

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
総括研究報告書

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

研究代表者 鈴木 基 国立感染症研究所
研究協力者 神谷 元 国立感染症研究所
研究協力者 有馬 雄三 国立感染症研究所
研究協力者 新井 智 国立感染症研究所
研究協力者 新城 雄士 国立感染症研究所

研究要旨

本研究班では①新型コロナワクチンの有効性の経時的評価に係る検討、②予防接種の安全性及び有効性を評価する仕組みの構築に向けた政策研究を行った。新型コロナワクチンの有効性を評価することを目的として、多施設共同研究を実施し、デルタ株、オミクロン株流行時期における新型コロナワクチンの発症予防効果、重症予防効果を明らかにした。これらの結果は、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード、予防接種ワクチン分科会の資料として提出され、わが国の新型コロナワクチン戦略に関する議論に活用された。今後、予防接種法の改正に伴い、予防接種データベースを活用した安全性と有効性の評価体制の整備が計画されているが、並行して多施設共同研究のプラットフォームを整備・維持することも重要であると考えられる。

A.研究目的

2020年初頭に始まった新型コロナウイルス感染症の世界規模流行を受けて、急ピッチで新規開発された新型コロナワクチンは2020年末以降、英国を皮切りに世界各国で承認、導入され、日本では2021年2月より初回接種（1回目・2回目接種）が開始となった。本研究班は大きく2つの課題から構成される。

①新型コロナワクチンの有効性の経時的評価に係る検討

2022年1月時点で使用可能な新型コロナワクチンは複数あり、海外の臨床試験及び観察研究の結果から、いずれも2回接種により十分な発症抑制、重症化抑制効果があるものの、半年程度で効果が減弱することから、追加接種が必要であることが確認された。また2021年末から急速

に拡大した新規変異株オミクロン株に対しては効果が減弱していることが確認された。このように新型コロナワクチンの有効性（感染予防効果、発症予防効果、重症化予防効果等）は接種回数、時間経過および新規変異株の流行により変化することから、これを経時的にモニタリングすることが、有効な予防接種戦略を立てるうえで不可欠である。一方で国内にこのようなシステムは確立されていないことから、本研究では、喫緊の課題として、新型コロナワクチンの有効性について体系的、継続的に評価できる研究体制を整備する。

②予防接種の安全性及び有効性を評価する仕組みの構築に向けた政策研究

新型コロナウイルスの流行を機に、より長期的に予防接種の安全性及び有効性を迅速に調査分析する仕組みの構築の必要性が浮き彫りとなっ

た。諸外国においては、既に各種のデータベースが整備されており、特に米国では、米国疾病予防管理センター（CDC）が VSD（Vaccine Safety Datalink）を構築し予防接種のモニタリングシステムの一部として機能を果たしている。本研究では、中長期的な視点に立って、日本版 VSD の整備に向けた現実的な課題を明らかにする。

B.研究方法

①新型コロナワクチンの有効性の評価を目的とする多施設共同研究（FASCINATE 研究）

有症状感染（発症）予防効果

2022年9月20日から11月30日までに首都圏を中心とする16か所の医療機関の発熱外来等を受診した16歳以上の者（一部医療機関では成人）を対象に、検査前に基本属性、新型コロナワクチン接種歴などを含む情報を収集した。研究デザインは検査陰性デザイン（test-negative design）を用いて、各医療機関で新型コロナウイルス感染症の診断目的に実施している核酸検査（PCR）の検査結果が判明した際に検査陽性者を症例群（ケース）、検査陰性者を対照群（コントロール）と分類した。

重症予防効果

国立感染症研究所と日本 ECMOnet が共同で、デルタ流行期～オミクロン流行初期（BA.1/BA.2 流行期）における呼吸不全を伴う COVID-19 肺炎発症（中等症Ⅱ以上相当）および人工呼吸器を要する COVID-19 肺炎発症（重症相当）に対する予防効果を、症例対照研究を実施して検討した。日本 ECMO9 都府県の21医療機関において、2021年8月1日から2022年6月30日までに複数医療機関に急性呼吸不全で入院した者を対象として臨床疫学データを収集した。

②予防接種の安全性及び有効性を評価する仕組みの構築に向けた政策研究

本研究班で行う多施設共同研究（FASCINATE 研究）の実施を通じた分析、予防接種法に基づ

く副反応疑い報告の分析、及び過去の研究班の調査報告書の収集と分析を行った。

C.研究結果

①新型コロナワクチンの有効性の評価を目的とする多施設共同研究（FASCINATE 研究）

有症状感染（発症）予防効果

解析対象は4040例で、うち2089例が検査陽性群であった。調整オッズ比を元にワクチン有効率を算出したところ、BA.1かBA.4-5を問わないオミクロン対応2価ワクチン接種後14日以降で71%（95%CI 52-83）、オミクロン対応2価ワクチン（BA.1）接種後14日以降で73%（95%CI 49-85）、オミクロン対応2価ワクチン（BA.4-5）接種後14日以降で69%（95%CI 32-86）であった。調整オッズ比を元に2回以上の1価ワクチンと比較したオミクロン対応2価ワクチンの相対的な有効率について解析した結果、1価ワクチン接種から3-6ヶ月と比較した有効率は30%（95%CI -13-57）であった。1価ワクチン接種から6ヶ月以降の者と比較した有効率は、オミクロン対応ワクチン接種後14日以降で44%（95%CI 11-65）であった。

重症化予防効果

解析対象は1987例で、うち1511例が検査陽性群であった。調整オッズ比を元にワクチン有効率を算出したところ、デルタ流行期において、呼吸不全を伴う COVID-19 肺炎に対する2回接種後14日-6ヶ月の有効性は96.0%（95%CI 90.1-98.4%）、人工呼吸器を要する COVID-19 肺炎に対する2回接種後14日-6ヶ月の有効性は99.9%（95%CI 98.5-100.0%）であった。また、オミクロン流行初期においては、呼吸不全を伴う COVID-19 肺炎に対する2回接種後6ヶ月以降の有効性は42.2%（95%CI -19.3-72.0%）、3回接種後14日-6ヶ月の有効性は85.6%（95%CI 68.1-93.5%）であり、人工呼吸器を要する COVID-19 肺炎に対する2回接種後6ヶ月以降の有効性は91.6%（95%CI 37.3-

98.9%)、3回接種後14日-6ヶ月の有効性は99.6% (95%CI 93.1-100.0%)であった。

②予防接種の安全性及び有効性を評価する仕組みの構築に向けた政策研究

共同研究者との議論を通して、新規ワクチン導入後の有効性評価に際しては、事前の多施設共同研究のネットワークの構築及び継続的運用が重要であることが明らかとなった。また複数の異なるアウトカムの測定方法、対象者の背景情報の体系的収集、予防接種歴の検証が課題として挙げられた。

(倫理面への配慮)

本調査は国立感染症研究所および協力医療機関において、ヒトを対象とする医学研究倫理審査で承認され、実施された(国立感染症研究所における審査の受付番号1454、1527)。

D.考察

①新型コロナワクチンの有効性の評価を目的とする多施設共同研究(FASCINATE研究)

有症状感染(発症)予防効果

本報告ではBA.5流行期におけるオミクロン対応2価ワクチンの有効性を検討し、発症予防効果は高程度であることがわかった。オミクロン対応2価ワクチン(BA.1)とオミクロン対応2価ワクチン(BA.4-5)とで有効率に大きな差は認めなかった。相対的な有効率としても、1価ワクチン接種から6ヶ月以降の者においては中程度であり、特に半年以上経過した者におけるワクチンの有効性が示唆された。また、この研究では、相対有効率は、前回1価ワクチン接種から2-3ヶ月経過した者と比較して、18-49歳で30%(95%CI 22-37)、50-64歳で31%(95%CI 24-38)、65歳以上で28%(95%CI 19-35)である一方、前回1価ワクチン接種から8ヶ月以上経過した者と比較すると、18-49歳で56%(95%CI 53-58)、50-64歳で48%(95%CI 45-51)、65歳

以上で43%(95%CI 39-46)であった。今回の調査結果では、オミクロン対応2価ワクチンと未接種を比較した絶対有効率が米国のデータより高い値であったが、これは既感染者の割合や感染対策(マスク着用等)、リスク行動の違い等が影響している可能性がある(特に本報告では交絡因子となりうる複数の因子で調整している)。相対有効率については、米国と類似の結果であった。本報告におけるオミクロン対応2価ワクチンの絶対有効率は、1価ワクチン(従来株ワクチン)の従来株やアルファ株、デルタ株に対する有効性よりも低い値であったが、これはサンプルサイズの制限や残存するバイアス・交絡の可能性の他、従来株に対する免疫の刷り込み(immune imprinting)の影響もあるかもしれない。

重症化予防効果

デルタ流行期～オミクロン流行初期(BA.1/BA.2流行期)における呼吸不全を伴うCOVID-19肺炎および人工呼吸器を要するCOVID-19肺炎に対する予防効果を検討した。デルタ流行期においては、呼吸不全を伴うCOVID-19肺炎および人工呼吸器を要するCOVID-19肺炎に対して、ともに非常に高い有効性(点推定値:それぞれ96%、>99%)を示した。オミクロン流行初期においては、2回接種後6ヶ月以降で、呼吸不全を伴うCOVID-19肺炎に対しては低下したが(点推定値:42%)、人工呼吸器を要するCOVID-19肺炎に対しては高い有効性(点推定値:92%)であった(ともに信頼区間が広く解釈に注意が必要である)。また、ブースター(3回目)接種により、呼吸不全を伴うCOVID-19肺炎および人工呼吸器を要するCOVID-19肺炎に対して、ともに有効性が高まった(点推定値:それぞれ86%、>99%)。

②予防接種の安全性及び有効性を評価する仕組みの構築に向けた政策研究

改正予防接種法に基づく予防接種データベース

の構築と活用が計画されている。新規導入ワクチンの有効性評価に際しては、これを活用しつつ多施設共同研究を実施することが重要であると考えられた。

E. 結論

多施設共同研究を実施することで、デルタ株、オミクロン株流行時期における新型コロナワクチンの発症予防効果、重症予防効果が明らかとなった。これらの結果は厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード、予防接種ワクチン分科会の資料として提出され、わが国の新型コロナワクチン戦略に関する議論に活用された。今後、予防接種法の改正に伴い、予防接種データベースを活用した安全性と有効性の評価体制の整備が計画されているが、並行して多施設共同研究のプラットフォームを整備・維持することも重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arashiro T, Arima Y, Kuramochi J, Muraoka H, Sato A, Chubachi K, Yanai A, Arioka H, Uehara Y, Ihara G, Kato Y, Yanagisawa N, Ueda A, Kato H, Oka H, Nishida Y, Nidaira Y, Asami T, Jinta T, Nakamura A, Oba K, Taniyama D, Yamamoto K, Tanaka K, Ueshima K, Fuwa T, Stucky A, Suzuki T, Smith C, Hibberd M, Ariyoshi K, Suzuki M. Effectiveness of BA.1- and BA.4/BA.5-Containing Bivalent COVID-19 mRNA Vaccines Against Symptomatic SARS-CoV-2 Infection During the BA.5-Dominant Period in Japan. Open Forum

Infect Dis. 2023 May 3;10(6):ofad240.

2. Arashiro T, Arima Y, Kuramochi J, Muraoka H, Sato A, Chubachi K, Oba K, Yanai A, Arioka H, Uehara Y, Ihara G, Kato Y, Yanagisawa N, Nagura Y, Yanai H, Ueda A, Numata A, Kato H, Oka H, Nishida Y, Ooki T, Nidaira Y, Stucky A, Suzuki T, Smith C, Hibberd M, Ariyoshi K, Suzuki M. Letter to the editor: Importance of considering high-risk behaviours in COVID-19 vaccine effectiveness estimates with observational studies. Euro Surveill. 2023 Jan;28(4):2300034.

2. 学会発表

1. Arashiro T., et al. COVID-19 vaccine effectiveness against symptomatic SARS-CoV-2 infection during Delta-dominant and Omicron-dominant periods in Japan (FASCINATE study): implications for studies of influenza and other respiratory viruses. OPTIONS XI for The Control of Influenza at the ICC Belfast - Northern Ireland - UK, 26-29 September 2022.

3. 報告書

1. 新型コロナワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告（第四報）：オミクロン株（BA.1/BA.2 および BA.5）流行期における有効性
(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/11405-covid19-999.html>)
2. 新型コロナワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告（第五報）：オミクロン対応 2 価ワクチンの有効性
(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019->

ncov/2484-idsc/11688-covid19-9999.html)

3. 新型コロナワクチンの重症化予防効果を検討した症例対照研究の暫定報告： デルタ流行期～オミクロン流行初期における有効性
(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/12019-covid19-9999-2.html>)

H.知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
4. 実用新案登録
なし
5. その他
なし