

ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

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

研究要旨

【厚生労働省意向による特定研究】

1) 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン分科会

① 健康成人460人（平均41.9歳）において、BNT162b2 ワクチン接種後48時間以内の副反応で頻度が高いものは、接種部位疼痛（1回目88%、2回目91%）、倦怠感（26%、76%）、筋肉痛（46%、60%）などで2回目に多い。全身反応は若い年齢層で多い。（2021年～、前向き cohort study）

② ①の対象者385人につき、2種の試薬（Abbott 社 [AU/mL]、Roche 社 [U/mL]）で抗 S 抗体を測定。採血は、1回目接種前（S0）、1回目接種3週間後／2回目接種前（S1）、2回目接種4週間後（S2-4w）、2回目接種6カ月後（S2-6m）。[S0⇒S1⇒S2-4w⇒S2-6m] の幾何平均抗体価（GMT）は [12⇒693⇒6997⇒1030 AU/mL] と [0.4⇒24⇒899⇒653 U/mL]、[S2-6m/S2-4w] の GMT 比は0.15と0.73。4時点における抗体保有率（ ≥ 1280 AU/mL、 ≥ 210 U/mL）は、[0%⇒25%⇒99%⇒38%] と [0%⇒4%⇒98%⇒95%]。GMT は試薬にかかわらずすべての時点で高年齢層が低い（ $P<0.01$ ）。（2021年～、前向き cohort study）

③ 老健施設（9施設）の入所者96人（平均87.5歳）と職員159人（47.0歳）で、BNT162b2 ワクチン接種後の抗 S 抗体（AU/mL）を評価。[S1⇒S2-4w] の GMT は、職員 [735⇒8505] より入所者 [82⇒2282] が有意に低値。S2 で回復者血清の高力価（ ≥ 1280 ）を獲得した者は、職員（98%）より入所者（67%）が有意に少ない。[S2-4w ≥ 1280] 獲得に対する調整オッズ比（OR）は、男（0.29）、年齢10歳上昇毎（0.37）、ステロイド服用（0.04）、NSAIDs 使用（0.1）で有意な低下（2021年～、前向き cohort study）

④ ③の対象者のうち入所者80人と職員155人について、S2-6m までの抗 S 抗体を A 社 [AU/mL] と R 社 [U/mL] の試薬で測定。S2-6m での GMT は職員>入所者（825>284 AU/mL、510>150 U/mL）。抗体保有割合も職員>入所者（ ≥ 1280 AU/mL：30%>4%、 ≥ 210 U/mL：89%>41%）。各測定法による S2-6m/S2-4w は 1/10 と 1/2。副反応の頻度は職員>入所者（局所の痛み、1回目接種後90%>18%、2回目接種後77%>11%。倦怠感、1回目30%>1%、2回目67%>4%）（2021年～、前向き cohort study）。

⑤ 健康成人150人（平均35.8歳、ワクチン接種はファイザー社製121人、モデルナ製29人）において、抗 S 抗体をシスメックス社試薬（CLEILIA 法）とセルスペクト社試薬（ELISA 法）で測定。BNT162b2 ワクチン2回接種完了者（60人）の GMT (BAU/mL) は、S0 で0.44、S1 で129、S2 で1415。上昇倍数は S1/S0 が292、S2/S1 が11であり、女性や年齢が若い群で高い傾向。（2021年～、前向き cohort study）

⑥ COVID-19による入院（有症状）・入所（無症状・軽症）患者（症例398人、平均41.7歳）と、濃厚接触者で PCR 陰性者（対照179人、平均46.9歳）を比較。有効率は1回接種65%（95%CI：39-

80)、2回接種81%(65-89)。2回接種の有効率：デルタ株流行期(6・7月45%、および8・9月89%)別で92%(35-99%)と79%(60-89%)；療養施設別では、自宅療養、ホテル療養、入院に対し、各々78%(55-89%)、77%(40-92%)、97%(87-99%)。(2021年～、症例対照研究)

⑦ 健康成人85人(平均45.1歳)で、BNT162b2ワクチン1回接種の抗体応答を追跡中。抗S抗体、抗N抗体、中和抗体測定用の採血は、接種前、接種3週後、7週後、12週後、16週後、20週後、24週後、8カ月後、10カ月後、12カ月後の10回。細胞性免疫評価用の採血は、接種前、接種3週後、7週後、12週後、24週後、12カ月後の6回。抗S抗体のGMT[U/mL]は、接種前(84人)0.3、1回接種3週後(84人)50、7週後(83人)52、12週後(65人)39、16週後(23人)27、20週後(18人)25。(2021年～、前向き cohort study)

⑧ ⑦の対象者で血清中和抗体価の推移を評価。中和抗体陽性者(≥5倍)は、1回目接種3週後71%、7週後には51%まで減少。その後、2回目接種者が増えるに従い陽性者は増加し、12週後61%、16週後70%、20週後79%、24週後96%。接種時期にかかわらず2回目接種後に中和抗体価は速やかに上昇。BNT162b2ワクチンの接種間隔を6ヶ月程度まで延長しても、2回目接種後には中和抗体価は速やかに上昇する。(2021年～、前向き cohort study)

⑨ ⑦の対象者において、B細胞応答とT細胞応答の誘導と持続性を評価。比較対照には、AMED研究班による2回接種者の解析結果を使用。1回接種により、ほぼ全例でSタンパクに対するB細胞応答とT細胞応答が誘導された。Sタンパク特異的B細胞の頻度は1回接種群と2回接種群で有意差を認めない。一方、1回接種7週後のSタンパク特異的T細胞の頻度は、2回接種群に比べると5割程度と有意に低値。Sタンパク特異的T細胞応答の誘導においては、ワクチン2回接種が優位性を示した。(2021年～、前向き cohort study)

⑩ 化学療法中の肺がん患者にBNT162b2ワクチンを接種して抗S抗体を測定。GMTは有意に上昇したが、比較患者(担がん患者以外の基礎疾患患者)より有意に低値。抗体保有に対する肺がん患者(vs. 比較患者)の調整ORは、「 $S2 \geq 50AU/mL$ 」に対して0.20、「 $S2 \geq 840AU/mL$ 」に対して0.27、「 $S2 \geq 4160AU/mL$ 」に対して0.30と有意に低下。同レベルの抗体保有に対する殺細胞薬投与の調整ORは、各々0.07、0.10、0.06と有意に低下。(2021年～、前向き cohort study)

⑪ 臓器移植後患者(641人、平均53.7歳)における抗体応答は非移植者に比べて低い。抗S抗体は2回目接種3カ月後をピークに低下傾向を示す。臓器別では、心移植、肝移植の患者で抗体価が高い傾向。抗体価の施設差は、免疫抑制薬のレジユメの差異によると考えられる。40歳以上の患者では2回目接種3カ月後の抗体価が有意に低値であった。(2021年～、前向き cohort study)

⑫ 炎症性腸疾患(IBD)患者を対象に、SARS-CoV-2感染および抗新型コロナウイルス抗体と、免疫修飾的治療や生活環境因子との関連を調べる共同研究を実施中。IBD患者409人(男299、女110、平均42.0歳)を登録済、疾患内訳は、クローン病258人、潰瘍性大腸炎141人、その他10人；使用薬は、Infliximab 327人、Vedolizumab 70人、その他12人。目標症例数はIBD患者1000人、健康対照50人である。(2021年～、前向き cohort study)

⑬ ワクチン接種を受けた炎症性腸疾患(IBD)患者を対象に、新型コロナワクチンの免疫原性、安全性、抗体持続、および抗体応答に対する免疫修飾的治療の影響などを調べる共同研究を実施中。IBD患者600人と健康対照150人の収集を目標。2回目接種1年後まで採血、3回目以降の追加接種がある場合は更に採血ポイントを追加。現在、IBD患者679人、健康対照203人を登録済み、

S2-3m までの抗体価を解析中。(2021年～、前向き cohort study)

⑭ 病院職員 130 人(平均 48 歳)、外来患者 47 人(≥65 歳、平均 77 歳)、入院患者 80 人(≥65 歳、平均 86 歳)において、BNT162b2 ワクチンに対する抗体反応(抗 S 抗体、U/mL)は年齢と逆相関。[S2-3w ⇒ S2-6m] の GMT は、職員 1632 ⇒ 706、外来患者 1291 ⇒ 303、入院患者 530 ⇒ 113。副反応は 2 回目接種後の方が多く、3 日以内に消失。(2021年～、前向き cohort study)

⑮ 医療従事者 343 人と施設入所高齢者 47 人で、BNT162b2 ワクチンに対する抗体反応(抗 S 抗体、U/mL)を調べた。[S2-4w ⇒ S2-6m] の GMT は 1574 ⇒ 689。[S2-4w ⇒ S2-3m ⇒ S2-6m] における年齢別 GMT は、20～39 歳で最も高値であり、60 歳以上はその半分程度。既感染者は 1 回接種で非感染者の 2 回接種以上の抗体価を獲得、S2-6m においても非感染者のピーク値(S2-4w)以上を維持した。(2021年～、前向き cohort study)

⑯ 免疫抑制剤や生物学製剤を使用中の小児患者を対象に、新型コロナワクチンの免疫原性、安全性などに関する研究を実施中。全国 12 施設共同で、12～19 歳の小児 200 人を収集予定。内訳は、(1) 健常者 60 人、(2) 小児特発性ネフローゼ症候群 60 人、(3) 全身性エリテマトーデス 40 人、(4) 若年性特発性関節炎 40 人。2 回目接種 6 カ月後まで抗 S 抗体、抗 N 抗体、総 IgG を測定。合わせて、S0 と S2-1m にはリンパ球を採取して細胞性免疫の評価も行う。現在、登録および検体採取を進めている。(2021年～、前向き cohort study)

⑰ 「ワクチンためらい (Vaccine hesitancy)」とワクチンに対する信頼性・リテラシーとの関連について WEB 調査を 3 回実施(各々、参加者は 20～80 歳の男女 7210 人)。1 月、6 月、9 月調査の「ワクチンためらい」の割合は、それぞれ 17.5%、65.3%、19.4%であり、ワクチン接種導入期には一過性に「ワクチンためらい」が増加する。「ワクチンためらい」をアウトカムにした解析では、信頼性とリテラシーが低い(或いは高い)ことを尋ねるほとんどの質問項目で調整 OR の有意な上昇または低下を認めた。(2021年、横断研究)

⑱ COVID-19 ワクチン「3 回目の接種意向」および「小児へのワクチン接種の意向」と、予防接種レディネス(心構え)尺度「7C」との関連について、WEB 調査を実施。参加者は男 3370 人、女 3840 人、12 歳未満の子どもを有する者が 1190 人。3 回目の接種意向は、Acceptant が 78%。7C の平均点の比較では、Acceptant の平均点がいずれの項目においても高い(接種のレディネスがある)。11 歳以下の小児への接種意向については、Acceptant が 44%。Acceptant の平均点は、集団責任、無頓着、障壁、信頼の項目で高く、予防接種のレディネスがあることがうかがわれた。(2021年、横断研究)

⑲ 新型コロナワクチンの接種開始にあたり、リスクコミュニケーションの実施と適切な接種方法の解説を目的に、以下 3 つの資料を作成した。(1) 動画「医療従事者のための新型コロナウイルスワクチンを安全に接種するための注意とポイント」、(2) リーフレット「一医療従事者の方へー新型コロナウイルスワクチンを安全に接種するための注意とポイント」、(3) 冊子「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する接種者向け手引き」。

⑳ 医療従事者(≥20 歳)を対象に、BNT162b2 ワクチン 2 回接種による抗体反応と副反応(2,311 人)、3 回目の追加接種後までの抗体価の経時的推移(486 人)、3 回目接種後までの副反応(250 人)を調査。2 回接種後の抗 S 抗体(シスメックス社試薬)陽転率と抗体保有率は 99.9%、GMT 変化率は 76578 倍。GMT は 2 回目接種後半年程度で低下したが、3 回目接種により 2 回目接種後の 2.4 倍、

3 回目接種前（2 回接種 5～8 か月後）の 15.2 倍に上昇。発熱（ $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ）は 1 回目より 2 回目・3 回目接種後で頻度が高い（約 30% 台）。（2021 年 3 月～2022 年 1 月、前向き cohort study）

② デルタ株流行期にブレイクスルークラスターが発生した 5 病院と高齢者施設 2 施設の 337 人を対象に、新型コロナワクチンの有効性を評価。PCR 検査陽性の感染、重症化（中等症 II 以上）に対する 2 回ワクチン接種の有効率（VE）は、58% と 66%。（2021 年 7～9 月、症例対照研究）

② 介護老人保健施設 7 施設（今後 1 施設追加予定）の入所者および職員を対象に、3 回目接種後の免疫応答の推移や副反応、発病状況などに関する研究を計画し、2022 年 1 月 31 日現在で 89 人を登録している。（2022 年～、前向き cohort study）

③ ①の対象者のうち 3 回目接種を受ける者について、3 回接種後の免疫応答とその推移を評価する研究を計画し、2022 年 2 月 4 日現在で 250 人を登録している。液性免疫の応答に加え、細胞性免疫（抗原特異的 T 細胞および B 細胞機能）についても評価する。（2022 年～、前向き cohort study）

＊）定点モニタリング分科会

新型コロナウイルス（SARS-Cov-2）ワクチンの研究に専念するため、令和 3 年度には中断を余儀なくされた。

【プロジェクト研究】

2）インフルエンザ分科会

① 継続中の土浦市 4 小学校におけるワクチン有効性研究を、2020/21 シーズンも 1,771 人の児童を対象に実施した。4 校全体で発病者数はゼロであり、結果を得られなかった。（2006/07 シーズン～、前向き cohort study）。

② 高齢者肺炎の多施設共同・症例対照研究で収集した 740 人（症例 142、対照 598）を解析した。肺炎に対する調整 OR は、インフルエンザワクチン 0.77 (95%CI : 0.47-1.26)、肺炎球菌ワクチン 1.31 (0.84-2.06)。肺炎球菌性肺炎に対する PPSV23 の調整 OR は 1.11 (0.42-2.96)。いずれも有意な関連を認めなかった。（2016 年 10 月～、症例対照研究）

③ 免疫チェックポイント阻害薬（ICI）投与中の肺がん患者（23 例、年齢中央値 70 歳）では、インフルエンザワクチン接種後の抗体保有割合は 52-91%、抗体応答割合 26-39%、抗体陽転割合 26-35% であり、免疫関連有害事象は 1 例（Grade 2）のみであった。（2020/21 シーズン、前向き cohort study）

④ 関節リウマチ患者 214 人（平均 61.4 歳）を対象に、2021/22 インフルエンザシーズン前に当該シーズン用ワクチン株に対する HI 価を調べ、2015/16 シーズン前の同様データと比較した。2015/16 シーズンに比べて、抗体保有割合は H1N1 について有意に低く、抗体陰性割合（HI < 1:10）と GMT は H1N1 と B(V) について有意に低かった。（2015/16・2021/22 シーズン、横断研究）

⑤ 2020 年度に試験研究機関に搬入された SARS-CoV-2 検査検体のうち、当該感染が否定された上気道由来検体（265）において、2 検体からアデノウイルスが検出された。エンテロウイルス／ライノウイルス共通領域は 12 検体から検出され、VP 4 / 2 領域のシーケンスによる型別を実施した結果、解析可能であった 9 株は全てライノウイルスであった。インフルエンザウイルス、RS ウイルス、コロナウイルス OC43、パラインフルエンザウイルス 3 型は全ての検体で陰性であった。（2020 採取検

体のウイルス学的解析)

3) 百日咳分科会

① 百日咳の多施設共同症例対照研究で、症例102人、検査陰性対照71人を解析したところ、DTaPワクチン4回接種の有効率は76% ($P>0.05$)、生後3か月～6歳未満では99% ($P=0.01$)、6歳以上では18% ($P=0.79$)。4回接種しても、6年以上経過すると発症リスクが10倍上昇する。(2017年10月～、症例対照研究)

4) 新規ワクチン分科会

① おたふくかぜワクチンの費用効果分析において、「定期接種プログラムなし」と比較した、1回接種および2回接種プログラムの1 QALY獲得あたり増分費用は、それぞれ3,899,544円と3,368,302円であり、2回接種が1回接種に比べてより費用効果的であった。

② ロタウイルスワクチンの有効性評価のため、急性胃腸炎症状で受診した100人にロタウイルス迅速検査を行い、Test-negative designによる症例対照研究を継続実施している。2021シーズンは全例陰性であった。ワクチン定期接種化と、COVID-19流行に伴う個人衛生の徹底が、ロタウイルス感染症の流行を抑制したと考えられる。(2021年、症例対照研究)

③ おたふくかぜワクチン接種を1回受けた23人(年齢中央値:1歳7か月)のうち、中和抗体保有者は1人のみで、抗体価はワクチン株に対して8倍、流行株に対して4倍(IgG抗体のEIA価は2.4と判定保留域)であった。EIA価陽性者(≥ 4)は9人のみ。ワクチン1回接種後の抗体上昇は限定的であり、中和抗体価とIgG抗体価には乖離がある。(2019-2020採取検体のウイルス学的解析)

5) 情報発信・広報啓発分科会

① 研究班員26人が、米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)の勧告2021年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2021-22 Influenza Season(MMWR Recomm Rep. 2021; 70(5): 1-28)」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、2021年度版」入江伸・福島若葉・大藤さとこ・伊藤一弥(編集)、廣田良夫(監修))。

② HPVワクチンの接種意向、および接種意向に関連する要因を検討するため、WEB調査を実施中。2022年4月からの接種勧奨の再開において、キャッチアップ接種の対象となる20～24歳の女性1000人を対象としている。(2022年2月～3月、横断研究)

③ 母親がこどもにHPVワクチン接種を勧奨するかどうか、およびその接種勧奨に関連する要因を明らかにするため、WEB調査を実施中。11～24歳のこどもを持つ30～49歳の母親2000人を対象としている。(2022年2月～3月、横断研究)

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

ワクチンを巡る国内外の諸課題について、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：①新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの有効性、安全性、免疫原性などを調査する；②インフルエンザワクチンの有効性について、**abstract universal statements**（要約された普遍的見解）を確立する；③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；④百日咳（DTaP）ワクチンの有効性、接種後経過年数の影響などを明らかにする；⑤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）ワクチンを対象に、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；⑥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」を翻訳し出版するとともに、研究班の成果を積極的に発信する。

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。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。

なお、現在の研究班発足時（令和2年度）には、厚労省の意向により、新規に「妊婦への百日咳ワクチン接種の安全性と出生児への移行抗体の研究」を実施する予定であった。しかし、新型コロナウイルスワクチンの研究に全力で取り組む必要性から、本研究は2年間保留している。

加えて、上記＊）に係る「インフルエンザワクチン有効性の定点モニタリング」についても、同様の理由により令和3年度には中断を余儀なくされた。

B. 研究方法

【厚生労働省意向による特定研究】

1) 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン 分科会（分科会長：廣田 良夫）

新型コロナワクチンの有効性、安全性、免疫原性、抗体持続などの研究に加え、接種忌避に関する調査や啓発資料作成などを実施する。ワクチン接種は国のプログラムに沿って行われるため、ほぼすべての研究で当初の対象ワクチンはファイザー社のBNT162b2 mRNA ワクチンとなる。

免疫原性と抗体持続については、基本的な採血ポイントは、1回目接種前、1回目接種3週間後／2回目接種前、2回目接種4週間後、2回目接種6か月後であり、研究目的に応じて、2回目接種1年後・2年後も追加される。これらの血清について、SARS-CoV-2 S-protein 抗体や SARS-CoV-2 Nucleocapsid 抗体を測定し、抗体応答を解析する。1回接種のみの抗体持続についても検討する。測定には、主に Abbott 社や Roche 社の試薬を使用するが、Sysmex 社や Cellspect 社の試薬も用いられる。一部では中和抗体の測定、および細胞性免疫（抗原特異的 B 細胞の有無、抗原特異的 T 細胞の有無）の評価も実施する。3回目接種前後の抗体測定にも取り組む。安全性については、基本として、接種後48時間以内および1週間までの局所反応（疼痛、発赤、腫脹など）や全身反応（発熱、倦怠感、呼吸器症状など）を調査する。また診療録などから情報を収集して、接種後1年間の重篤な有害事象の発生についても調査する。有効性については、発病の指標として呼吸器症状や発熱などの調査と PCR 検査を実施する。また、感染の指標として抗 N 抗体を測定する。これは、ワクチン接種による抗体持続の解釈にも必要である。

以上の調査を健康成人、施設入所高齢者、肺がん患者、臓器移植患者、炎症性腸疾患患者、小児ネフローゼ症候群患者などを対象に、異なる研究デザイン（コホート研究、症例対照研究、Vaccine Only Study、など）により実施する。

また、接種プログラムの効果的推進を目的に、接種忌避に関する WEB 調査や、啓発資料（動画、リーフレット、冊子）の作成も行う。

＊）定点モニタリング分科会（分科会長：福島 若葉）

新型コロナウイルス（SARS-Cov-2）ワクチンの研究に専念するため、令和3年度には中断を余儀

なくされた。

【プロジェクト研究】

2) インフルエンザ分科会 (分科会長: 原 めぐみ)

インフルエンザの流行状況については、SARS-CoV-2 陰性検体からのインフルエンザウイルスの検出 (大阪、2020/21 シーズン、ウイルス学的解析: 森川ら) を、免疫原性については、免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者 23 人における 4 価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性 (千葉、2020/21 シーズン、前向き観察研究: 中島) を、抗体保有状況については、関節リウマチ患者 214 人における接種前の抗インフルエンザ抗体の保有状態 (福岡、2021/22 シーズン、横断研究: 都留) を、有効性については、小学生 (4 校、1,771 人) における迅速検査陽性インフルエンザに対する有効性 (土浦市、2020/21 シーズン、前向き cohort 研究: 山口) と高齢者肺炎 (65~90 歳、834 人) に対するインフルエンザワクチンの有効性 (全国、2016/17/18/19 シーズン、多施設共同・症例対照研究: 鈴木) を調査した。

3) 百日咳分科会 (分科会長: 岡田 賢司)

2017 年より現行の 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するため、多施設共同症例対照研究を実施している。従来の病院対照と友人対照に加え、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 (検査陰性対照、Test-negative control) も収集し、Test-negative design による解析を行った。また、5 回目追加接種の有効性や疾病負荷軽減効果を検討するため、地域調査を計画し、実施に向けて関係機関と調整を進めた。更に、就学前児童への 5 回目追加接種を導入することについて費用効果分析を用いた経済評価を行った。

4) 新規ワクチン分科会 (分科会長: 中野 貴司)

①近藤らは、1 歳児に対するおたふくかぜワクチン接種プログラムの費用対効果に関する分析を行った。マルコフ・モデルを用いて、増分費用効果比 (ICER, incremental cost-effectiveness ratio)、すなわち、定期接種によって獲得する 1 質調整生存年 (QALY) 当たりの増分費用を求め、1 歳児コホートに対するおたふくかぜワクチンの 1 回接種プログラムと 2 回接種プログラムの効率性について検討した。モデルに組み入れる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それぞれ引用した。1 回接種当たりの費用は ¥6,140 とした。

②森川らは、大阪府内において 2019 年度と 2020 年度に流行予測調査事業で収集された血清検体のうち、2017 年 1 月以降に生まれ、おたふくかぜワクチンを 1 回接種し、接種から 1 か月以上経過した小児 23 名分の血清を用いて、ムンプスウイルスに対する抗体価を測定した。抗体価の測定には中和法と IgG 測定法を用いた。中和法ではワクチン株であるムンプスウイルス遺伝子型 B 型 (星野株) と野生株である遺伝子型 G 型の双方を用い、各株に対する中和抗体価を測定した。IgG 抗体は市販の測定用キット (ウイルス抗体価 EIA「生研」ムンプス IgG キット (デンカ株式会社)) を用い、EIA 価を測定した。

③原らは、福岡県の小児医療機関 1 施設においてロタウイルスワクチンの有効性を評価する研究を実施した。調査実施期間は、2021 年 2 月から嘔吐下痢症例 100 例を収集することとし、研究デザインは test-negative design による症例対照研究とした。

5) 情報発信・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、注意点や変更点などに関する情報を収集した。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。

厚生労働省による HPV ワクチン接種勧奨の 2022 年 4 月からの再開を受け、定期接種対象年齢のこどもを持つ母親、およびキャッチアップ接種の対象となる年齢層の女性を対象として、ワクチン接種意向に関する Web 調査を実施中である。

(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) 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン分科会 (分科会長: 廣田 良夫)

19 人の研究者により、計画段階のものも含めて

23件の研究が報告された。令和2年度末から計画立案に取り掛かり、高齢者への接種が始まった令和3年度6月頃から研究開始となったため、多くが未だデータ収集の段階であり中間的報告に留まるが、欧文論文で既に公表されたものが1編、投稿中のものが3編ある。主要な結果を以下に示す。なお、ほとんどの報告において、使用ワクチンはファイザー社製のBNT162b2 mRNA ワクチンである。採血ポイントは、接種前(S0)、1回目接種3週間後/2回目接種前(S1)、2回目接種4週間後(S2-4w)、2回目接種6か月後(S2-6m)を基本としている。抗S抗体の測定には、多くがAbbott社製試薬(AU/mL)かRoche社製試薬(U/mL)を用いている。

免疫原性、抗体持続について、健康成人(20-64歳)における抗S抗体(AU/mL)は、[S0⇒S1⇒S2-4w⇒S2-6m]の幾何平均(GMT)が[12⇒693⇒6997⇒1030]；抗体保有割合(≥1280)は[0⇒25⇒99⇒38%]であった。年齢別GMTは、すべての採血ポイントにおいて高齢層で有意に低かった(P<0.01)。老健施設入所者(平均87.5歳)と職員(47.0歳)における抗S抗体(AU/mL)は、[S1⇒S2-4w]のGMTが、職員で[735⇒8505]、入所者で[82⇒2282]といずれも入所者で有意に低かった。S2で高力価(≥1280 AU/mL)を獲得した者は、職員(98%)に比べ入所者(67%)で有意に少なかった。高力価獲得のORは、男性0.29、年齢10歳上昇毎0.37、ステロイド服用0.04、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)使用0.16であり、これらの要因を有する者では抗体を獲得できていない者が多いと考えられる。

安全性に関しては、老健施設の入所者・職員ともに入院を要する重篤な有害事象を認めなかった。接種後の局所反応・全身反応ともに、接種後48時間以内がピークであり、48時間～1週間にはその半数以上が軽快した。局所反応は痛みが最も多く、職員では1回目接種後90%、2回目接種後77%であったが、入所者では各々18%と11%と有意に低値であった。その他の局所反応についても、入所者の発現頻度は有意に低値であった。全体的に、疼痛以外の局所反応は、1回目接種後よりも2回目接種後に頻度が高かった。全身反応は、全体的に1回目接種後よりも2回目接種後の発現頻度が高く、倦怠感と筋肉痛が最多であった。倦怠感に関しては、職員では1回目接種後30%、2回目接種後67%に認めたが、入所者では各々1%と4%であり有意に低

値であった。発熱(≥37.5度)や頭痛に関しても入所者では明らかに低値であった。

ワクチン有効性に関する症例対照研究において、症例398人と対照179人の比較では、有効率(1-調整OR)は1回接種で65%(95%信頼区間:39-80)、2回接種で81%(65-89)であった。デルタ株が地域流行の45%をしめた6・7月、および、89%をしめた8・9月に限定した解析では、2回接種の有効率は、92%(35-99)と79%(60-89)であった。アウトカムを自宅療養、ホテル療養、入院に分けて評価すると、2回接種の有効率は、各々78%(55-89)、77%(40-92)、97%(87-99)であった。デルタ株が主流の時期の有効率は若干低下傾向を示した。またホテル療養や自宅療養に対するオッズ比は低下傾向にあったが入院に対する有効率は有意に高い値を保っていた。

その他、BNT162b2 mRNA ワクチンの1回目と2回目の接種間隔を6ヶ月程度まで延長したとしても、2回目接種後には血清中和抗体価は速やかに上昇する；肺がん患者では、殺細胞薬投与により抗体獲得が有意に低下する；臓器移植後患者では、抗S抗体が2回目接種3か月後をピークに低下する傾向を示し、その推移は移植臓器や施設で異なる；ワクチン承認時、接種開始時、接種普及時における「ワクチンためらい(Vaccine hesitancy)」の割合は、18%、65%、19%であり、ワクチン接種導入期には一過性に「ワクチンためらい」が増加する、などの結果が報告された。

※)定ポイントモニタリング分科会(分科会長:福島 若葉)

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチンの研究に専念するため、令和3年度には中断を余儀なくされた。

【プロジェクト研究】

2) インフルエンザ分科会(分科会長:原 めぐみ)

インフルエンザの流行状況、インフルエンザワクチンの免疫原性、抗体保有状況、有効性を明らかにすることを目的とした。

インフルエンザの流行状況については、①SARS-CoV-2陰性検体からのインフルエンザウイルスの検出(大阪、2020/21シーズン、ウイルス学的解析:森川ら)を、免疫原性については②免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者23人における4価インフルエンザワクチンの免疫原性

と安全性（千葉、2020/21シーズン、前向き観察研究：中島）を、抗体保有状況については、③関節リウマチ患者214人における接種前の抗インフルエンザ抗体の保有状況（福岡、2021/22シーズン、横断研究：都留）を、有効性については、④小学生（4校、1,771人）における迅速検査陽性インフルエンザに対する有効性（土浦市、2020/21シーズン、前向き cohort 研究：山口）と⑤高齢者肺炎（65～90歳、834人）に対する有効性（全国、2016/17/18/19シーズン、多施設共同・症例対照研究：鈴木）を調査した。

流行状況については、①2020/21シーズンの大阪府内の SARS-CoV-2 陰性検体265検体からインフルエンザウイルスは検出されなかった。他の呼吸器ウイルスとして、アデノウイルスが2検体、エンテロウイルス／ライノウイルス共通領域が12検体から検出され、VP 4 /2 領域のシーケンスによる型別を実施した結果、解析可能であった9株は全てライノウイルスであった。免疫原性については②免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者に4価インフルエンザワクチンを接種したところ、全ての株において幾何平均抗体価の有意な上昇を認め、抗体保有率 52-91%、抗体応答割合 26-39%、抗体陽転率 26-35% であった。接種後の全身反応は 21%、局所反応は 21%、免疫関連有害事象も 1 例（4%）（Grade 2）のみであった。抗体保有状況については③関節リウマチ患者のインフルエンザ HA ワクチン接種前の 2021/22 シーズン向け製造株に対する HI 抗体価保有率は、2015/16 シーズン向け製造株に対する HI 抗体価保有率と比較して H1N1 は有意に低く、H3N2、B(Y)、B(V) は同等であった。有効性については、④2020/21 シーズンに前向きコホート研究のデザインで小学生における迅速検査陽性インフルエンザに対するワクチン有効性を評価する予定であったが、インフルエンザの発生がなく有効率は算出できなかった。⑤高齢者の肺炎に対するインフルエンザワクチン接種および肺炎球菌ワクチン接種の調整オッズ比は 0.77 (95% CI : 0.47-1.26)、1.31 (95% CI : 0.84-2.06) といずれも有意な関連は見られなかった。

3) 百日咳分科会（分科会長：岡田 賢司）

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するため、多施設共同症例対照研究を 2017 年より実施している。2021 年 12

月現在、症例 137 人、対照（友人対照・病院対照・検査陰性対照）251 人の報告があった。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、全年齢では、4 回接種（ref. 未接種）の有効率は 76% であったものの有意差は認めなかった。年齢層別にみると、生後 3 か月から 6 歳未満で有効率は 99% (P=0.01)、一方、6 歳以上では 18% (P=0.79) であった。ワクチン 4 回接種者に限定した解析では、百日咳発症のオッズ比は年齢 7.8 歳以上で 10.1 (95%CI:2.51-40.9)、接種後 6 年以上経過すると 12.2 (2.69-55.6) に上昇した。

4) 新規ワクチン分科会（分科会長：中野 貴司）

今後の定期接種化や普及が想定されるワクチン、新しく導入や定期接種化されたワクチンについて検討した。

おたふくかぜワクチンは、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会で定期接種化の検討が行われている。マルコフ・モデルを用いた増分費用効果比 (ICER, incremental cost-effectiveness ratio) の解析では、おたふくかぜワクチンは費用対効果に優れ、定期接種化の候補と考えられた。また、2 回接種が 1 回接種に比べより費用効果的という結果であった。

大阪府内で、おたふくかぜワクチンを 1 歳を過ぎてから 1 回接種し、1 か月以上経過した小児 23 名の血清抗体価を解析した結果、中和抗体を保有していたのは 1 名のみであった。EIA 法のキットを用いた IgG 抗体価の陽性者は 9 名で半数に満たなかった。ワクチンで付与された免疫を評価する抗体測定法や、1 回接種後と 2 回接種後の免疫保有について、さらに検討する必要がある。

ロタウイルスワクチンは 2020 年 10 月に定期接種化されたが、ウイルスの血清型置換や年長児の罹患などの課題もあり、実臨床でのワクチンによる予防効果については継続して検証することが必要である。今年度は福岡県の小児医療機関 1 施設において、test-negative design による症例対照研究を実施したが、ロタウイルス胃腸炎の流行が無く、評価ができなかった。

5) 情報発信・広報啓発分科会

（分科会長：大藤 さとこ）

米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) の勧告 (2021 年版) を翻訳し出版した。本勧告では、月齢

6 ヶ月以上の総ての人々に対して毎年のワクチン接種を推奨する普遍的接種 (universal vaccination) を継続することのほか、月齢 6 ヶ月から 8 歳未満児への接種回数、米国で利用可能なワクチン製剤 9 種類の適応や禁忌・慎重投与、インフルエンザワクチンと他のワクチンとの同時接種における留意点、などが明記されている。本勧告のワクチン適応等は、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、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に貢献すると考えられる。

また、厚生労働省による HPV ワクチン接種勧奨の 2022 年 4 月からの再開を受け、積極的勧奨の対象年齢のこどもを持つ母親、およびキャッチアップ接種の対象となる年齢層の女性を対象として、ワクチン接種に関する意向調査を実施中である。接種意向に関連する要因や、母親のこどもへの接種推奨に関連する要因を明らかにして、接種の障壁が取り除かれるような施策構築に寄与できればと考えている。

D. 研究結果と考察

【厚生労働省意向による特定研究】

1) 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン分科会

① 小西らは、健康成人 (20～64 歳、医療従事者中心) における BNT162b2 mRNA ワクチン接種後の副反応発現状況を調査した (2021 年～、前向き cohort study)。登録した 504 人のうち、2 回目接種後 24 時間以内、48 時間以内、および 48 時間～1 週間以内の副反応調査の全ての項目に回答した 460 人 (男 148、女 312、平均 41.9 歳) について中間解析した。1 回目接種後・2 回目接種後ともに、アナフィラキシーと判断された者はいなかった。いずれかの局所反応を示した者は、1 回目接種後 (48 時間以内) が 90%、2 回目接種後が 97%；いずれかの全身反応を示した者は、各々 60% と 87% であった。接種後 48 時間以内の副反応では、接種部位の疼痛 (1 回目接種後 88%、2 回目接種後 91%)、倦怠感 (26%、76%)、筋肉痛 (46%、60%)、頭痛 (19%、57%) などの頻度が高かったが、多くは軽度であり時間の経過とともに軽快した。副反応の頻度は 2 回目接種後の方が 1 回目接種後より高く、女の方が男より高かった。全身反応は年齢が若い層で多く見られた。

② 松浦らは、「①小西ら」と同じコホートで、

BNT162b2 mRNA ワクチン接種後の免疫原性を 2 種類の測定試薬を用いて評価した (2021 年～、前向き cohort study)。解析対象は、2 回の接種を受けた 385 人 (男 126、女 259、年齢中央値 43 歳) である。採血ポイントは、1 回目接種前 (S0)、1 回目接種 3 週間後／2 回目接種前 (S1)、2 回目接種 4 週間後 (S2-4w)、2 回目接種 6 カ月後 (S2-6m) の 4 回である。抗 SARS-CoV-2 receptor binding domain (RBD) スパイク抗体を Architect SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott Laboratory) および Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S (Roche Diagnosis) により測定した。[S0 ⇒ S1 ⇒ S2-4w ⇒ S2-6m] について Architect で測定した幾何平均抗体価 (GMT) [AU/mL] は、[12 ⇒ 693 ⇒ 6997 ⇒ 1030] であった。一方、Elecsys で測定した GMT [U/mL] は [0.4 ⇒ 24 ⇒ 899 ⇒ 653] であった。[S2-6m/S2-4w] の GMT 比は、Architect では 0.15、Elecsys では 0.73 であった。4 時点における抗体保有率 (Architect では ≥ 1280 AU/mL、Elecsys では > 210 U/mL) の推移は、Architect では [0% ⇒ 25% ⇒ 99% ⇒ 38%] であり、Elecsys では [0% ⇒ 4% ⇒ 98% ⇒ 95%] であった。年齢別の GMT は、ワクチン接種後のすべての時点において、測定試薬にかかわらず高年齢層で有意に低かった ($P < 0.01$)。性別による有意差はなく、BMI による比較では一貫した所見を認めなかった。抗 RBD 抗体価は、2 つの測定試薬で異なる動態を示した。

③ 吹田らは、介護老人保健施設 (9 施設) の入所者 96 人 (男 22 人、女 74 人、平均年齢 87.5 ± 6.8)、職員 159 人 (男 65 人、女 94 人、平均年齢 47.0 ± 11.4) を対象に、BNT162b2 mRNA ワクチンの免疫原性および抗体応答に及ぼす背景因子を調べた (2021 年～、前向き cohort study)。1 回目接種前 (S0)、1 回目接種 3 週間後／2 回目接種前 (S1)、2 回目接種 4 週間後 (S2-4w) における抗スパイクタンパク抗体を、Abbott 社および Roche 社の試薬で測定した。Abbott 社試薬による測定結果では、[S1 ⇒ S2-4w] の幾何平均抗体価 (GMT) [AU/mL] は、職員で [735 ⇒ 8505]、入所者で [82 ⇒ 2282] といずれも入所者で有意に低値であった。入所者では、S1 で添付文書のカットオフ値 (50 AU/mL) 以上の抗体価を獲得した者は 68% であったが、S2 では 99% であった。上昇倍数は S1/S0 が職員 817 倍、入所者 74 倍であったが、S2/

S1は職員12倍、入所者28倍であり、2回目接種による上昇は入所者で有意に高値であった。S2で回復者血清の高力価（ ≥ 1280 AU/mL）を獲得した入所者は67%であり、職員（98%）に比べ有意に低値であった。抗体応答に影響する背景因子を検討するため、[S2-4w ≥ 1280 AU/m]をアウトカムとして、各要因のオッズ比（OR）と95%信頼区間（CI）をロジスティック回帰モデルにより算出した。ORの有意な低下を認めた要因は、男性（調整後 OR [aOR]=0.29、95%CI: 0.10-0.82）、年齢（10歳上昇毎0.37、0.20-0.69）、ステロイド服用（0.04、0.01-0.33）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）使用（0.16、0.03-0.94）であり、これらの要因を有する者では回復者と同程度以上の抗体価を獲得できていない者が多いと考えられる。

④ 大藤らは、「③吹田ら」と同じコホートをを用いて免疫原性、安全性、抗体持続、ワクチン有効性を検討している（2021年～、前向き cohort study）。免疫原性と抗体持続に関する解析対象は、1回目接種前（S0）、1回目接種3週後／2回目接種前（S1）、2回目接種4週後（S2-4w）に併せて、2回目接種6カ月後（S2-6m）までの採血を完了した者のうち、期間中にCOVID-19に罹患した入所者1人を除外し、入所者80人（男18人、女62人、平均年齢 87.4 ± 6.9 ）、職員155人（男63人、女92人、；平均年齢 47.1 ± 11.4 歳）である。

接種後の幾何平均抗体価（GMT）に関しては、Abbott社試薬による測定においてもRoche社試薬による測定においても、入所者は職員よりも有意に低値を示した（S2-4wでは、A社試薬：職員8441 vs. 入所者2363 AU/mL；R社試薬：職員937 vs. 入所者272 U/mL）。また、S2-6mでも、入所者は職員より低値であった（A社試薬：職員825 vs. 入所者284 AU/mL；R社試薬：職員510 vs. 入所者150 U/mL）。上昇倍数に関しては、いずれの試薬による測定においても、S1/S0は職員の方が大であったが、S2/S1は入所者の方が大であった。一方、S2-6m/S2-4wは、A社試薬で1/10程度、R社試薬で1/2程度であった。各社試薬の添付文書に基づく抗体保有割合（A社試薬 ≥ 50 AU/mL、R社試薬 ≥ 0.8 U/mL）に関しては、S1では入所者で低値を示したものの、S2では入所者・職員ともほぼ100%に達した。S2-6mでは、A社試薬による抗体保有割合は入所者で減少したものの94%を

保持していた。一方、FDA基準による回復者血清での高力価と同等の抗体保有割合（A社試薬 ≥ 1280 AU/mL、R社試薬 ≥ 210 U/mL）に関しては、職員に比べて入所者で有意に低く、S2-6mでは、A社試薬による測定で職員30%、入所者4%、R社試薬による測定で職員89%、入所者41%であった。

ワクチン接種の安全性に関しては、入所者・職員とも入院を要する重篤な有害事象を報告した者はいなかった。また、接種後の局所反応・全身反応ともに、接種後48時間以内がピークであり、48時間～1週間にはその半数以上が軽快した。局所反応は痛みが最も多く、職員では1回目接種後90%、2回目接種後77%であったが、入所者では各々18%と11%と有意に低値であった。その他の局所反応についても、入所者の発現頻度は職員と比べて有意に低値であった。全体的に、疼痛以外の局所反応は、1回目接種後よりも2回目接種後に発現頻度が高かった。全身反応についても、全体的に1回目接種後よりも2回目接種後の発現頻度が高く、倦怠感と筋肉痛が最多であった。倦怠感に関しては、職員では1回目接種後30%、2回目接種後67%に認めたが、入所者では各々1%と4%であり有意に低値であった。発熱（ ≥ 37.5 度）や頭痛に関しても、2回目接種後には職員の約1/3に認めたものの、入所者では数%であった。その他の症状の発現頻度についても、入所者はわずかであり、職員の方が有意に高かった。

⑤ 原らは、健康成人（医療従事者、医学部職員、学生）150人（男66人、女84人、平均年齢 35.8 ± 13.3 ）を対象に、ファイザー社製ワクチン（121人）とモデルナ社製ワクチン（29人）の免疫原性や抗体持続とそれらを修飾する因子について研究している（2021年～、前向き cohort study）。シスメックス社（CLEIL法）とセルスペクト社（ELISA法）の測定結果では、接種後にS蛋白に対するIgG抗体価は有意に上昇し、2回接種後14日前後でピークを示した。研究参加者のうち、接種前（S0）、1回目接種後（S1）、2回目接種後（S2）の抗体測定が完了した60人について、幾何平均抗体価（GMT）や上昇倍率を用いて免疫原性を評価したところ：IgG抗体のGMTは、S0:0.44(95%CI:0.41-0.48)、ファイザー社製ワクチン接種後にS1:128.9 109.2-152.3)、S2:1414.9 (1226.9-1631.7)；

上昇倍率は $S1/S0$: 291.5 (95%CI: 243.6-348.9)、 $S2/S1$: 11.0 (9.4-12.8) であり、接種による有意な上昇を認めた。女性や年齢が若い群で上昇倍率が高い傾向を認めたが有意差を示すには至らなかった。細胞性免疫については測定方法を確立できた。3回目ブースター接種の検体がそろった時点で測定予定である。

⑥ 原らは、新型コロナウイルスワクチンの有効性 (effectiveness)、および、新型コロナウイルスへの感染・発症との関連因子を検討するため、佐賀県内の感染症指定病院、大学附属病院、ホテル療養施設および、福岡市の協力を得て症例対照研究を実施した (2021年6月～、症例対照研究)。症例は、COVID-19にて入院 (有症状)・入所 (無症状・軽症) した PCR 検査陽性者である。対照は、症例の濃厚接触者として PCR 検査を受け、結果が陰性だった者から選出した。新型コロナウイルスワクチン接種状況、および、基本特性、社会経済因子、生活習慣や生活環境などについては自記式アンケートで調査した。新型コロナワクチン接種歴については、接種済証で確認する事を基本とした。症例398人 (男208人、女190人、平均年齢 41.7 ± 14.7)、対照179人 (男69人、女110人、平均年齢: 46.9 ± 19.3) を登録した。1回または2回ワクチンを接種した割合は、症例が16.6%と11.6%、対照は22.9%と35.2%であり、2回接種からの期間は最長3か月であった。有効率 (1-調整 OR) は1回接種で65% (95% 信頼区間: 39-80)、2回接種で81% (65-89) であった。デルタ株が地域流行の45%を占めた6・7月、および、89%を占めた8・9月に限定した解析では、2回接種の有効率は、92% (35-99) と79% (60-89) であった。療養施設別では、自宅療養、ホテル療養、入院に対する2回接種の有効率は、各々78% (55-89)、77% (40-92)、97% (87-99) であった。デルタ株が主流の時期の有効率は若干低下傾向を示したが有意差は認めなかった。またホテル療養や自宅療養に対する OR は低下傾向にあったが入院に対する有効率は有意に高い値を保っていた。

⑦ 都留らは、健康成人85人 (男32、女53、平均年齢 45.1 ± 10.5) を対象に、BNT162b2 mRNA ワクチン1回接種後の免疫原性及び抗体持続を詳細に調べている (2021年～、前向き cohort study)。SARS-CoV-2 S 結合抗体、SARS-CoV-2 N 結合抗

体、および中和抗体測定用の採血ポイントは、接種前、接種3週後、7週後、12週後、16週後、20週後、24週後、8カ月後、10カ月後、12カ月後の10回である。細胞性免疫評価 (抗原特異的 T 細胞の有無、抗原特異的 B 細胞の有無) のための採血ポイントは、接種前、接種3週後、7週後、12週後、24週後、12カ月後の6回である。なお、初回検査で N 抗体陽性であった1人が脱落、加えて追跡期間中に感染した者 (N 抗体陽性) や2回目接種を受けた者は除外した。また、細胞性免疫の評価については、検査会社における PBMC 分離ミスにより、接種前及び接種3週後の2時点における全被験者分データが欠測となった。これまで測定値が得られた SARS-CoV-2 S 結合抗体の GMT [U/mL] は、接種前 (84人) 0.3、接種3週後 (84人) 50.0、7週後 (83人) 52.3、12週後 (65人) 39.2、16週後 (23人) 27.1、20週後 (18人) 25.4、である。

⑧ 鈴木 (忠) らは、「⑦都留ら」の研究対象者において、血清中和抗体価の推移を評価している (2021年～、前向き cohort study)。2回目接種を受けた者の累計は、1回目接種後7週までに1人、12週までに17人、16週までに57人、20週までに64人、24週までに82人であり、1回目接種後24週での2回目未接種は2人であった。血清中和抗体陽性 (≥ 5 倍) は、1回目接種3週間には対象者の70.6%であったが、7週間には50.6%に減少した。その後、2回目接種者が増えるに従い中和抗体陽性者も増加し、12週間には61.2%、16週間には70.2%、20週間には78.6%、24週間には96.4%となった。中和抗体価の幾何平均は、1回目接種3週間から12週間までは大きな変動がなかったが、過半数の者が2回目接種した16週後に急上昇し、24週間にも維持された。2回目接種の時期毎に層別化を行い、中和抗体価の経時変化を評価したところ、いずれの時期に接種した群においても2回目接種後に速やかな上昇を示し、24週の時点では2回目接種済みの98.8%が中和抗体陽性であった。以上の結果から、ファイザー社製 BNT162b2 mRNA ワクチン接種の接種間隔を6ヶ月程度まで延長したとしても、2回目接種後には血清中和抗体価が速やかに上昇することが明らかとなった。標準的な用法よりも長い接種間隔であっても2回目接種後の中和抗体誘導が阻害されることはないと考えられる。

⑨ 高橋らは、「⑦都留ら」の研究対象者において、B細胞応答とT細胞応答の誘導と持続性を評価している（2021年～、前向き cohort study）。これまでに接種前、接種3週後、7週後、12週後、24週後のPBMCが分離・凍結がされている。接種後12週時点で2回目未接種の対象者のPBMCを用いて、接種7週後（29人）と12週後（25人）のSタンパク特異的B細胞応答とT細胞応答を解析した。比較対照として、AMED 研究班「免疫プロファイリングを基盤にした COVID-19 ワクチンバイオマーカーの探索研究」（代表 高橋宜聖）で解析中の新型コロナワクチン2回接種者36人の1回目接種7週後におけるSタンパク特異的B細胞応答とT細胞応答の解析結果を使用した。ワクチン1回接種により、ほぼ全例でSタンパクに対するB細胞応答とT細胞応答が誘導された。Sタンパク特異的B細胞の頻度はワクチン1回接種群と2回接種群で有意差を認めなかった。一方、1回接種7週後のSタンパク特異的T細胞の頻度は、2回目接種群に比べると5割程度であり、有意に低値であった。以上の結果は、Sタンパク特異的T細胞応答の誘導においては、ワクチン2回接種が優位性を持つことを示唆している。しかし、これらの差が感染防御と感染後の病態改善にどの程度寄与するかについては更なる検討が必要である。

⑩ 中島らは、化学療法中の肺がん患者におけるBNT162b2 mRNA ワクチンの免疫原性、安全性を調べている（2021年～、前向き cohort study）。研究参加者（ ≥ 50 歳）は、化学療法中の肺がん患者、および基礎疾患を有する（担がん患者を除く）比較患者であり、2022年1月時点で各々55人と38人を登録した。採血ポイントは、接種前（S0）、1回目接種後／2回目接種前（S1）、2回目接種4週後（S2-4w）、2回目接種半年後（S2-6m）である。Abbott 社試薬により抗スパイクタンパク抗体（AU/mL）を測定した。脱落2人を除いた91人の解析において、幾何平均抗体価（GMT）は、肺がん患者でも有意な上昇を示したが、比較患者より有意に低かった。抗体保有に対する肺がん患者（vs. 比較患者）の調整オッズ比（OR）は、「1回接種後50 AU/mL以上」で0.20(95%CI: 0.98-0.55)、「2回接種後840 AU/mL以上」で0.27(0.08-0.93)、「2回接種後4160 AU/mL以上」で0.30(0.12-0.76)と有意に低下した。肺がん患者における化学療法の内

容別の解析では、抗体保有に対する殺細胞薬投与（vs. 比較患者）の調整 OR は、「1回接種後50 AU/mL以上」で0.07(0.01-0.37)、「2回接種後840 AU/mL以上」で0.10(0.02-0.55)、「2回接種後4160 AU/mL以上」で0.06(0.01-0.54)と有意に低下した。肺がん患者において接種後副反応の増加（vs. 比較患者）は認めなかった。化学療法中の肺がん患者においても、ワクチン接種による有意な抗体上昇と安全性を認めたが、比較患者に比べると免疫原性は不十分な可能性がある。

⑪ 江川らは、臓器移植後患者641人を対象に、新型コロナウイルスワクチンの免疫原性、安全性を調べている（2021年～、前向き cohort study）。対象患者は、腎移植479人、肝移植51人、心移植54人、肺移植20人、脾腎同時移植37人、平均53.7歳である。採血は、接種前（S0）、1回目接種後3週間／2回目接種前1週間（S1）、2回目接種1か月後（S2-1m）、2回目接種半年後（S2-6m）、2回目接種1年後（S2-1y）、2回目接種2年後（S2-2y）の6ポイントとしている。SARS-CoV-2 Nucleocapsid 抗体価と SARS-CoV-2 S-protein 抗体価の測定、および自記式質問票により接種後副反応（局所反応、全身反応）を調査した。SARS-CoV-2 S-protein 抗体価は、2回目接種3か月後をピークに低下する傾向を示し、感染歴のない移植後患者の抗体価は非移植者の抗体価に比して明らかに低値であった。臓器別に見ると、心移植、肝移植の患者は抗体価が高値を示す傾向にあった。また臓器別でも測定施設によって抗体価の推移の傾向が異なり、免疫抑制薬のレジメの差異が抗体価に影響していると考えられる。いずれの測定タイミングにおいても抗体価の推移は男女間で有意差を認めなかったが、40歳以上の患者の接種3か月後の抗体価は有意に低値であった（ $P=0.038$ ）。また、抗体陽性率も抗体価と同様に接種3か月後がピークで、以後漸減する傾向にあった。肺移植、脾腎同時移植の患者は抗体獲得率が低かった。今後、抗体価推移と免疫抑制療法との関連、ワクチンによるT細胞性拒絶・抗体関連拒絶への影響を検討する。

⑫ 渡辺らは、炎症性腸疾患（IBD）患者を対象に、SARS-CoV-2 感染および抗新型コロナウイルス抗体と、免疫修飾的治療や生活環境因子との関連を調べている（2021年～、前向き cohort study）。現在、

IBD 患者409人（男299、女110；年齢15-83歳、平均42.0歳）を登録しており、疾病内訳は、クローン病258人、潰瘍性大腸炎141人、その他10人；使用薬内訳は、Infliximab 327人、Vedolizumab 70人、その他12人である。COVID-19既往を10人、抗体陽性（抗 SARS-CoV-2 N 蛋白 total Ig 抗体）を7人に認めている。目標症例数は IBD 患者1000人、健康対照50人である。臨床背景（疾患名、年齢、性別、罹病期間、罹患範囲、疾患活動性、既往歴、合併症、生活歴、既往歴、治療歴、手術歴、検体採取日、BCG ワクチン接種歴など）；血液検査結果や胸部 CT、胸部 X 線など画像診断結果；SARS-CoV-2 に対する total Ig 抗体価；COVID-19に関連する発熱、咳嗽、頭痛、関節痛、下痢、嗅覚障害、味覚障害などの症状や発症率、重篤度、治療内容；SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査結果、などに関する情報を収集して、COVID-19無症候患者を含めた感染率と各種治療内容、疫学的因子との関連を検討する。

⑬ 渡辺らは、新型コロナワクチンの接種を受けた炎症性腸疾患（IBD）患者を対象に免疫原性、安全性、抗体持続、およびそれらに対する免疫修飾的治療の影響などを調べている（2021年～、前向き cohort study）。全国39の協力施設から、接種を受けた或いは接種を予定する IBD（潰瘍性大腸炎、クローン病）患者600人、および健康対照150人の収集を目標としている。採血ポイントは、1回目接種前（S0）、1回目接種3週間後／2回目接種前（S1）、2回目接種4週間後（S2-4w）、2回目接種3カ月後（S2-3m）、2回目接種6カ月後（S2-6m）、2回目接種1年後（S2-1y）、である。3回目以降の追加接種がある場合は、追加接種前、追加接種4週間後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後にも採血する。収集した血清について、抗 SARS-CoV-2 Spike 蛋白 IgG 抗体を中央測定する。臨床背景、血液検査結果、接種後有害事象などの情報も収集する。現在、IBD 患者679人、健康対照203人を登録済みであり、S2-3m までの抗体測定値を用いて免疫原性と抗体持続について解析中である。

⑭ 武内らは、病院の職員130人（男22、女108、平均48歳）、65歳以上の外来患者47人（男18、女29、平均77歳）、65歳以上の入院患者80人（男29、女51、平均86歳）を対象に、BNT162b2

mRNA ワクチンの免疫原性、抗体持続、安全性などを調べている（2021年～、前向き cohort study）。採血ポイントは、1回目接種前（S0）、1回目接種3週間後／2回目接種直前（S1）、2回目接種3週間後（S2-3w）、2回目接種6カ月後（S2-6m）であり、12か月後（S2-1y）の採血についても了解を得ている。SARS-CoV-2 ウイルスの S タンパクに対する抗体を Roche 社の Elecsys 2 キット（添付文書によるカットオフ値は0.8U/ml）により測定した。抗体反応は、年齢と逆相関し、若い人の多い職員が他の2群より有意に高かった。基礎疾患を有する高齢の入院患者では、S1 で全く抗体反応を認めない者が43人おり、そのほとんどが S2-3w で抗体反応を示したものの、5人は有効レベルに達しなかった。S2-3w ⇒ S2-6m の GMT は、職員1632⇒706、外来患者1291⇒303、入院患者530⇒113、であった。副反応は2回目接種後の方が多かったが、3日以内に消失した。血中抗体価の動きから、職員2人での感染が疑われた。何倍の抗体価があれば発症または感染防御できるかについては、2021年12月下旬から3回目の追加接種が始まったので不明である。

⑮ 田中（創）らは、5病院の医療従事者343人と施設入所高齢者47人を対象に、BNT162b2 mRNA ワクチンの免疫原性、抗体持続、安全性、および発病状況を調べている（2021年～、前向き cohort study）。抗体測定については、Roche 社の Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S test (anti-S) (ECLIA 法) により抗 S 抗体を測定した（U/mL）。採血ポイントは、1回目接種前（S0）、1回目接種3週間後／2回目接種前（S1）、2回目接種4週間後（S2-4w）、2回目接種3カ月後（S2-3m）、2回目接種6カ月後（S2-6m）である。非感染者の GMT は S2-4w で1574、その後下降するが S2-6m でも689であり、2回接種後の44%程度は抗体価が保たれていた。年齢別に GMT の推移 [S2-4w ⇒ S2-3m ⇒ S2-6m] をみると、20～39歳の若年者群は抗体反応が最もよく、60歳以上の高齢者群は若年者群の約半分程度と有意に低値であった。BMI 別に GMT の推移 [S1 ⇒ S2-4w] をみると、BMI<18.5では他の BMI レベルに比べ有意に高値であった。これは、BMI<18.5のレベルに若年者が多かったためと考えられる。初回既感染者は抗体反応が強く、1回接種だけで非感染者の2回目接種後以上の抗体価を獲

得し、S2-6mにおいても非感染者のピーク値（S2-4w）以上を維持していた。

⑩ 田中（征）らは、免疫抑制剤や生物学製剤を使用している10歳代の小児患者における、新型コロナウイルスワクチンの免疫原性、安全性研究に取り組んでいる（2021年～、前向き cohort study）。全国12施設共同で、12～19歳の小児200人を収集予定である。内訳は、（1）健常者60人、（2）小児特発性ネフローゼ症候群：シクロスポリン（CyA）単独群30人、抗CD20抗体（リツキシマブ）群30人、（3）全身性エリテマトーデス：ヒドロキシクロロキン（HCQ）＋ミコフェノール酸モフェチル（MMF）群20人、HCQ＋MMF＋抗BAFF抗体（ベリムマブ）群20人、（4）若年性特発性関節炎：メトトレキサート（MTX）＋抗TNF α 抗体（アダリムマブ）群20人、MTX＋抗IL-6受容体抗体（トシリズマブ）群20人、である。採血ポイントは、1回目接種前（S0）、1回目接種3週間後／2回目接種前（S1）、2回目接種1か月後（S2-1m）、2回目接種3か月後（S2-3m）、2回目接種6か月後（S2-6m）とし、新型コロナウイルスS抗体とN抗体と総IgGを測定する。また、S0とS2-1mではリンパ球の採取も行い細胞性免疫の評価を行う。安全性に関しては、1回目接種後と2回目接種後の各々1カ月間、副作用に関する経過表に記載してもらう。現在、登録および検体採取を進めている。

⑪ 原らは、日本におけるCOVID-19ワクチン導入までの3段階における「ワクチンためらい（Vaccine hesitancy）」とワクチンに対する信頼性・リテラシーとの関連についてWEB調査を実施した（2021年、横断研究）。ワクチンためらいは、「予防接種サービスが利用可能であるにもかかわらず、ワクチン接種の受け入れを遅らせたり、拒否したりすること」と定義されている。1回目調査はワクチン承認前（1月調査）、2回目は高齢者への接種を開始した頃（6月調査）、3回目は接種を1回以上受けた国民が66.5%に達した頃（9月調査）である。参加者は、20～80歳の男女で、各フェーズそれぞれ7210人であった。本調査におけるアウトカム「ワクチンためらい」は：1月の調査では、「COVID-19ワクチンが承認されたら、あなたはワクチンを接種したいと思いますか」という質問（5段階回答）に対し「まったくそう思わない」「そう思わない」

と回答した者；6月と9月の調査では、調査時点で1回以上の接種を受けておらず、今後も受ける予定がない者、とした。ワクチンに対する信頼性とリテラシーについての質問は、「予防接種は接種した周りの人の感染の機会を減少させる事ができる」、「稀になった感染症にワクチンを接種する必要はない」など14項目である。1月、6月、9月の「ワクチンためらい」の割合は、それぞれ17.5%、65.3%、19.4%であった。多変量ロジスティック回帰分析を用いて、3つのフェーズ毎に「ワクチンためらい」に対する調整オッズ比（AOR）を求めたところ、ワクチンに対する信頼性とリテラシーが低い（或いは高い）ことを尋ねるほとんどの質問項目で有意なAORの上昇または低下を認めた（AOR>1 またはAOR<1、 $p<0.001$ ）。6月の「ワクチンためらい」は、1月と9月の調査と比較して、COVID-19の認識に異なる傾向が見られた。これらの結果から、ワクチン接種導入期には一過性に「ワクチンためらい」が増加することが示された。

⑫ 原らは、日本におけるCOVID-19ワクチン3回目の接種意向および小児へのワクチン接種の意向と、予防接種レディネス（心構え）尺度「7C」との関連について、WEB調査を実施した（2021年、横断研究）。予防接種レディネス尺度「7C」は、Confidence（信頼）、Complacency（無頓着）、Constraints（障壁）、Calculation（打算）、Collective Responsibility（集団責任）、Compliance（社会規範の支持）、Conspiracy（陰謀論的思考）に関する質問で構成され、各々1～5点のスコアで評価される。参加者は男3370人（46.7%）、女3840人（53.3%）であった。12歳未満の子どもを有する者は1190人（16.5%）であった。3回目の接種意向は、ワクチン2回接種済みでかつ3回目未接種の人が回答した（ $n=6172$ ）。「3回目の案内が来たらぜひ接種したい」に対する5段階の回答のうち、「全くそう思わない」「そう思わない」をHesitancy、「どちらでもない」をNot sure、「そう思う」「かなりそう思う」をAcceptantに分類した。3回目の接種意向は、Acceptantが4832人（78.3%）、Hesitancyが415人（6.7%）であった。Hesitancy、Not sure、Acceptantの3群における7Cの平均点を比較したところ、Acceptantの平均点がいずれの項目においても高く、接種のレディネスがあることが示された。同様に、Hesitancy

の平均点は、いずれの項目においても低く 3 群間で有意差を認めた ($P<0.001$)。特に、信頼、無頓着、障壁の尺度において顕著な有意差を認めた。11 歳以下の小児への接種意向についても、「小児に対する新型コロナワクチンが承認されたらぜひ接種させたい」に対する 5 段階の回答から同様に Hesitancy、Not sure、Acceptant に分類した。該当人数は、Acceptant が 518 人 (43.5%)、Not sure が 430 人 (36.1%)、Hesitancy が 242 人 (20.3%) の順であった。特に、Acceptant の平均点は、集団責任、無頓着、障壁、信頼の項目で高く、予防接種のレディネスがあることがうかがわれた。一方、Acceptant においては「打算」得点が低かった。信頼、無頓着、障壁が 3 回目接種ならびに 11 歳以下のワクチン接種に際しての課題であることが示唆された。

⑲ 岩田らは、新型コロナワクチンの接種開始にあたり、リスクコミュニケーションの実施と適切な接種方法の解説を通じて、迅速かつ安全にワクチン接種が推進されることを目的に、資料（動画、リーフレット、冊子）を作成した。特に接種にあたってのリスクコミュニケーション、適切な筋注による接種方法、アナフィラキシーなどの副反応が起きた場合の対応について、理解しやすい説明ができることに留意した。作成した資料は以下の 3 種である。(1) 動画「医療従事者のための新型コロナウィルスワクチンを安全に接種するための注意とポイント」(14 分 13 秒)。厚生労働省公式 You Tube にて公開され、2021 年 4 月 2 日から 2022 年 2 月までに 80 万回以上視聴された。(2) リーフレット「ー医療従事者の方へー新型コロナウィルスワクチンを安全に接種するための注意とポイント」。厚生労働省ホームページに掲載された。(3) 冊子「新型コロナウィルス感染症に係る予防接種の実施に関する接種者向け手引き」。全国都道府県医師会等に配布した。

⑳ 中野らは、医療従事者 (≥ 20 歳) を対象に、免疫原性、安全性、抗体持続にいて調査した (2021 年 3 月～2022 年 1 月、前向き cohort study)。解析対象は：2 回目接種による抗体獲得と副反応調査 (中間解析 - I) については 2,311 人 (男女比 24:76、20～50 歳代が約 9 割)；3 回目の追加接種後までの抗体価の経時的推移については 486 人；3 回目接種後までの副反応については 250 人である。測定に関しては、シスメックス社製 SARS-CoV-2 S-IgG 試

薬を用いて、血清中の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に対する IgG 型抗体を測定した。BNT162b2 mRNA ワクチン 2 回接種後の抗体陽転率は 99.9%、抗体保有率は 99.9%、幾何平均抗体価の変化率は 76578 倍で、良好な免疫原性を示した。血清抗体価は、女性、若年者においてより高値であった。幾何平均抗体価は、2 回接種後半年程度経過すると低下したが、3 回目の追加接種により、2 回接種後の 2.4 倍、3 回目接種前 (2 回接種 5～8 か月後) の 15.2 倍に上昇した。接種後の局所反応で最も多かったのは疼痛 (約 70～80%) で、接種翌日をピークに数日程度で軽快した。発熱 ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) は 1 回目接種後より、2 回目接種後と 3 回目接種後で頻度が高く (約 30% 台)、接種翌日がピークであった。3 回目接種後の副反応は、おおむね 2 回目接種後と同程度と考えられた。

㉑ 砂川らは、ブレイクスルークラスターが発生した病院 (精神科病院 2 施設、療養型病院 3 施設) および高齢者施設 2 施設の 337 人を対象に、新型コロナワクチンの Vaccine Effectiveness (VE) を検討した (2021 年 7 月から 9 月、症例対照研究)。市中における観察研究と異なり、病院・施設での調査では病原への暴露が一様であることが期待される。PCR 検査で確定した感染、重症化 (中等症 II 以上) をアウトカムとして、2 回ワクチン接種後 14 日以上経過した者における VE を算出した。年齢、性、施設、介護度、および基礎疾患の有無で調整した感染に対するワクチン接種のオッズ比 (aOR) は 0.42 (95% 信頼区間: 0.26-0.90) で、VE は 58% (95% 信頼区間: 7-81%) であった。また、重症化に対するワクチン接種の aOR は 0.34 (0.15-0.76) で、VE は 66% (24-85%) であった。ブレイクスルー事例における入院患者や入所者での VE は、重症化予防が感染予防よりも大であった。これらの結果は、調査対象期間がデルタ株流行期であったことから、デルタ株における VE と解釈できる。なお、2 回目接種日から曝露までの期間を考慮していないため、接種後の時間経過に伴う VE の変化については検討できていない。

㉒ 笠松らは、高齢者施設入所者および職員を対象に、3 回目接種後の免疫応答の推移や副反応、発病状況などに関する研究を計画している (2022 年～、前向き cohort study)。対象は介護老人保健施設 7

施設（今後1施設追加予定）の入所者および職員のうち、3回目ワクチン接種を希望する者である。2022年1月31日現在で89人を登録している。登録時調査では自記式質問票により、人口動態学的特性、身体因子、生活環境などの情報を得る。その後、接種前採血を行い、ワクチン通算3回目接種を行った後、1週間副反応調査を行う。発病調査は毎月末に行い、接種半年後まで継続する。また接種4週後と半年後に採血を行う。抗体測定に関しては、アボット社、ロシュ社の試薬を用いて、抗ヌクレオカプシド抗体、抗スパイク抗体を測定し、幾何平均抗体価や抗体保有率、抗体上昇倍数について解析する。その他、副反応の発現頻度や発病率を算出する。ワクチンの免疫原性、安全性についても解析を予定している。

② 福島らは、新型コロナウイルスワクチンの2回目接種を受けた者を対象に、その後の免疫応答の推移を評価する研究を計画している。また、対象者の自由意思により、新型コロナウイルスワクチンの3回目接種を受ける者については、3回接種後の免疫応答とその推移も評価する（2022年～、前向き cohort study）。参加者は、「①小西ら」で述べた先行実施中の「大阪府における新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性に関する前向きコホート研究」に参加した、大阪市立大学医学部附属病院の職員、大阪市立大学医学部・医学研究科の教職員・学生で、年齢20歳以上の者を対象に募集する。液性免疫の応答（SARS-CoV2-Spike 蛋白に対する抗体価の推移など）に加え、細胞性免疫（SARS-CoV-2 S 抗原特異的 T 細胞および B 細胞機能）についても評価する。本研究計画は、2022年1月11日に大阪市立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会承認され（承認番号：OCU013E）、2022年1月18日に大阪市立大学医学部附属病院院長の実施許可を得た。また、2022年1月23日に臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT）で研究の実施計画が公表された（臨床研究実施計画番号：jRCT1051210161）。2022年1月24日に第一症例を登録し、2022年2月4日現在、250人を登録済みである。中間解析結果等は、次年度に提示する。

＊）定点モニタリング分科会

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの研究に専念するため、令和3年度には中断を余儀

なくされた。

【プロジェクト研究】

2）インフルエンザ分科会

① 山口らは、2006/07シーズンから土浦市の4小学校の児童を対象に、保護者による自記式アンケートを用いたインフルエンザの流行疫学調査及びワクチン有効性研究を行っており、2020/21シーズンの調査対象は1,771人であった（2006/07シーズン～、前向き cohort study）。アウトカムは迅速検査陽性インフルエンザとし、ワクチン接種歴や他の関連因子を同時に考慮したロジスティック回帰分析によりワクチンのインフルエンザ発症に対する調整オッズ比の算出を試みた。しかし4校全体でインフルエンザの発症者数はゼロであったため、ワクチン有効率の算出はできなかった。

② 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、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）。症例は新たに肺炎と診断された65～90歳の患者、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（可能な限り）を選定した。解析は、Conditional logistic model を用いて、オッズ比（OR）および95%信頼区間（CI）を算出した。2016年10月から2019年12月までに、41医療機関より834人（症例159、対照675）の登録があった。検討する変数に欠損値のない740人（症例142、対照598）を解析対象とした。肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン接種0.77(95%CI: 0.47-1.26)、肺炎球菌ワクチン接種1.31(95%CI: 0.84-2.06)となった。23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23）接種5年以内に限定したPPSV23接種の調整ORは1.39(0.89-2.18)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、PPSV23接種の調整ORは1.11(95%CI: 0.42-2.96)であった。本研究においては、インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種は、高齢者肺炎と有意な関連はみられなかった。

③ 中島らは、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）投与中の肺がん患者における4価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性の評価を行った

(2020/21シーズン、前向き cohort study)。接種前(S0)、接種4±1週後(S1)に血液を採取、抗体価を測定し、免疫原性の指標として、幾何平均抗体価(geometric mean titer: GMT)、平均上昇倍数(mean fold rise: MFR)、抗体保有率 seroprotection rate : sP)、抗体応答割合(seroresponse rate : sR)、抗体陽転率(seroconversion rate: sC)を算出した。研究参加者は24例であり、1例が放射線肺炎に対するステロイド投与を受けて脱落したため、23例が免疫原性評価の解析対象となった年齢の中央値は70歳で、男性が23例(96%)であった。使用中のICIは、ペンブロリズマブ 10例(42%)、アテゾリズマブ 7例(29%)、デュルバルマブ 5例(25%)、ニボルマブ 1例(4%)であった。ICI投与中の肺がん患者に対するインフルエンザワクチン接種により、全ての株においてGMTの有意な上昇を認め、sP 52-91%、sR 26-39%、sC 26-35%であった。ICI投与中の肺がん患者におけるインフルエンザワクチン接種の副反応は、全身反応は21%、局所反応も21%であった。ワクチン接種後の免疫関連有害事象も1例(4%)(Grade 2)のみであった。本研究において、ICI投与中の肺がん患者に対するインフルエンザワクチン接種は、sP 52-91%、sR 26-39%、sC 26-35%であり、副反応と免疫関連有害事象は、許容されるものと考えられた。

④ 都留らは、関節リウマチ患者を対象に、2021/22シーズンのインフルエンザHAワクチン接種前における抗インフルエンザ抗体の保有状態について検討した(2021/22シーズン、横断研究)。同意を得られた214名(男性37名、女性177名、平均年齢61.4±15.7歳)について、ワクチン接種前に採血し、患者背景として関節リウマチの疾患活動性、同意取得時の治療薬剤、リウマチ因子、抗CCP抗体と2019/20シーズン、2020/21シーズンのインフルエンザHAワクチン接種歴及びインフルエンザ罹患歴について聞き取り調査した。インフルエンザHAワクチン接種前の2021/22シーズン向け製造株に対するHI抗体価保有率を2015/16シーズン向け製造株と比較したところ、2021/22年シーズンのインフルエンザHAワクチン接種前の抗体保有割合は、2015/16シーズンとの比較でワクチン株に対するH1N1は有意に低く、H3N2、B(Y)、B(V)は同等であった。10倍未満およびGMTの検討では、H1N1、B(V)が有意に少数・低値であった。

2021/22シーズンにおけるワクチン株に対するH1N1抗体保有割合は、2009/10のH1N1 pdmの初回接種時期と同様であった。ワクチン株が変更されたシーズンでは積極的なワクチン接種の勧奨が必要と考えられた。

⑤ 森川らは、インフルエンザワクチン有効性評価の基盤情報を得るため、大阪府内で年間を通じてインフルエンザウイルス株の検出、分離・型別を行い、更に流行期には流行株や流行規模の解析を行っている。2020/2021インフルエンザシーズンは全国的にインフルエンザの流行が見られず、大阪府においても患者定点からの報告が少数報告されたのみで、ウイルス分離検出のための患者検体の搬入はなかった。当該期間は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の第3波に当たり、COVID-19を疑う患者の中にインフルエンザ患者が紛れ込む可能性が示唆された。そこで、2020年度に当所に搬入された新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)検査検体のうち、SARS-CoV-2感染が否定された上気道由来検体を用いてA,B型インフルエンザウイルス、RSウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルスOC43、パラインフルエンザウイルス3型の遺伝子検出を試みた(2020/21シーズン、ウイルス学的解析)。上気道由来検体265検体のうち、アデノウイルスは2検体から検出された。エンテロウイルス/ライノウイルス共通領域は12検体から検出された。VP4/2領域のシーケンスによる型別を実施した結果、解析可能であった9株は全てライノウイルスであった。インフルエンザウイルス、RSウイルス、コロナウイルスOC43、パラインフルエンザウイルス3型は全ての検体で陰性であった。

3) 百日咳分科会

① 岡田らは、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するため、多施設共同症例対照研究を実施している(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)、症例の友人3人(友人対照)、および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(検査陰性対照、Test-negative control)である。2021

年12月現在、症例137人、対照（友人対照・病院対照・検査陰性対照）251人の報告があった。年齢による **overmatching** のため接種後経過年数の影響を検出しにくいことから、質問票に回答があった生後3か月以上の症例102人、検査陰性対照71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、全年齢では、4回接種（ref. 未接種）の有効率は76%であったものの有意差は認めなかった。年齢層別にみると、生後3か月から6歳未満で有効率は99%（ $P=0.01$ ）、一方、6歳以上では18%（ $P=0.79$ ）であった。ワクチン4回接種者に限定した解析では、百日咳発症のオッズ比は年齢7.8歳以上で10.1（95%CI:2.51-40.9）、接種後6年以上経過すると12.2（2.69-55.6）に上昇した。百日咳含有ワクチンを4回接種しても、6年以上経過すると百日咳発症のリスクが10倍上昇することから、5回目の追加接種が必要である。

4）新規ワクチン分科会

① 近藤らは、費用対効果に関する分析において、おたふくかぜワクチンの定期接種プログラムなしと比較した結果、1回接種および2回接種プログラムの1 QALY 獲得あたりの増分費用はそれぞれ3,899,544円と3,368,302円であり、2回接種が1回接種に比べより費用効果的という結果であった。わが国における乳幼児に対するおたふくかぜワクチンの接種プログラムは費用対効果に優れ、定期接種化の候補として検討価値があると考えられた。

② 原らは、ロタウイルスワクチンの有効性を評価するために、急性胃腸炎症状（嘔吐、下痢、発熱など）で受診した100名の対象全例に対して「迅速検査」を実施し、陽性の場合を症例、陰性の場合を対照とすることとしていたが、2021シーズンは全例ロタウイルス陰性であった。すなわち、ロタウイルス感染症患者を登録できず、ワクチンの有効率の評価はできなかった。2020年10月のロタウイルスワクチンの定期接種化に加え、新型コロナウイルス感染症の流行に伴う保健予防行動の徹底がロタウイルス感染症の流行を抑制したと考えられた。

③ 森川らは、おたふくかぜワクチンを1回接種した男性11名、女性12名（年齢中央値：1歳7か月）に対して抗体価を解析した結果、計23名中、

中和抗体を保有していたのは1名のみで、抗体価はワクチン株に対しては8倍、流行株に対しては4倍であった。また、IgG 抗体のEIA 価では、陽性レベルの4以上であった対象者は9名と半数に満たなかった。なお、中和抗体価を有していた1名のEIA 価は2.4と判定保留域であった。おたふくかぜワクチン1回接種後の抗体価の上昇は限定的であり、中和抗体価とIgG 抗体価には乖離があるという結果であった。今回は中和抗体価を有する対象者が少なく、ワクチン株と野生株に対する抗体価の差異を評価できなかった。次年度以降、ワクチン2回接種者を対象に調査の継続を予定している。

5）情報発信・広報啓発分科会

① 伊藤らを中心に計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2021年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2021-22 Influenza Season (MMWR Recomm Rep. 2021; 70 (5): 1-28)」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、2021年度版」入江伸・福島若葉・大藤さとこ・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ているものである。2021年勧告では、月齢6か月以上の総ての人に対して毎年のワクチン接種を推奨する普遍的接種（universal vaccination）を継続することのほか、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）対策を考慮したインフルエンザワクチンの使用方法や役割、インフルエンザワクチンの接種時期に関する事項や、過去の接種歴を踏まえた月齢6か月から8歳未満児への接種回数、米国で利用可能なワクチン製剤9種類（不活化インフルエンザワクチン（IIV）、遺伝子組み換えインフルエンザワクチン（RIV）、および弱毒生インフルエンザワクチン（LAIV））の適応や禁忌・慎重投与、インフルエンザワクチンと他のワクチンとの同時接種における留意点、などが明記されている。

② 伊藤らは、厚生労働省によるHPV ワクチン接種勧奨の2022年4月からの再開を受け、20歳～24歳の女性1000人を対象としたWeb 調査を実施中で

ある（2022年2月～3月、横断調査）。20歳～24歳の女性は、積極的勧奨が控えられていた時期であり、キャッチアップ接種の対象となりうる年齢層である。そこで、これらの年齢層の女性におけるHPVワクチンの接種意向、および接種意向に関連する要因を明らかにすることを目的としている。結果指標は、HPVワクチンの接種歴および未接種者における接種意向とする。また、接種および接種意向に関連する要因として、年齢、学歴、職業、所得、性交頻度、子宮頸がんに関する知識、HPVワクチン・子宮頸がんに関する情報源、近親者の子宮頸がん既往歴、子宮頸がん検診受診状況、医師・看護師の勧奨、費用負担、HPVワクチンの安全性・有効性に関する考え（信頼感・忌避感）、ヘルスリテラシー、積極的接種勧奨再開の影響などを検討する予定である。

加えて、11歳～24歳のこどもを持つ30歳～49歳の母親2000人を対象としたWeb調査も実施している（2022年2月～3月、横断調査）。これらの年齢層のこどもがHPVワクチン接種を受けるかどうかは、母親の意向が大きく影響することが考えられるため、母親がこどもにHPVワクチン接種を勧奨するかどうか、およびその接種勧奨に関連する要因を明らかにする。こどもへの接種勧奨に関連する要因として、こどもの年齢・性別、母親の年齢、学歴、職業、所得、性交頻度、子宮頸がんに関する知識、HPVワクチン・子宮頸がんに関する情報源、母親および近親者の子宮頸がん既往歴、母親の子宮頸がん検診受診状況、医師・看護師の勧奨、HPVワクチンの安全性・有効性に関する考え（信頼感・忌避感）、ヘルスリテラシー、積極的接種勧奨再開の影響などを検討する。