「子宮頸がんワクチン」(HPVワクチン)の費用対効果に関する見解

2013年12月25日

薬害オンブズパースン会議 代表 鈴木利廣 〒160-0022 新宿区新宿 1-14-4 AM ビル4 階 電話 03 (3350) 0607 FAX 03 (5363) 7080 URL: //www.yakugai.gr.jp

1 定期接種における費用対効果論の位置づけと本見解の目的

1) 当会議は、2013年9月25日付で「『子宮頸がんワクチン(ヒトパピローマウイルスワクチン)』に関する要望書」「を公表し、定期接種の中止等を求めた。

定期接種は、国の公衆衛生政策にかかわる問題である。従って、健康人に対する接種の推奨を正当化できるだけの有効性と安全性が認められることに加え、費用対効果の評価が良好であることも必要である。

実際、HPVワクチンの費用対効果は、厚生労働省厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会における定期接種化の決定に際して重要な要素となった。すなわち、費用対効果は、同部会ワクチン評価に関する小委員会の作業チームで検討されて「ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン作業チーム報告書」²(以下「作業チーム報告書」という)にまとめられ、この作業チーム報告書を踏まえ、同小委員会の「ワクチン評価に関する小委員会報告書」という)がまとめられたのである。

2) ところが、今般、作業チーム報告書において、文献レビューの対象とされた国内外の文献のうち、国内先行研究論文の1つについて、HPVワクチンの製造販売メーカーであるグラクソ・スミスクライン社の社員が執筆していたにもかかわらず、その事実が論文に明記されていなかったことが明らかになった。

これは、論文の適正な評価を妨げるものであり、その問題性は高血圧治療薬ディオバンをめぐる不正事件においても指摘されたところである。

これに対し、グラクソ・スミスクライン社は、報道によれば「当時は論文を発表する際の社内的なルールがなかったが、現在の規定に照らし合わせると適切ではなかった。分析の基になったデータはすべて公開されており、内

容には問題がない」旨をコメントしている⁴。 しかし、論文の内容にも重大な問題がある。

3) そこで、問題となった前記論文も含め、改めてHPVワクチンの定期接種 化の決定の要素となった費用対効果論の基本的な問題点について、当会議の 見解を明らかにする。

2 厚労省の作業チーム報告書が検討した国内先行研究の利益相反

- 1) 作業チーム報告書において文献レビューの対象とした論文のうち、表に整理してまで紹介している国内先行研究は、以下の3つの論文である。
 - ① 今野良、笹川寿之、福田敬、Van Kriekinge G, Demarteau N. 「日本人女性における子宮頸癌予防ワクチンの費用効果分析」産婦人科治療誌(2008)⁵
 - ② 荒川 一郎、新野 由子「若年女性の健康を考える子宮頸がん予防ワクチン接種の意義と課題」厚生の指標誌(2009)⁶
 - ③ Konno, R., et al,「Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women」Int J Gynecol Cancer 誌 (2010)⁷
- 2) これらのうち、今般報道があったのは、②の論文についてであり、筆頭執 筆者荒川一郎は、「東京女子医科大学医学・病院管理学講師」の肩書のみが 表記されていたが、グラクソ・スミスクライン社の社員である。
 - ①と③の論文は、今野良他の執筆によるものであるが、執筆者中の Van Kriekinge G、Demarteau N は、グラクソ・スミスクライン・バイオロジカルズ (ワクチン事業を推進するグラクソ・スミスクライン・グループの会社) の社員である。また、本研究は同社の資金により実施され、今野良は、同社から研究費、旅費等を受領し、グラクソ・スミスクライン・バイオロジカルズの専門家委員会の委員である(以上のことは論文に明記されている)。
- 3) 結局、作業チーム報告書が文献レビューをした上記国内先行研究は、いずれもグラクソ・スミスクライン社とそのグループ会社の社員らが執筆に加わった、製薬企業との利益相反関係が深刻な論文ということになる。

しかし、作業チーム報告書では、この点を踏まえた批判的吟味は行われていない。

表 2 HPV ワクチンの費用対効果推計の国内文献比較

	今野ら 37)	荒川ら30	Konno et al. 200)
基本分析の対象	12 歳女子 589,000 人 全員へのワクチン接 種	12 歳女子 589,000 人全 員へのワクチン接種	12歳女子 589,000 人全 員へのワクチン接種
分析の立場	社会の立場	20~30 代女性の立場	保健医療費支払者の立 場
費用項目	直接費用(ワクチン費 用および医療費)、間 接費用(検診、外来受 診、入院、死亡に伴う 逸失所得)	患者自己負担分の医療 費、間接費用(育児、 家事) 10歳~40歳の費用に限 定 <ワクチン費用は算出 対象外>	直接費用(ワクチン費 用および医療費) <間接費用は算出対象 外>
ワクチンの効果	75, 28%	記載なし	75. 28%
病態移行確率	3輪文とも同じ	3輪文とも同じ	3輪文とも同じ
割引率	年率1% <30年後の1万円は、 現在価値に換算する と7,419円となる>	年率3% <30年後の1万円は、 現在価値に換算すると 4,120円となる>	年率3% <30年後の1万円は、 現在価値に換算すると 4,120円となる>
増分費用の算出結 果	ワクチン費用は 212.0億円増加 医療費は168.2億円 減少 間接費用は233.7億 円減少 差し引き189.9億円 減少	医療費自己負担は 0.6 億円減少 育児費用は 0.6 億円減 少 家事費用は10.5億円減 少 合計11.8億円減少	ワクチン費用は 212.0 億円増加 医療費は64.7億円減少 差し引き 147.3 億円増 加
増分効果の算出結 果	記載なし	算出せず	8139QALYs 增加
ICER	マイナス(費用削減、 健康アウトカム改善)	算出せず	180 万円/QALY

(作業チーム報告書11ページに掲載された表2)

3 先行研究及び作業チーム報告書・小委員会報告書の費用対効果分析の問題

以上の深刻な利益相反関係を反映して、前記各論文は内容においても問題があり、この根本的な問題点は、作業チーム報告書、小委員会報告書にもあてはまる。

1) 科学的根拠を欠く過大なワクチン効果を前提とした計算

(1) 最も基本的で重要な問題は、HPVワクチンの効果について、科学的な 根拠の乏しい過大な評価を前提として推計をしているという点である。

HPVワクチンは、16型と18型のHPVにしか効果がない。16型と18型が全ウイルス型に占める割合(蔓延率)は全体の<math>50%程度であるが8、これを作業チーム報告書のように仮に約 $50\sim70\%$ と見るとして

も、定期接種化によってワクチン接種率が100%になるということはありえず、ワクチンが接種者全員に有効性を発揮するわけでもないから、ワクチンの効果は蔓延率を下回るはずである。また、そもそも、HPVワクチンの効果として証明されているのは、異形成を防止する効果のみであって、子宮頸がんそのものを防ぐ効果は証明されていない。そして、異形成防止についても最長で9年間のデータしかない。

- (2) ところが、前記①及び③の今野論文は、HPVワクチンにより子宮頸が んの発生や死亡が73%減ることを前提に推計している。
 - ②の荒川論文は、ワクチンの効果を何%と見たのかについて本文に明記していないが、論文中の表からは①の論文と同様の減少率を採用していることが分かる。
- (3) 作業チーム報告書は、前記①乃至③の国内先行研究を含む国内外の文献や、HPVワクチンの効果を基本分析67.8%、効果の持続期間をワーストケースでも20年、基本ケースでは生涯として推計した厚生科学研究 班報告9により費用対効果が良好であると結論づけられている等として、HPVワクチンの定期的な接種を推進する必要があるとしている。

しかし、自ら「HPVワクチン感染から子宮頸がん発症まで10年以上が必要であり、このワクチンが使用可能になった2006年から日が浅いため、ワクチン接種した集団において子宮頸がんが減尐するという効果が期待されるものの実際に達成されたという証拠は未だなく、慎重にモニタリングして子宮頸がん罹患が減少するか否かについて把握する必要がある」(同報告書4頁、下線は当会議)と認めるように、HPVワクチンによる子宮頸がんの罹患減少は、科学的な証明がなく、「期待される」としかいえない。

にもかかわらず、子宮頸がんの罹患が減少することを前提に、しかも、効果がワーストケースでも20年、基本ケースでは生涯続くと仮定して行った推計結果等を用いて費用対効果が良好とすることは不当である。

(4) 小委員会報告書も「医療経済的な評価については、<u>ワクチンの長期的な効果の持続期間が明確になっていないことから、13歳女子に接種したワクチンが生涯有効であると仮定して</u>、費用効果分析を行った場合、1QALY獲得あたり約201万円と推計され、費用対効果は良好と考えられた。」(同報告書8頁、下線は当会議)としている。

ワクチンの効果持続期間が不明であるから、生涯有効と仮定するというのは、著しい飛躍であり合理性を欠く。

費用対効果の推計が仮定をもとに行わざるを得ないものであるとしても、

以上のような不合理な仮定に基づきワクチンの効果を過大に評価して導いた費用対効果が良好とする結論をもとに、国の公衆衛生政策を決定することは誤りである。

2) HPVワクチン接種費用をゼロとして計算した荒川論文の不当性他

不合理な仮定設定の他にも問題がある。

- (1) 長期間にわたる解析を実施する場合には、将来発生する費用を、現在の価値に換算して評価するための割引をすることとされている。この割引率について、国際的には3%が標準である。しかし、①の今野論文は割引率を1%で計算している。
- (2) ②の荒川論文では、HPVワクチンの接種費用をゼロとして計算している。作業チーム報告書の11頁の表2「HPVワクチンの費用対効果推計の国内文献比較」でも、荒川論文については、「費用項目」の欄に「ワクチン費用は算出対象外」と記載されている。論文に理由は明記されていないが、同論文が20~30代女性の立場からの検討であるため、定期接種費用の公費負担により、負担する接種費用がないという前提となったものと思われる。

前記のとおり、クラクソ・スミスクライン社は、分析の基になったデータはすべて公開されており、内容には問題がないとしているが、本論文は、臨床試験論文ではなく費用対効果を論じたものであるから、公表データを用いた分析となるのは当然であり、問題は、推計の条件をどのようにするのかにある。

この点、HPVワクチンの効果を過大に評価する一方で、ワクチン接種費用をゼロとする条件設定を行ったことは、グラクソ・スミスクライン社の社員として自社に有利な結論を導くために行った偏りであるという他はなく、しかも本来の所属である企業名を伏せて公表したのであるから、これは全体として意図的な操作であると評されても致し方ない。

なお、念のために付言すれば、本論文が掲載された 2009年当時、米国予防接種諮問委員会 (ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices) は、経済評価ガイドライン 10 を定めており、この中で、報告者に関しては「所属と利益相反に関する記載」が求められている。米国でもワクチンを販売している国際企業であるグラクソ・スミスクライン社がこ

のガイドラインを知らないはずはない。

4 結論

以上のとおり、定期接種の決定の要素となった費用対効果の評価には重大な問題がある。

ワクチンは健康な者に接種するものであるから、極めて高い安全性が求められる。

しかし、定期接種実施後、重篤な副作用被害が相次いでいる。HPVワクチンが子宮頸がんを減少させる効果は「期待される」としかいえない一方で、ワクチン接種までは健康で通学していた少女達が、通学できなくなる、車椅子での生活を余儀なくされる、将来の夢を諦めざるを得なくなるといった深刻な被害が現に発生しているのである¹¹。

ところが、こうした被害に関して生じる医療費や経済的な損失は、費用対効果の推計では一切考慮の対象となっていない。

HPVワクチンは、当会議の前記要望書で述べたように、有効性と危険性のバランスを失しており¹²、費用対効果の点でも重大な問題がある。

従って、前記要望書で述べたとおり、定期接種は中止するべきである。 まして、積極推奨再開など断じてしてはならない。

以上

<参考文献等>

.http://www.yomiuri.co.jp/national/news/20131212-OYT1T00298.htm

¹ 薬害オンブズパースン会議. 『子宮頸がんワクチン (ヒトパピローマウイルスワクチン)』に関する要望書.2013 http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/hpv wakutin youbousyo.pdf

² 厚生労働省厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会の作業チーム.ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン作業チーム報告書.2011 http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014wdd-att/2r98520000016rgg.pdf

³ 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会.ワクチン評価に関する小委員会報告書 2011 http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014wdd-att/2r98520000014weu.pdf

^{4 2013} 年 12 月 12 日 読売新聞

⁵ 今野良、笹川寿之、福田敬、Van Kriekinge G, Demarteau N.: 日本人女性における子宮頸 癌予防ワクチンの費用効果分析、産婦人科治療 2008; 97: 530-542

⁶ 荒川 一郎、新野 由子:若年女性の健康を考える子宮頸がん予防ワクチン接種の意義と 課題、厚生の指標 2009: 56(10): 1-6.

⁷ Konno, R., et al., Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women. Int J Gynecol Cancer, 2010. 20(3): p. 385-392.

9 平成 20 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関 する研究」班、平成21年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の評価とあり方に関する 研究」班. 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン

http://www.cdc.gov/vaccines/acip/committee/downloads/economics-studies-guidance.pdf

⁸ Tsuyoshi Asato, Toshiyuki Maehama, Yutaka Nagai, Koji Kanazawa, Hiroshi Uezato, and Ken-ichi Kariya1.A Large Case-Control Study of Cervical Cancer Risk Associated with Human Papillomavirus Infection in Japan, by Nucleotide Sequencing-Based Genotyping

http://canscreen.ncc.go.jp/pdf/guideline/shikyukei-full0912.pdf

10
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). ACIP Guidance for Health Economics Studies.2007

¹¹ 全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会.http://shikyuukeigan.fem.jp/

¹² The Informed Prescriber 第 28 巻 4 号 2013 http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/TIP2013.8.pdf