

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 議事録

1. 日時及び場所

平成21年9月29日(火) 15:00~
厚生労働省共用第8会議室

2. 出席委員(18名)五十音順

赤堀文昭、飯島正文、大野泰雄、笠貫 宏、
神山美智子、黒木由美子、宗林 さおり、土屋 文人、
西島正弘、早川堯夫、藤田利治、本田圭子、
松井 陽、松本和則、溝口昌子、◎望月正隆、
○山口 徹、吉田茂昭
◎薬事分科会長 ○薬事分科会長代理

欠席委員(5名)

池田康夫、井部俊子、木津純子、竹嶋康弘、
永井良三、

3. 行政機関出席者

高井康行(医薬食品局長)
岸田修一(大臣官房審議官)
熊本宣晴(総務課長)
成田昌稔(審査管理課長)、関野秀人(医療機器審査管理室長)、
山本順二(化学物質安全対策室長)
森 和彦(安全対策課長)、
國枝卓(監視指導・麻薬対策課長)、宿里明弘(監視指導室長)
池田一樹(農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課長)他

4. 備考

この会議は、企業の知的財産保護の観点等から非公開で開催された。

議題3、資料3「医薬品サーバリックスの生物由来製品及び特定

生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について」です。

本品目は既承認の類似薬がない新有効成分を含有する医薬品に係る事項ですので、「薬事分科会における確認事項」第3項に基づき、医薬品第二部会での審議結果を踏まえて薬事分科会にて審議を行うこととなっております。初めに部会での審議結果等を御報告いただいた後、当分科会で審議をいたしたいと思っております。医薬品第二部会長の吉田委員から御説明をお願いします。

○吉田委員 サーバリックスについて概要を説明します。子宮頸癌は、世界中の女性で乳癌に次いで多く発症する癌です。その主要原因ですが、これはヒトパピローマウイルス(HPV)の感染とされております。HPVについては、これまでに100以上の遺伝子型が報告されております。そのうち、およそ10数種類のウイルスが癌原性のHPVとして知られており、その感染が持続すると子宮頸癌の発症リスクが高まるとされております。中でも16型及び18型の2種類が、全世界の子宮頸癌の約70%と高頻度に検出されていることが報告されております。

本剤は、このHPV-16型及び18型の外殻(キャプシド)を構成するたん白質を、バキュロウイルス発現系を用いて昆虫細胞によって産生させ、得られたウイルス様粒子たん白質を新規有効成分とするワクチンです。免疫賦活剤、いわゆるアジュバントとして、アルミニウムのほかにサルモネラ菌由来のリピドA誘導体であるモノホスホリルリピドA(MPL)を含有しております。MPLを含有するアジュバントの添加により、高い抗体価の持続と細胞性免疫の誘導が見込まれております。

本剤は、2009年8月の時点で、欧州など96か国で承認を取得しております。現時点において、本邦で既承認の類薬はありません。本邦の人口動態統計における2005年の子宮頸癌による死亡率は、人口10万人あたり3.8人とされており、近年20～30歳代の女性において増加傾向が認められるということが報告されております。子宮頸がん予防策として、子宮がん検診に加え、HPVワクチンの臨床使用を求める医療上の要望及び社会的関心が高まってきており、このような背景を踏まえ、平成19年9月26日に本剤の製造販売承認申請がなされました。なお、本品目は優先審査品目に指定されております。

本剤については、去る8月31日に開催された医薬品第二部会において審議した結果、承認して差し支えないとの判断に至りました。以上、本剤の概要を御説明いたしました。事務局からさらに詳しい説明をお願いしたいと思います。

○望月分科会長 ありがとうございます。事務局から補足等をお願いします。

○事務局 資料3「サーバリックス」の審査の概略について、臨床試験成績を中心に御説明します。本剤の有効性及び安全性に関する資料として、国内で実施された第II相試験及び第III相試験、並びに海外臨床試験の成績が提出されております。

まず、有効性について御説明します。臨床試験の主要評価項目については、HPVの感染から発癌に至るまでの期間が長期にわたり、その頻度も低く、真のエンドポイントである子宮頸癌の予防を指標とした臨床試験を実施することは現実的に困難であることから、

海外で実施された主要な試験においては、HPV-16型及び又は18型に起因する子宮頸癌の前駆病変(子宮頸癌上皮内腫瘍、即ちCIN、のグレード2以上)の予防を主要評価項目として試験が実施されております。

審査報告書45ページを御覧ください。表17にお示ししておりますように、本剤群に比べて対照群で前駆病変が多く認められ、HPV-16型及び又は18型に起因する前駆病変の予防に係るワクチンエフィカシーの97.9%信頼区間の下限が0を上回り、本剤群と対照群との有意差が示され、本剤の有効性が確認されたとしております。本邦においては、HPV-16型及び又は18型による6か月以上の持続感染を指標に試験が実施されました。資料の35ページを御覧ください。表4にお示しますように、持続感染が認められた例はいずれも対照群のみで、ワクチンエフィカシーの99%信頼区間の下限は0を上回り、有意差が認められております。

低年齢層を対象とした試験においては、国内外とも免疫原性を指標としております。国内の臨床試験成績において、審査報告書37ページの表7にお示しますように、本剤接種により、接種前の血清抗体の有無に関わらず、自然感染時を大幅に上回る血清抗体価が得られることが示されております。また、海外臨床試験成績から、本剤接種により、少なくとも数年間、高い抗体価が維持されることが報告されております。なお、本剤の追加接種の要否については現時点では明らかになっておりません。また、試験成績から16型、18型以外のHPV型に対する予防効果は不明であり、すでに感染している場合の有効性は期待できないと判断しております。

次に、安全性についてですが、52ページ以降を御覧ください。52ページ以降に本剤の安全性について記載しております。国内、海外とも接種部位反応が顕著に認められましたが、これらの症状は一過性であり、忍容可能と判断しております。また、全身症状については54ページにお示しますように、現時点で、特段問題となる事象は報告されておられません。しかし、本剤はToll-like receptor4のリガンドで免疫応答を誘導する新規アジュバント成分であるモノホスホリルリピドAを含有すること、また、本邦初の昆虫細胞をたん白質発現細胞として用いた遺伝子組換え製剤であること等を踏まえると、特に慎重に安全性情報を収集し、適切に情報提供していくことが重要であると考えております。

製造販売後につきましては、審査報告書65ページを御覧ください。(9)に示しておりますように、日本人における長期の有効性及び安全性に係る情報収集のため、HPV-032試験の被験者を対象とした長期追跡調査の臨床試験としての実施及び1000例を対象に全3回接種の情報を収集する使用実績調査の実施が予定されております。

以上、総合機構の審査及び医薬品第二部会での審議の結果、本剤は「ヒトパピローマウイルス16型及び18型感染に起因する子宮頸癌及びその前癌病変の予防」に対する有用性が認められ、承認して差し支えないと判断し、薬事分科会で審議されることが適当との判断に至りました。なお、再審査期間は8年、原薬及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされております。説明は以上です。御審議よろしくお願ひ申し上げます。

○望月分科会長 ありがとうございます。ただ今の説明について御意見、御質問等がございますか。

○神山委員 使用方法というか、接種年齢がよく分からないのですが、今の製造販売後の

審査についても、10歳～15歳で100例得られている。10歳とか15歳のような子供に1か月とか6か月とかで3回投与して、それで長期の有効性が分からない、そんなことでわざわざ投与する必要があるのでしょうか。子宮頸癌については、最近若い娘さんたちの問題はあるのだと思いますが、10歳というのはいくら何でも、10歳から子宮頸癌予防のためのワクチンを接種するというところに非常に違和感を感じるのです。

○望月分科会長 ただ今の点について、事務局からお答えいただけますか。

○機構 10歳以上という年齢については、審査の中でも議論になりましたが本剤の場合にはあくまで予防的なワクチンであること、すでに感染している場合にはその発症を抑える効果はないこともあって、試験成績等から10歳以上の女性に接種することについて有効性、安全性の観点から特に問題ないと判断しております。

○望月分科会長 今のはお答えになっていますでしょうか。

○神山委員 例えば、普通の子供の定期的予防接種は、予防接種があるのだということが分かると思うのですが、子宮頸癌の予防のためのワクチンは、どうやって誰が接種したいと思ひ、接種を勧めたりするのかということの想像がつかないのですが。

○望月分科会長 いかがでしょうか。そういう方向からのお答えをお願いしたいと思ひます。

○機構 パピローマウイルスは、子宮頸癌の主要な原因ウイルスですが、先ほど御説明しましたように、一度感染してしまうとこのワクチンの効果はあまり期待できないというデータが得られております。したがって、セクシャル・アクティビティが開始する前の年齢に接種することでより有効であろうということで、低年齢についても安全性等の確認をしております。

類似ワクチンであるガーダシルが既に米国では承認されており、同様の考え方から、州によっては低年齢の女子に対して接種を義務づける動きも出ております。国内においては、現時点ではそのような対応はなされておらず、希望者に接種するという位置付けになっております。

○望月分科会長 ありがとうございます。神山委員、よろしいでしょうか。

○神山委員 すごい世の中ですね。

○笠貫委員 サロゲート・エンドポイントで有効性を認めるには当然限界があると思ひます。これはサロゲート・エンドポイントとして許可し、65ページに市販後調査での臨床試験と書いてあるのですが、そこで初めてサロゲート・エンドポイントが真のエンドポイントになるかを検証する段階という位置付けになるのだと思ひます。もしそうだとするならば、この臨床試験でサロゲート・エンドポイントと認めた上で、癌を予防するのかを検証し得る臨床試験になっているかについて、批判的に吟味しているかをお聞きしたいと思ひます。

○機構 御指摘のとおり、サロゲート・エンドポイントでの評価には限界があると私どもも考えております。海外においてはすでにいろいろな試験が先行しており、中には10～20年にわたる調査もあり、情報収集されているところです。私どもとしましても、これらの結果については十分情報提供されるように努めてまいりたいと思ひます。

○笠貫委員 そうしますと、世界中での長期にわたるサロゲート・エンドポイントではな

くて、真のエンドポイントが有効だというものはどれぐらいあるのかについて、ワクチンを使うにあたって十分情報として提供しなければいけないと思います。その数値がどのようになっている、どこまでその使用にあたっての説明がインフォームドコンセントに入るのかについてお聞きしたいと思います。

○機構 真のエンドポイントの情報収集も途中段階で、まだ明確に数値はまとめ切れていない状況と思いますが、重ねて申請者に確認してまいりたいと思います。

○笠貫委員 情報収集をどう徹底するかという問題と、先ほどの臨床試験を具体的にどういう規模で、実施するという担保をどうしているのか、申請者がするというだけでなく、これは非常に大変な臨床試験になりますので、市販した後も厳しく申請者には確認していただきたいということをお願いしたいと思います。

○望月分科会長 よろしいでしょうか。機構の方で十分検討した上で、申請者に確認を取るといことです。

○機構 そのようにさせていただきます。

○吉田委員 両委員からの御指摘の点は、実際に部会でも問題になりました。今笠貫委員がおっしゃった真のエンドポイントでの有効性については、世界中で誰も知らないわけです。要するに、グローバルで一応科学的と考えられる方法で有効性を推定しているに過ぎないわけです。決定的な予防薬ができたということではなくて、基本的に予防の可能性が高いワクチンができているという御理解でいていただければと思います。

もう一つ、神山委員の御指摘ですが、これはがん予防、つまりがん対策の一環としてどうしたら一番効果的であるかということを中心に押し出しているの、確かに実際の使い方は難しいと思います。しかし、小児と言っても10歳以下はいくら何でも大変だろうということ、一応10歳から線を引いてありますが、10歳から必ずやれと言っているわけではなくて、現場の判断として12歳からでも15歳からでも、適当と思われる方法でやっていただければ、審査する側としてはそれで十分ではないかということ、審議は終わっております。

○宗林委員 今のお話のとおりだと思いますし、重ねて確認することになるかもしれませんが、実際に予防接種をした子供は、どのぐらい経ったときに何をどう確認して、どう注意すればいいのでしょうか。例えば、10年後ぐらいに抗体価を調べるというようなことを、最初に打った人に対して説明をすることがないと、打ったらもう大丈夫と思ってしまっっては、検診を受けることのマイナスの要素にもなってしまいかもありませんので、この承認にあたっては、打った方がその後どのぐらい経ったときにどういうことに気をつけていくかという説明がセットでないと、逆効果もあり得るのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○機構 まだ案の段階ではありますが接種にあたり、接種される方への説明文書を用意しております。お手元の資料1.13.2に「サーバリックスの接種をご希望の方へ(案)」をお示ししております。今御指摘があったような追加接種の要否についてまだ十分な情報が得られていないこと、ほかの型についての効果は確認されていないことなど、過度な期待を持たれぬよう注意喚起しております。

○西島委員 アジュバントとして今までにない新しいものを使われているということで、

安全性が非常に問題だと思うのですが、有効性についてはノンアジュバントと比べての成績が出ておりますが、安全性についてはノンアジュバントとアジュバントを使ったときで何かデータがあるかどうかを教えてください。

○機構 厳密な比較ではありませんので例えば、国内で実施されている試験において、アジュバントの異なる対照群を置いて試験をした場合には、本剤で接種部位反応等が高く出る傾向が認められております。ほかの試験においても、対照薬としてアジュバントの違うもの、もしくはMPLを含まないものに比べると、やや高めの反応が出ております。ただし、一過性の症状であることも踏まえたと、リスクベネフィットの観点から忍容可能かと判断しております。

○笠貫委員 患者様への説明文書、インフォームドコンセントは、有効性と安全性と比較考慮を十分できるように情報提供して決めることになると思うのですが、希望だからということではなくて、希望でやるという根拠を考えるときの有効性について、今の科学で分かる範囲の情報を最大限分かりやすく示すという意味で、これで十分かどうかという点で疑問を感じるのです。また、今の御指摘のようなアジュバントの新しい安全性という問題の不確定な危険性を、もう少し説明文に具体的に盛られないと分からないのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○機構 こちらでお示ししているものは説明文書の一部で、このほかにもう少し分かりやすく、図表等も入れた説明文書を申請者の方で用意しております。中途段階でしたので、この場で御提示するのは差し控えさせていただきました。

○望月分科会長 いずれはきちんと揃うということですね。

○機構 その予定です。また、今回、先生方から御指摘があったことも申請者に伝えてまいりたいと思います。

○松井委員 お伺いしますが、「サーバリックスの接種をご希望の方へ(案)」という書類ですが、これは誰が必ず読んで、誰が同意をするという、どのような対象なのかがはっきりしないように見えるのです。私の読みが足りなければ御指摘いただきたいのです。10歳以上～15歳となると、親に説明して親が承諾すれば注射をしていいということには、子供によってはならない点があると思いますが、この説明の対象は誰なのでしょう。

○機構 こちらは接種者及び未成年の場合にはその保護者が対象ということで、続いてお示ししている「接種予診票」、こちらはまだ案ですが、そちらと併せて御覧いただき、本剤の特徴を御理解いただいた上で接種するかお決めいただくといった趣旨の文書です。

○松井委員 そうしますと、子供によっては、説明を受けて承諾を得て接種をするということでしょうか。

○機構 そのとおりです。

○山口分科会長代理 今の「御希望の方へ」の一番最後に、「ワクチンを接種した後も、定期的に子宮頸がん検診を受診してください」とありますが、10歳の子供に子宮頸がんの検診のシステムがあるのでしょうか。

○機構 現在、子宮頸癌の検診の対象にそのような低年齢層は入っておりませんので、その説明、また将来的には癌検診をきちんと受けるようにということを記載した説明文書を作成するように指導してまいりたいと思います。

○望月分科会長 いかがでしょうか。説明文書の問題ではなくて、そういう癌検診のシステムが今の日本にあるかどうかという御質問かと思うのですが。

○山口分科会長代理 ないでしょう。

○機構 御指摘は、そういう低年齢層の子供たちに接種をしても、効果が確認できない、あるいはカバーするような体制がないという意味でしょうか。

○山口分科会長代理 この説明文書に、それをやっても、そのあと定期的な子宮頸癌の定期検診が必要であると書かれているわけですから、10歳の子供に打ったら、そのあと定期的に検診を受けなければいけないと理解をするわけですね。そうすると、そういうことが実際できますか。

○機構 子宮頸癌の検診制度の対象年齢に達したら検診を受けてくださいという御説明ということにしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○事務局 補足しますと、ここで検診のことを書き込んだ趣旨は、予防接種を受ければ検診が不要だということではないということ喚起する意味で、検診は必要だと記載しました。もちろん、年齢層に応じて対応は変わってくると思いますので、そこは年齢層ごとに合わせた形の説明文書で、誤解がないようにしたいと考えております。

○望月分科会長 よろしいでしょうか。修正した文書をきちんと書くということですが。

○神山委員 定期的に検診を受けてくださいというのは、打ったらそれで終わりではないですよ、という意味ではそうだと思いますが、定期的というのは10歳の子供はいついつに受ければいいのかも分からないし、打った子供には全例子宮頸癌の定期検診を受けるのだという体制を整えて、そういう制度がありますという上で、10歳でも接種するというのでないと、無責任のような気がするのです。

○黒木委員 この点に関して、海外で低年齢層に打った場合のフォローや、実態を教えてくださいいただけますか。

○機構 現時点では、そのあと定期検診をどのように行っているか等についてはまだ情報がありませんので、至急確認したいと思います。

○飯島委員 今、定期検診の場合、現在のがん検診は公費負担が一部入っておりますが、この場合の費用についてはどのようなことを考えておられるのでしょうか。

○審査管理課長 このワクチンを定期接種にするかどうかは、承認された後このワクチンをどう取り扱うかを、ほかの部局で検討させていただく話かと思っております。先ほど神山委員からお話がありましたが、これはがん予防ということですが、がん対策の一環でどうするかについては、がん対策の中でこのワクチンをどう位置付けるかを、別途検討いただくことになると思っております。ここでは、サーバリックスという子宮頸癌の予防が期待されるワクチンについて、使用していいかどうか御検討をお願いしたいと考えておまして、位置付けについては、改めて別の場で検討されることになろうかと思っております。

○望月分科会長 ごもったもな意見です。

○大野委員 がん対策、子宮頸癌の発症予防ということですが、本質的にはHPVの感染予防ということですね。感染はしているけれども、症状は出ていない人に対してはどのようなのですか。やって意味があるのでしょうか。

○機構 接種前の血清抗体価の有無にかかわらず、抗体価は顕著に上昇することが認めら

れております。ただし、既に感染している場合に、その発症を防げるというようなエビデンスは全く得られておりません。したがって、感染とリンクする抗体価の値そのものにつきましては、具体的な数値は現時点で明確になっておりません。私どもとしては、既に感染している場合には余り効果は期待できないということのみ、現在のところでは考えております。

○大野委員 そういうことが添付文書に書いてないので、感染していても、病変が出ていなければ十分有効なのだというニュアンスに読めてしまうのですが。

○望月分科会長 これは予防薬で、治療薬ではないということですね。

○機構 治療薬ではなく、予防薬という位置付けで考えています。その点の表現が不十分との御指摘ということで、添付文書の記載について検討させていただきたいと思います。

○神山委員 がん対策の中にどう位置付けるかはこれから考えるというお話ですが、これが優先審査になっている理由は何なのでしょう。

○審査管理課長 今まで子宮頸癌について、その予防が期待できるような薬は全くないわけです。そういう意味で臨床上有用であろうということです。もう1つは、外国でも既に使われておりますので、開発もかなり期待できる。その2点の観点から優先審査という形にさせていただきました。

○宗林委員 そうしますと、抗体価がない人、感染していない人に対しての接種が原則でしょうか。例えば希望、任意で受けた方が自費で受けられるというような文章になっていますが、最初に抗体価を調べて、マイナス、あるいは非常に低い方が受けるというようなものなのでしょうか。その点を確認させて下さい。

○機構 事前スクリーニングの要否につきましては、審査の過程でも議論されました。今回のワクチンは16型と18型に特化しておりますが、これまでに得られている情報によりますと、この両方の型のHPVに感染している頻度は、どの年齢層においても1%に満たないと報告されております。また、もし既感染者に接種した場合でも、特段安全性上の問題も認められないということが報告されております。あらかじめスクリーニングをすることで有用な情報が得られるとも考えておりますが、それを必ずしも接種前に課すものでもないと考えております。

○宗林委員 逆にその年齢を超えた、もっと年のいった人でも、抗体価がなければ打って有用という考え方も当てはまるのでしょうか。

○機構 申請者から提出された資料によれば、年齢層が上がるにつれ徐々に本剤接種の有効性は下がるということが予想されますが、例えば45歳を超える場合でも、ある程度の効果が認められると報告されております。

○望月分科会長 今までの議論から、ワクチン自体には特段の問題はないけれども、使い方やその環境、あるいは説明文の書き方に非常に大きな問題があるということで、その点を十分理解していただいて申請者、あるいは機構で検討していただくということでしょうか。

○神山委員 私は、この申請はまだ時期尚早だと思います。

○望月分科会長 時期尚早の意味というのは、ワクチン自体に問題があるということですか。

○神山委員 ワクチン自体と接種の方法と一緒になければ。使い方の問題というのは、薬の場合には非常に大きいわけです。その使い方をこれから考える、ワクチンそのものには問題がないからいいのではないかというのは納得ができないのです。

○審査管理課長 使い方という面で、ワクチン自体は、抗体価ではありますが、サロゲートマーカーが上がれば、パピローマウイルスの感染の防止になるだろうと思います。その結果、子宮頸癌の予防になるだろうということはかなりの確率で分かっておりますので、ワクチンの効果はあるのではないかと。ただ、がんの予防という全体の中でどういう使い方をするかについては、これからかと思っています。また、添付文書や患者向けの説明文書をもう少し分かりやすくということですが、その点については各先生の御指摘もごもつともだと思っておりますので、変更させていただきたいと思っております。医薬品のワクチンとしての効果、用法・用量、あるいは品質に関しては特に問題はないのではなかろうかと考えておりますが、いかがでしょうか。

○望月分科会長 神山委員は、医薬品はその使い方と両方セットで承認するものであって、効果だけで承認するのはまだ早いという御意見ですね。

○神山委員 そうです。

○望月分科会長 ということなのですが。何かうまく噛み合わないですね。

○神山委員 先ほどから何度も出ていますし、宗林委員も言われたように、これを受けたら、ずっと効果が続くのだということでもない。きちんと定期検診を受けなさいということの説明をおきながら、定期検診の仕組みもできていない。では、どうするのかという話になるのです。また、なぜ10歳からなのかということも分からない。いろいろな資料を見ていると、15～20歳の女性の結果がいろいろ書いてありますが、10歳から子宮頸がんの検診を受けるなどという話は聞いたこともないのです。そういうあり得ないような検診システムを前提にして、でも定期的に調べてくださいと言うことが夢物語のような気がするものですから、そういう医薬品は効果があるから認めてもいいのではないかというのは納得できないのです。

○機構 このウイルスは、感染してすぐに発症につながるものではありません。性交渉の開始年齢から接触による危険があり、かなりの割合の人が一生に1回は感染するだろうと言われております。感染を繰り返すうちに、ごく一部が持続感染し、また、持続感染が数年とか、ある程度の期間以上になりますと、最終的に子宮頸癌につながると考えられております。したがって、10歳などの低年齢で接種しなくてもいいのではないかと御意見もあるかもしれませんが、まず感染を防ぐという意味で、早めにこのワクチンを接種する必要があると考えられております。

10歳から打つので、その時点から子宮頸癌の検診を整える必要があるかという点ですが、発症のリスクはある程度年数が経たないと高まってきませんので現在のがん対策の中で、リスクを考慮すべきある程度の年齢以上の人たちに対して検診のシステムが出来上がっていると理解しております。

もう一つの問題として、低年齢の人に接種した場合にどれぐらい持続性があるのかについては、現在、海外での調査等を含めて、情報収集がされているところです。追加接種がもし必要であった場合に、何年後に必要なか等について、現時点で情報が得られておらず、

そういう情報を集めるのにはこれから5年、10年かかるであろうと考えられます。その結果を得てからこのワクチンを導入するべきということになりますと導入はかなり先のこととなります。年間にかかりの数の方が子宮頸癌で命を落とされていること、かなりの確率で有効性が期待されるということから、現時点で、とりあえず、世の中で使えるようにする方がよいのではないかと判断した次第です。情報提供につきましては、いくつか修正すべき点があるかと思いますが、その辺を整理させていただいて、今回この場でもう一度検討していただくということではできませんでしょうか。

○審査管理課長 機構から説明いたしましたように、現時点で子宮頸癌で亡くなる方が年間2000人とか3000人いらっしゃるのと伺っておりますが、それに対しての直接的な予防薬というのはございません。そういう意味で、ある程度の確率でサロゲートマーカールにはありますが、これから本当にトゥルーマーカールを見るということになりますと、あと何年かかるか分かりません。そのような状況を踏まえて、各国でも使用実績がございますし、現時点で、データがある程度まとまった段階で使える状態にさせていただいて、それについては当然ながら接種者の判断というのはございますが、そういう形で接種できるようにさせていただきたいと思っております。

○望月分科会長 今日は説明文その他の問題点が指摘されましたが、それに対する対応というのは、早急に出来上がるのでしょうか。

○事務局 それについては早急に対応させていただきたいと思っております。

○望月分科会長 ということですが、いかがでしょうか。

○赤堀委員 委員の先生方の質問に対しての事務局からの回答が明確でなくて、これから検討するということが非常に多いのです。それが示されない限り、この時点で承認というのは非常に難しいという意見もごもっともだと思います。

委員の先生方の質問、使い方についてはこういう対応をしていくのだという具体案は、いつぐらいに出来ますか。一番大事なところがあやふやな状態で承認できないというのも、ごもっともな意見ではないかと思えます。

○望月分科会長 どなたかお答えをいただけますか。では早川委員、コメントをください。

○早川委員 これは答えではありませんで、医薬品第二部会で審議に加わった者としての感想です。これはあくまで予防薬です。年間8000人近くの女性が子宮頸癌になる。そのうちの2割が20代、30代で、今回対象になっているウイルスによって子宮頸癌になるという事実が1つあるわけです。そして、海外でも治験が得られている予防薬が日本でもあった方がいいだろうということです。いろいろな質問の中で、例えば定期検診の話が出ておりますが、ここの意味は、10歳で打ったら、打った人は定期検診を受けてくださいという意味では全くないと思うのです。がんの予防対策として、定期的な子宮頸癌検診というのは普通にやっているわけです。普通にやっているサイクルの中に、投与された方も、投与したからすべて安心するのではなく、検診を受けてくださいと、ここで書かれているのはそういう意味ですね。ですから、10歳で投与したら直ちにその時点から無理やり定期検診を受けなさいということではないと思うのです。先ほど来説明されているように、もしかかったとしても、発症はかなりの時間の後で出てくる可能性もある。打っても出てくる可能性は皆無ではないので、そこは打たれた方も安心しないで、普通の定期検診の中

で動いてください、ということを書いているのですが、その書きぶりが誤解を招くということであれば、そういうふう書き直せばいいわけであって、私の解釈からすれば、やり取りの中で答えられていないと思わないのです。ですから、この文章は、10歳の方が打ったら、すぐ定期検診のサイクルに入れということは決して言っていないので、もしそういう誤解を招くのであれば、そういう書きぶりはあるのかと思います。それ以外のインフォームドコンセントに関する書きぶり、それはあるのだろうとは思いますが、それは御指摘を受けた上で整備していけばよろしいのではないかと思います。つまり、ここでこのワクチンの承認を遅らせると、その間に、このウイルスによって感染される方があり得るわけですから、遅らせることのリスク、つまり、もしかして罹患される方に対するリスクも考えなければいけないと思います。

○宗林委員 このワクチンは、海外に比べて承認が遅いと思っています。ですから、大変多くの方が早く承認されて接種されることを望んでいます。優先品目でもあることですし、有効性が認められた原剤としての承認は、今回すべきだと思っています。ただ、今、先生方からもいろいろ出ましたし、今、人間ドックを受けても、ヒトパピローマウイルスのチェックが項目に入っているぐらいの時代になっていますので、そこから先、いろいろな人がどう使えるのかという、先ほどから議論になっていることは資料をお見せいただくような場を作ってはいただけでないでしょうか。物としての有効性は承認が早く求められておりますし、私はこれで十分だと思いますが、どう運用していくのかという点について、この分科会なのか、ほかのどこになるか分かりませんが、報告いただくという形はいかがでしょうか。

○吉田委員 いろいろと問題にされている点は、理解できますし、同じような議論が部会でもありました。部会長としてではなくて、個人的な意見として言わせていただくと、まず、これは自由意思による接種です。ですから、10歳になったら必ず受けなさいと言って国が予防接種をするわけではないのです。10歳というのが引っかかっていますが、一番若いときにやるとして10歳です。その基準を決めてあるだけであって、10歳以上の方を対象にしているのだということです。

従来の薬ですと、薬を認める際には用法・用量などの使用法を決めていますが、これは予防薬なので、今動いているがん検診・予防システムの中にどうやって本薬を組み込んでいくか。例えば、欧米と日本とでは検診システムが違いますので、違うシステムの中で、どう取り入れたら良いのかを考えなければなりません。その中で、私たちの部会としては、薬の有効性や基本的な用法用量についてはこういうことで認めてやっていいたろう。ただ、その使い方に関しては、医薬の世界ではなくて予防の立場の方々に決めていただいたらいいのではないかという判断になりました。確かに、使い方に関していろいろ議論はありましたが、そういった形で一応収束したということをもう一度申し上げたいと思います。

○笠貫委員 予防医学として新たな薬剤を認可するときの根本的な姿勢が問われているのだろうと思うのです。ドラッグ・ラグはよくないということも理解していますし、ニーズがあります。年間1600人の発症者をどう予防するかというところで、HPV-16、HPV-18にどれぐらい感染して、どれぐらいの人たちが子宮頸癌になるのかということにつ

いて、ある程度の数字がないと、有効性をどの程度評価するかということは難しいと思います。その有効性についても、安全性もそうですが、フォローのデータベースがきちんとあって、有効性と安全性のシグナルをきちんと発見するシステムが必要です。

これは非常に大事な問題だと認識しつつ、この薬剤の有効性、安全性の代理エンドポイントと、真のエンドポイントの限界を十分に承知し、認めたとしても、いかに安全に使っていくかということについては、委員会として共有した方がいいと思います。それは決して遅らせるということではなくて、どういう使い方をするか、そして、その後の安全対策をどうするかです。薬のライフサイクルの中でどういうふうに有効性、安全性を見ていくのか、その道筋を示していただくと、薬を国民に提供するのに、有効性も安全性も現時点の科学でいいという共通認識が持てるのではないかという感じがします。もし次回に今日議論があったものをお示しいただいて、認可することがどれぐらいの患者さんに不利益をもたらすかどうかということもあると思うのです。これから予防医学において、アジュバントのような新規の薬剤を、しかも、今の科学で有効性、安全性の予測に限界があるというものを認可するときの枠組みをここで議論できたらと願っています。

○西島委員 言う必要もないかとは思いますが、今の予防の議論の中で、主として個人の予防ということをお皆さん強く意識されているのですが、ワクチンの効果としては、個人だけではなくて社会全体の予防にもなるので、その点も考えて我々は議論しなくてはいけないと思っております。その点は分かっているかと思いますが、意見として述べさせていただきました。

○松井委員 私も今の西島委員の意見に賛成です。この次の機会は1か月後ぐらいでしょうか。

○望月分科会長 12月です。

○松井委員 できれば、もっと早い方がいいのかもしれませんが。私は実はHPVワクチンについての専門家のお話を聞いたことがあるのですが、そういう方をお呼びして、そして予防効果、単なるこの薬の有効性というよりは、むしろ社会的な予防効果について、それから、どのようにしたらシステムとしてこの社会に定着することができるかといったような展望を話していただければ、委員の皆さんも納得していただけるのではないかと思いますので、そのような機会を、できれば早く設定していただけないでしょうか。

○機構 申請資料の「開発の経緯」の1.5の3ページに記載しておりますが、日本での子宮頸癌の発症率、罹患率は10万人当たり8例です。我々も真のエンドポイントによるデータが何とか欲しいということで、申請者にも、追加の情報が何とか得られないか、せめて治験に参加した人たちの実際の発症の防止がどれぐらいできるかを検討できないか打診いたしました。が、この年齢層の人たちは就職あるいは進学、結婚等でフォローするのが難しく、他の分野の治験等でも、同様のことを聞いており、1社の国内でのデータの確認できる範囲を少し超えるだろうと考えております。

発現が10万例中8例の症例について網を張って情報を取るというのは、申請者の責任で実施するというよりも、日本国内でのがん対策といいますか、がんの調査などの対策の中でやらないとカバーし切れない部分もあるのではないかと考えております。

海外でも臨床試験が、万の単位の症例数で行われております。その継続的な情報収集の

範囲では、中間段階ではありますががんの発症は抑えられているという情報を得ておりません。確定的なデータが報告されるのはもう少し先になると考えられますので、現時点で我々が入手可能な情報、1品目の承認により申請企業に対して求められる対応、それから、我々の審査とその後の対応としてできる範囲には限界があると感じるところです。

○溝口委員 私も医薬品第二部会の委員ですので、そこでも議論をさせていただきました。このワクチンは、欧米先進国ではもう認められているのに、日本では認められていないということで、日本女医会などもその点を問題にいたしました。優先審査になったことに関しましては、いろいろな要望があったからされたのだと思います。

HPVに関しましては、DNAのタイプがもう100以上あります。その中で、この16型と18型が子宮頸癌に関連するということが分かってきたのですが、そこら辺にいるウイルスですので、繰り返し感染を受けたり、持続すると子宮頸癌になりやすいということでしたら、10歳からやっても早すぎることはないと思うのです。10歳から始めなければいけないということではなくて、任意接種ですから10歳以上でしたら何歳からやってもいいのではないかと考えます。

有効かどうか、本当に発症を予防するかどうかというのは、長期観察が必要ですので大変難しいとは思いますが、抗体価が上がることは確かです。今後の問題として、追加免疫がいつ必要かですが、これは海外のデータを参考にできると思います。がんの検診に関しては、それなりの年齢になってからやるべきものだと思います。

これは任意接種ですので、私が心配しましたのは、こういうことでは希望する人はいないのではないかとということで、こういうものがあるということはどういう方法で広げていただけるかということも第二部会では質問させていただきました。今日伺いますと、接種を受ける人あるいはその親への説明の仕方とか、接種方法にはいろいろ問題があるかとは思いますが、仮承認という言い方があるかどうか分かりませんが、余り遅れないうちに今回、遅くとも次回には承認していただきたい。その後の接種方法その他は早急にまとめて、委員の方々に伝達して承認を得る必要があるかと思いますが、絶対廃案にはしていただきたくないと考えております。よろしく願いいたします。

○山口分科会長代理 インフォームドコンセントに、20年後に始まるような検診のことも書かれているのであれば、抗体価の持続が20年は高くなりそうだとは言われていますが、20年後にはどうなるか分からない現時点でのインフォームドコンセントであれば、当然追加免疫が必要である可能性があることを明確に書くべきではないかと思えます。最後に黒字で書かれているのは、これが有効であることは確認されているということ、また、20年後の検診を受けなさいと書いてあるのであれば、そのころには抗体価が下がっている可能性は十分あり得るので、そのことも最初に明確に書くべきであろうと思えます。

○溝口委員 御希望の方への案とか、いろいろ問題がありすぎるということをも私も認識しておりますので、この点の改善をお願いしたいと思えます。

○吉田委員 先ほどから何回も同じことを言っているようで恐縮ですが、御指摘のように、検診はこういうシステムの中でやって、こういうインフォームドコンセントをとって、こういうトライアルとしてやる、という細部まで決めなければだめだとなると、一企業にとって余りにも負担が大きくなりすぎると思えます。一般の医薬であれば、臨床現場との

ルートもあるので、市販後臨床試験もできますが、これは通常の医薬品とは違うので、がん対策といった通常のルートではないところ、例えば検診学会と組んで、こういうプロトコールが出来ました、それでやりましょう、というようなことになるんだろうと思います。そうした場合に、プロトコールの細部まで明らかにならないと承認しないととなると、私としては少々越権ではないかとさえ思います。

○望月分科会長 ワクチン自身の有効性、安全性については、現段階のサイエンスではある程度認めていこうということだと思います。そういう意味でワクチンを認めることはやぶさかではないのだけれど、申請者が出す説明文書は問題が多すぎるという点が随分指摘されたかと思います。それに対して、赤堀委員あるいは宗林委員、溝口委員から、その点だけを早急に処理することが可能かどうかという質問が出されたのですが、早急ではなくて、どのぐらいのタイムスケールでできるのかというのを教えていただいて、それを前提に審査をいたしたいと思います。

○審査管理課長 分科会長から御指摘いただきました説明等の文書につきましては、できるだけ早急に直したいと思っております。

先ほど会長からもお話がありましたが、基本的にこの承認の可否については有効性、安全性についてどうかということかと思っております。使用上の注意や添付文書等については、情報提供のところかどうかということかと思っております。情報提供に関しては、先生方からの御指摘はごもっともでございますので、改めてその部分について先生方にお送りして御確認をいただくということではいかがでしょうか。ここでは有効性、あるいは直接的な安全性が科学的には認められるということで御承認をいただいて、使い方についての情報提供に関してはもう少し丁寧に、という御指摘かと思っております。早急に直し、確認していただいた上で実際に投与、販売するという形でいかがかと思っております。また、がん対策の一環ということになりますと、薬事審議会の場ではなく、新たな場でこれをどう活かしていくのか、どういう形にするのかという点について御議論を別にいただければと思います。

○望月分科会長 早急というのは、次の分科会より前にということですね。

○審査管理課長 そうです。次回になりますと3か月後になりますので、一旦ここで御了解をいただけるのであれば、承認の御答申をいただく。情報提供の分についてはできるだけ早く直しますので、それを御確認いただいたうえで、実際には承認されてからでも、接種の準備ができるまでに数か月かかりますので、その間に齟齬のないようにするという形ではいかがかと思っております。

○望月分科会長 いかがでしょうか。そのような形でまとめていきたいと思うのですが。

○飯島委員 極論すれば、これの薬学上の有効性については問題がないということだと思います。結局、ワクチンをしたからといって安心しないで、きちんと通常のがん検診を受けてくださいということが周知徹底できればいいのですが、その文章が書けていないと思うのです。そんなことまで企業に求めるのは無理だと思うので、むしろ医療全体として、要するに、医師も含めてそれを対象者に周知徹底して覚えさせておくということが一番大事だと考えますので、そこを具体化していただければいいのではないかと私は考えます。

○望月分科会長 そういうことでもありますので、ワクチンとしての認可をするかどうかということで、ここで議決に入りたいと思うのですが、これについて、いかがでしょうか。

神山委員、よろしいでしょうか。

○神山委員 全会一致でなければいけないのですか。

○望月分科会長 全会一致だと私は理解しているのですが、それとも、1人の反対者がいたというようなことが今まであったのでしょうか。

○事務局 今までにはございません。

○望月分科会長 いろいろな意見があったということを加えることはできるかとは思いますが、議決の場合は、皆さんで一致してこれをお認めいただいたことにしたい。是非そうしたいのですが。そして、あくまでもこれはワクチンとしての安全性、有効性ということではいかがでしょうか。

○神山委員 最後までこだわって、迷惑をおかけして申し訳ないのですが、例えば「開発の経緯」の1.5-p.4に「本ワクチンは世界45か国以上において、26歳以上の女性に対する適応も取得している」と書いてあるのです。そして「欧州での適応は、15-25歳の女性を対象とした有効性の評価結果および10-25歳の女性を対象とした免疫原性の評価結果に基づいている」と書いてあるのですが、私はどうして10歳からにしなければならないのかというのが分からない。がん予防という観点からしても15歳。通常、小児というのは15歳までだと思うのですが、15歳以上の女性ということではいけないのか。10歳で子宮頸がんの予防ワクチンを打つというのは、何とも現実性がないような気がするものですから、有効性とか安全性の問題を離れて、15歳以上ではいけないのかという素朴な疑問があります。

○望月分科会長 ただ今の疑問に対しまして、事務局からお答えいただけますか。15歳からに変わることが可能かどうかということなのですが。

○飯島委員 要するに、感染前に打たないといけないわけです。15歳で適切なのか10歳でいいのかというのは、低年齢化が進んでおりますので、それはそういった専門家にお聞きになれる方がいいのではないかと思います。15歳では遅いという印象を持っていますが。

○望月分科会長 いずれにしましても、ワクチンとしての有効性、安全性の問題ではなく別の問題で、ここでの議論では先に進みようがないと思います。機構あるいは申請者からそれを含んだ説明をしていただいて、それをいただいて委員が承認をするという形にしたいと思います。ただ、ワクチンについてはここで承認していただいて、説明文書その他については後に出していただくという形でまとめさせていただいてよろしいですか。

○宗林委員 それで結構だと思うのですが、このワクチンを多くの国民にとって本当に有効に利用する仕方というものを、先ほど、感染者が1人減り、2人減れば社会全体で減るというお話がありましたが、有効に利用されるということについてはどこで検討されて、どういう形になっていくのでしょうか。国民全体に対してもそうですし、私ども承認をした側としては、これがどういうふうにご利用されることになったか教えていただけますか。

○審査管理課長 ここは医学・薬学的にこの物がどうかを御審議いただく場ですけれども、これががん対策あるいは健康対策、保健の関係からどうなるかという観点については、別のところがございますので、そういうところで、このワクチンが使えるようになった場合にどう取り扱うかということが検討されるものと思っております。例えば、子宮頸がん

の定期検診についてもそこで推奨されているわけですので、その中でこのワクチンを推奨するのか、しないのかということになるかと思えます。

○望月分科会長 一応、問題をここから提起していただくことはできるけれども、その答えをここで出すわけにはいかないということです。

○宗林委員 ここで答えを出すわけではないのですが、こういう形で利用されるようになるということをきちんと、国民に対しても、承認した側に対してもお知らせいただく時期というのが、いつごろになるのかお尋ねしたかったのです。

○審査管理課長 これが承認されれば、基本的には任意接種ですので、希望者に対して、こういう子宮頸癌ワクチンが承認されたけれども打ちたいという方に対して接種する、当面はそういうことになるかと思えます。それを日本全体におけるがん対策の一環でどうするかということについては別途、先ほど申し上げたようなその他のところで検討されることになると思えます。今回承認されたということについては、当然ながら、こういう形で承認されて、こういう限界もあるということについては担当の方に連絡するということになるかと思えます。

○望月分科会長 そういうことでありまして、現段階では申請書に関する問題点は多々御指摘を受けましたが、それについては責任を持って事務局及び機構から申請者に出していただいて、それを早急に。早急にというのは3か月も先ではなくて、ごく近く委員に出して回していただく。それを見て、書類に関する承認はいただきたいと思うのです。ワクチン自身については、ここで議決をさせていただきたいのですが、よろしいでしょうか。部会の報告を踏まえて、当分科会としましても本品目について製造販売承認を可、再審査期間は8年、原体、製剤ともに劇薬に該当し、生物由来製品に指定することが適当であると認める旨議決いたしたいと思えますが、よろしいでしょうか。

異議はないと認めさせていただきます。御異議なしでありますので、薬事・食品衛生審議会規程第3条第1項の規定に基づき、当分科会の議決をもって審議会の議決とし、厚生労働大臣に答申することといたします。答申書の文案その他の取扱いについては私に御一任いただいてよろしいでしょうか。ありがとうございます。それではそのようにさせていただきます。