

Lancet 誌に掲載された HPV ワクチン:サーバリックスの高い有効性を示した治験 (PATRICIA)の論文は、日本でのサーバリックスの定期接種を薦める基になったものですが、その中に、捏造が疑われる図があります。

2015年5月8日 さとう内科循環器科医院

院長 佐藤 荘太郎

HPV ワクチン:サーバリックスの高い有効性を示したものとして、HPV ワクチン推奨の議論で示された代表的な論文

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 Jul 25;374(9686):301-14.

の Fig.4 に極めて不自然な点がみられます。

対照群とワクチン群で子宮頸部の細胞診で CIN2 以上の所見が得られた場合、それを event とし、経過観察からはずしたとあります。HPV ワクチン接種群 (赤) と対照群 (青) の線の開き大きいほど、ワクチンの有効性が高いことを示すことになります。

まず、対照群 (A 型肝炎ワクチン接種) が、36 月あたりを境に急に細胞診の所見の事例増えることは考えにくいのです。自然界の現象はなだらかな変化を示すのが普通です。分母が小さくなった為かとも考えましたが、似たような解析のグラフからみて、そのようなことはない無いと考えられます。

対照群のグラフが 2 つの直線から成っていると見られることが最も不自然な点です。また、個々のデータがあまりに直線に乗りすぎている (凹凸が少ない) ことも不自然にみえます。

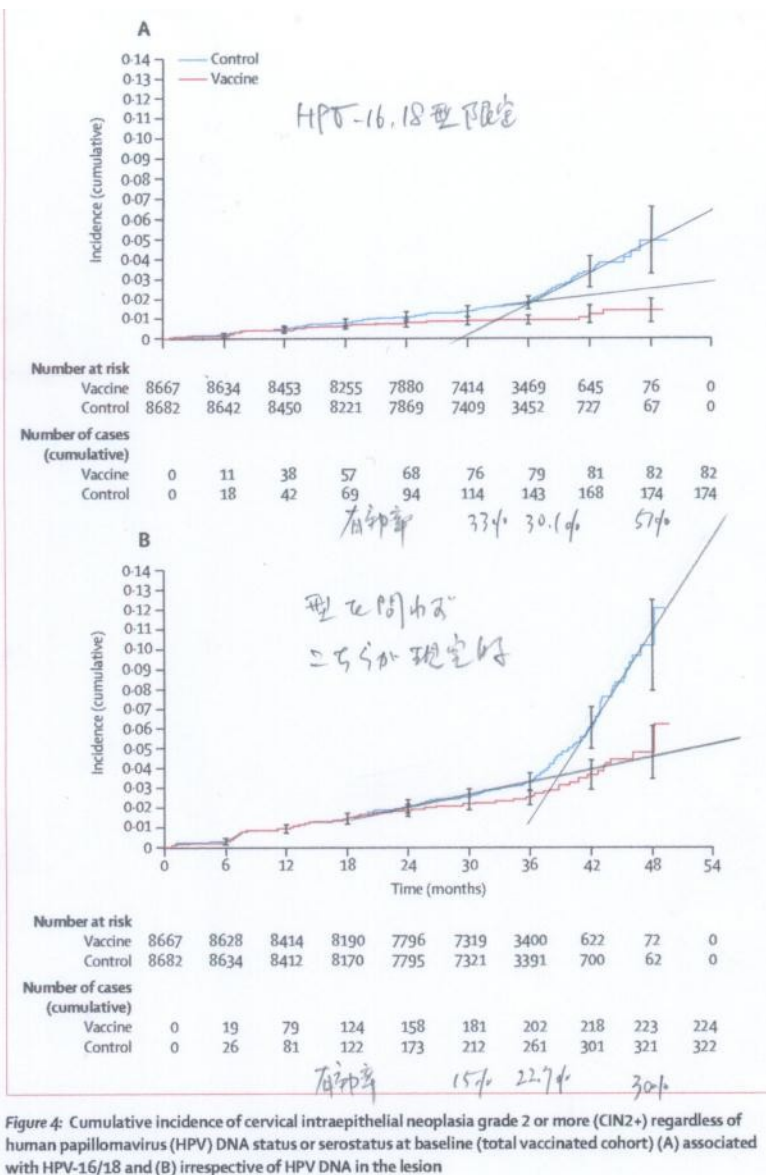
この論文に基づいた宣伝の動画が以下の URL にあります。9 分 36 秒あたりに Fig.4 と同じものが提示されています。

http://cervarix.jp/academic_info/Dr_Schwarz/index.html

左に示す、New England Journal of Medicine 誌のガーダシルの治験 (FUTURE II) の同じ解析の図 (Fig.1) と比べると違いがわかります。

Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions The FUTURE II Study Group; may 10, 2007 vol. 356 no. 19

また Lancet の PATRICIA 治験の論文では、子宮頸部細胞診の精度管理について、たった一行



の言及しかありません。

All CIN cases were reviewed by an endpoint committee.

子宮頸部の細胞診は、子宮頸部を拭って採取したものを、スライドグラスに塗抹、固定、染色の過程を経て標本のスライドグラスを作成し、資格のある検査技師(サイトスクリーナー)が顕微鏡で見ながら診断します。サンプルの収集、保存から始まって、検査施設内、施設間で均一性を保つのが非常に難しいと考えられます。

また、被験者一人あたり複数枚の標本のスライドグラスが作られるのが普通で、治験全体では膨大な枚数になると考えられます。

診断は顕微鏡を使って細胞を観察することによってなされるものであり、検査技師間に判定のばらつきを生じ、それをどのように抑えるのもまた相当難しいと考えられます。

つまり、判定は検査機器から出力される数値ではなく、画像診断での判定に立脚するものだからであります。

HPV ワクチンは、子宮頸がんの発生を予防するかどうかということが最終判定になりますから、判定はサイトスクリーナーの画像判定に依存している、ということになります。

この問題はサーバリックス、ガーダシルの両方の治験で確実に検討されなければならない問題です。そうでなければ、効果判定の、どんな恣意的な操作も可能です。

また、参考のために、アスピリンの心筋梗塞の一次予防の治験の成績の図を示します。

この治験では、アスピリンの予防効果は「なし」とされました。Event が時間とともに、直線的に増加していき投与群と非投与群で event に差が無いのがわかります。累積発生率の曲線の性質がよくわかると思います。

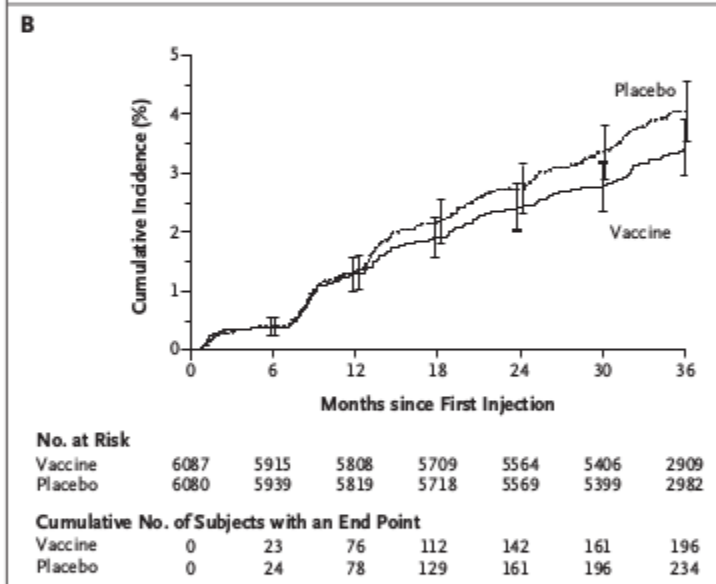
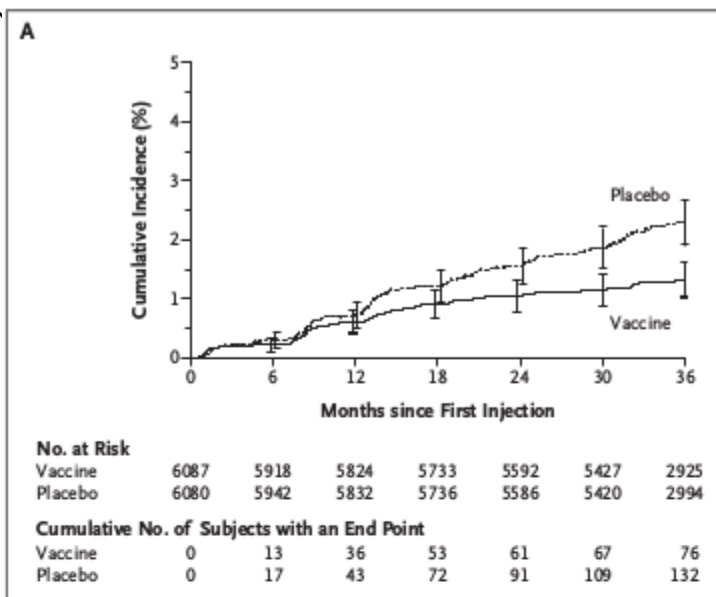


Figure 1. Time until the Development of High-Grade Cervical Disease Associated with HPV-16, HPV-18, or Any HPV Type (Intention-to-Treat Population).

The numbers include all subjects who underwent randomization, including those who had prevalent cervical disease, infection with HPV-16 or HPV-18, or infection with other high-risk HPV types before vaccination. Panel A shows the cumulative incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 or adenocarcinoma in situ associated with HPV-16 or HPV-18 (the composite primary end point). Panel B shows the cumulative incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 or adenocarcinoma in situ associated with any HPV type. In the intention-to-treat population, 5951 in the vaccine group and 5977 in the placebo group received at least one dose of vaccine and had at least one follow-up visit after the first dose. The graph terminates at 36 months because only a small number of subjects were at risk after 36 months. I bars represent 95% confidence intervals.

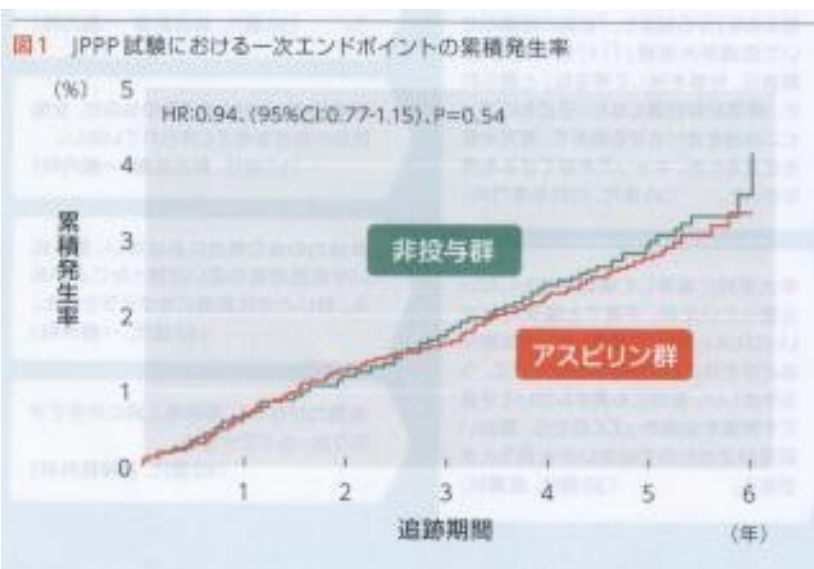


図1 JPPP試験における一次エンドポイントの累積発生率