

TIP

The
Informed
Prescriber

医薬品・治療研究会

正しい治療と薬の情報

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives

Aug.2013
Vol.28 No.4



ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン政策とエビデンスに基づく医療—両者は相容れないのか？

* Lucija Tomljenovic^{*1}, Christopher A. Shaw^{*1,2}

** Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: Are they at odds? *Ann Med* 2011; 45(2):182-93.

Key Messages

- これまでに、子宮頸癌の予防に対する HPV ワクチンの有効性は実証されていない。また、ワクチン接種のリスクについては、いまだ十分な評価が行われていない。
- 予防接種は、長期的な健康上の効果からも正当化できず、採算も合わないよう見受けられる。また、たとえそれが子宮頸癌に効果ありと証明されたとしても、PAP スクリーニングによる実績以上に子宮頸癌の発症率を低減するというエビデンスは存在しない。
- 世界中から集められた HPV ワクチン接種に関連する重篤な有害反応としては、次のようなものがある：死亡、痙攣、感覚異常、麻痺、ギラン・バレー症候群 (GBS)、横断性脊髄炎、顔面神経麻痺、慢性疲労症候群、アナフィラキシー、自己免疫異常、深部静脈血栓症、肺塞栓症、子宮頸癌。
- HPV ワクチンによる利益はまだ不明であるにもかかわらず、その接種計画は全世界で展開されている結果、多くの女性の健康が長期的にリスクにさらされる可能性がある。
- 医師はエビデンスに基づく医療 (EBM) のアプローチを徹底し、ワクチンのリスクと効果に関する公正かつ客観的な評価を患者に提供すべきである。

すべての薬物には何らかの副作用のリスクが伴う。ワクチンは、一般に健常者に投与される特殊なカテゴリーの薬物なのだから、これを使用することによって得られる利益がはっきりしない場合は、許容される副作用のリスクは最小限のものでなければならない。さらに、医療倫理的には、ワクチン接種にあたって被接種者に対する完全なインフォームドコンセントが求められる。した

がって、そのワクチンに関して既知の、あるいは予測しうる効果およびリスクは、客観的に開示する必要がある。しかし、いま HPV ワクチン接種を奨励している状況をみていると、入手可能な最善の知識に基づいた情報開示がいつも行われているとは言い難い。たとえば、医学の指導的位置にある専門家たちが、HPV ワクチンは子宮頸癌の重要な予防手段であると主張する一方で、臨床試

験からは HPV ワクチンによって子宮頸癌が予防できるというエビデンスは得られていない。同様に、子宮頸癌は世界中の女性にとって2番目に多い癌であるという主張も、現存のデータをみても、実際は発展途上国だけに当てはまる事実であることが判る。欧米諸国では子宮頸癌は稀な疾患であり、子宮頸癌による死亡率は、HPV ワクチン接種による重篤な副作用（死亡を含む）発生率より何分の一も低いのである。今後の予防接種政策では、エビデンスに基づく医療 (EBM) とインフォームドコンセントに関する倫理指針を、徹底遵守していくべきである。

キーワード：サーバリックス、子宮頸癌、ガーダシル、HPV ワクチン、インフォームドコンセント、ワクチン接種による副作用

*1 Neural Dynamics Research Group, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of British Columbia, 828W. 10th Ave, Vancouver, BC, V5Z 1L8, Canada and

*2 Program in Experimental Medicine and graduate Program in Neuroscience, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

謝辞：本論文の翻訳と掲載を快くご許可頂いた Lucia Tomljenovic 博士に感謝いたします。

表 I: 子宮頸癌, HPV-16/18 罹患率, 子宮頸癌の予防戦略に関する 22 カ国の主要データ. データは世界保健機関 (WHO) の ICO (Institut Catala d' Oncologia) HPV/ 子宮頸癌情報センターから引用¹⁰⁵⁾

国名	罹患率 女性10万人当り (年齢標準化)	死亡率 女性10万人当り (年齢標準化)	全癌死中で子宮 頸癌死が占める 順位(全年齢)	PAPスクリーニング 実施率(%)	HPV-16/18罹患率(%)			HPVワクチ ンの導入
オーストラリア	4.9	1.4	17位	60.6(20-69歳の全女 性、2年毎)	3.8	44.6	76.2	Yes
オランダ	5.4	1.5	16位	59.0(>20歳の全女 性、5年毎)	1.5	61.6	87.9	Yes
アメリカ	5.7	1.7	15位	83.3(>18歳の全女 性、3年毎)	7.7	55	76.6	Yes
フランス	7.1	1.8	15位	74.9(20-69歳の全 女性、2年毎)	7.6	63.4	75.6	Yes
カナダ	6.6	1.9	14位	72.8(18-69歳の全 女性、3年毎; ハイ リスク者は毎年)	11.8	56.2	74.3	Yes
スペイン	6.3	1.9	15位	75.6(18-65歳の全 女性、3年毎)	2.3	46.9	55.9	Yes
英国・アイルランド	7.2	2	16位	80(25-64歳の全女 性、5年毎)	2.4	61.9	79.1	Yes
イスラエル	5.6	2.1	14位	34.7(18-69歳の全 女性、3年毎)	2.2	44.8	68.5	Yes
ドイツ	6.9	2.3	13位	55.9(20-49歳の全 女性、5年毎)	1.4	54.1	76.8	Yes
中国	9.6	4.2	7位	16.8(18-69歳の全 女性、3年毎)	2.3	45.7	71	Yes
ベトナム	11.5	5.7	4位	4.9(18-69歳の全 女性、3年毎)	2.1	33.3	72.6	Yes
ロシア	13.3	5.9	7位	70.4(18-69歳の全 女性、3年毎)	9.3	56	74	Yes
ブラジル	24.5	10.9	2位	64.8(18-69歳の全 女性、3年毎)	4.3	54	70.7	Yes
タイ	24.5	12.8	2位	37.7(15-44歳の全 女性、毎年?)	4.1	33.3	73.8	Yes
パキスタン	19.5	12.9	2位	1.9(18-69歳の全 女性、3年毎)	6	59.3	96.7	Yes
南アフリカ共和国	26.6	14.5	2位	13.6(18-69歳の全 女性、3年毎)	3.6	58.4	62.8	Yes
インド	27	15.2	1位	2.6(18-69歳の全 女性、3年毎)	6	56	82.5	Yes
カンボジア	27.4	16.2	1位	—	3.2	33.3	72.6	Yes
ネパール	32.4	17.6	1位	2.4(18-69歳の全 女性、3年毎)	6	59.3	82.3	No
ナイジェリア	33	22.9	2位	—	4.7	41.3	50	Yes
ガーナ	39.5	27.6	1位	2.7(18-69歳の全 女性、3年毎)	4.6	41.3	20	Yes
ウガンダ	47.5	34.9	1位	—	6.7	37.9	74.1	Yes

はじめに

2002 年, 米国食品医薬品局 (FDA) は, ワクチンは健常者を対象に投与する特殊なカテゴリーの薬物で, 通常, 個人が決して罹患しないような疾患に対する予防薬である, と述べた¹⁾. このことは, FDA によれば, ワクチンの安全性に非常

に重きを置いているということなのである¹⁾. 言い換えると, 既に罹患している病気 (しばしば, 重症であったり, 進行した病状を呈する病気) の治療を目的とした通常の薬物療法とは異なり, 予防接種では, 安全性確保のためならば有効性に関する多少の妥協はありうるということにな

る. また医師には, ワクチンのリスクと効果に関する正確な説明と, 可能であれば別の治療方針を, 患者に提供する倫理的義務がある. こうした説明による十分な情報に基づき, 患者はワクチンに関する意思決定ができるのである. たとえば, オーストラリアの予防接種ガイドラインで

表II：HPV ワクチン、ガーダシル/サーバリックス接種による副作用(ADR)の概要。

米国 FDA 連邦規則集(Code of Federal Regulation：CFR)では、重篤な薬物有害事象について次のように定めていることに注目されたい。「投与時に生じたすべての薬物有害事象のうち、次の転帰をもたらすもの：死亡、致死の有害事象、入院患者の入院治療または入院期間の長期化、持続性または著しい身体障害/無能力状態、先天異常/先天性欠損」¹⁰⁶⁾。

ワクチン	国名	有害反応 総件数 (文献)	接種総数 (文献)	有害反応 総件数 /10万接種	重篤有害 反応総件数 (文献)	重篤有害 反応件数 /10万接種
ガーダシル	アメリカ	18,727 (7)	35,000,000a (7)	54	1,498 (7)	4.3
	フランス	1,700 (34)	4,000,000a (34)	43	na	-
	オーストラリア	1,534 (39)	6,000,000a (39)	26	91c (26, 28, 29)	1.5c
	アイルランド	314 (33)	90,000b (33)	349	na	-
サーバリックス	オランダ	575 (32)	192,000b (32)	299	11 (32)	5.7
	イギリス	8,798 (23)	3,500,000b (23)	251	na	-

na = データなし a 出荷数 b 投与数 c 2010 年のデータを除く (本稿執筆時に未提供)

訳注：本論文の原著に一部誤植があることが判明したため原著者の了解を得て、上の表は正しい数値に修正してあります。

は、法的に有効とされる同意を得るために満たすべき要件について、「そのワクチンに関する説明とこれを接種することに伴う潜在リスクおよび効果について当事者に説明済みの場合のみ、同意を得ることができる」(筆者強調)と述べている²⁾。同様に、英国の予防接種実施に関するガイドラインでは、被験者がワクチン接種を承諾または拒否するうえで判断基準となる適切な情報を提供しなければならない、としている³⁾。これには、ワクチン接種のリスクと副作用に関する明確な説明も含まれる³⁾。

意外にも米国では、予防接種のインフォームドコンセントに関する国の要件は示されていない⁴⁾。こうした行政上の不備により、インフォームドコンセントを得られない可能性が残ることになる。とはいえ、米国でも FDA のように、安全性と有効性が実証可能なワクチンだけが市場に出回ることを保証する権限をもつ規制機関は存在する。また、米国疾病予防管理センター (CDC) などの保健機関は、ワクチンを含む特定の薬物に関する効果とリスクについて、専門的な助言を提供するよう求められている。こうした公的機関

による通常の規制監視が機能しない場合や、公衆衛生よりも財政的な利害が優先されるような場合には、インフォームドコンセントに関する指針を本当の意味で遵守できないという深刻な問題が生じる可能性がある。

現在認可されているヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンについて、分かっていることは何だろうか？その効果、そしてリスクは？米国を含む多くの国々の医療当局が HPV ワクチンの使用を強く支持する一方で、さまざまな理由から懐疑的な姿勢を強めている者もいる。こうした懐疑論者は、「不正確な情報に基づき、HPV ワクチンが女性に奨励されている可能性はないか？」という重要な問いを投げかけている。本稿ではこの極めて重要な疑問に答えるべく、関連のエビデンスを検証する。

現在認可されている HPV ワクチンは子宮頸癌を防げるのか？

ガーダシルの製造元であるメルク社は同社のウェブサイトで、「ガーダシルは子宮頸癌の予防に役立つだけでなく、その他の HPV 疾患も

予防する」と述べている。メルク社はさらに、「ガーダシルはあらゆるタイプの子宮頸癌を予防するわけではない」とも主張している⁵⁾。同じく米国の CDC および FDA も、「このワクチン (ガーダシル) は子宮頸癌の重要な予防手段であり、何百万人もの女性の健康に利益をもたらす可能性がある」⁶⁾、「現在手元にあるすべての情報に基づき、ほとんどのタイプの子宮頸癌予防に、CDC は HPV ワクチンの接種を推奨する」⁷⁾と主張している。上述の4つの発言はいずれも、ガーダシルがある種の子宮頸癌を実際に予防する可能性があることを示唆している点で、入手可能なエビデンスと大きく矛盾する。

現在、ガーダシルあるいはサーバリックス (グラクソ・スミスクライン社) がいかなるタイプの子宮頸癌も予防できることを示す重要なデータは存在しない。試験の実施期間が短すぎて、HPV ワクチン接種による長期的効果を評価できないのだ。第 II 相試験の追跡調査データはガーダシルが最長 5 年、サーバリックスが 8.4 年だが⁸⁻¹⁰⁾、浸潤子宮頸癌は HPV 感染から最長 20 ～

図 1 : 10 万人あたりの ADR 発生数

政府のさまざまな公的ワクチンサーベイランス計画を通じて報告されたガーダシル / サーバリックスによる副作用(ADR)の割合。データの引用元については、表 II を参照。

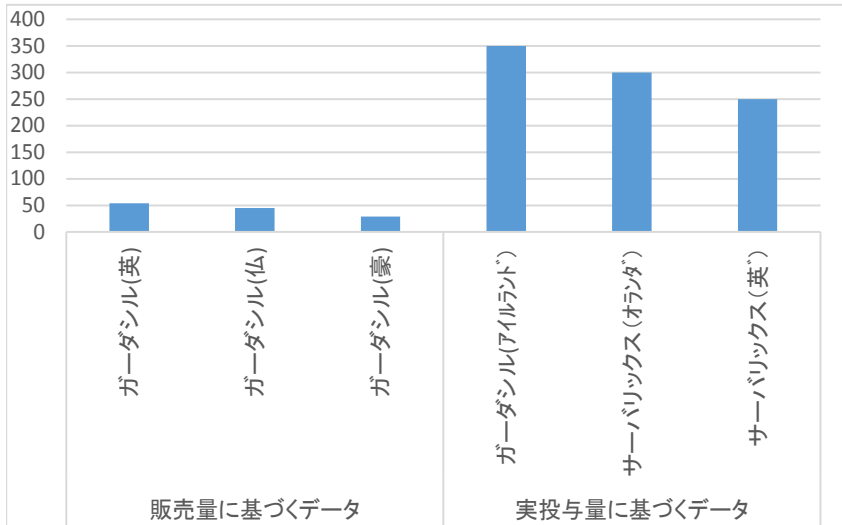
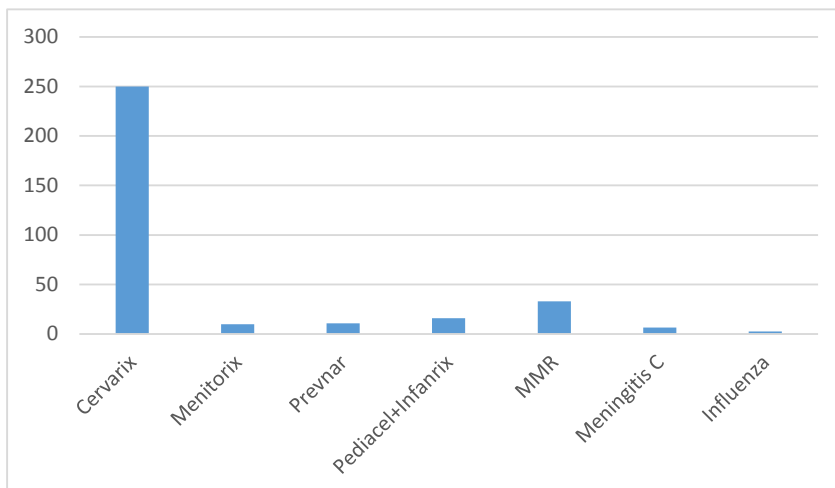


図 2 : 英国の予防接種スケジュールにおけるサーバリックスまたは他のワクチンによる副作用 (ADR) 発生数 (10 万接種あたり) の比較。

データは、英国医薬品医療製品規制庁(MHRA)の予防接種に関する合同委員会(JCVI)が 2010 年 6 月に作成した報告書から引用²⁴⁾。



40 年かけて進行する¹⁰⁻¹³⁾。ただし、いずれのワクチンも、初回接種の時点で HPV 感染歴がない若い女性における HPV-16/18 持続感染と、それに関連する子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 2/3 病変の予防にはきわめて有効といえる¹³⁻¹⁵⁾。子宮頸癌は、性行為により、現存する 100 種のうち 15 種の HPV に持続的に曝露することで惹起される¹¹⁾。しかし、「高リスク」HPV による持続感染であっても大抵の場合ただちに前駆病変が生じることはなく、もちろん長期的に子宮頸癌に至ることも通常の

い。これは、HPV 感染の約 90% は 2 年以内に自然治癒し、治癒しなかったごく少数の感染だけがその後 20 ~ 40 年かけて癌へと進行するためである^{10,11,16-18)}。さらに調査データは、CIN 2/3 などより高度の異型性であっても、時間とともに治癒またはそのまま進行しない可能性を示している¹⁹⁾。このように長期の追跡調査データが存在しない状況で、HPV ワクチンで実際に一部の子宮頸癌を予防できるのか、あるいは単に発症を遅らせるだけなのかを判断するのは不可能である。また、2 種

のワクチンはいずれも HPV-16/18 既感染を排除できず、CIN 2/3 病変への進行も予防できない^{20,21)}。FDA によれば、「子宮頸部の前癌病変を予防すれば、子宮頸癌の予防になる可能性が高いと信じられている」(強調筆者)²²⁾。このように、HPV ワクチン接種による長期的効果は確かな調査データではなく憶測に基づくものである、と FDA 自身も認めているように見受けられる。

ガーダシルとサーバリックスワクチン接種による効果はリスクを上回るのか？

現在、世界中の政府の保健機関が、HPV ワクチンは「安全かつ有効」で HPV ワクチン接種による効果はリスクを上回ると述べている^{6,23,24)}。さらに米国 CDC は、ガーダシルは「子宮頸癌の重要な予防手段」であり、「ほとんどのタイプの子宮頸癌予防に HPV ワクチンの接種を推奨する」立場を維持している^{6,7)}。しかし、HPV ワクチン接種による子宮頸癌の予防効果はいまだ実証されていないとする当初の主張からすると、これらの発言の論理的根拠は不明である。また米国では、子宮頸癌による現在の年齢標準化死亡者数 [10 万人あたり 1.7 例、世界保健機関 (WHO) データ、表 I] が、ガーダシル接種に起因する重篤な副作用 (ADR) の報告数 [10 万出荷あたり 4.3 例、ワクチン有害事象報告制度 (VAERS)、表 II] より 2.5 分の 1 も低い。オランダでは、サーバリックス 10 万投与あたりの重篤な ADR 報告数 (5.7 例、表 II) が、子宮頸癌による年齢標準化死亡者数 (10 万人あたり 1.5 例、表 I) のほぼ 4 倍の高さとなっている。

子宮頸癌による死亡だけを HPV ワクチン接種による重篤な ADR と比較するのは、完全に適切とは言えないかもしれないが、改めて強調したいのは、FDA の指針にもあるよ

うに、ワクチンが健常者に投与されることを考慮すれば、効果が不確かなワクチンによる重篤な ADR の許容限界は極小とされなければならないということである⁹⁾。主張どおりの有効性が証明されるとしても、HPV ワクチンは9歳から12歳の少女を接種対象とし、予防できるのは子宮頸癌全体の70%程度で、有効な PAP スメアによるスクリーニング計画を実施している先進国での子宮頸癌による死亡は、女性10万人あたり1.4~2.3例なのである(表 I)。このように死亡率が低い疾患の予防を目的とするワクチンであれば、被接種者へのリスクは最小限としなければならない。また、定期的な PAP スクリーニングの実施国では子宮頸癌の発生率が既に低いため、HPV ワクチンを接種してもあまり効果がないとする推定結果もある¹⁰⁾。定期 PAP スクリーニングの実施環境では、HPV ワクチンの接種により期待できる効果は明らかに少なくなる。HPV ワクチン接種に関するリスク対効果比も、それほど有益な結果とならないだろう。その一方、子宮頸癌による死亡率はるかに高く PAP スクリーニングの実施率も低い発展途上国(表 I)では、HPV ワクチンのコスト高が大きな妨げとなり、ワクチン接種による潜在効果が得られなくなっている²⁵⁾。注意が必要なのは、どんなワクチンでも、最終的投与数は出荷数より常に少なくなる点である。出荷数に基づく計算では、ワクチン接種関連 ADR の割合が過小評価される傾向がある(図 1)。この解釈が正しいことは、表 II と図 1 を見れば明らかである。2種の HPV ワクチンはいずれも10万投与あたりの ADR 報告数が各国で非常に似た結果となり、出荷数から求めた発生数の約7倍も高くなっている。また、出荷数に基づいて求めた発生数が、各国でそれぞれ同等の範囲に収まっている

(図 1)。政府の公的なワクチンサーベイランスプログラムは通常、受動的な報告によるため²⁶⁾、HPV や他のワクチン接種による ADR の割合はさらに過小評価されている可能性がある。米国で VAERS に報告される ADR は、全体のわずか1~10%とみる推定結果もある²⁷⁾。

若い女性に定期的な HPV ワクチン接種を強く奨励している国々の重篤な ADR に関するデータが欠如している(表 II)ことは、さまざまな HPV ワクチン接種計画の安全性を全体的に理解するうえで大きな障壁となっている。いずれにしても、ワクチンの安全性に関する英国医薬品医療製品規制庁(MHRA)のデータ分析結果を見ると、HPV ワクチンに対して懸念を持つことはもっともだと思われる。たとえば、サーバリックスに関する ADR の報告総数は、英国の予防接種スケジュールに含まれる他のワクチンに関する報告総数の24~104倍にもなるという(図 2)。

ワクチン接種後の有害事象(AEFI: Adverse Events Following Immunization)に関するオーストラリアの公式報告も、懸念を提起するものだ²⁶⁾。2008年にオーストラリアで報告された AEFI の年間発生率は、10万人あたり7.3例と2003年以降最多で、2006年の AEFI 発生率と比較すると85%増加していた²⁶⁾。これは、2007年4月に国が12歳から26歳の女性を対象として HPV ワクチン接種計画を開始した結果、AEFI への報告数が増加したのが大半の原因である(AEFI 合計1,538例のうち705例)。つまり、2007年に報告された AEFI 全体の50%近くが、HPV ワクチンと関連していたことになる。さらに、HPV ワクチンは674例(96%)で唯一関連が疑われたワクチンで、203例(29%)で因果関係が「確実」または「ほぼ確実」、43例(6%)

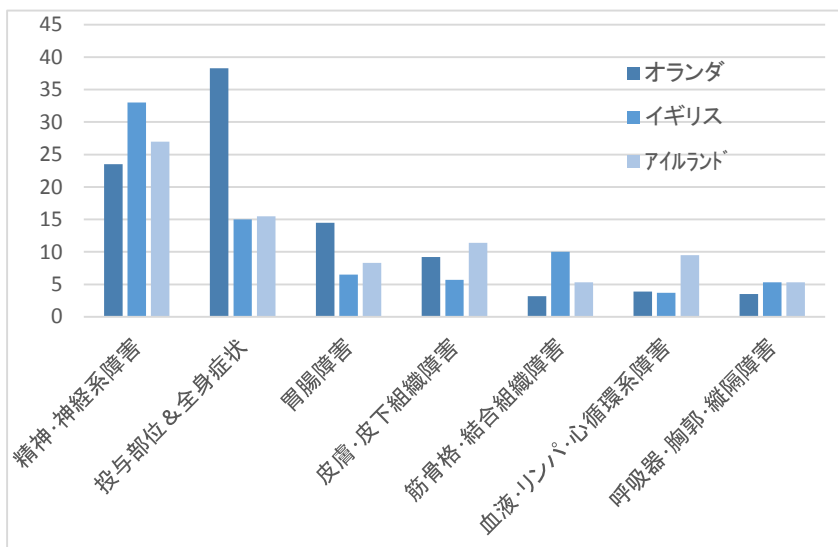
は「重篤」とされた。HPV ワクチン接種後に報告された最も重篤な AEFI は、アナフィラキシーと痙攣であった。特に2007年には、報告があったアナフィラキシー13例中10例(77%)、また痙攣35例中18例(51%)が、HPV ワクチン接種後の女性に発生していた²⁶⁾。2008年もオーストラリアの AEFI リストに最も頻繁に登場するワクチンは、依然として HPV ワクチンであった。HPV ワクチンに関連する報告は AEFI 全体の32%にあたる497例あり、痙攣に関しては30%近く(43例中13例)を占めた²⁸⁾。2009年、オーストラリア政府は、思春期女性における AEFI 発生率がほぼ50%(10万人あたり10.4例から5.6例へ)低下したと報告した²⁹⁾。この AEFI 発生率低下は、HPV ワクチン接種計画の「キャッチアップ」部分(訳註:「接種計画を促すべく追加された活動」)が中止になり、HPV ワクチン関連の報告数が減少したため²⁹⁾、2007年には全体の50%を占めていた²⁶⁾ HPV ワクチン関連 AEFI の比率が、2009年にはわずか6.4%となった²⁹⁾。AEFI 発生率が全体的に大きく減少したにもかかわらず、HPV ワクチンに起因する痙攣の比率は2007年と2009年で同程度のままだった[2007年が51%²⁶⁾、2009年が40%²⁹⁾]。

HPV ワクチン接種に関連する重篤な ADR として、米国、英国、オーストラリア、オランダ、フランス、アイルランドの各国から次の報告例がある: 死亡、痙攣、失神、感覚異常、麻痺、ギラン・バレー症候群(GBS)、横断性脊髄炎、顔面神経麻痺、慢性疲労症候群、アナフィラキシー、自己免疫異常、深部静脈血栓症、肺塞栓症、膵炎^{23,24,26,28-35)}。

こうした事実をふまえると、思春期を迎える前にワクチンを接種し、死亡あるいは GBS のように生涯続く神経変性障害のリスクを冒す

図 3：器官別大分類(SOC)による報告された HPV ワクチン関連 ADR 発生率。

データは、オランダ薬剤監視センター (Lareb)³²⁾、英国医薬品医療製品規制庁(MHRA)⁶²⁾、アイルランド医薬品委員会(IMB)²⁴⁾のデータベースから引用。神経系および精神障害に関する分類で最も報告の多かった ADR は、頭痛、失神、痙攣、眩暈、感覚鈍麻、感覚異常、嗜眠、片頭痛、振戦、傾眠、意識消失、構音障害、てんかん、感覚障害、顔面神経麻痺、大発作痙攣、起立障害、ジスキネジア、幻覚、不眠であった。



価値があるのかと問うことは適切といえる。HPV ワクチンは、子宮頸癌を予防する可能性が理論上あるだけで、その子宮頸癌も HPV 曝露から 20～40 年後に発現する可能性があるという疾患である。Harper も述べているように、定期的な PAP スクリーニングを実施すれば、同様の予防が可能なのだ³⁶⁾。

また、HPV ワクチン認可後の 2006 年から 2011 年の間、米国のワクチン有害事象報告制度 (VAERS) による報告では、PAP 検査での異常 360 例、子宮頸癌異形成 112 例、HPV ワクチン関連の子宮頸癌 11 例の報告があった点についても注目の必要がある³⁵⁾。FDA への報告³⁷⁾の中でメルク社は、HPV-16/18 感染歴のある少女に対するガーダシル投与について、2つの「重要な懸念」を述べている。1つは「ガーダシルが子宮頸疾患を増悪させる可能性」、そしてもう1つが「ワクチンに含まれない HPV 型による CIN 2/3 以上の病変」である。メルク社によると、「他の HPV 型によるこうした疾患

例は、ワクチンに含まれる HPV 型に対するガーダシルの有効性調査結果と相反する可能性がある」という。FDA に対するメルク社の報告書の中で、表 17 に「関連する HPV 型」への既感染被験者におけるガーダシルの有効率は「-44.6%」であったことが示されている³⁷⁾。メルク社が自身の報告書で示唆しているように、ガーダシルにより予防すべき疾患そのものが悪化する可能性があるとするれば、米国 FDA と CDC はなぜ、HPV-16/18 感染の検査をしないで、思春期前の少女と若い女性にガーダシルの接種を許しているのだろうか？

HPV ワクチンによる副作用はささいな懸念か？

米国 CDC、カナダ保健省、オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局 (TGA: Therapeutic Goods Administration)、英国 MHRA、アイルランド医薬品委員会 (IMB: Irish Medicines Board) など世界中の政府保健機関が、ガーダシルま

たはサーバリックスに起因する副作用の大多数を重篤ではないとし^{6,23,24,38,39)}、被接種者の多くが短時間の注射部位疼痛、頭痛、悪心、発熱、失神を訴えるだけでも述べている^{6,23,24,38,39)}。さらに、英国 MHRA および米国 FDA、CDC は、特に思春期女性に対するワクチン接種の際に失神はよくみられ、懸念にあたらないと主張している^{6,23)}。英国 MHRA は具体的に、「血管迷走神経性失神、失神、パニック発作など“心因性の事象”は、あらゆる注射処置で生じる可能性がある」と述べ、「こうした事象は、意識消失、視覚障害、傷害、四肢筋反射 (発作や痙攣と誤解釈されることが多い)、四肢のしびれや刺痛、呼吸困難、過換気などの広範な一時的兆候あるいは症状と関連づけられる」としている²³⁾。

VAERS のデータによると、ガーダシルが最初に承認された 2006 年以降、その接種と関連した副作用は米国単独で 18,727 例、そのうち 8% (1,498 例) は、死亡 68 例を含む重篤なものであった (表 II)。受動的なワクチンサーベイランスシステムへの報告はどれも、ワクチンが ADR の直接の原因だと証明するものではないため、系統的前向き対照試験を実施して、すべてのタイプの薬物関連副作用との因果関係を確立あるいは否定する必要がある。それにもかかわらず、HPV ワクチン関連の ADR 報告数が異常に高いこと (図 2)、また一貫したパターンがみられること (偏差からの大きな逸脱なく、神経系関連障害が各国で報告数のトップで、全身障害および投与部位の状態と胃腸障害がそれに続く) (図 3) から、臨床試験で HPV ワクチン接種によるリスクが十分に評価されてこなかった可能性がうかがえる。事実、Verstraeten ら⁴⁰⁾は、ASO4 アジュバントワクチン (3-O-デサシル-4-モノホスホリルリピド A とアルミニウム塩で構成される新

表Ⅲ：ガーダシル臨床試験で女性被験者 8,878 人(年齢 9～26 歳)からワクチン接種 1～5 日後に報告された注射部位副作用(ADR)⁸²⁾

有害反応	ガーダシル (n=5088) %	AAHS 対照 a (n=3470) %	生理食塩水 ^b 対照 ^b (n=320) %	ガーダシル / 生理食塩水	ガーダシル / AAHS	AAHS / 生理食塩水
疼痛	83.9	75.4	48.6	1.7	1.1	1.6
腫脹	25.4	15.8	7.3	3.5	1.6	2.2
紅斑	24.7	18.4	12.1	2.0	1.3	1.5
掻痒	3.2	2.8	0.6	3.5	1.1	4.7
あざ	2.8	3.2	1.6	1.8	0.9	2.0

^aAAHS Control = amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate

規アジュバントシステム、サーバリックスで使用)に関する大規模統合安全性データベースにおける潜在性自己免疫疾患の病因論による ADR 分析で、「これらの調査はいずれも、自己免疫異常の研究を主眼としたものではない点に注意を要する」と認めている。そのタイトルが明確に示すとおり⁴⁰⁾、同研究の目的が事実、「潜在性自己免疫疾患の病因論」による ADR 評価であったのなら、かかる ADR の検出を企図した研究設計とすべきであった。AS 04 の安全性に関する研究の著者 8 名はすべて、サーバリックスの製造元であるグラクソ・スミスクライン社 (GSK) の社員である⁴⁰⁾。これらの著者は、「文献調査の結果、このテーマに関して第三者機関が実施した研究は存在しなかった」、また「すべての試験および分析は、GSK バイオロジカルズ社による資金提供のもと行った。GSK バイオロジカルズ社は、試験デザイン、データ収集、データの解釈および分析、論文執筆、発表に関する意思決定に関与した」と記している⁴⁰⁾。

ワクチンにより自己免疫異常が惹起される可能性⁴¹⁻⁴⁴⁾を考慮すると、GSK が試験依頼者であった研究で実施されたとされるもの以上の厳しい安全性評価が保証されるべきであったと思われる。

一方、第三者による科学報告書では、HPV ワクチン接種と関連づけられる重篤な ADR として、死亡^{45,46)}、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

⁴⁵⁾、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)⁴⁷⁻⁴⁹⁾、多発性硬化症 (MS)⁵⁰⁻⁵²⁾、眼球クローヌス・ミオクローヌス運動失調 (OMS; 眼振および四肢のミオクローヌス発作が特徴)⁵³⁾、起立性低血圧⁵⁴⁾、腕神経炎⁵⁵⁾、視力喪失⁵⁶⁾、膵炎⁵⁷⁾、アナフィラキシー⁵⁸⁾、起立性頻拍症候 (POTS)⁵⁹⁾などの疾患が挙げられている。

ADEM および MS は中枢神経系の重篤な脱髄疾患で、通常、熱性感染症またはワクチン接種に続いて発症する^{49,50,60)}。どちらの障害も自己免疫機構により惹起され则认为られており⁵⁰⁾、急激に発症する脳症、多発性神経障害、脱髄病変、視神経炎、発作、脊髄症状、不安定な意識と精神状態などの臨床症状を呈する^{47,49,60)}。POTS の報告事例に関しては、ガーダシルワクチンの接種以外に、症状の発現以前に関連する要因や症状発現に先行する事象は認められなかった⁵⁹⁾。POTS は、起立性調節障害が進行した状態と定義されている⁶¹⁾。Blitshteyn は、「ガーダシルや他のワクチンの接種後に POTS を発現した患者の中には、診断がつかなかったり誤診されるものもある。これが過小報告の原因となり、論文で使用されるワクチン接種後の POTS 発生率に関するデータの不足を招いている可能性が高い」と述べている⁵⁹⁾。POTS 患者は通常、集中力の低下や震え、眩暈、再発性失神、運動不耐性、疲労、悪心、食欲不振などを訴える^{59,61)}。こうした症状は、パニック障害や慢性不安の

ように不正確な診断を下される可能性がある。HPV ワクチン接種後に報告される ADR の中でも POTS の症状は特に頻繁にみられる^{6,23,24,39)}にもかかわらず、世界中の保健機関はこうした結果とワクチンの因果関係を認めず⁶⁾、「心因性の事象」とみなしている^{23,39)}。

つまり、多くの医療当局は第三者による研究ではなくワクチン製造元の提供データに大きく依存しており、HPV ワクチンが重篤な ADR と関係する可能性を性急に見過ごしてきた可能性があると思われる。英国 MHRA は、「MHRA に報告されたサーバリックスワクチンとの関連が疑われる ADR の大多数は、これまでと同様、製品情報に記載されている既知の副作用の兆候または症状(例えば、失神のように実際は「心因性」のものなど)であって、ワクチン本体ではなくその注射過程と関連するものである」と述べている²³⁾。面白いのは、図 3 に示した器官別大分類障害の全グループについて、MHRA が HPV ワクチンとの関連を否定している点である。同庁は、「ワクチンとの関連が疑われるこれらの ADR は現在サーバリックスの副作用と認められておらず、入手可能なエビデンスもワクチンとの因果関係を示唆するものではない。これらはワクチン接種と偶発的に発生した可能性があり、独立した医療事象であると考える」^{23,62)}と述べている。しかし、英国の器官別大分類 ADR と同様のパターンが少なくと

表Ⅳ：ガーダシル臨床試験への組み入れ後、全身性自己免疫異常の徴候とされる症状を報告した少女および女性(年齢 9～26 歳)の数⁸²⁾。

疾病	ガーダシル (n=10,706) n(%)	アルミニウム (AAHS) (n=9412) n(%)
関節痛/関節炎/関節症	120(1.1)	98(1.0)
自己免疫性甲状腺炎	4(0.0)	1(0.0)
セリアック病	10(0.1)	6(0.1)
インスリン依存性糖尿病	2(0.0)	2(0.0)
結節性紅斑	2(0.0)	4(0.0)
甲状腺機能亢進症	27(0.3)	21(0.2)
甲状腺機能低下症	35(0.3)	38(0.4)
炎症性腸疾患	7(0.1)	10(0.1)
多発性硬化症	2(0.0)	4(0.0)
腎炎	2(0.0)	5(0.1)
視神経炎	2(0.0)	0(0.0)
色素異常症	4(0.0)	3(0.0)
乾癬	13(0.1)	15(0.2)
レイノー症状	3(0.0)	4(0.0)
関節リウマチ	6(0.1)	2(0.0)
強皮症/モルフェア	2(0.0)	1(0.0)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1(0.0)	0(0.0)
全身性エリテマトーデス	1(0.0)	3(0.0)
ブドウ膜炎	3(0.0)	1(0.0)
合計	245(2.3)	218(2.3)

も他に 2 つの国で確認されているという事実は、MHRA の結論と相反しており、これは反対の結論、つまり HPV ワクチンと ADR の因果関係を示唆している (図 3)。

臨床試験の HPV ワクチン安全性評価は適切だったか？

二重盲検プラセボ対照試験は、試験の実施方法や結果の解釈を研究者が歪曲することで偏りが生じる可能性を防げると考えられており、臨床試験の「ゴールドスタンダード」とみなされている⁶³⁾。それでも、試験結果の選択的な発表、被験者の選択因子(選択/除外基準)、プラセボの選択などにおいて、偏りを生じる可能性がある。FDA はプラセボを、「治療価値をもたない不活性の錠剤、液剤または散剤」としている⁶³⁾。したがって、ある種のプラセボが試験結果に影響する可能性を考えると、プラセボの組成を管理する規制が存在しないことは驚くべき事実である⁶⁴⁾。つまり、プラセボ

の組成を操作して、安全性や有効性の点で試験対象の薬物に有利な結果が得られるように操作をすることも、原理上可能なのである⁶⁴⁾。

ガーダシルとサーバリックスの臨床試験では、アルミニウム含有プラセボが使用された^{15,20,40,65-69)}。アルミニウムの高い神経毒性を指摘する十分なエビデンスがあるにもかかわらず、いずれの HPV ワクチンにも、他の多くのワクチンと同様、アルミニウムがアジュバントとして添加されている⁷⁰⁻⁷²⁾。さらに、アルミニウムアジュバントが、ヒトと動物の両方でさまざまな神経障害や自己免疫異常に強く関与しているとする最新の研究もある^{41,73-80)}。このため、ワクチン臨床試験のプラセボにアルミニウムを常用することは適切ではないことが、次第に明らかにされつつある^{80,81)}。

注目すべきは、メルク社の薬品添付文書に表示されたガーダシルの安全性に関するデータと FDA の製品承認情報⁸²⁾で、生理食塩水プラ

セボと比較してアルミニウム含有プラセボの投与を受けた女性では、注射部位の ADR の報告が約 2～5 倍多かった点である。一方、報告されたガーダシル治療群における注射部位の ADR の発生率は、アルミニウム「対照」群における発生率と同程度であった(表 III)。このようにメルク社の自社データからも、HPV ワクチンによる ADR の大部分がアルミニウムアジュバントの影響によるものであったことがうかがえる。

重篤な症状の評価にあたり同社は、生理食塩水プラセボからの結果とアルミニウム含有プラセボ投与からの結果をプールし 1 つの「対照」群とした。そのため、ガーダシル投与群とアルミニウム「対照」群における重篤な症状の発症率はまったく同じ結果(2.3%)となった(表 IV)。

HPV ワクチンの安全性と有効性に関する最新のメタ分析では、合計 44,142 人の女性患者を組み込んだ 7 つの試験について評価が行われた⁸³⁾。これらの試験では、2 つの主な女性集団が定義された。1 つは、1 年以内に 3 回の HPV ワクチン投与またはアルミニウム含有プラセボ投与を受けた集団(治験実施計画書に適合した集団(PPP)と表示)、もう 1 つが同一期間内に最低 1 回の同一ワクチンまたはプラセボ注射を受けた集団(包括解析集団(ITT))である。HPV ワクチンの有効性評価は PPP コホートと ITT コホートの両方に対して行われたが、ワクチンの安全性に関しては ITT コホートに対する評価が中心となった⁸³⁾。ITT 分析は、治療効果の評価については試験脱落者が出ることもあるため「保守的」だが、ADR の評価については「非保守的」といえる。これは、ワクチンの投与数が少なくなれば、ADR の発生頻度も下がるためである。メタ分析で HPV ワクチンに有利なリスク対効果比が示され

表V：HPV および関連する癌に関する世界保健機関(WHO) /ICO (Institut Catala d' Oncologia) 2010 年報告書¹⁰⁷⁾による子宮頸癌の基本統計。

	世界全体	発展途上国 (% total)	先進国 (% total)
子宮頸がんのリスクがある女性 (年齢≥15才)	2,336,986	1,811,867, (77.5)	525,120 (22.5)
子宮頸がん年間新規罹患患者数	529,828	453,321 (85.6)	76,507 (14.4)
子宮頸がんによる年間死亡数	275,128	241,969 (87.9)	33,159 (12.1)
子宮頸がん女性におけるHPV-16 and/or HPV-18有病率 (%)	70.9	71.0	70.8

るのは、このような選択方法による
と考えれば納得がいく⁸³⁾。

メタ分析の7つの試験はすべて、
ワクチンの製造元が試験のスポンサ
ーとなったものである^{14,15,20,65-69)}。
FUTURE II 試験群における利益相
反の可能性に関する長文の報告書¹⁵⁾
では、著者の大多数が「メルク社、
サノフィパスツール社、MSD 社か
ら講師料を受け取った」と言明して
いる。さらに、「米インディアナ大
学とメルク社は、HPV ワクチンに
関して一定の研究成果があった場合
に大学側へ支払うという秘密協定
を結んでいる」という。2009 年の
JAMA (米国医師会雑誌) 論説¹¹⁾で、
Haug は次のように述べている。「リ
スクと効果に関するエビデンスを比
較検討する際、誰がリスクを負い、
誰が利益を得るのかと問うことも大
切だ。患者も社会も、医学的・科学
的エビデンスだけがリスクと効果の
バランスを決定する、と期待するの
が必然である。医師または医師グル
ープに対する金銭上/職務上の利益
や企業利益など他の要素が判断材料
に加われば、リスクと効果の balan
s は容易に歪曲されてしまう。有害
事象が正確に算出されない場合も、
バランスに傾きが生じるだろう」

HPV ワクチン接種に代わる安全で有 効な方法はあるか？

世界中で年間約 275,000 人の女
性が子宮頸癌で死亡しているが、死
亡例の 88% ほどは発展途上国で発
生している。子宮頸癌女性の HPV-
16/18 罹患率が発展途上国と先進

国で同等 (それぞれ 71.0% と 70.8
%) であることを考えると、子宮頸
癌による死亡数にこのような偏り
があるのは驚きである (表 V)。ま
た、HPV-16 と HPV-18 はすべての
HPV 亜型の中で最も発癌性が高く、
急速に広まり子宮頸癌病変を重症化
させる (表 I)⁸⁴⁾。しかし、図 4 に
示す WHO データの分析結果では、
子宮頸癌または高度異形成病変をも
つ女性の HPV-16/18 罹患率と、発
展途上国の子宮頸癌による高い死亡
者数との間に有意な関連はなく (P
= 0.07 ~ 0.19)、むしろ PAP スク
リーニング体制の欠損または不十分
な実施との関連がみられる ($P <$
0.0001)。これらのデータは、HPV-
16/18 感染が子宮頸癌の第一要件で
あるとする説に異議を唱えるもので
はないが、疾患の進行と転帰を決定
づける補因子が他にも存在すること
を指摘している⁸⁵⁾。

過去 50 年にわたり先進国で定
期的な PAP スクリーニング計画が
実施された結果、子宮頸癌の発生
率が 70% 低下したという事実は、
PAP スクリーニングという方法の
有効性を一段と強調するものであ
る^{10,12,86,87)}。逆にフィンランドでは、
PAP スクリーニングの受診を止め
た女性における子宮頸癌の発生率
が、スクリーニング中止から 5 年
以内で 4 倍上昇している^{88,89)}。

HPV ワクチン接種は PAP スク
リーニングにとって代わる特効薬で
はない点を強調すべきである。現在の
HPV ワクチンは、発癌性 HPV 15
種のうちの 2 種を予防できるという

だけなのだ。Harper は、HPV ワ
クチン接種女性が PAP 検査の受診
を中止すれば、子宮頸癌の発生率は
上昇するだろうと述べている^{36,86)}。
フランスとカナダの研究者からも同
様の懸念が指摘されており、ワクチ
ン接種女性は頸がんスクリーニング
への参加傾向が低くなる可能性があ
ることを示唆している^{87,90)}。こうし
たことが起れば、特に HPV16/18
以外の遺伝子型に関連した前癌病変
が潜む症例について、専門家の受診
を勧める適切なタイミングを逃す可
能性がある⁹⁰⁾。

HPV ワクチンは費用効果があるか？

現在認可されている HPV ワクチ
ンは、上市されているワクチンの中
で最も高価なものの部類に入る (た
とえばガーダシルは、必要な投与 3
回あたり現在 400 米ドル)⁸⁷⁾。そ
のため、子宮頸癌の死亡者数が特に
高い国々 (ウガンダ、ナイジェリ
ア、ガーナなど) では、ワクチン接
種による利益を得ることが難しくな
っている。これはあくまで、HPV
ワクチン接種による長期的な効果が
証明されているという仮定に基づく
ものだ。たとえば、タイにおける思
春期前少女への HPV ワクチン接種
に関しては、生涯にわたり有効性が
持続し、少女 1 人あたりのワクチ
ン接種費用が 10 国際ドル (I\$, 各
国のコストを換算・比較する手段と
して使用する通貨) (投与 1 回につ
き約 I\$2) 以下であると仮定した場
合にのみ、費用効果が認められる⁹¹⁾。
アフリカ東部における HPV ワ

クチン接種の費用効果分析でも、同様の結果が示された²⁵⁾。米国のように価格が大きな問題とならない国では、ワクチン接種によって生涯にわたり完全な有効性が持続し、思春期前対象集団の 75% に接種を実施できると仮定した場合に初めて、HPV ワクチンによる費用効果が示される^{92,93)}。オランダでは同様の仮定 (HPV ワクチンは生涯にわたり子宮頸癌全体の 70% を予防し、副作用もなく、子宮頸癌のリスクを問わずすべての女性に投与される等) に基づく場合でも、HPV ワクチン接種による費用効果は得られない⁹⁴⁾。先進国で費用効果を得るにはワクチンの高い実施率が前提となる理由は、PAP スクリーニングが有効であるがゆえに、子宮頸癌の発生率が非常に低いためであることに注目されたい。たとえば、米国で 10 万人中 5.7 例という子宮頸癌症例のうち 1 例 (または、10 万人中 1.7 例の子宮頸癌による死亡のうち 1 例) を防ぐためには、HPV ワクチン計画でほぼすべての少女にワクチンを接種しなければ費用効果として現れない。

思春期前のすべての少女に HPV ワクチン接種義務付けを強化すれば、HPV ワクチンの接種計画にかかる費用は深刻な問題となる。たとえば、2006 年にニューヨーク・タイムズ紙が掲載した記事⁹⁵⁾によると、ガーダシルの接種義務化により米国のワクチン接種計画にかかる費用は恐らく倍増するという。「たとえばノースカロライナ州では、すべての子供に 7 種のワクチンを提供するために年間 1,100 万ドルを投じている。しかし、恐らくガーダシル単体で、最低でも 1,000 万ドルの費用がかかるだろう」。HPV ワクチンの接種により HPV 感染を 5 年間完全に防げると仮定し、11 歳の少女が 75 歳まで存命とした場合、13 回の追加接種が必要になる。接

種 1 回につき 120 米ドルという現在の価格では、1 人の少女に対するワクチン接種だけで合計 1,500 米ドルを超えてしまう。米国で 11 歳と 12 歳のすべての少女にワクチンを接種するには 15 億米ドル、これらの少女を感染から一生保護するには 77 億米ドルの費用が発生するとみる推定結果もある⁹⁶⁾。追加接種を考慮せず、11 歳と 12 歳の少女に対する初回接種費用だけで推定した場合でも、10 年間で米国は、限られた医療予算からガーダシル単体に最低 150 億ドルの投資が必要となるだろう⁹⁶⁾。では、リスクを負わずに HPV ワクチン義務化の恩恵を受けるのは誰だろうか？ 顧客か、それとも製造元か？

つまり上述の見解は、「このワクチン (ガーダシル) は子宮頸癌の重要な予防手段であり、何百万人もの女性の健康に利益をもたらす可能性がある⁶⁾ という米国 CDC と FDA の主張を支持するものではない。むしろ、2 種の HPV ワクチンのいずれかを使用した、現在世界中で実施されている予防接種運動 (表 I) は、長期的な健康上の効果及び採算性のいずれからみても正当化できないことを示唆するものである。

HPV ワクチンの販促活動はインフォームドコンセントに関する国際倫理指針に適っているか？

医療関係機関に求められる倫理的義務は、特定の薬物に関するリスクと効果について完全かつ正確な説明を提供し、患者が情報に基づいて治療法を決定できるようにすることである。医師が十分な説明を行わない場合、あるいは公衆衛生より財政的な利害が優先される場合、インフォームドコンセントに関する指針の違反が生じる可能性がある。たとえば、ワクチンの潜在的リスクを過小評価し、疾患に対する恐怖を煽るような方法で情報を提示すれば、その

治療法に対する患者の同意が促される可能性が高い。たとえワクチン接種による健康上の顕著な効果が実証されていなくても、である。

ガーダシルとサーバリックスは、ともに米国 FDA の承認を受けているが、FDA は 2006 年に「現行または新たな規制上の責任を果たす立場にない」との指摘を受けており、その理由として「FDA の科学的基盤が衰え、科学的組織構造が弱体化している」ことが挙げられている⁹⁷⁾。2006 年に FDA の科学委員会が作成した『Science and Mission at Risk Report (報告：危ぶまれる科学と使命)』⁹⁷⁾によると、FDA が「使命を遂行できない」状態は、主に次の 2 つの理由から広い範囲にリスクを及ぼしている。第一に、「FDA が科学の進歩に対応できなければ、米国民の生命が危険にさらされる」し、第二に、「世界は FDA を医学と科学のリーダーとして見ているが、リードどころか科学の進歩についていくことすらできない」⁹⁷⁾。

特定の薬物に対する FDA の承認決定が、FDA 自身が認めるように信頼性に欠けるとすれば、消費者の安全を守れるのはそれ以外の保健機関が提供する専門家の助言しかない。しかし、HPV ワクチン発売までの歴史を振り返ると、入手可能な最善のエビデンスに基づき、こうした助言がなされてきたとは言い難い。2009 年、JAMA 特別寄稿⁹⁸⁾で Rothman と Rothman は、ガーダシル製造元のメルク社が同社のワクチン使用を促す販売戦略の一環として専門医師会 (PMA: Professional Medical Association) の教育プログラムに資金提供した、という有力な証拠を提供している。メルク社の CEO によると販売運動は「つつがなく」行われ、2006 年にガーダシルは「無から築いた市場」として医薬品の「年間最優秀ブランド」に選定された⁹⁸⁾。ガーダシル

の販売運動がこれほどまでの成功を収めた理由については、「このワクチンの標的疾患を子宮頸癌として、性行為で HPV が感染することについては最小限に、すべての思春期女性に対する子宮頸癌の脅威については最大限に、また、最もリスクの高い集団(発展途上国の女性)を事実上無視」したことにあると述べている⁹⁸⁾。これらの議論が PMA によって伝達されたことは、憂慮すべきことである。PMA はその会員にエビデンスに基づくデータを提供する義務があり、これによって PMA の各会員は自分たちの患者に対して関連するリスクと効果を示すことが可能になるのだから⁹⁸⁾。

インドの医療当局も、市民主導の調査により、アンドラプラデシュ州とグジャラート州で行われた HPV ワクチン試験が国内外の臨床試験に関する倫理指針や子どもの権利の定めには違反していたことが明らかになると、公然と非難された⁹⁹⁾。これらの事件は明らかに、製薬会社の「積極的」な販促活動とそれをインド医師会が無批判に支持した結果、起きたものだ⁹⁹⁾。同プロジェクトは子宮頸癌の HPV ワクチン接種に関する市販承認後観察研究として公表されているが、実際は臨床試験だった以上、医薬品化粧品法(DCA: Drugs and Cosmetics Act)とインド医学研究評議会(ICMR: Indian Council for Medical Research)により義務付けられた試験計画に従うべきであった¹⁰⁰⁾。それどころか同試験では、DCA および ICMR のインフォームドコンセントに関する指針に対する重大な違反がみられ、HPV ワクチン接種後の死亡6例が確認された後、2010年4月に中止された⁹⁹⁾。2011年発行の Lancet Infectious Diseases (ランセット感染症)に発表された報告では、ICMR と DCA は治験実施計画書に関する情報を「第三者の企業秘密か

つ商業機密」として後に否定したことが明らかになっている¹⁰⁰⁾。同報告の著者らは、「政府の保健機関との共同研究から得た情報がなぜ企業秘密とみなされるのかはいまだに不明だ」と述べている¹⁰⁰⁾。インドにおける子宮頸癌による年間死亡率は女性10万人あたり15.2例という高さ(先進国の7~10倍以上)であるにもかかわらず、HPV ワクチンの試験が中止されてしまったことは強調に値する(表I)。こうした結果から分かることは、インフォームドコンセントの倫理的要件を放棄しておきながら、医学的ニーズが満たされない状況の解決さえできていないということである。

HPV ワクチンに関するおかしな販売戦略はフランスでもみられており、ガーダシルのいくつかの広告の資金提供が、フランス公衆保健法に直接違反していることに政府機関が気づき、最終的には中止された¹⁰¹⁾。これには次のような違反が含まれていたが、それだけにとどまらなかった。(1)実証されている結果より長期の有効性を主張(4.5年という研究結果に対し、8.5年と主張)、(2)虚偽の主張(問題の広告では、正式に認可されている「低悪性度病変の予防」というガーダシルの使用目的を、「生殖器の前癌病変、子宮頸癌、外陰部疣贅の予防」という文言に置き換え)。

米国ではメルク社がワクチン義務化に向けたロビー活動に巨費を投じたとして、激しい非難を受けた^{12,98)}。American Journal of Bioethics (米国生命倫理学雑誌)の論説では、ワクチンの強力な支持者でさえ、「400ドルもするワクチンの接種義務化に向けてメルク社が取った強硬策には愕然とする」と述べている¹⁰²⁾。しかし、ワクチン製造元の強引な販売戦略以上に当惑するのは、恐怖感を生じさせワクチン接種を促すような方法で、不公平な

情報を医療専門家が社会に流したことである。たとえば、米国 CDC と FDA は「子宮頸癌は世界中の女性に2番目に多い癌で、推定で年間470,000件の新規症例と233,000件の死亡例がある」と述べている⁶⁾。オーストラリアのテレソン小児保健研究所(Telethon Institute for Child Health Research)でも、2006年に HPV ワクチン試験のボランティアを募集した際に同様の発言がみられた。その冒頭の段落では、子宮頸癌は世界中の女性に最も多くみられる癌関連死亡要因の1つであるとも述べられている¹⁰³⁾。しかし、いずれの例でも、重大な事実、すなわち、毎年およそ25万人の女性が子宮頸癌で死亡しているのは確かだが、死亡例の88%は発展途上国で発生しており、けっして米国やオーストラリアの話ではないという点が抜け落ちていた(表V)。また、両国における癌関連死の原因疾患としては、子宮頸癌は米国で15位、オーストラリアで17位に順位付けられ、この疾患による死亡率は10万人あたり1.4~1.7例と地球上で最も低い(表I)、CDC と FDA の提供情報とは異なり、結局、ガーダシルが「子宮頸癌の重要な予防手段」⁶⁾であるというエビデンスは存在しない。

このようにして、今日に至るまで、世界中の医療者および規制当局は、子宮頸癌のリスクと HPV ワクチンの有用性に関する不正確な情報を提供し続けており、ワクチン接種に関するインフォームドコンセントの実現を不可能にしているように思われるのである。

結論

規制当局は、新規ワクチンの承認前に適切な科学的評価が行われるよう保証する責任がある。同等の信頼に基づく責任は医療者にも求められ、安全性と有効性が完全に実証さ

れているワクチンのみ、接種を奨励すべきである。しかし、入手可能なエビデンスから、HPV ワクチンの予防接種に関して各国の保健機関は HPV ワクチン接種のエビデンスに基づく論拠を提示してこなかった可能性がうかがえ、それゆえ、インフォームドコンセントに関する国際倫理指針に違反してきた可能性もある。米国 CDC、カナダ保健省、オーストラリア TGA、英国 MHRA による情報に反して、子宮頸癌防止におけるガーダシルとサーバリックスの有効性はこれまでに実証されておらず、ワクチンの長期的なリスクはいまだ十分な評価が行われていない。

2 種の HPV ワクチンのいずれかを使用して、現在、世界中で実施されている HPV 予防接種は、長期的な健康上の利益と採算性のいずれにおいても正当化できない。また HPV 予防接種が、PAP スクリーニングによる実績以上に子宮頸癌の発症率を低減するというエビデンスも存在しない。加えて、各国政府のワクチンサーベイランス計画に報告されたガーダシルとサーバリックスに関する ADR の発生頻度、重症度、一貫したパターン(図 2 および図 3) は、HPV ワクチン接種計画の全体的な安全性に大きな懸念を提起するものである。こうした接種計画は全世界で実施されるため(表 I)、ワクチンの効果がいまだ解明されていないにもかかわらず、多くの女性の長期的な健康が不要なリスクにさらされる可能性がある。つまりこうした見解は、定期的な PAP 検査によるスクリーニングと併せて、子宮頸癌に関する他の危険因子(喫煙、経口避妊薬の使用、慢性炎症など)⁸⁵⁾ を標的とすることが、全世界でこの疾患の負担を軽減する最善の方法である可能性を示唆するものである。定期的な PAP スクリーニングによる戦略はすでに先進国で成功を収め

ており、子宮頸癌の発生率は非常に低くなっている(表 I)。

ヘルシンキ宣言および医療倫理に関する国際規定¹⁰⁴⁾ は、「個人の福祉は医師の最優先事項であり、他のすべての利益よりも優先されなければならない」としている。同宣言は主として医師に向けられたものだが、世界医師会ではヒト被験者を含む医学研究従事者にも同様の原則を採用するよう奨励している¹⁰⁴⁾。そのため、学術機関や医学研究に対する不当な商業活動の影響を最小限に抑えるため、一層の努力が求められるのである。商業活動の影響を受ければ、ワクチンの科学と政策に関する重要な疑問に対して公正な科学研究が行われなくなる可能性がある。

製薬会社がスポンサーとなった研究(多くの場合、質の観点から問題のある研究)だけをワクチン政策決定の基礎とすることは、これ以上続けられるべきではない。第三者の研究による指摘にも関わらず、重篤な ADR を偶発的あるいは「心因性」のものとして過小評価することも許されるべきではない。症例報告や各国のワクチン ADR サーベイランスなど、あらゆるエビデンスを考慮すれば、HPV ワクチンが重篤な ADR を惹起していることは疑いの余地がない。しかし、現在実施されているワクチン ADR の監視システムはすべて受動的な報告によるため、こうした有害事象の真の発生頻度については依然として議論の余地がある。従って、受動的 ADR サーベイランスは能動的サーベイランスに切り替え、特定のワクチン、特に新規ワクチンに関する真のリスクについて理解を深めなければならない。子宮頸癌のリスクと HPV ワクチンの有用性に関する部分的または事実に基づかない情報を提供することは、上述のように、科学的でも倫理的でもない。我々は考える。こうしたことは公衆衛生の利益に資さないばか

りか、子宮頸癌の発生減少にも寄与しない。HPV ワクチンの安全性に関する第三者評価が早急に必要であり、政府支援による研究計画の最優先事項とすべきである。今後のワクチン政策では、常にエビデンスに基づく医療(EBM)を徹底遵守し、インフォームドコンセントに関する倫理ガイドラインに厳密に従うべきである。

利害関係の開示：

本研究は、Dwoskin, Lotus and Katlyn Fox Family Foundations の支援を受けた。ガーダシルとの関連が疑われる死亡例から取得した脳剖検試料の組織学的解析は、L.T. および C.A.S. が実施した。C.A.S. は、Neurodyn Corporation, Inc. の創始者および株主である。同社は、初期状態の神経疾患の機構とバイオマーカーの研究を行っている。本研究および本研究で示した見解はすべて著者ら単独のものであり、いかなる関連団体や組織とも関係しない。一部の情報は、2011 年 1 月 3 日から 1 月 8 日に行われたワクチン安全性会議(Vaccine Safety Conference)で発表した(www.vaccinesafetyconference.com)。

参考文献

- 1) Food and Drug Administration (FDA). Workshop on Non-clinical Safety Evaluation of Preventative Vaccines: Recent Advances and Regulatory Considerations. 2002 [cited 2011 May 30]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/newsevents/workshopsmeetingsconferences/transcriptsminutes/ucm054459.pdf>
- 2) The Australian Immunisation Handbook, 9th edition. 1.3. Pre-vaccination Procedures. 1.3.3 Valid consent [cited 2011 September 15]. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/handbook-consent>
- 3) UK Guidance on Best Practice in Vaccine Administration. 2001 [cited

- 2011 September 15]. Available from: http://www.rcn.org.uk/_data/assets/pdf_file/0010/78562/001981.pdf
- 4) Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Information Statements (VISs). Last modified December 6, 2010 [cited 2011 April 5]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/vis-faqs.htm>
 - 5) Merck&Co. Protection with Gardasil [cited 2011 July 20]. Available from: <http://www.gardasil.com/what-is-gardasil/cervical-cancer-vaccine/index.html>
 - 6) Centers for Disease Control and Prevention. Information from FDA and CDC on Gardasil and its Safety (Archived), 2008 [cited 2011 January 25]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/HPVArchived.html>
 - 7) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reports of Health Concerns Following HPV Vaccination. Last updated: June 28, 2011 [cited 2011 July 22]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccine-safety/vaccines/hpv/gardasil.html>
 - 8) Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent Human papillomavirus types 6/11/16/18 LI virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006;95:1459-66.
 - 9) De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, Zahaf T, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine*. 2010;28:6247-55.
 - 10) Harper DM, Williams KB. Prophylactic HPV vaccines: current knowledge of impact on gynecologic premalignancies. *Discov Med*. 2010;10: 7-17.
 - 11) Haug C. The risks and benefits of HPV vaccination. *JAMA*. 2009;302:795-6.
 - 12) Flogging gardasil. *Nat Biotechnol*. 2007;25:261.
 - 13) Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56:1-24.
 - 14) Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. 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;374:301-14.
 - 15) The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-27.
 - 16) Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*. 1999;180:1415-23.
 - 17) HoGY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338:423-8.
 - 18) Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*. 1998;132:277-84.
 - 19) Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12:186-92.
 - 20) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al.; FUTURE I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356:1928-43.
 - 21) Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA*. 2007;298:743-53.
 - 22) Food and Drug Administration (FDA). Gardasil (Human Papillomavirus Vaccine) Questions and Answers, June 8, 2006 [cited 2011 September 27]. Available from: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/QuestionsaboutVaccines/ucm096052.htm>
 - 23) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Paper provided by MHRA for Joint Committee on Vaccination and Immunisation June 2010: Vaccine associated suspected adverse reactions reported via the Yellow Card scheme during 2009 [cited 2011 July 17]. Available from: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_118753.pdf
 - 24) Irish Medicines Board (IMB). Update on national monitoring experience with Gardasil. 11th November 2010 [cited 2011 July 17]. Available from: http://www.imb.ie/images/uploaded/documents/IMB_Gardasil_WebUpdate_11Nov2010.pdf
 - 25) Campos NG, Kim JJ, Castle PE, Ortendahl JD, O'Shea M, Diaz M, et al. Health and economic impact of HPV 16/18 vaccination and cervical cancer screening in Eastern Africa. *Int J Cancer*. 2011 Jun 29. [Epub ahead of print]
 - 26) 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*. 2008;32(4):371-87.
 - 27) 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 2011 January 25]. Available from: http://www.nvic.org/Downloads/NVIC_GardasilvsMenactraVAERSReportFeb-2009u.aspx
 - 28) Menzies R, Mahajan D, Gold MS, Roomiani I, McIntyre P, Lawrence G. Annual report: Surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2008. *Commun Dis Intell*. 2009;33:365-81. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdi3304>
 - 29) Mahajan D, Roomiani I, Gold MS, Lawrence GL, McIntyre PB, Menzies RI. Annual report: Surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2009. *Comm Dis Intell*. 2010;34:259-76. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/inain/publishing.nsf/Content/cdi3403-1>
 - 30) Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009;302:750-7.
 - 31) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

- Paper provided by MHRA for Joint Committee on Vaccination and Immunisation June 2009: Vaccine associated suspected adverse reactions reported via the Yellow Card scheme during 2008 [cited 2011 July 17]. Available from: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_110017.pdf
- 32) Database of the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Overview adverse events following immunization in association with Cervarix. February 3, 2010 [cited 2011 July 24]. Available from: http://www.lareb.nl/documents/kwb_2010_2_cerva.pdf
 - 33) Irish Medicines Board (IMB). Update on national monitoring experience with Gardasil. 9th February 2011 [cited 2011 July 17]. Available from: http://www.imb.ie/images/uploaded/documents/IMB_Gardasil_WebUpdate_09Feb2011.pdf
 - 34) Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante (AFSSAPS). Vaccins contre les infections dues a certains papillomavirus humains (HPV). Gardasil: Troisieme bilan du plan de gestion des risques europeen et national (12/07/2011) [cited 2011 July 24]. Available from: <http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Vaccins/Vaccins-contre-les-infections-dues-a-certains-papillomavirus-humains-HPV/%28offset%29/2>
 - 35) CDC WONDER VAERS Request [cited 2011 September 15]. Available from: <http://wonder.cdc.gov/vaers.html>
 - 36) Chustecka Z. HPV Vaccine: Debate Over Benefits, Marketing, and New Adverse Event Data. Medscape Med News. 2009 [cited 2011 January 25]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/707634>
 - 37) Food and Drug Administration Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Background Document: Gardasil[®] HPV Quadrivalent Vaccine. May 18, 2006 VRBPAC Meeting [cited 2011 September 15]. Available from: <http://www.fda.gov/ohrrns/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>
 - 38) Health Canada. Human Papillomavirus (HPV). Updated August 2010 [cited 2011 April 4]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/diseases-maladies/hpv-vph-eng.php>
 - 39) Australian Government, Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration. Human papillomavirus vaccine (GARDASIL), Advice from the Therapeutic Goods Administration. Updated 24 June 2010 [cited 2011 July 24]. Available from: <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-gardasil-070624.htm>
 - 40) Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of ASO4 adjuvanted vaccines. *Vaccine*. 2008;26:6630-8.
 - 41) Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. ASIA[®]: Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011;36:4-8.
 - 42) Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus*. 2009;18:1217-25.
 - 43) Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun*. 1996;9:699-703.
 - 44) Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:648-52.
 - 45) Gandey A. Report of Motor Neuron Disease After HPV Vaccine. *Medscape Med News*. 2009 [cited 2011 January 25]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/711461>
 - 46) Lower J. Can we still recommend HPV vaccination? *MMW Fortschr Med*. 2008;150:6.
 - 47) Mendoza Plasencia Z, Gonzalez Lopez M, Fernandez Sanfiel ML, Muniz Montes JR. [Acute disseminated encephalomyelitis with tumefactive lesions after vaccination against human papillomavirus]. *Neurologia*. 2010;25:58-9.
 - 48) Wildemann B, Jarius S, Hartmann M, Regula JU, Hametner C. Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. *Neurology*. 2009;72:2132-3.
 - 49) Schaffer V, Wimmer S, Rotaru I, Topakian R, Haring HP, Aichner FT. HPV vaccine: a cornerstone of female health a possible cause of ADEM? *J Neurol*. 2008;255:1818-20.
 - 50) Sutton I, Lahoria R, Tan IL, Clouston P, Barnett MH. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scier*. 2009;15:116-9.
 - 51) Chang J, Campagnolo D, Vollmer TL, Bompreszi R. Demyelinating disease and polyvalent human papilloma virus vaccination. *J Neurol-Neurosurg Psychiatry*. 2010;1-3.
 - 52) Alvarez-Soria MJ, Hernandez-Gonzalez A, Carrasco-Garcia de Leon S, Del Real-Francia MA, Gallardo-Alcaniz MJ, Lopez-Gomez JL. [Demyelinating disease and vaccination of the human papillomavirus]. *Rev Neurol*. 2011;52:472-6.
 - 53) McCarthy JE, Filiano J. Opsoclonus Myoclonus after human papilloma virus vaccine in a pediatric patient. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:792-4.
 - 54) Mosnaim AD, Abiola R, Wolf ME, Perlmutter LC. Etiology and risk factors for developing orthostatic hypotension. *Am J Ther*. 2009;17:86-91.
 - 55) Debeer P, De Munter P, Bruyninckx F, Devlieger R. Brachial plexus neuritis following HPV vaccination. *Vaccine*. 2008;26:4417-9.
 - 56) Cohen SM. Multiple evanescent white dot syndrome after vaccination for human papilloma virus and meningococcus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009;1-3.
 - 57) Das A, Chang D, Iliankin AV, Merrett ND. Pancreatitis following human papillomavirus vaccination. *Med J Aust*. 2008;189:178.
 - 58) Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ*. 2008;179:525-33.
 - 59) Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome after vaccination with Gardasil [letter to the editor]. *Ear J Neurol*. 2010;17:e52.
 - 60) Dale RC, Brilot F, Banwell B. Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2009;22:233-40.
 - 61) Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen WK. Postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:352-8.
 - 62) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Suspected adverse reactions received by the MHRA. Cervarix Human papillomavirus (HPV) vaccine (as of 29 July 2010)

- [cited 2011 July 24]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/PrintPreview/DefaultSplashPP/CON023340?ResultCount=10&DynamicListQuery=&DynamicListSortBy=xCreationDate&DynamicListSortOrder=Desc&DynamicListTitle=&PageNumber=1&Title=Hurnan%20papillomavirus%20%28HPV%29%20vaccine>
- 63) Food and Drug Administration. Inside Clinical Trials: Testing Medical Products in People. Last updated May 2009 [cited 2011 April 4]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143531.htm>
- 64) Golomb BA, Erickson LC, Koperski S, Sack D, Enkin M, Howick J. What's in placebos: who knows? Analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2010;153:532-5.
- 65) Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent LI virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1757-65.
- 66) Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006;367:1247-55.
- 67) Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) Li virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:271-8.
- 68) Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, Alvarez et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;107:18-27.
- 69) Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonog J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;373:1949-57.
- 70) Bishop NJ, Morley R, Day JP, Lucas A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *N Engl J Med*. 1997;336:1557-61.
- 71) Walton JR. Functional impairment in aged rats chronically exposed to human range dietary aluminum equivalents. *Neurotoxicology*. 2009;30:182-93.
- 72) Tomljenovic L. Aluminum and Alzheimer's disease: after a century of controversy, is there a plausible link? *J Alzheimers Dis*. 2011;23:567-98.
- 73) Couette M, Boisse MF, Maisson P, Brugieres P, Cesaro P, Chevalier X, et al. Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. *J Inorg Biochem*. 2009;103:1571-8.
- 74) Authier FJ, Cherin P, Creange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A, et al. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain*. 2001;124(Pt 5):974-83.
- 75) Exley C, Swarbrick L, Gherardi RK, Authier FJ. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses*. 2009;72:135-9.
- 76) Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, Pellissier et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. 2001;124(Pt 9):1821-31.
- 77) Shaw CA, Petrik MS. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J Inorg Biochem*. 2009;103:1555-62.
- 78) Petrik MS, Wong MC, Tabata RC, Garry RF, Shaw CA. Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice. *Neuromolecular Med*. 2007;9:83-100.
- 79) Tomljenovic L, Shaw CA. Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *J Inorg Biochem*. 2011;105:1489-99.
- 80) Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? *Curr Med Chem*. 2011;18:2630-7.
- 81) Exley C. Aluminium-based adjuvants should not be used as placebos in clinical trials. *Vaccine*. 2011;29:9289.
- 82) Merck&Co. Gardasil product sheet. Date of Approval 2006, p. 1-26
- [cited 2011 July 25]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf>
- 83) Lu B, Kumar A, Castelisague X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2011;11:13.
- 84) Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88:63-73.
- 85) Castle PE. Beyond human papillomavirus: the cervix, exogenous secondary factors, and the development of cervical precancer and cancer. *J Low Genit Tract Dis*. 2004;8:224-30.
- 86) Harper DM, Nieminen P, Paavonen J, Lehtinen M. Cervical cancer incidence can increase despite HPV vaccination. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:594-5; author reply 595.
- 87) Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, Boscoe M. Human papilloma virus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ*. 2007;177:484-7.
- 88) Engeland A, Haldorsen T, Tretli S, Hakulinen T, Horte LG, Luostarinen T, et al. Prediction of cancer mortality in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010, on the basis of relative survival analysis. A collaborative study of the five Nordic Cancer Registries. *APMIS Suppl*. 1995;49:1-161.
- 89) Laukkanen P, Koskela P, Pukkala E, Dillner J, Laara E, Knekt P, et al. Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland. *J Gen Virol*. 2003;84(Pt 8):2105-9.
- 90) Fagot JP, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine*. 2011;29:3610-6.
- 91) Sharma M, Ortendahl J, van der Ham E, Sy S, Kim J. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Thailand. *BJOG*. 2011 Apr 12. [Epub ahead of print]
- 92) Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2008;359:821-32.
- 93) Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination

- programme in the United States. *BMJ*. 2009;339:b3884.
- 94) deKok IM, van Ballegooijen M, Habbema JD. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:1083-92.
- 95) The New York Times. U.S. Approves Use of Vaccine for Cervical Cancer. June 9, 2006 [cited 2011 September 14]. Available from: <http://www.nytimes.com/2006/06/09/health/09vaccine.html?fta=y>
- 96) Judicial Watch Special Report. Examining the FDA's HPV Vaccine Records Detailing the Approval Process, Side-Effects, Safety Concerns and Marketing Practices of a Large-Scale Public Health Experiment. June 30, 2008 [cited 2011 September 14]. Available from: <http://www.judicial-watch.org/documents/2008/JWReportFDAHvVaccineRecords.pdf>
- 97) Food and Drug Administration (FDA). FDA Science and Mission at Risk, Report of the Subcommittee on Science and Technology 2007 [cited 2010 December 12]. Available from: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-432913_02_01_FDA%20Report%20on%20Science%20and%20Technology.pdf
- 98) Rothman SM, Rothman DJ. Marketing HPV vaccine: implications for adolescent health and medical professionalism. *JAMA*. 2009;302:781-6.
- 99) Sarojini NB, Srinivasan S, Madhavi Y, Srinivasan S, Shenoi A. The HPV vaccine: science, ethics and regulation. *EconomPolit Weekly*. 2010;45:27-34.
- 100) Sengupta A, Shenoi A, Sarojini NB, Madhavi Y. Human papillomavirus vaccine trials in India. *Lancet Infect Dis*. 2011;377:719.
- 101) Legifrancegouv. Le Service Public De La Diffusion Du Droit. Decision du 31 aofit 2010 interdisant une publicite pour un medicament mentionnee a l'article L. 5122-1, premier alinea, du code de la sante publiquedes-tin& aux personnesshabilees a prescrire ou delivrer ces medicaments ou a les utiliser dans l'exercice de leur art [cited 2011 January 26]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?sessionId=?cidTexte=JORFTEXT000022839429&dateTexte&oldAction=rechJO&categorieLien=id>
- 102) McGee G, Johnson S. Has the spread of HPV vaccine marketing conveyed immunity to common sense? *Am J Bioeth*. 2007;7:1-2.
- 103) Telethon Institute for Child Health Research. Perth women needed for international cervical cancer study, 12 April, 2006 [cited 2011 July 26]. Available from: <http://www.ichr.uwa.edu.au/media/478>
- 104) World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [cited 2011 April 6]. Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>
- 105) WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus and Cervical Cancer [cited 2011 July 20]. Available from: <http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/SummaryReportsSelect.cfm>
- 106) Food and Drug Administration (FDA). CFR-Code of Federal Regulations Title 21 [cited 2011 September 19]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.80>
- 107) WHO/ICO HPV Information Centre. Human papillomavirus and related cancers. Summary report update. November 15, 2010 [cited 2011 July 21]. Available from: http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country_pdf/XWX.pdf?CFID=5169709&CFTOKEN=39667351

HPV ワクチンによる意識消失の頻度とその発症機序についての考察

浜 六郎*

はじめに

厚生労働省 (厚労省) のワクチンの安全性を検討する専門家会議 (予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会と医薬品等安全対策部会安全対策調査会の合同会議)¹⁾ では、2013 年 6 月 14 日、HPV ワクチンを接種したあと、体中の痛みを訴えるケースが 33 例あることが報告され、「接種との因果関係が否定できず、原因が分からないため、国民に注意点を説明できない」として、

積極的に接種を呼びかけるのを一時、中止すべきだという意見をまとめた。またこれを受けて、厚労省は、同 14 日夜、全国の自治体に対して積極的な接種の呼びかけを一時、中止するよう勧告した²⁾。ただし、定期接種を中止するのではないとして、希望者が接種を受けられるよう態勢の維持を求めている²⁾。これはすなわち、接種との因果関係を積極的に認めたわけではないということを意味している。

HPV ワクチン接種後の重篤な反応は、体中の痛みにとどまらず、ギ

ランバレー症候群や多発性硬化症などの中枢・末梢神経疾患、SLE や関節リウマチなど自己免疫疾患^{3,4)} あるいは、病態不明の神経系障害などにも及んでいる^{5a)}。

しかしながら、厚労省は 5 月 16 日の検討会で、大部分の重篤な害反応 (副反応) は、疫学調査によって因果関係が裏付けられていない、という検討結果を提供し^{5b,5c)}、それ以上の情報提供はしていない。今回の検討でも報道によれば²⁾、「原因が分からない」としているだけである。

また、失神や意識消失に関する報告が、他のワクチンに比較して多いことは認めている^{5c)} もの、積極的接種の勧奨中止の決定後にも、一般向けの Q&A で、「その多くは血管迷走神経反射によると思われる一

* NPO 医薬ビジランスセンター (薬のチェック)