

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)
分担研究報告書

新型コロナワクチン等の有効性及び安全性の評価体制の構築に向けた研究

研究分担者 森本 浩之輔 長崎大学熱帯医学研究所 特定教授

研究要旨：日本の病院・医院と共同で、令和4年に流行したオミクロン株に対する新型コロナワクチンの発症予防・入院予防・重症化予防の有効性を明らかにした。あわせて、医療費や生産性損失など疾病費用の観点からの新型コロナワクチンの有用性の検討を行った。

A. 研究目的

新型コロナワクチンの臨床的有効性に関するデータは、ワクチン政策の決定において不可欠であるが日本においては十分と言えない状況にあった。この研究の目的は、諸外国とは人種や習慣のみならず、感染状況や感染対策が異なる日本においてより正確な新型コロナワクチンの発症予防、入院予防、重症化予防における効果、社会における有用性を評価することである。

B. 研究方法

1 新型コロナワクチンの実臨床における有効性

国内21ヶ所の病院、医院と共同研究チームを構成し、これらの医療機関において①新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の症状を有して受診した患者、②COVID-19により入院した患者、③COVID-19の症状を有しCOVID-19以外の疾患で入院した患者を登録し、その医療記録を用いた。研究対象者の年齢(対象年齢は16歳以上)、性別、基礎疾患、喫煙歴、新型コロナウイルス感染者との接触歴に加え、ワクチン接種歴、入院患者については重症度や治療内容を調査した。ワクチン

は、ファイザー社製(BNT162b2)またはモデルナ社製(mRNA-1273)を調査対象とした。これらの情報を用いて、検査陰性デザインの症例対照研究により、新型コロナワクチンの効果を推定した。調査対象期間は、令和4年1月1日以降のオミクロン株流行時期とした。

2 COVID-19の医療費とワクチンの有用性

DeSCヘルスケア株式会社の商用レセプトデータベースを用いて、COVID-19患者の医療費推計と重症化率推計、およびワクチンの有効性のデータを元にワクチンによる潜在的疾病負担削減額の推計を行った。同データベースは組合健保(約70万人)・国保(約445万人)・後期高齢者(318万人)の横断的なデータベースであり、高齢者も含めた分析が可能である。令和2年2月以降に「新型コロナウイルス感染症」もしくは「COVID-19」関連の病名がついた患者を対象として、入院・外来別、さらに重症度別の医療費を算出した。重症度の定義は、COVID治療ガイドラインに従い、「人工呼吸器・気管挿管」「ECMO(体外式膜型人工肺)の使用」「ICU(集中治療室)の使用」「3つのうちのいずれかが含まれるもの

の」とした。令和4年5月までのレセプトを用いて、約80,500人の患者データを解析対象とした。

3 倫理面への配慮

新型コロナワクチンの実臨床における有効性を調査する研究においては、診療によって得られた情報を利用するものであり、倫理審査委員会の承認のもと対象者に対して情報公開をして研究参加を拒否する機会を保障し、同意取得に代えた(オプトアウト)。対象者は新型コロナウイルスや他の感染症に罹患している可能性が高いため、直接の説明、同意取得はリスクを伴うこともオプトアウトを選択した理由である。

C. 研究結果

1 新型コロナワクチンの実臨床における有効性

1.1 発症予防における一価ワクチンの有効性

1.11 令和4年1月1日から6月30日
(BA.1/BA.2 流行時期)

7931人(うち3055人が陽性)が登録され、16歳～64歳においてファイザー社製またはモデルナ社製いずれかの新型コロナワクチンの2回接種完了(最終接種後14日以上経過(以下同じ))後90日以内の発症予防の有効性を35.6%(95%信頼区間:19.0～48.8%)、3回接種完了の有効性を68.7%(95%信頼区間:60.6～75.1%)と推定した。65歳以上では、ファイザー社製またはモデルナ社製いずれかの新型コロナワクチンの2回接種完了による発症予防の有効性を

31.2%(95%信頼区間:-44.0～67.1%)、3回接種完了の有効性を76.5%(95%信頼区間:46.7～89.7%)と推定した。

1.12 令和4年7月1日から10月31日
(BA.5 流行時期)

16歳以上の6,919名(うち検査陽性者3,914名)が解析対象となった。16歳～64歳において、ファイザー社製またはモデルナ社製いずれかの新型コロナワクチンの2回接種完了後181日以上経過の発症予防の有効性は20.5%(95%信頼区間:1.2～36.1%)、3回接種完了の有効性は完了後90日以内では50.9%(95%信頼区間:37.5～61.5%)、4回目接種完了の有効性は47.8%(95%信頼区間:21.6～65.3%)と推定された。65歳以上において、ファイザー社製またはモデルナ社製いずれかの新型コロナワクチンの2回接種完了の有効性は38.1%(95%信頼区間:-43.6～73.3%)、3回接種完了では41.2%(95%信頼区間:-10.5～68.7%)、4回接種完了では67.0%(95%信頼区間:33.9～83.5%)であった。

1.2 入院予防・重症化予防における一価ワクチンの有効性

入院予防の有効性の評価では、令和4年7月1日～9月30日の間(BA.5 流行時期)に入院した16歳以上の727名(うち検査陽性者299名)が解析対象となった。年齢中央値は80歳であり、71.4%に基礎疾患があった。ファイザー社製またはモデルナ社製いずれかの新型コロナワクチンの2回接

種完了の入院予防の有効性は 58.2% (95%信頼区間：2.7～82.0%)、3 回接種完了の有効性は 72.8% (95%信頼区間：46.6～86.2%)、4 回目接種完了の有効性は 84.8% (95%信頼区間：66.4～93.1%)と推定された。

重症化予防の有効性の評価では、令和 4 年 1 月 1 日から 9 月 30 日までに入院した 16 歳以上の 789 名の COVID-19 患者（うち重症者 98 名）が解析対象となった。年齢中央値は 79 歳であり、67.4% に基礎疾患があった。ファイザー社製またはモデルナ社製いずれかの新型コロナワクチンの 2 回接種完了の重症化予防の有効性は 16.3% (95% 信頼区間：-70.0～58.8%)、3 回接種完了の有効性は 56.9% (95% 信頼区間：8.7～79.6%)、4 回目接種完了の有効性は 78.2% (95% 信頼区間：18.2～94.2%) と推定された。

2 新型コロナウイルス変異株検査体制の構築

今後起きうる多種の新型コロナウイルスの変異株の同時流行に備え、変異株の種類を独自に調査する体制を整えた。自施設での検体保管、RNA 抽出処理、外注でウイルスゲノムシークエンスを発注するシステムを構築し、初回の検体処理を行った。1 回目の検体は令和 4 年上半期の高知市のものであり、解析できた全ての検体から当時高知市で流行していた BA.1 が検出された。

3 新型コロナウイルス感染症による医療

費とワクチンの有用性

ワクチンの価値を求めるには、臨床的予防効果に加えて、医療経済的評価も重要である。DeSC ヘルスケアのレセプトデータを用いた分析では、年齢階級と蔓延期で、入院率ならびに医療費は大きく変動していた。0-19 歳においては、非入院医療費は 3.1-3.6 万円で、入院医療費は 43.4-45.7 万円、入院率は武漢期 14.3%・デルタ期 7.9%・オミクロン期 0.8% であった。一方で 60-79 歳では、非入院医療費は 4.9-6.0 万円で、入院医療費は 76.1-106.8 万円、入院率は武漢期 57.2%・デルタ期 47.5%・オミクロン期 10.0% であった。年齢や Charlson Cormobidity Index は、どの蔓延期においても期重症化の有無・入院の有無・費用増加に有意に関連する因子であった。

また 20-59 歳の医療費と入院率をもとに、令和 4 年 5 月までのワクチン接種による潜在的な疾病負担削減額を求めるに、医療費で約 4,000 億円（入院 2,300 億円・非入院 1,700 億円）、生産性損失で約 2 兆 6,700 億円（本人 9,800 億円、濃厚接触者 1 兆 6,900 億円）で、合計で約 3 兆 700 億円となった。

今後、より若年層を多く含むデータベースを併用した解析や、Long COVID の解析を含めたデータの構築を目指している。

D. 考察

新興感染症である新型コロナウイルスのパンデミックに対しては、ワクチンの開発が急速に進んだ。令和 3 年以降、国内でも急激な感染拡大に対して、海外の臨床試験のデータをもとにワクチンの導入が決まり、接種が進んだ。しかし、人種や生活習慣、感染状況などが海外とは異なるため、日本におけるワクチンの有効性評価がワ

クチン政策を決定する上で不可欠である。変異株が出現し、ワクチン接種からの時間経過、複数回のワクチン接種などにより、ワクチンの有効性は常に変化したため、本研究課題のような継続的なサーベイランスが重要である。令和4年度の研究においては、新規変異株であるオミクロン株（期間中 BA.1/BA.2 から BA.5 へと移行した）が大規模に流行する中、2回目の接種からの時間が経過し、第1回追加接種（3回目接種）、第2回追加接種（4回目接種）が行われ、さらには2価ワクチンの接種が開始されるという、慎重かつ丁寧なワクチン効果の評価が必要な時期となった。

オミクロン株に対しては、それ以前の株と比較してワクチンの効果が減弱することが指摘されていたが、追加接種により一定の発症予防効果が期待できることを明らかにした。

入院予防や重症化予防の有効性については、海外を含めてデータは限定的である。本課題では、オミクロン株流行下においても追加接種によって 70% 以上の入院予防の有効性、重症化の予防においては 2 回の追加接種で 78.2% と高い有効性があることを示した。今回のデータにおいては、2 回接種完了の効果は限定的だが、これは接種からの時間経過が長い症例が多く含まれていることが一因と考えられる。

医療費や生産性の損失を調査することは、ワクチンの有用性を知るために重要である。今回はワクチンによる疾病負担削減額を、生産性損失を含めて約 3 兆 700 億円と試算した。今後これらのデータを総合的に費用対効果の研究に活用していく。

E. 結論

新型コロナワクチンは、オミクロン株の流行下では発症予防の点ではデルタ株と比較して効果の減弱が見られたが、入院予防、重症化予防は保たれていた。ワクチンの臨床効果と医療費データを組み合わせて、疾病費用の観点からのワクチンの有用性を明らかにした。

F. 健康危機情報

本研究は観察研究であり、健康危機に関する案件は発生しない。

G. 研究発表

1. 学会発表

○（一般演題）日本における新型コロナワクチンの発症予防における有効性に関する研究～VERSUS study～ 前田遙、森本浩之輔 他：第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 70 回日本化学会西日本支部総会、令和 4 年 11 月 5 日

○（教育講演）COVID-19 の臨床疫学 森本浩之輔：第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 70 回日本化学会西日本支部総会、令和 4 年 11 月 5 日

○（シンポジウム）新型コロナワクチンの有効性に関する研究～国内多施設共同症例対象研究～VERSUS study 前田遙、森本浩之輔：第 26 回日本ワクチン学会学術集会

2. 論文発表

Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infections during the SARS-CoV-2 Omicron

BA.1 and BA.2 epidemic in Japan: vaccine effectiveness real-time surveillance for SARS-CoV-2 (VERSUS).

Maeda H, Saito N, Igarashi A, Ishida M, Terada M, Ito T, Ikeda H, Kamura H, Motohashi I, Kimura Y, Komino M, Arai H, Kuwamitsu O, Akuzawa N, Sando E,

Morikawa T, Imura H, Inoue H, Hayakawa T, Teshigahara O, Ohara Y, Suzuki M, Morimoto K. *Expert Rev Vaccines*. 2023;22(1):288-298. doi: 10.1080/14760584.2023.2188950.