

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
総合研究報告書

ワクチンの有効性・安全性の臨床評価と VPD の疾病負荷に関する疫学研究

研究代表者 廣田 良夫 医療法人相生会臨床疫学研究センター長・保健医療経営大学長

研究要旨

厚生労働省意向による特定研究

1) ポリオ感受性分科会

① 2011～2013 年に実施した「ポリオワクチンの互換性に関する免疫原性・安全性試験」の対象児では、接種後5年間に中和抗体価 1:8 未満まで低下した者は、A 群 (sOPV → sIPV → sIPV → sIPV) 11 人のうち2人 (18%)、B 群 (sOPV → wIPV → wIPV → wIPV) 49 人のうち3人 (6%) であった。また、いずれの群も抗体価の半減期の中央値は2年であり、抗体保有割合 100%を維持できる期間は最長で接種6年後までと推計された (福岡、2013～2018 年、前向き cohort study)。

2) B 型肝炎ワクチン安全性分科会

① 製法変更された B 型肝炎ワクチン (ヘプタバックス -II®) を接種した小児100人 (男51人、2ヵ月児98人、3ヵ月児2人) では、延べ298回接種のうち、局所反応を64件 (21%)、38℃以上の発熱を13件 (4%) に認めたが、概ね発現後3日以内に消失した。重篤な有害事象は認めなかった (福岡、2018 年、前向き cohort study)。

3) 定点モニタリング分科会

① 6歳未満児1,007人 (平均2.7歳) では、PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整オッズ比 (OR) は、1回接種で0.58 (0.32-1.06)、2回接種で0.59 (0.40-0.86) であった (大阪、福岡、2016/17 シーズン、症例対照研究, test-negative design)。

② 6歳未満児1,015人 (平均2.8歳) では、PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整オッズ比 (OR) は、1回接種で0.43 (0.25-0.75)、2回接種で0.37 (0.24-0.55) であった (大阪、福岡、2017/18 シーズン、症例対照研究, test-negative design)。

③ 3歳未満児399人 (平均1.3歳) では、PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整オッズ比 (OR) は、1回接種で0.25 (0.04-1.55)、2回接種で0.53 (0.22-1.28) であった (大阪、福岡、2018/19 シーズン、症例対照研究, test-negative design)。

4) 埼玉株/香港株ワクチン免疫原性分科会

① 20歳以上の健康成人では、香港株単価ワクチン接種により香港株のみならず埼玉株や流行野生株 (A/大阪/188/2017、大阪株) に対しても良好な免疫原性 (中和抗体) を示した。埼玉株に対する抗体応答は：香港株単価ワクチン接種群で平均上昇倍数が5.3倍、抗体応答割合が50%；埼玉株単価ワクチン接種群では各々4.2倍と46%であった。大阪株に対する抗体応答は：香港株単価ワクチン接種群で平均上昇倍数が2.7倍、抗体応答割合が32%；埼玉株単価ワクチン接種群では各々1.3倍と4%であった (福岡、2017/18 シーズン、無作為化比較試験)。

5) インフルエンザワクチンの株選定の在り方に関する検討

① ワクチンの安定供給、および国内外におけるインフルエンザワクチンの多様化に対応するため、

ワクチン株選定の在り方を検討した。WHO によるワクチン株選定会議を基軸とした一般的な株選定の流れの下、「国内での選定過程」「海外での選定過程」「それぞれの長所・短所」や関連する課題等を整理した。

6) HPV ワクチンの安全性に関する文献抄訳

① 現在積極的勧奨を差し控えている HPV ワクチンについて、科学的に公平な立場から安全性に関するエビデンスを整理した。「PRISMA 声明」に基づいたシステマティックレビューにより、HPV ワクチンの安全性・有効性に関する先行文献を抽出し、抄訳集を作成した。

プロジェクト研究

7) インフルエンザ分科会

【免疫原性】

① 3シーズン連続して A/H1N1pdm09 株含有ワクチンを接種した健康成人 119 人（26～66 歳）では、シーズンを経るに従って、接種前・接種後の幾何平均抗体価（GMT）および平均上昇倍数が有意に低下していた（1・2・3シーズン目の接種後 GMT は 61 → 53 → 51、平均上昇倍数は 1.49 → 1.30 → 1.25）（東京、福岡、2014/15～2016/17 シーズン、前向き cohort study）。

② 大学の教職員・学生 34 人（男 20 人、平均 36 歳）では、ストレス指数が中等度の者で、インフルエンザワクチン接種後の AH1 型に対する抗体応答割合および抗体保有割合が高かった（福岡、2017/18 シーズン、前向き cohort study）。

③ 大学生 13 人（男 2 人、平均 21 歳）では、接種後の抗体保有割合は AH1pdm09：91%、AH3：100%、B (Victoria)：54%、B (Yamagata)：91% であり、ワクチン接種歴を有する者では AH1pdm09 や B (Yamagata) の抗体保有割合が高かった（福岡、2018/19 シーズン、前向き cohort study）。

【有効性】

① 6歳未満児 2,694 人（平均 2.8 歳）では、迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整 OR は 0.61 (0.50-0.75) であった。型別にみると、A 型に対する調整 OR は 0.64 (0.52-0.79)、B 型に対する調整 OR は 0.41 (0.24-0.73) であり、いずれも有意差を認めた（石川、2016/17 シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

② 6歳未満児 2,539 人（平均 2.8 歳）では、迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整 OR は 0.57 (0.46-0.70) であった。型別にみると、A 型に対する調整 OR は 0.52 (0.40-0.69)、B 型に対する調整 OR は 0.61 (0.48-0.78) であり、いずれも有意差を認めた（石川、2017/18 シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

③ 6歳未満児 2,250 人（平均 2.7 歳）では、迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整 OR は 0.44 (0.35-0.55) であった。型別でみると、A 型に対する調整 OR は 0.44 (0.35-0.55)、B 型に対しては発症者が少なく算出できなかった（石川、2018/19 シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

④ 小学生（4校：2,120 人）では、A 型インフルエンザ（迅速診断）に対するワクチン接種の調整 OR は 0.71 (0.48-1.04) であった（土浦市、2016/17 シーズン、前向き cohort study）。

⑤ 小学生（4校：2,077 人）では、ワクチン接種の調整 OR は A 型インフルエンザ（迅速診断）に対して 0.34 (0.19-0.61)、B 型インフルエンザに対して 0.85 (0.63-1.15) であった（土浦市、2017/18 シーズン、前向き cohort study）。

⑥ 小学生（4校：2,077 人）では、ワクチン接種の調整 OR は A 型インフルエンザ（迅速診断）に対して 0.56 (0.40-0.78) であった。B 型インフルエンザに対しては発症者が少なく算出できなかった（土浦市、2018/19 シーズン、前向き cohort study）。

⑦ 小学生 193 人（平均 8.8 歳）では、迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整 OR は 1.07(0.24-4.86)、主流行の B 型に対する調整 OR は 0.65(0.12-3.49) であり、いずれも推計の精度が非常に悪く、ワクチンの有効性を論じることが出来なかった（福岡、2017/18 シーズン、症例対照研究、test-negative design）。

⑧ 一般住民 243 人（1 歳から 64 歳）では、PCR 陽性インフルエンザ（H1N1pdm）に対するワクチン接種の調整 OR は 1～64 歳で 0.29(0.12-0.68)、1～12 歳で 0.51(0.19-1.39)、13～64 歳で 0.08(0.01-0.47) であった（東京、2009/10 シーズン、症例対照研究、test-negative design）。

⑨ 一般住民 378 人（1 歳から 64 歳）では、PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整 OR は 1～64 歳で 0.34(0.19-0.60) 1～12 歳で 0.37(0.19-0.70)、13～64 歳で 0.34(0.19-1.26) であった（東京、2010/11 シーズン、症例対照研究、test-negative design）。

【安全性】

① 妊婦 10,631 人（平均 32.0 歳）では、妊娠転帰として「流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形のいずれか 1 つ以上」を呈した者は、妊娠中にインフルエンザワクチン接種を受けた 4,244 人で 11%、非接種の 6,387 人で 14%であり、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の安全性が示唆された（大阪、2013/14 シーズン、前向き cohort study）。

【費用対効果】

① 妊婦に対するインフルエンザワクチンの費用対効果は、接種費用を 1 回接種 3,529 円、接種率を「接種プログラムあり」60%、「接種プログラムなし」27%とした場合、接種プログラムの増分費用効果比（ICER）は 7,779,356 円/QALY であり、WHO の基準（3 × GDP）に基づく費用効果的であることが示された。

【微生物検索・病原診断】

① 2016/17 シーズンの大阪府におけるインフルエンザ流行株の抗原性は、全国の分離株と同様の傾向であった。

② 2017/18 シーズンの大阪府におけるインフルエンザ流行株の抗原性解析では、AH1pdm 亜型は総て 6B.1 に属し、AH3 亜型は 3C.2a1b、3C.2a2、3C.2a3 に含まれた。

③ 2018/19 シーズンの大阪府におけるインフルエンザ流行株の抗原性解析では、AH1pdm 亜型は全国の解析株と同様のサブクレード内に属し、AH3 亜型は全国の解析株の半数が属する 1 つのサブクレード内に属した。

④ いずれのシーズンでも、インフルエンザ陰性の検体から、他の呼吸器ウイルスが検出された。インフルエンザ様疾患を呈する患者の中には他の呼吸器ウイルスを原因とする者が混在し、ワクチン有効性の過小評価の一因となることが示唆された。

8) 百日咳分科会

① 検査陽性の百日咳症例 95 人（中央値 8.0 歳）、検査陰性対照 50 人（中央値 6.4 歳）では、DTaP ワクチン 4 回接種（ref. 未接種）の百日咳発症に対する調整 OR は、6 歳未満児で 0.10(0.01-1.20) であったが、6 歳以上児では 1.18(0.10-13.9) となった。また、ワクチン 4 回接種者では、年齢 9 歳以上、接種後経過年数 5.9 年以上、で百日咳発症に対する OR が有意に上昇した（2017 年 10 月～、症例対照研究、test-negative design）。

② LAMP 陽性の百日咳症例 17 人（平均 7.8 歳）、LAMP 陰性の対照患者 29 人（平均 4.3 歳）、他疾患の対照患者 77 人（平均 4.9 歳）における症例対照研究では、百日咳に対する DTaP ワクチン 4 回接種の OR は、test-negative control との比較で 0.24(0.004-3.61)、他疾患の対照患者との比較で 0.07

(0.000-0.45)であった(高知、2012年、症例対照研究)。

③ LAMP陽性の百日咳症例121人(平均8.3歳)、LAMP陰性対照282人(平均7.2歳)では、DTaPワクチン4回接種(ref.未接種)の百日咳発症に対するORは0.27(0.05-1.67)であった。しかし、ワクチン4回接種者では、接種後経過年数4.0年以上で百日咳発症に対するORが有意に上昇した(高知、2012年、2018年、症例対照研究, test-negative design)。

④ 就学前のDTaPワクチン追加接種を始めた地域およびその周辺地域において、百日咳の疾病負荷の変化、追加接種の有効性を検討する(宮崎、2018年～、記述疫学+症例対照研究, test-negative design)。

⑤ 妊婦977人では、妊娠中に百日咳含有ワクチンが接種可能なら「接種する」と回答した者は279人(29%)であった(熊本、三重、2016年、横断研究)。

⑥ 妊婦に対する百日咳ワクチンの費用効果は、児の百日咳の発症率および接種費用に大きく影響を受けるが、費用効率のと考えられるシナリオが複数存在した。今後、妊婦に対する百日咳ワクチン接種の定期接種化を検討する際の基礎情報として重要である。

9) 高齢者肺炎分科会(肺炎球菌ワクチン)

① 65歳以上高齢者で、肺炎症例127人(平均75.7歳)と病院対照542人(平均75.6歳)では、ワクチン接種の肺炎に対する調整ORは、肺炎球菌ワクチン1.19(0.77-1.82)、インフルエンザワクチン0.85(0.55-1.31)であった(2016年10月～、症例対照研究)。

② 65歳以上の高齢者では、定期接種化が肺炎球菌ワクチン接種の主要な規定要因であることが示唆された。接種の最たる契機は、市町村からの案内(50%)であり、市町村による直接的な対象者個人へのアプローチが接種促進に有効と考えられた。

10) 新規ワクチン検討分科会

① 6歳未満児454人では、迅速診断陽性ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種の調整ORは0.26(0.15-0.45)であり、胃腸炎の初期症状が重篤な例に対して、より高い有効率を示した(福岡、奈良、2018～2019シーズン、症例対照研究, test-negative design)。

② 6歳未満児1,798人では、迅速診断陽性ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種の調整ORは0.44(0.34-0.58)であり、胃腸炎の初期症状が重篤な例に対して、より高い有効率を示した(佐賀、福岡、奈良、2018～2019シーズン、症例対照研究, test-negative design)。

③ 1歳半検診受診児1,282人では、ロタウイルスワクチンの接種率は73%であり、保護者がロタウイルス胃腸炎を重症だと思うこと、ワクチンが効くと思うこと、小児科での勧め、雑誌やネットでの情報、保護者の学歴、世帯年収、が接種と正の関連を示した(金沢、2017～2018年、横断研究)。

④ おたふくかぜワクチンの安全性に関する文献的考察では、国内で承認使用されている2種類(星野株、鳥居株)のおたふくかぜ単抗原ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度は、2010年以降、3～4万人に1人であり、年齢別の検討では1歳以下の発生頻度が最も低いことを示す文献が散見された。

⑤ 企業が医療機関等から収集したおたふくかぜワクチン(鳥居株)接種後の有害事象報告について、年次推移を検討したところ、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度は2001年以降に減少し、直近の2016～2018年では10万接種あたり2.78(1.94-3.62)であった(1992～2018年、記述疫学)。

⑥ 40～73歳の医療従事者266人(男106人)では、風疹抗体陰性者が11.7%、麻疹抗体陰性者が0.4%、水痘抗体陰性者が0.4%、ムンプス抗体陰性者が3.8%であった。麻疹、ムンプスに関しては抗体陽性者でも学会基準値以下の抗体価である者が多く(麻疹31.6%、ムンプス41.0%)、国内の成人への感染症対策としてワクチンの追加接種やキャッチアップ接種を検討する必要性が示唆された(川崎、2018年、横断研究)。

⑦ 4価髄膜炎菌結合体ワクチンの接種を受けた56歳以上の者21人(男11人、年齢中央値61歳)

では、局所反応 10%、全身反応 10%を認めたが、重篤な有害事象は認めなかった（東京、川崎、前向き cohort study）。

⑧ 高齢者に対する帯状疱疹ワクチンの費用効果は、接種費用を弱毒生水痘ワクチン（VVL）1回接種 8,000 円、組換え帯状疱疹ワクチン（RZV）2回接種 30,000 円とし、1 QALY 獲得に対する支払意志額（WTP, Willingness-to-pay）を 500 万円に設定した場合、用いたワクチンの種類に拘らず、全ての接種プログラムの増分費用効果比（ICER, Incremental cost-effectiveness ratio）は WTP を上回り、費用効果的であった。

⑨ 高齢者施設入所者 1,345 人（男 404 人、年齢中央値 86 歳）では、追跡期間中に 37 人が下痢症を発現したが、*Clostridioides difficile* 感染症（CDI）やノロウイルスの検査陽性者はいなかった（大阪、2018～2019 年、前向き cohort study）。

11) 広報啓発分科会

米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）の勧告 2017 年版、2018 年版、2019 年版を翻訳し、（財）日本公衆衛生協会より出版した。

はじめに

かつて我が国では、インフルエンザワクチン無効論が台頭した時期があった。最近では、子宮頸がん予防ワクチンの接種後に広範な疼痛や運動障害が発生したことから、積極的勧奨が一時中止されている。このように予防接種を取り巻く環境には、科学的根拠の不足と解明の困難性という障壁が常に横たわっている。

予防接種を健全な形で普及していくためには、ワクチンの有効性や安全性に関する的確な情報を整備蓄積することが必要である。言うまでもなく、有効性や安全性の評価はヒト集団から得られた情報に基づかねばならないが、我が国では実験結果に基づいた推論が独り歩きしている例もある。

ワクチンギャップの克服に向けて大きな前進を遂げつつある現在、ワクチンの有効性・安全性評価に関する分析疫学研究を担う本研究班の役割は大きく、責任は重い。

A. 研究目的

ワクチンを巡る国外および国内の諸課題について、疫学、小児科、内科、臨床薬理、微生物、医療経済などの専門家、及び第一線の開業医が共同で疫学研究に取り組む。

主要課題としては以下の項目があげられる：生・不活化ポリオワクチン混合接種後の抗体持続を検討し、追加接種の必要性和時期の決定に必要なデータを提示する；製造変更された B 型肝炎ワクチンの

安全性を評価する；インフルエンザワクチンの有効性について、abstract universal statements（要約された普遍の見解）を得る；A(H3N2) 埼玉株／香港株を用いたインフルエンザワクチンの免疫原性を検討し、株変更（埼玉株→香港株）の影響を評価する；インフルエンザワクチンの株選定の在り方を検討する；HPV ワクチンの安全性・有効性を評価する；小学生やハイリスク集団を対象にインフルエンザワクチンの有効性や免疫原性を検討する；百日咳（DTaP）ワクチンの有効性、接種後経過年数の影響などを調査する；高齢者肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性およびインフルエンザワクチンの併用効果を検討する；開発導入や定期接種化が近年行われた（あるいは行われる見込みの）ワクチンを対象として、ワクチンの免疫原性や有効性、安全性、費用対効果を検討する；ワクチンの健全な普及に必要な基盤情報として、米国予防接種諮問委員会の勧告「インフルエンザの予防と対策」を翻訳し出版する。

インフルエンザワクチンを巡る従来の問題には、予防接種全般に係る課題が集約されているようである。前記の主要課題に関して、研究を継続しつつ研究ネットワークを確立維持することは、予防接種全般に係る緊急な問題に対応できる体制の確立維持につながると考えられる。

B. 研究方法

厚生労働省意向による特定研究

1) ポリオ感受性分科会 (分科会長: 廣田 良夫)

2011～2013 年度に実施した互換性試験 (Sabin 株由来 OPV と DTaP-IPV、Wild 株由来 IPV) の被験者 153 人について、抗体持続状況を 5 年後まで実測、10 年後まで推計した。

2) B 型肝炎ワクチン安全性分科会

(分科会長: 廣田 良夫)

製法変更された B 型肝炎ワクチン (ヘプタバックス-II[®]) の安全性を評価するため、福岡県の小児科医院 5 施設において、B 型肝炎ワクチンの定期接種で受診した小児 100 人 (生後 2 ヶ月以上 6 ヶ月未満) を対象に、1 回目から 3 回目の各接種後 28 日までに発現した有害事象及び副反応を調査した。

3) 定点モニタリング分科会

(分科会長: 福島 若葉)

米国、EU などと同じ手法 (test-negative 症例対照研究) により、季節性インフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングする。インフルエンザ様疾患で受診した 6 歳未満児 (大阪・福岡の 9 診療所、800～1000 人) に PCR 検査を実施し、PCR 陽性者を症例、陰性者を対照とする。2013/14～2017/18 シーズンは 6 歳未満児を対象としたが、2018/19 シーズンは規定接種量の少ない 3 歳未満児を対象に、ワクチン有効性を検討した。

4) A(H3N2) 埼玉株/香港株ワクチン免疫原性分科会 (分科会長: 福島 若葉)

インフルエンザ H3 の埼玉株と香港株の単価ワクチンを作成し、健康成人 50 人ずつに 1 回接種し、埼玉株、香港株および流行株に対する抗体を測定した。

5) インフルエンザワクチンの株選定の在り方に関する検討 (分科会長: 福島 若葉)

インフルエンザワクチンの安定供給、およびワクチンの多様化への対応に資するため、インフルエンザワクチン製造株の選定に関わる各ステークホルダー [国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター、製造販売会社など] の意見を集約し、ワクチン株選定の在り方を検討した。

6) HPV ワクチンの安全性に関する文献抄訳 (分科会長: 大藤 さとこ)

科学的に公平な立場からの堅固なエビデンスを整理するため、HPV ワクチンの安全性に関する先行研究のシステマティックレビューを「PRISMA (システマティックレビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目) 声明」に基づいて実施し、抄訳集を作成した。

プロジェクト研究

7) インフルエンザ分科会 (分科会長: 原 めぐみ)

不活化インフルエンザワクチンの免疫原性と有効性、安全性、費用対効果を検討した。免疫原性は、健康成人を対象に 2 件 (福岡・東京: 入江、および福岡: 織田) の研究で調査した。接種前、接種後、流行後に血清を採取し、HI 価を測定。幾何平均抗体価 (geometric mean titer: GMT)、平均上昇倍数 (mean fold rise: MFR)、抗体保有割合 (seroprotection proportion (sP): HI 価 \geq 1:40 の割合)、抗体応答割合 (seroresponse proportion (sR): 接種前 HI 価と比し 4 倍以上上昇した者の割合) を算出し、国際基準に則って評価した。有効性については、小学生 (土浦: 山口) を対象とした前向きコホート研究、および 6 歳未満児 (石川: 中村)、小学生 (福岡: 福島)、一般住民 (東京: 齋藤) を対象とした症例対照研究 (test-negative design) の手法により評価した。安全性については、妊婦 (大阪: 大藤) を対象とした前向きコホート研究により、妊娠転帰に及ぼす影響を評価した。また、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種について、費用効果分析を行った (近藤)。

加えて、シーズン中の流行ウイルスを解析し、インフルエンザのウイルス学的特性を明らかにするとともに、インフルエンザ陰性検体の病原検索を行った (大阪: 森川)。

8) 百日咳分科会 (分科会長: 岡田 賢司)

現行の予防接種プログラムによるワクチン有効性を検討し、接種後経過年数の影響などを評価するため、多施設共同症例対照研究を実施した。20 歳未満の百日咳患者を症例とし、同性・同年齢の友人対照 3 人、病院対照 3 人を選定した。加えて、百日咳検査陰性の対照を登録し、test-negative 症例対照研究の側面からも検討した。解析では、DTaP ワクチ

ンの有効性、および百日咳発症に対するその他の関連因子を検討した。

9) 高齢者肺炎分科会 (分科会長：鈴木 幹三)

高齢者肺炎に対するワクチン予防効果を検討するため、多施設共同症例対照研究を実施した。65～90歳の肺炎患者（誤嚥性肺炎は除外）を症例とし、出生年度・性に対応する病院対照を5人選定した。解析では、高齢者肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性およびインフルエンザワクチンの併用効果を検討した。

10) 新規ワクチン検討分科会

(分科会長：中野 貴司)

接種普及に関心が高い複数のワクチン（ロタウイルスワクチン、おたふくかぜワクチン、帯状疱疹ワクチンなど）について、有効性、安全性、費用対効果を検討した。また、児や保護者におけるロタウイルス胃腸炎の疾病負担、ロタウイルスワクチンの接種行動に関連する因子、医療従事者におけるVaccine preventable diseasesの抗体保有状況、高齢者施設入所者における感染性胃腸炎の疾病負荷を検討した。

11) 広報啓発分科会 (分科会長：大藤 さとこ)

米国CDCと連絡を取りながら、米国予防接種諮問委員会(ACIP)の勧告について、発行時期、注意点や変更点などについての情報を収集した。若手研究者を中心に同勧告を共同翻訳し、一般財団法人・日本公衆衛生協会より出版した。

(倫理面への配慮)

本研究全般に関して、「博多クリニック臨床試験審査委員会(医療法人相生会博多クリニック院長設置)」の承認を得た。また、研究分担者においても、必要に応じて所属機関の倫理委員会より承認を得た。

C. 主要分科会のまとめ

厚生労働省意向による特定研究

1) ポリオ感受性分科会 (分科会長：廣田 良夫)

本邦での不活化ポリオワクチン(IPV)導入(2012)に先立ち、本研究班において「ポリオワクチン(OPV、IPV、DPT-IPV)の互換性に関する免疫原性・安全性試験」(以下「ポリオワクチン互換性試験」)を実施

した(登録時月齢3ヵ月～45ヵ月)。その結果、ワクチンの組み合わせ・接種順序にかかわらず、3回の接種で防御レベル1:8を上回る抗体(NA)が誘導され、4回目のbooster doseにより抗体価は更に上昇した。

その後、追加接種の必要性などを検討するため、ポリオワクチン互換性試験に参加して4回接種を完了した小児153人を対象に、抗体価の推移を5年間追跡した(2013～2018年)。結果指標は幾何平均抗体価および抗体保有割合(1:8以上を示した者の割合)である。また、抗体価1:8を下回ったものについては、抗体価推移を個別に評価した。

Sabin株・Wild株いずれに対しても幾何平均抗体価は、4回目接種後から接種1年後にかけて急速に低下し、接種1年後以降は緩やかに低下した。なお、Wild株に対する幾何平均抗体価は、Sabin株よりもやや早く低下する傾向を認めた。個々の児の抗体価についてみると、Wild株Type I、Sabin株Type IまたはSabin株Type IIIに対して、接種5年後までに防御レベル1:8を下回ったものが5人いた。なお、抗体価半減期の中央値は、ワクチン組合せのグループや抗原に関わらず2年であり、半減期に基づく抗体保有割合の外挿値が100%を維持できた期間は最長でも接種6年後までであった。

2) B型肝炎ワクチン安全性分科会

(分科会長：廣田 良夫)

福岡県の小児科診療所5施設において、「ヘプタボックス-Ⅱ®水性懸濁注シリンジ0.25 mL」の安全性を確認する多施設共同、前向き観察研究を実施した。2018年9月より、B型肝炎ワクチンの定期接種のため受診した小児(生後2ヵ月以上6ヵ月未満、男女)100人に対し、代諾者の同意を取得し、接種から28日間の研究対象者の健康状態を健康観察日誌に記録した。健康状態の調査項目は、体温(腋窩)、接種部位反応(紅斑、腫脹、硬結など)、全身症状、使用薬剤等である。定期接種3回全てにおいてこの調査を行った。本研究で観察された副反応・有害事象に関する所見に、本製剤の定期接種での使用において、安全性を懸念すべきものはないと考えられた。

3) 定点モニタリング分科会

(分科会長：福島 若葉)

2013/14シーズン以降、わが国の小児における

インフルエンザワクチン有効性を大阪府と福岡県で継続的にモニタリングしている。2016/17 および 2017/18 シーズンは 6 歳未満小児を対象とし、2018/19 シーズンは規定接種量の少ない 3 歳未満小児を対象を絞り、ワクチン有効性を評価した。

多施設共同症例・対照研究 (test-negative design) の手法で研究を実施した。大阪府内と福岡県内の小児科診療所 (2016/17 シーズンと 2017/18 シーズン：9 施設、2018/19 シーズン：7 施設) において、各シーズンのインフルエンザ流行中にインフルエンザ様疾患で受診した小児を登録した (2016/17 シーズン：6 歳未満小児 1,007 人、2017/18 シーズン：6 歳未満小児 1,015 人、2018/19 シーズン：3 歳未満小児 399 人)。登録時に、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報を診療録あるいは母子健康手帳から転記し、鼻汁吸引液を採取した。結果指標は real-time RT-PCR で病原診断した検査確定インフルエンザであり、条件付き多重ロジスティック回帰モデルによりワクチン有効率を算出した。

2016/17 シーズン (6 歳未満小児)：ワクチン有効率は、1 回接種で 42% (95% CI：-6%~68%)、2 回接種で 41% (95% CI：14%~60%) であり、2 回接種で有意な発病防止効果を認めた。主流株であった A(H3N2) 型に対しても、2 回接種は有意な効果を示した (37%、95% CI：16%~58%)。年齢層別 (1~2 歳/3~5 歳) にみると、これまでのシーズンと同様、若年層でより高いワクチン有効率を認めた (55% vs. 34%)。また、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種が 1 回でも、これまでに合計 2 回以上ワクチン接種を受けている場合、あるいは前シーズンにワクチン接種を受けている場合は、2 回接種と同等の有効率である可能性が示唆された。

2017/18 シーズン (6 歳未満小児)：ワクチン有効率は、1 回接種で 57% (95% CI：25%~75%)、2 回接種で 63% (95% CI：45%~76%) であり、ともに有意な発病防止効果を認めた。型・亜型別の分析では、最も多く検出された B(Yam) 型に対して 2 回接種は有意な効果を示した (有効率 60%、95% CI：35%~76%)。調査シーズンは、インフルエンザワクチンの A(H3N2) 株が当初選定の埼玉株 (卵馴化による抗原性の変化が小さい) から香港株 (卵馴化による抗原性の変化が大きい) への変更を余儀なくされたものの、A(H3N2) 型に対しても有意な効果であった (有効率 67%、95% CI：29~85%)。年

齢層別 (1~2 歳/3~5 歳) にみると、これまでのシーズンと同様、若年層でより高いワクチン有効率を認めた (80% vs. 37%)。また、昨シーズン調査結果と同じく、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種が 1 回であっても、これまでに合計 2 回以上ワクチン接種を受けている場合、あるいは前シーズンにワクチン接種を受けている場合は、2 回接種と同等の有効率である可能性が示唆された。

2018/19 シーズン (3 歳未満小児)：ワクチン有効率は、1 回接種で 75% (95% CI：-55%~96%)、2 回接種で 47% (95% CI：-28%~78%) であった。いずれも発病を予防する傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった。有意差を検出できなかった理由として、結果的に流行期間外の登録となってしまった者が多かったこと、福岡において流行のピークに登録できなかったことが影響したと考えられる。有効率の点推定値は、過去の調査と比べて大きな相違はないと考えられた。

6 歳未満小児におけるインフルエンザワクチン 2 回接種の有効率は、過去 3 シーズン (2013/14~2015/16 シーズン) の結果もあわせると、5 シーズン連続で有意であり、2 回接種により発病リスクが 1/2 程度に低下することが示された。若年層でより高いワクチン有効率を認めたこと、調査シーズンの接種回数が 1 回であっても過去接種の既往がある場合は 2 回接種と同等の効果が示唆されたことについても、複数シーズンで確認できたことから、結果の頑健性が示された。

国際水準からみても遜色のない、質の高い統一的な疫学手法で、インフルエンザワクチン有効性を継続的にモニタリングすることにより、わが国の小児における "abstract universal statements (要約された普遍の見解)" を導くことができおり、予防接種政策に還元できる。2018/19 シーズンの 3 歳未満小児を対象とした調査では、当初予定していた解析対象者数を確保できず、有意差を検出できなかったが、今後はこれまで蓄積済みの情報もあわせた統合解析なども予定している。従って、3 歳未満の若年小児における堅固なエビデンスの提供に向けて十分に活用できる。

4) A(H3N2) 埼玉株/香港株ワクチン免疫原性分科会 (分科会長：福島 若葉)

インフルエンザ A/ 埼玉 /103/2014 (CEXP002)

(H3N2)株(以下、埼玉株)、およびインフルエンザ A/香港/4801/2014(X-263)(H3N2)株(以下、香港株)の免疫原性・安全性を確認するため、無作為化比較試験を実施した。それぞれの株を含む研究用の単価インフルエンザワクチン(以下、埼玉株ワクチンおよび香港株ワクチン)を作成し、20歳以上の健康成人男女100人を無作為に2群に分け、埼玉株ワクチン、香港株ワクチンを各50人に1回接種した。ワクチン接種は、2017年10月～11月に実施し、接種前(S0)および接種3週間後(S1)に血清を採取した。

免疫原性は、香港株、埼玉株およびA/大阪/188/2017(H3N2)(以下大阪株)を用いて中和抗体価を測定し、接種後の幾何平均抗体価(GMT)、GMT上昇倍数、抗体応答割合、抗体保有割合(任意に $\geq 1:40$ と設定)を算出して評価を行った。

香港株に対する中和抗体価：香港株ワクチン接種群のS1のGMTは1:546、GMT上昇倍数は5.5倍、抗体応答割合は50%、接種後の抗体保有割合は96%であった。埼玉株ワクチン接種群では、各々、1:260、4.5倍、40%、92%であった。

埼玉株に対する中和抗体価：香港株ワクチン接種群のS1のGMTは1:116、GMT上昇倍数は5.3倍、抗体応答割合は50%、接種後の抗体保有割合は86%であった。埼玉株ワクチン接種群では、各々、1:61、4.2倍、46%、68%であった。

大阪株に対する中和抗体価：香港株ワクチン接種群のS1のGMTは1:17、GMT上昇倍数は2.7倍、抗体応答割合は32%、接種後の抗体保有割合は28%であった。埼玉株ワクチン接種群では、各々、1:9、1.3倍、4%、6%であった。

香港株ワクチン接種は、ホモである香港株だけでなく、ヘテロである埼玉株に対しても、埼玉株ワクチン接種と同等あるいはより良好な免疫原性を示した。また、香港株ワクチン接種は、流行野生株である大阪株に対しても、埼玉株ワクチン接種より良好な免疫原性を示した。これは、香港株ワクチンがより広い範囲の株に対して免疫原性を有する可能性を示唆している。

安全性については、軽微な副反応を認めたが、重篤な有害事象の報告はなかった。また、2群における副反応発現頻度には有意差を認めなかった。

5) インフルエンザワクチンの株選定の在り方に関する検討(分科会長：福島 若葉)

わが国における「インフルエンザワクチン株選定の在り方」について検討するため、株選定に関わる国立感染症研究所およびワクチンメーカー(国内メーカー5社、外資系メーカー3社)に対する聞き取り調査を行い、「世界保健機関(WHO)によるインフルエンザワクチン株選定会議を基軸とした一般的な株選定の流れ」や「国内での選定過程」「海外での選定過程」「それぞれの長所・短所」を整理した。また、関連事項として「製造候補株、リアソータント株」「名古屋議定書」「製造候補株の増殖性と生産性の評価」「力価試験の試薬」「国家検定」「市場性、需給バランス」「生物学的製剤基準」等の顕在する、或いは潜在する課題を整理した。これらの内容は、今後のワクチン株選定において有用な基礎情報であり、総ての関係者で共有かつ知識の継承を通じて、よりの確なワクチン株選定が可能となり、効果的な予防接種政策の樹立に向かうであろう。

6) HPVワクチンの安全性に関する文献抄訳

(分科会長：大藤 さとこ)

HPVワクチンの安全性に関する先行研究のシステムティックレビューを「PRISMA(システムティックレビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目)声明」に基づいて実施し、抄訳集を作成した。ワクチンの安全性に関しては、HPVワクチン接種群では、コントロール群と比べて、局所反応の発生割合が高く、統計学的有意差を認めたが、症状は接種後1週間以内に自然軽快した。全身反応、重篤な有害事象、慢性疾患の新規発症、自己免疫疾患の新規発症、妊娠転帰に関しては、HPVワクチン接種群とコントロール群で発生割合はほとんど同様であった。一部の観察研究において、HPVワクチン群で中枢神経系疾患や一部の自己免疫疾患の発生率が高いことを示した研究も認めたが、研究手法による限界やPublication biasの可能性も考えられる。ワクチン有効性に関しては、HPVワクチン群で、HPV初感染や持続感染、CINや尖圭コンジローマの発生割合が下がり、高いワクチン有効率が多くの文献で示されていた。本抄訳集は、HPVワクチンの有用性を検討する際の基礎資料として、参考にする価値があり、HPVワクチンの健全な普及に貢献すると考えられる。

プロジェクト研究

7) インフルエンザ分科会 (分科会長:原 めぐみ)

不活化インフルエンザワクチンの免疫原性、有効性、安全性、費用対効果を評価することを目的とした。免疫原性については、①医療施設職員におけるワクチン抗原 A/H1N1pdm09 への繰り返し曝露の影響 (東京・福岡、2014/15～2016/17 シーズン、前向き cohort 研究:入江)、②健常成人における免疫原性とそれに影響を与える因子 (福岡、2017/18 シーズン、2018/19 シーズン、前向き cohort 研究:織田ら); 有効性については、③小学生における迅速診断陽性インフルエンザに対する有効性 (土浦、2016/17 シーズン、2017/18 シーズン、2018/19 シーズン、前向き cohort 研究:山口)、④小学生における迅速診断陽性インフルエンザに対する有効性 (福岡、2017/18 シーズン、症例対照研究, test-negative design: 福島)、⑤ 6 歳未満児における迅速診断陽性インフルエンザに対する有効性 (石川、2016/17 シーズン、2017/18 シーズン、2018/19 シーズン、症例対照研究 test-negative design: 中村)、⑥一般住民における PCR 検査陽性インフルエンザに対する有効性 (東京、2009/2010 シーズン、2010/11 シーズン、症例対照研究 test-negative design: 齋藤); 安全性については、⑦妊婦に対する安全性 (大阪、2013/14 シーズン、前向き cohort 研究:大藤); 費用対効果については、⑧妊婦に対するインフルエンザ予防接種の費用対効果 (近藤ら) を評価した。

免疫原性については、①ワクチン抗原 A/H1N1pdm09 への繰り返し曝露により接種後の幾何平均抗体価および平均上昇倍数は毎年有意に減少した。②健常成人に対するインフルエンザワクチンの免疫原性には、接種前抗体価とストレス指標 (2017/18 シーズン調査) や過去のインフルエンザワクチン接種歴 (2018/19 シーズン調査) が関連していた。有効性については、③小学生の迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン有効率は、A/H3 亜型が主流の 2016/17 シーズンは A 型に対し 29%; A 型 2 種と B 型の混合流行の 2017/18 シーズンは A 型に対し 66%、B 型に対し 15%; A 型が主流の 2018/19 シーズンは A 型に対し 44%と推計した。④小学生の迅速診断陽性インフルエンザに対する有効率は - 7% (主流の B 型に対して 35%) であった。⑤ 6 歳未満児の迅速診断陽性インフルエンザに対する有効率は、2016/17 シー

ズンで 39% (A 型に対し 36%、B 型に対し 59%)、2017/18 シーズンで 43% (A 型に対し 48%、B 型に対し 39%)、2018/19 シーズンで 56% (A 型に対し 56%、B 型は算出できず) と推定した。⑥ 2009/2010/2011 インフルエンザシーズンに伊豆大島で収集したデータを test-negative design で再解析し PCR 検査陽性インフルエンザに対する有効率は、2009/10 シーズン: A/H1N1pdm09 に対して 1～12 歳、13～64 歳でそれぞれ 49%、92%、2010/11 シーズン: A/H1N1pdm09 に対して 87%、73%、A/H3 に対して 1～12 歳は 59%、13～64 歳は検出不能、B に対して 46%、- 5%と推定した。安全性については、⑦妊婦 10,631 人 (ワクチン接種率 40%) において、ワクチン接種を受けた妊娠週数に拘らず、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種が、妊娠転帰を悪化させるという所見は認めなかった。費用対効果については、⑧妊婦に対するインフルエンザ予防接種プログラムの増分費用効果比 (プログラムなしと比較する) は、¥7,779,356/QALY であり、WHO の基準 (3 × GDP) に基づくと、費用効果的であることを示した。

また、インフルエンザシーズン中の流行ウイルスを解析し、インフルエンザのウイルス学的特性を明らかにするとともに、インフルエンザ陰性検体の病原検索を行った。3 シーズンのインフルエンザ流行状況を見ると、2016/17 シーズンは A/H3 亜型がほぼ単独流行であり、地域小流行的に A/H1N1pdm09 亜型、B 型 Victoria 系統、同 Yamagata 系統が検出された。2017/18 シーズンは、A 型と B 型の検出比がほぼ 1 対 1 であり B 型 Yamagata 系統が主流流行であった。2018/19 シーズンは、A/H1N1pdm09 亜型、AH3 亜型がそれぞれ 4 割以上を占め、B 型 Yamagata 系統、B 型 Victoria 系統は散発的であった。全国データでは A/H3 亜型が若干多い結果であったが、大阪府内は全国集計と異なり A/H1N1pdm09 亜型が多く検出された。HA 全長の塩基配列の解析は、全国データと同じ傾向を示した。インフルエンザウイルスが検出されなかった事例はそれぞれ 12.7%、6.7%、7.7%で、各シーズンともそのうちの半数で他の呼吸器ウイルスが検出された。

これらの研究により得られた成果は、今後のインフルエンザワクチン施策の判断資料となりうる。また、Test-negative design による有効性検討は、インフルエンザの疾病特性を踏まえると、インフルエン

ザワクチン有効性の評価手法として有用ではあるものの、わが国の小学生を対象として適用する場合は、集団特性を考慮した工夫が必要と考えられた。

8) 百日咳分科会 (分科会長：岡田 賢司)

本分科会の目的は、百日咳含有ワクチンの有効性を疫学の視点から検討することである。そこで、砂川・神谷、および岡田・大藤は、国内で開発された安全性の高い無細胞精製百日咳ワクチンの有効性を検討した。また、砂川らは、重症化しやすい早期乳児への百日咳対策として、欧米で行われている妊婦への百日咳含有ワクチン接種が国内で可能かどうかを調査し、星らは妊婦への百日咳含有ワクチンの費用対効果を検討した。

有効性に関して、①「地域流行に対するワクチンを用いた百日咳の予防に関する研究」により、2012年～2013年及び2018年に高知県某市で発生した百日咳の流行下での、乳幼児期に接種されているDPT4回接種についての百日咳含有ワクチン接種の有効性を評価した。ワクチン4回接種者のORは未接種者に対して0.27(0.05-1.67)であったが、4回接種後4年以上経過した者は、2年未満の者と比較して有意に発症者が増加しワクチン効果の減衰傾向が認められた。②これまで本研究班で行ってきた友人対照および病院対照による多施設共同・症例対照研究に、検査陰性対照の登録を追加し、ワクチン接種後の効果減弱に関する検討を行った。現行の百日咳含有ワクチン接種後、経年的に有効率が低下した。百日咳含有ワクチン接種後、5年以上経過すると、4回百日咳含有ワクチンを接種していても百日咳発症のリスクが有意に上昇した。

両研究とも、現行の百日咳含有ワクチン4回接種後、効果の減弱が明らかとなり、(1)5回目の追加接種が必要であること、(2)追加接種時期としては就学前が望ましいことを提案した。

妊婦への百日咳含有ワクチン接種については、妊婦977人における質問票調査の結果、「百日咳含有ワクチン」の接種希望は約30%であり、接種希望と関連する要因は「妊婦への百日咳含有ワクチン接種が必要」「出生児への予防効果がある」であった。また、妊婦への百日咳含有ワクチンの有効性・安全性に関する正しい知識の普及には、正確な情報を医師が妊婦へ提供することが重要であると考えられた。費用対効果については、妊婦に対する百日咳含有ワ

クチン接種は、QALYを費用効果の基準に用いる、あるいはWHOの判断基準による、のいずれの方法でも、費用効果的と考えられるシナリオが存在した。

9) 高齢者肺炎分科会 (分科会長：鈴木 幹三)

2010年10月～2014年9月に多施設共同症例対照研究(症例161人、対照308人)を実施したが、2014年10月、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種が定期接種化されたため、有効性に関する先行研究の実施要領を一部修正して新規に症例対照研究を行った。2016年10月より、41施設の協力を得て多施設共同症例対照研究を実施した。症例は65～90歳の市中肺炎患者、対照は、症例と性、出生年度、外来受診日が対応する同一機関受診患者5人を選定した。患者背景として、インフルエンザワクチン接種歴、肺炎球菌ワクチン接種歴、年齢、性別、身長・体重(BMI)、ADL、基礎疾患、6歳以下の小児との同居、血液検査所見、喫煙・飲酒習慣等の情報を収集した。また、肺炎に関する疾患情報(確定診断日、症状、検査結果など)も併せて収集した。2019年11月時点で、解析対象者数は669人(症例127人、対照542人)であり、肺炎球菌性肺炎は127人中29人(23%)であった。肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン接種0.85(95%CI:0.55-1.31)、肺炎球菌ワクチン接種1.19(0.77-1.82)となった。23価莢膜多糖体ワクチン接種5年以内に限定した肺炎球菌ワクチンの調整ORは1.26(0.82-1.96)であった。結果指標を肺炎球菌性肺炎に限定した解析では、肺炎球菌ワクチン接種の粗ORは1.13(95%CI:0.50-2.56)であった。

また、高齢者肺炎球菌ワクチン定期接種化の影響に関する横断研究では、定期B類の高齢者肺炎球菌ワクチンについて定期接種年齢該当者すなわち費用助成対象者において接種率が高いことを明らかにした。接種の最たる契機は、市町村からの案内(50%)であり、市町村による直接的な対象者個人へのアプローチが接種促進に有効と考えられた。

これらの結果は、肺炎球菌ワクチン定期接種化後の高齢者肺炎に対するワクチン有効性を示すものであり、今後の高齢者への予防接種施策に有用と考えられる。

10) 新規ワクチン検討分科会（分科会長：中野 貴司）

新しく導入や定期接種化されたワクチン、あるいは今後の定期接種化や普及が想定されるワクチンについて検討することを目的とした。具体的には以下の内容になる。

ロタウイルスワクチンの有効性（2018 シーズン、2019 シーズン）、ワクチン接種行動に関連する要因、およびロタウイルス胃腸炎による児や保護者への疾病負担を調査した。また、おたふくかぜワクチン接種後の有害事象、医療従事者における麻疹・風疹・水痘・ムンプスに対する抗体保有状況、56 歳以上の者における髄膜炎菌ワクチンの免疫原性・安全性、帯状疱疹ワクチンの費用対効果、高齢者施設入所者の下痢症に関する疫学調査を実施した。

ロタウイルスワクチンは、佐賀県、福岡県、奈良県の医療機関 6 施設において、2 か月以上 6 歳未満の乳幼児 1669 人を対象に test-negative design による症例対照研究を行い、有効性を評価した。症例対照研究によるロタウイルスワクチンの有効性は、接種の調整 OR(95% 信頼区間) は①ロタウイルス胃腸炎 (RVGE) に対し 0.44(0.34-0.58)、②重症 RVGE に対し 0.15(0.07-0.32)、③点滴または入院 RVGE に対し 0.09(0.03-0.27) であった。2 歳以下と 3 歳以上の 2 群に分けて検討したところ、いずれのアウトカムについても調整 OR は 2 歳以下の群の方が低かった。金沢市の 1 歳半健診での調査では、ロタウイルスワクチンの接種率は 72.9% であり、保護者がロタウイルス胃腸炎を重症だと思うこと、ワクチンが効くと思うこと、小児科で勧められたこと、雑誌やネットの情報を見たことは、保護者が児にワクチンを接種することと正の関連を、ワクチンの接種費用や副反応への心配は有意な関連を認めなかった。それらを調整しても相対的貧困は接種と負の関連を示した。約 3 割の幼児が感染性胃腸炎で医療機関受診があり、ロタウイルス胃腸炎の割合は 7.1% であった。児が感染性胃腸炎にかかると主に母親が看病をし、その半数以上が仕事を休んでいた。これらの研究結果は、定期接種化に際して有用であった。

鳥居株おたふくかぜワクチンについては、企業が医療機関等から収集した接種後の有害事象報告およびワクチン出荷数の情報を使用し、1992～2018 年度におけるワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度 (/10 万ドーズ) とその内容を検討した。鳥居株

おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度 (/10 万ドーズ) は、1990 年代は 10 万ドーズあたり 10 前後を推移していたが、2001 年以降、有意に減少し、2001～2003 年の発症頻度 (/10 万ドーズ) は 3.91(2.46-5.36)、直近の 2016～18 年の頻度 (/10 万ドーズ) は 2.78(1.94-3.62) であった。また、接種後の有害事象例では、ムンプスウイルスの自然感染時と同様に、一定期間は一定の頻度で髄液からワクチン株ウイルスが検出され、その期間は比較的長期に及ぶ可能性も考えられた。現行のおたふくかぜワクチンの副反応としての無菌性髄膜炎の出現頻度が、1 万回接種前後に 1 例程度という範囲で議論されていること、2 社から販売されているワクチンの年間出荷量がそれぞれ約 60 万本と推計されることを考慮すると、安全性に関する詳細な結論を導くためには、市販ワクチンを接種された多数例に対する前向き観察研究を計画し、詳細な臨床症状に関する情報や症状を認めた場合には髄液を含めたウイルス学的検査の情報を収集解析する必要がある。

40 歳以上の医療関係者で抗体陰性者が最も多かったのは風疹、次いでムンプスであった。麻疹については、日本環境感染学会による医療関係者のためのワクチンガイドライン第 2 版で呈示された「基準を満たさない抗体価」を有する者の占める割合が高かった。これらの結果は、2019 年から開始された成人男性に対する第 5 期の風疹定期接種は適切な施策であり、病院職員への院内感染対策としても大切なワクチンであることを示唆する。麻疹抗体価の結果より、第 5 期風疹定期接種および VPD 院内感染対策に MR ワクチンを用いることは妥当と考えられた。医療関係者に対する予防接種指針とともに、国内の成人への感染症対策として、ワクチン追加接種やキャッチアップ接種に関する方策を検討する必要がある。

髄膜炎菌ワクチンの安全性について、接種部位の局所反応は接種部位の圧痛 1 人、接種上肢の動かしにくさ 1 人、全身反応は 2 人（倦怠感 2 件、筋肉痛 2 件、頭痛 1 件）に認められたが、37.5℃ 以上の発熱はみられなかった。重篤な有害事象をきたした症例は無かった。

帯状疱疹ワクチン 2 製剤（弱毒生水痘ワクチン、不活化サブユニットワクチン）の費用対効果については、接種費用が 8,000 円（生ワクチン 1 回接種）と 30,000 円（不活化ワクチン 2 回接種

計)に、1 QALY 獲得に対する支払い意思額 (WTP, Willingness-to-pay) を 5,000,000 円 /QALY に設定した場合、用いたワクチンの種類に関わらず、全ての接種プログラムの増分費用効果比 (ICER, Incremental cost-effectiveness ratio) は WTP を下回り費用効果的であった。

高齢者施設入所者 1345 人の下痢症に関する調査では、2018 年 11 月～2019 年 8 月に 37 人が下痢を発現したが (罹患率: 1.34/10,000 person-days)、ノロウイルスやクロストリジウム・ディフィシルの陽性者はいなかった。調査年度の感染性胃腸炎の流行規模が小さかったことを考慮し、追跡調査を延長し、結論を導く予定である。

新たに開発されたワクチン、公的接種が検討されているワクチンは、その有効性と安全性や費用対効果を検証し、解析結果を社会に情報発信する必要があるため、予防接種施策に活用できる有用なデータの提供に努めたい。

11) 広報啓発分科会 (分科会長: 大藤 さとこ)

我が国におけるインフルエンザの予防と対策が、世界的な観点で標準的と考えられる手法によって行われるようになることに寄与する。

毎年 8 月ごろに米国の予防接種諮問委員会 (ACIP) が刊行する勧告 (2017/18 版、2018/19 版、2019/20 版) を翻訳し日本公衆衛生協会より出版した。

本勧告では 2010 年より、月齢 6 ヶ月以上のすべての人々に対する普遍的接種 (universal vaccination) を勧奨している。また、月齢 6 ヶ月から 8 歳未満児への接種回数について、過去に合計 2 回以上ワクチン接種を受けたことがある場合には当該シーズンのワクチン接種は 1 回接種でよいと記載されている。このほか、各シーズンに入手可能な各ワクチンの適応や禁忌・慎重投与、卵アレルギーのある人への接種、などが明記されている。

本勧告のワクチン適応等は、米国 ACIP によるものであり、我が国の予防接種法に規定されているものとは異なるが、インフルエンザワクチン接種の実施における日常の保健医療活動の指針として、学術的に参考とする価値があり、インフルエンザの予防と対策の標準的な手法の普及に貢献すると考えられる。

D. 研究結果と考察

厚生労働省意向による特定研究

1) ポリオ感受性分科会

① 入江らは、2011～2013 年度に実施した互換性試験 (Sabin 株由来 OPV と DTaP-IPV、Wild 株由来 IPV) の被験者 153 人について、抗体持続状況を 5 年後まで実測、10 年後まで推計した (2013～2018 年、前向き cohort study)。なお、2011～2013 年に実施した試験では、下記の 4 群について検討し、sOPV、DTaP-sIPV、wIPV の組み合わせ・接種順序にかかわらず、初回免疫後にはすべての者で防御レベル (中和抗体価 1:8) を大きく上回る抗体が誘導され、追加免疫後には booster 効果が得られたことを確認している。

- ・ A 群 (11 人): 1 期初回 (sOPV → DTaP-sIPV → DTaP-sIPV) ⇒ 1 期追加 (DTaP-sIPV)
- ・ B 群 (49 人): 1 期初回 (sOPV → wIPV → wIPV) ⇒ 1 期追加 (wIPV)
- ・ C 群 (50 人): 1 期初回 (DTaP-sIPV → DTaP-sIPV → wIPV) ⇒ 1 期追加 (wIPV)
- ・ D 群 (43 人): 1 期初回 (wIPV → wIPV → DTaP-sIPV) ⇒ 1 期追加 (DTaP-sIPV)

各群の追加免疫から 1 年後の抗体価が得られた 120 人、2 年後の抗体価が得られた 103 人、3 年後の抗体価が得られた 94 人、4 年後の抗体価が得られた 85 人、5 年後の抗体価が得られた 88 人を解析対象とした。

(1) Sabin 株に対する幾何平均抗体価は、追加免疫後から 1 年後にかけて急速に減少した後 (1 年後 / 追加免疫後: 0.08～0.24)、接種 2 年後以降は緩やかに減少した (2 年後 / 1 年後: 0.75～1.00、3 年後 / 2 年後: 0.53～0.85、4 年後 / 3 年後: 0.24～0.56、5 年後 / 4 年後: 0.58～0.86)。なお、3 年後から 4 年後にかけての低下、および 4 年後から 5 年後にかけての低下は、接種ワクチン、抗原に拘わらず、有意であった。

(2) Wild 株に対する幾何平均抗体価も同様の傾向を示したが、接種 2 年後以降の減少程度は Sabin 株よりも大きかった (1 年後 / 追加免疫後: 0.10～0.27、2 年後 / 1 年後: 0.33～0.67、3 年後 / 2 年後: 0.39～1.10、4 年後 / 3 年後: 0.37～0.82、5 年後 / 4 年後: 0.55～1.04)。

(3) 接種後 5 年間で抗体価が 1:8 を下回った者は: A 群で Wild 株 Type I に対して 2 人 (18%);

B群で Sabin 株 Type III と Wild 株 Type III に対して 1 人、Sabin 株 Type I と Wild 株 Type I に対して 1 人、Sabin 株 Type III に対して 1 人の合計 3 人 (6%) であった。

(4) 接種 1 年後から 5 年後までに 3 点以上の抗体価が測定できた 103 人 (A 群 7、B 群 37、C 群 32、D 群 27) を対象に、10 年後までの抗体価を推定したところ、いずれの群も抗体価の半減期の中央値は 2 年であり、抗体保有割合が 100% を維持できた期間は最長で接種 6 年後までであった。

以上の結果から、就学前の時期に追加接種を実施する必要性が示唆された。

2) B 型肝炎ワクチン安全性分科会

① 伊藤らは、製法 (アジュバントの総量、リン酸/アルミニウムモル比) が変更された B 型肝炎ワクチン (ヘプタバックス-II[®]) の安全性成績を収集するため、福岡県の小児科医院 5 施設において、B 型肝炎ワクチンの定期接種で受診した小児 100 人 (男 51 人、2 ヶ月児 98 人、3 ヶ月児 2 人) を対象に、接種後 28 日間の安全性を評価した (2018 年、前向き cohort study)。調査項目は、体温、接種部位反応、全身反応、使用薬剤などである。1 回目接種から 3 回目接種後 28 日までに発現した有害事象及び副反応の種類、重症度、発現までの日数、持続日数および発現割合について検討した。100 人のうち 97 人が本製剤の 3 回接種を完了した。逸脱例 1 人 (2 回目接種にバイアル製剤を使用) は解析に含めた。3 回目接種に来院しなかった追跡不能例 2 人は 2 回目接種までの情報を解析に含めた。延べ 298 回接種のうち、局所反応は 64 件 (21%) に認め、1 回目接種時に 10%、2 回目接種時に 25%、3 回目接種時に 30% で局所反応を認めた。ほとんどの局所反応は発現後 3 日以内に消失した。本剤接種との関連が否定できない 38℃ 以上の発熱が 13 件 (4%) であったが、1 件を除き発現後 3 日以内に解熱した。重篤な有害事象は認めなかった。本研究で観察された副反応・有害事象に関する所見に、本製剤の定期接種での使用において、安全性を懸念すべきものはないと考えられた。

3) 定点モニタリング分科会

① 福島らは、インフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするため、多施設共同症例対

照研究 (test-negative design) を実施した (2016/17 シーズン、症例対照研究)。大阪府および福岡県の小児科診療所 9 施設において、流行期間中 (大阪: 2017 年第 2 週~10 週、福岡: 2017 年第 3 週~11 週) にインフルエンザ様疾患 (ILI) で受診した 6 歳未満の小児 1,007 人 (平均 2.7 歳、男 538 人) を解析対象とした。鼻汁吸引検体を用いて real-time RT-PCR 法による病原診断を行い、インフルエンザウイルス陽性者を症例、インフルエンザウイルス陰性者を対照 (test-negative control) とした。調査シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報は、診療録あるいは母子健康手帳から転記した。症例と対照のワクチン接種率を比較し、多重ロジスティック回帰モデルにより PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン有効率 (VE) を $(1 - OR) \times 100\%$ により算出した。PCR 陽性インフルエンザは 369 人で、亜型は A/H3N2 型が最も多かった。PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整 OR は 1 回接種で 0.58 (0.32-1.06)、2 回接種で 0.59 (0.40-0.86)、有効率はそれぞれ 42%、41% であり、2 回接種の有効率は有意差を認めた。年齢階級別にみると、若年層でより高いワクチン有効率を認めた (2 回接種の有効率は 1~2 歳: 55%、3~5 歳: 34%)。調査シーズンのワクチン接種が 1 回でも、過去に合計 2 回以上ワクチン接種を受けている、あるいは昨シーズンにワクチン接種を受けている場合には、2 回接種と同等の有効率である可能性が示唆された。

また、2017/18 シーズンも、大阪府と福岡県の 2 地域で、同内容の調査を実施した (2017/18 シーズン、症例対照研究、test-negative design)。大阪府および福岡県の小児科診療所 9 施設において、流行期間中 (大阪・福岡: 2018 年第 2 週~10 週) に ILI で受診した 6 歳未満の小児 1,015 人 (平均 2.8 歳、男 561 人) を解析対象とした。PCR 陽性インフルエンザは 436 人で、亜型は B(Yam) 型が最も多かった。PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整 OR は 1 回接種で 0.43 (0.25-0.75)、2 回接種で 0.37 (0.24-0.55)、有効率はそれぞれ 57%、63% であり、1 回接種、2 回接種とも有意な発病防止効果を認めた。年齢階級別にみると、若年層でより高いワクチン有効率を認めた (2 回接種の有効率は 1~2 歳: 80%、3~5 歳: 37%)。また、調査シーズンのワクチン接種が 1 回でも、過去に合計 2 回以上ワ

クチン接種を受けている、あるいは昨シーズンにワクチン接種を受けている場合には、2回接種と同等の有効率である可能性が示唆された。

さらに、2018/19 シーズンは、大阪府と福岡県の2地域で、規定接種量の少ない3歳未満児を対象に、同内容の調査を実施した(2018/19 シーズン、症例対照研究、test-negative design)。大阪府および福岡県の小児科診療所7施設において、流行期間中(大阪:2019年第3週~10週、福岡:2019年第4週~12週)にILIで受診した3歳未満の小児399人(平均1.3歳、男216人)を解析対象とした。PCR陽性インフルエンザは122人で、亜型はAH3型が最も多かった。PCR陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整ORは1回接種で0.25(0.04-1.55)、2回接種で0.53(0.22-1.28)、有効率はそれぞれ75%、47%であり、1回接種、2回接種ともORが低下する傾向を認めたが、統計学的有意な有効性を検出するには至らなかった。有意差を検出しなかった原因として、流行ピークでの登録を逃したことによる検出力不足の影響が考えられる。インフルエンザワクチン有効性の研究では、十分な対象者数の確保および流行ピークを捉えるため、調査開始時期を適格に決定する必要性が示唆された。

4) 埼玉株/香港株ワクチン免疫原性分科会

① 福島らは、インフルエンザワクチンのH3株に対する免疫原性・安全性に関して、埼玉株と香港株の無作為化比較試験を実施した(2017/18 シーズン、無作為化比較試験)。20歳以上の健康成人100人を無作為に2群に分け、本研究用に作成した単価インフルエンザワクチン(埼玉株ワクチン、香港株ワクチン)を各50人に1回接種した。ワクチン接種は、2017年10月~11月に実施し、接種前および接種3週間後に血清を採取した。免疫原性は、ワクチン株の香港株、埼玉株、および流行野生株のA/大阪/188/2017(H3N2)株(以下、大阪株)に対する中和抗体価を測定し、接種後の幾何平均抗体価(GMT)、GMT上昇倍数、抗体応答割合、抗体保有割合(任意に $\geq 1:40$ と設定)を算出して評価した。安全性は、接種から1週間以内に発現した副反応および有害事象の発現について評価した。香港株に対する抗体応答は:香港株ワクチン接種群で、GMT上昇倍数5.5倍、抗体応答割合50%、接種後の抗体保有割合96%;埼玉株ワクチン接種群では各々、4.5

倍、40%、92%であった。また、埼玉株に対する抗体応答は:香港株ワクチン接種群で、GMT上昇倍数5.3倍、抗体応答割合50%、接種後の抗体保有割合86%;埼玉株ワクチン接種群では各々、4.2倍、46%、68%であった。さらに、大阪株に対する抗体応答は:香港株ワクチン接種群で、GMT上昇倍数2.7倍、抗体応答割合32%、接種後の抗体保有割合28%;埼玉株ワクチン接種群では各々、1.3倍、4%、6%であった。香港株ワクチンは、ホモである香港株に対してのみならず、ヘテロである埼玉株に対しても良好な免疫原性を示した。また、流行野生株の大阪株に対しても、埼玉株ワクチンより良好な免疫原性を示した。安全性に関しては、重篤な有害事象は認めず、2群の副反応発現頻度に有意差を認めなかった。

5) インフルエンザワクチンの株選定の在り方に関する検討(分科会長:福島 若葉)

① 福島らは、わが国における「インフルエンザワクチン株選定の在り方」について検討するため、株選定に関わる国立感染症研究所およびワクチンメーカー(国内メーカー5社、外資系メーカー3社)に対する聞き取り調査を行った。そして、世界保健機関(WHO)によるインフルエンザワクチン株選定会議を基軸とした一般的な株選定の流れの下、「国内での選定過程」「海外での選定過程」「それぞれの長所・短所」を整理するとともに、関連事項として「製造候補株、リアソータント株」「名古屋議定書」「製造候補株の増殖性と生産性の評価」「力価試験の試薬」「国家検定」「市場性、需給バランス」「生物学的製剤基準」等についても、顕在する、或いは潜在する課題を整理した。これらの内容は、選定されたインフルエンザワクチン製造株の影響がワクチン供給までの全プロセスに及ぶことを理解する一助となるものであり、今後のワクチン株選定において有用な基礎情報となる。また、今後の改善を通じて変化していく課題の全般を、総ての関係者が共有し、各々の分野でそのような知識が継承されることになれば、よりの確なワクチン株選定が可能となり、効果的な予防接種政策の樹立に向かうであろう。

6) HPVワクチンの安全性に関する文献抄訳(分科会長:大藤 さとこ)

① 大藤らを中心に計26人の班員が共同して、

HPV ワクチンの有用性を検討する基礎資料として、HPV ワクチンの安全性・有効性に関する抄訳集を作成した。HPV ワクチンの安全性について記載した文献について、「PRISMA(システマティックレビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目) 声明」に基づいた系統的レビューを行い、該当文献を抽出した。抽出した 140 文献の内容を要約すると、ワクチンの安全性に関しては、HPV ワクチン接種群では、コントロール群と比べて、局所反応の発生割合が高く、統計学的有意差を認めたと、症状は接種後 1 週間以内に自然軽快した。全身反応、重篤な有害事象、慢性疾患の新規発症、自己免疫性疾患の新規発症、妊娠転帰に関しては、HPV ワクチン接種群とコントロール群で発生割合はほとんど同様であった。一部の観察研究において、HPV ワクチン群で中枢神経系疾患や一部の自己免疫疾患の発生率が高いことを示した研究も認めたと、研究手法による限界や Publication bias の可能性も考えられる。ワクチン有効性に関しては、HPV ワクチン群で、HPV 初感染や持続感染、CIN や尖圭コンジローマの発生割合が下がり、高いワクチン有効率が多く文献で示されていた。

プロジェクト研究

7) インフルエンザ分科会

① 入江、都留らは、治験を専門とする医療機関（東京・福岡の 3 施設）の職員を対象に、インフルエンザワクチン毎年接種の免疫応答への影響を検討した（2014/15～2016/17 シーズン、前向き cohort study）。登録時に、年齢、性、ワクチン接種歴、既往歴、などの背景因子の情報を収集した。また、対象者にインフルエンザワクチンを 1 回接種し（2014/15 シーズンは 3 価、2015/16 シーズン・2016/17 シーズンは 4 価）、接種前、接種 4 週後、流行後に HI 価測定のための採血を実施した。3 シーズン連続してワクチン接種を受けた 26～66 歳の健康成人 119 人を解析対象とした。3 シーズンの A/H1N1 抗原はいずれも A/H1N1pdm09 であったため、当該ワクチン抗原 A/H1N1pdm09 への繰り返し曝露が免疫原性に与える影響を評価した。シーズンを経るに従って、接種前・接種後の GMT は低下した。1 シーズン目の接種後 GMT は 61、2 シーズン目の接種後 GMT は 53、3 シーズン目の接種後 GMT は 51 であり、1 シーズン目と比べると、2 シーズン目で 0.87 倍（95%

CI：0.78-0.97）、3 シーズン目で 0.84 倍（0.75-0.94）、有意に低下していた。接種前後の上昇倍数で見ても、1 シーズン目の上昇倍数は 1.49、2 シーズン目の上昇倍数は 1.30、3 シーズン目の上昇倍数は 1.25 であり、1 シーズン目と比べると、2 シーズン目で 0.87 倍（95% CI：0.78-0.97）、3 シーズン目で 0.84 倍（0.75-0.94）、有意に上昇倍数が低下していた。同一ワクチン抗原への繰り返し曝露は、同抗原に対する免疫原性を低下させる可能性が示唆された。

② 織田らは、大学の教職員および学生 34 人（男 20 人、平均 36 歳）を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した（2017/18 シーズン、前向き cohort study）。登録時に、自記式質問票により、ワクチン接種歴、既往歴、基礎疾患、インフルエンザ罹患歴、ストレス指数などの背景因子の情報を収集した。研究協力施設において対象者にインフルエンザワクチンを 1 回接種し、接種前、接種 4 週後、流行後に採血を行い、HI 抗体価を測定した。免疫原性の評価尺度として、GMT、平均上昇倍数、抗体応答割合、抗体保有割合を算出し、ワクチンの免疫原性に影響を及ぼす要因として、年齢、ワクチン接種歴、ストレス指数、接種前抗体価との関連を検討した。AH1 型に対しては、接種前抗体価が高いと接種後の抗体保有割合が低い傾向を認め、ストレス指数が中等度の者で接種後の抗体応答割合および抗体保有割合が高かった。B 型に対しては、Victoria 系統と Yamagata 系統のいずれに対しても、接種前抗体価が高い者で接種後の抗体応答割合が有意に低かった。

また、2018/19 シーズンには、大学生 13 人（男 2 人、平均 21 歳）を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した（2018/19 シーズン、前向き cohort study）。登録時に、自記式質問票により、年齢、性別、ワクチン接種歴、インフルエンザ罹患歴、基礎疾患などの背景因子の情報を収集した。研究協力施設において対象者にインフルエンザワクチンを 1 回接種し、接種前、接種 4 週後、流行後に採血を行い、HI 抗体価を測定した。免疫原性の評価尺度として、GMT、平均上昇倍数、抗体応答割合、抗体保有割合を算出し、ワクチン接種歴、インフルエンザ罹患歴との関連を検討した。接種 4 週後の GMT は AH1pdm09：128、AH3：309、B(Victoria)：42、B(Yamagata)：70、抗体保有割合

は AH1pdm09 : 91 %、AH3 : 100 %、B(Victoria) : 54%、B(Yamagata) : 91%であった。AH1pdm09 および B(Yamagata) に対しては、ワクチン接種歴を有する者で、抗体応答割合や抗体保有割合が高い傾向を認めた。B(Yamagata) に対しては、接種前と比べた接種後 GMT の平均上昇倍数は 1.0 であり、抗体上昇が低かった。

③ 山口は、茨城県土浦市の小学生（4校：2,120人）を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を検討した（2016/17 シーズン、前向き cohort study）。2017 年 1 月上旬に基礎調査を行い、年齢、性別、兄弟姉妹数、基礎疾患の有無、インフルエンザワクチン接種歴、罹患歴、等の情報を収集した。また、2017 年 1 月から 3 月の追跡期間中、インフルエンザに罹患した場合は、学校に届け出る欠席報告書と一緒に、本研究用のアンケート（発熱時期、インフルエンザの型、抗ウイルス薬処方等）を提出するよう依頼した。解析では、ワクチン接種回数が 1 回だけの児童はワクチン接種群に入れて検討した。1 回以上ワクチンを接種したと回答したのは 1,030 人（接種率 51%）であった。4 校全体の A 型インフルエンザの発病率は 17%、B 型インフルエンザの発病率は 1%であり、ワクチン有効率（95%CI）は主流行である A 型インフルエンザに対して 29%（-4-52%）であった。有熱期間は、A 型、B 型ともにワクチン接種群と非接種群の間で有意差を認めなかった。抗インフルエンザ薬の種類による有熱時間の有意差は認めなかった。

2017/18 シーズンにも、茨城県土浦市の小学生（4校：2,077 人）を対象に、同内容の調査を実施した（2017/18 シーズン、前向き cohort study）。1 回以上ワクチンを接種したと回答したのは 897 人（接種率 47%）であった。4 校全体の A 型インフルエンザの発病率は 6%、B 型インフルエンザの発病率は 31%であり、ワクチン有効率（95%CI）は A 型インフルエンザに対して 66%（39-81%）、B 型インフルエンザに対して 15%（-15-37%）であった。有熱期間は、A 型ではワクチン接種群と非接種群の間で有意差を認めなかったが、B 型では接種群が非接種群に比べて平均 7.6 時間短かった（P=0.01）。抗インフルエンザ薬の種類による有熱時間の有意差は認めなかった。

さらに、2018/19 シーズンにも、茨城県土浦市の小学生（4校：2,077 人）を対象に、同内容の調

査を実施した（2018/19 シーズン、前向き cohort study）。1 回以上ワクチンを接種したと回答したのは 901 人（接種率 50%）であった。4 校全体の A 型インフルエンザの発病率は 26%、B 型インフルエンザの発病率は 0.002%であり、ワクチン有効率（95%CI）は A 型インフルエンザに対して 44%（22-60%）であった。有熱時間は、A 型ではワクチン接種群と非接種群の間で有意差を認めなかった。抗インフルエンザ薬の種類による有熱時間の有意差は認めなかった。

④ 中村らは、石川県内の 13 医療機関の小児科外来において、インフルエンザ抗原検出用迅速診断（以下、迅速診断）キットによる病原診断を用いた症例対照研究を実施した（石川、2016/17 シーズン、症例対照研究、test-negative design）。2016/17 シーズンの流行期間中（定点あたり患者数 5 人以上の期間と定義）に、ILI で受診した生後 9 ヶ月から 6 歳未満の小児 2,694 人（平均 2.8 歳）を登録した。インフルエンザワクチン接種歴に関する情報は、問診や母子健康手帳等で確認した。登録時に採取した鼻腔拭い液または鼻汁検体を用いて、迅速診断キットによる病原診断を行った。症例と対照のワクチン接種率を比較し、多重ロジスティック回帰モデルにより迅速診断キット陽性インフルエンザに対するワクチン有効率（VE）を $(1 - OR) \times 100\%$ により算出した。モデルには、年齢、就園の有無、同胞の有無、昨シーズンのインフルエンザ罹患歴、発症週数、発症から診断までの日数、診断時までの最高体温、昨シーズンのワクチン接種歴、今シーズンのワクチン接種状況を含めた。迅速診断キット陽性インフルエンザは 1,390 人で、うち A 型が 1,248 人であった。迅速診断キット陽性インフルエンザに対するワクチン接種の VE は 39%（25-50%）、A 型に対する VE は 36%（21-48%）、B 型に対する VE は 59%（27-76%）であり、いずれも有意なワクチン有効性を示した。年齢別では、0～1 歳児における VE は 20%（-11-48%）であり有意な有効性を認めなかったが、2～3 歳児では 53%（32-67%）、4～5 歳児では 40%（6-61%）と有意なワクチン有効性を示した。また、3～5 歳児で、接種回数別の VE を比較したところ、1 回接種の VE は 37%（5-58%）、2 回接種の VE は 43%（16-62%）であり、1 回接種と 2 回接種の VE は同様であった。

2017/18 シーズンにも、石川県内の 13 医療機

関の小児科外来において、同内容の調査を実施した(2017/18 シーズン、症例対照研究、test-negative design)。2017/18 シーズンの流行期間中に、ILIで受診した生後9ヵ月から6歳未満の小児2,539人(平均2.8歳)を解析対象とした。迅速診断陽性インフルエンザは1,055人で、うちA型が402人、B型が653人であった。迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン接種のVEは43%(30-54%)、A型に対するVEは48%(31-60%)、B型に対するVEは39%(22-52%)であり、いずれも有意なワクチン有効性を示した。年齢別では、0~1歳児におけるVEは46%、2~3歳児では46%、4~5歳児では31%と、いずれの年齢層においても有意なワクチン有効性を示した。

さらに、2018/19 シーズンにも、石川県内の13医療機関の小児科外来において、同内容の調査を実施した(2018/19 シーズン、症例対照研究、test-negative design)。2018/19 シーズンの流行期間中に、ILIで受診した生後9ヵ月から6歳未満の小児2,250人(平均2.7歳)を解析対象とした。迅速診断陽性インフルエンザは1,060人で、うちA型が1,056人、B型が4人であった。迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン接種のVEは56%(45-65%)、A型に対するVEは56%(45-65%)と有意なワクチン有効性を示したが、B型に対するVEは算出できなかった。

これまで2015/16~2018/19シーズンまでの4シーズンに渡り、同手法による検討を継続しているが、2018/19シーズンのワクチン有効率は過去3シーズンよりも高かった。4シーズンのデータを統合して、年齢別のワクチン有効率を検討したところ、0歳児のVEは0%(-60-38%)、1歳児では29%(15-41%)、2歳児では47%(33-58%)、3歳児では40%(21-54%)、4歳児では47%(29-60%)、5歳児では36%(14-52%)であり、0歳児のワクチン有効率は他の年齢層に比べて明らかに低かった。3歳以上児で、接種回数別のワクチン有効率を検討したところ、1回接種の有効率は65%(44-79%)、2回接種の有効率は75%(60-84%)であり、ともに有意なワクチン有効性を示し、1回接種と2回接種の有効性には有意差を認めなかった。同じ手法で実施した4シーズンの結果も合わせて総合的に考えると、流行ウイルスの型・亜型の変化にも拘らず、全体のVEは概ね30~50%前後であった。

⑤ 福島らは、小学生におけるインフルエンザワクチンの有効性を検討するため、迅速診断キットによる病原診断を用いた症例対照研究を実施した(2017/18 シーズン、症例対照研究、test-negative design)。福岡県の小児科診療所5施設において、流行期間中(2018年第2週~10週)にILIで受診した小学生193人(平均8.8歳、男103人)を解析対象とした。鼻汁吸引検体あるいは鼻かみで鼻汁を採取し、迅速診断キットによる病原診断を行い、陽性者を症例、陰性者を対照(test-negative control)とした。調査シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報は、診療録あるいは母子健康手帳から転記した。症例と対照のワクチン接種率を比較し、多重ロジスティック回帰モデルにより迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン有効率(VE)を $(1 - OR) \times 100\%$ により算出した。モデルには、性別、年齢、発症から診断までの日数、同胞の有無、基礎疾患による通院、過去1年間の受診回数、昨シーズンのワクチン接種歴、昨シーズンの医師診断インフルエンザ歴、試料採取方法を調整変数とし、参加施設、発症週数、診断時までの最高体温を層化変数に含めた。迅速診断陽性インフルエンザは134人で、うちB型が113人を占めた。迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整ORは1回接種で0.33(0.05-2.47)、2回接種で2.55(0.39-16.57)であった。主流行であるB型に対するワクチン接種の調整ORは1回接種で0.20(0.02-2.09)、2回接種で1.40(0.19-10.45)であり、いずれも推計の精度が非常に悪く、ワクチンの有効性を論じることが出来なかった。その原因として、「小学生は若年小児と比べて既存免疫の影響がより大きいこと」「検査診断の誤分類が影響したこと」「小学生にはTest-negative designが適用しにくい可能性」などが考えられた。

⑥ 齋藤は、東京都大島町の全医療機関において、PCR検査による病原診断を用いた症例対照研究により、インフルエンザワクチンの有効性を検討した(2009/10~2010/11シーズン、症例対照研究、test-negative design)。2009/10シーズンおよび2010/11シーズンのインフルエンザ流行期(2009年47週~2010年10週;2011年2週~15週)にILIで受診した1歳から64歳の患者を対象とした。患者から検体を採取し、PCR検査で陽性者を症例、陰性者を対照(test-negative control)とした。調査シーズン

のインフルエンザワクチン接種に関する情報は、診療録あるいはインフルエンザワクチン接種の問診票から情報を得た。症例と対照のワクチン接種率を比較し、多重ロジスティック回帰モデルにより PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン有効率 (VE) を $(1 - OR) \times 100\%$ により算出した。モデルには、発症から受診までの日数、インフルエンザ感染者への接触歴、2009/10 シーズンの 3 価季節性ワクチン接種歴・単価新型ワクチン接種歴、AH1pdm09 罹患歴、性別、年齢カテゴリーを含めた。2009/10 シーズンは PCR 陽性インフルエンザ (AH1pdm09) 140 人、対照 103 人を比較した。PCR 陽性インフルエンザ (AH1pdm09) に対するワクチン接種の VE は全年齢で 71% (32-88%)、1~12 歳児で 49% (-39-81%)、13~64 歳で 92% (53-99%) であった。2010/11 シーズンの PCR 陽性インフルエンザは 221 人で、うち AH1pdm09 型が 78 人、AH3 型が 41 人、B 型が 112 人であった。PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン接種の VE は全年齢で 66% (40-81%)、1~12 歳児で 63% (30-80%)、13~64 歳で 69% (-20-92%) であった。型・亜型別では AH1pdm09 型に対する VE は全年齢で 84% (60-93%)、1~12 歳児で 87% (62-96%)、13~64 歳で 77% (-21-96%)、AH3 型に対する VE は全年齢で 69% (15-89%)、1~12 歳児で 58% (-33-87%)、13~64 歳では算出不能、B 型に対する VE は全年齢で 42% (-10-70%)、1~12 歳児で 46% (-11-73%)、13~64 歳で -9% (-430-84%) であった。

⑦ 浦江、大藤らは、大阪産婦人科医会の協力のもと、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の安全性として、妊娠転帰に対する影響を検討した (2013/14 シーズン、前向き cohort study)。2013 年 10 月~12 月に、大阪府下の産科医療機関に通院していた妊婦 10,631 人を調査対象とした。登録時に自記式質問票を用いて、2013/14 シーズンのインフルエンザワクチン接種、妊娠前の身長・体重、基礎疾患、妊娠中の喫煙・飲酒などの情報を収集した。シーズン終了後 (2014 年 5 月) にも自記式質問票調査を行い、登録時以降のワクチン接種の有無について情報を得た。さらに、妊婦の担当医への質問票調査を行い、対象妊婦の妊娠転帰について追跡を行った。解析では、妊娠転帰 (流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形) を結果指標として発生率を算出し、logistic regression model によりワクチン接

種の妊娠転帰に対するオッズ比 (OR) および 95% 信頼区間 (95% CI) を算出した。対象妊婦 10,631 人のうちワクチン接種者は 4,244 人 (40%) であった。ワクチン接種を受けた妊婦では、非接種の妊婦と比べて、「流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形のいずれか 1 つ以上」を呈した者が有意に少なく (11% vs. 14%)、調整 OR は 0.81 (0.71-0.92) と有意に低下した。妊娠週数別に検討したところ、妊娠初期にワクチン接種を受けた妊婦における「流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形のいずれか 1 つ以上」の発生率は、非接種の妊婦と同様であり (13% vs. 13%)、調整 OR も 1.04 (0.80-1.35) と関連を認めなかった。一方、妊娠中期・妊娠後期にワクチン接種を受けた妊婦では、非接種の妊婦と比べて、これらの妊娠転帰の発生率が低く (妊娠中期: 12% vs. 15%、妊娠後期: 10% vs. 13%)、調整 OR も有意な低下を認めた (妊娠中期: OR=0.79、95% CI=0.62-0.99、妊娠後期: OR=0.69、95% CI=0.56-0.86)。本研究結果により、ワクチン接種を受けた妊娠週数に拘らず、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種が妊娠転帰を悪化させるという所見は認めず、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の安全性が示唆された。

⑧ 近藤らは、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種について、費用効果分析を行なった。接種対象者は 10 月~翌 3 月までの期間中に妊娠週数が満 12 週以上となる 20~49 歳の妊婦とした。「接種プログラムあり」と「接種プログラムなし」の費用の差を分子とし、効果の差を分母として、増分費用効果比 (ICER) を求めた。効果の指標を QALY とし、ICER を、追加的に 1QALY 獲得するための追加費用とした。モデルは以下の仮定に基づき構築した: 1) 接種対象者は 10 月~翌 3 月までの期間中に妊娠週数が満 12 週以上となる 20~49 歳の妊婦、2) 接種は妊娠 12 週~臨月までのいずれかの時期に受ける、3) 妊娠 12 週目が 10 月以降の場合は、妊娠 12 週になった時点で接種できる、4) ワクチンは 10 月~翌 3 月まで十分に供給、5) 接種者は接種 4 週間後から効果が発現、6) インフルエンザシーズンは 10~4 月、7) 妊婦と児へのワクチン効果は 1 シーズンのみ。接種費用は 1 回接種 3,529 円とし、接種率は「接種プログラムあり」で 60%、「接種プログラムなし」で 27% とした。妊婦と児のインフルエンザ罹患による外来受診率、入院割合、ワクチ

ン効果は既報のデータを用いた。費用効果分析の結果、「接種プログラムなし」に比べて、「接種プログラムあり」の増分効果は 0.00009 QALYs、ICER は ¥7,779,356/QALY であり、WHO の基準（3 × GDP）に基づくと、費用効果的であることが示された。妊婦に対するインフルエンザワクチン接種は費用対効果に優れ、将来定期接種の含める候補として検討する価値がある。

⑨ 森川らは、大阪府におけるインフルエンザ流行のウイルス学的特徴を検討した（2016/17～2018/19 シーズン、ウイルス学的解析）。MDCK 細胞を用いてウイルス分離を行い、real-time RT-PCR 法によりインフルエンザウイルスの遺伝子検査を実施した。分離したインフルエンザウイルス株の一部は、塩基配列を解析し、ワクチン株との比較、地域特異性、流行時期との関連を検討した。また、インフルエンザウイルスが検出されなかった検体については、10 種類の呼吸器ウイルスを検査し、病原体検索を行った。

2016/17 シーズンは、291 検体のうち 254 検体（87%）からインフルエンザウイルスが検出された。内訳は、A/H3 亜型 86%（219 検体）、A/H1N1pdm09 亜型 4%、B 型 Victoria 系統 4%、同 Yamagata 系統 5% であった。A 型流行株について、HA 遺伝子全長の系統樹解析を行った結果、2016/17 シーズンの大阪府におけるインフルエンザ流行株の抗原性は、全国の分離株における傾向と類似していることが明らかになった。インフルエンザウイルス陰性の 37 検体のうち、11 検体から 1 種類、5 検体から 2 種類の呼吸器ウイルスが検出された。

2017/18 シーズンは、255 検体のうち 238 検体（93%）からインフルエンザウイルスが検出された。内訳は、A/H1N1pdm09 亜型 13%（32 検体）、A/H3 亜型 36%（93 検体）、B 型 Victoria 系統 2%（5 検体）、同 Yamagata 系統 48%（108 検体）であり、A 型と B 型の検出比がほぼ 1 対 1 であった。A 型流行株について、HA 遺伝子全長の系統樹解析を行った結果、2017/18 シーズンの大阪府におけるインフルエンザ流行株の抗原性は、AH1pdm 亜型は総て 6B.1 に属し、AH3 亜型は 3C.2a1b、3C.2a2、3C.2a3 に含まれた。インフルエンザウイルス陰性の 17 検体のうち、8 検体から他の呼吸器ウイルスが検出された。

2018/19 シーズンは、168 検体のうち 155 検体（92%）からインフルエンザウイルスが検出された。

内訳は、AH1pdm09 亜型 47%（73 検体）、AH3 亜型 45%（69 検体）、B 型 Victoria 系統 3%（4 検体）、同 Yamagata 系統 6%（9 検体）であり、シーズン前半は AH1pdm09 亜型、後半は AH3 亜型が主流となった。A 型流行株について、HA 遺伝子全長の系統樹解析を行った結果、2018/19 シーズンの大阪府におけるインフルエンザ流行株の抗原性は、AH1pdm 亜型は全国の解析データと同様なサブクレード内でのアミノ酸置換の多様性が見られ、AH3 亜型は全国の解析株の半数が属した 1 つの群にすべてが属する結果となった。インフルエンザウイルス陰性の 13 検体のうち、8 検体から他の呼吸器ウイルスが検出された。インフルエンザ集団発生事例の 2 検体からインフルエンザウイルスではなくアデノウイルス、エンテロウイルスが検出された事例があった。

いずれのシーズンの調査においても、インフルエンザ様疾患を呈する患者の中には、他の呼吸器ウイルスを原因とする者が混在し、ワクチン有効性の過小評価の一因となることが示唆された。

8) 百日咳分科会

① 岡田らは、百日咳を専門とする小児科医が所属する 15 医療機関の協力を得て、多施設共同症例対照研究を実施し、現行の DTaP ワクチンの有効性および接種後経過年数の影響などを検討した（2017 年 10 月～、症例対照研究）。症例は「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」により百日咳と確定診断された 20 歳未満の患者、対照は各症例に対し性・年齢（学年）が対応する同病院の他疾患患者 3 人（病院対照）および症例の友人 3 人（友人対照）とし、さらに臨床的百日咳ではあるが百日咳検査で陰性を示した患者を検査陰性対照（Test-negative control）として登録することとした。自記式質問票により、ワクチン接種歴、基礎疾患、感染暴露機会（通園・通学・兄弟数など）、受動喫煙、社会経済学的因子、などの情報を収集する。解析では、症例と病院対照・友人対照の比較による従来の症例対照研究手法でワクチン有効性を検討するのみならず、症例と年齢がマッチしていない検査陰性対照を比較することによりワクチン接種後経過年数によるワクチン有効性への影響についても検討する（test-negative design）。2019 年 11 月時点で登録された症例 128 人、対照 223 人のうち、質問票の回答があった月齢 3 ヶ月以上の症例 95 人、対照 169 人（友人対照 48

人、病院対照 71 人、検査陰性対照 50 人) を解析対象とした。Test-negative design の手法により、症例 vs. 検査陰性対照で DTaP ワクチンの有効性を検討した結果、4 回接種 (ref. 未接種) の有効率は 61% (95% CI: - 128-93%) であった。また、年齢層別にワクチン有効性を検討したところ、6 歳未満児では 4 回接種の有効率は 90% (95% CI: - 20-99%、 $P=0.07$) と境界域の有効性を示したが、6 歳以上児では 4 回接種の有効率は - 18% ($P=0.90$) であった。ワクチン 4 回接種者に限定して年齢や接種後経過年数の影響を検討したところ、年齢 9 歳以上 (OR=4.46, 95%CI: 1.47-13.5)、接種後経過年数 5.9 年以上 (OR=6.29, 95%CI: 1.71-23.1) で、百日咳発症に対する OR が有意に上昇した。百日咳含有ワクチン 4 回接種の有効率は 6 歳以上児では減弱し、年齢 9 歳以上、接種後経過年数 5.9 年以上では百日咳の発症リスクが上昇していることから、就学前から小学校低学年の段階で追加接種が必要と考えられる。

② 砂川らは、高知県の 1 医療機関で、test-negative design による症例対照研究と従来の症例対照研究を実施し、DTaP ワクチンの有効性を検討した (2012 年、症例対照研究)。百日咳の症状を呈し LAMP 法による検査で陽性となった 17 人を症例、陰性となった 29 人を対照 (test-negative control) とした。また、症例と同じ日に呼吸器疾患以外の症状で同病院を受診した者 77 人を「従来の症例対照研究」による対照とした。平均年齢は、症例が 7.8 歳、test-negative control が 4.3 歳、従来の対照が 4.9 歳であり、症例はいずれの対照と比しても年齢が高かった。しかし、性別、DTaP ワクチン接種回数、4 回接種時の年齢には有意差を認めなかった。DTaP ワクチン 4 回接種 (ref. 未接種) の百日咳発症に対する OR (95% CI) は、test-negative control との比較では 0.24 (0.004-3.61)、従来の対照との比較では 0.07 (0.000-0.45) であり、従来の症例対照研究手法による検討では有意なワクチン有効性を認めた。Test-negative design による症例対照研究手法では有意なワクチン有効性を検出しえなかったが、対照が少なかったことによる検出力不足が影響した可能性がある。また、test-negative design による症例対照研究手法ではワクチン有効性が過小評価される可能性が報告されており、それも一因となったかもしれない。Test-negative design による検討では、LAMP 法の実施時期により偽陰性となり誤分類が生じやすくなる可能

性があるが、症例と test-negative control の検査時期は同様であった。Test-negative design による症例対照研究手法で DTaP ワクチン有効性を検討する場合、百日咳検査の実施時期の精査、百日咳検査の実施状況による selection bias の可能性、交絡因子の存在などについて注意深く配慮すれば、DTaP ワクチンの有効性研究の一手法として有用であると考えられる。

また、高知県の 1 医療機関で、test-negative design による症例対照研究を実施し、DTaP ワクチンの有効性を検討した (2012 年、2018 年、症例対照研究、test-negative design)。2012 年 8 月～2013 年 8 月、2018 年 1 月～7 月の期間に、百日咳の症状を呈して小児科を受診し、LAMP 法による検査で陽性となった 121 人を症例、陰性となった 282 人を対照 (test-negative control) とした。症例と対照は、性別、DTaP ワクチンの接種回数は同様であったが、年齢は症例の方が高かった (平均 8.3 歳 vs 7.2 歳、 $P=0.001$)。DTaP ワクチン 4 回接種 (ref. 未接種) の百日咳発症に対する OR (95% CI) は 0.27 (0.05-1.67) であり、ワクチン有効率は 73% であった。4 回接種後の経過年数毎の有効率を検討したところ (ref. 未接種)、2 年未満 92%、2～4 年未満 82%、4～6 年未満 71%、6～8 年未満 67%、8～10 年未満 69%、10～14 年未満 33%、と接種後 2 年未満のみ有意な有効率を認めた。また、4 回接種者を対象とし、経過年数の影響を検討したところ、2 年未満と比較し、接種後 4.0-5.9 年で百日咳発症に対する OR が有意に増加し (OR=3.8, 95%CI: 1.2-11.9)、以降も有意な OR 上昇を認めた。

これらの結果を受けて、宮崎県宮崎市および高鍋保健所管内で、就学前の DTaP ワクチン追加接種による百日咳の疾病負荷の変化、追加接種の有効性を検討するための研究に着手した (2018 年～、記述疫学+症例対照研究、Test-negative design)。

別途、2016 年度に熊本県・三重県の 2 医療機関を受診した妊婦 1,287 人を対象に、百日咳含有ワクチン接種に関する意識調査を実施した (2016 年、横断研究)。自記式質問票により、百日咳含有ワクチン接種の意向、ワクチンや疾患に関する知識、態度に関する情報を得た。有効回答 977 人のうち、妊娠中に百日咳含有ワクチンが接種可能なら「接種する」と回答した者は 279 人 (29%) であった。接種の意向に関連する項目は、「ジカウイルスワクチンを妊娠中であれば希望する」、「海外で実施している

妊婦用の百日咳含有ワクチンは怖くない」、妊婦への百日咳ワクチンが「必要と思う」、「効果あると思う」、「出生児への予防効果があると思う」であった。これらの情報は、妊婦への百日咳ワクチン接種を検討する際の貴重な情報となることが期待される。

③ 近藤らは、諸外国で妊婦への Tdap ワクチン接種が推奨されており、わが国で 2016 年 2 月から DTaP ワクチンの青年・成人への追加接種が可能となったことを受けて、今後の妊婦への百日咳含有ワクチンの適用可能性を踏まえ、妊婦に対する百日咳ワクチン接種についての費用効果分析を行なった。QALY を効果の指標とした費用効果分析の手法を用いた。海外の報告を参照して 3 ヶ月未満児の百日咳発症率を 5 レベルに設定し、接種費用は 2,000 円～10,000 円の幅で 9 レベルに設定した。これらの発症率と接種費用の組み合わせから 45 のシナリオを設定し、「接種プログラムなし」と比較した。妊婦に対するワクチン効果は約 4 年間で減衰するという報告に従い、妊婦の方はマルコフ・モデルを用いた。児は生後 3 ヶ月から DPT-IPV の定期接種が始まるため、その後の百日咳罹患は母親からの移行抗体に影響されないと考え、判断樹モデルを用いた。モデルに組み入れた疫学データは国内の文献から、ワクチン効果は海外の文献から引用した。1 QALY 獲得あたりの増分費用は 500 万円を費用効果の判断基準に用いた場合、45 シナリオのうち 29 シナリオが費用効果的であった。一方、WHO がワクチン接種の費用効果の判断基準として推奨している GDP × 3 を用いた場合には、45 シナリオのうち 36 シナリオが費用効果的であった。わが国の妊婦に対する百日咳予防接種の効率性は、児の百日咳の発症率および接種費用に大きく影響されるが、定期予防接種に将来含める候補として検討する価値があることが示唆された。

9) 高齢者肺炎分科会（肺炎球菌ワクチン）

① 中島らは、高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果を検討するため、41 施設の協力を得て多施設共同症例対照研究を実施している（2016 年 10 月～、症例対照研究）。症例は協力医療機関において新たに肺炎と診断された 65～90 歳の患者である。対照は、症例と性・出生年度・外来受診日が対応する同一機関受診患者とし、1 症例につき 5 対照を選定した。背景因子とし

て、インフルエンザワクチン接種歴、肺炎球菌ワクチン接種歴、年齢、性別、基礎疾患、血液検査所見、喫煙、飲酒、6 歳未満の同居家族、ADL、等の情報を収集した。また、肺炎に関する情報（確定診断日、症状、検査結果など）も併せて収集した。2019 年 11 月までに登録された症例 132 人、対照 583 人のうち、検討項目に欠損のない症例 127 人（うち肺炎球菌性肺炎 29 人）、対照 542 人を解析対象とした。インフルエンザワクチン接種率は症例 38%、対照 42%、肺炎球菌ワクチン接種率は症例 55%、対照 54%であった。なお、肺炎球菌ワクチン接種者には、PPSV23 のみ接種、PCV13 のみ接種、両方接種、ワクチンタイプ不明の者を含めて解析した。肺炎に対する調整 OR は、インフルエンザワクチン接種 0.85 (0.55-1.31)、肺炎球菌ワクチン接種 1.19 (0.77-1.82) であった。結果指標を肺炎球菌性肺炎に限定し、肺炎球菌ワクチン接種を PPSV23 の 5 年以内の接種に限定した解析では、インフルエンザワクチン接種の粗 OR は 1.15 (0.49-2.73)、肺炎球菌ワクチン接種は 1.13 (0.50-2.56) であった。2019 年 12 月で、症例、対照の登録を終了し、最終解析を実施中である。

② 近藤らは、調査会社に登録されている 65 歳から 79 歳のモニターを対象にインターネット調査を行い、高齢者肺炎球菌ワクチンの定期接種化による接種への影響を検討した（2015 年 12 月、横断研究）。調査内容は、肺炎球菌ワクチン接種の有無、接種の契機、年齢、性別、配偶者の有無、世帯収入、学歴、職業、治療状況、喫煙習慣、インフルエンザワクチン接種などである。回答者は 3,889 人（男 1,830 人、平均年齢 70.8 歳）であり、肺炎球菌ワクチン接種を受けていた者は 1,304 人（34%）であった。接種者のうち、定期接種化後に接種した人は 742 人（57%）、定期接種の導入時点での接種者は 562 人であった。定期接種の導入時点での未接種者 3,327 人を対象に、肺炎球菌ワクチン接種を結果指標として、単変量解析を行った結果、定期接種対象（ref. 非対象）では接種に対する OR (95% CI) が 12.3 (10.0-15.2) に上昇した。接種の最たる契機は、市町村からの案内（50%）であり、次いで、かかりつけ医からの勧め（17%）、TV コマーシャル（13%）であった。市町村による直接的な対象者個人へのアプローチが接種促進に有効であると考えられた。

10) 新規ワクチン検討分科会

① 荒木らは、福岡県・奈良県の3小児科医療機関を受診した2ヵ月から6歳未満児を対象に、多施設共同症例対照研究 (test-negative design) を行い、ロタウイルスワクチンの有効性を検討した (2018～2019 シーズン、症例対照研究)。急性胃腸炎症状で病院時間内に受診したすべての乳幼児に対して、ロタウイルス迅速診断検査を実施し、陽性者を症例、陰性者を対照とした。これらの対象者から、自記式質問票により、ワクチン接種歴、性、年齢、出生体重、母乳保育、基礎疾患、集団保育、同胞の有無などの情報を得た。また、胃腸炎の臨床所見、治療状況については、病院診療録から情報を得た。なお、ロタウイルス胃腸炎の罹患歴を有する者、最終接種から2週間以内に急性胃腸炎を発症した者は除外した。2018 シーズンの対象患者は 493 人、同意が得られた患者は 484 人であり、うちロタウイルス胃腸炎の罹患歴を有した 30 人を除外し、454 人を対象とした。迅速診断の結果、ロタウイルス陽性症例は 78 人、陰性対照は 376 人であった。迅速診断陽性ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種の調整 OR は 0.26 (0.15-0.45) であり、有効率は 74% と有意な発病防止効果を認めた。重症度別の検討では、Severity score 5 点以上、7 点以上の胃腸炎に対する有効率はそれぞれ 81% (59-91%)、91% (64-98%) であり、初期症状が重篤な例に対して、より高い有効率を示した。年齢別の検討では、1 歳代、2 歳代、3 歳以上の有効率はそれぞれ 83% (59-95%)、80% (19-95%)、63% (-4-87%) であった。

② 原らは、佐賀県・福岡県・奈良県の6小児科医療機関を受診した2ヵ月から6歳未満児を対象に、多施設共同症例対照研究 (test-negative design) を行い、ロタウイルスワクチンの有効性を検討した (2018～2019 シーズン、症例対照研究)。方法は、①荒木らの研究と同じである。2018 シーズン・2019 シーズンの対象患者は 2031 人、同意が得られた患者は 1798 人であり、うちロタウイルス胃腸炎の罹患歴を有した 129 人を除外し、1669 人を対象とした。迅速診断の結果、ロタウイルス陽性症例は 317 人、陰性対照は 1352 人であった。迅速診断陽性ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種の調整 OR は 0.44 (0.34-0.58) であり、有効率は 56% と有意な発病防止効果を認めた。重症度別の検討では、Severity score 7 点以上の胃腸炎に対する有効率は 85% (68-

93%) であり、初期症状が重篤な例に対して、より高い有効率を示した。年齢別の検討では、0～2 歳、3～5 歳の有効率はそれぞれ 59% (43-71%)、47% (17-67%) であった。

別途、金沢市の1歳半検診受診児を対象に、ロタウイルスワクチン接種行動に関連する要因および児・保護者のロタウイルス胃腸炎の疾病負荷を検討した (2017～2018 年、横断研究)。1歳半検診を受診した児 (目標 1,000 人) の保護者に協力を依頼し、児の基礎情報 (性、出生年月、出生時体重、健診時体重、集団保育、基礎疾患、家族数、兄弟数など)、ロタウイルスワクチン接種状況、ロタウイルス胃腸炎およびロタウイルスワクチンに関する知識や考え、感染性胃腸炎の罹患歴、児や保護者への負担について、調査票を用いた聞き取り調査を行った。受診者 1,303 人のうち 1,282 人 (98%) から回答を得た。ロタウイルスワクチンの接種率は 73% であり、保護者がロタウイルス胃腸炎を重症だと思うこと、ワクチンが効くと思うこと、小児科での勧め、雑誌やネットでの情報、保護者の学歴、世帯年収、が接種と正の関連を示した。ワクチンの接種費用や副反応への心配は有意な関連を認めなかった。接種しない理由としては、定期接種でない (37%)、接種費用 (30%) などが上位を占めた。感染性胃腸炎の既往は 394 人 (31%) に認めしたが、ロタウイルス胃腸炎の割合は 7% と低かった。児が感染性胃腸炎にかけると主に母親が看病し、仕事を休んでいることが明らかになった。世帯所得と世帯人数から相対的貧困を評価し、ロタウイルスワクチン接種との関連を検討したところ、相対的貧困状態にあるものでは接種に対する調整 OR が 0.49 (0.26-0.90) となり、接種と有意な負の関連を示した。ロタウイルスワクチンの接種推進には、ワクチンに関する正しく適切な情報提供とともに、接種費用の補助が重要な要因であることが示唆された。

③ 中野らは、川崎医科大学総合医療センターの40歳以上の職員 266 人 (男性 106 人、年齢: 40～73 歳) を対象に、ワクチン予防可能疾患に対する抗体保有状況を検討した (2018 年、横断研究)。2018 年 10 月～12 月に、対象者の血清を採取し、風疹・麻疹・水痘・ムンプスの抗体価を測定した。風疹の抗体陰性 (HI 価 < 8) は 31 人 (11.7%)、麻疹の抗体陰性 (EIA-IgG) は 1 人 (0.4%)、水痘の抗体陰性 (EIA-IgG < 2.0) は 1 人 (0.4%)、ムンプ

スの抗体陰性 (EIA-IgG) は10人 (3.8%) であった。しかし、麻疹やムンプスは、抗体陽性者でも学会基準値以下の抗体価の者の占める割合が高かった (麻疹 31.6%、ムンプス 41.0%)。水痘は、基準を満たす抗体価を有する者が多かったが (98.1%)、今回の対象者はワクチン開発以前の世代であり、自然感染によるものと考えられた。医療関係者に対する予防接種指針とともに、国内の成人への感染症対策として、ワクチン追加接種やキャッチアップ接種を含めた方策を検討する必要がある。

また、東京・川崎の2医療機関のワクチン外来を受診した56歳以上の者を対象に、4価髄膜炎菌結合体ワクチンの免疫原性および安全性を検討している (2018~2020年、前向き cohort study)。4価髄膜炎菌結合体ワクチンは、2015年5月からわが国でも承認製剤の接種が可能となったが、承認前には2~55歳の者を対象とした臨床試験が実施されたのみであり、56歳以上の者における免疫原性および安全性のデータが乏しい。そこで、本研究では、4価髄膜炎菌結合体ワクチンの接種を希望して協力医療機関を受診した56歳以上の者23人を対象として、ワクチンの免疫原性および安全性を検討中である。対象者にワクチンを1回筋肉内に注射し、接種前・接種4週後に抗体価測定のための採血を行う。免疫原性の評価は、SBA-BR (Serum bactericidal assay using baby rabbit complement) で測定した髄膜炎菌抗原 (A、C、Y および W-135) に対する抗体保有割合 (1:128以上の者の割合)、GMT および抗体陽転割合にて行う。また、安全性の評価として、接種後4週間の副反応および有害事象の調査を行った。2020年1月時点で、接種4週後の安全性評価が完了した21人 (男性11人、年齢中央値61歳) では、接種部位の局所反応を2人 (10%)、全身反応を2人 (10%) に認めたが、重篤な有害事象は認めなかった。免疫原性評価については、24人全例のペア血清の採取が完了した時点で、海外の抗体価測定施設に検体を送付し、抗体価を測定する予定である。

別途、おたふくかぜワクチンの安全性について、文献的考察を行った。おたふくかぜワクチンは、定期接種化の検討対象であるが、かつて多発したMMRワクチン接種後の無菌性髄膜炎という副反応の懸念から、厚生科学審議会の審議過程では「より安全性が期待できるワクチン」の承認が前提とされてきた。しかし、新たなMMRワクチンの国内開

発には時間を要することが考えられる。一方で、おたふくかぜの疾病負荷として、ムンプス難聴の懸念が改めて認識されている。そこで、国内で承認使用されている2種類 (星野株、鳥居株) のおたふくかぜ単抗原ワクチンに関する既報告をレビューしたところ、1989年から使用された国産MMRワクチン統一株 (Urabe-AM9株) 接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度は0.16% (634人に1人) であったが、星野株おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度は1994-1998年で1万人に1人、2003-2009年で2万人に1人、2010年以降で3-4万人に1人、と経年的に減少傾向が認められる。鳥居株おたふくかぜワクチンについても、2004-2015年調査で3万人に1人である。また、2000-2003年に実施した単抗原ムンプスワクチン3製剤 (星野株、鳥居株、宮原株) の安全性に関する調査では、接種後30日間の無菌性髄膜炎の発生頻度は1歳以下で0.016%、2歳0.021%、3-4歳0.066%、5歳以上0.096%と、接種年齢が高いほど無菌性髄膜炎の発生頻度は高くなる。同様の報告は、鳥居株ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度を検討した報告でも認められた。おたふくかぜの疾病負荷や新たなMMRワクチンの開発に要する時間を鑑みると、現行の単抗原おたふくかぜワクチンの安全性および有効性を再評価することも必要であろう。

また、1992年4月~2018年12月までに、企業が医療機関等から収集したおたふくかぜワクチン (鳥居株) 接種後の全ての有害事象に関して、臨床経過やウイルス学的検査などの情報に着目して検討した (1992~2018年、記述疫学)。死亡例1人 (1歳女児) は、PCV13、Hib、水痘、MRワクチンとの同時接種事例であり、既往歴として乳アレルギー、QT延長症候群があり、接種4日後に低酸素性虚血性脳症、心不全にて死亡した症例であった。接種16日後に発熱・頭痛・嘔吐を認めた8歳男児は、採取した髄液からワクチン株ムンプスウイルスが検出されたことから無菌性髄膜炎の診断名で10日間入院し、軽快退院した。基礎疾患としてクライフェルター症候群を有した6歳男児は、接種67日後に発熱・頭痛があり、採取した髄液からワクチン株ムンプスウイルスが検出されたことから無菌性髄膜炎の診断名で20日間入院し、軽快退院した。このほか、接種32日後に脳炎症状を呈した1歳女児、接種28日後に水痘ワクチンを接種し同日にADEMを発症した

3歳男児などがあつた。ワクチン接種後に中枢神経系の有害事象を認めた場合、ワクチンによる副反応か、他の原因によるものかの判断が必要となるが、十分な臨床的およびウイルス学的情報がないと、因果関係の評価は必ずしも容易ではない。おたふくかぜワクチン接種後の有害事象例では、ムンプスウイルスの自然感染時と同様に、一定期間は一定の頻度で髄液からワクチン株ウイルスが検出されるが、2ヵ月を超えて検出される症例もある。現行のおたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の出現頻度が10万本に1例程度、2社の推計ワクチン出荷量が年間60万本であることから、ワクチンの安全性に関する結論を得るには、市販されたワクチンの前向き全数調査により、詳細な臨床症状の収集や髄液のウイルス学的検査も行う必要があるかもしれない。

④ 大藤らは、おたふくかぜワクチン（鳥居株）接種後の有害事象について、無菌性髄膜炎の発症頻度の年次推移を中心に検討した（1992～2018年、記述疫学）。1992年4月～2018年12月までに、企業が医療機関等から収集したおたふくかぜワクチン（鳥居株）接種後の全ての有害事象報告を解析対象とした。また、おたふくかぜワクチン（鳥居株）の出荷数の情報を元に、おたふくかぜワクチン（鳥居株）接種後の有害事象の発症頻度（/10万ドーズ）を算出した。1992～2018年の27年間に8,262,121ドーズのおたふくかぜワクチン（鳥居株）が出荷され、688人から1,034件の有害事象報告があつた。発症頻度（/10万ドーズ）は、全有害事象が8.33、無菌性髄膜炎が4.19、脳炎0.33、ムンプス0.80、ムンプス合併症0.25、その他3.78であり、無菌性髄膜炎が全有害事象の半数を占めた。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度は、1990年代は10万ドーズ当たり10前後を推移したが、2001年以降、有意に減少していた。1998～2000年の発症頻度（/10万ドーズ）は7.90(95% CI: 5.61-10.18)であつたが、2001～2003年の発症頻度（/10万ドーズ）は3.91(2.46-5.36)に半減し、直近の2016～18年の発症頻度（/10万ドーズ）は2.78(1.94-3.62)であつた。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の報告が減少した背景には、無菌性髄膜炎の発症と関連するエコーウイルスの流行が最近落ち着いているため誤分類の影響が少ないこと、2000年にワクチン製造工程でシードウイルスを1代継代したことで副反応が減少した可能性、2008年以降に無菌性髄膜炎の発症が少な

い1歳早期での接種が推奨されるようになったこと、など複数の要因が関与した可能性が考えられた。

⑤ 近藤らは、現在、わが国で使用できる2種類の帯状疱疹ワクチン（国産乾燥弱毒生水痘ワクチン（VVL）と乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（RZV））について、費用効果分析を行なつた。VVL接種プログラム、RZV接種プログラムと「プログラムなし」の費用の差を分子とし、効果の差を分母として、増分費用効果比（ICER）を求めた。効果の指標をQALYとし、ICERを、追加的に1QALY獲得するための追加費用とした。接種年齢の異なる4つの接種ストラテジー（65～84歳；70～84歳；75～84歳；80～84歳）を設定した。接種費用はVVL1回接種8,000円、RZV2回接種30,000円とし、接種率はそれぞれ40.8%（ただしRZVの2回目接種は32.6%）とした。性・年齢別の帯状疱疹の発症率、帯状疱疹後神経痛の発症率は国内調査のデータを用いた。ワクチン効果は海外の文献から引用した。プログラムなしに比べて、8つの接種プログラムは総てQALYの増加と罹病のための医療費の減少がみられた。しかし、接種に要する費用が、減少した医療費を上回つたため、全体としては費用の増加を要することとなつた。1QALY獲得に対する支払意志額（WTP, Willingness-to-pay）を500万円に設定した場合、用いたワクチンの種類に拘らず、全ての接種プログラムのICERはWTPを上回り、費用効果的であつた。

⑥ 吹田らは、高齢者施設入所者を対象に、感染性胃腸炎の疾病負荷を検討している（2018～2019年、前向き cohort study）。高齢者施設入所者は感染性胃腸炎のハイリスクグループと考えられるが、Clostridioides difficile 感染症（CDI）やノロウイルス胃腸炎に関しては、現在ワクチンが開発中である。そこで、ワクチンが導入される前の実態を把握するため、大阪介護老人保健施設協会の協力を得て、高齢者施設入所者における感染性胃腸炎の罹患率及び入院率を評価し、そのリスク因子を検討する。対象は、大阪府下の介護老人保健施設10施設に入所している高齢者であり、利用期間が1ヵ月未満のショートステイ利用者および人工肛門造設者は除外する。調査期間中の下痢症の発現を追跡し、下痢症を発現した対象者にはノロウイルスおよびClostridioides difficile 迅速診断キットによる検査を実施し、病原診断を行う。2018年11月～2019年8月の入所者1,345人を対象に実施した解析では、37人が下痢症

を発現したが、検査陽性者はいなかった。下痢症の罹患率は 1.33(95% CI: 0.90-1.76)/10,000 人年であり、80 歳以下の者、甲状腺疾患を有する者で、下痢症の罹患率が高かった（罹患率は、それぞれ 2.52/10,000 人年、5.15/10,000 人年）。当初は調査期間として 1 年間で予定していたが、半年間の延長を行い、より詳細な実態把握を行う予定である。

11) 広報啓発分科会

① 大藤らを中心に、平成 29 年度 18 人、平成 30 年度 24 人、令和元年度 26 人の班員が共同して、米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) の勧告 2017 年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) — United States, 2017–2018 Influenza Season (MMWR Recomm Rep. 2017; 66 (2): 1-20)」、2018 年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) — United States, 2018–2019 Influenza Season (MMWR Recomm Rep. 2018; 67 (3): 1-20)」、2019 年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) — United States, 2019–20 Influenza Season (MMWR Recomm Rep. 2019; 68 (3): 1-21)」を翻訳し、(財)日本公衆衛生協会より出版した（「インフルエンザの予防と対策、2017 年度版」入江伸・福島若葉・大藤さところ・伊藤一弥（編集）、廣田良夫・葛西健（監修）；「インフルエンザの予防と対策、2018 年度版」入江伸・福島若葉・大藤さところ・伊藤一弥（編集）、廣田良夫（監修）；「インフルエンザの予防と対策、2019 年度版」入江伸・福島若葉・大藤さところ・伊藤一弥（編集）、廣田良夫（監修））。本勧告はインフルエンザの予防と対策において世界標準に位置づけられており、インフルエンザに関する最新の知識を普及させるために広く活用されるものである。

F. 健康危険情報

なし