

## 第9回 ワクチンの有効性はどう評価するの？

国内でも新型コロナウイルスに対するワクチンの接種が始まり、マスメディアは製薬企業各社のワクチンの有効性を盛んに報道している。このコラムをお読みの方の多くも「ファイザー社のワクチンの有効率は95%で、モデルナ社のワクチンの有効率は94.1%」といった報道に接した経験をお持ちであろう。しかし、各社のワクチンの有効率を比較しているにもかかわらず、その算出方法を解説したメディアは意外に少ない。いったい、ワクチンの有効率はどのようにして算出するのだろうか。

直感的には、ワクチンが接種された被験者の何割が感染を免れるかで有効率が決まるように思えるかもしれない。すなわち、「ワクチンが接種された被験者100人中95人がウイルスに感染しなかった場合の有効率は95%」というのが直感的な考え方である。多くの疾患領域では、類似した考え方に基づいて「被験薬群の〇〇改善割合」が算出されるため、この考え方に無理はない。しかし、実際には、ワクチンの発症予防効果の評価方法は世界保健機関が定めており<sup>1)</sup>、報道ではこの発症予防効果が引用されているのである。ご参考までに、国内の感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインも同じ定義を採用している<sup>2)</sup>。

この定義では、ワクチンを接種したグループでのウイルス罹患率  $I_v$  と、ワクチンを接種しなかったグループでのウイルス罹患率  $I_u$  を算出した後、 $I_u$  と  $I_v$  の差を求め、その差をさらに  $I_u$  で割ることによって発症予防効果を評価する。数式で書くと、以下のようになる。

$$\text{発症予防効果} = \{(I_u - I_v) / I_u\} \times 100\%$$

ウイルス罹患率は、ウイルスに罹患した件数を追跡期間の累計(人年)で割ることによって算出する。短期間に同一の被験者が同一のウイルスに繰り返して感染する確率は低いので、ここでの「件数」は「人数」に置き換えていただいて結構である。そうすると、たとえば200人にワクチンを接種した後、半年間に渡ってウイルスへの罹患状況を調査した場合の追跡期間の累計は200人×0.5年=100人年となり、追跡の結果、10人がウイルスに罹患したとすると、接種群の罹患率は10件/100人年=0.1件/人年となる。こうした罹患率をワクチン非接種群(プラセボ接種群)についても算出した後、先の数式にあてはめて発症予防効果を評価するのである。

ちなみに、ファイザー社のワクチン(BNT162b2)の発症予防効果はプラセボを対照薬としたランダム化評価者盲検試験によって評価されている<sup>3)</sup>。この試験では、ワクチン接種群に

18,198 人, プラセボ接種群に 18,325 人が割り付けられ, 追跡期間の累計はワクチン接種群 2,214 人年, プラセボ接種群 2,222 人年であった。このうち, 2 回目の接種後 7 日目以降にウイルスに罹患したのはワクチン接種群 8 人, プラセボ接種群 162 人であり, この結果から発症予防効果が 95%と算出されたのである(詳細な計算方法は末尾の付録をご参照いただきたい)。

さて, お気づきになった方がいらっしゃるかもしれないが, このコラムには「有効率」「○○改善割合」「罹患率」という用語が登場している。このうち, 罹患率は「1 人年あたりの新たな罹患件数」といったように表現され, 分子と分母の測定単位が異なるとともに, 分母に時間の概念(人年)が含まれている。これが「率 rate」と呼ばれる指標である。この他には, 1 人の患者がある医薬品を 1 年間服用したときに何件の有害事象が発現するかを「有害事象発現率」として算出することがあり, 罹患率と有害事象発現率が臨床研究で用いられる率の代表例である。

これに対して, ○○改善割合は, 評価の対象に含まれる全被験者数を分母として, ○○が「改善」という判定基準に到達した被験者数を分子として算出したものである。すなわち, 全体を分母, 部分を分子として, 部分が全体のどの程度を占めるのかを示すものである。これは「割合 proportion」と呼ばれる指標で, 分子と分母の測定単位が同じになるため, パーセント(%)で表現されることが多い。かつて, 割合は「比率」と表記されることもあったが, これでは「率」との違いが不明確になるだけでなく, 次にご紹介する「比」との区別も難しくなる。このため, 最近では「割合」を使うことが多い。

最後にご紹介するのは「比 ratio」で, これは「あるもの」と「別のもの」を比較するのに用いられる指標である。臨床研究では, 男女比, 割り付け比, マッチング比などがよく用いられる。これらは「X:Y」という形式で表現されることが多い。さらに, 「あるもの」と「別のもの」との割り算にも用いられ, アルブミン/グロブリン比, オッズ比, ハザード比などが代表的な使用例である。特徴は, 分子が分母に含まれないことである。たとえば, 曝露群と非曝露群のオッズ比は曝露群のオッズを非曝露群のオッズで割ったものであり, 両群の被験者は異なることから, 分子は分母に含まれない(注:厳密に言うと, あるものを別のもので割ったものはすべて比になり, 率や割合も比に包含される。しかし, 紛らわしさを防ぐため, 率と割合に該当しないものを比と呼ぶのが一般的である)。

ただし, これまでの慣習から, 本来は「割合」と表記すべきものを「率」と表記することも多い。たとえば, 抗がん薬の腫瘍縮小効果を評価する場合, 評価対象に設定した腫瘍の長径の合計値を被験者ごとに投与前後で比較した後, 「完全奏効または部分奏効という判定基準に該当する被験者数」を分子, 「腫瘍縮小効果の評価対象に含まれる全被験者数」を分母として算出したものは, 本来であれば「奏効割合」とすべきである。しかし, 医師の間では「奏効率」という用語が定着しており, 今からこの慣習を変えるのは容易ではない。

本コラムに登場した「有効率」も同様で, 厳密には「有効割合」と表記すべきである。なぜな

ら、非接種群の罹患率を分母、接種群と非接種群との罹患率の差を分子として、分子は分母のどの程度に該当するのかをパーセントで表示しているからである。しかし、「有効割合」という言葉を使う人に出会うことはめったにない。少なくとも、私自身はまだ出会ったことがない。

率・割合・比。これらはよく似ているけれども、それぞれには定義が存在する。臨床試験のプロトコルや総括報告書、あるいは医学論文といった文書を作成する際にはこれらをきちんと使い分けたい。たとえば、(被験薬と対照薬を)1:1の割合で割り付けるのではなく、1:1の比で割り付けるのである。その一方で、慣習的に定着している用語はそのまま使用してよく、厳密な定義に最後まで固執すると、ときとして耳慣れない表現になることがある。紛らわしい用語を正しく使い分けるだけでなく、ときには慣習に従う。なんとも煩わしいが、ひよっとしたら文章を書くというのはこういうことなのかもしれない。

#### 付録：BNT162b2 の発症予防効果の算出方法

ワクチン接種群の罹患率 =  $8/2,214 = 0.003613$  人年

プラセボ接種群の罹患率 =  $162/2,222 = 0.072907$  人年

$0.072907 - 0.003613 = 0.069294$

$0.069294/0.072907 = 0.950444 \approx 0.95 = 95\%$

#### 謝辞

ワクチンの発症予防効果の評価方法に関しては、MSD 株式会社の澤田美由紀様から貴重な情報をご教授いただきました。ここに謹んでお礼を申し上げます。

#### 引用文献

- 1) World Health Organization. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. <https://www.who.int/publications>. アクセス日: 2021年7月6日.
- 2) 薬食審査発 0527 第5号. 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン(平成22年5月27日). <https://www.pmda.go.jp/files/000208196.pdf>. アクセス日: 2021年7月6日.
- 3) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2020;383:2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.