

## 日本における HPV ワクチン有害反応の教訓：医療倫理的観点

著者：別府宏暉、水口真寿美、打出喜義、隈本邦彦、関口正人、八重ゆかり

### 要約

ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンは多数の重大な有害反応との関係が論じられている。その症状は多彩で長期間にわたって重層的に現れる。HPV ワクチンの有効性・安全性を巡る議論には以下のような欠陥が見落とされている。即ち、(i)自己免疫疾患の遺伝的基本が考慮されていないため、そのことを配慮していない議論はワクチンの安全性を保証することにならない、(ii) HPV には免疫回避の機序があるので、HPV ワクチンが有効に働くためには長期間にわたって異常に高い抗体価の維持が必要であることを無視している、(iii) HPV ワクチンの効果は限られている、等である。本稿ではまた、ワクチンの開発・宣伝・販売の過程で生じたさまざまな問題、および有害事象のモニタリングや疫学的検証に関して遭遇する落とし穴についても検討を行う。

### はじめに

本稿では、日本でヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン接種後に多発した有害反応について記し、これに対して厚生労働省がとったワクチン接種の積極勧奨中止措置<sup>1)</sup>、およびこの決定を巡って展開された国内外の論議を概観する。さらにまた、ワクチンの開発、販売とプロモーションの過程で起こるさまざまな問題や、有害事象のモニタリングと疫学的検証に際して遭遇する落とし穴、および保健政策や研究に対して巨大製薬産業が及ぼす影響について検討を行う。

### I. 日本における HPV ワクチン問題の概観

日本で HPV ワクチンが承認されたのは、欧米諸国に比べて比較的遅く、サーバリックスが 2009 年 10 月、ガーダシルが 2011 年 7 月であった。当初、ワクチンの接種率は低かったが、HPV ワクチン接種キャンペーンが始まり、2010 年 11 月から接種費用が公費負担とされてからは、ワクチン接種率が急激に高まり、これに続いて予想を超える有害事象報告数の増加がみられた。両ワクチンの特筆すべき点は、重篤な有害事象の発生数にある。表 1 に、2016 年 2 月末までにワクチンメーカーおよび医療機関から報告のあった重篤有害事象/有害反応例（ICH E2A ガイドラインによる定義<sup>2)</sup>による）の数を示す<sup>3)</sup>。使用経験の多いワクチンに比し新規導入ワクチンでは有害事象報告が多くなる可能性を考慮に入れたとしても、これらの数値は、他のワクチンよりも格段に多い（図 1）<sup>4,5)</sup>。これらのデータが自発報告によるものであることを考えると、現実の発生頻度はこれよりもはるかに多い可能性がある<sup>6,7)</sup>。

表 1：日本における HPV ワクチン関連の重篤な有害事象・有害反応報告<sup>3)</sup>

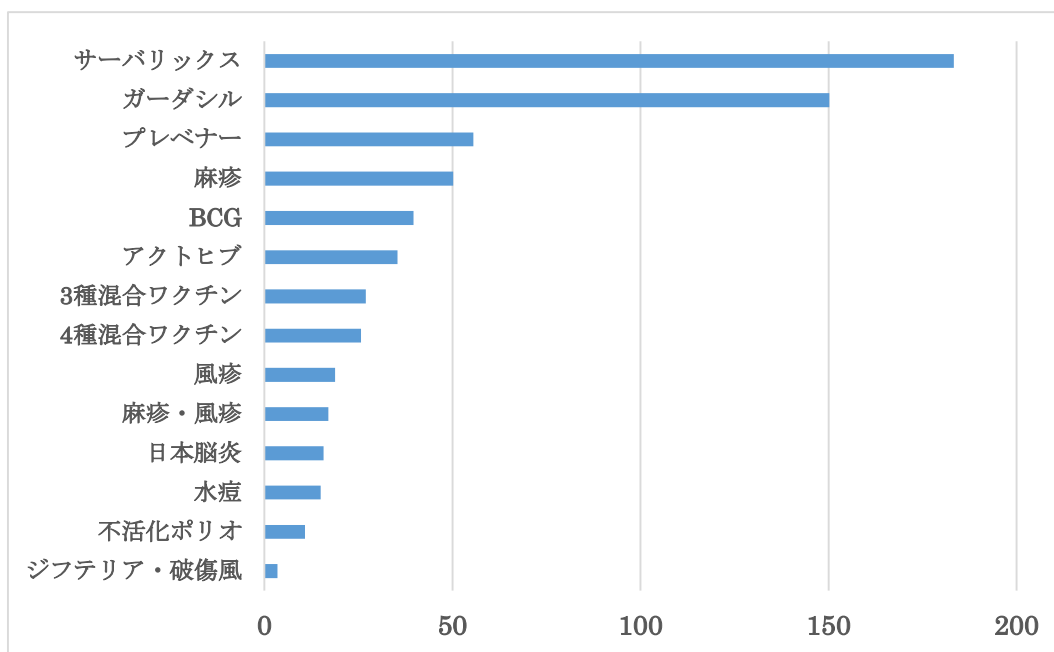
	接種回数*	接種者数*	重篤な有害事象・有害反応の報告数	
			製造販売業者から	医療機関から
サーバリックス	6,998,266	2,590,000	835	448
ガーダシル	1,924,121	800,000	124	165

サーバリックス (2009年12月～2016年2月) / ガーダシル (2011年8月～2016年2月)

\*接種回数と接種者数はいずれも出荷数からの推定

図 1：日本における HPV ワクチンと他のワクチンの重篤有害事象の比較<sup>4,5)</sup>

2013-2016年の間に日本国内で報告のあった予防接種後有害事象登録データをもとに作成したグラフである (件/100万接種)



3種混合：ジフテリア・百日咳・破傷風

4種混合：ジフテリア・百日咳・破傷風・不活化ポリオ

HPV ワクチンによる有害反応の他の特徴は、多彩な症状と、これらの症状が長期間にわたって重層的に出現することである。この有害反応の中には、多系統にわたる複合的な症状が含まれており、たとえば痙攣、意識障害、全身の疼痛(頭痛・筋肉痛・関節痛・背部痛・その他の疼痛)、運動機能障害(麻痺・筋力低下・極度の疲労・不随意運動)、しびれや知覚障害、めまい・低血圧・頻脈発作・嘔気・嘔吐・下痢などの自律神経症状、呼吸困難・喘息などの呼吸機能障害、内分泌障害(月経異常・月経過多)、光過敏・音過敏、不安・焦燥

感・幻覚・過食などの精神症状、記憶障害・見当識障害・集中力低下などの高次脳機能障害や認知機能障害、過眠・突発性の睡眠発作などの睡眠障害などがあり、これらの症状の結果、学習が阻害され、高度の疲労感や意欲低下を訴え、日常生活にも障害を来すようなケースもある<sup>8-11)</sup>。

日本における状況は他の国々でも同様で、重篤で複合する症状が全身的、かつ長期にわたって出現するという特徴も共通している<sup>12,13)</sup>。

HPV ワクチンがこれらの特徴的な有害反応を引き起こす理由は、今後検討されるべきであるが、最も説得力のある説明の1つは、これらのワクチンが長期間にわたって非常に高い抗体価を維持するように設計されていることである。感染に伴う炎症反応の継続は自己免疫疾患を引き起こし、自己免疫反応を悪化させることが知られているため<sup>14)</sup>、HPV ワクチンによる長期間の抗原刺激は、長期感染と同様なメカニズムを介して複雑な自己免疫反応を誘発しうる。

HPV ワクチン接種後に有害反応を経験した人々は、他に国内で同じような症状を体験した人との情報交換を図るため自発的に連絡組織を立ち上げた。有害反応の実態がマスメディアで報道されると、HPV ワクチンは大きな社会問題となった。HPV ワクチン接種を巡る否定的な報道に反応して、厚生労働省は「ワクチンと持続的な疼痛の間に因果関係が否定できないこと」を理由に、積極的な接種勧奨を中止した<sup>1)</sup>。その結果、ピーク時 80%もあったワクチンの接種率は急激に落ち込み、現在では 1%未満になっている<sup>15)</sup>。このような変化に反応し、HPV ワクチン推進派は巻き返しのキャンペーンを開始し、政府に対する活発なロビー活動がはじまった。

厚生労働省が設置した専門家による審議会（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）は、2014年1月20日の検討会で、HPV ワクチン接種後に多数発生している広範な疼痛や運動障害は、針を刺した疼痛の刺激や不安が惹起した心身の反応であり、ワクチンの成分そのものが原因ではないとの見解を発表した<sup>16)</sup>。しかし、ワクチン被害者たちを多数診療してきた医師・研究者たちの結論は、この審議会の見解とは大きく異なり、特徴ある症状や経過に着目し、これを心身の反応と解釈することは困難であるとした<sup>9-11)</sup>。

したがって、日本では HPV ワクチンの安全性が確実とは到底言えない状況であり、一般市民が強い不信感を抱くのは当然である。こうした状況が他の国々の世論にもマイナスの影響を及ぼす可能性を懸念した製薬会社は、WHO 等の公的機関や私的機関を通じ巻き返しを図った。WHO の審議会の一つであるワクチン安全性委員会(GACVS)は「本ワクチン接種の勧奨を変更しなければならないような、いかなる安全性問題も見当たらない」と述べ、日本の厚生労働省が積極的接種勧奨の中止を決定したことを批判した<sup>17)</sup>。

こうした障碍にもかかわらず、被害者たちは 2016 年 7 月には国と HPV ワクチン製造 2 社を被告として、東京、名古屋、大阪、福岡の各地裁に損害賠償を求める薬害集団訴訟を一斉に提起した。さらには、その後 12 月にも第 2 回目の一斉提訴が行われ、現在、全国の

原告数は合計 119 名に達している<sup>18)</sup>。

ここまで HPV ワクチンの有害反応と日本の厚生労働省がとった措置、およびこれに始まる国内外の論争を概観してきたが、次節では WHO および他の機関が推進を図っているこのワクチンの安全性・有効性について検討し、ワクチンを支持する議論にどのような欠陥があるかを特定してみたい。

## II. HPV ワクチンの問題点：GACVS 声明への反論<sup>19)</sup>

### a. 安全性問題

#### 厚生労働省による検討

GACVS 声明は、日本について、「国の専門家委員会が臨床データを検討した結果、症状はワクチンに関連していないという結論に達した」と指摘しているが<sup>17)</sup>、この専門家委員会の検討には非常に問題がある<sup>16)</sup>。

最も重大な問題は、この委員会の中に HPV ワクチン接種後症状を呈する患者を実際に診察した者がほとんどいないという点である。委員会の検討は、もっぱら疼痛と運動障害だけに絞って行われており、HPV ワクチン接種後に観察される、その他多くの多彩な症状は無視している。その上、接種後 1 カ月以上あとに現れた有害事象は、ワクチン後の有害反応の大部分は接種後 1 カ月以内であるという理由で、検討の対象から外してしまった。しかしその後の研究では、ワクチン接種後かなり経ってから症状を現すケースが一般的であることが明らかにされている<sup>9-11)</sup>。

心身の反応が原因であるとしたその判断方法にも問題がある<sup>16)</sup>。審議会は、HPV ワクチン接種後の症状をきたす病態生理に関して、①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応、④心身の反応の 4 仮説を挙げ、①～③について審議회가定めた基準に該当しないケースは、HPV ワクチン接種との因果関係なしと見なした。しかし、心身反応の定義は曖昧であり、その診断はもっぱら医師の主観的判断によってなされるため、多くのケースが心身反応と診断されている。

この審議会の結論は、いまでも社会全般の支持を得るに至っていない。HPV ワクチン接種後症状の患者を実際に診察した医師・研究者らは、症例報告と実験結果をもとに、これらすべての症状を心身反応で説明することは困難であると指摘している<sup>8-11, 20-22)</sup>。子宮頸がんワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS)、すなわち西岡が提唱する新しい疾患概念<sup>22)</sup>に関して調査研究を行うにあたって、横田らはワクチン接種前から精神・身体の異常を示している者を、予め調査対象から除外している<sup>9)</sup>。HPV ワクチン接種後症状の主要な原因を審議회가言うような心身反応では説明できないという結論は、このような研究デザインからもさらに強く支持されたのである。

さらに、この審議会の委員 15 名のうち 11 名が HPV ワクチンの製造会社との間に利益相反関係を有しており、人々がより広範囲の専門家に関連データを再検討してほしいと要求するのは当然のことである<sup>23)</sup>。このように、日本においては、HPV ワクチンの安全性が確

認められたとは到底言えない状況にあり、国民が HPV ワクチンの安全性について感じている強い不安は正当なものである。日本以外の国々でも、Jefferson ら<sup>24)</sup>、Götzsche ら<sup>25)</sup>が欧州医薬品庁 (EMA) の HPV ワクチンに関する規制に対して、その内容や質に懸念を表明している。

#### **GACVS 声明が主張する安全性の根拠についての批判**

GACVS 声明は、HPV ワクチンの安全性について、「本ワクチン接種の勧奨を変更しなければならぬような、いかなる安全性問題も見当たらない」と述べ、HPV ワクチン接種の積極的勧奨を中止している日本の対応を批判している<sup>17)</sup>。しかしながら、GACVS がワクチンの安全性の根拠として挙げている研究論文<sup>26-31)</sup>には、次に述べるような根本的疑問がある。

##### *(i) 自己免疫疾患の遺伝学的基礎*

ワクチン接種後の有害反応に関する病態生理学的機序の中で、自己免疫の関与は最も有力な仮説の一つである。自己免疫疾患に関しては、様々な機序が示唆されており、異種抗原が自己抗原と構造的類似性を共有するという分子模倣仮説<sup>32)</sup>、中枢性および末梢性免疫寛容の主要機序破綻説<sup>33)</sup>、ヒト内在性レトロウイルス (HERVs) 遺伝子による機能蛋白の産生や、固有蛋白に対する抗体産生が自己免疫疾患を引き起こすという説<sup>34)</sup>など、さまざまな説がある。

その病因はまだ十分に解明されていないが、ほとんどの自己免疫疾患は複雑な多遺伝子形質であり、罹患個体が継承した疾患感受性に関与する複数の遺伝的多型と環境要因が、協調的に作用して疾患を発症させる。ある特定の自己免疫疾患患者では一般健常集団と比べてある型の HLA 対立遺伝子 (アレル) が高頻度で検出されることはよく知られている事実である<sup>35)</sup>。

現在、HPV ワクチンの安全性を示す一番の根拠とされていることは、ワクチン非接種者や一般住民と比べて、HPV ワクチン接種者における自己免疫疾患罹患率に統計的有意差がないということである。しかし、一般集団の中で遺伝学的に疾患感受性の高い人が占める割合は非常に少数で限られているから、単純に一般集団の中での自己免疫疾患の罹患率を比較してみても統計的有意差が得られない公算が大きい。従って、この点を考慮していない議論は HPV ワクチンの安全性を示す根拠とすることはできない。多くの自己免疫疾患のベースライン発症率が非常に低いことを考慮するならば、ワクチン接種と自己免疫疾患との関連を科学的に検証するうえで重要な点は、慎重で大規模な市販後調査の実施はもちろんのこと、多数症例での統計学的解析とともに、個々の患者における免疫学的特性等も踏まえつつ個別症状の詳細な分析を行うことである<sup>36)</sup>。

##### *(ii) コーディングと重要な情報の欠落*

医薬品規制庁や製薬産業においては、患者カルテにあるすべての有害事象はコンピュータ処理のためにコード化される結果、生データの中に含まれる詳細な情報が失われてしまう。これは臨床的に重要な事柄や薬の危険性の度合いを隠すことになる<sup>37,38)</sup>。このような作業は HPV ワクチン後症状を総合的にとらえる代わりに、これをばらばらに切り離し、既存疾患概念の枠組みの中で遡及的に分析する結果、一種の循環論法的な理由づけに終わってしまうのである。

### (iii) パラダイム・シフト

HPV にはさまざまな免疫回避の仕組みが備わっており、感染に対する免疫システムの寛容度を増し、生体の微小環境を変えて感染に対する脆弱性をさらに促し、子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)の進展を容易にする。このような免疫回避機序に対抗するため、HPV ワクチンは非常に高い抗体価を 10 年以上にわたって維持するように設計されている<sup>39,40)</sup>。これは HPV ワクチンが従来の「ワクチン」とは全く異質のものであることを示しており、「パラダイム・シフト」と呼んでも過言ではない。このような HPV ワクチンの特殊性を考慮するなら、安全性のチェックも入念に行うことが必須なのである。

### b. 有効性について

GACVS 声明は、「HPV ワクチンが HPV 関連の臨床的帰結に及ぼす効果に関しては、前がん病変への効果も含めて、すでに十分に確立している」と述べるが、実際には HPV ワクチンの有効性は、以下に述べるとおりきわめて限定されたものである。

まず、HPV ワクチンの効果について証明されているのは前がん病変 (CIN) を予防する効果のみで、子宮頸がんそのものの予防効果は確認されていない。現在日本で承認されているサーバリックス及びガーダシルの前がん病変への効果は HPV16 型及び 18 型のみで、日本の子宮頸がん患者におけるその割合は、私たちが最も信頼できると考える研究では 50%にとどまる<sup>41)</sup>。

また、たとえハイリスク HPV に感染しても、がんの原因となり得る持続感染に至るのは 10%以下であり、前がん病変 (CIN) に至ったとしてもその大多数はがんに至る前に消失するのである<sup>42,43)</sup>。したがって、ハイリスク HPV 感染者のうち (浸潤) がんの発症に至るのは 0.15%にとどまる<sup>44,45)</sup>。また、がんを発症しても定期的な検診を受けていれば、早期に発見して適切な治療 (手術・放射線・薬物治療) を行うことで相当数の患者は救命可能である。これらの事実から考えると、さまざまな問題を抱えた現行の HPV ワクチン接種を 10 代の少女たちに強いるよりは、検診と早期発見の重要性に力点をおいた教育啓発活動を促進し、誰でも容易に子宮がん検診を受けられるような環境整備を図ることのほうが子宮頸がん予防には遙かに効果的である。

HPV ワクチン接種を推進する人々はこれらのワクチンが子宮頸がん予防に 98-100%有効だと言うが、実際には、HPV ワクチンで期待しうる絶対リスク減少 (ARR) を既存のデー

タ<sup>46</sup>)をもとに計算すると、たかだか0.1~0.7%に過ぎない。しかも、それは前がん病変をきたすリスクを低下させただけで、子宮頸がんのリスクについては不明のままである。

子宮頸がんのスクリーニングを推進することは子宮頸がん予防のもう一つの重要な方策である。日本における子宮頸がん検診率が西欧諸国に比べて低いことは長らく注目されてきた。とりわけ日本では、妊娠経験のない若い女性にとっては、婦人科での診察を受けること自体に抵抗感がある。女性医師による診察、検体の自己採取を認めること等で検診を受けやすくすれば、それは間違いなく受診率向上につながるはずである。事実、イギリスでは子宮頸がん検診を推進することで、浸潤性子宮頸がんの年齢調整罹患率を著明に低下させている<sup>47)</sup>。

### III. 構造的欠陥：倫理的視点

前段では、HPV ワクチンの安全性・有効性に関する問題を検討したが、これに続いて生じる当然の疑問は、なぜそのような疑わしいワクチンが広く使われることになったのだろうかということである。その答えは、少なくとも日本においては、以下に示すような要因が複合して出来上がった構造的欠陥によると言える。すなわち(i) 製薬産業による激しいプロモーション、(ii) 巨大な経済力による貿易交渉、(iii) 科学技術を過信し、患者の訴えに耳を傾ける謙虚さを忘れてしまった今日の医学、に起因する。

#### (i). 予防接種法とワクチン製造会社による HPV ワクチンのプロモーション

日本では、1948年に予防接種法が制定されて以来、ワクチン被害と関連して数多くの裁判が行われた結果、被害者の救済制度が確立され、関連する法律や制度の改革が行なわれてきた。現在、ワクチンは表2に示すような3つのカテゴリーに分類されている<sup>48)</sup>。

予防接種法の定義にしたがえば、HPV ワクチンのような個人防衛的ワクチンは、接種するかどうかを個人が決める任意接種ワクチンに分類されるべきものである。しかしながら、ロビー活動によって HPV ワクチンは接種を公費負担とすることが認められ、定期接種A群に含められ、地方自治体が接種を勧奨することになり、人々は HPV ワクチンを打つことが義務づけられていると感じるようになったのである。

最も強力なロビー組織の一つである「子宮頸がん征圧をめざす専門家会議」<sup>49)</sup>が設立されたのは2008年11月であり、まさに HPV ワクチンの承認審査中のことである。この会議には多数の学会の理事たちが名を連ね、立法や行政、および世論形成等に大きな影響を与えた。

表 2. 日本における予防接種とその法的分類

カテゴリー	個人の責任	ワクチン
定期接種 A 類	本人や保護者に 予防接種を受け る努力義務があ る	Hib (ヒブ) ワクチン, 小児用肺炎球菌ワ クチン, BCG, ジフテリア, 百日咳, 破傷風, ポ リオ, 麻疹, 風疹, 水痘, HPV(ヒトパピロー マウイルス), B 型肝炎, 日本脳炎
定期接種 B 類	社会的には特別 の義務なし	インフルエンザ(高齢者に対して), 肺炎球菌
任意接種	個人の自由裁量	肺炎球菌(成人に対して), ロタウィルス 等

薬害オンブズパーソン会議の調査<sup>50)</sup>では、日本製薬工業協会の「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」<sup>51)</sup>を用いて調べたところ、「子宮頸がん征圧をめざす専門家会議」は 7,350 万円 (2012 年に 3,500 万、2013 年には 3,850 万円) の寄付をワクチンメーカーから受け取っていた。その上、同会議の事務局員はサーバリックス販売開始の 8 カ月前まで GSK 社の元ワクチンマーケティング部長だった人物である。これらの事実を総合すると、「子宮頸がん征圧をめざす専門家会議」は利他的な活動を装った偽装プロモーション活動<sup>52)</sup>であったことが強く示唆されるのである。

### (ii). 国外からの圧力

日本はまた、米国との貿易交渉でも HPV ワクチンに関する圧力を受けていた。日本の重要な貿易国である米国が長年にわたって要求してきたことの一つが、このワクチンの導入と接種推進だったのである<sup>53,54)</sup>。米国の軍産複合体の一翼を担う民間のシンクタンク「戦略国際問題研究所 (Center for Strategic and International Studies : CSIS)」は、2014 年 5 月と 2015 年 5 月の 2 回にわたって報告書を出し、日本政府の優柔不断を批判しているが、これは米国産業界の苛立ちを反映するものに他ならない<sup>55,56)</sup>。

### (iii). 自らの役割を忘れてしまっている医療専門家たち

HPV ワクチン問題の背景には医学界に内在する基本的な欠陥がある。2004 年シェルドン・クリムスキーはその著書「産学連携と科学の墮落」<sup>57)</sup>の中で、大学の科学と生物医学研究における商業主義の影響の増大を指摘し、「科学と商業の混合は、研究の倫理規範を浸食し市民の科学研究の結果に対する信頼を損ない続けている」と記している。その本が出版されてから 13 年が経過したが、この間に彼の警告は米国だけでなく、世界中いたるところで現実のものとなった。公衆衛生学や薬剤疫学は、本来個々の患者や公衆の健康を守るための科学であったはずなのだが、現実には理想とほど遠いものになっている。



今日では、科学は製薬産業の利益を守るために誤用され、薬と有害反応との因果関係を否定するために使われている。多くの研究者や専門家たちは、不都合な真実を考慮から除外しようとしている。「疾病の分類学は最新の科学が把握した自然を表現しているとはいえ、理論的構成物に過ぎない。患者の症状がそれに当てはめられないときに、放棄すべきは理論のほうであって、患者が実際に体験していることの説明を放棄してはならない」<sup>58,59)</sup>のである。医師はもっと謙虚で誠実でなければならない。今日ある診断学や治療学は、患者の声に耳を傾け、注意深く診察を行うことから造り上げられたものである。きちんとした診察も行わないまま、患者の訴えを心因反応だとか、若い女性にありがちな一般的な現象であると退けるのは無責任なことである。

#### IV. 問題解決のための考察

第 III 節で述べたように、日本への HPV ワクチン導入は公衆衛生上の必要性よりももっぱら商業的利益を重視して促進された。このような状況は何も日本特有のものではなく、他の国々でも観察されたことだった。例えばオーストラリアでは、医薬品評価審議会 (PBAC) がガーダシルについてかなり疑念を抱いていたにもかかわらず、国の予防接種計画にガーダシルを加えないという審議会決定は、既得権者のロビー活動や政治的介入によって、急遽覆されてしまった<sup>60)</sup>。また、米国でも、メルク社が情報提供・立法者へのロビー活動・法案作成・女性立法者や医師会の動員・消費者への販売キャンペーン・ワクチンへのアクセス・ギャップを埋める活動などを通じて、入学時のワクチン接種を義務づける法律制定の推進を図った。議員たちが立法に際して頼りとしたのはもっぱらメルク社からの科学情報であった<sup>61)</sup>。ワクチンの有効性・安全性を保証する責任は製薬会社にあり、政府はこれらの義務を監視・指導することが期待されている。政府の方針が商業的利益によって動かされている今日の状況は、医学倫理的視点からも是正しなければならない。

現在、日本は HPV ワクチン接種の積極勧奨を一時中止している数少ない国の一つであり、他の国の規制当局は自らの政策を変えようとはしていない。ワクチン被害者のさまざまなグループが他の国々で広範な活動を展開しているが、規制当局は未だにこれらのワクチンと健康被害との因果関係を認めてはいない。

日本政府が HPV ワクチン接種の積極勧奨中止を決めたことは、他の国々の規制当局や患者らにこのワクチンの評価見直しを促す上で多少とも寄与したと思われる。日本で HPV ワクチンの積極勧奨中止が奏効した背景には、戦後経済成長期に起こった環境汚染や薬害（水俣病、サリドマイド、スモン、硬膜移植後ヤコブ病、薬害エイズなど）の歴史が関係しているのかもしれない。これらの被害に引き続いて始まった集団訴訟の中で、原告団の人々は被害の補償を求めただけでなく、同じ過ちを繰り返さないための制度改正や法改正を追求した<sup>62)</sup>。

こうした歴史的背景があったからこそ、マスメディアも規制当局も新しいワクチンによる副反応に関する被害者の訴えを簡単には無視できない状況が作り出されたのであり、私

たちがこの問題を解決する糸口もこんなところに見つけられるのかもしれない。医薬品承認のすべての段階、新薬開発から市販後調査にいたるすべてに関して透明性を高める必要がある。同時に、利益相反の管理を強化し、保健医療政策の立案に市民が直接参画し、発言できるシステムを作り上げる必要がある<sup>63-65)</sup>。

## 利益相反

本論文の著者はすべて薬害オンブズパーソン会議のメンバーである。また、水口真寿美と関口正人は HPV ワクチン訴訟の原告側弁護士である。

## References

1. 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）（閲覧日：2017年3月25日）  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000091963.html>
2. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite guideline Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A [cited 2017 Mar 25]. Available from: <https://www.imim.es/media/upload/arxiu/MEDIA436.pdf>
3. 第19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28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 資料16&17、2016年5月23日（閲覧日：2017年3月25日）  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000125164.html>
4. 第18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28年度第1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 資料、2016年4月12日（閲覧日：2017年3月25日）  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000121045.html>
5. 第19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28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 資料、2016年5月23日（閲覧日：2017年3月25日）  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000125164.html>
6. Lawrence G, Gold MS, Hill R, Deeks S, Glasswell A, McIntyre PB. Annual report: Surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2007. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2008 Dec;32(4):371-87.
7. National Vaccine Information Center. An Analysis by the National Vaccine Information Center of Gardasil & Menactra Adverse Event Reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS), February 2009 [cited 2017 Mar 25]. Available from:

- <http://www.cbsnews.com/htdocs/NVICGardasilvsMenactraVAERSReportFeb2009.pdf>
8. Kinoshita T, Abe RT, Hineno A, Tsunekawa K, Nakane S, Ikeda S. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. *Intern Med.* 2014;53(19):2185–200.
  9. 横田俊平他. 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 2015.;No.4758:46-53、2015年7月4日
  10. Hirai T, Kuroiwa Y, Hayashi T, Uchiyama M, Nakamura I, Yokota S, Nakajima T, Nishioka K, Iguchi Y. Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system: Neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis. *The Autonomic Nervous System.* 2016;53:49–64.
  11. 池田修一. 子宮頸がんワクチンの副反応と神経障害. *BRAIN and NERVE—神経研究の進歩.* 2015; 67(7):835-43.
  12. Tomljenovic L, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds? *Ann Med.* 2013 Mar;45(2):182–93. doi: 10.3109/07853890.2011.645353.
  13. Brinth L, Theibel AC, Pors K, Mehlsen J. Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. *Dan Med J.* 2015;62(4):A5064.
  14. Sfriso P, Ghirardello A, Botsios C, Tonon M, Zen M, Bassi N, Bassetto F, Doria A. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. *J Leukoc Biol.* 2010 Mar;87(3):385–95. doi: 10.1189/jlb.0709517. Epub 2009 Dec 16.
  15. 定期の予防接種実施者数 平成6年法律改正後（実施率の推移）（閲覧日：2017年3月25日）<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>
  16. 2014年1月20日 平成25年度第7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8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 議事録（閲覧日：2017年3月25日）  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000091998.html>
  17. Global advisory committee on vaccine safety: statement on safety of HPV-vaccines, December 17, 2015 [cited 2017 Mar 25]. Available from:  
[http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/GACVS\\_HPVS\\_statement\\_17Dec2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPVS_statement_17Dec2015.pdf?ua=1)
  18. HPV ワクチン薬害訴訟全国弁護団（閲覧日：2017年3月25日）  
<https://www.HPV-yakugai.net/>
  19. 薬害オンブズパーソン会議「WHO ワクチン安全性諮問委員会（GACVS）の HPV ワクチンに関する声明（2015年12月17日付）に対する反論」を送付（閲覧日：2017年3月25日）  
<http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=930>
  20. 高畑克徳、高嶋 博「自己免疫性脳症を見きわめるための新しい神経診察の提案——

- 身体表現性障害との鑑別——」、『自律神経』第33巻 第1号 Vol. 33(2016) No. 1).
21. Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y, Usui C, Yokota S, Nakamura I, Nishioka K, Nakajima T. Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin. *Sci Rep*. 2016 Nov 11;6:36943. doi: 10.1038/srep36943.
  22. Nishioka K, Yokota S, Matsumoto Y. Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human papillomavirus vaccination associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS). *Int J Rheum Dis* 2014;17(suppl 2): 6–29.
  23. 「厚生労働省の審議会の利益相反管理ルールの見直しを求める要望書 –HPV ワクチンに関する審議会委員の利益相反を踏まえて–」を提出 (閲覧日:2017年3月25日) <http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=863>
  24. Jefferson T, Jørgensen L. 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 J Med Ethics* 2017;2(1):30–37.
  25. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, Jefferson T, Auken M, Brinth L. Complaint to the European ombudsman over maladministration at the European Medicines Agency (EMA) in relation to the safety of the HPV vaccines, October 10, 2016, [cited 2017 Mar 25]. Available from: <http://nordic.cochrane.org/sites/nordic.cochrane.org/files/public/uploads/ResearchHighlights/Complaint-to-ombudsman-over-EMA.pdf>
  26. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes: etude pharmacoépidémiologique [French]. [cited 2017 May 10]. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ea5e12b9c18ae41c2b8163ae5d7cb6f3.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ea5e12b9c18ae41c2b8163ae5d7cb6f3.pdf)
  27. Rasmussen TA, Jørgensen MR, Bjerrum S, Jensen-Fangel S, Støvring H, Østergaard L, Sjøgaard OS. Use of population based background rates of disease to assess vaccine safety in childhood and mass immunisation in Denmark: nationwide population based cohort study. *BMJ*. 2012 Sep 17;345:e5823. doi: 10.1136/bmj.e5823.
  28. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013 Oct 9;347:f5906. doi: 10.1136/bmj.f5906.
  29. Callréus T, Svanström H, Nielsen NM, Poulsen S, Valentiner-Branth P, Hviid A. Human papillomavirus immunisation of adolescent girls and anticipated reporting of immune-mediated adverse events. *Vaccine*. 2009 May 14;27(22):2954–8. doi:

- 10.1016/j.vaccine.2009.02.106. Epub 2009 Mar 13.
- 30 . Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, Dubin G. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: A pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin*. 2009;5(5):332–40.
  - 31 . Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, Ackerson B, Cheetham TC, Hansen J, Deosaransingh K, Emery M, Liaw K-L, Jacobsen SJ. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012;271(2):193–203. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02467.x. Epub 2011 Nov 15.
  - 32 . Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular Mimicry as a Mechanism of Autoimmune Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(1):102–11.
  - 33 . Marson A, Housley WJ, Hafler DA. Genetic basis of autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2234–41.
  - 34 . Volkman HE, Stetson DB. The enemy within: endogenous retroelements and autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2014;15(5):415–22.
  - 35 . Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Immunologic tolerance and autoimmunity. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). *Cellular and Molecular Immunology*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015, pp.315–337.
  - 36 . Castiblanco J, Anaya JM. Genetics and vaccines in the era of personalized medicine. *Curr Genomics*. 2015 Feb;16(1):47–59. doi: 10.2174/1389202916666141223220551.
  - 37 . Healy D. Doctoring the data. In: *Pharmageddon*. Berkeley and Los Angeles: Univ. of California Press; 2012, pp.96–128.
  - 38 . アンドルー・ヘルクスハイマー (2014) 「患者不在の医薬品監視」『TIP 正しい治療と薬の情報』29 巻 5 号 75-79 ページ 医薬品・治療研究会
  - 39 . Einstein MH, Takacs P, Chatterjee A, Sperling RS, Chakhtoura N, Blatter MM, Lalezari J, David MP, Lin L, Struyf F, Dubin G; HPV-010 Study Group. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: end-of-study analysis of a Phase III randomized trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(12):3435–45. doi: 10.4161/hv.36121.
  - 40 . Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borja PC, Sanchez N, Zahaf T, Catteau G, Geeraerts B, Descamps D. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(8):2147–62. doi: 10.4161/hv.29532.
  - 41 . Asato T, Maehama T, Nagai Y, Kanazawa K, Uezato H, Kariya K. 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 May 15;189(10):1829–32. Epub 2004 Apr 26.

42. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998 Feb 12;338(7):423–8.
43. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, Yates M, Rollason TP, Young LS. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2001;357(9271):1831–6.
44. 川名敬・八杉利治「ヒトパピローマウイルスと腫瘍性病変」『化学療法の領域』2006年10月号
45. Department of vaccines and other biologicals. The current status of development of prophylactic vaccines against human papillomavirus infection. Report of a technical meeting, Geneva, February 16–18, 1999.
46. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009;374(9686):301–14. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61248-4. Epub 2009 Jul 6.
47. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*. 1999;318(7188):904–8.
48. 予防接種法（閲覧日：2017年3月25日）  
[http://www.whoirei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t\\_docframe2.cgi?MODE=hourei&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%97%5c%96%68%90%da%8e%ed%96%40&EFSNO=508&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=24](http://www.whoirei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=hourei&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%97%5c%96%68%90%da%8e%ed%96%40&EFSNO=508&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=24)
49. 子宮頸がん征圧をめざす専門家会議（閲覧日：2017年3月25日）：  
<http://www.cczeropro.jp/>
50. HPV ワクチンメーカーによるコード違反被疑事案に関する苦情申立て（閲覧日：2017年3月25日）  
<http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=890>
51. 企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン（閲覧日：2017年3月25日）  
[http://www.jpma.or.jp/tomeisei/aboutguide/pdf/150402\\_01.pdf](http://www.jpma.or.jp/tomeisei/aboutguide/pdf/150402_01.pdf)
52. HPV ワクチンメーカーによるコード違反被疑事案に関する苦情申立て（閲覧日：2017年3月25日）  
<http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=890>
53. Annual Reform Recommendations from the Government of the United States to the

Government of Japan under the U.S.-Japan Regulatory Reform and Competition Policy Initiative October 15, 2008[cited 2017 Mar 25]. Available from:

<https://ustr.gov/sites/default/files/2008-2009-Regulatory-Reform-Recommendations.pdf>

54. 日米経済調和对話協議記録（閲覧日：2017年3月25日）  
[http://www.mofa.go.jp/mofaj/press/release/24/1/pdfs/0127\\_01\\_4.pdf](http://www.mofa.go.jp/mofaj/press/release/24/1/pdfs/0127_01_4.pdf)
55. Wilson R, Paterson P, Larson HJ. 「日本における HPV ワクチン接種状況——問題と選択肢」、2014年5月、A Report of the CSIS Global Health Policy Center（閲覧日：2017年3月25日）  
[https://csis-prod.s3.amazonaws.com/s3fs-public/legacy\\_files/files/publication/140605\\_Wilson HPVVaccination Japanese Web.pdf](https://csis-prod.s3.amazonaws.com/s3fs-public/legacy_files/files/publication/140605_Wilson HPVVaccination Japanese Web.pdf)
56. Wilson R, Paterson P, Chiu J, Schulz W, Larson H. 「日本における HPV ワクチン接種状況——継続する議論と世界的な影響」、2015年4月、CSIS グローバル・ヘルス・ポリシー・センター報告書（閲覧日：2017年3月25日）  
[https://csis-prod.s3.amazonaws.com/s3fs-public/legacy\\_files/files/publication/150622\\_Wilson HPVJapan Japanese Web.pdf](https://csis-prod.s3.amazonaws.com/s3fs-public/legacy_files/files/publication/150622_Wilson HPVJapan Japanese Web.pdf)
57. クリムスキー, S (2003) 『産学連携と科学の墮落』（宮田由紀夫訳）海鳴社、4-5 ページ
58. Heath I. Following the story: continuity of care in general practice. In: Greenhalgh T, Hurwitz B (eds). *Narrative based medicine*. London: BMJ Books; 1998, pp.86.
59. Rudebeck CE. Humanism in medicine. Benevolence or realism? *Scand J Prim Health Care*. 1992 Sep;10(3):161–2.
60. Hart E. The history of questionable fast-tracked global HPV vaccination[cited 2017 Mar 25]. Available from:  
<https://elizabethhart.files.wordpress.com/2013/02/the-history-of-questionable-fast-tracked-global-HPV-vaccination.pdf>
61. Mello MM, Abiola S, Colgrove J. Pharmaceutical companies' role in state vaccination policymaking: the case of human papillomavirus vaccination. *Am J Public Health*. 2012 May;102(5):893–8. doi: 10.2105/AJPH.2011.300576. Epub 2012 Mar 15.
62. 鈴木利廣・水口真寿美・関口正人（2015）『医薬品の安全性と法——薬事法学のすすめ』エイデル研究所、348 ページ
63. Chalmers I. What do I want from health research and researchers when I am a patient? *BMJ*. 1995;310(6990):1315–18.
64. Doshi P, Dickersin K, Healy D, Vedula SS, Jefferson T. Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. *BMJ*. 2013 Jun 13;346:f2865. doi: 10.1136/bmj.f2865.
65. 別府宏暎（2010）「臨床試験への患者参画はなぜ必要か」『TIP 正しい治療と薬の情報』

25 卷 4 号 45-49 ページ 医薬品・治療研究会