

論文

わが国における HPV ワクチン副反応続出の要因に関する研究

—HPV ワクチン導入期の WHO, FDA, PMDA, 厚生労働省の見解の検討—

岩谷 澄香*

はじめに

わが国では子宮頸がんの罹患数は9794人(2008年)、死亡数は2737人(2011年)であり、40歳未満の女性に限ると、罹患率、死亡率ともに乳房に次いで2番目に多いがんである。罹患率を年齢階級別にみると、20～24歳から上昇し始め、25歳以降は急激に上昇し、40歳前後でピークに達すると報告されている(国立がん研究センター2012)。

従来の子宮頸がん対策は、検診による早期発見・早期治療のみで、予防法は無いとされていた。1983年にドイツの Harald zur Hausen 教授により「子宮頸がんを引き起こすヒトパピローマウイルス (human papilloma virus 以下 HPV と記す)」が発見された (zur Hausen H 1991)。2006年にオーストラリアの Ian Frazer 博士等により HPV ワクチンが開発された (Zhou J, Sun 2006)。

現在発売中の HPV ワクチンは、HPV16 及び 18 に対する 2 価ワクチン (サーバリックス) と、HPV16,18 に HPV6,11 を加えた 4 価ワクチン (ガーダシル) の 2 種類である。4 価ワクチンは 2006 年 6 月に米国 FDA (Food and Drug Administration: 米国食品医薬品局) によって世界で初めて承認され、同年 8 月に EU でも承認された。2 価ワクチンは 2007 年 5 月に豪州で 2009 年 10 月に米国 FDA で認可された (Hanly, Sharon 2010)。

わが国においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 ((Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (以下 PMDA) によって、2009 年 10 月 16 日に 2 価ワクチンが認可された。「初めてのがん予防ワクチン」として期待されたが、接種費用が 4～5 万円と高額なため公費助成を求める声が高まり、2010 年 11 月 26 日 (補正予算成立日)～2011 年度末まで、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金 (基金) により、子宮頸がん予防 (HPV) ワクチンの事業が開始された (厚生労働省 2011a)。4 価ワクチンは、2011 年 7 月 1 日に認可された。

2013 年 4 月 1 日より、予防接種法の一部改正で、HPV ワクチンは定期接種に組み込まれた (厚生労働省 2013a)。ところが、2013 年 3 月 11 日読売新聞で、「東京都杉並区が無料でやっている子宮頸がん予防ワクチンの接種で、区内の女子中学生が 2011 年 10 月に接種後、手足のしびれなどの症状が出ていたことがわかった。」との記事が発表された。すると各地で HPV ワクチン被害が顕在化し、連日マスコミやネットなどに取り上げられ、定期接種化の取り下げ要求が出されるなど社会問題化していった。3 月 25 日被害者家族や医師らが「全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会」の結成を発表した (産経新聞 2013 年 3 月 26 日)。

厚生労働省は、このような社会情勢に対応するため、2013 年 5 月 16 日に第 1 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を開催し、子宮頸がん予防ワクチンの副反応について審議し、「現時点では、診断の妥当性や転帰 (予後) 等について明らかではない点も多く、医学的データが不足しており、定期接種を一時中止すべきと判断するには医学的根拠が不十分」と発表した (厚生労働省 2013b)。続いて、2013 年 6 月 14 日に第 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を開催し、接種後に全身に痛みを訴えるケースが 30 例以上報告さ

キーワード：HPV ワクチン、副反応、WHO、公衆衛生

* 立命館大学大学院先端総合学術研究科 2012年度入学 公共領域

れ回復していない例もあるとして、「子宮頸がん予防ワクチンは、副反応について適切な情報提供ができるまでの間、積極的な接種勧奨を一時的に差し控える」との勧告を出した（厚生労働省 2013c）。以上、HPV ワクチンは定期接種化後わずか 2 ヶ月あまりで、副反応多発のため暗礁に乗り上げた状態となっている。

わが国における HPV ワクチンに関する研究は数多いが（川名敬 2006、今野良 2009、寺本勝寛 2011、石野晶子 2012 他）、その殆どは、子宮頸がんを予防するワクチンとして推奨し接種促進の方向で論述されており、副反応の問題究明に取り組んだ研究は見当たらない。

研究疑問：厚生労働省は、HPV ワクチン導入に関し、慎重に対応し、海外で示されたワクチンに関する安全性・有効性などを勘案した上で、諸外国に随分遅れて認可したのに、何故、今、このような事態が起こっているのか？

研究目的：本研究は、わが国において HPV ワクチンの副反応が続出している要因探求の第 1 段階として、HPV ワクチン導入期にどのように国際的に評価され、わが国でどのように導入され評価されてきたのかを確認するとともに、現在の副反応状況を把握し、副反応続出の要因探求の一助とすることを目的とする。

研究方法：WHO の公式見解（WHO 2009）、FDA の勧告（FDA 2010）、厚生労働省（厚生労働省 2011b）および PMDA（PMDA 2009）の報告書等を基にした文献研究。

WHO の公式見解及び FDA の勧告は日本語に翻訳され公表されたものがなく、筆者と筆者の所属している研究会で翻訳を行い、前者は立命館大学先端総合学術研究科研究指導助手の校閲を受け、後者は翻訳業者の校閲を受け、研究会メンバーの許可を得て本研究の資料とした。

研究の意義：本研究は、HPV ワクチン導入期に発表されたが、英文の資料しか用意されていなかったためか、これまでのところ一般の人々に殆ど周知されていない WHO の公式見解、FDA の勧告に加え、厚生労働省および PMDA の報告書等を基に国内外の HPV ワクチンに関する評価を紹介するとともに、副反応続出の要因探求の一助とするものである。わが国において HPV ワクチンの副反応が続出し、厚生労働省がその要因探求に奔走している今、HPV ワクチン導入に影響を与えたであろうこれら国内外の評価を知ることは、HPV ワクチンに関する理解を深めひいては子宮頸がん予防に貢献できる。

I. WHO 及び FDA の HPV ワクチンに関する見解

本章では、WHO 及び FDA の見解の内、HPV ワクチン副反応問題に関連の深いと考えられる、ワクチンの「安全性」「禁忌と注意事項」について述べる。

1. HPV ワクチンの安全性に関する見解

WHO の見解

臨床試験において、HPV ワクチンを受けた人達のあいだで注射部位での軽い一時的な局所反応（紅斑、疼痛、腫脹）がコントロールグループよりも 10～20% 多く見られたものの、HPV 接種が原因と評価されるシステミックな有害反応は一つも報告されていない。データは限られるが、HIV 陽性の子どもへの 4 価ワクチン接種をフォローした際、及びいずれかの HPV ワクチンが妊婦に不注意に投与された際にも、ひどく有害な治療結果は示されていない。2007 年 6 月、WHO のワクチンの安全性に関する世界諮問委員会（GACVS）は、いずれのワクチンもその薬としての履歴は十分に安全と結論した。（WHO 2009.p126）

FDA の見解

局所および全身性の有害事象の分析では、2 価ワクチン投与群では注射部位の症状が少なくとも一つ報告された被験者の比率が対照群に比べて大きかった。最も頻繁にみられた一般症状は、倦怠感、頭痛および筋肉痛であった。ワクチン接種群と対照群の間でワクチン接種後 30 日以内の重篤な有害事象に相違はみられなかった。（FDA

2010.p626)

2. HPV ワクチンの禁忌と注意事項に関する見解

WHO の見解

HPV ワクチンは、過去のワクチン接種後に重度のアレルギー反応を経験したことのある人、または、ワクチンに含まれる成分に重度のアレルギー反応を経験したことのある人には投与すべきでない。重症の急性疾患に罹患している人には HPV ワクチン接種を延期するよう推奨している。HPV ワクチン接種後に失神のリスクが上昇するという科学的根拠はないが、認可後の調査結果では、思春期のワクチン接種者の間で、接種後に失神が増加するとされている。ワクチンを受けた人に対して接種後 15 分間は経過観察するよう推奨されている。妊娠している女性に HPV ワクチンを使用することは推奨されない。授乳中の女性には 4 価ワクチンであれば投与してよい。(WHO 2009.p126)

FDA の見解

HPV ワクチンは、妊娠中の女性には推奨できない。中等度または重度の急性疾患患者は、快復後まで接種を延期すべきである。失神は、ワクチン接種後に思春期及び若年の成人の間で観察されている。失神による重篤な外傷を回避するため施行者は、接種後 15 分間は、患者を観察下におくべきである。4 価ワクチンは、パン酵母で生産されているので、パン酵母への即時性アレルギー発症歴のある人には禁忌である。2 価ワクチン充填済み注射器のストッパー部分にはラテックス（乳化状の液体となった天然ゴムまたは合成ゴム）を使用しているため、ラテックスに対してアレルギー歴がある人には禁忌である。(FDA 2010.p626)

II. 厚生労働省および PMDA の HPV ワクチンに関する見解

わが国の HPV ワクチンに関する見解として、PMDA が 2 価ワクチンの承認審査時の審査報告書及びワクチン認可後 2 年目に厚生労働省が発表したワクチン評価に関する小委員会報告書（資料：HPV ワクチン作業チーム報告書）の記述をみていく。

PMDA の審査報告書の冒頭に、グラクソ・スミスクライン社が 2 価ワクチンの製造販売承認申請を行った経緯についての記載がある。

本剤は、子宮頸がんの予防ワクチンとして 95 カ国で承認され、(2009 年 3 月 9 日現在) 2009 年 5 月までの全世界における累積供給数は約 680 万接種回数分と報告されている。本邦においては、2006 年 6 月以降、海外での HPV ワクチン承認に伴い、2006 年 10 月 23 日付けで日本産婦人科学会より「子宮頸がん (HPV) ワクチンの早期承認に関する要望書」が提出されるなど子宮頸がん予防策の一つとして HPV ワクチンの臨床使用を求める医療上及び社会的関心が高まり、厚生労働省から申請者に、本剤の審査を迅速かつ適正に進めるため、国内臨床試験が実施されている中、海外臨床試験成績等をもって製造販売承認申請するよう指導が行われた。これを受け、2007 年 9 月、申請者は、海外臨床試験成績を基に臨床データパッケージ（新医薬品の臨床試験成績に係る資料）を構築し、本邦で実施中の臨床試験成績については、得られ次第当局に提出することとして製造販売承認申請を行った。(PMDA 2009.p5)

厚生労働省の指導を受けて、グラクソ・スミスクライン社が、2 価ワクチンの申請時に、資料として提出した臨床試験成績は 13 試験であるが、この内、国内臨床試験（日本人対象）は当時実施中の 2 試験のみで、他は全て海外臨床試験であった (PMDA 2009.p4)。これらの資料を基に、承認申請を行い、2009 年 10 月 16 日に承認を受けている。

1. HPV ワクチンの安全性に関する見解

PMDA の見解

2 価ワクチンの安全性については、海外の製造販売後安全性データも含め、承認を不可とする特段の問題は認められていない。しかしながら、本剤は、新規アジュバント成分を含有すること、昆虫細胞をタンパク質発現細胞とする本邦初の遺伝子組換え製剤であることから、安全性に係る情報が製造販売後調査の中でも引き続き収集され、適切に情報提供される必要があると考える。本剤接種により失神、昏睡、ギランバレー症候群、麻痺等の罹患リスクが特段高まるものではないと考えるが、引き続きこれら事象に留意の上、情報収集することが必要であるとする。(PMDA 2009.p2,53,57)

小委員会の見解

HPV ワクチンは蛋白質サブユニットワクチンであり、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・腫脹であり、さらに、ワクチン接種による不妊などへの悪影響はないと推定されており、HPV ワクチン固有の重篤な全身性反応は少ないと考えられる。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、希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。(厚生労働省 2011b.p26)

2. HPV ワクチンの禁忌と注意事項に関する見解

PMDA の見解

10 歳未満の少女については、有効性及び安全性が確立されていないことから、接種対象とすることは適切ではないと考える。(PMDA 2009.p61)

小委員会の見解

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 HPV ワクチンを接種すべきでない。2 価ワクチンではシリンジ天然ゴム（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。また、4 価ワクチンは酵母を使用して作成された薬剤であり、酵母過敏症がある場合には嚴重な注意が必要である。妊娠との関連性では、－中略－、未だ妊娠中の接種に関する有効性及び安全性が確立していないことから、妊婦または妊娠している可能性のある婦人への接種は妊娠終了まで延期することが望ましい。(厚生労働省 2011b.p9)

Ⅲ. HPV ワクチンの副反応の実態

現時点で、全国調査に基づく HPV ワクチン副反応のデータとして、平成 25 年度第 1 回及び第 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（厚生労働省 2013.b, 厚生労働省 2013.c）の資料を用いる。

1. HPV ワクチンの主な副反応と重篤な副反応

HPV ワクチンの主な副反応として、発現頻度 10% 以上は、「注射部位の痛み」「腫れ」「痒み」など投与部位の症状で、発現頻度 10% 未満は、「発熱」「蕁麻疹」「全身の脱力」などの全身症状が多く、「失神」は頻度不明であった（厚生労働省 2013c）。

重篤症例として報告されたものを発生時期別にみると、ワクチン接種当日に発生した症例は、「失神」「頭痛」「痙攣」などの神経障害や、「高熱」「疼痛」「悪寒」などの一般・全身障害が多く、これらの殆どは 48 時間以内に回復していた。ワクチン接種後 2～3 ヶ月以上経て発生した症例は、「筋力低下」「背部痛」「意識消失」「異常行動」「無力症」など骨格系・神経系・精神系障害と多岐に渡っており、これらは回復にも長期間要しており未回復も多かった。また、重篤な副反応を報告頻度別にみると、頻度が最も高いのはアナフィラキシーで、約 96 万回接種に 1 回、次にギラン・バレー症候群と急性散在性脳脊髄炎（ADEM）で、約 430 万回接種に 1 回、複合性局所疼痛症候群（CRPS）は約

表 1. HPV ワクチン接種回数と副反応報告件数（販売開始から 2013 年 3 月 31 日報告分まで）

	サーバリックス		ガーダシル	
	全報告数	うち重篤	全報告数	うち重篤
接種回数	6957386		1688761	
副反応報告総数（発生率）	1705 (245.1)	302 (43.4)	263 (155.7)	56 (33.2)
製造販売業者報告（発生率）	704 (101.2)	211 (30.3)	68 (40.3)	41 (24.3)
医療機関報告（発生率）	1001 (143.9)	91 (13.1)	195 (115.5)	15 (8.9)

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資料「2-1」「2-2」「2-5」より筆者作製

*発生率は 100 万接種あたりの発生数

*接種回数については、製造販売業者の出荷量からの推計

860 万接種に 1 回となっている（厚生労働省 2013c「資料 2-11」）。

2. HPV ワクチンの副反応発生頻度

HPV ワクチン接種回数と副反応報告件数を表 1 に示した（厚生労働省 2013c「資料 2-1、2-2、2-5」）。サーバリックスは、6957386 回の接種があり、副反応報告総数は 1705 件（100 万接種あたり発生数：発生率：245.1）、うち重篤は 302 件（43.4）であった。ガーダシルは、1688761 回の接種があり、副反応報告総数は 263 件（155.7）、うち重篤は 56 件（33.2）であった。サーバリックスの接種回数が増えているのは、サーバリックスがガーダシルより 2 年ほど早く認可されたことが影響したものと考える。しかし、副反応の実数のみでなく発生率もサーバリックスの方が 1.6 倍高くなっていることより、ガーダシルの方が副反応は少なく、安全性は高いと考えられる。

表 2 は、各ワクチンの副反応報告数（厚生労働省 2013c「資料 2-5」）を示しており、7 種類のワクチンの副反応報告を比較したものである。7 種類のワクチンの内、副反応報告総数の件数（100 万接種あたり発生数：発生率）は、サーバリックスが最も多く 1705 件（245.1）で、次いでガーダシル 263 件（155.7）で、同時期に定期接種とされたヒブワクチンは 675 件（63.8）、小児用肺炎球菌ワクチンは 933 件（89.1）で、発生頻度を比較しても HPV ワクチンは 2 倍以上になっている。医師が重篤とした件数（発生率）もサーバリックスがトップで 302 件（43.4）、次いでガーダシル 56 件（33.2）と HPV ワクチン以外のワクチンに比し高率であった。統計学的解析を行っていないので、実数だけでは他のワクチンとの正確な比較はできないが、「HPV ワクチンは他のワクチンより副反応発生頻度が高い傾向

表 2. 各ワクチンの副反応報告数

ワクチンの種類	副反応報告総数		医師が重篤としたもの	
	件数	発生率	件数	発生率
子宮頸がん予防ワクチン（サーバリックス） 【平成 21 年 12 月 12 日発売～平成 25 年 3 月 31 日】	1705 件	245.1	302 件	43.4
子宮頸がん予防ワクチン（ガーダシル） 【平成 23 年 8 月発売～平成 25 年 3 月 31 日】	263 件	155.7	56 件	33.2
ヒブワクチン 【平成 20 年 12 月発売～平成 25 年 3 月 31 日】	675 件	63.8	237 件	22.4
小児用肺炎球菌ワクチン 【平成 22 年 2 月発売～平成 25 年 3 月 31 日】	933 件	89.1	288 件	27.5
不活化ポリオワクチン 【平成 24 年 8 月発売～平成 25 年 3 月 31 日】	67 件	23.8	15 件	5.3
4 種混合ワクチン 【平成 24 年 10 月発売～平成 25 年 3 月 31 日】	15 件	13.5	4 件	3.6
日本脳炎ワクチン 【平成 24 年 11 月 1 日発売～平成 25 年 3 月 31 日】	63 件	67.4	24 件	25.7
インフルエンザワクチン 【平成 24 年 10 月 1 日発売～平成 25 年 3 月 31 日】	387 件	7.5	121 件	2.3

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資料「2-5」を改変

*発生率は 100 万接種あたりの発生数

*接種回数については、製造販売業者の出荷量からの推計

向がある」と考えられる。以上より、HPV ワクチンの副反応発生頻度は、サーバリックスの方がガーダシルより高く、又、他のワクチンよりも高い傾向にあると考えられる。

次に米国の副反応状況について述べる。米国の副反応報告（厚生労働省 2013b「資料 9-3」）によると、米国においても他のワクチンと比較して、HPV ワクチンの副反応報告頻度は高く、他のワクチンの 2 倍以上となっている。個別の副反応では「失神」が報告頻度および全副反応に占める割合ともに他のワクチンと比較して高い値を示していた。

また、日本と米国の副反応報告状況を表 3 に示した。全ての副反応の報告頻度（10 万接種あたり報告頻度）は日本が 23.2 で、米国は 53.9 と米国の方が高くなっていった。一方、重篤な副反応の報告頻度は、日本が 10.4 で、米国は 3.3 と日本の方が高くなっていった。個別の副反応では、両国とも、失神、めまい、嘔気、局所反応、過敏症反応などの占める割合が高くなっていった。

表 3. 日本と米国の副反応の報告状況（平成 24 年 12 月 31 日報告分まで）

副反応	日本	米国（4 価）
全ての報告	23.2	53.9
重篤な報告	10.4	3.3
その他個別の副反応（例）		
局所反応（疼痛、硬結等）	1.1（12）	0.2（5）
蕁麻疹	0.3（3）	0.1（3）
失神、めまい、嘔気	3.2（62）	1.3（40）
過敏症反応（蕁麻疹、アナフィラキシー様反応等）	0.4（12）	0.2（6）
アナフィラキシー	0.2（2）	0.03（1）
ギラン・バレー症候群	0.07（0.7）	0.1（4）
横断性脊髄炎	0（0）	0.04（1）
静脈血栓症	0（0）	0.2（5）
死亡	0.01（0.1）	0.1（4）
合計ワクチン接種数	約 830 万	約 2300 万

平成 25 年度第 1 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資料「9-3」より引用

* 数字は 10 万接種あたりの報告頻度

* カッコ内は重篤な副反応報告に占める割合（%）

3. 疼痛関連症例

日本と海外の疼痛関連症例数を表 4 に示した。

1) 日本の疼痛関連症例状況

2013 年 6 月 14 日の厚生労働省の「HPV ワクチンの積極的な接種勧奨を一時的に差し控える」という判断に大きく影響した副反応に「疼痛関連症例」がある。厚生労働省の資料によると、接種回数約 865 万回の内、CRPS と報告された症例が 5 例、CRPS という診断基準に合致しない疼痛が広範囲にわたる症例が 38 例あり、この 38 例の内、未回復例が 8 例であった。発生数をワクチンの種類別に見ると、CRPS と報告された 5 例の内、サーバリックスが 2 例（40%）、ガーダシルが 3 例（60%）であった。CRPS という診断基準に合致しない疼痛が広範囲にわたる 38 例で

表 4. 日本と海外の疼痛関連症例数（発売開始から 2013 年 3 月 31 日報告分まで）

ワクチン名	日本			海外		
	接種回数	CRPS	CRPS 以外の広範囲にわたる重篤な疼痛症例	接種回数	CRPS	CRPS 以外の広範囲にわたる重篤な疼痛症例
サーバリックス	約 696 万回	2 例	34 例	約 3884 万回	5 例	57 例
ガーダシル	約 169 万回	3 例	4 例	約 12107 万回	15 例	31 例
合計	約 865 万回	5 例	38 例	約 15991 万回	20 例	88 例

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資料「2-8」, 資料 p25 ~ 29 より筆者作製

* 接種回数については、製造販売業者の出荷量からの推計

は、サーバリックスが 34 例 (89.4%)、ガーダシルが 4 例 (10.5%) であった。未回復の 8 例は全てサーバリックスであった (厚生労働省 2013b 「資料 2-8」)。

2) 海外の疼痛関連症例状況

海外の疼痛関連症例をワクチン別にみると、サーバリックスの重篤な疼痛に関連する副反応資料では、発売開始から 2013 年 3 月 31 日までの全世界における出荷数は約 3884 万接種分で、CRPS の発現例は 5 例、CRPS 以外の広範囲にわたる重篤な疼痛を来した症例は 57 例であった。ガーダシル接種後の疼痛関連事象に関する資料では、発売開始から 2013 年 3 月 31 日までの世界における推定出荷数量は約 12107 万接種分で、CRPS として報告された症例は 15 例、CRPS 以外の重篤な広範囲にわたる疼痛を来した症例は 31 例であった (厚生労働省 2013b.p25-32)。

疼痛関連症例を国別に見ると、サーバリックスの場合、英国が最も多く 37 例、次いでイタリア 8 例、スペイン 2 例と続いていた。CRPS の 5 例は全て英国であった。ガーダシルの場合、CRPS は米国が 8 例と最も多く、次いでドイツ 3 例、オーストラリア 2 例と続いており、CRPS 以外の広範囲にわたる疼痛症例は、米国が 13 例と最も多く、次いでオーストラリア 6 例、ドイツ 5 例と続いていた (厚生労働省 2013b.p25-32)。これらより、疼痛関連症例の発現頻度には地域差が大きいことが分かった。

IV. 考察

1. HPV ワクチン導入期の国内外の評価

HPV ワクチン導入期の国際的な評価は、「重篤な有害事象は対照群と相違はなく安全である。」と結論されており、わが国においても、「HPV ワクチン固有の重篤な全身性反応は少ないと考えられ、承認を不可とする特段の問題はない。」と安全性は保証されていた。

ワクチン接種後の有害事象については、注射部位の軽い局所反応や倦怠感、頭痛などの一般症状についての記述はあるが、今、日本で問題となっている疼痛関連症例については全く報告されていなかった。

2. わが国における副反応続出の要因

上述のような背景のもと、HPV ワクチンは「がんを予防するワクチン」としてセンセーショナルに登場し、全世界の 120 カ国以上で承認され、約 1 億 7000 万接種分のワクチンが販売されている (子宮頸がん征圧をめざす専門家会議 2013)。そして、副反応問題が惹起したのである。

予防接種の安全性については、通常、①治験 ②副反応報告 ③疫学研究等の方法で評価・モニタリングされている (厚生労働省 2013.b)。

1) 治験のありかた

治験については本文に示したように、グラクソ・スミスクライン社は、おもに海外での治験データをもとに HPV ワクチンを申請し承認された。新薬の承認申請に海外治験データを活用することについては、1998 年 8 月に ICHE5 ガイドライン (註：外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因) の合意以降は、日常的に行われている (藤井裕・芹生卓 .2010)。しかし、厚生労働省が認めているとはいえ、海外のデータを除くとあまりデータがない状況での薬剤の認可はやはり危険性が伴うと考える。今回のようにワクチン使用開始後に重篤な副反応が多発し、それも海外の発現頻度より高いという状況が起こった場合に、国民が納得できる客観的なデータが十分でないということは問題であり、ワクチンへの不信及び認可した行政への不信を募らせる。

各種の疾病の罹患率が国毎にかなりの差があることは周知の通りであり、その要因として人種差、地域差、生活習慣の違い等があると考えられている。ワクチンの副反応についても国別の差がある可能性はあるため、やはり、日本国民に使用する薬剤については、日本国内で十分に治験を行い、日本独自のデータを基に安全性を確認した上で認可すべきであったと考える。

2) 副反応の概念と報告システム

副反応の概念として、ワクチン接種後に発生した事象・症状を表す用語に、「副反応」と「有害事象」がある。「副反応」とは、ワクチンとある程度因果関係があると想定されるものをいう。「有害事象」とは、ワクチンと因果関係のあるもの、ないもの全てを有害事象として捉える。海外の文献はほとんど Adverse Event で統一されていて、その翻訳用語が「有害事象」となっていて副作用に相当する英語がない（厚生労働省 2012）。

次にわが国と米国の報告システムについて述べる。わが国のワクチン副反応の報告は予防接種法に規定されており、報告は、①病院若しくは診療所の開設者又は医師が行う、②当該定期の予防接種等を受けたことによるものと疑われる症状として厚生労働省令で定めるもの（副反応報告基準）を呈していることを知ったときに行う、③厚生労働大臣に報告する、となっている（厚生労働省 2013a）。米国には、全米小児期ワクチン健康被害法に規定された米国ワクチン有害事象報告システム（Vaccine Adverse Event Reporting System: VAERS）がある。報告は、①一般市民、患者やその保護者、ワクチン業界、医療提供者、その他が行う、②いかなるワクチンであっても、ワクチン接種後に有害事象が疑われた場合は報告する、③ VAERS に提出する（ワクチン・ファクトブック 2012,p26-27）。

重篤な副反応の報告については、日本は、予防接種後副反応報告書に報告者（主に医師）が「症状の程度」の欄に「重い」と記録する。これを厚生労働省は「医師が重篤としたもの」と発表する。即ち報告書を記載した報告者の判断で重篤か否かが決定される。一方、米国の VAERS 書式には、「症状の程度」欄はなく、VAERS に報告されたものは FDA によって精査され、重篤か否かが評価される（国立感染症研究所 2013）。

このようなワクチン接種後に発生した事象・症状の捉え方の相違が、本文の表 3 に示した日米の副反応報告状況にも現れているものと考えられる。日本は定期予防接種に限って、ワクチンと因果関係があると想定される副反応を「副反応報告基準」に基づき医師が報告し、米国はワクチンと因果関係のあるものないもの全てを含む有害事象を医師及び一般市民などが報告するため、全ての副反応報告頻度は米国が高くなっている。重篤な副反応の頻度は、上述の通りで、報告後の精査機構を持つ米国が低くなっているものと考えられる。

2013 年 6 月 13 日に WHO の GACVS が HPV ワクチンに関する安全性について声明を発表した（WHO 2013）。続いて国際産科婦人科連合（FIGO）が 2013 年 8 月 2 日に、HPV ワクチンの安全性について声明を発表した（FIGO 2013）。両声明は、日本から報告されている CRPS についても言及しており、「報告された 5 例の殆どは典型的な CRPS 症例と一致しない。」「報告されているデータは、HPV ワクチンが明らかに CRPS に関与していることを示唆するものではない。」と述べている。

WHO と FIGO は、HPV ワクチンの安全性を再確認し、日本から CRPS と報告された症例は CRPS ではなく、HPV ワクチンとの関連は明確ではないとしている。これらも、ワクチン接種後に発生した事象・症状の捉え方の相違及び疾病の診断基準の相違によるものと考えられる。

これらより、現時点では、副反応のとらえ方も報告システムも国際的に統一されておらず、また疾病の診断基準にも相違があることが解った。このような状況の中で HPV ワクチン副反応続出の要因について言及することは時期尚早と考える。

V. 結論

今回の研究を通し、次のことが明らかとなった。① HPV ワクチン導入期の国内外の評価では、HPV ワクチンの安全性は保証されていた。②副反応のとらえ方も報告システムも国際的に統一されていないので正確な比較は困難である。特異に日本で多いかどうかは確かではなく、各国での副反応が極めて少ないという評価、日本での副反応の頻発を否定する評価もそのまま受け取ってよいのか、確実なことは言えない。③疾患全般と同じくワクチンの副反応にも国別の差がある可能性はあるが、それを考慮せず、おもに海外での報告をもとにワクチン実施に踏み切ったことが、日本での副反応の多発に関係があるかもしれないことが示唆された。

参考文献

- FDA.2010. 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).2010.3.28
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a4.htm> (2013.7.14. アクセス)
- FIGO. 2013. FIGO statement on HPV vaccination Safety ,August 2nd,2013
<http://www.figo.org/files/figo-corp/Statement202013.pdf> (2013.12.1. アクセス)
- 藤井裕・芹生卓.2010. 海外での臨床試験データを活用し新規抗悪性腫瘍薬の承認申請. 月刊 PHARM STAG.Vol.10.No.3.2010. 日本製薬医学会
<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E6%B2%BB%E9%A8%93> (2013.8.23 アクセス)
- 石野晶子.2012. 養護教諭の HPV ワクチンに関する認識と健康教育に関する研究. 保健の科学.54 (12).849-855
- 川名敬・武谷雄二.2006.HPV ワクチンによる子宮頸がんの予防. 産婦人科の世界.58 (12).1119-1125
- 国立がん研究センター. 2012. 国立がん研究センターがん対策情報センター. がん情報サービス. 統計
<http://ganjoho.jp/public/statistics/index.html> (2013.1.10. アクセス)
- 今野良.2009. 子宮頸がんの発生メカニズムと HPV ワクチン：Translational research でがん予防が可能に. 日本性感染症学会 20 (1).26-30
- 厚生労働省.2009. 予防接種後健康被害審査の効率化に関する研究
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0519-6e_07.pdf (2013.12.2. アクセス)
- 厚生労働省.2011a. 全国厚生労働関係部局長会議説明会資料 (平成 23 年 1 月、厚生労働省健康局) 厚生労働省公式 HP
<http://www.ningen-dock.jp/concerned/kouroushou/pdf/20110120> (2013.1.9. アクセス)
- 厚生労働省.2011b. ワクチン評価に関する小委員会報告書資料 ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン作業チーム報告書 (平成 23 年 3 月 11 日) 厚生労働省公式 HP
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014wdd-att/2r98520000016rqg.pdf> (2013.1.18. アクセス)
- 厚生労働省.2011c. 新型インフルエンザ予防接種後副反応報告について
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou/04/inful_list.html#inful_list_i (2013.11.27. アクセス)
- 厚生労働省.2012. 第 23 回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会議録.2012.11.14
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002t9zv.html> (2013.12.2. アクセス)
- 厚生労働省.2013a. 予防接種法の一部を改正する法律の施行について.2013.3.30
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp250330-2.html> (2013.4.25. アクセス)
- 厚生労働省.2013b. 平成 25 年度第 1 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. 議事録
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000019309.html> (2013.9.28. アクセス)
- 厚生労働省.2013c. 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. 配布資料.2013.6.14
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f.html> (2013.9.28. アクセス)
- 厚生労働省.2013d. 厚生労働省「子宮頸がん予防ワクチン Q&A」2013.6.14
http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f-att/2r98520000034hu7_1.pdf (2013.9.27. アクセス)
- PMDA.2009. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査報告書.平成 21 年 8 月 20 日
http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/drugs/cervarix_oct2009_j.pdf (2013.7.25. アクセス)
- Sharon Hanley.2010. 「子宮頸がん予防の歴史と世界の HPV ワクチン普及状況」. 公益社団法人日本女医会公式ページ
<http://www.jmwa.or.jp/>. (2013.6.6. アクセス)
- 産経新聞. 2013.8.5. 「子宮頸がんワクチン」重い副反応も・・・接種の是非を専門家に聞く
<http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20130805-00000505-san-soci> (2013.8.8. アクセス)
- 子宮頸がん征圧をめざす専門家会議.2013.HPV ワクチンの安全性に関する WHO の公式声明
http://www.asahi.com/and_M/information/pressrelease/KPW201307050057.html (2013.9.28. アクセス)
- 寺本勝寛.2011. 地域における HPV ワクチン接種促進の実際. 思春期医学.29 (2).190-195. ワクチン・ファクトブック 2012
http://www.phrma-jp.org/archives/pdf/vaccine_factbook_2012/ja/1_Basic_Concept_of_Vaccination_jp.pdf (2013.12.2. アクセス)
- WHO.2009. "Human papillomavirus vaccines WHO position paper," Weekly epidemiological record, No. 15: 118-131
<http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf> (2013.3.3. アクセス)
- WHO.2013.GACVS Safety update on HPV Vaccines Geneva, 13 June 2013
http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/130619HPV_VaccineGACVSstatement.pdf (2013.10.3. アクセス)
- Zhou J,Sun XY,Stenzel DJ.2006. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for

assembly of HPV virion-like particles. *Virology*.2006.185 (1).8-13

Zur Hausen H.1991. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virol* 1991;184:9-13

Factors of Recurring Side Reactions of HPV Vaccine in Japan: Examining Perspectives of WHO, FDA, PMDA & MHLW at Times of Introducing HPV Vaccine

IWATANI Sumika

Abstract:

Recurring side reactions of HPV vaccine have become a problem in Japan. As the first step to explore factors behind such reactions, this article examines how Japan and international organizations have evaluated effects of HPV vaccine at times of its introduction. Based on archival research and reports on the current situation of the side reactions, this paper analyzes multiple causes behind this problem. The research finds the following three major causes. First, Japan and international organizations guaranteed the safeness of HPV vaccine at the times of its introduction. Second, there has been no internationally standardized system to conceptualize and report on the side reactions of HPV vaccine. The lack of a standardized system makes it difficult to make a comparison across different countries, and thus to determine whether Japan has an unusually high number of recurring side reactions or other countries have less cases. Third, Japan heavily relied on clinical trial data obtained abroad even though the frequency of side reactions may vary from country to country. It is possible that the high frequency of the side reactions was induced primarily because Japan decided to use HPV vaccine without producing its own data.

Keywords: HPV vaccine, side reaction, WHO, public health

わが国における HPV ワクチン副反応続出の要因に関する研究 ——HPV ワクチン導入期の WHO, FDA, PMDA, 厚生労働省の見解の検討——

岩 谷 澄 香

要旨：

わが国において HPV ワクチンの副反応続出が問題となっている。本稿は、その要因探求の第1段階として、HPV ワクチン導入期の国内外のワクチンの評価を確認するとともに、現在の副反応状況を把握し、副反応続出の要因探求の一助とすることを目的に文献研究を行い次のことが明らかとなった。① HPV ワクチン導入期の国内外の評価では、ワクチンの安全性は保証されていた。②副反応のとらえ方も報告システムも国際的に統一されていないので正確な比較は困難である。特異に日本で多いかどうか確かではなく、各国での副反応が極めて少ないという評価、日本での副反応の頻発を否定する評価もそのまま受け取ってよいのか、確実なことは言えない。③疾患全般と同じくワクチンの副反応にも国別の差がある可能性はあるが、それを考慮せず、主に海外での報告を基にワクチン実施に踏み切ったことが、日本での副反応多発に関係があるかもしれないことが示唆された。

