

平成29年12月21日

厚生労働大臣 加藤勝信 殿

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 部会長 桃井眞里子 殿

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 調査会長 五十嵐隆 殿

HPVワクチン薬害訴訟全国弁護団

共同代表 水口 真寿美

同 山西 美明

<連絡先>

〒102-0084 東京都千代田区二番町12番地13

セブネスビル3階

電話 03(6268)9550

<https://www.hpv-yakugai.net/>

「HPVワクチン接種後に生じた症状に関する新たなエビデンス
の有無についての検討」の見直しを求める意見書

はじめに

本年11月29日に開催された厚生労働省の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、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の合同部会（以下、単に「合同部会」という）は、これまでの「審議会での検討状況」として平成25年12月以降の部会の検討状況を整理したうえで、諸外国の文献や公的機関及び国際機関が公表している報告書等を資料として「(1) HPVワクチン接種後に生じた症状に関する新たなエビデンスの有無について」検討し、さらに「(2) 臨床現場で使用されている様々な傷病名との関係について」と題して「機能性身体症状」という呼称等に関する検討を行った。

しかし、上記合同部会の整理に示された、HPVワクチンの安全性に関する合同部会のこれまでの審議内容には、以下に列挙するとおり（ここでは基本的かつ重要な視点のみ示す）、重大かつ基本的な欠陥があるので、検討をし直すよう求める。

記

1 HPVワクチンの危険性を示す研究成果を全く吟味していない

(1) HPVワクチン接種後に生じた多様な症状については、実際に患者を治療している医師らが多数の研究を行っており、特に、日本人の患者を診療した日本の研究者らは、以下のような多数の研究結果を公表している（別紙文献等一覧1乃至10）。これこそ合同部会が検討すべき新たなエビデンスというべきであるが、合同部会では、事務局配布の資料にもこれらに関する記載は一切なく、また合同部会における言及や討議も全くなされていない

第1に、HPVワクチン接種後に、全身に及ぶ多様な症状が出現していること、それらの複数の症状は重層的に現れ、接種後1ヶ月以内に現れるとは限らず、相当期間を経て発症する例もあるなど、共通の特徴を有していることを示す研究論文が公表されているが、これが全く検討されていない。

第2に、脳血流検査（SPECT）、内分泌機能試験、脳脊髄液（CSF）中の自己抗体や免疫指標測定、脳波検査（EEG）、心電図におけるRR間隔の変動係数の測定（CV-RR）、起立試験、皮膚生検等の客観的な検査所見をもとに、HPVワクチン接種後に生じた様々な身体症状を呈する患者らの中には、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研究結果が公表されているが、これも全く検討されていない。

(2) 桃井部会長は、11月29日の合同部会において、新たなエビデンスとして取り上げるには質の高い研究であることが必要であると指摘していた

が、前記の各研究論文はその多くが査読を経た質の高い科学論文である。

研究対象とされている患者の数も、西岡らの解析においては104名、池田らの研究では98名、高嶋らの研究では33名、高橋らの研究では32名、等と多数の患者を基礎とした貴重な研究成果である。

治療法が確立していない中であって、困難な症状を呈する患者の治療と研究に真摯に取り組む研究者の貴重な研究成果を無視する合同部会の姿勢は、国民の信頼に応える公正な姿勢ということはいえないし、ワクチンの安全性を検討・評価し、もって多数の国民の健康を護るという責務に対する重大な違反というべきである。

2 科学的な根拠の乏しい「心身の反応」の見直しが行われていない

(1) 合同部会は、平成26年1月20日合同部会、同7月4日の部会の検討において、HPVワクチンの副反応症状を「ワクチン接種の痛みと痛みに対する恐怖心が惹起する心身の反応」（機能的な身体症状）と結論づけ、これを現在に至るまで維持し、本年11月29日の合同部会においても見直そうとはしなかった。

しかし、この結論は、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機能的な身体症状が考えられるが、①から③では説明できないとし、「消去法」で導いた、それこそエビデンスレベルの低い結論である。

また、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としているが、これはワクチンの副反応は過去の例に照らして一ヶ月以内に発症するはずであるという見解に依拠したものにすぎない。しかし、HPVワクチンについては、ワクチン接種後1ヶ月以上経過して報告されている症例が多数あり、それらの症状と接種後1ヶ月以内に発症している症状に共通の特徴が認められている。このことは、1ヶ月以内に発症していないという事実が、ワクチンとの因果関係を否定

する根拠にならないことを示している。

そもそも、「心身の反応」論はワクチンの成分には問題がないとする立場であるが、HPVワクチンのウイルス様粒子を構成するL1蛋白とアルミニウムアジュバントは、いずれも自然免疫を活性化し炎症性サイトカインによる副反応を誘導しうる性質があり、また、L1蛋白は、様々な生体分子と共通するアミノ酸配列を有しており、自己抗体を産生させ、組織の炎症や損傷を引き起こしうる性質がある。

実際、ガーダシルを投与されたマウスでは、その脳の視床下部付近にアポトーシス性の空洞の増加が観察され、運動機能障害が発生している（文献10）。

合同部会が、当時報告されていた副反応症状の原因を「心身の反応」であると結論づけたのは、上記のとおり平成26年のことである。その後、前記1で示した日本の研究者による多数の研究が公表されたことで、副反応の病態はより一層明らかとなった。これらの研究が示している記憶障害を含む多様な症状の全てを、接種の痛みと痛みに対する恐怖心を起点に説明することの限界は、明らかである。

医薬品の安全性評価の基盤となるのが、副反応の病態であることは言うまでもないところ、合同部会では、最新の知見に基づく病態の把握すら行われていない。合同部会でこれまでの検討結果を整理して検討するというのであれば、平成26年に消去法によって出した結論を、前記1で示した研究の成果を踏まえ、見直すべきである。

3 海外の疫学調査の批判的検討がなされていない

- (1) 合同部会は、諸外国の文献について批判的吟味をすることなく、これをHPVワクチン接種後に生じた症状に関する新たなエビデンスと位置付けている。諸外国の文献として主に示されているのは、海外の疫学調査である。

(2) しかし、これらの疫学調査には、定義づけられた（診断名・診断基準の確立された）自己免疫疾患による発症率を比較したり、症状の一部をとりあげて比較したりするに留まり、HPVワクチン接種後の重篤な副反応に関する多数の症例報告に共通する症状を適切に定義した調査となっていないという根本的問題がある。

前記1の日本の研究のみならず、海外における研究者による複数の研究においても、ワクチン接種後の症状が、感覚系障害（頭痛、関節痛、筋肉痛、視覚障害、しびれ等）、運動系障害（不随意運動、脱力、筋力低下、歩行運動失調、けいれん等）、認知・情動系障害（学習障害、記憶障害、見当識障害、睡眠障害等）、自律神経・内分泌系障害（発熱、月経異常、過呼吸等）等多岐にわたり、接種から1ヶ月以内に発症するとは限らず、多くの症例ではそれを超えて比較的遅い時期に発現し（遅発性）、その症状が複数以上重なって発現し（重層性）、各症状の増悪と改善を繰り返す症例も少なくないということが示されている。

このような特徴を持つ副反応症状は、定義づけられた（診断基準が確立し、診断名のある）自己免疫疾患等では説明し尽くすことができない。個々の症状の中には既存疾患でもみられる症状もあるが、患者らには、HPVワクチン接種を受けた後に多様な症状が発現したことやその発現経過にも共通性があることから、個々の症状を取り出して既存疾患にあてはめることによっては、事象の本質をとらえることはできない。また、このような調査では、定義づけられた疾患として診断されなかった副反応症状が捕捉されないままとなる。実際に、被害者たちは、原因が明確とならないまま数多くの医療機関を受診しているが、その間に示された診断名は様々であり、定義づけられた疾患を対象とした調査ではHPVワクチン副反応を適切に捕捉できないことは明らかである。

日本の代表的な薬害事件であるスモンに関して書かれた「薬害スモン」と題する本がある。その中の「キノホルム説への疑問にこたえて」と題す

る論考において、当時国立公衆衛生院疫学部の重松逸造医師は次のように述べている。「スモンという病気が、いままでの神経疾患とちがうといわれだしたのは、臨床症状が非常に特異的であるということです。スモンの患者さんが苦しんでいる個々の症状を取り出すと、これはどこにでもある症状なのです。たとえば、足がしびれる、これはスモンでなくてもそういう症状を表わす病気はたくさんあります。目が見えにくくなる、これだっいろいろな原因で視力の障害がおこりえます。手足が不自由になる病気、これもいろいろあります。ただ、スモンという病気はこれを全部まとめてみますと、非常に特徴のあるパターンを示します。」

この指摘は本件にも当てはまり、HPVワクチンによる副反応の病態を総体として正しく把握することが重要であり、個別の症状を分断して捉えたり、定義づけられた疾患に当てはめたりしては、その本質をとらえることはできないのである。

Chandler は、2015年1月1日までにWHOの疑わしい薬物副作用に関する国際的データベース「VigiBase」に届いたHPVワクチン関連の安全性症例報告を検討したクラスター分析（個別症例を分析するのではなく、Vigibase に収載されている報告群を対照として解析し、有害事象プロフィールの類似したものを集めて行う分析）を行い、HPVワクチンの安全性への懸念を指摘した。この Chandler による指摘は、副作用症状の特徴を集合的にとらえた分析の重要を示している（文献11）。

Chandler が同文献において「これらの自発的報告が記述している特定の診断名についてのコンセンサスがない場合は、その安全性シグナルを十分解明するには症状・重大性に焦点を合わせると同時に、基礎にある病理状態を調査することが求められよう。」「そうした研究ではあらかじめ十分定義された病的状態のみを評価項目としていた点を忘れてはならない」と指摘しているように、臨床研究を通じて病態を適切に把握することを行わないまま、適切な疫学研究を設計することはできない。この点において、

合同部会が列挙する疫学研究は、いずれも根本的な限界を有しており、その調査対象人数がいかにも多くとも、また研究の数をいくら積み上げても、これらをもってHPVワクチンの安全性を示すものにとらえることはできない。

4 諸外国の公的機関及び国際機関が公表しているHPVワクチンに関する報告書の批判的検討が行われてない

(1) 合同部会がとりあげている諸外国の公的機関及び国際機関が公表しているHPVワクチンに関する報告も、その見解の主な根拠は前記の海外の疫学研究であるから、前項と同様の欠陥を有している。

(2) 加えて、欧州医薬品庁（EMA）の報告書については、Jefferson らが、関連文書を、メーカー及びEMAの双方から取り寄せ、さらに情報公開の手続によって入手して、詳細に分析したところ、EMAが、メーカーの提供したデータを鵜呑みにして、独立した再解析を行っていないばかりか、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など、検討の基礎資料や検討方法において重大な欠陥があることが明らかとなっている（文献12）。

(3) また、WHOについては、そのワクチンの安全性に関する諮問委員会（GACVS）の声明やレポートが、前記のような限界のある疫学調査を基礎にしているばかりでなく、公正さについても重大な疑念がある。

たとえば、2014年2月26日に日本で開催された厚生労働省「子宮頸がん予防ワクチンに関する意見交換会」に関して、GACVSのロバート・プレス委員長は、HPVワクチンは安全であるという立場からの発表を行わせるため、意見交換会に先だって厚生労働省の担当官らと不健全な協議を行い、HPVワクチンに関する研究業績が乏しく、自ら専門家でないとして自認しているヘレン・ペトウシス・ハリス氏を「有識者」として招聘し、同交換会においてHPVワクチンが安全である旨の発言をさせた。こ

の経過は、ニュージーランドでの情報公開請求により開示された同委員長、厚生労働省担当官、ハリス氏の間で交わされたメール文書によって明らかになっている（文献16）。ハリス氏は、その後GACVSの委員となっている。この一事をもってしても、WHOの公正さについては疑念を抱かざるをえないのである。

なお、この意見交換会には、合同部会の一部の委員も参加し、その結果は合同部会に報告され、安全性討議の資料となっている。

- (4) HPVワクチン接種後の多様な副反応症状は海外においても報告されており、その症状の特徴は日本で報告されている副反応症状と共通している（文献13、14、15）。

海外でもHPVワクチン接種後の多様な副反応に苦しむ患者は、自国の規制当局の対応を支持しておらず、被害者団体を結成している。また、大規模な集団訴訟が提起されているコロンビアのような国もある。

5 副反応症状との同質性が担保されていない祖父江班調査の偏重

- (1) 合同部会は、厚生労働科学研究「青少年における『疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状』の受療状況に関する全国疫学調査」（研究代表者：祖父江友孝、以下「祖父江班調査」という）について、祖父江氏自身が、多数のバイアスがあるとし、接種歴がなく『多様な症状』を有するとされる患者の症状と本件副反応症状の同質性はこの調査では分からない旨を合同部会で述べてその限界を自認しているにもかかわらず、この疫学調査を偏重し、批判的な吟味をしていない。
- (2) そもそも、祖父江班調査は、前記の海外の疫学調査と同様、多様な症状を総体としてとらえて調査の対象とするという設計をとっておらず、症例定義が不適切であるという本質的な欠陥がある。

祖父江班調査における「HPVワクチン接種後に報告されている症状と同様の『多様な症状』を呈する者」に相当するかどうかの判定基準はきわ

めて不適切であり、当該患者に本件副反応症状と同様の多彩な症状が発症しているかどうかを正しく判断できる基準となっていない。そのため、祖父江班調査にいう『多様な症状』が本件副反応症状と「同様」ということはできないのである。

したがって、祖父江班調査から、「HPVワクチン接種歴のない者においても、HPVワクチン接種後に報告されている症状と同様の『多様な症状』を呈する者が、一定数存在した。」という結論を導くことはできない（詳細は、弁護団の解説を参照されたい。文献17）

(3) 祖父江班調査の結果における接種群と非接種群を単純に比較したデータをみると、一般的には多くみられるものではないが、本件副反応症状に特徴的にみられる症状（光に対する過敏、記憶力の低下、しびれ感、歩行障害、脱力発作、握力の低下等）において、非接種者に比べて接種者の方が著しく高い有症率を示している。

しかし、合同部会ではこの点については何ら吟味がなされていない。

6 有害事象の発生率につき他の定期接種ワクチンとの比較が行われていない

(1) 合同部会では、HPVワクチンに関する有害事象の報告状況が定期的に報告されているが、これを他の定期接種ワクチンの有害事象の発生状況と比較するということをしていない。

(2) 平成29年8月31日現在のHPVワクチンに関する有害事象報告は2劑あわせて、3130であり、このうち1784が重篤である。10万人当たりに換算すると有害事象は92、重篤は52であり、有害事象の発生は1000人に1人に近い数字となっている。

健康人に予防のために接種するワクチンには疾病の治療薬に比して高い安全性が求められ、特に国が接種を勧奨する定期接種においてはより一層高い安全性が求められるが、HPVワクチンの有害事象発生率は他の定期接種ワクチンと比較しても圧倒的に多い（別紙有害事象一覧参照）。

こうした点の整理と検討が行われるべきであるが、なされていない。

7 有効性を過大に評価している

- (1) 合同部会では、HPVワクチンの有効性について、批判的吟味が全くなされてない。

合同部会において、HPVワクチンの有効性を示すものとして紹介された研究の多くは、前がん病変（CIN）の発生を評価した研究であり、HPVワクチンが子宮頸がんを予防する効果は依然として証明されておらず、「期待」されているというにとどまる。

- (2) 特に問題であるのは、平成29年11月29日開催の合同部会において資料17として提出された「HPVワクチンの有効性について」と題する資料である。この資料17には「有効性に関する文献等について」と題してさらに資料集が別添されており、当該別添資料には、「厚生労働省健康局健康課予防接種室による」との副題を付された「HPVワクチンの効果に関する推計」と題する資料が含まれている（予防接種室推計）。予防接種室推計には、「子宮頸がんを予防する効果」という紛らわしいタイトルのスライドが含まれ、CIN2の予防効果に関する推計計算に基づいて、「（HPV）ワクチンの子宮頸がんを予防する効果45－65%」としている。さらに、同じく予防接種室推計に含まれる「生涯累積罹患リスクをもとにした推計」と題するスライドは、「HPVワクチンの有効性として、子宮頸がん予防ワクチン接種により、10万人あたり859人～595人が子宮頸がん罹患を回避できる、と期待される。」としている。

そもそも、感染したHPVの9割は2年以内に消失し、CIN1に進んでも、若い女性では、その9割が3年で消失する。残る1割がCIN2に進展しても、その後10年以内のがんに至る確率は1.2%である。このようにCIN2から子宮頸がん（浸潤がん）発症に至る率が低い以上、CIN2の発生予防効果は子宮頸がん予防効果を推定するものとはいえず、

代替エンドポイントとして信頼性が低い。加えて、前記のHPVワクチンが子宮頸がんを予防する効果が45－65%であるとする計算は、ワクチンの効果が長期間持続すると仮定に基づくものであるが、前記スライドの欄外にも記載されるとおり、HPVワクチンの予防効果が長期間維持されるか否かは未だ明らかにはされておらず、計算の前提において問題がある。

ましてや、「期待」であるにせよ、生涯累積罹患リスクや生涯死亡リスクを試算することは適当ではない。この試算は、信頼性の低い代替エンドポイントの予防効果を子宮頸がんの予防効果と同視するという仮定にたち、さらに効果が生涯にわたって続くという仮定を重ねたうえでのものであるにもかかわらず、平成29年12月9日付で公表された日本産科婦人科学会の声明のように、これらの前提を捨象して安易な引用がなされる恐れがある。よって、慎むべきである。

8 まとめ

以上のとおり、合同部会の整理と検討は極めて不十分であり、国民を誤解に導くような説明すらなされている。

このような検討結果をもとに国民に対する情報提供やリーフレットの改訂を行うことは適切ではない。

以上

文献等一覧

- 1 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
- 2 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
- 3 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
- 4 Immunological studies of cerebrospinal fluid from patients with CNS symptoms after human papillomavirus vaccination
(Journal of Neuroimmunology 298 巻 71-78 頁) 2016 年 7 月 高橋幸利ほか
- 5 ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害：自己免疫性脳症の範疇から
(神経内科 85 巻 5 号 547-554 頁) 2016 年 11 月 荒田仁・高嶋博
- 6 子宮頸がんワクチン関連の神経症候とその病態
(神経治療学 33 巻 1 号 32 頁) 2016 年 5 月 20 日 池田修一
- 7 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 平井利明ほか
- 8 Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system :

Neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis

(自律神経 53 卷 1 号 49 頁) 2016 年 3 月 平井利明ほか

9 Peripheral Sympathetic Nerve Dysfunction in Adolescent Japanese Girls Following Immunization with the Human Papillomavirus Vaccine

(Internal Medicine 53 卷 19 号 2185-2200 頁) 2014 年 10 月 木下朋実ほか

10 Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin

(Scientific Reports 6, Article number: 36943) 2016 年 11 月 荒谷 聡子ほか

11 Current Safety Concerns with Human Papillomavirus Vaccine: A Cluster Analysis of Reports in VigiBase (Drug Safety) 2016 年 9 月 16 日 Rebecca E. Chandler ほか

12 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) 2016 年 10 月 17 日 Jefferson T ほか

13 Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine.

(Danish Medical Journal 62 卷 4 号) 2015 年 4 月 Louise Brinth ほか

14 Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus.

(Vaccine 33 卷 22 号) 2015 年 4 月 Louise Brinth ほか

15 HPV vaccination syndrome. A questionnaire-based study.

(Clinical Rheumatology 34 卷 11 号) 2015 年 9 月 10 日 Manuel Martinez-Lavin ほか

- 16 「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

http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/20161102_hpvv_ikenkoukankai_nikansuru_situmonnsyo.pdf

2016 年 11 月 薬害オンブズパーソン会議

- 17 「全国疫学調査」追加分析結果に対する弁護士コメント 2017 年 4 月

全国疫学調査に対する要望書 2017 年 1 月

「全国疫学調査」に対する弁護士コメント（詳細版）2016 年 12 月

「全国疫学調査」に対する弁護士コメント（速報版）2016 年 12 月

<https://www.hpv-yakugai.net/statement/>

HPV ワクチン薬害訴訟全国弁護士

※ 本書は、平成 29 年 12 月 21 日に提出した意見書中の文献番号の重複と誤字等を訂正した平成 30 年 1 月 9 日版です。