

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（補遺2）
プラセボ対照試験の被験者等に対する倫理的配慮について

令和3年6月11日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
ワクチン等審査部

1. はじめに

2020年12月2日に英国において初めて SARS-CoV-2 ワクチンが一時的認可されて以来、世界各国及び地域では複数のワクチンが緊急使用許可又は承認されており、ワクチン接種は急速に進んでいる。我が国においても令和3年2月14日に最初の SARS-CoV-2 ワクチンが承認されて以降、国内での接種人口を拡げるための様々な努力がなされている。

そのワクチンの開発に際して、臨床試験における有効性及び安全性の評価は不可欠である。その中でもプラセボ対照臨床試験は、プラセボ群を設定し盲検化及びランダム化を導入することで被験薬の薬理作用以外のすべての潜在的な影響をコントロールすることが可能である¹ため、信頼性の高いエビデンス構築において極めて有用な手段である。

一方で、プラセボの使用には、倫理的な配慮が求められる。例えば、ヘルシンキ宣言では、プラセボの臨床試験での使用について、最善と証明された治療を受けなかった結果として、重篤又は回復不能な損害の付加的リスクを被ることがないと予想される場合に限られる²とされている。我が国では SARS-CoV-2 ワクチンの公的接種プログラム（以下「公的接種プログラム」という。）が開始されており、今後、ワクチンが国民に普及していくことを考慮すると、これから実施される臨床試験においてプラセボ群を設定する場合のみならず、すでに実施されている臨床試験においてプラセボを接種された被験者等に対しても、何らかの最善の医療を得られるよう倫理的な配慮が必要である。

そこで本文書では、我が国ですでに実施されている、又は今後実施される SARS-CoV-2 ワクチン開発に係る臨床試験において、プラセボ群を設定する際等の倫理的配慮について例示することとした。以下に示す方法以外にも、例えば被験薬の有効性が示された場合は盲検化クロスオーバーデザインに変更する等、倫理的配慮を行う方法は考え得る。仮に以下に示す方法以外の方法で、プラセボを接種された被験者等に対して倫理的配慮を行うことを企図している場合は、必要に応じて独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談し意見を求めることができる。

なお、本文書の内容が「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方」（令和2年9月2日医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部）と重複する場合は、本文書を優先する。

また、本文書に示す考え方は2021年5月時点での我が国での社会的な状況を踏まえて検

討し専門家との意見交換を経て作成したものであり、今後の我が国における COVID-19 の流行状況、SARS-CoV-2 ワクチン開発状況及び公的接種プログラムの進捗状況等によって変わり得るものであることに留意されたい。

2. すでに実施している臨床試験での対応について

2.1. 倫理的配慮として考慮すべき事項と治験計画等の変更

SARS-CoV-2 ワクチンに関する臨床試験の被験者に対する倫理的配慮としては、接種された治験薬（被験薬及びプラセボ）により COVID-19 の予防が期待できない者に対して、COVID-19 の予防が可能な手段があることを情報提供すること、被験者が自らの置かれた状況を理解するための助言を行うこと、COVID-19 の予防のための手段を提供すること等が考えられる。

このような情報提供や助言を被験者に対して行う際には、各被験者がどの接種群に属していたのかを本人に伝達する必要がある。伝達については、接種群毎に割り当てられた被験者に一斉に伝達することも、被験者から申し出がある度に個別に伝達することも想定される。

その際、当該試験が盲検化されたものであった場合、盲検状態を解除しなければならない場合が生じ得る。治験依頼者が倫理的配慮のために臨床試験の盲検解除を決めた場合、治験依頼者は、当初計画した治験実施計画書における解析計画、検体採取及び安全性情報収集の計画、並びに我が国での公的接種プログラムの進捗を踏まえ、どの時期まで盲検を維持することが臨床試験の科学的な価値を保ち、倫理的な配慮とバランスを取ることができるか検討し、盲検解除が必要な時期を検討する必要がある。

また、治験実施計画書や同意説明文書等に、被験者が属していた接種群を本人に開示する手順、被験者自身が属していた接種群を知るための手順が含まれていない場合は、それら文書の変更を行うとともに、被験者に対して、本人が属していた接種群を知るための手順を情報提供する必要がある。また、COVID-19 の予防のための手段の提供として、2.3.1.及び2.4.1.の各項に基づきプラセボ群等の被験者に被験薬を接種する際には、その点も併せて計画を変更すべきである。

2.2. 具体的な盲検解除の時期について

公的接種プログラムは、COVID-19 の重症化リスクの高い者（以下「ハイリスク者」という。）から順次行われる計画とされているほか、職域接種等の多様な接種促進策が検討されている。そのため、被験薬及びプラセボ接種後の安全性情報等を可能な限り収集する観点から、盲検解除の時期は、公的接種プログラムの進捗に合わせ、医療従事者、高齢者及び基礎疾患を持つ者等、COVID-19 の接種の優先順位の高い者から順次盲検解除することが期待される。一方で、公的接種プログラムの進捗状況又は試験のコホートの設定によっては、一斉に盲検解除する必要がある場合や、個別の被験者毎の盲検解除が合理的な場合も考えられ

るため、個別の臨床試験に応じて柔軟に盲検解除時期や対象を検討すべきである。

2.3. プラセボ群に割り当てられた被験者への配慮について

2.3.1. 被験者に対する情報提供及び必要な措置について

治験依頼者が COVID-19 の予防のための手段を提供する方法を検討する際、被験薬がすでに国内外で承認又は緊急使用許可等されているのであれば、治験依頼者は、プラセボ群の被験者に対し被験薬の接種機会を提供することが望ましい。被験薬の提供が困難な場合には、公的接種プログラムへの参加を検討するよう助言することも、COVID-19 の予防のための手段を提供する方法の一つとして考えられる。

COVID-19 の予防のための手段を提供する方法として被験薬の接種を行う場合は、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者その他治験の運営に関わる者（以下「治験責任医師等」という。）は被験者に対して、被験薬に関する最新の情報（有効性、安全性及び我が国での開発状況や諸外国における使用状況等）を分かりやすく説明する必要がある。また、治験依頼者は、被験者への説明に資する情報を、治験責任医師等に提供する必要がある。

なお、治験依頼者は、被験薬を追加的に接種した被験者が公的接種プログラムに参加しなかった際に不利益を被らないような措置を講じる必要がある。例えば、現在国際的な検討がなされている公的な予防接種証明が我が国に導入された時に備えて規制当局と相談することや、接種した被験薬及び接種日等が記載された文書を発行するよう、治験責任医師等に依頼する等の対応は、措置の一例として考えられる。

2.3.2. 倫理的配慮として被験薬を追加的に接種した者からの情報収集について

2.3.1.の記載に基づき、倫理的配慮として被験薬を追加的に接種する場合、治験依頼者は、治験責任医師等に対して、被験者からの被験薬の安全性に係る相談があれば対応するとともに、安全性情報を収集する等、被験者の安全性を適切に管理する体制を整えるよう依頼する。

また、治験依頼者は、予定された用法・用量で被験薬を接種した後、7日間に認められた特定の局所反応（腫脹、発赤、硬結、疼痛等）及び特定の全身反応（発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛等）、被験薬接種から概ね 28 日間に認められた有害事象及びその他の有害事象を収集することが望ましい。ただし、当該被験薬がすでに国内外で承認又は緊急使用許可等されている場合は、治験における通常的安全性監視活動に基づいて有害事象等の安全性情報収集を行うことでよい。なお、これらの被験薬を追加的に接種した被験者の免疫原性については、改めて情報を収集する必要はない。

2.4. 被験薬群に割り当てられた被験者への配慮について

2.4.1. 被験者に対する情報提供及び必要な措置について

被験薬がすでに国内外で承認又は緊急使用許可等されている場合、承認又は緊急使用許

可等された用法・用量で被験薬の接種を受けた被験者は、公的接種プログラムに参加する必要はない可能性が高い。

一方で、被験薬群に割り当てられた被験者のうち、承認又は緊急使用許可等が見込まれる用法・用量ではない接種群に割り当てられていた者は、プラセボ群と同様に、公的接種プログラムへの参加又は被験薬の接種が必要と考えられる。また、いかなる用法・用量においても、被験薬の有効性が不十分、又は確認できない可能性があるとして判断した場合は、被験薬の接種を受けた被験者全体に対して、公的接種プログラムへの速やかな参加を呼び掛ける必要がある。

後者の被験者に対する倫理的な配慮については、基本的にプラセボ群の被験者と同様であり、2.3.項の各記載を参考に対応する必要がある。その際、既接種の被験薬の影響についても考慮した上で被験者への情報提供や被験薬の接種等を行う必要がある。

2.4.2. 被験薬群に割り当てられた被験者からの情報収集について

被験薬群に割り当てられた被験者（2.3.1.及び2.4.1.の記載に基づき倫理的配慮によって被験薬の接種機会を提供された者を除く）については、接種された用法・用量で有効性が不十分又は確認できないと判断された場合を除き、可能な限り当初の治験実施計画書に基づき、安全性情報収集、検体採取及び解析計画を継続することが望ましい。そのため、治験依頼者は、治験責任医師等が2.1.に基づいて治験実施計画の変更に関する情報提供を行う際に、臨床試験への参加を継続すること並びに臨床試験における安全性情報収集及び検体採取の意義についての説明も併せて行えるよう、治験責任医師等を支援することが望ましい。

3. 今後実施される臨床試験でプラセボを使用する場合の対応について

今後実施される SARS-CoV-2 ワクチンの臨床試験においても、状況によっては被験者にプラセボを接種することが倫理的に許容されるケースは想定される。例えば、プラセボ対照試験でなければ解決できない臨床上的問題があるとき、SARS-CoV-2 ワクチン接種が遅れても保健衛生上の問題がないとき等が想定される³⁾。具体的には、公的接種プログラムが開始されていない集団を対象とした臨床試験を行う場合、現時点で SARS-CoV-2 ワクチンの有効性及び安全性が確立していない集団を対象とした臨床試験を行う場合又は追加免疫を目的に SARS-CoV-2 ワクチンの既接種者等を対象とした臨床試験を行う場合等が考えられる。これらの場合は、2. で記載した内容を踏まえ、被験者に対する倫理的配慮について、あらかじめ治験実施計画書に定め、同意説明文書等にも適切に反映させておく必要がある。

4. 謝辞

本文書は、以下の専門家からの意見の聴取を経て作成されたものであり、ここに厚く御礼申し上げます。

尾内 一信	川崎医療福祉大学 医療福祉学部子ども医療福祉学科 特任教授
大庭 幸治	国立大学法人東京大学大学院 情報学環／医学系研究科生物統計学分野（兼）准教授
岡田 賢司	福岡看護大学 基礎・基礎看護部門 基礎・専門基礎分野 教授
岡部 信彦	川崎市健康安全研究所 所長
濱田 篤郎	東京医科大学病院 渡航者医療センター 特任教授
林 邦彦	国立大学法人群馬大学大学院 保健学研究科 教授

（敬称略）

1) 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について（平成 13 年 2 月 27 日付け医薬審発第 136 号審査管理課長通知）

2) ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的原則（1964 年 6 月採択、2013 年 10 月改定）

3) Emergency Use Designation of COVID-19 candidate vaccines: Ethical considerations for current and future COVID-19 placebo-controlled vaccine trials and trial unblinding, WHO, December 2020