

2018年6月7日

HPV ワクチンに関するコクラン・レビューに対する批判的見解

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AM ビル 4F

TEL.03-3350-0607 FAX.03-5363-7080

yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

1 はじめに

2018年5月、コクランは、HPV ワクチンに関し、26の比較臨床試験を対象として、有効性と危険性についてのシステマティック・レビュー結果を公表した¹。

システマティック・レビューとは、ある医療介入の有効性検証を主たる目的として行われたランダム化試験を網羅的に収集し、その方法論の質評価等をしたうえで、統計学的手法を用いて複数の試験結果を統合することにより有効性と危険性に関するより確実なエビデンスを提示しようとするものである。

しかし、本レビューは、本来あるべき姿のシステマティック・レビューからはほど遠く、看過できない問題があるので意見を述べる。

2 有効性のレビューについて

本レビューは、有効性に関し、1本を除きすべて企業資金による26のランダム化試験を評価した結果、子宮頸がんの前がん病変を生じるリスクの減少を認めたとした（ただし、追跡期間は最長8年である）。

前がん病変を生じるリスクは代替の評価指標であり、レビュー結果として認められたのは、真の評価指標である子宮頸がんの減少効果ではない。この結果は、これまで企業が主張してきたことに何ら新しいものを付け加えるものではない。

なお、臨床現場での接種対象の年齢層は、日本では12歳～16歳が中心となっているが、本レビューの有効性評価においては、15歳以上の年齢層での有効

性評価が行われ、著者らによる結論の中でも、15歳～26歳における前がん病変予防効果は確認されたとしている。したがって本レビュー結果として示された有効性は、現行の接種年齢とは一致していないことに注意すべきである。著者らは考察において、15歳未満の対象者に対しては15歳以上であってもHPV非感染状態にある対象での効果と類似した効果が期待されると考えられること、また15歳未満でも15歳以上と同様の免疫応答が得られているという研究結果があることを挙げ、15歳未満での有効性も示唆されると言及している。しかし、本レビュー結果はあくまでも15歳以上の年齢層での有効性評価であり、実際の主たる接種年齢層における有効性が検証されたものではないことについては指摘されていない。

3 危険性のレビューについて

危険性については、本レビューで評価対象となった26臨床試験のうち23の各臨床試験における有害事象の報告数を用いてレビューを行い、HPVワクチン接種群は対照群と比較して重篤な有害事象の発現リスク増加は認められず、死亡においても有意な増加は認められなかったとした。

しかし、本レビューにおける危険性の分析については、以下に示すとおりの問題点が存在する。

(1) アジュバント入りのプラセボまたは他のワクチンを対照としている

評価対象となった23の臨床試験のうち、アジュバントを含まないA型肝炎ワクチンを対照群とする1試験を除き、22の臨床試験全てにおいて、アジュバント入りのプラセボまたはアジュバント入りの他のワクチンが対照として用いられている（別紙表参照）。HPV由来成分（L1タンパク）のみならず²、強力なアジュバントの危険性も示唆されていることを鑑みると、HPVワクチンそのものの安全性を検証するためには、HPVワクチン製剤（L1タンパクに加え強力なアジュバントを付加して長期にわたって高い抗体価を維持することを意図して設計されている）とアジュバントなしのプラセボとの比較が求められる。

実は、4価ワクチンのガーダシルにおいてはV501-018試験が、唯一の生理食塩液プラセボ対照で行われた試験である。しかし、本レビューではこの試験は評価対象から除外されているのである。本レビュー著者らは、本試験が男女を対象とした試験であり、結果論文においては男女を合わせた結果しか示されて

おらず、著者に女性データの提供を求めたものの、女性だけのデータはないとの回答だったことを除外理由として記述している。しかしこの V501-018 試験はメルク社による資金提供と協力のもとに行われた試験であり、男女を対象とした試験において男女を区別したデータが存在しないということは考え難い。事実、FDA の審査記録 (FDA Clinical Review³⁾) には、V501-018 における生理食塩液プラセボを接種した女性 320 人での副反応症状に関するデータが示されている。この審査記録中に示されたのは接種部位の痛み・腫脹・発赤に関するデータのみではあるものの、生理食塩液の対照群に比べてガーダシル群で 2~3 倍の発症率となっており、アジュバント入りの HPV ワクチン製剤が強力な免疫反応を惹起している可能性を示唆している。

このような、有効性、安全性のいずれの評価においても重要な臨床試験をレビュー評価対象から除外している事実は、その除外理由の不可解さも含めて、本レビューの信頼性を疑わせるものである。

(2) 臨床試験における有害事象情報では、HPV ワクチン接種後症状を捉えることはできない

HPV ワクチン接種後症状の臨床的特徴については、患者を診察した多くの臨床医の報告により、多彩な症状とこれらの症状が数か月から数年の長期間 (HPV に対する高い抗体価が維持されている期間) にわたって重層的に出現することが指摘され、また既存の複合性局所疼痛症候群 (CRPS)、慢性疲労症候群 (CFS)、体位性頻拍症候群 (POTS) などの自己免疫性疾患もしくは、これらに類似する症状だけではなく、高次脳機能障害なども認められ、その臨床症状と経過はさらに複雑なものであることが明らかになりつつある。

一方で、臨床試験において収集される有害事象は、既存疾患の発症や個別症状の発現を前提とし、一定の報告基準に基づいて報告される情報である。つまり、臨床試験での有害事象情報収集は、多彩な症状を呈し長期間にわたって重層的に出現するという複雑な臨床経過をたどるとされる HPV ワクチン接種後症状を捉えられるシステムではなく、したがって、臨床試験中に報告された個別有害事象の発生頻度を単純に比較しただけでは HPV ワクチンによる真の危険性を検出することはできないと考えるべきである。

本レビューの重篤な有害事象の分析では、各臨床試験ごとに、数か月から数十か月の追跡期間中に把握された個別症状の報告数を用いてメタアナリシスを

行い、HPV ワクチンと対照群との間に有害事象発現率に差はなかったとし、この結果をもって一定の安全性が示されたかのような結論が導かれている。しかし先述のとおり、この結果はあくまでも既存疾患や個別症状の報告数において示された結果であり、現在問題として指摘されている HPV ワクチン接種後に長期間にわたって重層的に発生する様々な症状が 1 人の少女に発生することを捉えたものではなく、この点に着目すべきである。

なお、WHO ウプサラ・モニタリングセンターの R. Chandler らも、Vigibase を用いた有害事象報告の分析において、頭痛・めまい・失神、あるいは頭痛・めまい・疲労、などをそれぞれ症状クラスターとしてとらえた分析を行うと HPV ワクチンは他のワクチンに比較して有害事象報告の割合が有意に高いと言う結果が得られることを指摘し、個別の有害事象を分断しとりあげて行うこれまでの解析方法の限界を指摘している^{4,5}。

(3) 危険性を示唆する多くの論文を考察の対象としていない

以上のとおり、23 の臨床試験を対象にしたシステマティック・レビューによって HPV ワクチンの危険性を評価することには、本質的な限界がある。

HPV ワクチンについては、前記 R. Chandler らの論文などの他にも、日本の研究者のものだけをみても、患者を実際に診察した医師が前記のような副反応症状の特徴について報告した症例報告論文^{6,7,8,9,10,11,12}、各種の客観的な検査所見をもとに、髄液や脳、末梢神経に患者らの症状を説明しうる他覚的な変化が起きている症例があることを示す論文^{13,14,15,16} 動物実験論文¹⁷、HPV ワクチン接種時期と被接種者における HPV ワクチン関連症状発現時期に重なりが認められることを報告した論文¹⁸など HPV ワクチンの危険性を示唆する論文が数多く公表されている。

少なくとも、「考察」(Discussion)においては、これらの研究成果も踏まえた、レビュー結果に関する考察をするべきであるが、これらの論文は全く無視され、考察対象とされていない。

(4) 疫学研究や国際機関、規制当局のレビュー等の批判的考察がない

その一方で、「考察」の項では、一部の疫学研究や、CDC、EMA など各国の規制当局、WHO のワクチン安全性諮問委員会 (GACVS)、国際機関等によるレビュー結果など、結論として HPV ワクチンの危険性を否定したものばかり

が考察の対象として組み入れられ、しかも、その結論を批判的に吟味することなく受け入れている。

しかし、列挙された疫学研究は、予め定義された既存の病態や特定の自己免疫性疾患を対象として設計されたものであり、前記のような特徴をもつ HPV ワクチン接種後症状としての副反応症状は捉えきれていない。また HPV ワクチンの副反応被害者が、仮に研究上定義された病態や自己免疫性疾患を発症して医療機関を受診したとしても、これらはそもそも診断が難しい疾患であり、正確な診断名が付されないことが容易に推測される。実際、前記 R. Chandler らの論文では、HPV ワクチンの有害事象報告の中には POTS、CRPS、CFS が 20～58%という割合で含まれていたにも関わらず、症状クラスター分析に用いた 694 症例の中では、これら疾患の診断名がついていたのはわずか 15%であったと報告している。

そして、EMA を含む各国の規制当局の見解や GACVS の声明は、このような限界をもつ疫学研究を主要な根拠としているのである^{19,20}。

また、GACVS は、その定例ミーティングには外部専門家としてワクチンメーカーが恒常的に出席し、2014 年に日本の厚生労働省において開催された会議では、GACVS の委員長が HPV ワクチンに対する懸念を打ち消す目的で、不当な介入をしたことが、情報公開請求によって明らかになっており²¹、その姿勢に著しい偏りがある。したがって、その見解を鵜呑みにすることは不適切である。

4 オセルタミビル（タミフル）等に関するレビューの教訓

コクラン・レビューではかつて、「ザナミビルとオセルタミビルがインフルエンザの予防と治療に有効で安全である」（ザナミビルの商品名は「リレンザ」、オセルタミビルの商品名は「タミフル」）とした 2006 年のレビューの結論が 2009 年になって「ザナミビルとオセルタミビルの、インフルエンザ症状軽減に要する時間を短縮する効果は小さく、予防と治療のいずれの場合においても、利益と副作用の危険性の両者を考慮して決める必要がある」と変更された経緯がある。これは、日本の林敬次医師が、2006 年レビューの結論の根拠となった「Kaiser Study」について、評価の中心になっているのは未発表の臨床試験であると指摘してレビューの見直しを求めたことに端を発している。「Kaiser Study」は 1990 年代後半に企業の資金で行われた 10 の臨床試験のメタアナリシスであったが、うち 2 つは査読のある雑誌に公表されていたものの、残り 8

つは未発表あるいは要約のみの公表であった。そこで、コクランのレビュー・チームは、「Kaiser Study」の著者にデータの提出を求めたが、結局これが得られなかったために、「Kaiser Study」をはずして分析し直した結果、結論が大きく変化したのである^{22,23}。この出来事は、コクランのシステマティック・レビューも、評価対象試験の適切な選択や批判的な吟味を怠れば、誤った結論を導き得る危うさがあることを示している。

なお、このときレビュー結果に対する批判に答えレビューをやり直した Tom Jefferson も所属するノルディック・コクラン・センターの Peter C. Gøtzsche らが中心となった研究者グループは、HPV ワクチンに関する EMA の評価について詳細に検討し、メーカーが提供したデータに関する批判的吟味や独立した再解析がなく、検討の対象とした臨床試験が網羅的ではなく、一部の臨床試験が欠落している等、評価の基礎資料や検討方法において欠陥があると指摘している²⁴。にもかかわらず、本レビューでは、このノルディック・コクラン・センターからの指摘についての言及すらなく、EMA の評価結果を無批判に受け入れていることは理解に苦しむという他はない。

5 プレスリリースの偏り

本レビュー結果の発表の仕方にも問題がある。コクランはプレスリリースにおいて、レビューの筆頭著者である M. Arbyn による「エビデンスを欠いた害に関する不当な主張は、公衆の信頼に影響する可能性がある」との言及を紹介している。

前記のように、本レビューには多くの限界がある。にもかかわらず、HPV ワクチンのリスク・ベネフィットバランスに疑問を呈する見解を「害に関する不当な主張」と決めつけることは、本レビューの中立性を疑わせるに十分である。

医薬品の真の危険性が明らかになるには、実態把握と原因究明に係る研究の進展が必要であり、時間を要することは多くの薬害事件の歴史が示している。したがって、危険性についてレビューをする場合に求められることは、安全性のエビデンス（介入によるリスクの増加が認められないこと）を求めるのではなく、危険性のシグナルを検出する姿勢である。本レビューとそのプレスリリースは、このような基本的姿勢を全く失っている。

またコクラン・ウェブサイトでは、プレスリリースとともに、医学界の反応

として、本レビュー結果を歓迎する医師のコメントを紹介しているが、グラクソ・スミスクライン社やメルク社（米国と日本ではMSD社という呼称を使っているが同じ会社である）のコンサルタントをしている医師のコメントを掲載していることも不適切である。

6 利益相反

(1) 著者の利益相反

本レビューについては、プロトコル最終版の発表時点においては6名の著者がいたが、うち2名が既に利益相反を指摘されていた。その後のレビュー結果公表時の執筆者は4名である(利益相反が指摘された2名のうちの1名は筆頭著者として残っている)。これら4名のうちM. Arbyn、C. Simoens、PPL. Martin-Hirschの3名はHPVワクチン製造販売企業から金銭を受け取っており、直接の利益相反関係がある。

特に筆頭者であるM.Arbynは、HPVワクチンの治験論文の執筆者と共著でワクチンの有効性を強調する論文を出し続けている。

例えば2004年にInternational Journal of Gynecological Cancer誌に「HPV予防ワクチン：子宮頸がんの終わりの始まり」²⁵と題する論文を、サーバリックスとガーダシルの臨床試験論文を執筆したJ. Paavonenと共著で執筆している。また2008年にはJournal of Clinical Virology誌に「HPVワクチンについての最新知識のレビュー」²⁶と題する論文を、ガーダシルの臨床試験論文を執筆したJ. Dillnerと共著で執筆している。

さらにM. Arbynは、MSDがプラチナスポンサーをしている²⁷国際会議EUROGINとも関わりが深く、今年のEUROGIN2018でもプログラム委員会メンバーに選ばれている。同プログラム委員会には、ワクチンの治験論文を執筆するなどしているX. Boschや、J. Paavonen、J. Dillnerらが参加している²⁸。また、M. Arbynは、2012年にはEUROGIN2011に関する総説を執筆しているが、その中ではHPVワクチンが有望であるとの見解を示している²⁹。

コクランにおいては、過去にも、2015年に発表された2型糖尿病に関するレビューの著者の製薬企業との利益相反がレビュー公表後に判明し、レビューそのものが取り消された事例がある³⁰。コクランでは、ある研究者グループによるレビューを絶対視するのではなく、レビュー計画書やレビュー結果の公表後

であっても、その妥当性についてオープンに議論し、必要な修正・変更をすることはこれまでも行われてきたことである。

(2) Bill & Melinda Gates foundation から約 1 億 3 千万円の資金提供

コクランは、ワクチンを推奨するビル&メリンダ・ゲイツ財団から 2016 年に 1 億 3,000 万円の資金提供を受け³¹、その半分を 2016 年に消費している³²。2016 年のコクランの収入は 680 万ポンド (約 10 億円)、支出 810 万ポンド (約 12 億円) である。寄付額は、全収入の 1 割を超える。我々はこのことも考慮しなければならない。

7 おわりに

2018 年 3 月 24 日、薬害オンブズパーソン会議は、東京で、HPV ワクチンの副反応で苦しむ英国・スペイン・アイルランド・コロンビア・日本の被害者団体の代表者らを招いてシンポジウムを開催した。その結果、多様で重層化する HPV ワクチンの副反応の臨床的特徴や、HPV ワクチンの市販後の有害事象報告数が他のワクチンよりも圧倒的に多いことなどが、いずれの国でも共通することが明らかとなった。また、副反応被害者は、医療機関において「心の問題」などと言われて適切な診療を受けることができないケースが少なくないこと、企業や政府がワクチンと副作用の因果関係を認めず十分な救済策をとっていないだけでなく、被害者はワクチンの効果を信じたがゆえに HPV ワクチンを接種したにもかかわらず、ワクチンを推進する医師やメディア関係者などから、「反ワクチン」というレッテルを貼られたり、症状の訴えがデマであると中傷されたりしている状況も共通であることが明らかになった³³。

本レビューが、その問題点が理解されないままに、HPV ワクチンを推奨する人々に利用され、HPV ワクチンの接種後の健康被害で苦しむ人々をさらに苦しめることになることを憂慮する。私たちはコクランに対し、ヘルスケアの有効性に関する質の高い情報を提供するという本来の使命をはたすよう、強く要望する。

以上

(2018 年 6 月 8 日、同年 8 月 12 日一部修正)

-
- ¹ Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069. DOI:10.1002/14651858.CD009069.pub3.
- ² Petra Lenz et al. Papillomavirus-Like Particles Induce Acute Activation of Dendritic Cells, *The Journal of Immunology* 2001;166:5346-5355.
- ³ <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM190977.pdf> (アクセス日 : 2018年6月7日)
- ⁴ Rebecca E. Chandler, et al. Current Safety Concerns with Human Papillomavirus Vaccine: A Cluster Analysis of Reports in *VigiBase*; *Drug Saf* 2017;40(1):81-90.
- ⁵ Rebecca E. Chandler, et al. Comment on “Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review”, *Drug Safety* May 2018, Volume 41, Issue 5, pp 537-538
- ⁶ Kinoshita et al. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. *Intern Med.* 2014;53:2185-2200. doi: 10.2169/internalmedicine.53.3133
- ⁷ ヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群の臨床的総括と病態の考察 (日本医事新報 No.4758 46-53頁) 2015年7月4日 横田俊平ほか
- ⁸ ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の中枢神経障害を中心とする多彩な病態をどのように把握するか : わが国と諸外国の調査成績の検討 (神経内科85巻5号512-519頁) 2016年11月 西岡久寿樹
- ⁹ ヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群 : 小児科の視点から (神経内科85巻5号520-527頁) 2016年11月 横田俊平ほか
- ¹⁰ 高畑克徳・高嶋博 自己免疫性脳症を見きわめるための新しい神経診察の提案—身体表現性障害との鑑別— (「神経治療」33巻1号9-18頁) 2016年
- ¹¹ 荒田仁・高嶋博 「子宮頸がんワクチン接種後の神経障害」 (日本医事新報 No4856 52頁) 2017年
- ¹² Kuroiwa et al. Human papilloma virus vaccination (HPVV) - associated neuro-immunopathic syndrome (HANS) : a comparative study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish young females after HPVV, *The Autonomic Nervous System* 55(1): 21 -31 2
- ¹³ Yukitoshi Takahashi, et al. Immunological studies of cerebrospinal fluid from patients with CNS symptoms after human papillomavirus vaccination; *Journal of Neuroimmunology*, September 15, 2016, Volume 298, Pages 71-78.
- ¹⁴ 平井利明ほか ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害 : 他覚的検査所見について (「神経内科」85巻5号536-546頁) 2016年11月
- ¹⁵ Toshiaki Hirai, et al. Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system : Neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis, *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, December 2016, Volume 201, Page 74.

-
- ¹⁶ Matsudaira T, Takahashi Y, et al. Cognitive dysfunction and regional cerebral blood flow changes in Japanese females after human papillomavirus vaccination. *Neurol Clin Neurosci.* 2016;4:220–227. doi: 10.1111/ncn3.12083.
- ¹⁷ Satoko Aratani, et al. Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin (Scientific Reports 6, November 2016, Article number: 36943, retracted).
- ¹⁸ Kazuki Ozawa, et al. Suspected Adverse Effects After Human Papillomavirus Vaccination : A Temporal Relationship Between Vaccine Administration and the Appearance of Symptoms in Japan *Drug Saf.* 2017; 40(12): 1219-1229.
- ¹⁹ 薬害オンブズパースン会議 WHOワクチン安全性諮問委員会 (GACVS) のHPVワクチンに関する声明 (2015年12月17日付) に対する反論 2016年11月
http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/20161102_refutation_of_gacvs_statement_on_safety_of_hpv_vaccines_20151217_japanese.pdf
- ²⁰ Hirokuni Beppu, et al. Lessons learnt in Japan from adverse reactions to the HPV vaccine: a medical ethics perspective, *Indian Journal of Medical Ethics Vol II No2 April-June 2017.*
- ²¹ 薬害オンブズパースン会議 「子宮頸がん予防ワクチンに関する意見交換会」に関する質問書 2016年11月
http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/20161102_hpvv_ikenkoukankai_nikansuru_situmonnsyo.pdf
- ²² Tom Jefferson, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis, *BMJ* 2009; 339:b5106.
<https://doi.org/10.1136/bmj.b5106> (Published 08 December 2009)
- ²³ Tom Jefferson, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children; *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 10; (4)CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4
<http://www.cochranelibrary.com/>
- ²⁴ Tom Jefferson, et al. Human papillomavirus vaccines, complex regional pain syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome, and autonomic dysfunction - a review of the regulatory evidence from the European Medicines Agency. *Indian Journal of Medical Ethics Vol 2, No 1 (NS) (2017), DOI: https://doi.org/10.20529/IJME.2017.006*
- ²⁵ W.A.A. Tjalma, et al. Prophylactic human papillomavirus vaccines: the beginning of the end of cervical cancer, *International Journal of Gynecological Cancer*, First published: 10 September 2004
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1048-891X.2004.014505.x>
- ²⁶ Marc Arbyn, et al. Review of current knowledge on HPV vaccination: An Appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, *Journal of Clinical Virology*, March 2007 Volume 38, Issue 3, Pages 189–197
[https://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532\(06\)00460-4/fulltext](https://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532(06)00460-4/fulltext)
- ²⁷ <https://www.eurogin.com/2018/360-sponsors-exhibitors.html> (アクセス日 : 2018年6月7日)
- ²⁸ <https://www.eurogin.com/2018/341-program-committee.html> (アクセス日 : 2018年6月7日)
- ²⁹ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijc.27650> (アクセス日 : 2018年6月7日)

³⁰ Bianca Hemmingsen, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus (Withdrawn from publication), Cochrane database of systematic reviews, First published: 29 July 2015
<http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008143.pub4/full>

³¹ <http://www.cochrane.org/news/cochrane-announces-support-new-donor> (アクセス日 : 2018年6月7日)

³² <http://www.cochrane.org/about-us/governance-and-management> (アクセス日 : 2018年6月7日)

³³ 薬害オンブズパーソン会議 「HPVワクチンに関する共同宣言2018」 2018年3月24日
<http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=953>

(2018年6月30日、一部注追加)

コクラン・レビュー Analysis 7.6 (重篤な有害事象のメタアナリシス) に用いられた試験一覧

No.	試験	1価/ 2価/ 4価	対照群	重篤な有害事象			
				HPVワクチン群 n/N	発生率 (%)	対照群 n/N	発生率 (%)
1	Phase 2 trial (ph2, 1v)	1価	アルミニウムアジュバント	19/1191	1.73	20/1196	1.67
2	African 2 country trial	2価	水酸化アルミニウムアジュバント	17/450	3.78	14/226	6.19
3	Chinese trial, adolescent	2価	水酸化アルミニウムアジュバント	5/374	1.34	2/376	0.53
4	Chinese trial, mid-adult	2価	B型肝炎ワクチンアジュバント入り	3/606	0.50	3/606	0.50
5	Chinese trial, young	2価	AS04 (サーバリックスのアジュバント)	56/3026	1.85	81/3025	2.68
6	CVT	2価	A型肝炎ワクチンアジュバント入り	912/3727	24.47	891/3739	23.83
7	Hong Kong trial	2価	水酸化アルミニウムアジュバント	3/148	2.03	1/146	0.68
8	Immunobridging	2価	A型肝炎ワクチンアジュバント入り	24/1035	2.32	23/1032	2.23
9	Indian trial	2価	水酸化アルミニウムアジュバント	2/176	1.14	4/178	2.25
10	Japanese trial (ph2, 2v)	2価	A型肝炎ワクチンアジュバントなし	26/519	5.01	34/521	6.53
11	Korean trial (ph3, 2v)	2価	A型肝炎ワクチンアジュバント入り	0/160	0.00	1/161	0.62
12	Korean trial (ph3b, 2v)	2価	水酸化アルミニウムアジュバント	2/149	1.34	1/76	1.32
13	Malaysian trial	2価	水酸化アルミニウムアジュバント	5/135	3.70	3/136	2.21
14	PATRICIA trial (ph3, 2v)	2価	A型肝炎ワクチンアジュバント入り	835/9319	8.96	829/9325	8.89
15	Phase 2 trial (ph2, 2v)	2価	水酸化アルミニウムアジュバント	22/560	3.93	19/553	3.44
16	VIVIANE trial	2価	水酸化アルミニウムアジュバント	291/2877	10.11	269/2870	9.37
17	African 3 country trial	4価	アルミニウムアジュバント	0/79	0.00	0/19	0.00
18	FUTURE I	4価	アルミニウムアジュバント	50/2673	1.87	45/2672	1.68
19	FUTURE II	4価	アルミニウムアジュバント	46/6021	0.76	56/6033	0.93
20	FUTURE III	4価	アルミニウムアジュバント	15/1890	0.79	17/1888	0.90
21	Japanese trial (ph2, 4v)	4価	HPVワクチンと同じアジュバント	39/480	8.13	65/468	13.89
22	Korean trial (ph2,4v)	4価	HPVワクチンと同じアジュバント	1/117	0.85	1/59	1.69
23	Phase 2 trial (ph2, 4v)	4価	アルミニウムアジュバント	3/288	1.04	3/292	1.03
計				2376/36000	6.60	2382/35597	6.69