

コロナワクチンの臨床治験



先日、医療関係者向けコロナワクチン接種に向けてコロナワクチンの学習会を実施した薬局さんがありました。後日頂いた資料をつらつらと眺めていると2つの素朴な疑問がわいてきました。1つは一般的な臨床治験の二重盲検試験での例数は1つの治験あたりプラセボと実薬の1群あたり100~200人前後だと思いますが、ワクチン治験の場合は1群あたりファイザーが約2万人、モデルナが約1.5万人になっています。何故、**ワクチンの治験**では**万人単位の被験者**が必要なのか？今1つは治験の評価法が最近では珍しい**有効率のみ**で表現されている点です。今回は私の自問自答編になります。

1) 高血圧用新薬Xのプラセボとの二重盲検比較試験の場合

まず一定の条件下で高血圧の患者さんを無作為に集めてきます。そして新薬Xとプラセボを無作為に割り当てて一定期間投与した後で新薬Xとプラセ

プラセボ

A	B	C
---	---	---

新薬X

A	B	C
---	---	---

ボ別にデータを集計して、新薬Xの有効性を判断します。右上に非常に簡略化したモデル図を示します。血圧の下がらない部分は網掛けにして、各部の意味は下記のようになります。

A : 新薬X投与の有無に関わらず、血圧が下がらない人数。

B : 新薬X投与すると血圧が下がる人数。プラセボのBは血圧が下がらないため網掛けになります。

C : 新薬X投与の有無に関わらず、血圧が下がる人数。いわゆるプラセボ効果を示す人達。

話を簡単にするため、この図ではA、B、Cの新薬Xとプラセボの各人数は等しいとします。この時、新薬Xの有効性を示すためには次の2式を比較します(各分母と分子の数は治験結果から算出可)。

$$\textcircled{1} \text{新薬Xの} \frac{B+C}{A+B+C}$$

$$\textcircled{2} \text{プラセボの} \frac{C}{A+B+C}$$

①と②の**差**をとった時 >0 であれば、新薬Xが有意に血圧を下げる。また①と②の**比**をとった時 >1 であれば、新薬Xが有意に血圧を下げると判断されます。実際にはそれぞれの人数が等しいはずがないので統計的な処理をした上で、**95%信頼区間(95%CI)**や**桃(P値)**が添えられるのが普通です。

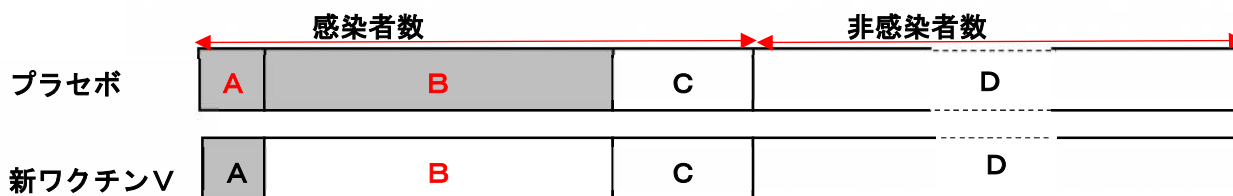
2) 新ワクチンVのプラセボとの二重盲検比較試験の場合

臨床治験をするにあたって高血圧治療薬の新薬Xとの違いは何でしょうか？先ほどは高血圧患者さんをまず集めてきましたが、新ワクチンVの患者さんはどこにいらっしゃるのでしょうか？今はないのです。ワクチンは**感染予防薬**ですから、既に感染症になっている患者さんは治験の対象になりません。

つまり**近い未来に感染症になる患者さん**に新ワクチンVとプラセボを投与することになります。効果を判定するには一般の臨床治験と同様に1群あたり100人~200人が必要でしょう。どうやって200人近い未知の感染症患者さんを見つけるのでしょうか？

ヒントは今流行っている感染症の**感染者率**を知ることでしょうか。コロナウイルスは全世界の人口が77億人とする現在の世界中でのコロナ感染者数が約1億人なので**感染者率は1.3%**です。1群あたりの感染者数が100人~200人になるには約7,700人~約15,400人の被験者が必要に

なります。プラセボ群と実薬群を合わせると3万人近い被験者が必要になりますから、私が最初に感じたワクチン治験の被験者数が多い疑問の回答は目の前に**対象患者がすぐに見つからないから**と言えそうです。数万人の被験者さんをランダムに2組分けて新ワクチンVとプラセボを筋肉注射した時の効果の図を新薬Xと同様に示すと新たにDを加えて次のようになります。網掛けは実感染者数を意味します(ここではPCR検査の陽性(+)をもって実感染者とします)。



- A : 新ワクチンV投与の有無に関わらず感染したPCR(+)の人数(偽陽性も含む)。
- B : ウイルス侵入があったが新ワクチンV投与でPCR(-)の人数。プラセボではPCR(+)になる。
- C : 本当はウイルス感染しているのにPCR検査で(-)の人数(偽陰性の人数に相当)。
- D : 新ワクチンV投与の有無に関わらずウイルスとの接触が無かった人数で、治験の対象外となる。

ここで1)項の新薬Xと同様の有効性を比較してみましょう。感染者数に焦点を絞ると

$$\text{①新ワクチンVの} \frac{B+C}{A+B+C} \qquad \text{②プラセボの} \frac{C}{A+B+C}$$

さて、Cの人数は確定できるでしょうか？Dと区別が付かず、Cは算出不可能です。実際に、この臨床試験で分かる真の数は**プラセボの(A+B)と新ワクチンVのA**だけになります。つまり上の式の①と②の比較はできず、高血圧治療薬の新薬Xで算出できた差や比の平均値の95%信頼区間やP値等は求められそうにありません。すると分かる情報でワクチンの有効性を推測する必要があります。

新ワクチンVのB
プラセボの(A+B) で**新ワクチンVの有効性(有効率)**を示せそうです。ところが「**新ワクチンVの**

B」の実数はこの比較試験では求められません。そこで**新ワクチンVのBはプラセボのBとほぼ同じ**だろうと**近似**します。つまり『**新ワクチンVのB≒プラセボの(A+B)−新ワクチンVのA**』とします。出てきた有効性も近似値ですから、できるだけ例数が多いほど**真実の値**に近づけそうです。せめて推定感染者を100人~200人にしておきたいところです(つまり被験者数は万人台に)。で、2つ目の素朴な疑問は**有効率しか示せないから**が回答になります(本当でしょうか?)。

3) 検証とまとめ

①**ファイザー社製**: 実薬の被験者数=19,965人、PCR陽性=9人。プラセボの被験者数=20,172人、PCR陽性=169人⇒被験者数を実薬に合わせると167,27人

$$\text{有効率} = (167.27 - 9) \div 167.27 \times 100 = \mathbf{94.6\%}$$

②**モデルナ社製**: 実薬のPCR陽性者率=15,185人あたり11人。プラセボのPCR陽性者率=15,166人あたり185人⇒被験者数を実薬に合わせると185,23人

$$\text{有効率} = (185.23 - 11) \div 185.23 \times 100 = \mathbf{94.1\%}$$

☛これらの数値は資料で出された有効率と一致しているのですが、**新型コロナワクチンは概ね95%の人に免疫を与えてくれる**と考えてよさそうです。ちなみに日本独自のワクチン開発も期待したいところですが日本全国平均での感染者率はわずか**0.3%**ですから臨床治験の総被験者数は**3万人~6万人**が必要な計算になります。日本単独でのワクチン開発は被験者数の多さからみると中々難しいのではないかという感想を持ちました。(終わり)