

2013年9月25日

厚生労働大臣 田村憲久 殿
グラクソ・スミスクライン株式会社 代表取締役 フィリップ・フォシェ 殿
MSD株式会社 代表取締役 トニー・アルバレス 殿
公益社団法人日本産科婦人科学会 理事長 小西 郁夫 殿
公益社団法人日本産婦人科医会 会長 木下 勝之 殿

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 4 階

電話 03(3350)0607 FAX 03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

URL://www.yakugai.gr.jp



「子宮頸がんワクチン（ヒトパピローマウイルスワクチン）」に関する要望書

【要望の趣旨】

「子宮頸がんワクチン（ヒトパピローマウイルスワクチン）」に関して、以下のとおり要望する。

1 厚生労働大臣に対する要望

- (1) 定期接種を中止すること。
- (2) 任意接種後の副反応被害についても、予防接種法の定める救済制度と同等の補償をすること。

2 厚生労働大臣、各製薬会社及び各学会に対する要望

- (1) 副反応症例を重点的に調査し、その結果を公表すること。
- (2) 有効性及び安全性に関する情報を医療機関、医療従事者及び接種希望者に分かりやすい方法で提供すること。

【目次】

- 第1 はじめに
- 第2 子宮頸がんと子宮頸がん対策
- 第3 HPV ワクチンの評価
- 第4 当会議の要望
- 別紙1 HPV ワクチンについて
- 別紙2 HPV ワクチンに関する国のこれまでの主な対応

【要望の理由】

第1 はじめに

一般に「子宮頸がんワクチン」と呼ばれているワクチン（正確には、ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン。以下「HPV ワクチン」という。）は、一部の型のヒトパピローマウイルス（HPV）感染に起因する子宮頸がん（扁平上皮細胞がん、腺がん）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2 及び 3）の予防を効能・効果とするワクチンとして、2009（平成 21）年 12 月より国内で製造販売が開始された。

2010（平成 22）年 11 月 26 日には緊急促進事業による公費助成の対象となり、数多くの自治体が接種にあたり公費助成し、2013（平成 25）年 3 月 30 日には予防接種法が改正され、同法が定める A 類疾病に「ヒトパピローマウイルス感染症」が加えられたことにより、市町村長が実施する定期接種の対象となった。

しかし、公費助成開始後に限っても、重篤な副反応被害を含む多数の副反応症例が報告され、厚生労働省は、同年 6 月 14 日、HPV ワクチンの定期接種対象者への呼びかけを中止するよう自治体に勧告したが、定期接種自体は現在も維持されている。

以上を踏まえて、前記要望を行うこととした。以下、詳述する。

第2 子宮頸がんとう子宮頸がん対策

1 子宮頸がんの発生原因

子宮頸がんの発生には、その多くに HPV の感染が関連しており、子宮頸がん患者の 90%以上から HPV が検出される。

HPV のタイプは 100 種類以上あり、そのうちの少なくとも 15 種類は子宮頸がんの原因となることが多く、「発がん性 HPV（ハイリスク型 HPV）」と呼ばれている。その内の HPV16 型と HPV18 型の 2 種類は、世界的には子宮頸がんを発症している 20～30 代の女性の約 70～80%から見つかることとされているが、日本の子宮頸がん患者については 43.8%～58.8%程度であるとの報告がある¹⁾²⁾。

なお、HPV 感染についてはその 90%以上は自然消失し、持続感染から子宮頸がんに進展するのはごくわずかとされている³⁾。

2 子宮頸がん対策

上記のように、子宮頸がん予防のためにはその原因となる HPV への感染を予防する必要があるが、感染予防策としては、（後述のとおり効果は限定的であるが）HPV ワクチンの接種の他、HPV が性交渉によって感染することから性交時のコンドームの使

-
- 1) Asato, T., et al., A large case-control study of cervical cancer risk associated with human papillomavirus infection in Japan by nucleotide sequencing-based genotyping. *J Infect Dis*, 2004, 189 (10): pp.1829-1832.
 - 2) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H et al. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer*. 2006; 119(11): 2713-5.
 - 3) 厚生労働省「子宮頸がん予防ワクチン Q&A」 (http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekka-ku-kansenshou28/qa_shikyukeigan_vaccine.html)

用や性交パートナーの限定などがある。

しかし、これら感染予防策ではいずれも HPV への感染を完全に予防することはできない。これら感染予防策の他、子宮頸がんは早期発見と早期治療により良好な予後を確保することが可能な疾患であるため、子宮頸がん検診によって子宮頸がんを早期に発見することができれば、早期治療により比較的良好な予後を確保することができる⁴⁾。

子宮頸がん検診の有効性は承認されており⁵⁾、多くの先進国で検診が実施されている。先進国における検診受診率は比較的高率（57～85%）であるのに比べ、日本における検診受診率はわずか 20%前後にとどまっており⁶⁾、検診受診率の向上が、子宮頸がん対策の課題の一つとされている。

3 HPV ワクチンについて

(1) HPV ワクチンの種類

現在、日本国内で承認されている HPV ワクチンは、「サーバリックス」(グラクソ・スミスクライン株式会社。2009(平成 21)年 10 月承認)と「ガーダシル」(MSD 株式会社。2011(平成 23)年 7 月承認)の 2 種類である。

これらワクチンが感染予防効果を発揮する対象の HPV タイプは、サーバリックスが HPV16 型と 18 型 (2 価)、ガーダシルが HPV16 型と 18 型に加え、6 型と 11 型 (4 価。但し、6 型と 11 型はハイリスク HPV ではない) である。

(2) HPV ワクチンの位置づけ

ア WHO

2009(平成 21)年、WHO は HPV について評価を行い、方針説明書(position paper)⁷⁾を公表した。同書では、HPV ワクチンを推奨しつつも、ただし書きとして、その国において「子宮頸がんやその他の HPV 関連疾患が公衆衛生上の優先課題であること、ワクチン接種戦略に費用対効果が認められること」等が推奨の前提条件であることが明記されている。

イ 日本国内

① 予防接種法による定期接種

日本国内では、2013(平成 25)年 3 月 30 日、「ヒトパピローマウイルス感染症」が、予防接種法⁸⁾上の「A 類疾病」に規定された(同法第 2 条 2 項)。

4) http://ganjoho.jp/public/cancer/cervix_uteri/index.html

5) 例えば、米国国立がん研究所(NCI)は、子宮頸部擦過細胞診によって、子宮頸がん死亡および罹患がそれぞれ少なくとも 80%は減少すると報告している(<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/cervical/healthprofessional>)

6) 厚生労働省「平成 23 年度地域保健・健康増進事業報告の概況」(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/c-hoken/11/index.html>)によれば、子宮がん検診の受診率は、2007(平成 19)年度 18.8%、2008(平成 20)年度 19.4%、2009(平成 21)年度 21%、2010(平成 22)年度 23.7%、2011(平成 23)年度 23.9%と推移している。

7) <http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf>

8) 昭和 23 年 6 月 30 日法律第 68 号(最終改正平成 25 年 3 月 30 日法律第 8 号)

これにより、同年4月1日より、市町村長は、「12歳となる日の属する年度の初日から16歳となる日の属する年度の末日までの間にある女子」を対象者として、HPVワクチンの予防接種を行う義務を負い、また、対象者へ接種を勧奨しなければならない（同法第5条1項、第8条及び同法施行令第1条の2第1項）。

また、当該対象者に対しても、定期の予防接種を受ける努力義務が課される（同法第9条1項）。

定期の予防接種により健康被害が生じた場合は、当該被害が定期の予防接種によるものと厚生労働大臣が認定することを条件として、健康被害の救済措置を受けることができる（同法第15条及び16条）。

② 任意接種

HPVワクチンの接種を受けることのできる者は上記定期接種対象者に限らない。何人も、定期の予防接種の規定によらずにHPVワクチンの接種を受けることが可能である（任意接種）。

任意接種により健康被害が生じた場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法⁹⁾により、当該被害が医薬品の副作用によるものと厚生労働大臣が判定することを条件として、副作用被害の救済措置を受けることができる（同法第16条及び第17条）。

(3) HPVワクチンに関する国のこれまでの対応

詳細は別紙2のとおりであるが、国は、2010(平成22)年11月にHPVワクチンの接種費用の公費助成を決定して以来、2013(平成25)年4月1日の定期接種開始後も積極的にHPVワクチンの接種を推奨してきた。

しかし、同年6月14日、平成25年度第2回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、平成25年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会は、「ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛がヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン接種後に特異的に見られたことから、同副反応の発生頻度等がより明らかになり、国民に適切な情報提供ができるまでの間、定期接種を積極的に勧奨すべきではない」との意見をまとめた。

かかる意見を受けて、厚生労働省健康局長は、同日、各都道府県知事宛に、各市町村長がHPVワクチンの定期接種対象者に対し、予防接種法第8条の規定による接種の勧奨を行うにあたって、「接種の積極的な勧奨にならないよう留意すること」とする通知¹⁰⁾を発出した。しかし、同通知は、他方において、HPVワクチンの「定期接種を中止するものではないので、対象者のうち希望者が定期接種を受けることができるよう…（予防接種法施行）令第6条の規定による対象者等への周知等を行うとともに、接種機会の確保を図ること。」とも指導している。

そして、「今後、早急に調査すべきとされた副反応症例について、可能な限り調査を実施した時点で、速やかに専門家による評価を行い、積極的な勧奨の再開の是非を

9) 平成14年12月20日法律第192号（最終改正平成25年3月30日法律第8号）

10) 平成25年6月14日健発0614第1号「ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について（勧告）」

改めて判断する予定である」とまとめている。

(4) HPV ワクチンの被接種者数

国内におけるサーバリックス及びガーダシルの接種回数及び推計被接種者数は、厚生労働省の公表資料（以下、単に「厚生労働資料」という。）¹¹⁾によれば、以下のとおりである。

ワクチン名	出荷数(医療機関納入数)	推計被接種者数 ¹²⁾
サーバリックス	6,957,386	258万人
ガーダシル	1,688,761	70万人

第3 HPV ワクチンの評価

1 有効性について—子宮頸がんそのものを予防する効果は証明されていない—

(1) 現時点で確認されているのは最長で9.4年の粘膜異形成阻止効果に留まること

現在承認されている HPV ワクチンは、いずれも臨床試験が開始されてから間がないため、HPV ワクチンの最終目標である、接種対象者が接種から死亡に至るまでの間に、子宮頸がん発症を予防することができたか否かについては確認できていない。

この点、WHO も、ワクチン導入時には、CINI-2 など検診で早期から検出されるものをターゲットとしたモニタリングを、また長期間のモニタリングとして子宮頸がん罹患率および死亡率のモニタリングを行うことを提唱し、結果が判明するまでに10年から30年といったスパンが必要であることを述べているところである¹³⁾。

しかし、現在確認されているのは、サーバリックスで最長9.4年、ガーダシルで最長8.4年の異形成（前がん病変）の予防効果にすぎず、各 HPV ワクチンの添付文書においても、「本剤の予防効果の持続期間は確立していない。」と明記されている。

とりわけ、HPV ワクチンは、従来のワクチンが免疫記憶をヒトに与えることにより、血中でウイルスなどの増殖が起こることによる感染症の発症を予防することを主眼としていたのに対し、HPV への感染そのものを予防することを主眼とするものであり、新しいタイプのワクチンと評されている¹⁴⁾。

11) 平成25年度第2回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、平成25年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）配付資料「2-1」及び「2-2」。

12) サーバリックスの対象期間は2010(平成22)年10月から2013(平成25)年3月、ガーダシルの対象期間は2011(平成21)年7月から2013(平成25)年3月。推計被接種者数は上記販売数(ガーダシルは医療機関納入数)を1人当たりの接種回数(サーバリックスは2.7回、ガーダシルは2.4回と設定)で除して算出したもの。

13) Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Background Paper September 2008,144(126) http://www.who.int/immunization/documents/HPVBGpaper_final_03_04_2009.pdf

14) 2010(平成22)年8月27日厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会において神田忠仁参考人は「HPV ワクチンは、非常にチャレンジングな、新しいコンセプトのワクチンです。(略)実際に、血中にどのくらいの抗体価があれば、染み出たって完全に感染を防げるのか、(略)血中の抗体価と並行して粘膜上抗体が出るのかは、データは全くありません。(略)新しい概念のワクチンである。その効き方に関して、かなり不明な点が残っていま

かかる性質上、HPV ワクチンは極めて高い HPV 抗体価を長期間維持することが求められるため、強力なアジュバント（免疫賦活剤）が入れられているが、どの程度の抗体価があれば感染予防効果を発揮することができるのかは未だ明確とはなっていない。また、抗体価作用に対する経年による影響の有無及び程度も確認されていない。この点、20 年以上抗体価が続くとする研究データもあるが¹⁵⁾、同データは血液中の抗体価が維持されると推定しているのみで、HPV 感染を阻止するに足りる高い抗体価が維持され、HPV 感染を予防することができるか否かについては確認されていない。

以上のように、子宮頸がんの予防効果を実証するデータは未だないと言わざるを得ない。

(2) 感染予防効果が確認されている HPV 型が限定されていること

HPV ワクチンは、HPV16 型及び 18 型の感染に起因する子宮頸がん（扁平上皮細胞がん、腺がん）並びにその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍等）の予防を効能・効果とするものであるが、日本人女性の子宮頸がん患者から両型いずれかの HPV が見つかる割合は約 5 割程度である（第 2、1 参照）。

したがって、HPV ワクチンが期待される効果を最大限発揮したとしても、効果があるのは接種対象者の約 5 割程度にとどまることになり、残る 5 割は依然として HPV 感染及びこれに起因する子宮頸がん罹患のリスクに晒されることになる。

なお、既に HPV に感染している者には効果はない。

(3) 粘膜異形成の阻止効果は相当程度限定されたものと考えられること

HPV ワクチンの各添付文書では、HPV16 型及び 18 型に関連する粘膜異形成阻止効果はいずれも高率であったとする臨床試験結果が紹介されている。

しかし、当該記載の元となった臨床試験データには、解析集団の設定の点で問題があり、実際の予防効果は、添付文書の記載内容よりも相当程度限定されると考えられる。

すなわち、ガーダシルの臨床試験における解析集団は、「ガーダシルもしくは対照の 3 回接種を 1 年以内に適切な用量及び製剤で完了し、初回接種日に血清抗体反応陰性、初回接種日から 7 ヶ月まで PCR 検査陰性、および、3 回接種後 1 ヶ月以降に 1 回以上の来院データがある被験者（PPE 集団）」とされている¹⁶⁾。

解析集団をこのように設定したことにより、初回接種から 7 ヶ月以内に PCR 検査でウイルスが陽性であった者は、解析集団から除外されることになる。それ故、接種時点で既に HPV に感染している者の他、HPV ワクチン接種後 7 ヶ月以内に HPV に感染した者、換言すれば、ワクチン接種によっても HPV 感染を阻止できなかった者が解析

すし、まだ効果の継続性に関しては、データがないというのが実情と私は思っております。」と発言している。

15) David, M.P., et al., Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol*, 2009. 115(3 Suppl): p.S1-6.

16) ガーダシル審査報告書（2011 年 5 月）http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100122/170050000_22300AMX00600000_A100_2.pdf

集団から除外されるという点が問題となる。

かかる条件の者も解析集団に含めた場合、HPV ワクチンの有効率は HPV16 型及び 18 型関連病変で 28～57%、すべての HPV 型との関係では 22～37%まで低下すると考えられている¹⁷⁾。なお、この問題は、サーバリックスにも同様に当てはまる¹⁸⁾。

(4) HPV ワクチン接種が他の HPV 感染を増加・促進する可能性があること

サーバリックスの臨床試験の中には、HPV16、18 型以外のハイリスク型 HPV に対しても異形成の発症を減少させる効果があるとの報告もある¹⁹⁾。

しかし、ガーダシルの臨床試験²⁰⁾では、ガーダシルの若年女性被接種者集団における接種開始前と接種後の HPV の型を比較検討したところ、ガーダシルが有効とされる HPV6,11,16,18 型を持つ女性の率は有意に減少したものの、それ以外の HPV 感染率が増加し、結果として全体の HPV 感染率は有意に上昇し、その傾向は HPV ワクチン被接種者において顕著であったと報告されている。

同試験結果は、ワクチン被接種者が、ワクチン接種時にワクチンが対象とする HPV 型に感染していた場合には、他のハイリスク HPV への感染が増加・促進する可能性があることを示唆するものであり、この点にも留意する必要がある。

(5) HPV ワクチンは根本的な予防手段とは位置づけられないこと

上記(1)～(4)で指摘したように、HPV ワクチンの有効性に関しては複数の問題点がある。このため、HPV ワクチンの製造販売業者は、各添付文書において、「本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診や HPV への曝露、性感染症に対し注意することが重要である。」と注意喚起している。また、厚生労働省も、「子宮頸がん予防ワクチン Q&A」（前掲注 3）等において、子宮頸がん検診を受診する必要性は依然として変わらず、検診受診率の向上に努めるべきとしている。

このように、HPV ワクチンの接種は、他の数ある子宮頸がんの予防・治療対策（子宮頸がん検診、性交パートナーの限定、コンドームの使用等）の一つにすぎない。このため、HPV ワクチンの定期接種化は、根本的な子宮頸がん対策とはなり得ず、一つの選択肢にとどまるものである。

17) Human Papillomavirus Bivalent (Types 16 and 18) Vaccine, Recombinant Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Briefing document September 9, 2009

18) サーバリックス 審査報告書 (2009 年 9 月) http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900052/34027800_22100AMX02268_A100_1.pdf

19) Cosette M Wheeler, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial, *The Lancet Oncology*, 2012;13:100-110.

20) VRBPAC Background Document, Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine May 18, 2006 VRBPAC Meeting.

2 HPV ワクチンの安全性について一看過できない重篤な副反応が相当数あること

(1) 副反応について

ア 副反応に関する添付文書上の記載

各ワクチン（サーバリックスとガーダシル）の添付文書（別紙1参照）には、副反応として、局所症状（疼痛、発赤、腫脹等）の他、ショック、アナフィラキシー、急性散在性脳脊髄炎²¹⁾（ADEM）、ギラン・バレー症候群²²⁾などが挙げられている²³⁾（いずれも頻度は不明）。

なお、HPV ワクチン接種によるギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎の発症機序については、HPV ワクチンに含まれているアジュバントの影響を指摘する見解がある²⁴⁾。

イ 副反応症例

(ア) 国内症例

国内での副反応症例は、HPV ワクチンの製造販売業者からの報告によるものと、医療機関からの報告によるものがある。厚生労働省資料²⁵⁾によれば、両者の報告数及び頻度、副反応症例の転帰は以下のとおりである。

【接種回数と副反応症例数】

	サーバリックス		ガーダシル	
	総数	うち重篤	総数	うち重篤
接種回数	6,957,386		1,688,761	
副反応報告総数（発生率）	1,705 (245.1)	302 (43.4)	263 (155.7)	56 (33.2)
企業報告（発生率）	704 (101.2)	211 (30.3)	68 (40.3)	41 (24.3)
医療機関報告（発生率）	1,001 (143.9)	91 (13.1)	195 (115.5)	15 (8.9)

※発生率は100万接種あたりの発生数

※接種回数は出荷数及び医療機関納入数からの推計（第2，3(4)参照）

(イ) 海外臨床試験

海外の臨床試験のなかには、臨床的に重要な症状の発現率が、サーバリックス群で40.0%（221/553例）、ガーダシル群で34.7%（192/553例）、重篤な有害事象発現率がサーバリックス群で4.2%、ガーダシル群で4.0%であったとするものもある²⁶⁾。

21) 各種のウイルス感染あるいはワクチン接種後にみられる脱髄性脳脊髄炎で、病理学的には脳・脊髄のあちこちの小静脈周囲にリンパ球浸潤と脱髄を認める。症状には頭痛、発熱、悪心、嘔吐、意識障害、精神症状、痙攣などの脳炎症状を主体とする場合と、対麻痺（両下肢麻痺）、分節性感覚障害、排尿障害、あるいはブラウン・セカール症候群など脊髄症状を主体とする場合があり、また末梢神経障害を呈する場合もある。

22) （脳脊）髄液のタンパク細胞解離を特徴とした予後良好な急性多発性神経根炎。神経症状の中心は弛緩性の運動麻痺で、深部腱反射は早期より消失する。顔面神経麻痺、嚥下障害、構音障害、深部感覚障害、自律神経症状（不整脈、洞性頻脈、血圧の変動、発汗異常）を伴う場合がある。

23) Tomljenovic, L., et al., Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: Are they at odds? . Annals of Medicine, 2013. 45(2): p.182-193

24) Tomljenovic, L., et al., Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: Are they at odds? . Annals of Medicine, 2013. 45(2): p.182-193

25) 前掲11)の配付資料「2-5」を改変。

26) サーバリックス製品情報 http://cervarix.jp/products_info/result03.php

(ウ) 厚生労働省の見解

上記報告も踏まえ、厚生労働省は「子宮頸がん予防ワクチン Q&A」（前掲注3）において、HPV ワクチンの副反応について以下のようにまとめている。

【子宮頸がんワクチン接種後の主な副反応】

頻度	サーバリックス	ガーダシル
10%以上	痒み、注射部位の痛み・腫れ、腹痛、筋痛・関節痛、頭痛など	注射部位の痛み・腫れなど
1～10%未満	じんま疹、めまい、発熱など	注射部位の痒み・出血、頭痛、発熱など
1% 未満	注射部位の知覚異常、しびれ感、全身の脱力	手足の痛み、腹痛など
頻度不明	手足の痛み、失神など	疲労感、失神、筋痛・関節痛など

【重篤な副反応症例】

病気の名前	主な症状	報告頻度
アナフィラキシー	呼吸困難、じんましんなどを症状とする重いアレルギー	約96万接種に1回
ギラン・バレー症候群	両手・足の力の入りにくさなどを症状とする末梢神経の病気	約430万接種に1回
急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	頭痛、嘔吐、意識の低下などを症状とする脳などの神経の病気	約430万接種に1回
複合性局所疼痛症候群 (CRPS)	外傷をきっかけとして慢性の痛みを生ずる原因不明の病気	約860万接種に1回

(2) 看過することのできない重篤な副反応例が一定数存在すること

前記(1)のように、HPV ワクチンの副反応症例には、アナフィラキシー、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) など重篤な副反応症例が一定数存在する。かかる重篤な副反応の発生頻度は、厚生労働省資料²⁷⁾を前提としても、サーバリックスが 100 万接種あたり約 43.4 人、ガーダシルが 100 万接種あたり約 33.2 人である。そして、同資料の副反応症例の転帰内訳²⁸⁾を見ると、重篤な副反応に見舞われた被接種者の内、回復と報告された者は約 7 割にとどまる。

(3) 副反応症例数及び発生頻度は実態を反映したものではない可能性があること

ア 前記(1)イの副反応症例数とその発生頻度は、厚生労働省資料に基づく数字であるが、これらには、以下のように 2 つの問題点がある。

イ 第 1 は、厚生労働省資料の発生頻度は、実際の発生頻度と比較して過小である可能性があるという点である。

厚生労働省資料は、副反応の発生頻度算出にあたり、分母となる数を「接種回数」としているが、これは実際の HPV ワクチンの被接種者数ではなく、出荷数あるいは医療機関納入数を基礎として推計した数値（各ワクチンの出荷本数あるいは医療機関納入数を 2.7 回（サーバリックス）もしくは 2.4 回（ガーダシル）で除した数字

27) 前掲 11) の配付資料「2-5」

28) 前掲 11) の配付資料「2-6」

(第2, 3(4)参照)がHPVワクチンの推定被接種者数)である。出荷数あるいは医療機関納入数を基礎とすると、実際に接種に用いられずに未だ流通過程にあるワクチンや、あるいは医療機関に納入されたが未だ使用されていないワクチンもその算出基礎に含まれる可能性があるため、厚生労働省資料の「接種回数」は、実際の接種回数と比較して過大である可能性がある。

このように、実際の被接種者数は、上記「接種回数」よりも少なくなる(=発生頻度算出にあたっての分母が小さくなる)と考えられることから、実際の副反応の発生頻度は厚生労働省資料記載の発生頻度よりも高いと考えられる。この点、実際の被接種者を基準とすると、副反応頻度は5倍~10倍となるとの報告²⁹⁾もある。

ウ 第2は、厚生労働省へ報告された副反応症例が、医療機関からの自主的報告に基づくものであることから、医療機関が看過した副反応症例が存在する可能性があるという点である。

副反応症例のうち、ギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎などの自己免疫性疾患は、接種後直ちに生じるとは限らず、日常生活の中で突然発症し、症状も多様であるため、患者(被接種者)がHPVワクチン接種との関連に気づいていないケース、医療機関がHPVワクチンの副反応であることについて適切な診断ができていないケースがありうる。実際、副反応に遭った被接種者の中には、医療機関を受診したが原因が分からず、複数の医療機関を受診してようやくHPVワクチンによる副反応であることが判明したという者が少なくない。

また、HPVワクチンによる副反応に自己免疫性疾患があり得ることが一般の臨床医に知られるようになったのは、厚生労働省が被接種者の副反応症例を集計した2013年3月末日以降のことであるため、一般の臨床医が自己免疫性疾患の副反応症例を見逃している可能性もある。

医療機関の自発報告によることの限界は、HPVワクチンの被接種者約1,100人を追跡した臨床試験³⁰⁾においては、接種後半年から24ヶ月までの間に、新たな慢性疾患及び新たな自己免疫性疾患を発症した患者が、サーバリックスが1.1%(接種100万あたり約11,000人)、ガーダシルが1.8%(接種100万あたり約18,000人)であったのに対し、自主報告に基づく厚生労働省資料の発生頻度は、サーバリックスが接種100万あたり43.4人、ガーダシルが同33.2人と、自主申告の発生頻度が著しく低くなっていることから分かる。

エ 以上のように、厚生労働省資料の副反応症例数及び副反応発生頻度については、いずれも額面通りに受け取ることは慎重であるべきであり、むしろ、これは氷山の一角であり、実数はより多い(高い)と考えた方が合理的といえる。

- (4) 同時期に定期接種対象とされたワクチンと比較しても副反応発生頻度が高いこと
前記のように、厚生労働省資料の数字を前提とした場合でも、サーバリックスとガーダシルの副反応の発生件数(発生率)は、それぞれ1705件(245.1)と263件(155.7)

29) C.A.Shaw, Annals of Medicine Vol.45, No.2, p.182-193

30) 前掲26)

であるのに対し、ヒブワクチンは 675 件 (63.8)、小児用肺炎球菌ワクチンは 933 (89.1) であり、発生頻度を比較しても HPV ワクチンは倍以上となっている。

第4 当会議の要望

1 定期接種の中止

(1) 予防接種法の目的とワクチンの位置づけ

予防接種法は、「伝染のおそれがある疾病の発生及びまん延を予防するために公衆衛生の見地から予防接種の実施その他必要な措置を講ずることにより、国民の健康の保持に寄与する」ことを目的と規定している（第1条）。

この目的を実現するため、同法のA類疾病に指定された疾患は、定期接種の対象となる。定期接種化されると、市町村長は、接種対象者に対し接種を勧奨するとともに定期接種を実施すべき義務を負う。他方、接種対象者には、定期接種を受ける努力義務が課される。

このように、予防接種法に基づく定期接種は、伝染のおそれがある疾病の発生及びまん延を予防するという公衆衛生の見地から、努力義務とはいえ一定の国民に対し接種を義務付けるものである。

こうした影響の大きさに鑑みると、あるワクチンを予防接種法に基づき定期接種化するにあたっては、上記予防接種法の目的に沿うものであり、かつ、国民に接種を義務付けることを正当化するに十分な合理的理由が求められるというべきである。

(2) HPV ワクチンの有効性と安全性

現時点において、HPV ワクチンの有効性については、子宮頸がん発症を予防する効果は確認されていない。確認されているのは、粘膜の異形成を阻止する効果だけであり、その持続期間も最長で約 9.4 年である。しかも、日本人女性の子宮頸がん患者の約 5 割程度で見つかるハイリスク HPV 型でしか効果が確認されておらず、かつ、効果それ自体についても解析集団の設定に問題があることから相当程度限定して考えるべきである。また、既に HPV16 型または 18 型に感染している者には効果はない。それ故、HPV ワクチンは、複数ある子宮頸がんの予防・治療対策の一つにしかならず、同ワクチンをもって根本的な予防対策と位置づけることは困難である（第3, 1 参照）。

他方、HPV ワクチンは被接種者に一定数の副反応を惹起する上、副反応の中には被接種者の生命身体に大きな影響を及ぼす重篤な副反応（ギラン・バレー症候群等の自己免疫性疾患）が生じる可能性のあることは看過できない（第3, 2 参照）。そして、こうした対象者の生命身体に対する重篤な影響を及ぼす可能性は、HPV ワクチン以外の子宮頸がんの発見・予防対策である子宮頸がん検診、性交パートナーの限定、コンドームの使用等ではあり得ない。

(3) HPV ワクチンの定期接種化は中止すべきである

以上に指摘した HPV ワクチンの安全性と有効性を踏まえると、現時点において、HPV ワクチンの定期接種化を継続する必要性がないばかりか、継続することによって更な

る副反応被害者を生むことにつながる恐れがある。

特に、厚生労働省及び製薬会社が HPV ワクチンの有効性を過大視し、「子宮頸がん予防ワクチン Q&A」やホームページ等で国民全般に広報している現状に鑑みれば、今後も定期接種化が継続されると、相当数の副反応被害が発生することが予想される。

また、そもそも、海外においては性活動を行う女性の 50%以上が生涯で一度は HPV に感染すると推定されており、前記のとおり、ハイリスク型 HPV に感染しても 90%以上は体内から自然消失し、持続感染から子宮頸がんに進展するのはごくわずかであるとされていること、男性感染者に対する対応は何らなされていないこと等に鑑みると、HPV ワクチンは、伝染のまん延を防ぐという社会防衛的な見地より被接種者個人の発症予防に重点がある医薬品と考えられ、「伝染のおそれがある疾病の発生及びまん延を予防する」という予防接種法の目的に沿うかどうかすら疑わしいといわざるを得ない。

そして、他に医学的効果が承認された子宮頸がんの予防・治療手段が複数存在する以上、年間約 300 億円もの巨費を投じてまで HPV ワクチンを定期接種化する必要性はなく、HPV ワクチンには、国民に接種を義務付けることを正当化するに十分な合理的根拠はないというべきである。

2 副反応被害者の補償制度の充実が求められる

HPV ワクチンの接種によって副反応被害に遭った被接種者に対しては、任意接種の場合は医薬品副作用被害救済制度が、定期接種の場合は予防接種法に基づく補償請求が、それぞれ予定されている。

しかし、医薬品副作用被害救済制度では、予防接種法の救済制度と比較して、補償対象が「病院又は診療所への入院を要すると認められる場合に必要な程度の医療」を受けられる場合に限定され（独立行政法人医薬品医療機器総合機構法第 16 条 1 項 1 号、同施行令第 3 条）、障害児養育年金及び障害年金の金額が少なく、また、支給対象となる等級も障害 3 級は認められないなどの点で補償範囲が限定されている。

しかし、HPV ワクチンの承認後早期から国が公費助成施策を推進するなどして接種を事実上推奨してきた経過に鑑みれば、任意接種と定期接種とで補償範囲に差を設けるべき合理的理由は存在しない。

したがって、任意接種により副反応被害に遭った被接種者についても、医薬品副作用被害救済制度による補償範囲及び内容を予防接種法に基づく救済制度と同等とするか、予防接種法を改正して同法に基づく救済制度の対象に含めるなど、定期接種者と任意接種者とで差のない補償を受けることのできる措置を講ずべきである。

3 副反応症例の収集・調査と関係各者への周知徹底を

国と製薬企業は、HPV ワクチンの安全性の評価が不十分であるとの前記指摘を踏まえ、HPV ワクチンについては市販後調査を全例実施し、副反応症例を徹底的に収集・調査した上で、その結果を広く国民に周知するべきである。

また、自己免疫性疾患など重篤な副反応被害については、未だ一般の臨床医・医療機関に十分に周知されているとは言い難く、このままでは本来副反応被害とされるべ

き症例が報告されず、また、こうした現状では副反応被害に遭った被接種者が適正な治療を受ける機会を失うことになりかねない。

したがって、接種希望者だけでなく、医師・医療機関に対して、HPV ワクチンの有効性及び安全性、とりわけ重篤な副反応被害に関する正確な情報を提供する措置を講ずる必要がある。

なお、定期接種化を中止した場合であっても、HPV ワクチンの任意接種を希望する者がいる可能性があることに鑑み、任意接種希望者に対する自己決定権保障の見地から、上記全例調査結果も含む HPV ワクチンの有効性と安全性に関する正確な情報を提供する制度もしくは体制を構築すべきである。

以 上

【参考資料】

打出喜義ら「HPV ワクチンの効果と害/子宮頸がんの疫学と HPV ワクチン」³¹⁾

31) 「正しい治療と薬の情報 2013年4月号 vol.28, No.2」http://www.tip-online.org/pdf_free/2013_04free.pdf

【別紙1 HPV ワクチンについて】

1 サーバリックス³²⁾

(1) サーバリックスは、グラクソ・スミスクライン社が製造販売する HPV ワクチン（組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン）であり、2009（平成 21）年 10 月に厚生労働大臣の承認を受けた。

効能・効果は「ヒトパピローマウイルス（HPV）16 型及び 18 型感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮細胞癌、腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2 及び 3）の予防」とされている。

対象は 10 歳以上の女性（1 回 0.5mL を 0, 1, 6 ヶ月後に 3 回、上腕の三角筋部に筋肉内接種）であるが、高齢者及び妊娠中の女性に対する有効性・安全性は確立していないとされている。

(2) 添付文書上の副反応の記載

重大な副反応：ショック、アナフィラキシー、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、ギラン・バレー症候群 ※いずれも頻度不明

その他の副反応：過敏症（そう痒等）、局所症状（疼痛、発赤、腫脹等）、消化器（胃腸症状）、筋骨格（筋痛、関節痛等）、精神神経系（頭痛、めまい等）等

2 ガーダシル³³⁾

(1) ガーダシルは、MSD 社が製造販売する HPV ワクチン（組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン）であり、2011（平成 23）年 7 月に厚生労働大臣の承認を受けた。

効能・効果は、「ヒトパピローマウイルス 6、11、16 及び 18 型の感染に起因する以下の疾患（子宮頸癌〔扁平上皮細胞癌及び腺癌〕及びその前駆病変〔子宮頸上皮内腫瘍（CIN）1、2 及び 3 並びに上皮内腺癌（AIS）〕、外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2 及び 3 並びに陰上皮内腫瘍、尖圭コンジローマ）の予防」とされている。

対象は 9 歳以上の女性（1 回 0.5mL を合計 3 回、筋肉内に注射する。通常、2 回目は初回接種の 2 ヶ月後、3 回目は 6 ヶ月後）であるが、高齢者に対する有効性及び安全性、並びに妊娠中の女性に対する安全性は確立していないとされている。

(2) 添付文書上の副反応の記載

重大な副反応：過敏症反応（アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、気管支痙攣、蕁麻疹）、ギラン・バレー症候群、血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎 ※いずれも頻度不明

その他の副反応：全身症状（発熱等）、局所症状（疼痛、腫脹等）、精神神経系（頭痛、失神等）、筋・骨格系（四肢痛、関節痛等）、消化器（下痢、腹痛等）等

32) サーバリックス添付文書(2013 年 6 月改訂〔第 7 版〕)

33) ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ添付文書(2013 年 6 月改訂〔第 4 版〕)

【別紙2 HPV ワクチンに関する国のこれまでの主な対応】

H21.10.16 サーバリックス (GSK 社) を承認

H22.2.19 「予防接種制度の見直しについて (第一次提言)」

厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会 (以下「予防接種部会」という。) が新型インフルエンザ (A/H1N1) に係る予防接種の課題について検討した結果をまとめた。

- (1) 「新たな臨時接種」の種類の創設
- (2) 新型インフルエンザ等の世界的な大流行 (パンデミック) への対応
- (3) 新型インフルエンザワクチンの定期接種化
- (4) 議論が必要と考えられる事項

「予防接種の目的や基本的な考え方、関係者の役割分担等について、…抜本的な議論が必要と考えられる。」として、「(1) 予防接種法の対象となる疾病・ワクチンのあり方」の一つに「現在、予防接種法の対象となっていない疾病・ワクチン (Hib [インフルエンザ菌 b 型]、肺炎球菌、HPV (ヒトパピローマウイルス)、水痘など) の評価や位置づけについて、更に議論が必要。」

H22.7.7 「ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンに関するファクトシート」

子宮頸がんに関する医学的・科学的知見及び HPV ワクチンの有効性・安全性等について、国立感染症研究所が厚労省の委託を受けて作成。

H22.10.6 予防接種部会の厚労大臣宛「意見書」

結論) Hib、小児用肺炎球菌、HPV ワクチンについては、我が国における定期接種化を進めるべきである。

理由) ①WHO の勧告に含まれている。

②先進 7 カ国で実施していないのは日本のみ

③子宮頸がんで死亡する女性も多い。

④HPV ワクチンの有効性 (日本人について 50~70%の発がん性 HPV の感染を予防する、海外では 100%の予防効果が報告されている等) ・安全性 (国内の臨床治験、市販後調査、海外での使用経験などから重大な副反応報告はなく、通常に使用しうるワクチンとされている。) は高い。

H22.11.26 HPV ワクチン等接種の公費助成の決定

- (1) 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金の運営について

予防接種部会の意見書 (H22.10.6) や国際動向、疾病の重篤性に鑑み、HPV、Hib、小児用肺炎球菌の各ワクチンの対象年齢層に、「緊急にひととおりの接種を提供して、これらの予防接種を促進するための基金を都道府県に設置し、補正予算において必要な経費を措置する。」 ※負担割合は国・公共団体が各 2 分の 1 ずつ。

- (2) 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の実施について

・接種の対象年齢：13~16 歳の女子、3 回

- ・市町村長は、「予防接種を行う際は、あらかじめ、子宮頸がん等ワクチンの予防接種は、接種を受ける法律上の努力義務はないことを明らかにし、予防接種の種類及び接種費用、予防接種を受ける期日又は期間及び場所、受けるに当たって注意すべき事項、予防接種を受けることが適当でない者、予防接種の効果及び副反応、健康被害救済のしくみ、接種に協力する医師その他必要な事項が十分周知されるよう、広報その他の適当な措置を行う。」

H23.7.1 ガーダシル（MSD社）を承認

- ・平成23年9月15日に公費助成の対象となる。

H24.1.27 HPVワクチン等接種の公費助成の延長決定

- ・対象3ワクチンにつき「定期接種化の結論が出ておらず、市町村が引き続き接種を実施できるようにする。」ことを目的。
- ・平成23年9月末の接種状況
接種対象者：235万人、被接種者：157万人、割合：66.8%

H24.5.23 予防接種部会「予防接種制度の見直しについて（第二次提言）」

- ・目的①次代を担う子どもたちを感染症から守り、健やかな育ちを支える役割を果たす。
②ワクチン・ギャップに対応し、予防接種施策を中長期的な観点から総合的に評価・検討する仕組みを導入。
- ・医学的観点からは、7ワクチン（HPV等）について、広く接種を促進することが望ましい。
- ・予防接種法上の疾病区分案：1類疾病（集団予防）と2類疾病（個人予防）
→1類疾病の要件①集団予防の必要性（ヒブ、小児用肺炎球菌、水痘、おたふくかぜ）
②致命率が高い、または長期間経過後に重篤となる可能性が高いことによる重大な社会的損失の防止を図る（子宮頸がん、B型肝炎）
- ・副反応報告を医療機関に義務付け、薬事法上の報告と一元化（PMDAが検討する）。
→評価・検討組織が評価を行い、国が必要に応じて接種の一時見合わせ等の措置を行う。
- ・予防接種の意義やリスクに関する分かりやすい情報提供が重要。
- ・予防接種が有効か、新たに導入すべきワクチンはあるか等随時評価。
- ・健康被害救済制度については、健康被害救済に係る審査を迅速に行い、必要な救済給付を円滑に実施することが重要であり、引き続き疾病・障害認定審査会において、評価・検討組織とは独立して客観的・中立的な立場から審査を実施するなど、現行通り実施する。

H25.3.30 予防接種法の改正による定期接種化

- ・予防接種法第5条により HPV ワクチンが市町村による定期接種化対象となる。
- ・「定期接種実施要領」（厚労省健康局長、各都道府県知事宛健発 0330 第2号別添）
→①「ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種を行う際は、使用するワクチンについて、子宮頸がんそのものを予防する効果は現段階で証明されていないものの、子宮頸がんの原因となるがんに移行する前段階の病変の発生を予防する効果は確認されており、定期接種が子宮頸がんの予防を主眼としたものであることが適切に伝わるよう努めるものと」することが求められている。
- ②未接種者への再度の接種勧奨
- ③市町村長は、予防接種制度の概要、予防接種の有効性・安全性及び副反応その他接種に関する注意事項等について、十分な周知を図ること。
- ④対象は13歳女子が標準。
- ⑤具体的な告知事項は別紙「ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種を受けるに当たっての説明」参照。

H25.5.16 予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会

- ・定期接種は続行するとの見解。

H25.6.14 厚生労働省健康局長発、各都道府県知事宛「ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について（勧告）」

- ・平成25年度第2回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、平成25年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）による以下の意見を受けて発出。
- ・「ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛がヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン接種後に特異的に見られたことから、同副反応の発生頻度等がより明らかになり、国民に適切な情報提供ができるまでの間、定期接種を積極的に勧奨すべきではない」との意見。
- ・同意見を踏まえて、同日、厚生労働省は、都道府県知事宛て健発 0614 第1号により「ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について（勧告）」を発出し、「ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対象者又はその保護者に対し、予防接種法第8条の規定による当該接種の勧奨を行うに当たっては、市町村長は、接種の積極的な勧奨とならないよう留意すること。」等を勧告した。
- ・ただし、同通知では、「ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種を中止するものではないので、対象者のうち希望者が定期接種を受けることができるよう、市町村長は「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」（平成25年3月30日健発 0330 第2号厚生労働省健康局長通知）の別添「定期接種実施要領」第1の2にあるとおり、予防接種法施行令（昭和23年政令第197号）第5条の規定による公告及び同令第6条の規定による対象者等への周知等を行うとともに、接種機会の確保を図ること。」とされ、定期接種化は維持している。