



新薬学者集団 2022 年度講演会

「最近の医薬品行政の問題点： HPV ワクチン・新型コロナワクチンを中心に」(その 1)

佐藤 嗣道

新薬学者集団 2022 年度の講演会が、2022 年 6 月 19 日 (日) 13 時 30 分～15 時にオンライン (Zoom) で開催されました。そこでお話した内容を一部加筆してご報告いたします。報告は分量が多いため 3 回に分け、今回は下記の講演内容の 1 と 2 について記します。

講演内容

1. はじめに：予防接種による健康被害の歴史
2. HPV ワクチンの有効性・安全性の評価
3. 新型コロナワクチンの有効性・安全性の評価
4. 特例承認制度，緊急承認制度の問題点
5. 薬学教育モデル・コアカリキュラム改訂
6. おわりに

1. はじめに：予防接種による健康被害の歴史

HPV ワクチン，新型コロナワクチンについてお話する前に，予防接種による健康被害の歴史を振り返っておきたいと思います。

1) ジフテリア予防接種禍事件

終戦後の1948年に予防接種法が制定されました。国民に接種義務を課し、接種しない場合は罰金という法律です。1948年10月からジフテリア予防接種が京都、島根で開始されました。幼児の急性中毒、後麻痺が多発し、健康被害862人(死亡84人)と報告されました。生存被害者は現在も後遺症に苦しんでいます。この事件では、ワクチン製造過程と検査に問題があり、抜き取り検査が正しく行われなかった可能性が指摘されています。

2) 種痘禍事件

種痘後遺症被害者が1970年に国と自治体を被告に提訴しました(1994年、高裁で原告勝訴)。この事件を契機に、1976年、予防接種法が改正され、集団接種から個別接種への切り替えが行われました。また、予防接種健康被害救済制度が創設されました。

3) MMR(新三種混合ワクチン)事件

麻疹、おたふくかぜ、風疹の新三種混合(MMR)ワクチンによる無菌性髄膜炎が多発しました(報告数1,754例)。MMRワクチンの定期接種が1989年に開始されて間もなく、前橋市医師会の調査(1989年6月)では無菌性髄膜炎の発生頻度が217人に1人との結果でしたが、厚生省は同年9月に発生頻度を10~20万人に1人と発表しました。しかし、翌月の10月には数千人~3万人に1人、12月には数千人に1人と頻度が訂正され、1993年に定期接種が中止されました。おたふくかぜワクチン(阪大微研、占部株)が原因と言われています。培養法の無断変更があったこと(薬事法違反)、三種混合により発生頻度が上昇した可能性が指摘されています。

2. HPVワクチンの有効性・安全性の評価

1) 子宮頸がんの疫学

子宮頸がんは、その発生の多くにヒトパピローマウイルス(Human Papillomavirus: HPV)が関係していると言われていています。しかし、HPV感染そのものはまれではなく、感染しても多くの場合、無症状のうちにウイルスが排除されます。感染が持続すると、前がん病変、子宮頸がんになる可能性があります。前がん病変の除去療法が可能であり、検診により死亡率が低下することから、20歳以上の女性には2年に1回、細胞診による検診が推奨されています。

子宮頸がんの患者数は、世界保健機関(WHO)によると、世界での新たな診断は年間約57万人(2018年)で、女性のがんの第4位、年間の死亡数は約31万人(2018年)です。ただし、85%以上は発展途上国で、先進国での罹患率は低いのです。日本での診断数は10,978人(2018年)、死亡数は2,887人(2020年)です¹⁾。

年齢階級別罹患率を見ると、30代から急激に増加し40代後半がピークです。一方、年齢階級別死亡率は、30代から徐々に増加し70代からさらに増加します。罹患数の推移を見ると、1975年から2015年まで大きな増加はないのですが、死亡数は2019年まで一貫して少しずつ増加しています。ただし、高齢化の影響を調整した年齢調整の罹患数と死亡数はほぼ横ばいであり、子宮頸がんは年齢を考慮すると、罹患、死亡ともに増えていないことが分かります¹⁾。

2) HPV ワクチンの有効性

現在、日本で承認されている HPV ワクチンは、2 価ワクチン（サーバリックス[®], GSK）、4 価ワクチン（ガーダシル[®], MSD）に加えて、2021 年 2 月に販売が開始された 9 価ワクチン（シルガード[®]9, MSD）の 3 種類です。有効性については、ランダム化二重盲検比較試験において子宮頸がんの前駆病変の予防効果が確認されています。すなわち、子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1, 2 および 3 並びに上皮内腺癌（AIS）を予防することが確認されています。しかし、浸潤性の子宮頸がん自体の予防効果は、ランダム化比較試験では確認されていません。

この臨床試験と同様の結果が、観察的疫学研究において示されています。オーストラリアでの症例対照研究（2014 年）²⁾で、High grade cases として特定された 1,062 人（CIN2=84 人, CIN3=944 人, 浸潤がん=7 人など）の接種状況をコントロール（病変なし）と比較した結果、ワクチン 3 回接種の年齢調整後オッズ比は 0.54（95%信頼区間: 0.43-0.67）でした。したがって、4 価ワクチンの 3 回接種は、前がん病変リスクの 46%低下と関連があることが示唆されました。

その後、複数の観察的疫学研究において、子宮頸がん自体の予防効果を示唆する結果が報告されています。その一つは、スウェーデンでのコホート研究（2020 年）³⁾です。スウェーデンでは、4 価ワクチン公費接種プログラムが 2007 年に 13~17 歳を対象に開始され、2012 年からは 10~12 歳を対象に学校での接種プログラムが開始されました。研究対象集団は 10~30 歳の女性（2006~2017 年）1,672,983 人で、このうち HPV ワクチン接種者（1 回以上）は 527,871 人でした。この集団を 2017 年まで追跡した結果、子宮頸がんの診断はワクチン接種群で 19 人、非接種群で 538 人でした。年齢調整後の浸潤性子宮頸がんの発生率比は 0.37

（95%信頼区間: 0.21-0.57）です。すなわち、4 価ワクチン接種は浸潤性子宮頸がんリスクの 63%低下と関連があることが示唆されました。

しかし、この研究結果には疑問もあります。その一つは、非接種者は年齢が高く historical cohort（過去の集団との比較）に近いということです。非接種者の 65.4%は 1975 年~1989 年生まれで、2017 年時点で 28 歳から 42 歳であり、子宮頸がんの罹患率が急激に増加する年代に相当します。発生率比は年齢で調整されていますが、罹患率の急激な増加を調整できたのか疑問が残ります。HPV ワクチンを接種した世代（1990 年~2007 年生まれ）は 2017 年時点で 27 歳以下であり、グラフを見る限りこの年代だけに限ると差は明確とは言えないようです。この年代の若者たちをさらに 10 年以上追跡しないとワクチンの本当の効果は明らかにはならないと思います。

もう一つの疑問は、接種者のほうが子宮頸がん検診の受診割合が高い可能性があることです。スウェーデンで 1988 年~1991 年生まれの女性が子宮頸がん検診を受けた割合は、ワクチン接種者で 74%、非接種者では 69%であったことが報告されています⁴⁾。

デンマークでのコホート研究（2021 年）⁵⁾においても、子宮頸がん予防効果を示唆する結果が報告されています。この研究では、20 歳~30 歳に HPV ワクチンを接種した群では非接種と比べた年齢調整後の子宮頸がんの発生率比が 1.19（95%信頼区間: 0.80-1.79）であるのに対し、16 歳未満で接種した群では 0.14（95%信頼区間: 0.04-0.53）でした。しかし、16 歳未

満の接種者は26歳以下であり、またこの論文では接種者と非接種者の生年の分布が明示されていないため、この報告から子宮頸がんの予防効果が示されたと解釈するにはやや疑問が残ります。

もう一つは、英国で行われた研究(2021年)⁶⁾です。英国では2価ワクチン接種プログラムが2008年に開始されました。研究対象集団を生年別に分け、1989年生まれのワクチン非接種群を比較対照に、接種群の子宮頸がんの年齢調整後の発生率比を推定しています。発生率比は、1990~92年生まれ(16~18歳で接種)で0.66(95%信頼区間0.59~0.75)、1993~94年生まれ(14~16歳で接種)で0.38(95%信頼区間0.29~0.48)、1995~98年生まれ(12~13歳で接種)で0.13(95%信頼区間0.06~0.28)でした。累積発生率のグラフでは24歳以降で発生率に差がみられますが、historical cohortを比較対照としている点で同様の疑問が残ります。

このような疑問はありますが、最近の観察研究の結果は、HPVワクチン接種が子宮頸がんの発生を予防することを示唆していると考えます。ただし、その効果の持続期間は不明であり、10代に接種したワクチンの効果が30代まで持続するののかについては、今後さらなる追跡の結果を待たないと分かりません。いずれにせよ、ワクチン接種により子宮頸がん罹患するリスクが低下したとしてもゼロではなく、予防には検診が重要であることに変わりはないことも強調しておきたいと思えます。Wilyman(2013年)⁷⁾は、子宮頸がん罹患率の高い発展途上国に比べて、罹患率の低い先進国ではHPVワクチンの費用対効果は相対的に低下することを指摘しています。

3) HPV ワクチンの安全性

HPVワクチンの安全性を考える上で、本講演会の前日(2022年6月18日)に開催された「第20回新医協HPVワクチン検討会」(主催:新日本医師協会)での参加者の次のコメントが印象に残っています。このワクチンは「『強力なアジュバンドを用いて、長い年月にわたり抗体を産生させ、それを粘膜に沁み出させて感染を予防する』という特異的な設計に基づいている。副反応の出現期間を普通のワクチンと同じ1か月程度とするのは問題」。

HPVワクチン接種に伴う健康被害については、このワクチンの定期接種が開始された2013年4月~6月までに、接種後に複合性局所疼痛症候群(CRPS)が発症したとする国内副反応報告が集積した(CRPS 8例、疼痛が広範囲にわたる症例48例)ことに端を発します。そして、厚生労働省(以下、厚労省とします)は同年6月に定期接種の積極的勧奨を一時差し控えることを決定しました。

HPVワクチン接種後の健康被害は、HPVワクチン薬害訴訟全国弁護団のサイトに被害者自身が描いたイラストに示されているように、1人にいろいろな症状が重なって出現することを特徴とします。「カラダのいろいろなところが痛い」、「ずっとずっと痛い」、「めまい、倦怠感、疲れやすい」、「過呼吸」、「急に寒くなる、いつも手足が冷たい」、「ハンマーで殴られたような頭痛」、「サングラスをしないと目を開けられない、光が眩しい」、「道が分からない」、「知っている人の顔と名前が分からない」、「(計算など)簡単なことが分からない」、「カラダが勝手に

動いちゃう」, 「まっすぐに歩けない」, 「どこに行くにも車イス」などです。

こうした副反応の報告頻度は他の主な定期接種ワクチンの9倍にも上ります。「全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会」などがまとめた「HPV ワクチン (子宮頸がんワクチン) 副反応被害報告集 第2集」が薬害オンブズパーソン会議のサイトに掲載されていますが, お一人おひとりの経過を読むと HPV ワクチン接種が原因である以外には考えられない例がほとんどであると思います。

西岡久寿樹氏 (東京医科大学医学総合研究所所長, 日本線維筋痛症学会理事長, いずれも2014年当時) は, 「少女達の症状は, 線維筋痛症の診断基準を満たすものの線維筋痛症だけでは説明のつかない突然の失神や記憶低下などの多彩な臨床症状を示していた」と述べ, これら一連の症候群を HANS (Human Papillomavirus Vaccination-associated Neuro-immunopathic Syndrome) と名づけました。

横田俊平氏 (元横浜市立大学小児科教授) は「第25回国民の医薬シンポジウム」(2016年)において, 若年性線維筋痛症様, 統合失調症様, 精神神経症状 (生活意識の低下・無気力, 突然眠くなり眠る, 睡眠障害), 疼痛性障害 (頭痛, 関節痛, 腰痛, 生理痛), 運動機能障害 (不随意運動 [「てんかん性の痙攣」とはまるで違う]), 感覚障害 (光過敏症, 音・臭覚過敏), ムズムズ脚, 自律神経の異常 (自律性調節障害), 高次脳機能障害 (記憶障害, 認知障害) を併せ持つ新規症候群であると述べています。

その後も, さまざまな研究が重ねられた結果が多数の論文として公表されており, 論文のリストが HPV ワクチン薬害訴訟全国弁護団のサイトに「子宮頸がんワクチン接種後の副反応の病態に関する医学的知見」としてまとめられています。

HPV ワクチン接種後の副反応については, 海外で大規模な疫学研究が行われていますが, 上記の症状のリスクが増加したとの報告はほとんどありません。例えば, フランスでの200万人のコホート研究⁸⁾においてギラン・バレー症候群のリスク増加 (ハザード比3.8) を除いて, リスクの増加を示した症状はありませんでした。これらの研究では, 個別の疾患・症状を別々に解析しており, さまざまな症状が重なって出現する症候群を捉えることができていないように思います。また, この症候群の発現頻度が低いために, 大規模とはいえ研究対象集団のサイズが十分ではなかった可能性があります。名古屋スタディについても同様に集団のサイズが不十分であった可能性が考えられます。

厚生省は, 2021年11月12日に開催された「第72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, 令和3年度第22回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 (合同開催)」において, 「HPV ワクチンの有効性 (子宮頸がんの予防効果) に関する新たなエビデンスが確認」され, 「安全性についての特段の懸念は認められない」とし, 「こうした症状に苦しんでいる方に寄り添った支援策を継続し, HPV ワクチンに関する情報提供を充実していく」ことを前提に, 「HPV ワクチンの定期接種の積極的な勧奨を差し控えている状態を終了させることが妥当である」との結論を取りまとめました。

この決定に対して, HPV ワクチン薬害訴訟全国原告団および弁護団は, 「HPV ワクチン (子宮頸がんワクチン) の積極的勧奨再開に関する抗議声明」を公表しました。この声明には,

「...このような副反応被害者の苦しみは、2013年当時から何も変わっていません。被害者に対する『寄り添った支援』を行っているという厚生労働省の説明は、実態とはかけ離れた絵空事です。積極的勧奨を再開すれば、同じ苦しみを味わう被害者が生まれることは明らかです...」と記されています。このときの記者会見での望月瑠奈さん（原告）の涙を忘れることができません。

私は、第6回医薬品等行政評価・監視委員会（2021年12月21日）において、「...本当に寄り添った支援がなされているのかということについて、実際にHPVワクチン接種後に生じた症状で苦しんでいる方から直接ピアリングなどをされたのでしょうか...」と質問をしましたが、厚労省の回答は「...これまでそういった健康被害を訴えられている方からの直接ピアリングは実施していなかったという経緯がございます。...」というものでした。

海外でも日本と同様に接種後の多様な症状に苦しんでいる方がいることは、「子宮頸がんワクチン問題 社会・法・科学」（別府宏圀監訳、みすず書房）に記されています。その内容は、里見佳子さんが本紙「新しい薬学をめざして」に連載で解説されています⁹⁾。ぜひご一読をお勧めいたします。

参考文献

- 1) 国立がん研究センター. がん情報サービス, がん種別統計情報, 子宮頸部.
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/17_cervix_uteri.html#anchor1
- 2) Crowe E et al. *BMJ* 2014;348:g1458.
- 3) Lei J et al. *NEJM* 2020;383:1340-8.
- 4) Kreuzsch T et al. *BMJ Open* 2018; 8(10):e024477.
- 5) Kjaer SK et al. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:djab080.
- 6) Falcaro M et al. *Lancet* 2021; 398: 2084-92
- 7) Wilyman J. *Infectious Agents and Cancer* 2013;8:21.
- 8) Miranda S et al. *Vaccine* 2017; 35: 4761-4768.
- 9) 里見佳子. 新しい薬学をめざして 2021; 50(8) , 2022 ; 51 (1) ~51 (4) .

(さとう・つぐみち 東京理科大学薬学部准教授)