

## HPV ワクチンの有効性に関するフィンランドの研究に関する見解 ー子宮頸がん予防効果を示すものとはいえないー

2018年7月14日

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木 利 廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル 4F

TEL. 03-3350-0607 FAX. 03-5363-7080

yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

International Journal of Cancer 誌に掲載されたフィンランドの研究 (Int J Cancer. 2018 May 15; 142(10): 2186-2187.) が、HPV ワクチンを推進する立場の人々によって、本ワクチンによる子宮頸がん (浸潤がん) 減少効果を示す根拠として紹介されることがある。

しかし、これはあくまで「Letter to the Editor」として公表されている速報論文 (以下「速報」という) であり、この結果をもって、子宮頸がん (浸潤がん) 予防効果が示されたと判断することはまだできないと考えるべきである。加えて、公表内容から判断される範囲においても本速報の分析方法と結果にはいくつかの問題点が存在し、本速報の結果を HPV ワクチンによる子宮頸がんにおける浸潤がん減少効果の根拠として扱うことは不適切である。

### 1 速報の概要

本速報では以下の 2 群を設定し、フィンランドのがん登録データを用いて追跡調査を行い、浸潤がんの発生について 2 群比較している。

#### HPV ワクチン接種群

HPV ワクチンに関する 3 つの臨床試験 (PATRICIA trial: サーバリックス、FUTURE II study: ガーダシル、フィンランドでの HPV ワクチン市販後臨床試験: サーバリックス) で HPV ワクチン接種群となったフィンランド人少女

#### HPV ワクチン非接種群

フィンランドでの HPV ワクチン市販後臨床試験で対照群 (B 型肝炎ワクチン接種群) となった少女、およびフィンランドの出生コホートから抽出された HPV ワクチンを接種していない少女

追跡結果の概要は以下のとおりである。

## HPV ワクチン接種群

- 追跡人数 9,529 人（14-17 歳; PATRICIA trial 2,465 人、FUTURE II study 866 人、市販後臨床試験 6,198 人）、追跡人年数 65,656 人年、平均追跡期間 6.89 年
- 子宮頸がん（浸潤がん）発症数 0 人、HPV 関連浸潤がん発症数 0 人

## HPV ワクチン非接種群

- 追跡人数 17,838 人（14-19 歳; 市販後臨床試験 2,173 人、出生コホート 15,665 人）、追跡人年数 124,245 人年、平均追跡期間 6.97 年
- 子宮頸がん（浸潤がん）発症数 8 人、HPV 関連浸潤がん発症数 10 人

## 2 速報の問題点

### 2.1 接種群の人数が不十分だった可能性がある

本速報では、追跡期間は 2 群でほぼ同じであったが、人数はワクチン非接種群のほうが接種群よりも約 2 倍となっている。2 群のイベント発生率を比較するうえで、人数のアンバランス自体は問題にはならないが、接種群において、子宮頸がん（浸潤がん）・HPV 関連浸潤がんともに、発症が 0 人だった理由としては、接種群の人数が発症をイベントとして検出するには不十分な追跡人数であった可能性を否定できない。すなわち、接種群も非接種群と同程度の人数を追跡していた場合、0 人ではなかった可能性がある。

### 2.2 子宮頸がんについて、有意差は示されていない

有効性を主張する場合には、適切な統計学的検定結果が示されなければならない。しかし本速報にはそれが示されていない。

本速報では、HPV 関連浸潤がんの発生が、非接種群では 10 人であったところ、接種群では 0 人となったことを提示し、このワクチン効果の推定値 100% について、95% 信頼区間を計算した結果として 16~100% という値を示し、統計学的に有意であったと述べている。

確かに表 1 をみると、浸潤がんは接種群 9,529 人中 0 人、非接種群 17,838 人中 10 人であり、統計学的検定（カイ二乗検定; 連続補正あり）を行うと、 $P$  値は 0.048 となり統計学的に有意である（なおこの結果は表 1 には示されていない）。

しかし、非接種群中の浸潤がん 10 人には、子宮頸がんではない浸潤がん 2 人（口腔咽頭がん・外陰部がん各 1 人）が含まれており、子宮頸がん（浸潤がん）は 8 人である。この子宮頸がん（浸潤がん）における接種群 9,529 人中 0 人、非接種群 17,838 人中 8 人について統計学的検定（カイ二乗検定; 連続補正あり）を行った場合、 $P$  値は 0.090 となり統計学的に有意ではない。

HPV ワクチンが子宮頸がんの予防効果を主たる目的としていることを考慮すれば、子宮頸がんの浸潤がん減少効果が統計学的に有意な結果として示されなかった点は重要である。にもかかわらず、本速報でこの点を明示することなく、むしろ HPV 感染が関連していると考えられている他のがんも含めた場合の検定結果のみを提示していることは、適切な結果の提示方法とはいえない。

### 2.3 対象者背景、検診頻度や治療介入条件の偏りを分析において考慮していない

介入効果の有効性は本来、ランダム化比較試験により検証されるべきものであり、治療介入効果、予防介入効果ともにその原則は変わらない。HPV ワクチンについても、ランダムに割り付けることによりワクチン接種群と非接種群を設定し、両群に適切な検診と標準治療介入を同様に保証したうえで、十分な対象者数と追跡期間にもとづいて浸潤がんの発生率を比較し、浸潤がんの減少効果が示された場合には、有効性の検証が確実になされたことになる。しかし、これまでの HPV ワクチン臨床試験対象者において発生抑制効果が確認されているのは、主として CIN2/3 という前がん病変までであり、浸潤がんの抑制効果は未だ確認されていない。

また、スコットランド、デンマーク、オーストラリアで行われた大規模観察研究においても、HPV ワクチン導入により CIN2/3 や上皮内腺がんが減少したという結果までは示されているものの、浸潤がんの減少効果までは確認されていない。そして、本速報も含め観察研究においては、比較する接種群と非接種群の対象者背景に偏りがある可能性、また接種・非接種以外の条件（検診の質や頻度、標準治療介入の内容など）が両群で同様に保証されていない可能性があるなど、結果の解釈には十分な注意が必要となる。

さて、本速報でのワクチン接種群はその全てが HPV ワクチン臨床試験対象者として HPV ワクチン接種を受けた者である。一方、非接種群の内訳をみると、全体の 17,838 人中、HPV ワクチン臨床試験で B 型肝炎ワクチン接種群となった者が 2,173 人（12%）であり、残りの 15,665 人（88%）はフィンランド出生コホートから抽出された者である。すなわち本速報は、臨床試験対象者としての接種群と、主として実臨床における一般住民としての非接種群を比較した分析の結果である。このような 2 群比較は、臨床試験対象者内での接種・非接種の比較や、一般住民コホート内での接種・非接種の比較に比べ、2 群間における背景の偏り、接種・非接種以外の条件（検診の質や頻度、標準治療介入の内容など）の偏りともに、より顕著であった可能性が考えられる。なおこれらの点については、乳がん、甲状腺がん、メラノーマという HPV 関連以外のがんにおいても HPV ワクチン非接種者群の方が接種者群よりも多い傾向が認められていることから推察される。

本速報の分析ではこれらの問題点を考慮した分析は行われておらず、結果の妥当性は低いと言わざるを得ない。

### 2.4 著者の利益相反

本速報の著者のうち、4人は HPV ワクチン製造販売メーカーであるメルク社および GSK Biologics から研究助成金を受け取っており、HPV ワクチン（ガーダシル、サーバリックス）の臨床試験を行った研究グループのメンバーである。また本速報の分析は、フィンランドアカデミー・フィンランドがん協会・北欧がん連合の他に、GSK Biologicals SA からの助成も受けて行われている。本速報には HPV ワクチン製造販売メーカーとの明らかな利益相反が存在する。

### 3 まとめ

以上に示した問題点を考慮すれば、本速報の結果を HPV ワクチンによる子宮頸がんにおける浸潤がん減少効果の根拠として扱うことは不適切である。

以上