffering from musculoskeletal symptoms, Gherardi, Authier and Cherin at the French Reference Center for Neuromuscular Diseases (GERMAAD), observed MMF in biopsy obtained from deltoid muscle. Macrophages contained aluminium particles provided by inoculated vaccines.
- Since 1998, this team gathered more than 1000 observations of MMF. Biopsies were done 65 months in average between the inoculation of an adjuvanted vaccine **in the deltoid**.

Table 1 – Summary of reported clinical symptoms [12]

Symptoms	Percentage of patients
Myalgias	88–91
Arthralgias	57–68
Marked asthenia	55
Muscle weakness	45
Fever	20–32
Elevated CK levels	29–50
Increased ESR	37
Myopathic EMG	35
Demyelinating CNS disorder	9
Multiple sclerosis diagnosis	33
Chronic fatigue	50–93
Hashimoto's thyroiditis	2.7
Other autoimmune-related diseases (RA, Sjogren)	6.7

Latest aluminium vaccine received before diagnosis.

Vaccine	N	%
Vaccine against hepatitis B	289	69.3
Vaccine against tetanus	21	5.0
Revaxis®	11	2.6
Vaccine against hepatitis A	11	2.6
Vaccine against hepatitis B + Vaccine against hepatitis A	8	1.9
Vaccine against hepatitis B + Vaccine against tetanus	2	0.5
Vaccine against hepatitis B + Tetravac®	1	0.2
Vaccine against hepatitis A + Revaxis®	1	0.2
Infanrix®	1	0.2
Gardasil®	1	0.2
Tetravac®	1	0.2
HPV Vac	1	0.2
Not specified	69	16.5
Total	417	100.0

Macrophagic myofasciitis controversy

- An epidemiological study was set by the French Ministry of Health (2002 – 3):
 - MMF is an indisputable histological entity whose association with aluminium used as an adjuvant in vaccines is recognized.
 - But case-control study demonstrated there was no specific clinical entity could be demonstrated to be related with the use of aluminium adjuvanted vaccine.
- In 2004, the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (WHO) reviewed the data of the case–control study performed in France and also concluded that “ **the persistence of aluminium-containing macrophages at the site of a previous vaccination is not associated with specific clinical symptoms or disease** “.

MMF suggested pathogenesis

Several successive hypothesis were challenged :

- 1st (1998): diffuse muscle disease,
- 2nd (1999): autoimmune process related with aluminium,
- 3rd (2001): Chronic fatigue syndrome,
- 4th (2009) : Direct cerebral toxicity due to aluminium nanoparticles,
- 5th (2011) : ASIA syndrome (autoimmune?),
- 6th (2013) : cerebral toxicity due to aluminium loaded monocytes
- ...

Chronic Fatigue Syndrom (CFS)

- 1. Unexplained, persistent fatigue** present for ≥ 6 months that is not substantially relieved by rest, is of new onset (not lifelong) and results in a significant reduction in previous levels of activity.
- 2. Four or more of the following symptoms** are present for six months or more:
 - Impaired memory or concentration,
 - Postexertional malaise (extreme, prolonged exhaustion and sickness following physical or mental activity),
 - Unrefreshing sleep,
 - Muscle pain,
 - Multijoint pain without swelling or redness,
 - Headaches of a new type or severity,
 - Sore throat that's frequent or recurring,
 - Tender cervical or axillary lymph nodes.

From MMF to CFS

The GERMMAD worked to demonstrate that MMF was associated with neuropsychological problems linked to cerebral lesion.

Experimental studies were done:

- In mice, 1 year after IM injection of aluminium containing vaccine, Al deposits are detected in brain. Injected labelled materials can be followed up to brain, suggesting that macrophages loaded with nanoparticles are able to migrate and to access to cerebral area especially grey matter.
- In altered blood-brain barrier mice (BBB), they demonstrated a progressive diffusion into the cerebral grey matter suggesting an active process via macrophages containing nanoparticles that cross the blood-brain barrier : “Trojan horse” mechanism.
- In CCL2 deficient mice, substitution modulates the cerebral intake of aluminium labelled particles captured by monocytes.

Pointed out uncertainties

- **Cerebral impairment does not explain all the symptoms which the MMF patients suffered.**
- Al-Rho particles are not representative of the aluminium used as a vaccine adjuvant.
- the experiment conducted in mice whose BBB integrity is deficient shows that increased permeability can amplify the phenomenon but does not prove that BBB is involved in the translocation.
- In the MCP-1 deficient mice loss experiment, it is not possible to ascertain whether the loss of function is linked to the primary recruitment of macrophages in the injected muscle and/or their translocation towards the brain and other organs.
- **the presence of aluminium inclusions in the CNS does not signify the automatic existence of a “neurotoxicity”.**

The Haut Conseil de la santé publique

- **“Deems that the scientific data available today do not allow the safety of vaccines containing aluminium to be called into question with regard to their risk/benefit balance,**
- **Recommends the continuation of vaccinations according to the vaccine schedule in force,**
- **Warns of the consequences, in terms of the reappearance of infectious diseases, that could result from a decrease in vaccine coverage due to aluminium-containing vaccines being called into question without any scientific justification,**
- **Encourages the pursuit of research that aims to evaluate the safety of adjuvants that are available and in development”.**

HPV L1 Gene DNA in Gardasil and its potential effects

**Sin Hang Lee, M.D., F.R.C.P.(C), F.C.A.P.
Pathologist, Milford Hospital
Director, Milford Medical Laboratory, Inc.
Milford, Connecticut, 06460
USA**

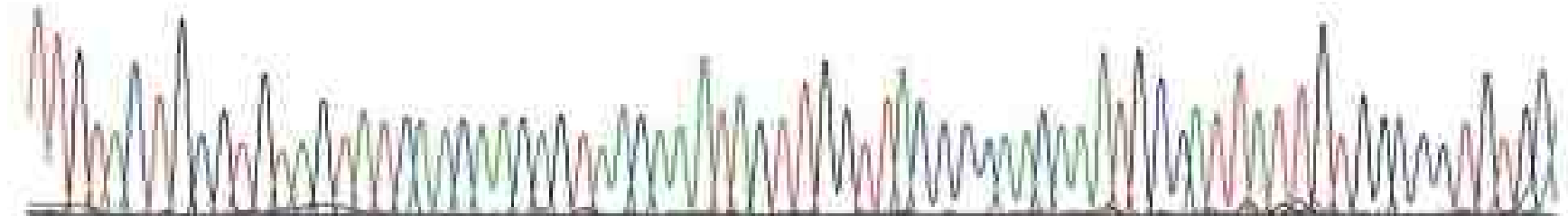
Conflict of interest

This study was commissioned and sponsored by SANEVAX, Inc. for a future payment not to exceed one U.S. dollar.

Table 1 – Gardasil® lot numbers, countries of origin and HPV L1 gene DNA found
J Inorg Biochem 2012; 117:85–92. [HPV-16 found in different non-B conformation]

<u>Lot #</u>	<u>Country/Source</u>	<u>Genotype</u>
1437Z vial	USA , Connecticut	HPV-11 HPV-18
1511Z prefilled syringe	USA , New York	HPV-18
0553AA vial	USA , New Jersey	HPV-11 HPV-18
NL35360 prefilled syringe	France	HPV-11 HPV-18
NP23400 prefilled syringe	Spain , Valencia	HPV-11 HPV-18
NN33070 prefilled syringe	Spain , Valencia	HPV-11 HPV-18
NM25110 prefilled syringe	Australia , Sydney	HPV-11 HPV-18
NL01490 prefilled syringe	New Zealand , Tauranga	HPV-18
NK16180 prefilled syringe	New Zealand , Northland	HPV-18
NK00140 prefilled syringe	New Zealand , Tauranga	HPV-11 HPV-18
NM08120 prefilled syringe	New Zealand , Christchurch	HPV-11 HPV-18
NL13560 prefilled syringe	New Zealand , Wellington	HPV-11 HPV-18
NL39620 prefilled syringe	Poland	HPV-11
NN28160 vial	Russia	HPV-11 HPV-18
NL49190 prefilled syringe	Bulgaria	HPV-11 HPV-18
NM29390 prefilled syringe	India	HPV-18

TTGTACTGCGTGTATATAACAACAGTAACAATAAGTTGGTTACCCGACAAATGCCATTATTGTGGCCCTGTGC
 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145



gq10044259.1 Human papillomavirus type 16 isolate 5112, complete genome
 Length=7928

Score = 130 bits (1501), Expect = 4e-20
 Identical = 76/76 (100%), Inps = 0/76 (0%)
 Strand-Plus/Minus

```

Query 1: TTGTACTGCGTGTATATAACAACAGTAACAATAAGTTGGTTACCCGACAAATGCCATTATTGTGGCCCTGTGC 60
          |||
Sbjct 6530 TTGTACTGCGTGTATATAACAACAGTAACAATAAGTTGGTTACCCGACAAATGCCATTATTGTGGCCCTGTGC 659

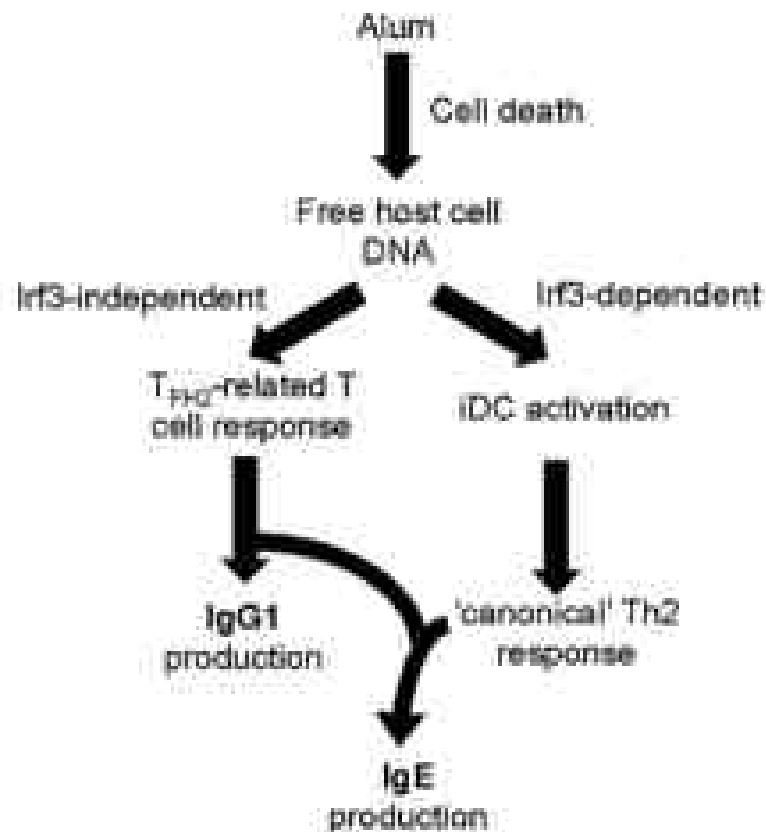
Query 61: TATTGTAGCCCTGCGC 76
          |||
Sbjct 6590 TATTGTAGCCCTGCGC 6593
  
```

HPV-16 L1 gene DNA in non-B conformation found in postmortem blood and spleen of an 18 years old female who died in sleep 6 months after Gardasil vaccination in New Zealand

**Five Gardasil vaccine samples from New Zealand physicians
-all tested positive for HPV L1 gene DNA**

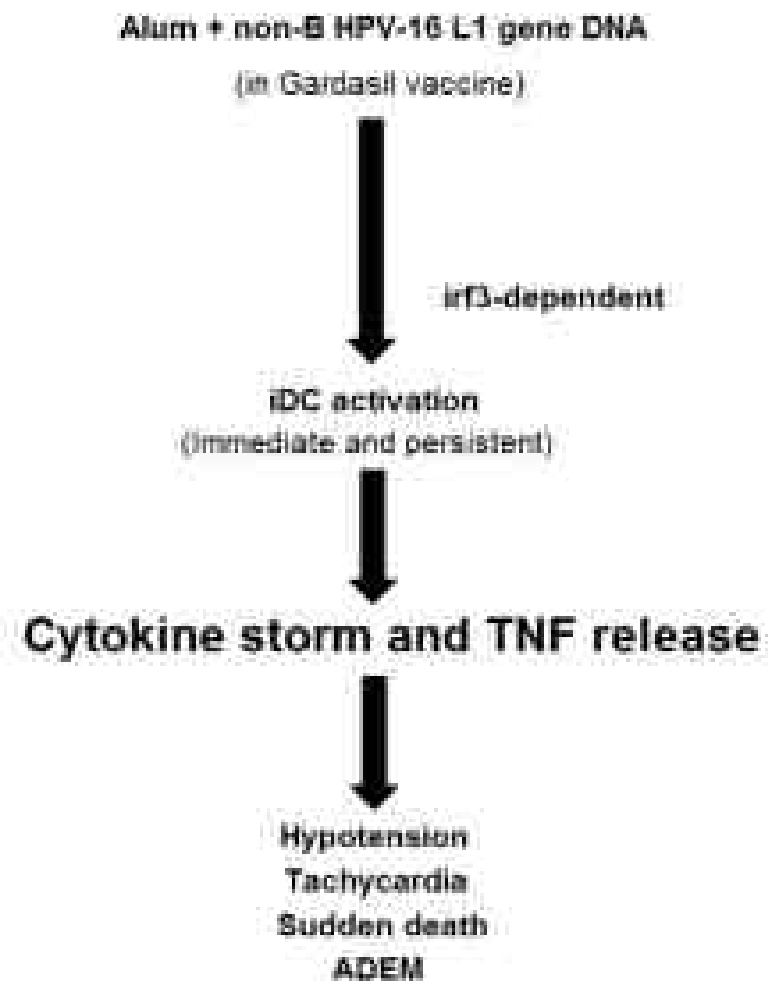
<u>Lot #</u>	<u>Country/Source</u>	<u>Results</u>
NL01490	New Zealand, Tauranga	HPV-18 HPV-16
NK16180	New Zealand, Northland	HPV-18 HPV-16
NK00140	New Zealand, Tauranga	HPV-11 HPV-18 HPV-16
NM08120	New Zealand, Christchurch	HPV-11 HPV-18 HPV-16
NL13560	New Zealand, Wellington	HPV-11 HPV-18 HPV-16

"Half-Truth"



Proposed model for the adjuvant effect of host cell DNA upon alum immunization.
Merichal T et al. Nat. Med. 2011; 17: 996-1002.

"In Real Life"



Proposed model for side effects Alum/viral DNA upon Gardasil vaccination.

A 16-Year-Old Girl With Bilateral Visual Loss and Left Hemiparesis Following an Immunization Against Human Papilloma Virus

Francis J. DiMario, Jr, MD, Mirna Hajar, MD, and Thomas Ciesielski, MD

We report the course of a 16-year-old girl who presented with near complete visual loss associated with chiasmal neuritis and a biopsy proven tumefactive demyelinating lesion on magnetic resonance imaging (MRI) in

association with a recent immunization against human papilloma virus.

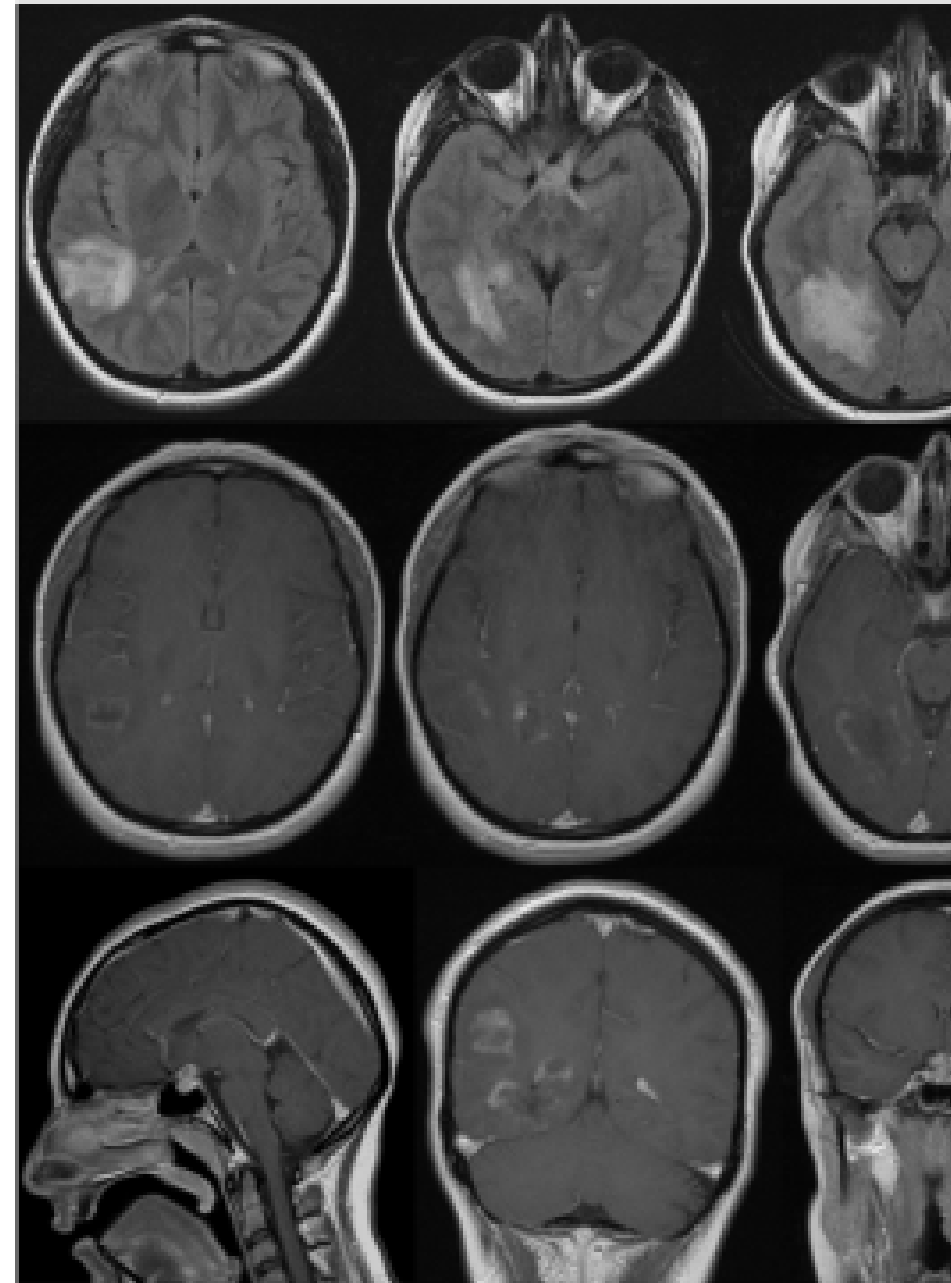
Keywords: demyelination; tumefactive; blindness; chiasm; HPV

magnetic resonance imaging on admission.

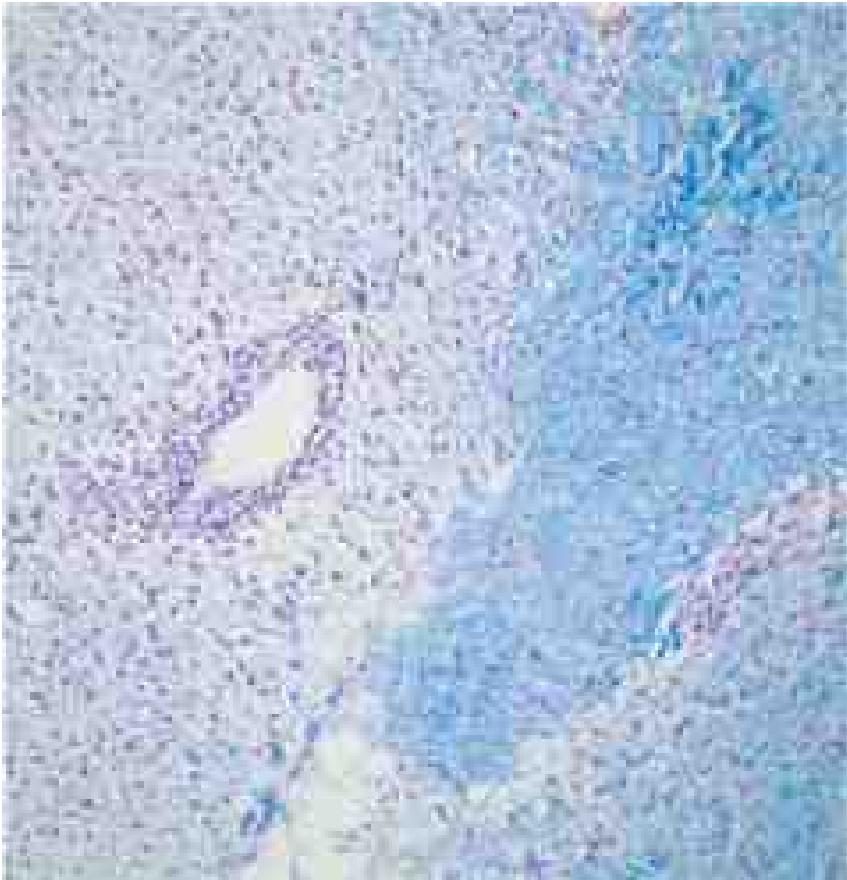
Top: Fluid-attenuated inversion recovery sequences show right occipitoparietal and chiasmal increased signal.

Middle: Axial T1 with contrast shows ring enhancement of the right occipitoparietal lesion.

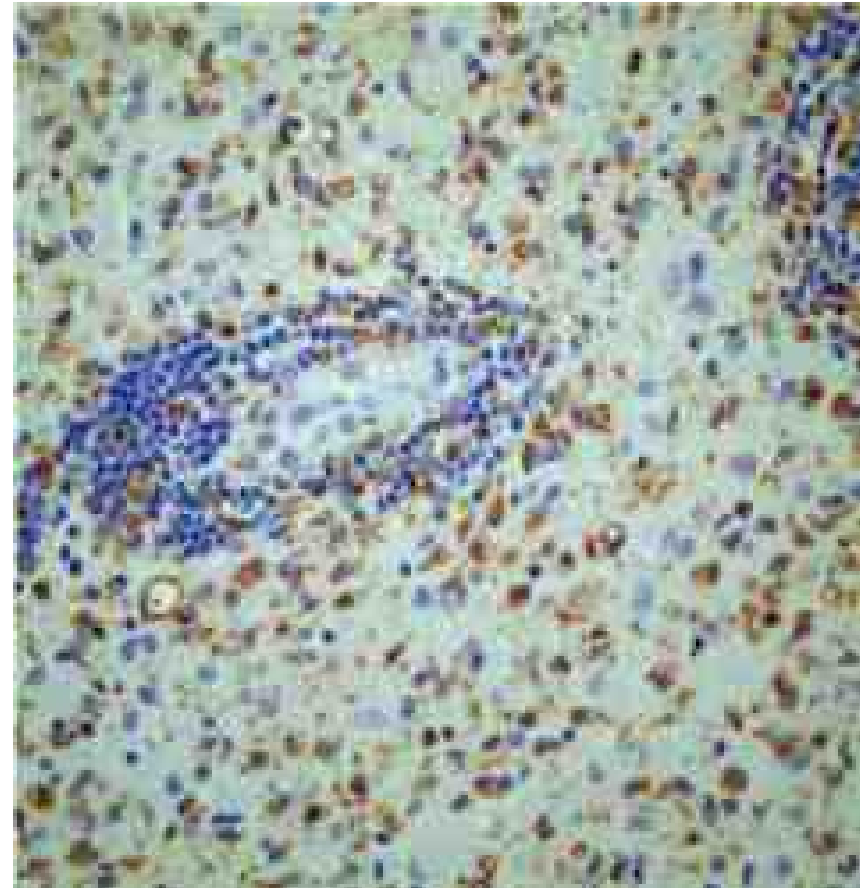
Bottom: T1 with contrast; on the left a sagittal view shows chiasmal enhancement, on the center and right coronal views show right hemispheric and chiasmal enhancement respectively



- **Biopsy** of the hemispheric mass was performed and histology revealed demyelination.



Photomicrograph at low power demonstrating demyelination on left half of field with a vessel cuffed with lymphocytes. Right hand side of the field shows white matter with intact myelin (stained blue) but infiltrated with macrophages. Stained with Holmes Luxol fast blue, 200 magnification.

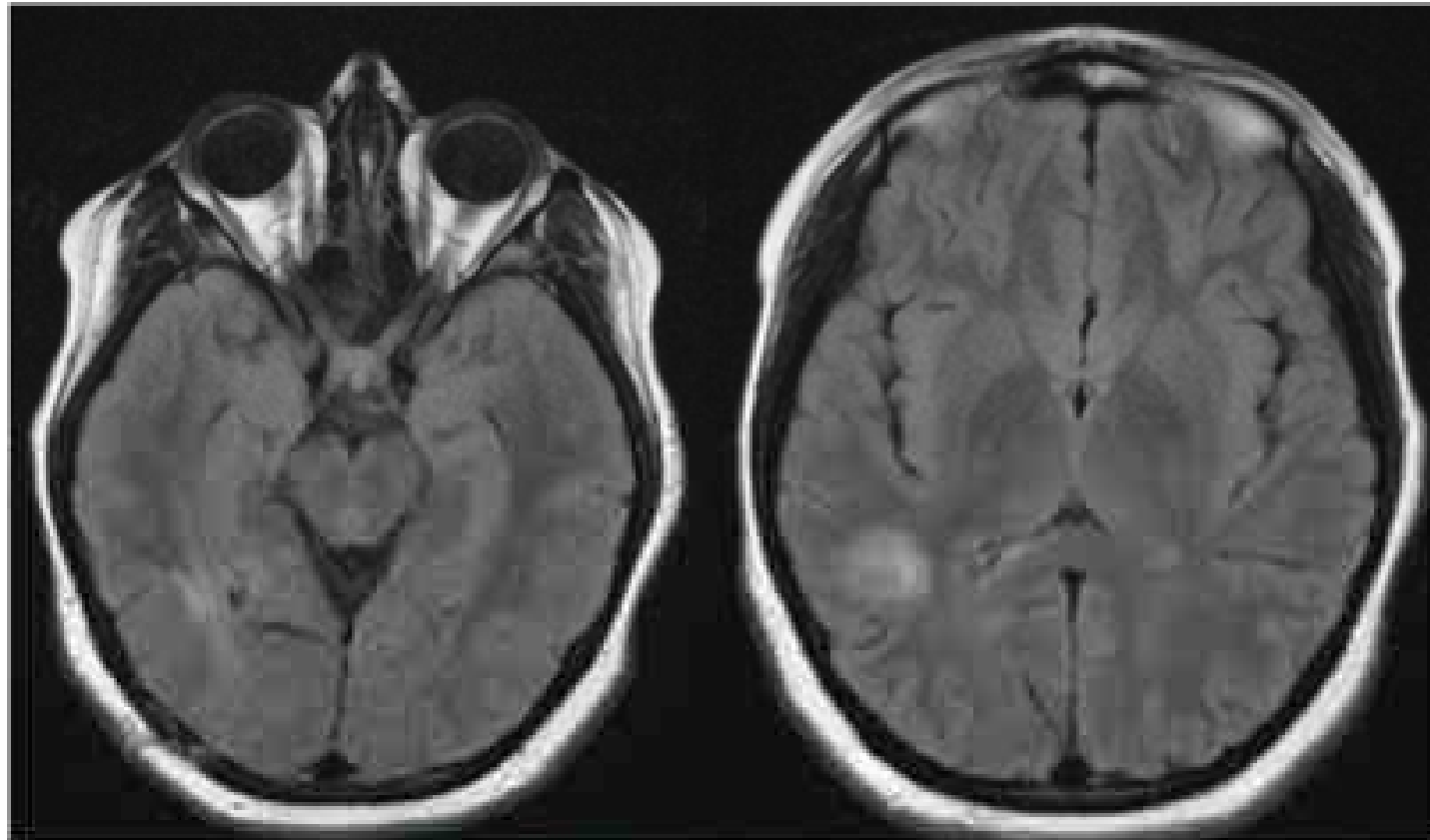


Photomicrograph at high power demonstrating a vessel cuffed with lymphocytes within a field of demyelination and infiltrated with macrophages. Stained with immunoperoxidase PGM1 for macrophages (brown), 400 magnification.

- **Three months after the onset**, the patient still had not regained any visual function, her weakness and sensory deficit recovered completely however.
- A repeat MRI of the brain revealed resolution of the hemispheric and chiasmal lesions.

Magnetic resonance imaging 3 months after initial admission.

Fluid-attenuated inversion recovery sequence with lessening of the high signal intensity compared with admission scans

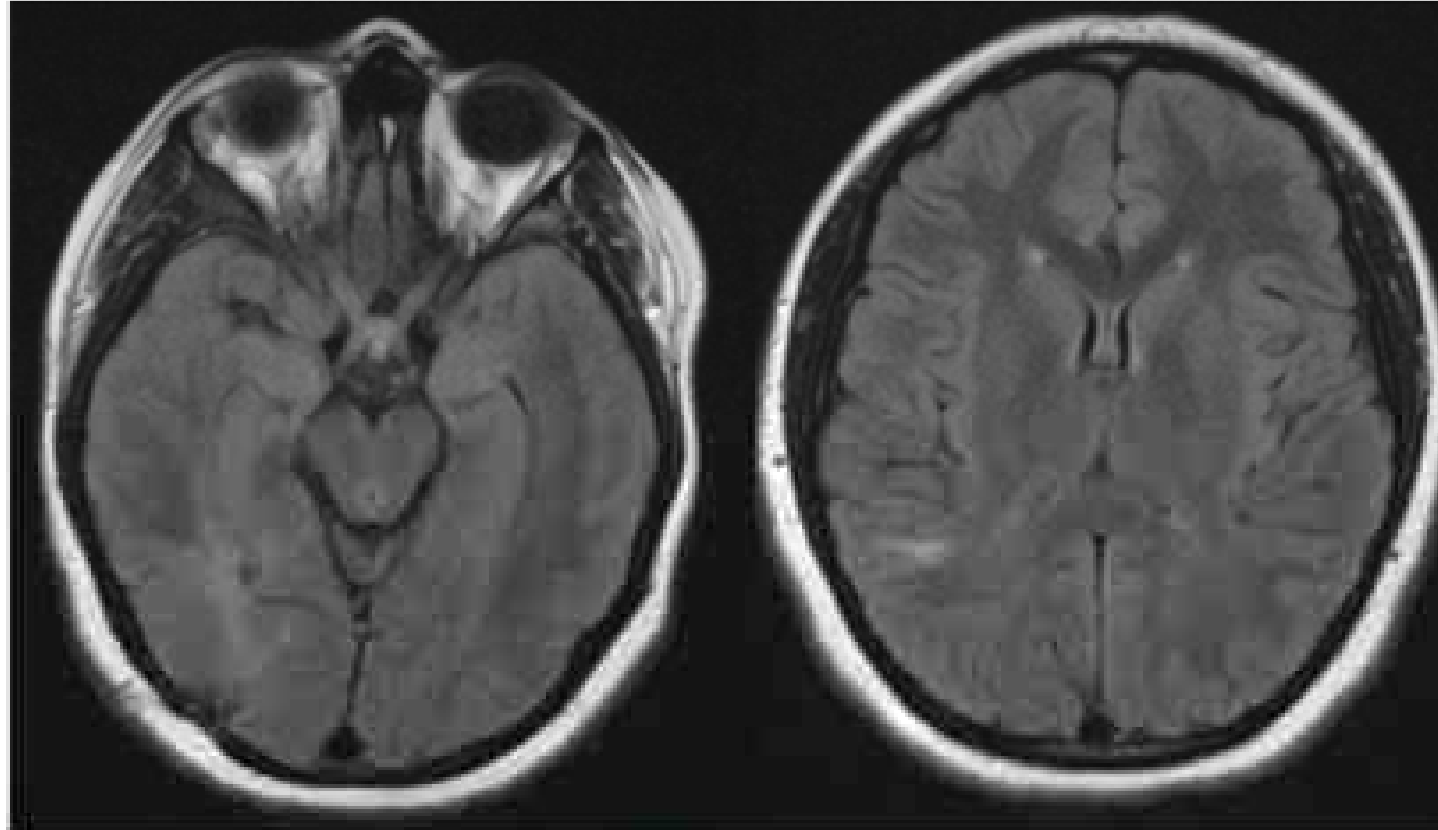


At 18 months after the onset of her symptoms, her examination remained stable with no further neurological complaints, persistent profound visual impairment, inconsistently identifying light and movement from the left eye only.

An MRI of the brain was performed and was unchanged compared with the previous one done at 6 months.

Magnetic resonance
imaging 18 months after
admission.

MR: near total resolution of the
high signal intensity in the right
hemispheric lesion



Public hearing session on HPV safety.

Tokyo, Japan 26 February 2014

Helen Petousis-Harris. PhD
Director of Immunisation Research and Vaccinology
Immunisation Advisory Centre
The University of Auckland
Convenor, NZ Expert Advisory Group on Vaccine Safety

2/27/2014



Overview

- Dr Lee claims to have tested vials of Gardasil vaccine for the presence of vaccine derived HPV L1 gene DNA sequences and to have detected it.
- Dr Lee claims to have tested post mortem samples from a single person for the presence of HPV DNA. He claims they are positive for HPV DNA bound to the vaccine adjuvant
- Dr Lee supports that the HPV vaccine may have caused death due to a complex of vaccine constituents
- The Immunisation Advisory Centre at The University of Auckland **strongly question both his methods, interpretation and conclusions**

Testing of Gardasil samples - concerns

- The vaccine is be expected to contain traces of vaccine type HPV L1 gene DNA – consistent with manufacturing process.
- However:
 1. The tests used have never been validated – methods are not transparent
 2. DNA contamination can be tested by most laboratories – not ‘cutting edge’
 3. PCR extremely sensitive, nested PCR much more so. High risk of amplifying other DNA sequences
 4. Use of degenerate primers increases sensitivity but also increases risk of amplifying other DNA sequences (decreases specificity) wildcard. Given that the genetic code of the vaccine L1 gene is known this is a strange thing to do.

Testing of post mortem samples - concerns

- **There are no controls used (unvaccinated). This is a vital part of the scientific process**
- Inclusion of degenerate primers again
 - Over sensitive, increased risk of amplifying other irrelevant DNA (junk)
+ reduced specificity for vaccine type HPV L1 gene
- Why did Lee not include primers for the plasmid and promoter sequences which would provide more robust evidence for the presence of vaccine HPV DNA.
- Has not proven that the DNA is of vaccine origin (no plasmid, no yeast)
- The amount of residual DNA in the vaccine is miniscule
 - How can such a small amount of DNA detected dispersed through out body tissues?
- It is not biologically possible for the HPV DNA to integrate into the host genome (does not have the necessary sequences)

Extraordinary hypotheses

- Dr Lee supports hypotheses whereby HPV DNA has bound irreversibly to aluminium adjuvant (theory), been taken up by macrophage (theory) and caused an inflammatory response (theory) leading to death (theory).
- He contends that these complexes can be detected in post mortem tissue samples and that they were carried there by the macrophage
- He has little if any evidence for this hypothesis, which, if it were true, needs to be tested using rigorous scientific methods.
 1. Convincing proof of binding of vaccine DNA to the adjuvant
 2. Convincing proof of carriage by macrophage
 3. Convincing proof of deposition in tissues (especially brain)
 4. Convincing proof of inflammatory immune cascade including TNF
- No one else has replicated the findings
- The findings are not supported by existing extensive research on the immunology or epidemiology of HPV vaccine safety.

Immune response following vaccination with protein-based vaccine

- After injection immune cells such as macrophage take up vaccine (adjuvant and antigen) **at injection site**
- The cells become activated and migrate via the lymph to **local lymph node** (not spleen)
- Half life of a macrophage ~6 days
- These facts do not support the potential for presence of adjuvant/HPV DNA in either blood or spleen
- In addition, the immune activation on uptake of HPV vaccine does not include an increase in inflammatory factors (incl TNF) even in vaccinees with large injection site reactions at time of local inflammation.

The NZ case

- This type of death is often caused by underlying cardiac abnormalities.
 - Testing was refused by the family
- There was no evidence of inflammation in the autopsy results for the NZ case
 - including either the brain or the heart

Key question and answer

- Does Gardasil trigger death?
 - **No**
 - Large epidemiological studies and routine surveillance systems conducted globally directly investigating this find no difference between vaccinated and unvaccinated population (refs provided)
 - If it did then we would see a higher rate of cases in vaccinated people, and this has not been observed.
 - Data for over 100 million doses to date

Extraordinary claims require extraordinary evidence

Carl Sagan 1934-1996

Selected references on safety of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine

- Food and Drug Administration. Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (*S. cerevisiae*) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, In: Vaccines Clinical Trial Branch, Centre for Biologics Evaluation and Research, editor.: Food and Drug Administration.; 2006.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases.[see comment]. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1928-43.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncology.* 2005;6(5):271-8.
- Future II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection.[see comment]. *J Infect Dis.* 2007;196(10):1438-46.
- Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. 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(f5906).
- Callréus T, Svanström H, Nielsen NM, Poulsen S, Valentiner-Branth P, Hviid A. Human papillomavirus immunisation of adolescent girls and anticipated reporting of immune-mediated adverse events. *Vaccine.* 2009;27(22):2954-8.
- Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med.* 2012;271(2):193-203.
- Klein NP, Hansen J, Chao C, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(12):1140-8.
- Siegrist C-A, Lewis EM, Eskola J, Evans SJW, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: A cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(11):979-84.
- Siegrist C-A. Autoimmune diseases after adolescent or adult immunization: What should we expect? *CMAJ.* 2007;177(11):1352-4.
- Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine. *JAMA.* 2009;302(7):750-7.

Analysis of Adverse Events induced by Human
Papillomavirus Vaccines
Harumi Sakai, M.D

子宮頸がんワクチンの副反応の解析
堺 春美

2014年2月26日

サーバリックス製品情報のまとめ
 GSK臨床試験報告 (Lancet Oncology)

重複があるとして、重篤な有害事象と新たな慢性疾患の発症と新たな自己免疫疾患の発症は最低でも9.0%

		長期的に障害者になる				
ワクチン	アジュバント	死亡	重篤な有害事象	新たな慢性疾患の発症	新たな自己免疫疾患の発症	臨床的に重要な症状
サーバリックス	AS04 (MPL、アルミニウム)	10(0.1%)	835(9.0%)	285(3.1%)	99(1.1%)	3298(35.4%)

サーバリックス有害事象集計 P1

(発売から2013年3月までの接種例について、厚生労働省発表 合計1,708*)

Serious Adverse Events **			New Onset of Chronic Diseases		
致命的ないし重篤な有害事象		症例数	慢性疾患の発症		
(生命を脅かす、あるいは、生活の質を極端に低下させる疾患群)			致命的ではないが、症状が1年以上継続するやっかいな疾患		
死亡	死亡	1	中枢神経系障害	頭痛	47
	自殺	1	末梢神経疾患	末梢神経炎	46
流産	流産	7	筋力低下	筋力低下	8
心肺機能不全	心肺停止	1	関節炎/関節痛	関節炎	3
	心停止	1		関節痛	15
	無呼吸	15	免疫不全	リンパ球減少症	3
	呼吸困難	6		多核白血球減少	1
	チアノーゼ	3	リンパ節炎	リンパ節炎	4
ショックあるいは致命的な神経学的反射反応	ショック	22	肝臓疾患	肝炎	2
	神経原性ショック	11		肝不全/肝機能不全	18
	副交感神経反射	35	腎臓疾患	間質性腎炎	2
	アナフィラキシーショック/アナフィラキシー反応	51		ネフローゼ症候群	2
中枢神経障害	意識喪失	699	アレルギー疾患	喘息	11
	意識レベル低下	31	産婦人科疾患	月経遅延	2
	意識混濁	7		月経困難	1
	痙攣	28		不整性器出血	25
	めまい/浮動性めまい	34		卵巣出血	2
	視力喪失/重症眼疾患	13		合計	193
	ADEM	3			
	多発性硬化症 (再発)	1			
	重症中枢神経疾患	13			
	末梢神経障害	急性散在性激痛症候群	20		
その他の重篤な状態	後天性免疫不全症	1			
	急性白血病	1			
	Stevens Johnson syndrome	2			
	多臓器不全	2			
合計		1009			

サーバリックス有害事象集計 P2

(発売から2013年3月までの接種例について、厚生労働省発表 合計1,708*)

New Onset of Autoimmune Diseases		Medically Significant conditions			
自己免疫疾患の発症		臨床的に重要な症候		比較的軽症疾患***	
自己免疫疾患	症例数	医療機関受診を要した疾病	症例数	疾病	症例数
組織球性壊死性リンパ節炎	3	重症局所反応(筋肉、神経、骨損傷を伴う例を含む)	74	発熱	169
好酸球性筋膜炎	1			悪寒戦慄	1
自己免疫性血球貪食症候群	1	筋肉痛	8	軽症眼疾患	3
SLE	4	悪心	9	腹痛	12
ギランバレー症候群	7	多型滲出性紅斑	3	胃腸炎	7
若年性関節リウマチ	1	結節性紅斑	1	下痢	7
潰瘍性大腸炎	2	紅斑	3	舌炎	1
バセドウ病	2	蕁麻疹	60	単純ヘルペス	1
合計	21	発疹	23	带状疱疹	1
		カポジ水痘様発疹	1	その他(軽症疾患、情報不十分)	27
		中毒疹	2		
		湿疹	3	合計	229
		皮膚掻痒症	2	*** 軽いためGSKの論文では取り上げていない	
		薬疹	1		
		無菌性髄膜炎	1		
		白斑	1		
		脱毛	6		
		血管腫	1		
		貧血	3		
		血小板減少性紫斑病	7		
		低酸素血症	2		
		血圧低下	19		
		肺炎	5		
		気胸	2		
		嘔吐	14		
		胆嚢炎	1		
		血便	1		
		肛門出血	1		
		遺尿	1		
		外陰部、子宮のHPV感染	1		
		合計	256		

サーバリックス有害事象集計 P1

(発売から2013年3月までの接種例について、厚生労働省発表 合計1,708)

眼症状のある症例とそれに伴う症状

	Age	Sex	Ocular symptoms	General Symptoms
• No.1	10歳代teenage	Female	失明, Visual loss	心肺停止Cardiopulmonary arrest 蘇生後脳症 Encephalopathy after resuscitation
• No.2	10歳代teenage	Female	失明, Visual loss	意識消失 Loss of consciousness
• No.3	10歳代teenage	Female	失明, Visual loss	意識消失 Loss of consciousness
• No.4	10歳代teenage	Female	失明, Visual loss	意識消失 Loss of consciousness
• No.5	10歳代teenage	Female	失明, Visual loss	意識消失 Loss of consciousness
• No.6	10歳代teenage	Female	失明、Visual loss	意識消失 Loss of consciousness 浮動性めまい、Dizziness
• No.7	10歳代teenage	Female	失明、Visual loss	浮動性めまい、Dizziness
• No.8	10歳代teenage	Female	失明、Visual loss	浮動性めまい、Dizziness
• No.9	10歳代teenage	Female	失明, Visual loss	

	接種時 年齢 (Age)	発症		中枢神経症状 Central Nervous Diseases	筋・関節症状 Preripheral Nerve Symptoms Muscular・Articular Syntoms
No.10	16歳	2回目1月後	Cervarix 3 doses	意識喪失 disturbed consciousness	全身性散在性激痛症候 群 Generalized Severe Pain Syndrome
		1month after		めまい Vertig	手足のしびれ Numbness of exotrenities
		2nd vaccination		呼吸困難 Dyspnea	脱力 Loss of muscle power
				運動障害 Motor Neuron Diseases	
				歩行困難 Gait disturbance	7
				嚥下困難 Difficulty of swallowing	
				はげしい頭痛 Severe Headache	
				慢性疲労 Chroni Fatigue	
				耳の痛み Pain of Ear	
				失明 Visual loss	
				目の奥が痛い Pain of eyeball	

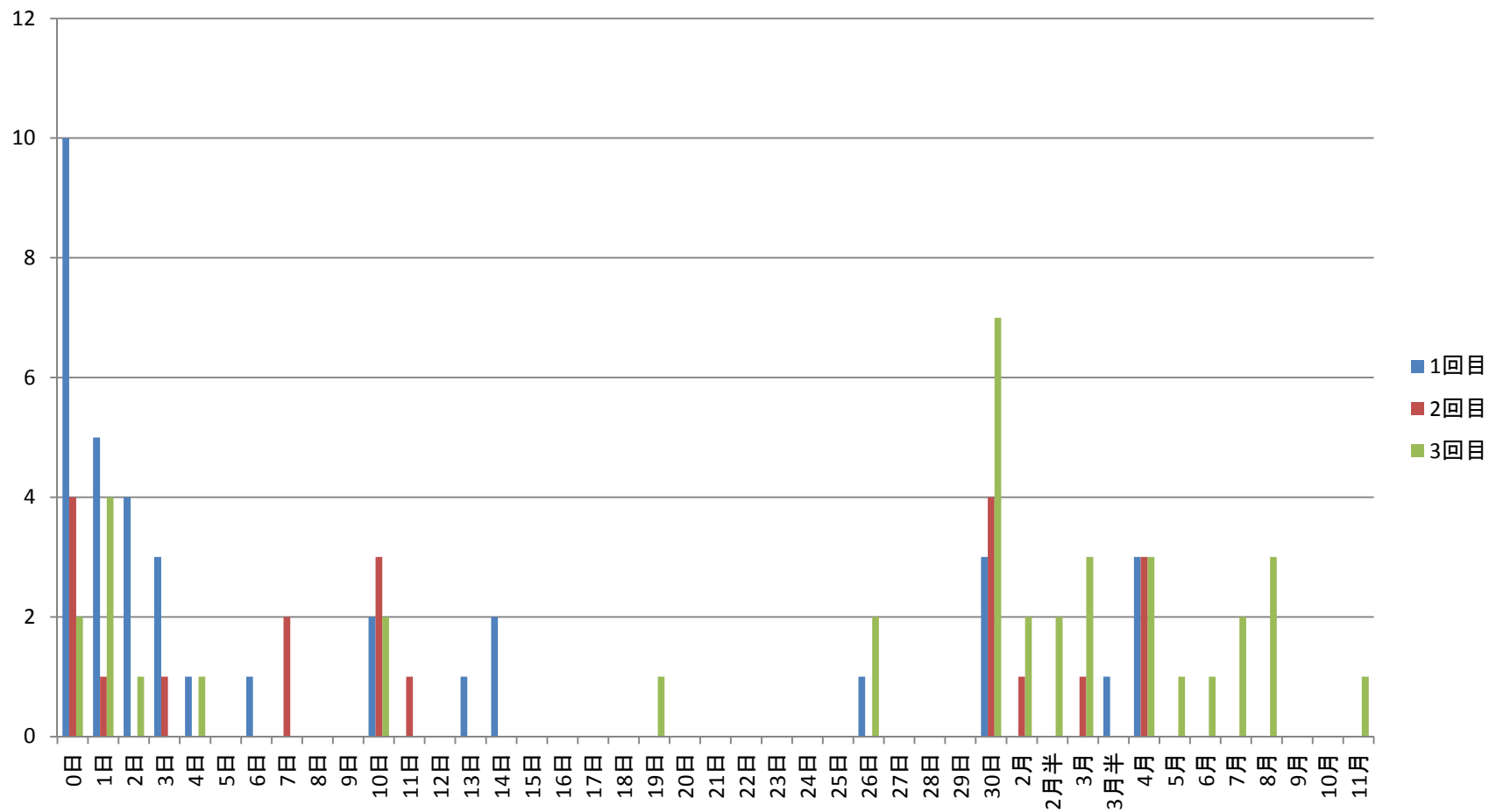
No.11	14歳	3回目4月後	Cervarix 3 doses	痙攣、大発作 Grand mal	全身性散在性激痛症候群 Generalized Severe Pain Syndrome
		4 monh after 3rd		ふらつき Vertigo	筋肉痛 Muscle Power
		vaccinatin		運動障害 Motor Neuron Diseases	関節痛 Arthralgia
				歩行困難 Gait Disturbance	
				頭痛、頭がホーツとする Headache	
				失明 Visual loss	
				眼球痛 Pain of eyeball	
				目の前がチカチカ glitter flicker	

No.12	12-13歳	next month after 2 nd vaccination	Cervarix 3 doses	平行感覚障害 Disturbed sensation of balance	全身性散在性激痛症候群 Generalized Severe Pain Syndrome
				運動障害 Motor Neuron Diseases	
				歩行困難 Gait disturbance	筋肉のこわばり
				記憶力低下 Loss of memory	筋力低下 Decreased muscle power
				頭痛、偏頭痛 Headache, Migrain	関節痛 Arthralgia
				失明 Visual loss	

No.13 17歳 2回目(24/1/20)
4月頃より Gardasil 2 doses

意識喪失 disturbed consciousness
足裏感覚ない Loss of sensation of Foot
転倒 Fell down
痙攣 Convulsion
右足のしびれ Numbness of exotrenities
ふらつき loss of balance
歩行困難 Gait disturbance
筋力低下 Decreased muscle power
記憶障害 memory loss
嘔吐 Vomiting
失明 Visual loss

ワクチンから発症までの間隔 (被害者連絡会に報告された症例 141例のうち間隔が明らかな例の集計)



今野 良 International J Gynecological Cancer 20(5), 2010

		長期的に障害者になる			
ワクチン	アジュバント	重篤な有害事象	新たな慢性疾患の発症	新たな自己免疫疾患の発症	臨床的に重要な症状
サーバリックス	AS04 (MPL、アルミニウム)	3.5% (18/519)	1.0% (5/519)	記載なし	17.5% (91/519)
		計算できず			

	サーバリックス	
妊娠件数(N)	46	
選択的妊娠中絶	14	30%
自然流産	5	11%
子宮外妊娠	0	0%
異常児	0	0%
早産	1	2%
正常児	20	43%
追跡不能	1	2%
妊娠継続中	5	11%
計	46	99%

これまでの副反応検討部会における 子宮頸がん予防(HPV)ワクチンの審議結果(概要)

HPVワクチン接種後に副反応として報告された症例、主に広範な疼痛又は運動障害を来した症例について審議を行い、以下のような合意が得られた。

1. 海外においても同様の症例の報告はあるものの、発症時期・症状・経過等に統一性がないため、単一の疾患が起きているとは考えられず、ワクチンの安全性への懸念とは捉えられていない。
2. 2剤間の比較では、局所の疼痛の報告頻度は、サーバリックスの方が有意に高く見られるものの、広範な疼痛又は運動障害には、有意な差はない。
3. 広範な疼痛又は運動障害を来した症例のうち、関節リウマチ等の既知の自己免疫疾患等と診断され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。
4. 今回の症状のメカニズムとして、①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応、④心身の反応が考えられるが、①から③では説明できず、④心身の反応によるものと考えられる。
5. HPVワクチンは局所の疼痛が起きやすいワクチンであり、接種後の局所の疼痛や不安等が心身の反応を惹起したきっかけとなったことは否定できないが、接種後1か月以上経過してから発症している症例は、接種との因果関係を疑う根拠に乏しい。
6. 心身の反応が慢性に経過する場合は、接種以外の要因が関与している。
7. リハビリなど身体的アプローチと心理的アプローチ双方を用いて、集学的な治療により重症化・長期化を防ぎ、軽快させていくことが重要である。

報告書案をとりまとめ、次回以降、積極的な接種勧奨の再開の是非について改めて審議。(2月26日の予定)

HPVワクチンの副反応について

厚生労働省

健康局

結核感染症課

2製剤の比較試験の結果 (HPV-010試験)

- 18歳から45歳の女性、1,106人にサーバリックスとガーダシルのどちらかを無作為で接種し、2製剤の有効性を比較。
- 接種後24ヶ月時点でのそれまでの有害事象は表に示す通り。安全性に差は見られないとしている。
- いずれの事象もワクチンとの因果関係を問っていない。

接種後24ヶ月時点でのそれまでの有害事象発生頻度		
	発生頻度% (95% CI)[n]	
	サーバリックス™ (N=553)	ガーダシル® (N=553)
医療機関受診を必要としたもの※1	40.0 (35.9, 44.2) [221]	34.7 (30.8, 38.9) [192]
慢性疾患の新規発症※2	3.6 (2.2, 5.5) [20]	3.8 (2.4, 5.7) [21]
自己免疫疾患の新規発症※3	1.1 (0.4, 2.3) [6]	1.8 (0.9, 3.3) [10]
重篤な有害事象※4	4.2 (2.7, 6.2) [23]	4.0 (2.5, 6.0) [22]

※1 ワクチンとの因果関係に関わらず、接種後24ヶ月後までに医療機関を受診したものの。医療機関を受診した理由としては、サーバリックスにおいては気管支炎が、ガーダシルにおいてはうつが最も多かった。

※2 甲状腺機能低下症が最も多かった。その他は、ぜんそく、薬物過敏症、不安、うつ、血尿、高血圧、2型糖尿病など。また、妊娠に関連する症例が約4分の1を占めていた。

※3 自己免疫疾患の発症頻度について、本研究では、他の報告に見られるワクチン非接種群における発症頻度と同等としている。

※4 該当するものは、入院が必要となったもの等である。

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

HPV-010試験24か月時点の「新規の慢性疾患」内訳

1頁※2の関連資料

接種後24ヶ月までの慢性疾患新規発症		
	サーバリックス群 N=553	ガーダシル群 N=553
甲状腺機能低下症	3	4
喘息	1	2
薬剤過敏	1	2
不安	1	1
うつ		2
血尿	1	1
高血圧	2	
2型糖尿病	1	1
昆虫アレルギー		1
アナフィラキシー	1	
血管性浮腫		1
関節痛		1
ADHD(注意欠陥多動性障害)		1
自己免疫性疾患		1
バセドウ病		1
気管支痙攣		1
コラーゲン蓄積大腸炎	1	
アレルギー性皮膚炎	1	
接触性皮膚炎	1	

	サーバリックス群	ガーダシル群
憩室		1
子宮内膜症	1	
食物アレルギー		1
高コレステロール血症	1	
高脂血症	1	
過敏症	1	
感覚鈍磨		1
内耳炎	1	
代謝異常	1	
多発性アレルギー	1	
多発性硬化症		1
筋骨格不快感		1
食道炎		1
知覚障害		1
味覚異常		1
アレルギー性鼻炎	1	
季節性アレルギー	1	
じんましん		1
慢性疾患新規発症総計	20	21

HPV-010試験24か月時点の「新規の自己免疫疾患」内訳

1頁※3の関連資料

接種後24ヶ月までの自己免疫疾患の新規発症		
	サーバリックス群 N=553	ガーダシル群 N=553
甲状腺機能低下症	5	5
末梢神経障害	1	1
バセドウ病		1
甲状腺機能亢進症		1
潰瘍性大腸炎		1
自己免疫性疾患		1
線維筋痛症	1	
多発性硬化症		1
乾癬		1
自己免疫疾患新規発症総計	6	10

HPV-010試験24か月時点の「重篤な有害事象」内訳

1頁※4の関連資料

接種後24ヶ月までの慢性疾患新規発症		
	サーバリックス群 N=553	ガーダシル群 N=553
自然流産	4	3
虫垂炎	1	2
完全流産	1	1
不全流産	1	1
急性胆嚢炎	2	
胆石症	2	
うつ病	2	
肺炎	2	
子宮筋腫症	2	
稽留流産		1
血管性浮腫		1
不安		1
アーノルド・キアリ奇形	1	
早期乳がん		1
気管支攣縮		1
胸痛	1	
胆嚢炎	1	
子宮外妊娠		1
塞栓性脳梗塞		1
子宮内膜症		1
腓骨骨折		1

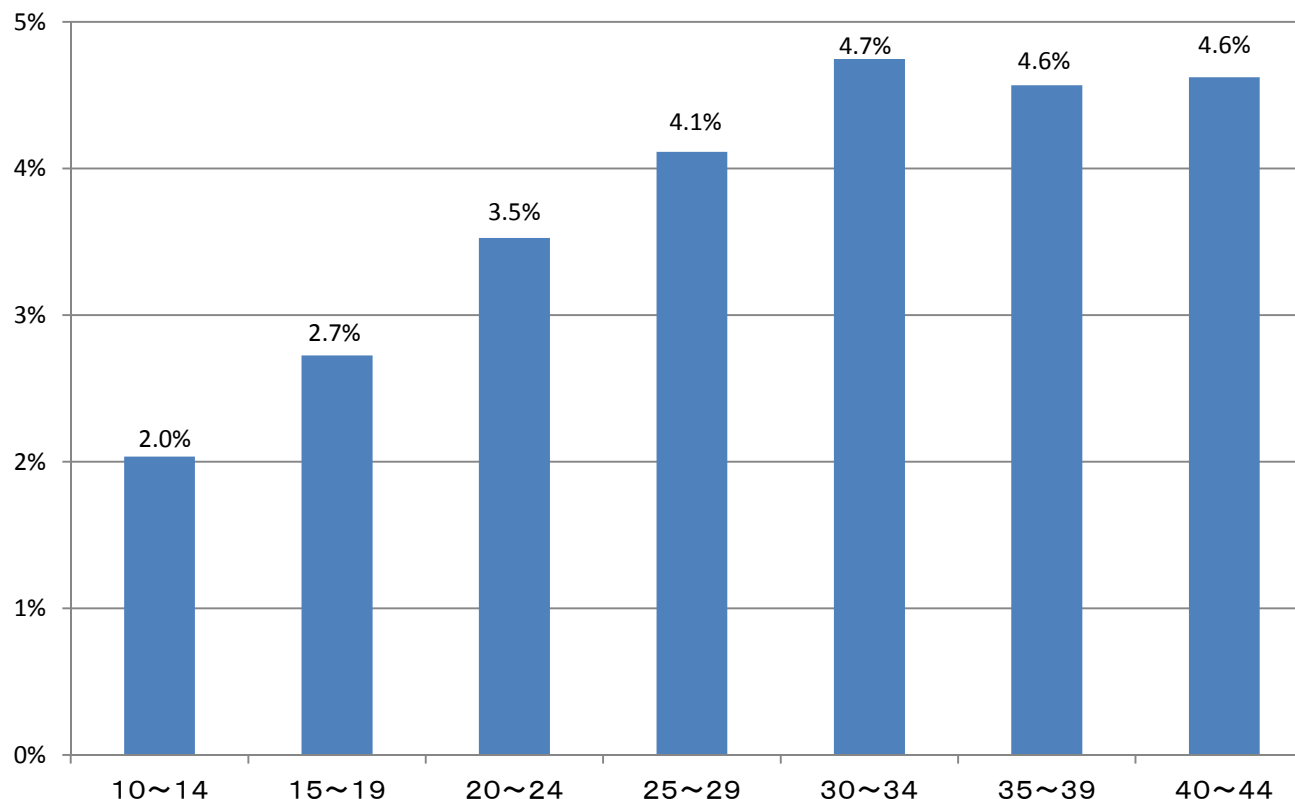
HPV-010試験24か月時点の「重篤な有害事象」内訳

(前頁からの続き)

	サーバリックス群	ガーダシル群
胃炎	1	
逆流性食道炎	1	
けいれん大発作	1	
肝炎	1	
高血糖症		1
低ナトリウム血症	1	
回腸炎		1
過量投与	1	
悪性黒色腫		1
月経過多	1	
転移性腎細胞癌	1	
多発性硬化症		1
嘔気	1	
卵巣嚢胞	1	
睇炎	1	
起立性頻脈症候群		1
早産		1
交通事故		1
気管支喘息発作		1
上室性頻拍		1
脛骨骨折		1
子宮肥大	1	
嘔吐	1	
重篤な有害事象総計	23	22

入院数割合（年間）（女性、年齢階級別）

1頁※4の関連資料



※平成23年患者調査における推計退院患者数（調査対象1か月間の推計退院患者数）から、年間入院数を推計し、平成23年推計人口で除したもの。（同一人の複数回入院の可能性は考慮していない。）

※入院理由のうち、「分娩・出産および産じょく」は除いたもの。

子宮頸がん予防（HPV）ワクチン接種と自己免疫疾患等の関係について

- 子宮頸がん予防（HPV）ワクチン接種と自己免疫疾患等の関係について精度の高い無作為化比較試験により検討している文献を以下に示す。
- **接種群、介入群とも同等の結果であり、発症とワクチンの関係性が示されていない。**

	地域	ワクチン	対象年齢	追跡期間	対象数	死亡	重篤な有害事象	慢性疾患新規発症	自己免疫疾患新規発症
1	南北アメリカ アジア太平洋 ヨーロッパ	サーバリックス	15-25歳	平均3.6年	接種群: 9,319人 対照群: 9,325人	関係性無し 接種群: 10例(0.1%) 対照群: 13例(0.1%)	関係性無し 接種群: 835例(9.0%) 対照群: 829例(8.9%)	関係性無し 接種群: 285例(3.1%) 対照群: 307例(3.3%)	関係性無し 接種群: 99例(1.1%) 対照群: 95例(1.0%)

1 M Lehtinen, et al; Overall efficacy of HPV-16/18AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial; Lancet Oncology 2012;13:89-99

※ なお、重篤な有害事象、自己免疫疾患、慢性疾患等については、症例に重複がある。

ガーダシル（4価HPVワクチン）に関する 米国での安全性モニタリングについての報告

〔概要〕

- ガーダシルに関する、米国における最大の市販後コホート調査
- HMO（Health Maintenance Organization; 医療サービスの提供も行う医療保険組織）のワクチン接種記録と医療記録を用いて、接種者と非接種者を比較。
- 9～26歳女性を対象（若年：416,942回接種分、成人：183,616回接種分）に分析。

〔結果〕

- ワクチン接種後の失神は、若年者にはよくある事象であり、HPVワクチンのみ頻度が高いわけではない。
- 若年者では、GBSと脳卒中は見られなかった。
- ガーダシル接種は、GBS・脳卒中・静脈血栓塞栓症・虫垂炎・アナフィラキシー・痙攣・失神・アレルギー反応のリスクを上昇させない
- ガーダシルは、統計的に、若年・成人の双方において、痙攣の増悪と新規出現・アレルギー反応・失神に関するリスクを上昇させない。

【次頁のデータ参照】

出典：Gee, Julianne* et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. Vaccine2011; 29: 8279-8284

* 米国CDC所属

ガーダシル接種後の相対危険度（2006年～2009年）

表1

結果	若年／成人	最長観察期間(日)	接種本数	症例数	期待値	相対危険度(RR)	安全性への懸念(シグナル)
GBS	若年	164	416,942	0	0.80	0.00	なし
	成人	164	183,616	1	0.48	2.10	なし
虫垂炎	若年	79	203,890	50	32.80	1.52	あり※
	成人	120	139,746	33	25.03	1.32	なし
脳卒中	若年	164	416,942	0	1.35	0.00	なし
	成人	98	112,619	2	1.50	1.33	なし
静脈血栓塞栓症	若年	110	292,302	8	4.04	1.98	なし
	成人	156	176,194	11	15.00	0.73	なし

※より詳細な調査の結果、問題が無いことが判明した。

表2

結果	若年／成人	最長観察期間(日)	接種本数	比較群数	曝露群症例数	非曝露群症例数	相対危険度(RR)	安全性への懸念(シグナル)
痙攣	若年	138	351,706	206,045	47	23	1.02	なし
	成人	142	150,603	283,666	22	37	1.13	なし
失神	若年	138	351,630	146,833	610	202	0.86	なし
	成人	142	150,544	54,584	170	95	0.54	なし
アレルギー反応	若年	138	351,630	146,833	54	29	0.77	なし
	成人	142	150,544	54,584	37	8	1.48	なし

出典: Gee, Julianne et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. Vaccine2011; 29: 8279-8284

ガーダシル接種後の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年に実施された**大規模コホート調査**
- 997,585人の10～17歳女性を対象とし、**医療データベースとワクチン接種記録を用いて接種者と非接種者を比較**
(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疾患のみについて統計上の有意差がみられたが、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。

【次頁のデータ参照】

29疾患における、ガーダシル非接種群とガーダシル接種群間の罹患率の比較 ①

副反応名	ガーダシル非接種			ガーダシル接種後180日以内		
	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)
甲状腺 (自己免疫性)						
バセドウ病	2,373,554	237	9.99	229,914	27	11.74
橋本病	2,371,866	560	23.61	229,751	50	21.76
他の甲状腺 機能亢進症	2,368,919	1,018	42.97	229,563	79	34.41
消化器系 (自己免疫性)						
セリアック病	2,358,918	1,413	59.90	228,820	107	46.76
クローン病	2,372,337	539	22.72	229,825	47	20.45
潰瘍性大腸炎	2,373,288	350	14.75	229,889	35	15.22
膵炎	2,374,129	103	4.34	230,004	10	4.35

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

29疾患における、ガーダシル非接種群とガーダシル接種群間の罹患率の比較 ②

副反応名	ガーダシル非接種			ガーダシル接種後180日以内		
	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)
筋骨格系 または 全身性障害 (自己免疫性)						
強直性 脊椎炎	2,374,065	93	3.92	230,001	8	3.48
ベーチェット病	2,374,464	13	0.55	230,025	5	2.17
ヘノッホ シェーライン 紫斑病	2,369,280	203	8.57	229,365	17	7.41
若年性 関節炎	2,366,484	861	36.38	229,202	86	37.52
筋炎	2,373,974	84	3.54	229,988	8	3.48
リウマチ性 関節炎	2,373,763	216	9.10	229,943	27	11.74
SLE	2,374,231	74	3.12	230,005	11	4.78
血管炎	2,373,826	89	3.75	229,959	14	6.09

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

29疾患における、ガーダシル非接種群とガーダシル接種群間の罹患率の比較 ③

副反応名	ガーダシル非接種			ガーダシル接種後180日以内		
	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)
血液疾患 (自己免疫性)						
ITP	2,373,040	107	4.51	229,896	14	6.09
皮膚疾患 (自己免疫性)						
結節性紅斑	2,373,608	163	6.87	229,935	19	8.26
限局性 強皮症	2,374,016	88	3.71	229,976	6	2.61
乾癬	2,368,423	1,091	46.06	229,540	80	34.85
白斑	2,372,765	310	13.06	229,886	24	10.44
その他 (自己免疫性)						
レイノー症状	2,373,798	218	9.18	229,939	37	16.09
1型糖尿病	2,363,153	975	41.26	228,965	99	43.24

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

29疾患における、ガーダシル非接種群とガーダシル接種群間の罹患率の比較 ④

副反応名	ガーダシル非接種			ガーダシル接種後180日以内		
	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)	人年	副反応数	罹患率 (10万人年)
神経疾患						
ベル麻痺	2,370,195	480	20.25	229,675	41	17.85
てんかん	2,351,894	1,701	72.32	227,897	116	50.90
ナルコレプシー	2,374,402	43	1.81	230,018	6	2.61
視神経炎	2,374,273	61	2.57	230,013	6	2.61
四肢麻痺	2,367,206	302	12.76	229,574	20	8.71
静脈血栓塞栓症	2,373,786	297	12.51	149,817	21	14.02

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