

ワクチンの臨床評価ガイドライン

国立病院機構本部 総合研究センター
臨床研究統括部・治験研究部
伊藤 澄信

1. はじめに

ワクチンは、**特定の抗原を標的として免疫を賦活化して薬効を発揮する医薬品**である。

～ 中 略 ～

ワクチンは、**免疫を賦活化して薬効を発揮すること**、主に健康な人に感染症の予防を目的として接種されるために一般の医薬品と比較して**安全性のリスクに対する許容度が低い**等、他の医薬品と異なっている点もある。ワクチンの臨床試験においても一般的な事項はICH（日米欧医薬品規制調和国際会議）ガイドライン等が参考となるが、前述のワクチンの持つ特殊性により、臨床開発において特別に考慮しなければならない事項がある。本ガイドラインは、ワクチンとして開発される医薬品について、有効性及び安全性を検討するために実施される臨床試験の計画、実施、評価方法等について、ワクチンにおける特殊性も考慮し、現時点における標準的方法を概説したものである。

3.1.3. 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験は、ワクチンの有効性と安全性のデータを得るために実際の使用条件を考慮してデザインされる臨床試験であり、通常は大規模な集団において実施される。

第Ⅲ相試験の臨床的有効性を確認する試験においては、**発症予防効果をエンドポイントとすることが基本的に望ましく、適切な対照群を設定した無作為化二重盲検比較試験が望ましい**。一方、疾患の発生頻度が非常に低い場合等は、発症予防効果を有効性のエンドポイントとして検討することは困難であることも多い。このような場合には、発症予防との相関性が確立されている抗体価等の代替指標（サロゲートマーカー）を評価するような試験デザインが適切な場合もある。代替指標の測定には、再現性が実証された標準的な検査手法であることが求められる。

第Ⅲ相試験においては、**リスク・ベネフィット**を厳密に検証し、その有用性を示すことが重要である。

※ 傍線部分は阿部知子事務所加筆

出所：『ワクチンの臨床評価ガイドライン』
(国立病院機構本部総合研究センター臨床研究統括部・治験研究部 伊藤澄信) より抜粋

別表2

ワクチンの副作用被害救済（障害・死亡）状況の比較

2019年5月末日現在

1 HPVワクチンの障害・死亡認定状況 *1

HPVワクチン	障害	43		
	死亡	0		
	合計	43	100万人あたり認定数	12.610

これまでの実施人員合計

3,410,000

2 主要定期接種ワクチンの障害・死亡認定状況(H17～H25) *1 *2

ポリオ	障害	26		
	死亡	1		
	合計	27	100万人あたり認定数	2.848

H17～25 実施人員合計

9,481,483

(DPT-IPV(不活化ポリオを含む四種混合ワクチン)の実施数は考慮していない)

日本脳炎	障害	17		
	死亡	2		
	合計	19	100万人あたり認定数	2.377

H17～25 実施人員合計

7,994,748

DPT	障害	7		
	死亡	3		
	合計	10	100万人あたり認定数	1.013

H17～25 実施人員合計

9,875,768

(DPT-IPVの実施数は考慮していない。DP被害数1人は加えていない)

麻しん	障害	5		
	死亡	2		
	合計	7	100万人あたり認定数	0.740

H17～25 実施人員合計

9,462,568

(MR被害数5人, MMR6人は加えていない)

風しん	障害	2		
	死亡	0		
	合計	2	100万人あたり認定数	0.198

H17～25 実施人員合計

10,082,994

(MR被害数5人, MMR6人は加えていない)

BCG	障害	1		
	死亡	1		
	合計	2	100万人あたり認定数	0.223

H17～25 実施人員合計

8,965,817

インフルエンザ	障害	2		
	死亡	1		
	合計	3	100万人あたり認定数	0.032

H17～25 実施人員合計

92,970,014

合計の平均 **1.061**

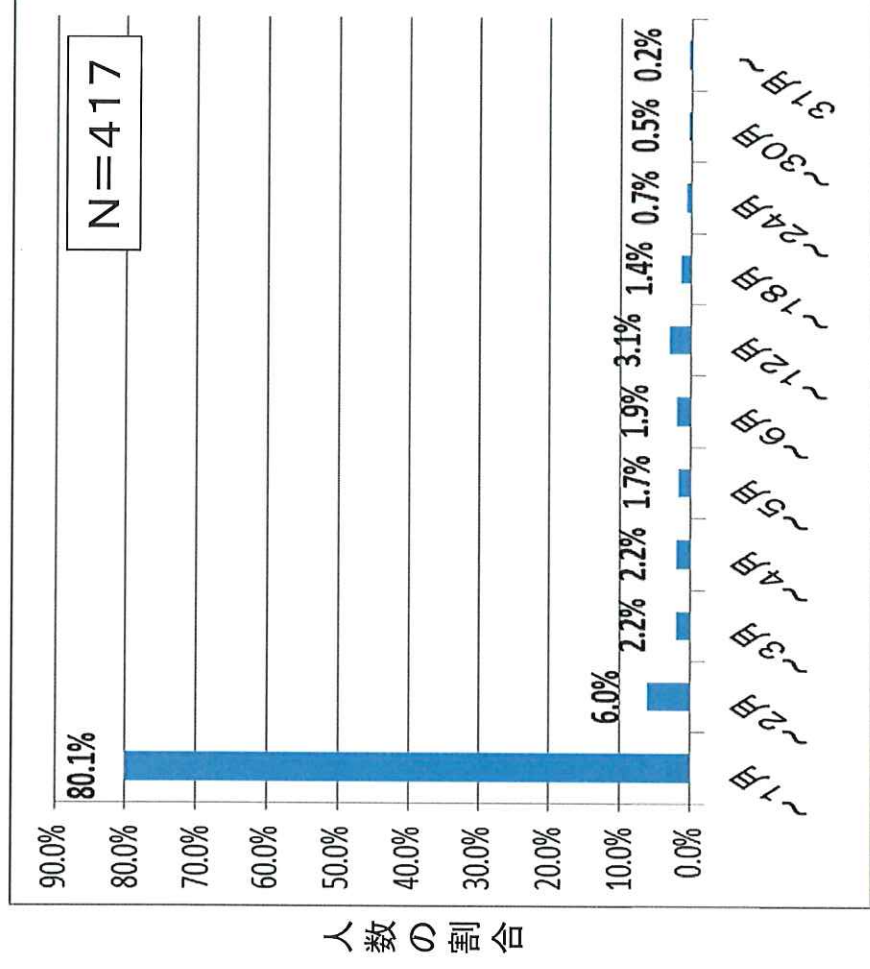
*1 各救済決定内容は、任意接種(緊急促進事業)はPMDA (<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0036.html>), 定期接種は厚労省疾病・障害認定審査会感染症・予防接種審査分科会 (https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-shippei_127696.html)の各ホームページで公開。

*2 上記予防接種審査分科会では、平成17年度から(正確には16年度の途中から)の具体的決定内容が公開。短期では数値の大きな変動可能性があることから、HPVワクチンが定期接種化された平成25年度まで9年度の定期接種ワクチンの救済状況の平均を算出。

接種から発症までの期間の分布について

- 発症から7日を超えて症状が継続した方のうち、接種日から発症日の期間別の人数割合は、当日・翌日発症が47.7%、1月までの発症が80.1%

発症から7日を超えて症状が継続した方のうち接種から副反応発症までの日数		人数	割合
全数		417	100.0%
内 訳	当日	140	33.6%
	翌日	59	14.1%
	(翌日を超え)1週間以内	65	15.6%
	(1週間を超え)1月以内	70	16.8%
	(1月を超え)3月以内	34	8.2%
	(3月を超え)6月以内	24	5.8%
	(6月を超え)1年以上	12	2.9%



接種から副反応発症までの期間

HPV ワクチンの接種を検討している お子様と保護者の方へ

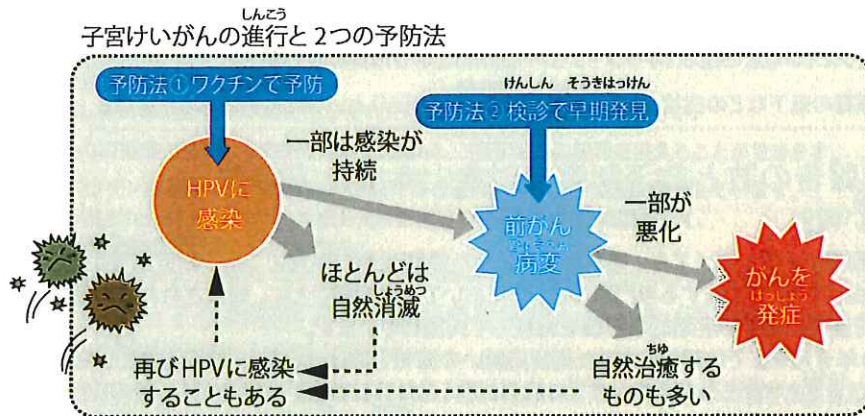


ワクチンの「意義・効果」と 「接種後に起こりえる症状」について 確認し、検討してください。

ワクチン接種の「意義・効果」

子宮けいがんの主な原因ウイルスの感染を防ぎます

- 子宮けいがんの原因は、性的接触によって感染するヒトパピローマウイルス (HPV) です。そのため、ワクチンを接種してウイルスの感染を防ぐことで、子宮けいがんを予防できると考えられています。



※HPVワクチンは新しいワクチンのため、子宮けいがんそのものを予防する効果は、現段階ではまだ証明されていません。しかし、HPVの感染や子宮けい部の前がん病変(がんになる一歩手前の状態)を予防する効果は確認されています。子宮けいがんのほとんどは前がん病変を経由して発生することをふまえますと、子宮けいがんを予防することが期待されます。海外の疫学調査では、HPVワクチンの導入により、導入前後で、HPVの感染率や子宮けい部の前がん病変が減少したとの報告があります。

- 現在使用されている HPV ワクチンは、子宮けいがんの原因の50～70%¹⁾を占める2つのタイプ(HPV16型と18型)のウイルスの感染を防ぎます。
- HPVに感染しても多くの場合は自然に排除されますが、感染が続くと、その一部が前がん病変になり、さらにその一部ががんになります。また、HPVの感染は、一生のうち何度も起こります。
- HPVは広くまん延しているウイルスであり、我が国では年間約10,000人が子宮けいがんにかかり、それにより約2,700人がなくなれるなど重大な疾患となっています。
- わが国における、HPVワクチンの効果推計(生涯累積リスクによる推計)
HPVワクチンの接種により、10万人あたり859～595人が子宮けいがんになることを回避でき、また、10万人あたり209～144人が子宮けいがんによる死亡を回避できる、と期待されます。

1)ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンに関するファクトシート(平成22(2010)年7月7日版)国立感染症研究所

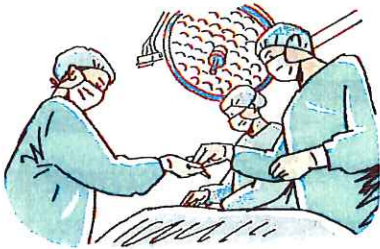
HPVワクチンは、積極的におすすめすることを一時的にやめています

赤ちゃんを子宮を一度に失った、希さんの症例



ひとりっ子として育った希さん(仮名)の夢は、
たくさん子供を作って、
にぎやかな家庭をもつことでした。

24歳で結婚して、翌年に初めての妊娠。
彼女は幸せの階段を登っていることを
感じていました。



ところが、妊婦健診で子宮に
異常な細胞が発見されました。
精密検査の結果は、
早期(ⅠbⅠ期)の子宮頸がん。



早期とはいえ、がん細胞だけを切除することはできませんでした。
希さんの子宮は、16週の赤ちゃんが入ったまま、
卵巣やリンパ節とともに摘出されました。

希さんは子宮頸がんは無警戒だったわけではありません。
妊娠する3年前、自分の意思で子宮頸がん検診を受け、
「異常なし」と診断されていたのです。それだけの準備を
していても、子宮頸がんは希さんから夢を奪っていきました。

(実際の症例を基にしています)



▲ 大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学教室提供

出所：岡山県作成リーフレット

「娘さんを持つ保護者の方へ」より抜粋