

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

1) 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン分科会

① 臓器移植患者 (7施設、614人、平均53歳、) における SARS-CoV-2 ワクチン2回接種後の抗 S 抗体の推移をみると、GMT は [接種前 (S0)0.40⇒2回目接種前 (S!)0.54⇒2回目接種1か月後 (S2-1m)2.91⇒2回目接種3か月後 (S2-3m)11.71⇒2回目接種6か月後 (S2-6m)12.73 U/mL]。抗体陽性率 (≥ 0.8 U/mL) は [(S2-1m)43%⇒(S2-3m)68%⇒(S2-6m)70%]。GMT・陽性率低値の関連因子は、高齢、移植～接種期間が短い、Cre 上昇、腎機能障害、免疫抑制剤使用 (MMF・ステロイド)、BNT162b2 (P社) ワクチン (vs. mRNA-1273 (M社) ワクチン)。(2021年～、前向きコホート研究)

② 健康成人465人 (男140、女314人、20～64歳) を対象に、BNT162b2 ワクチン初回シリーズ (1・2回目) 接種後の体温と抗体価の関連を評価した。接種後抗体価は、高年齢層で有意に低く ($P<0.01$)、性別による有意差は認めない。1回目接種後の最高体温カテゴリーは、R社試薬で測定した S1 の抗体価のみと有意な関連 ($P<0.01$)。2回目接種後の最高体温カテゴリーは、S2-4w および S2-6m の抗体価上昇と有意な関連。(2021年～、前向きコホート研究)

③ 介護老人保健施設9施設の職員117人 (平均47.0歳) と入所者54人 (平均89.0歳)、計171人につき、3回目接種半年後までの抗体推移を解析。全体の GMT は : A社試薬による測定で、[(S1)421→(S2-4w)6,024→(S2-6m)625→(S3-4w)17,723→(S3-6m)5,311] ; R社試薬による測定で、[17→663→366→14,076→5,278]。高齢、BMI 低値、ステロイドが GMT 低値と関連。3回目接種をしても特定のグループでは抗体の持続が不良なため、追加接種が必要。(2021年～、前向きコホート研究)

④ 化学療法中の肺がん患者 (55人) と非がん患者 (38人) で BNT162b2 ワクチンの免疫原性と安全性を評価した。肺がん患者における抗 S 抗体の GMT は非がん患者と比べて、1回目接種後 (30 vs. 121 AU/mL; 1.2 vs. 4.0 U/mL)、2回目接種1か月後 (1,632 vs. 3,472 AU/mL; 213 vs. 573 U/mL) であり有意に低い。Seroprotection ($\geq 1,162$ AU/mL、 ≥ 160 U/mL) に対する調整オッズ比は、肺がん患者では非がん患者よりも低く ($p<0.05$)、化学療法の内容別解析では殺細胞薬を投与された肺がん患者で低値を示した ($p<0.05$)。(2021～2022年、前向きコホート研究)

⑤ 炎症性腸疾患 (IBD) 患者における SARS-CoV-2 ワクチンの免疫原性などを調べるため、患者645人 (男341、女304)、対照199人 (男48、女151) を解析。2回目接種4週後の抗 S 抗体の GMT について Relative fold change を求めると、IBD (vs. 対照) では、クローン病0.59、潰瘍性大腸炎0.71 ; ワクチンでは、mRNA-1273 (vs. BNT162b2) 2.51。治療薬 (vs. 投与無し) では、ステロイド0.44、チオプリン製剤0.63、抗 TNF α 抗体製剤0.55、トファシチニブ0.20。Trajectory 解析では、治療に関わらず IBD 自体が抗体応答不良と関連した。(2021年～、前向きコホート研究)

⑥ 病院職員130人(24～84歳)、外来患者47人(≥65歳)、入所・入院患者80人(≥65歳)にBNT162b2ワクチンを接種したところ、接種後全身反応は2回目が最多。入所・入院患者では43人(54%)が2回接種後も抗S抗体陰性(<0.8U/mL)、3回目接種でほとんどが陽転したがGMTは職員に比べ低値であった(9,139 vs. 29,686 U/mL)。(2021～2022年、前向きコーホート研究)

⑦ 病院職員の調査で追跡中の109人を対象に、3回目以降の接種について解析した。2回目と3回目接種の副反応の頻度は同程度であった(発熱:12 vs. 15%、倦怠感:65 vs. 64%)。抗S抗体価(GMT, U/mL)の推移(2回目接種4週後→3回目接種前→同4週後)は[20代1,993→782→22,023; 60代856→237→18,999]であり、総ての年齢層で3回目接種後にはほぼ同レベルまで上昇。抗体価がピークを示す各接種4週後の値を比べると、[1→2回目:26倍、2→3回目:15倍、3→4回目:1.1倍]であり、接種を重ねると抗体価上昇度合いが頭打ちとなった。(2021～2022年、前向きコーホート研究)

⑧ 学校法人の職員2,435人(90%が20～59歳)を対象に、新型コロナワクチン実地使用下における抗S抗体(シスメックス社試薬)の推移などを調査した(3回目接種時は860人対象)。抗S抗体(BAU/mL)の中央値は、[接種前5、2回目接種4週後1,693、2回目接種6か月後246、3回目接種6週後3,616、3回目接種6か月後1,243]、2回目接種4週後以降の各ポイントにおける抗体価比の中央値は、[337、49、16、5.4]。であり、3回目接種により強いブースター効果を認めた。(2021年～、前向きコーホート研究)

⑨ 医療従事者343人と施設入所高齢者47人における、BNT162b2ワクチン接種後の抗S抗体(U/ml)のGMTは:非感染者で、2回目接種4週後1,125⇒6か月後519;既感染者では、1回接種後6,711⇒2回目接種4週後9,218⇒6か月後1,713。上昇倍数は:非感染者で、1回接種後113倍、2回接種4週後25倍;既感染者では各々151倍と1.4倍。高齢者(≥60歳)は若年者(20-39歳)の半分程度の抗体価で推移した。(2021～2022年、前向きコーホート研究)

⑩ BNT162b2ワクチンの1回接種を受けた健康成人85人を1年間追跡し、抗S抗体と中和抗体の推移を調査。この間、参加者は自由意思により2・3回目接種を受けた。抗S抗体の調整GMTは、1回目接種7週後、中和抗体は3週後がピーク。抗S抗体と中和抗体の両方で、2回目接種後の最高値は、1-2回の接種間隔が長くなるほど上昇;3回目接種後の最高値は、2-3回の接種間隔が長くなるほど低下。2回目接種の免疫原性は、1-2回の接種間隔が3週を超えても良好であった。(2021～2022年、前向きコーホート研究)

⑪ 前記⑩の研究(BNT162b2ワクチンの1回接種を受けた健康成人を1年間追跡)で血清中和抗体の推移を評価した。中和抗体陽性者(≥5倍)は、3週後71%、7週後には51%に減少。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週後には96%。更に3回目接種者が増えたことにより、観察終了時には、2回目接種を受けていない者以外は全て10倍以上。初回接種の接種間隔を6か月程度まで延長しても、2回目接種で中和抗体は速やかに上昇した。(2021～2022年、前向きコーホート研究)

⑫ 前記⑩の研究(BNT162b2ワクチンの1回接種を受けた健康成人を1年間追跡)でB細胞応答とT細胞応答の誘導と持続性を評価した。ほぼ全例で1回接種後にRBDタンパクに対するB細胞とT細胞を確認した。また、2回目接種時期で3群(1回目接種後7-12週、12-16週、16-24週)に分けて比較したところ、RBDに対するB細胞とSタンパクに対するT細胞の頻度に顕著な差は認めなかった。2回目接種を12-16週に受けた者のS抗体価は、3-4週に受けた者より高値を示したこ

とから、1-2回の接種間隔をあけるとワクチン効果が上昇することが示唆された。(2021～2022年、前向きコホート研究)

⑬ 健康成人26人分のリンパ球サブセット解析では、接種後の細胞数がダイナミックに変動し個人差が大きい。交差反応の検証では、オリジナル株、デルタ株、オミクロン株ペプチドに同様の応答が観察され、免疫逃避は液性免疫で強く、細胞性免疫では限定的である。2回目接種1か月後と3回目接種1か月後の比較では、全体的には有意差を認めないが、2回目接種後のピーク値が低い3人では大幅に応答が増加し、追加接種が細胞性免疫の観点からも重要であることが示唆された。(2021-2022年、前向きコホート研究)

⑭ ALDH2 rs671と新型コロナワクチンによる抗体産生の関連を検討するため、3コホート(医療従事者、大学教職員、学生)に属する88人(30.5±12.5歳、女51%)を対象に、抗SARS-CoV-2 spike protein S1サブユニット(S1)IgGとIgMについて、接種前と接種後4か月までに繰り返し測定を行った。繰り返し測定および異なるコホートによるランダム効果を考慮した混合モデルによる解析の結果、対数変換された抗S1-IgGとrs671変異アレル数に逆相関が推定された(偏回帰係数=-0.15、p=0.002)。IgMでは関連を認めなかった。(2021-2022年、前向きコホート研究)

⑮ 前記⑭の対象で、接種前の血清セレンウムと1,25-(OH)2ビタミンD濃度がSARS-CoV-2ワクチンの免疫原性に及ぼす影響を解析した。セレンウムと抗体産生には関連を認めないが、1,25-(OH)2ビタミンDの低値群(33.7-52.4 pg/mL)で最も高い抗S抗体の産生が推定されたことより、ビタミンD濃度が高めであると抗体産生が抑制される可能性が示唆された。(2021～2022年、前向きコホート研究)

⑯ 新型コロナワクチンに関する症例対照研究を実施。症例は、COVID-19で入院・入所、またはPCR検査陽性の者；対照は、症例の濃厚接触者でPCR検査陰性の者。登録症例は398人(男208、女190、平均41.7歳)。ブレイクスルー感染の各症状に対する2回接種(vs.未接種)の調整ORは：疲労感、目や口の渇きに対し0.2程度；発熱、不眠、息切れに対し0.3程度；異常な筋肉痛、味覚・嗅覚障害に対し0.4程度、と有意に低下。ブレイクスルー感染による症状が4～6症状、7～8症状、≥9症状、に対する2回接種の調整ORは、0.13、0.11、0.04。(2021年6～9月、症例対照研究)

⑰ 小児(5～11歳)における、新型コロナワクチンのオミクロン株に対する有効性を、TND(test-negative design)症例対照研究により検討。PCR検査陽性を症例(262人)、陰性を対照(259人)とした解析で、2回接種の有効率は、期間全体で50%。2回接種後3か月以内の有効率は72%であったが、3か月以降は低下。BA.2系統流行期とBA.5系統流行期では有効率に有意差はなかった。(2022年3～6月[BA.2系統流行期]、および7～11月[BA.5系統流行期]、TND症例対照研究)

⑱ SARS-CoV-2ワクチン2回目接種後5か月以上経過し、且つ、感染歴がない健康成人197人(男25、女172、中央値43歳)を対象に、3回目接種のワクチン有効性を調べた。3回目接種を受けた者184人と、接種を受けなかった者13人について、6か月間の感染状況(PCR/抗原検査陽性、または抗N抗体陽転)を比較したところ、リスク比は0.29(25/184 vs. 6/13)、3回目接種後6か月間の有効率は約71%。(2022年、前向きコホート研究)

⑲ 健康成人(医療従事者など228人、男47、女181、平均44.8歳)において、P社製またはM社製のmRNAワクチンを1回目、2回目、3回目接種した後、48時間以内にいずれかの局所反応を示した者は、各々90%、96%、96%、いずれかの全身反応を示した者は56%、88%、86%。1回目接種

よりも2、3回目接種では高頻度に認め、2回目接種と3回目接種では同程度の頻度であった。(2021年～、前向きコーホート研究)

㊸ 新型コロナワクチンブースター接種の意向に関するWeb調査では、有効回答者6,172人(女53%、平均50.4歳)のうち、接種意向がAcceptance(受容)78%、Hesitancy(躊躇)7%、Not sure(どちらでもない)15%。予防接種レディネス尺度(7C)の得点は、Acceptanceが、HesitancyやNot sureに比べて高い($P<0.001$)。Acceptanceとの関連はSocial norm(調整オッズ比4.0)が最も強く；Constraints(障壁)(2.3)、Complacency(無頓着)(2.2)とも関連したが；Compliance(社会規範の支持)(1.2)、Conspiracy(陰謀論的思考)(1.4)との関連は弱かった。(2021年、横断調査)

㊹ 子どもへのワクチン接種に対する親の意向を評価する目的で、予防接種レディネス尺度(7C)を使用できるかを検討するため、Web調査を実施した。対象は5～11歳の子どもの持つ成人1,129人(女57%、平均38.9歳)である。「小児に対する新型コロナウイルスワクチンが承認されたらぜひ接種させたいか」という質問に対し、「そう思う」「かなりそう思う」との回答を「受容」と定義した。「受容」は7C尺度の要素のうち、無頓着、障壁、集団責任、信頼、と強い関連を示した(調整オッズ比は各々、4.34、3.13、2.69、2.27)。(2021年、横断調査)

㊺ 新型コロナワクチン接種の予測因子などを調べるため、成人(20～79歳)を対象にワクチンの接種意向、接種回数などに関するWeb調査を行い、2021年1月(ワクチン承認前)、6月、9月、12月の4回調査すべてに参加した3,870人(平均53.2歳)について解析した。1月調査でワクチン接種を躊躇した者(全体の16%)のうち、71%は12月までに2回以上接種を受けた。躊躇した者が2回以上接種を受ける主要な予測因子はSocial norm($OR=2.31$)であった。(2021年、横断調査)

2) 定点モニタリング分科会

当分科会が2013/14～2019/20インフルエンザシーズンに実施した調査(real-time RT-PCR法によるtest-negative design)のデータを詳細解析した。

① 2016/17～2017/18シーズンの調査対象小児1,995人(1～5歳、症例799、対照1,196)のデータを用いて、前シーズンのインフルエンザワクチン接種が現行シーズンのワクチン有効率に及ぼす影響を調べた。基準グループ(現行シーズン接種0回・前シーズン接種なし)と比べたワクチン有効率は：現行シーズン0回・前シーズン接種あり、29%；現行シーズン1回・前シーズン接種なし、53%；現行シーズン1回・前シーズン接種あり、70%；現行シーズン2回・前シーズン接種なし、56%；現行シーズン2回・前シーズン接種あり、61%。前シーズンのワクチン接種により現行シーズンの有効率は減弱しない。

② 2018/19～2019/20シーズンの調査対象小児1,039人(3歳未満、症例245、対照794)のデータを用いて、同居家族のワクチン接種が小児(本人)のインフルエンザ発病に与える影響を調べた。本人の発病リスク(調整OR)は、「本人接種なし(-)・家族接種なし(-)」と比べて：本人(-)・家族(+)、0.72(0.43-1.23)；本人(+)-家族(-)、0.27(0.11-0.67)；本人(+)-家族(+)、0.29(0.18-0.46)。3歳未満児のインフルエンザ発病に対し、同居家族のワクチン接種による予防効果を認めなかった。

③ 2013/14～2017/18シーズンの調査対象小児1,185人(6歳未満、全員症例)のデータを用いて、ワクチン接種がインフルエンザ診断時の鼻汁中ウイルス量(real-time RT-PCR法でRNAコピー数を算出)を低減するか、および、高ウイルス量との関連因子について検討した。コピー数高値に対

するワクチン接種の調整 OR は1.19 (0.86-1.64) であり、接種と鼻汁中ウイルス量に関連を認めない。有意に関連したものは、(1) 受診時の体温が高い、(2) 発熱から受診までの日数が短い、(3) A(H1N1)pdm09あるいはA(H3N2)が陽性 (vs. B/Yamagata)。

④ 2013/14～2017/18シーズンの調査対象小児1,894人(6歳未満、全員症例)のデータを用いて、ワクチン接種と発症から受診までの最高体温の関連を調べた。発熱($\geq 39^{\circ}\text{C}$ vs. $< 39^{\circ}\text{C}$)に対するワクチン接種の調整 OR は、対象者全員、A型陽性者(1,209人)、B型陽性者(685人)で有意差なし。年齢層別解析では、3～5歳(1,219人)で関連を認めないが、3歳未満(675人)では、2回接種の調整 OR は0.63(0.42-0.95)と有意に低下。

3) 百日咳コクーン分科会

① 妊婦における百日せきワクチンの免疫原性と反応原性および児への移行抗体を調べるため、沖縄県の産婦人科医療機関においてDPTワクチン(トリビック)の接種を受ける妊婦60人、接種を受けない妊婦30人を登録する。血中と臍帯血中の百日せき抗体を測定するとともに、副反応調査(接種群のみ)、妊娠転機調査、および児の健康調査を実施する。2022年度にはIRB承認を受け、2023年度より研究に着手する。(2022～2023年、前向きコホート研究)

② 妊婦に対する百日咳含有ワクチンの安全性を検討するため、DPTワクチン接種を実施していた静岡県の産婦人科医療機関で診療情報の提供を受ける。対象は、2020年1月～2022年12月に妊娠28～31週の妊婦健診を受診した妊婦約900人。診療記録から、ワクチン接種状況、出産状況、出生児の状況、1か月健診などの情報を収集し、接種者と非接種者間で比較する。(2020～2023年、コホート研究)

【プロジェクト研究】

4) インフルエンザ分科会

① 2006/07シーズンから土浦市の4小学校の児童を対象に、インフルエンザの流行疫学調査およびワクチン有効性研究を行っている。2021/22シーズンには1,814人を対象に調査したが、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。(2021/22シーズン、前向きコホート研究)

② 川口市における2017年10月1日現在の65歳以上の国保加入者および後期受給者110,628人(男48,323、女62,305、平均76.7歳)について、予防接種情報とレセプトデータ等を連結し解析した。累積接種率は2018年第1週に39%に達し、その後概ね横ばいとなった。ハザードモデルにより推定したワクチン有効率は5%(-3% to 13%)であった。受診行動、アウトカムの誤分類、残余交絡などの影響を克服することが課題である。(2017/18シーズン、後ろ向きコホート研究)

③ 2021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(174)のうち、アデノウイルスが1検体、エンテロウイルス/ライノウイルス共通領域が11検体から検出され、VP4/2領域のシーケンスによる型別を実施した結果、10検体はライノウイルス、1検体はエンテロウイルスと同定された。1検体はアデノウイルスとA群ライノウイルスの重複感染であった。パラインフルエンザウイルス3型が1検体検出された。インフルエンザウイルス、RSウイルス、コロナウイルスOC43は全ての検体で陰性であった。(2021/22シーズン、ウイルス学的解析)

④ 関節リウマチ患者(240人)のインフルエンザ抗体保有状況について、COVID-19流行下の

2021/22シーズンにおける接種前 HI 価（214人）と、流行前の2015/16シーズンにおける接種前 HI 価（150人）を比較した。接種前抗体保有割合（ $\geq 1:40$ ）は、H1N1では2015/16シーズン45%、2021/22シーズン9.8%と有意に低下した。一方、H3N2、BY、BVでは有意差を認めなかった、2020年1月以降、COVID19による行動制限のため市中感染による免疫誘導が低下した可能性のあるものの、H3N2で低下を認めない理由は説明できない。（2021/22シーズン、横断研究）

5) 百日咳分科会

① 現行DTaPワクチンの有効性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。症例は百日咳と確定診断された20歳未満の者、対照は病院対照、友人対照、検査陰性対照である。2022年12月時点の収集数は症例137、対照252。百日咳発症に対する調整ORは、9歳以上8.07、女児3.98。ワクチン4回接種の調整ORは、生後3か月～6歳未満で0.01、6歳以上で0.67。4回接種者に限定した解析では、百日咳発症に対する調整ORは、7.8歳以上で10.4に上昇、接種後6年以上経過すると12.6に上昇。追加接種が必要と考えられる。（2017年～、症例対照研究）

② 思春期児童へのDTaP追加接種案（現在11-12歳児で行われているDTをDTaPに変更する）について経済評価を行うため、未接種乳児への間接効果も考慮して、DT接種とDTaP接種の2つの戦略を比較した。分析に用いた百日咳症例数は、(a)2019年1年間分と(b)2020-2021年平均の2種類である。公的医療費支払者の立場におけるICERは、症例数(a)の場合4,254,793円/QALY、(b)の場合62,545,074円/QALY。一元感度分析からは、百日咳症状に関する効用値がICERに最も大きな影響を与える。症例数(a)におけるICERは閾値500万円/QALYを下回り、思春期児童へのDTaP追加接種は費用対効果に優れるが、(b)においては費用対効果に優れない。

6) 新規ワクチン分科会

① 流行予測調査事業で収集された血清検体のうち、おたふくかぜワクチンの2回接種歴がある小児34人（男21、中央値：12歳3か月）のムンプスウイルスに対する血清抗体価を測定した。ワクチン2回目接種から採血まで1～90か月（中央値：23か月）。EIA 価陽性は32人、判定保留1人、陰性1人。ワクチン株である遺伝子型B型ウイルスに対する中和抗体を保有していたのは21人、野外株である遺伝子型G型ウイルスに対する中和抗体を保有していたのは16人。ワクチンで得た免疫は野外株に対しては効果が減弱する可能性が考えられた。（2017～2021年度に収集された血清検体のウイルス学的解析）

② 最近承認された15価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV15）と臨床試験中の20価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV20）について、高齢者に対する接種プログラムの経済評価を行うため、マルコフ・モデルを用いて増分費用効果比を求めた。現行のPPSV23接種プログラムと比較した結果、PCV15接種プログラムでは減少した治療費が接種に要する費用を下回ったため、全体としては費用の増加（増分費用）となり、1 QALY獲得あたりの追加費用（ICER）は35,020円となった。一方、PCV20接種プログラムでは減少した治療費が接種に要する費用を上回ったため、全体として費用節約（cost-saving）となった。但し、本報告は、COVID-19パンデミック下を前提にした分析結果である。

7) 情報発信・広報啓発分科会

① HPVワクチン接種勧奨の再開（2022年4月）を受け、キャッチアップ接種の対象となる20～24歳の女性1,013人を対象にWeb調査を実施。積極的勧奨差し控えの時期に接種した者500人（49%）、今後接種したい者262人（26%）、決めかねている者209人（21%）、接種したくない者42人（4%）。「過去にHPVワクチンの情報を得てきた者」のうち、「今後接種したい者」はHPVワクチンが安全であると考えている者が多く、「接種したくない・決めかねている者」は安全性に疑問を有している。

「過去に HPV ワクチンの情報を得てこなかった者」では、安全性などに関する考え方と接種意向に関連を認めない。(2022年2～3月、横断調査)

② こどもの HPV ワクチン接種に対する母親の意向およびその関連要因を調べるため、11～24歳のこどもを持つ30～49歳の母親2,060人を対象に Web 調査を実施。こどもに接種を勧める者は：11～16歳女子の母親で26%、17～24歳女子の母親で37%；11～16歳男子の母親で3%、17～24歳男子の母親で2%。こどもへの接種を勧める母親の特性は、大学・大学院卒、定期的に子宮頸がん検診を受診、過去に HPV ワクチンの情報を得てきた者。(2022年2～3月、横断調査)

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の発生が報告されたため、2013年から積極的勧奨の差し控えが続き、9年を経た2022年4月から個別の勧奨が順次行われることとなった。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。

予防接種の健全な普及を図るには、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、公衆衛生などの専門家、及び第一線の臨床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、異なる集団、異なる研究デザインにより評価する；②インフルエンザワクチンの有効性を、test negative design (TND) により同一地域で継続してモニタリングし、abstract universal statements (要約された普遍の見解) を確立する；③妊婦に百日咳ワクチンを接種して、免疫原性や安全性、および児への移行抗体を調べる臨床研究の実施可能性を検討し、可能であれば着手する；④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；⑤百日咳 (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；⑥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、免疫原性や有効性、安全性、費用対効果などを検討する；⑦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。新型コロナウイルスワクチンに関しては、接種キャンペーンに必要な医療従事者向けの動画、手引き、パンフレットなどを作成し公開する。HPV ワクチンの接種勧奨が2022年4月から再開されることに合わせて、キャッチアップ接種の対象となる女性 (20～24歳) の接種意向、母親が子供に対する接種勧奨の意向などを調べる。

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「③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傾注する必要性から、本研究は2年間保留し3年目から着手した。また、上記②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年度から中断を余儀なくされたため、従来の蓄積データの解析を実施した。

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、接種意向や接種忌避に関する調査、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 P 社製 (BNT162b2) または M 社製 (mRNA-1273) の mRNA ワクチンとなった。

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 年後も追加する。また、3 回目接種 6 か月後までの追跡を行う研究もある。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。更に、抗体応答と遺伝子多型についても研究域を拡げている。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に併せて 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、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、Vaccinee 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、接種意向・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。

2) 定点モニタリング分科会 (分科会長: 福島 若葉)

当研究班が 2013/14~2019/20 シーズンに大阪府と福岡県で実施した「小児におけるインフルエンザ ワクチンの有効性モニタリング調査」(test-negative design、インフルエンザの検査診断は real-time RT-PCR 法による) で取得済みの既存試料・既存情報を用いて、以下の検討を行った。

- ① 前シーズンのインフルエンザ ワクチン接種が現行シーズンのインフルエンザ ワクチン有効性に及ぼす影響を評価した (2016/17~2017/18 シーズン、1~5 歳小児)。
- ② 同居家族のインフルエンザ ワクチン接種が小児のインフルエンザ 発病予防に与える影響を評価した (2018/19~2019/20 シーズン、3 歳未満小児)。
- ③ インフルエンザ ワクチン接種とインフルエンザ 診断時の鼻汁中ウイルス量との関連を評価した (2013/14~2017/18 シーズン、6 歳未満小児)。
- ④ インフルエンザ ワクチンの接種回数と発症から受診までの最高体温の関連を評価した (2013/14~2017/18 シーズン、6 歳未満小児)。

(補足) 2020/21 シーズンと 2021/22 シーズンは、日本でインフルエンザが流行しなかったため、モニタリング調査を実施できなかった。2022/23 シーズンはインフルエンザの流行が認められたため、2023 年 1 月 23 日よりモニタリング調査を再開している。

3) 百日咳コクーン分科会 (分科会長: 吉原 達也)

百日せきは乳幼児が罹患すると極めて重篤化し易い。わが国における 0 歳児の患者報告数は年平均 600 人であり、その半数以上が呼吸管理のため入院を要している。百日せきは極めて感染力が強く、6 か月未満症例の主な感染源は、家族、特に母親である。

近年、乳児の感染を防ぐために、40 か国以上の国で妊婦への接種が実施されている。これは、最大の感染源である母親の感染を防ぐとともに、経胎盤的移行抗体により感染を防御するためである。日本では、「妊婦への百日せき ワクチン接種は乳児の重症化を予防できる最も効果的方法」との評価が行われてきたが、日本には妊婦への百日せき ワクチン接種に関する報告がなく、2022 (令 4) 年 3 月の『第 47 回同審議会 ワクチン評価に関する小委員会』では、妊婦への接種を優先的対応に位置付けることができ

なかった。そこで本分科会では、妊婦に百日咳含有ワクチンを接種した場合の抗体応答と反応原性及び児への移行抗体に関する研究、並びに安全性に関する疫学調査を実施予定である。

医療法人仁清会 かみや母と子のクリニックでは、日常診療として希望者に日本で承認済みの沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「トリビック」(DPT ワクチン)を接種している。そこで、妊娠中に接種した妊婦において接種前と接種4週後、分娩時の血中抗体価及び分娩後の臍帯血中抗体価を測定し、非接種者と比較する前向きコホート研究を予定している。2022～2023年度にかけて接種群60名、非接種群30名を組み入れることを目標とする。また、接種後1週間の副反応調査(接種者のみ)、妊娠帰調査、分娩後の児の健康状況等についても調査する。

また、静岡県内で妊婦へのDPT ワクチン接種を実施している医療機関において2020～2022年に妊婦健診を受診した約900人を対象として、妊娠転機や出生時の健康調査等の疫学調査を実施し、妊婦へのDPT ワクチン接種の安全性に関する研究を実施予定である。

【プロジェクト研究】

4) 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、SARSCoV-2 陰性検体からのインフルエンザウイルスの検出(大阪、2021/22シーズン、ウイルス学的解析:森川ら)を、ワクチン接種前の体保有状況については、関節リウマチ患者における実態(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、1,814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、2021/22シーズン、前向き cohort 研究:山口)を、ワクチン接種率と有効性については、レセプトデータと予防接種台帳を用いて、高齢者における接種率と有効性(川口市、2017/18シーズン、後ろ向き cohort 研究:神谷)を、調査した。

5) 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、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、11～13歳未満で行われているDT ワクチン2期接種をDTaP ワクチンへ変更する費用対効果分析を行った。分析モデルはワクチン未接種乳児への間接的効果も同時に考慮した。思春期児童・乳児モデルを構築し、費用効果分析の手法によりDT ワクチン接種とDTaP ワクチン接種の2つのストラテジーを比較した。追加接種や百日咳罹患による健康状態と費用の変化より、公的医療費支払者の立場および社会の立場の2つの分析の視点における増分費用効果比ICERを推定した。使用変数は学術文献および専門家意見を基に設定し、効果の単位を質調整生存年QALYsとした。分析に用いた百日咳症例数は、2019年1年間分と2020-2021年平均分の二種類とした。

6) 新規ワクチン分科会(分科会長:中野 貴司)

定期接種化を検討中のおたふくかぜワクチンについて、大阪府内において2017年から2021年度に流行予測調査事業で収集された血清検体のうち、おたふくかぜワクチンを2回接種し、2回目接種から1か月以上経過した15歳未満の小児34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、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)と野外株である遺伝子型G型に対する中和抗体価を測定した。IgG抗体測定には、市販のムンプスウイルスIgG価測定用キットを用い、EIA価を測定した。

国内で最近承認された、あるいは臨床試験中の、15価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV15)と20価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV20)それぞれについて、わが国の高齢者に対する単独接種プログラムを想定して、経済評価を行った。マルコフ・モデルを用いて、増分費用効果比、すなわち、PCV15またはPCV20接種プログラムによって獲得する1質調整生存年(QALY)当たりの増分費用を求め、65歳コホートに対する当該2つのPCV1回接種プログラムの効率性について考察した。モデルに組み入れる疫学データは国内の文献から、ワクチン効果は国外の文献からそれぞれ引用した。1回あたりの接種費用はPPSV23、PCV15、PCV20の順で、¥7,765、¥19,539、および¥22,080とした。

7) 情報発信・広報啓発分科会

(分科会長：大藤 さとこ)

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、2022 年 3 月に ワクチン接種意向に関する Web 調査を実施した。

(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) 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)

令和 2 年度後半から計画立案に取り掛かり、医療従事者への接種開始 (令和 3 年 2 月) や高齢者への接種開始 (同 4 月) と同時に研究に着手したため、未だ継続中の研究がある。その中で、免疫原性や抗体推移などについて 15 編、有効性や安全性について 4 編、ワクチン接種の受容について 3 編の報告があった。なお、欧文論文として既に公表したものが 9 編、投稿中のものが 7 編ある。

ほとんどの報告において、使用ワクチンは Pfizer 社製の BNT162b2 ワクチンであり、一部が Moderna 社製の mRNA-1273 ワクチンである。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。主な結果を下記に示す。

免疫原性や抗体推移などについて、①臓器移植患者における 1 回目接種後・2 回目接種後の抗体獲得は一般人口と比較して低く且つ遅いため、2 回目接種は 3～6 か月以降が望ましい。GMT や陽性率の低値と関連する特性は、高齢、移植～接種期間が短い、Cre 上昇、免疫抑制剤使用 (MMF・ステロイド)、などである。②化学療法中の肺がん患者でも、1 回目接種後・2 回目接種後の GMT や Seroprotection は非がん患者よりも低い。化学療法の内容別解析では殺細胞薬を投与された肺がん患者で低値を示した。③炎症性腸疾患 (IBD) 患者における 2 回目接種 4 週後の抗 S 抗体の GMT について Relative fold change を求めると、ステロイド、

チオプリン製剤、抗 TNF α 抗体製剤、トファシチニブで低値を示した。④高齢者では、高齢、BMI 低値、ステロイドが GMT 低値と関連した。2 回目接種後に抗 S 抗体陰性であっても、3 回目接種でほとんどが陽転するが GMT は健康成人に比べ低値であった。⑤健康成人でも、年代が高いほど GMT は低値を示すが、3 回目接種後はほぼ同レベルまで上昇する。しかし、4 回目の接種では抗体価上昇度が頭打ちとなった。

健康成人における 1 回目接種後の調整 GMT をみると、抗 S 抗体は 1 回目接種後 7 週目、中和抗体は 3 週目がピーク。2 回目接種の免疫原性は、1-2 回の接種間隔が 3 週を超えても良好である。1-2 回の接種間隔を 6 か月程度まで延長しても、2 回目接種で中和抗体は速やかに上昇した。なお、ほぼ全例で 1 回目接種後に RBD タンパクに対する B 細胞と T 細胞を確認した。また、2 回目接種時期で 3 群 (1 回目接種後 7-12 週、12-16 週、16-24 週) に分けて比較したところ、RBD に対する B 細胞と S タンパクに対する T 細胞の頻度に顕著な差は認めなかった。

その他、ALDH2 rs671 とワクチンによる抗体産生の関連を検討したところ、抗 S1IgG と rs671 変異アレル数に逆相関が推定された。また、血清セレンウムや 1,25-(OH) $_2$ ビタミン D 濃度とワクチンによる抗体産生の関連を検討したところ、セレンウムに関連を認めないが、ビタミン D 濃度が高めであると抗体産生が抑制される可能性が示唆された。

有効性に関し、① 3 回目接種を受けた者と、2 回目接種を受けた者を比較した、3 回目接種後 6 か月間のワクチン有効率は 71%。② ブレイクスルー感染の各症状に対する 2 回目接種 (vs. 未接種) の調整 OR は：疲労感、目や口の渇きに対し 0.2 程度；発熱、不眠、息切れに対し 0.3 程度；異常な筋肉痛、味覚・嗅覚障害に対し 0.4 程度。症状数が多いほど調整 OR 低下。③ 小児 (5～11 歳) におけるオミクロン株 (流行期：2022 年 3～6 月 [BA.2 系統]、および 7～11 月 [BA.5 系統]) に対する 2 回目接種の有効率は、期間全体で 50%、2 回目接種後 3 か月以内の有効率は 72% であったが、3 か月以降は低下した。BA.2 系統流行期と BA.5 系統流行期では有効率に有意差はなかった。

Web 調査によると、① ブースター接種の接種意向については、Acceptance (受容) 78%、Hesitancy (躊躇) 7%、Not sure (どちらでもない) 15% であり、予防接種レディネス尺度 (7C) の得点は、

Acceptance が、Hesitancy や Not sure に比べて高い。②「小児に対する新型コロナウイルスワクチンが承認されたらぜひ接種させたいか」という親への質問で、「そう思う」「かなりそう思う」との「受容」は7C尺度の要素のうち、無頓着、障壁、集団責任、信頼、と強い関連を示した。③2021年1月（ワクチン承認前）、と接種キャンペーン開始後の6月、9月、12月の4回調査において、1月調査で接種を躊躇した者（全体の16%）のうち71%は12月までに2回以上接種を受けた。躊躇した者が2回以上接種を受ける主要な予測因子は Social norm (OR=2.31) であった。

2) 定点モニタリング分科会 (分科会長: 福島 若葉)

当研究班が2013/14～2019/20シーズンに大阪府と福岡県で実施した「小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング調査」(test-negative design、インフルエンザの検査診断は real-time RT-PCR 法による) で取得済みの既存試料・既存情報を用いて、以下の事項を明らかにした。

- ① 1～5歳小児1,995人において、前シーズンのインフルエンザワクチン接種により現行シーズンの有効率は減弱せず、毎年のワクチン接種が支持された(2016/17～2017/18シーズン)。
- ② 3歳未満小児1,039人のインフルエンザ発病に対して、同居家族のワクチン接種は予防効果を認めなかった。一方、小児へのワクチン接種は、接種を受けた小児自身のインフルエンザ発病を一定程度予防した(2018/19～2019/20シーズン)。
- ③ 6歳未満小児1,185人において、インフルエンザワクチン接種とインフルエンザ診断時の鼻汁中ウイルス量に関連を認めなかった。ワクチン接種以外の因子では、受診時の体温が高いこと、発熱から受診までの日数が短いこと、ウイルス亜型/系統では B/Yamagata と比較して A(H1N1)pdm09あるいは A(H3N2) が陽性であることが、高いウイルス量と有意に関連していた(2013/14～2017/18シーズン)。
- ④ 6歳未満小児1,894人において、インフルエンザワクチン接種と発症から受診までの最高体温に有意な関連を認めなかった。3歳未満小児(675人)に限定すると、非接種者と比べて、インフルエンザワクチンを2回接種することで発症から受診までの最高体温が有意に低くなった(2013/14～2017/18シーズン)。

(補足) 2020/21シーズンと2021/22シーズンは、日本でインフルエンザが流行しなかったため、モニタリング調査を実施できなかった。2022/23シーズンはインフルエンザの流行が認められたため、2023年1月23日よりモニタリング調査を再開している。

3) 百日咳コクーン分科会 (分科会長: 吉原 達也)

2022年度は研究の実施可能性について調査を行い、医療法人仁清会 かみや母と子のクリニックで抗体応答に関する研究が実施可能と判断した。実施体制の構築や必要書類等の準備を行い、2022年3月2日に博多クリニック臨床試験審査委員会で研究実施の承認を得た。今後、参加者の組み入れを開始し、2023年度中に分娩時までの抗体価測定完了を目指す。

安全性に関する疫学調査についても、静岡県内の医療機関において実施可能と判断した。実施の準備が整い次第、研究を開始する。

【プロジェクト研究】

4) 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接種前の抗体保有状況、インフルエンザワクチンの接種率、および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、① 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、2021/22シーズン、ウイルス学的解析: 森川ら)を、抗体保有状況については、② 関節リウマチ患者における実態(福岡、2021/22シーズン、横断研究: 都留)を、有効性については、③ 小学生(4校、1,814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、2021/22シーズン、小学生前向き cohort 研究: 山口)を、インフルエンザワクチンの接種率と有効性については、④ レセプトデータと予防接種台帳を用いて高齢者における接種率と有効性(川口市、2017/18シーズン、高齢者後ろ向き cohort 研究: 神谷)を調査した。

流行状況については、① 2021/22シーズンの大阪府内の SARS-CoV-2 陰性検体174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1検体、エンテロウイルス/ライノウイルス共通領域が11検体から検出され、VP4/2領域のシーケンスによる

型別を実施した結果、10検体はライノウイルス、1検体はエンテロウイルスと同定された。1検体はアデノウイルスとA群ライノウイルスの重複感染例であった。パラインフルエンザウイルス3型が1検体検出された。RSウイルス、コロナウイルスOC43は全ての検体で陰性であった。免疫原性と抗体保有状況については、②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HI抗体価保有率、幾何平均抗体価について、2021/22シーズンと、2015/16シーズンで比較したところ、H3N2およびBでは、シーズン間で有意差はなかったが、H1N1では2021/22シーズンで有意に低かった。有効性については、③2021/22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。接種率と有効性については、④2017/18シーズンの川口市の65歳以上の高齢者のレセプトデータと予防接種台帳について個人識別符号を用いて紐づけしたところ、累積ワクチン接種率は2018年第1週に39%に達しその後概ね横ばいとなった。また、ワクチン有効率は5% (95%CI: -3% to 13%) と推定された。

5) 百日咳分科会 (分科会長: 岡田 賢司)

現行の百日せき含有ワクチン接種後、経年的に有効率は低下した。百日せき含有ワクチン接種後、5年以上経過すると、4回百日せき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。百日せき含有ワクチンの追加接種が必要と考えられる。

この追加接種の年齢を11-13歳で費用対効果分析が行われた。一元感度分析の結果より、百日咳症状に関する効用値がICERに最も大きな影響を与えることが明らかとなった。2019年の表日咳報告数におけるICERは日本の社会的支払意思額の閾値500万円/QALYを下回り、11-13歳児童へのDTaP追加接種は費用対効果に優れると評価できる一方、2020-2020年平均報告数においては費用対効果に優れないと評価された。

6) 新規ワクチン分科会 (分科会長: 中野 貴司)

近年、開発導入や定期接種化が行われた(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

ることが新規ワクチン分科会の研究目的である。

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おたふくかぜワクチンについて、流行予測調査事業で収集された血清検体を用いて、2回の接種歴がある小児の抗体保有状況を調査した。その結果、EIA抗体価はほとんどの対象者で陽性であったが、中和抗体価は半数近くが陰性で、野外株に対してはワクチン株よりも陰性者が多く、ワクチンで得られた免疫は野外株に対しては効果が減弱する可能性が指摘された。

15価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV15)は2022年9月に国内承認され、20価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV20)は臨床試験が進行中である。欧米ではこれらのワクチンがすでに国の予防接種プログラムの中で推奨されており、本研究ではわが国の高齢者におけるPCV15またはPCV20単独接種プログラムの経済評価を実施した。その結果、COVID-19パンデミック下を前提とした解析結果では、PCV15単独またはPCV20単独1回接種プログラムは、現行のPPSV23接種プログラムと比較して、費用対効果に優れ、特にPCV20は費用節約であることが示された。

7) 情報発信・広報啓発分科会

(分科会長: 大藤 さとこ)

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、2022年3月にワクチン接種に関する意向調査を実施した。

こどもに接種を勧める者は、11~16歳女子の母親515人のうち135人(26%)、17~24歳女子の母親515人のうち191人(37%)、11~16歳男子の母親515人のうち16人(3%)、17~24歳男子の母親515人のうち12人(2%)であった。また、20歳~24歳の女性1013人のうち、積極的勧奨が控えられていた時期に既に接種していた者は500人(49%)、今後接種したい者は262人(26%)、決めかねている209人(21%)、接種したくない42人(4%)であった。特に「過去にHPVワクチンの情報を得てきた者」のうち、こどもへの接種を勧めないと回答した母親や今後接種したくないと回答した20~24歳の女性は、HPVワクチンの予防効果や安全性に疑問を持っており、積極的勧奨の再開が科学的根拠に基づいていると考えている者が少なかった。

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 江川らは、7施設 (東京、大阪、京都) の臓器移植患者を対象に、SARS-CoV-2 ワクチン2回接種による抗体価の推移を調べた。対象は、移植後1年経過した患者614人 (男366、女246、不明2；平均53歳；移植臓器：腎460、心53、肝50、肺20、膵腎31) である。抗S抗体と抗N抗体の測定、および接種後の副反応調査を行った。併せて、患者の基本情報と背景、診療録情報を収集した。全対象者における抗S抗体の推移をみると、2回接種後3～6か月 (S2-3m～S2-6m) で幾何平均抗体価 (GMT) の緩やかな上昇を認めた [接種前 (S0) 0.40→2回目接種前 (S1) 0.54→2回接種1か月後 (S2-1m) 2.91→2回接種3か月後 (S2-3m) 11.71→2回接種6か月後 (S2-6m) 12.73 U/mL]。また、抗体陽性率 (≥ 0.8 U/mL) も緩やかな上昇を示した [(S2-1m) 43% ⇒ (S2-3m) 68% ⇒ (S2-6m) 70%]。腎、肺、膵腎移植患者では GMT および陽性率は低かった。GMT・陽性率低値の関連因子として、高齢、移植～接種期間が短い、Cre 上昇、腎機能障害、免疫抑制剤使用 (MMF・ステロイド)、P社ワクチン (vs. M社ワクチン) が挙げられた。臓器移植患者では抗体獲得が遅延するため、ブースター接種は3～6か月以降が望ましいと考えられた。また、臓器や年齢、腎機能、免疫抑制療法の影響を受けることから、移植前のワクチン接種推奨、および抗体誘導が低いと予測される症例に対しては中和抗体治療が有効と考えられた。

② 松浦らは、健康成人465人 (男140、女314人。年齢20～64歳、中央値43) を対象に、BNT162b2 ワクチン初回シリーズ (1・2回目) 接種後の体温と抗体価の関連を評価した。1回目接種前 (S0)、1回目接種3週後 (S1)、2回目接種4週後 (S2-4w)、2回目接種6か月後 (S2-6m) の抗S抗体を Abbott 社、および Roche 社の試薬で測定した。体温は、1回目および2回目接種後48時間以内の最高体温を0.5℃ごとにカテゴリー化し、S1、S2-4w、S2-6mにおける抗S抗体価との関連を傾向性検定で評価した。また、各時点の Log_{10} 抗体価を目的変数、年齢・性別・1回目接種後最高体温・2回目接種後最高体温を説明変数とする重回帰分析を

行った。接種後抗体価は、高齢層で有意に低く ($P<0.01$)、性別による有意差は認めなかった。1回目接種後の最高体温カテゴリーは、R社試薬で測定したS1の抗体価のみ有意な関連を認めた ($P<0.01$)。一方、2回目接種後の最高体温カテゴリーは、S2-4w および S2-6m の抗体価の上昇と有意な関連を示した。重回帰分析でも同様の結果であった。

③ 笠松らは、介護老人保健施設9施設 (大阪) の入所者と職員を対象に、SARS-CoV-2 ワクチン3回目接種半年後までの抗体推移を調べた。登録時に年齢、性別、基礎疾患、内服薬などの情報を得た。採血は、1回目接種前 (S0)、1回目接種3週後 (S1)、2回目接種4週後 (S2-4w)、2回目接種半年後 (S2-6m)、3回目接種4週後 (S3-4w)、3回目接種半年後 (S3-6m) の計6回。A社とR社の試薬を用いて、抗N抗体と抗S抗体を測定した。解析対象は、6血清が揃っている181人のうち10人 (感染既往8、登録時データ欠損2) を除いた171人 (職員117、平均47.0歳；入所者54、平均89.0歳) である。

A社試薬による測定では、全体の GMT は、(S1) 421→(S2-4w) 6,024→(S2-6m) 625→(S3-4w) 17,723→(S3-6m) 5,311。S1の抗体価は、高齢、BMI低値、ステロイド服用で有意に低く；S2-4w および S2-6m の抗体価は、高齢で有意に低い。S3-4w では、年齢、BMI、ステロイドの影響は認めないが；S3-6m では、高齢、ステロイドで再度有意に低くなった。

R社試薬による測定では、全体の GMT は、(S1) 17→(S2-4w) 663→(S2-6m) 366→(S3-4w) 14,076→(S3-6m) 5,278。A社試薬による測定結果とほぼ同様に、高齢 (S1～S2-6m)、BMI低値 (S1 および S2-4w)、ステロイド (S1) で有意な低下を認めたが、S3-4w では年齢、BMI、ステロイドの影響は認めない。しかし、S3-6m では、高齢、BMI低値、ステロイドで再度有意に低下した。以上、3回目接種をしても半年経過すると、特定のグループでは抗体価の持続が低いため、追加接種の必要性が示唆された。

④ 中島らは、化学療法中の肺がん患者 (53人) と非がん患者 (38人) に BNT162b2 ワクチンを2回接種して、免疫原性と安全性を評価した。接種前、1回目接種後、2回目接種1か月後および半年後に、

抗S抗体をA社試薬（Architect, AU/mL）とR社試薬（Elecsys, U/mL）で測定した。肺がん患者においても1回接種でGMTの有意な上昇を認めた。しかし非がん患者と比較すると、1回目接種後で[30 vs. 121 AU/mL, $p<0.001$; 4.0 vs. 1.2 U/mL, $p<0.001$]、2回目接種1か月後で[1,632 vs. 3,472 AU/mL, $p=0.005$; 213 vs 573 U/mL, $p=0.002$]であり有意に低下していた。Seroprotection($\geq 1,162$ AU/mL, ≥ 160 U/mL)の調整オッズ比(aOR)は、肺がん患者では非がん患者よりも低く($p<0.05$)、化学療法の内容別解析では殺細胞薬を投与された肺がん患者で低値を示した($p<0.05$)。2回目接種半年後の解析では、肺がん患者、非がん患者ともに抗体価の減衰を認めたが、ElecsysよりArchitectで減衰は顕著であった。重回帰分析では、1回目接種後、2回目接種1か月後、および半年後において、肺がん患者の抗体価は非がん患者より有意に低かった。治療内容別の重回帰分析では、1回目接種後、2回目接種1か月後および半年後において、殺細胞薬投与中の肺がん患者の抗体価は非がん患者より有意に低かった。化学療法中の肺がん患者に対するBNT162b2ワクチン接種は許容できる安全性を示したが、免疫原性は非がん患者と比較して不十分な可能性が示唆された。

⑤ 渡辺らは、炎症性腸疾患（IBD: 潰瘍性大腸炎、クローン病）患者におけるSARS-CoV-2ワクチンの抗体応答などを調べるため、39医療施設からIBD患者694人、対照203人を登録し、うち645人（男341、女304）と199人（男48、女151）について解析した。採血ポイントは、1回目接種前、2回目接種前、2回目接種4週間後・3か月後・6か月後・12か月後の6ポイントである。2回目接種4週間後の測定値を用いた中間解析で、GMTに関するRelative fold change (95% CI)を求めると、IBD (vs. 対照) に関しては、クローン病0.59 (0.39-0.91)、潰瘍性大腸炎0.71 (0.48-1.04)；ワクチンに関しては、mRNA-1273ワクチン (vs. BNT162b2) 2.51 (1.89-3.33)であった。治療薬 (vs. 投与無し) に関しては、ステロイド0.44 (0.32-0.61)、チオプリン製剤0.63 (0.43-0.92)、抗TNF α 抗体製剤0.55 (0.39-0.77)、トファシチニブ0.20 (0.12-0.31)であった。更に2回目接種4週目までの4 timepointsに対するtrajectory解析では、対照は1群に収束したが、IBD患者は対照と同等の免疫応答の過程

を示すhigh responder (57.7%)、免疫応答が全過程を通じて不良なpersistent low responder (6.7%)、その中間のmedium responder (35.6%)の3群に分かれ、治療の如何に関わらず、IBDであること自体が免疫応答不良と関連した。

⑥ 武内らは、病院職員130人（24～84歳、男22）、外来患者47人（ ≥ 65 歳、男18）、入所・入院患者80人（ ≥ 65 歳、男29）を対象にBNT162b2ワクチン（5回目はomicronBA.1を含む2価ワクチン）を接種し、副反応、抗体応答などを調べた。採血は、接種前、1回目接種3週間後（2回目接種直前）、2回目接種3週間後・6か月後・12か月後に行い、抗S抗体を測定した（R社試薬）。職員における接種後全身反応は2回目最多であったが大半は一日で消失した。抗体反応は年齢と逆相関し、若年者の多い職員群で高い。入所・入院患者では43人（54%）が2回接種後も陰性（ <0.8 U/ml）であり、3回目接種でほとんどが陽転したがGMTは職員に比べ低値であった（9,139 vs. 29,686 U/ml）。対象者の観察から、BNT162b2ワクチンは、接種を重ね血中抗体価を高めることで、先祖株（武漢株）及びその近縁株に対しては極めて有効で感染しても発症を予防できるが、大きく変異したomicron株に対しては、免疫逃避により罹患発症する可能性があると考えらる。

⑦ 秋田らは、病院職員134人を対象に、SARS-CoV-2ワクチン接種前後の抗体価測定、アンケートによる登録時調査、副反応調査、発病調査を実施した。免疫原性の評価には、接種前、1回目接種3週間後、2回目接種4週間後・3か月後・6か月後に抗S抗体（R社試薬）を測定し、GMT、平均上昇倍数を算出した。本報告では、3回目接種以降の抗体価の推移などを調べるため追跡継続した109人の解析結果を示す。収集した情報は：3回目接種後の副反応；3回目接種前、3回目接種4週間後・3か月後・6か月後、4回目接種4週間後の抗S抗体；最後の採血時の抗N抗体、である。2回目と3回目の接種後副反応の発現頻度は同程度であった（発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ：12% vs. 15%、倦怠感：65% vs. 64%）。年代別の抗体価（GMT, U/mL）の推移をみると、高年齢層では2回目接種後のピークを過ぎたあとと速やかに減少し、減少幅も大きい、3回目接種後には再びすべての年齢層がほぼ同レベルまで上昇した

[2回目接種4週後→3回目接種前→3回目接種4週後：20代1,993→782→22,023；60代856→237→18,999]。感染歴がない（抗N抗体陰性）54人について、抗体価がピークを示す各接種4週後の値を比べると、[1回目→2回目：26倍、2回目→3回目：15倍、3回目→4回目：1.1倍]となり、接種回数を重ねると抗体価の上昇度合いが頭打ちとなった。

⑧ 中野らは、学校法人の職員2,435人（ ≥ 20 歳、20～59歳が90%、男23%）を対象に、新型コロナウイルスワクチン（P社）実地使用下における抗S抗体（シスメックス社試薬）の保有状況と接種後の健康状態について調査した。3回目追加接種時の調査対象は860人である。抗S抗体（BAU/mL）の中央値は、[接種前5、2回目接種4週後1,693、2回目接種6か月後246、3回目接種6週後3,616、3回目接種6か月後1,243]であり、3回目接種により強いブースター効果を認めた。2回目接種4週後以降の各ポイントにおける抗体価比の中央値は、337、49、16、5.4であった。SPR(sero-protection rate)とSCR(sero-conversion rate)は2回目接種後にはほぼ100%となり、その後も維持されたが、3回目接種6か月後のSCRは67%であった。接種後の局所反応は1回目接種後81%に認め、接種回数を重ねるほど低下した。一方、全身反応は1回目接種後29%に認め、2回目、3回目接種後には上昇した。年代別では、局所反応・全身反応ともに1回目接種後は40～59歳で多く認め、2回目接種後および3回目接種後では20～39歳で多く認めた。GMRを目的変数としたロジスティック解析により、免疫原性に関与する要因は、接種回数により異なることが示唆された。

⑨ 鈴木（幹）らは、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。非感染者のGMTは、[2回目接種4週後1,125→6か月後519]であった。既感染者は抗体反応が強く、GMTは、[1回目接種後6,711→2回目接種4週後9,218→6か月後1,713]であった。上昇倍数は：1回目接種後で非感染者113倍、既感染者151倍；2回目接種4週後は非感染者25倍、既感染者1.4倍であった。高齢者（ ≥ 60 歳）は若年者（20～39歳）の半分程度の抗体価で推移した。BMI別（ $<18.5/18.5-24.9/\geq 25$ ）に

みると、低値群（ <18.5 ）の抗体反応は他の群に比べ高い傾向を示した。男女別に差はみられなかった。

⑩ 原らは、男女85人（ ≥ 20 歳）を対象に、BNT162b2ワクチン1回接種後の抗体推移と、次回接種後の抗体応答に及ぼす接種間隔の影響を調べた。接種前、1回接種後3・7・12・20・24週、および8・10・12か月に採血し、抗S抗体を測定した。参加者は自由意思により2回目と3回目の接種を任意のタイミングで受けた。1回接種後の抗S抗体と中和抗体は、接種後経過日数、性、年齢、喫煙、飲酒、ステロイド内服と有意な関連を示した。これらの影響を考慮した調整GMTを求めると、抗S抗体は1回接種後7週目をピークに、中和抗体は3週目をピークに時間の経過とともに低下した。

2回目接種後抗体価の最高値は：1-2回の接種間隔、1回目接種3週後の抗体価、2回目接種前の抗体価と正の関連；2回目接種後の経過日数と負の関連を示した。これらを調整しても2回目接種後抗体価の最高値は、抗S抗体と中和抗体の両方で、1-2回の接種間隔が長くなるほど有意に増加した。

3回目接種後抗体価の最高値は：2-3回の接種間隔、3回目接種後の経過日数と負の関連；3回目接種前の抗体価と正の関連を示し、これらを調整しても、3回目接種後抗体価の最高値は、抗S抗体と中和抗体の両方で、2-3回の接種間隔が長くなるほど有意に低下した。BNT162b2ワクチンの初回免疫は、標準的用法（3週間隔で2回）より長い間隔でも2回目接種の免疫原性が阻害されることはなく、むしろ良好であることが示唆された。一方、3回目接種の免疫原性は推奨される6か月を過ぎると低下したことから、追加接種は6か月以内にする必要性が示唆された。

⑪ 鈴木（忠）らは、前記⑩の研究（BNT162b2ワクチンの1回接種を受けた健康成人85人を1年間追跡）に併せて血清中和抗体価の推移を評価した。観察期間（1年）終了時まで研究に参加した83人のうち2回目未接種は1人、3回目未接種は6人であった。血清中和抗体陽性者（ ≥ 5 倍）は、1回目接種3週後に71%、7週後には51%に減少した。その後、2回目接種者が増えるに従い陽性者は増加し、12週後には61%、16週後には70%、20週後には79%、24週後には96%となった。さらに3回目接種が進み観察終了の12か月後には、2回目接種

を受けていない者以外は全て10倍以上の中和抗体価を示した。BNT162b2 ワクチンの1-2回目の接種間隔を6か月程度まで延長したとしても、2回目接種後は速やかに血清中和抗体価が上昇し、初回接種の標準的用法（3週間隔で2回）より長い間隔であっても2回目接種以降の中和抗体誘導が阻害されることはないと考えらる。

⑫ 高橋らは、前記⑩の研究（BNT162b2 ワクチンの1回接種を受けた健康成人85人を1年間追跡）に併せて、B細胞応答とT細胞応答の誘導と持続性を評価した。接種前、接種後3・7・12・24週、および12か月後にPBMCを分離・凍結した。対象を2回目接種時期で3群（1回目接種後7-12週、12-16週、16-24週）に分け、スパイクタンパク（Sタンパク）中のレセプター結合部位（Receptor binding domain: RBD）に対するIgG+ およびIgM+ メモリーB細胞の頻度とSタンパクに対するCD4+ およびCD8+ T細胞の頻度を解析した。ほぼ全例でワクチン1回接種後にRBDタンパクに対するB細胞とT細胞が確認できた。3群間では、RBDに対するB細胞とSタンパクに対するT細胞の頻度に顕著な違いを認めなかった。ワクチン接種間隔がSタンパクに対する抗体価に及ぼす影響を検討するため、標準スケジュール（3週間隔で2回）で接種を受けた対照を設けた（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）の枠組みでの解析結果）。2回目接種を12-16週に受けた者のS抗体価は、3-4週に受けた者より有意に高値を示した。この結果は、1回目と2回目の接種間隔をあけることで、ワクチン効果が上昇することを示唆しており、今後はこの現象のメカニズムを明らかにする必要がある。

⑬ 原らは、新型コロナワクチンの細胞性免疫原性について、その持続や修飾因子を明らかにすることを目的に、健康成人68人（男33、女35、28.4±12.4歳）から接種前後に血液を採取した。ワクチン接種前後の抗体価の推移を評価するとともに、一部の検体で末梢血単核球を抽出し、ELISPOTアッセイによる抗原特異的IFN- γ 放出能の評価を行った。ベースラインから細胞性免疫の評価が実施可能であった26人分のリンパ球サブセット解析では、接種後の細胞数がダイナミックに変動するとともに

個人差が大きく、細胞性免疫応答の評価の際にこれを考慮する必要性が示唆された。交差反応の検証では、オリジナル株、デルタ株、オミクロン株ペプチドに同様の応答が観察され、免疫逃避は液性免疫で強く、細胞性免疫で限定的であることが確認できた。2回目接種後1か月時点と3回目接種後1か月時点の比較では、全体的には有意差が検出されなかったが、2回目接種後のピーク値が最も低い3人では大幅に応答が増加し、追加接種が細胞性免疫の観点からも重要である可能性が示唆された。更に、COVID-19において細胞性および液性免疫応答強度が非関連であることが確認され、ワクチンの免疫原性について、液性免疫とは別に、細胞性免疫応答に関する検証が必要であることが示された。

⑭ 原らは、アルデヒドデヒドロゲナーゼ2遺伝子（ALDH2）のrs671多型が疾病リスクや薬物感受性を含む多様な特性と関連することから、rs671変異アレルと新型コロナワクチン接種後の抗体産生の関連を調べた。3つのコホートに属する88人（医療従事者20、大学医学部教職員26、学生42。女51%、30.5±12.5歳）を対象に、遺伝子型判定を実施するとともに、抗SARS-CoV-2 spike protein S1サブユニット（S1）IgGとIgMについて、ワクチン接種前と接種後4か月までにおける繰り返し測定を行った。検定には繰り返し測定および異なるコホートによるランダム効果を考慮した混合モデルを使用し、固定効果としてワクチンの種類（BNT162b2またはmRNA-1273）、接種後週数（カテゴリ変数）、性、年齢、身長、喫煙有無、飲酒量（体重60kg換算で、<1g、1-20g未満、 \geq 20g/日）、運動習慣（<1日、1-3日、 \geq 3日/週）、自覚ストレス（4段階）、副腎皮質ホルモン剤使用、アレルギー性疾患、および脂質異常症を含めた。対数変換された抗S1-IgGとrs671変異アレル数に逆相関（偏回帰係数=-0.15、 $p=0.002$ ）が推定されたが、IgMでは関連を認めなかった。メカニズムとしてCD4+T細胞のサイトカイン産生に依存するB細胞のクラススイッチへの影響などが考えられた。本研究では、ALDH2多型rs671がCOVID-19 mRNAワクチンの液性免疫原性の減弱と関連することを初めて示した。

⑮ 原らは、医療従事者および大学の職員・学生でSARS-CoV-2 ワクチン接種希望者150人を対象に

血液検体の繰り返し採取を行った。接種前の血中セレンウムと1,25-(OH)₂ビタミンD濃度、およびワクチン接種前後の抗S1-IgG抗体反復測定データが利用可能な88人(女45, 30.5±12.5歳)について解析を行った。ワクチンの種類(BNT162b2またはmRNA-1273)、接種後週数(カテゴリー変数)、性、年齢、ALDH2 rs671多型、身長、喫煙、エタノール摂取、運動習慣、自覚ストレス、ステロイド使用、アレルギー疾患、脂質異常症の固定効果を含む混合モデルにて統計解析したところ、対数変換した抗S1-IgG抗体と血中セレンウム(μg/dL)には関連がみられず(偏回帰係数 -0.011, p=0.690)、血中ビタミンD(pg/mL)と負の関連が推定された(偏回帰係数 -0.007, p = 0.003)。ビタミンD濃度三分位値により対象者を3群に分け、それぞれ抗S1-IgG抗体推定値を算出したところ、ビタミンDは低値群(33.7-52.4 pg/mL)(基準値範囲は一般的に20 pg/mL以上)で最も高い抗S1-IgG抗体の産生が推定され、中濃度群、高濃度群では差が見られなかった。このように、ビタミンD濃度が高めであると抗体産生が抑制される可能性が考えられ、ワクチン被接種者の栄養状態がワクチンの液性免疫応答に影響を及ぼすことが示唆された。

⑩ 原らは、佐賀と福岡において、新型コロナワクチンの有効性に関する多施設症例対照研究を実施した。症例は、COVID-19にて入院・入所、またはPCR検査陽性の患者；対照は、症例の濃厚接触者としてPCR検査を受け陰性だった者から選出した。収集情報は、新型コロナワクチン接種、基本特性、社会経済因子、生活習慣や生活環境などである。新型コロナワクチン接種歴は接種済証で確認した。登録症例398人(男208、女190、41.7±14.7歳)について、発症から4週前後のCOVID-19症状を調査票にて把握し、有症状症例(372例)と無症状症例(6例)間でワクチン接種状況を比較した。有症状者の主な症状は、発熱(78%)、疲労(78%)、咳(74%)、味覚・嗅覚障害(63%)、異常な筋肉痛(53%)であった。2回接種後のブレイクスルー感染の各症状に対するワクチン接種の調整オッズ比は：疲労感、目や口の渇きに対し0.2程度；発熱、不眠、息切れに対し0.3程度；異常な筋肉痛、味覚・嗅覚障害に対し0.4程度、と有意に低下した。さらに、非接種例に比べ、ブレイクスルー感染では呈する症状の数が少なく、症状が4～6症状、7～8

症状、9症状以上に対する2回接種の調整オッズ比は、0.13(95%CI: 0.04-0.49)、0.11(0.03-0.40)、0.04(0.01-0.25)であった。新型コロナワクチンは感染や発症を防御することに加え、発病後の症状を抑制することが示された。

⑪ 原らは、佐賀市在住の小児(5～11歳)を対象に、新型コロナワクチンのOmicron株に対する有効性を、TND(test-negative design)症例対照研究により検討した(Omicron株流行期：BA.2系統[2022年3月1日～6月30日]、およびBA.5系統[7月1日～11月30日])。COVID-19様疾患で小児科クリニックを受診した5～11歳の患者全員にPCR検査を実施し、陽性を症例(262人)、陰性を対照(259人)とした。ワクチン接種状況、基本特性、基礎疾患、生活習慣、保健予防行動、生活環境、PCR-検査結果に関する情報は、保護者記入アンケートと臨床記録により入手した。多変量ロジスティック回帰分析により交絡因子を調整したうえで、症候性COVID-19に対するワクチンの有効率を算出した。年齢、兄弟姉妹、調査期間、最終接種後の期間を調整した結果、2回接種の有効率は、期間全体で50%(95%CI: 5-74)であった。2回接種後3か月以内の有効率は72%(24-89)であったが、3か月以降は低下し有意な有効率は検出できなかった。BA.2系統流行期とBA.5系統流行期では有効率に有意差はなかった。小児に対する新型コロナワクチンのオミクロン株に対する有効率は中等度であり効果の持続期間は3か月以内であることが示された。

⑫ 松浦らは、SARS-CoV-2ワクチン2回接種後5か月以上経過した者(≥20歳)355人を登録し、うち、登録前に3回目接種を受けておらず、感染歴がなく、6か月間発病調査を行った197人(男25、女172、中央値43歳)を対象に、3回目接種のワクチン有効率を調べた。登録後に3回目の接種を受けた者184人(P社ワクチン180、M社ワクチン4、何れも起源株1価)と、6か月間接種を受けなかった者13人の感染状況を比較し、6か月間のワクチン有効率(1-リスク比)を計算した。登録時に本人から、基本特性(性別、年齢、基礎疾患など)に関する情報をREDCapシステムにより得た。発病調査では、感冒症状やPCR/抗原検査結果を毎週メールで自己申告してもらった。3回目接種者に関しては、3回目接種前、3回目接種の

10～14日後・3か月後・6か月後に4回採血、3回目非接種者に関しては、登録時、登録から6か月後に2回の採血を行った。結果指標は、発病調査でPCR/抗原検査陽性、または6か月後血清で抗N抗体陽転と定義した。6か月間の感染割合は3回目接種者で25/184、3回目非接種者で6/13であり、リスク比は0.29、ワクチン有効率は71%であった。

⑱ 小西らは、健康成人において、P社またはM社のmRNAワクチンを1、2、3回接種した後の副反応を検討した。対象は、大阪市立（公立）大学医学部附属病院、同大学医学部・医学研究科・看護学研究科、等に所属する20歳以上の健康成人で、本人の自由意思により接種を受けた者である。2021年3月3日～2022年11月30日の間に登録した者のうち、3回接種を受け、登録時のベースライン調査、各回接種後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228人（男47、女181、平均44.8歳）の情報を集計した。1回目、2回目、3回目接種後48時間以内に、いずれかの局所反応を示した者は各々90%、96%、96%、いずれかの全身反応を示した者は56%、88%、86%であった。いずれの副反応も軽度であり、時間の経過とともに軽快した。1回目接種よりも2、3回目接種では局所反応と全身反応を高頻度に認め、2回目接種と3回目接種ではほぼ同程度の頻度であった。

⑳ 原らは、一般日本人における新型コロナワクチンブースター接種の意向を測定するため、Web調査を実施した。有効回答者6,172人（女53%、50.4±15.9歳）のうち、接種意向がAcceptance（受容）は78%、Hesitancy（躊躇）は7%、Not sure（どちらでもない）は15%であった。接種意向は、高齢、配偶者あり、子どもあり、基礎疾患あり、Social Normと関連していた。更に、ワクチン接種の準備状況を「予防接種レディネス尺度（7C）」を用いて評価した。この尺度は、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）からなる。7C得点は、Acceptance（受容）が、Hesitancy（躊躇）やNot sure（どちらでもない）に比べて有意に高かった（ $P<0.001$ ）。

ロジスティック分析の結果、「Acceptance（受容）」は、Social normと最も強く関連し（調整オッズ比4.0）、Constraints（障壁）（2.3）、Complacency（無頓着）（2.2）とも関連したが、Compliance（社会規範の支持）（1.2）、Conspiracy（陰謀論的思考）（1.4）との関連は弱かった。予防接種レディネス尺度（7C）は、日本人のワクチン受け入れ準備を測定するのに有用である。しかし、日本人のワクチン受容度を測定するためには、Compliance（社会規範の支持）やConspiracy（陰謀論的思考）よりもSocial norm（皆が接種するのであれば接種する）の方が適している可能性が示唆された。

㉑ 原らは、子どもへのワクチン接種に対する親の意向を評価する目的で、予防接種レディネス尺度（7C；信頼、無頓着、障壁、打算、集団責任、社会規範の支持、陰謀論的思考）を用いることができるかを検討するため、Web調査を実施した。調査時期は、5～11歳小児への新型コロナワクチン接種承認の2か月前に当たる2021年12月、対象は、5～11歳の子どもを持つ成人1,129人である（女57%、38.9±8.2歳）。「小児に対する新型コロナウイルスワクチンが承認されれば接種させたいか」という質問をし、「全くそう思わない」から「かなりそう思う」までの5件法で回答を得た。「そう思う」と「かなりそう思う」を「受容」と定義し、ロジスティック回帰モデルにより、「受容」と7Cとの関連を検討した。性、年齢、学歴、有害事象への懸念、「日本製のワクチンが承認されれば、子どもに接種させたい」、親の接種回数、を調整したところ、ワクチン接種の「受容」は、「無頓着」「障壁」「集団責任」「信頼」と強い正の関連を示した（調整オッズ比は各々4.34、3.13、2.69、2.27、 $p<0.001$ ）。一方、「打算」とは有意な関連を示さなかった（0.86、 $p=0.117$ ）。7C尺度のいくつかの要素は、「親が小児への新型コロナワクチン接種を受容するか」について評価できる可能性が示唆された。

㉒ 原らは、成人（20-79歳）を対象に、2021年1月（新型コロナワクチン承認前）、6月、9月、12月の4回、ワクチンの接種意向、接種回数、COVID-19に対する認識などについてWeb調査を行った。4回調査すべてに参加した3,870人（女48%、53.2±14.9歳）を解析対象とした。ワクチン承認前（1月）の接種意向は、「新型コロナウイ

ルスワクチンが承認されれば接種したいか」との質問に、「まったくそう思わない」から「かなりそう思う」までの5件法で回答を得、受容群（「かなりそう思う」と「そう思う」）1,898人、「どちらでもない」群1,353人、躊躇群（「そう思わない」と「全くそう思わない」）619人、の3群に分けた。接種割合の推移は、3群別に、調査時点で2回以上接種した者の割合を算出した。また、3群別に、12月時点における「2回以上接種の有無」を従属変数、1月に調査した42項目（COVID19に対する認識、ワクチンに関する認識、保健予防行動、ワクチンの信頼性とリテラシーなど）を説明変数とした多変量ロジスティック回帰分析変数減少法を行い、性、年代、婚姻、世帯収入、治療中の疾患の有無を調整したオッズ比（AOR）を算出した。躊躇群は全体の16%であったが、うち71%は12月までに2回以上接種を受けた。躊躇群における2回以上接種の予測因子はSocial norm（AOR=2.31）であった。ワクチン2回接種には、Social norm（皆が接種するのであれば接種する）、年齢、ワクチン接種の容易さ、などが関連するが、躊躇群と受容群では因子や関連の度合い異なった。

2) 定点モニタリング分科会

以下の4研究はいずれも、当研究班が2013/14～2019/20シーズンに大阪府と福岡県で実施した「小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング調査」（test-negative design、インフルエンザの検査診断はreal-time RT-PCR法による）で取得済みの既存試料・既存情報を用いた検討結果である。

① 松本らは、前シーズンのインフルエンザワクチン接種が現行シーズンのワクチン有効率を減弱させるかについて評価した（2016/17～2017/18シーズン、test-negative design）。対象者は、2016/17～2017/18シーズンのインフルエンザ流行期に、大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所9施設をインフルエンザ様疾患で受診した1～5歳小児1,995人（799症例1196対照、男1082人、女913人、平均年齢2.8歳）である。インフルエンザワクチン接種歴は、現行シーズンの接種回数（0/1/2回）と前シーズンの接種の有無（なし：0回、あり：1回または2回）に基づいて6通りに分類し、(1) 現行シーズン0回・前シーズン接種なし（基準グルー

プ）、(2) 現行シーズン0回・前シーズン接種あり、(3) 現行シーズン1回・前シーズン接種なし、(4) 現行シーズン1回・前シーズン接種あり、(5) 現行シーズン2回・前シーズン接種なし、(6) 現行シーズン2回・前シーズン接種あり、とした。条件付きロジスティックモデルで算出した、検査確定インフルエンザ（登録時に採取した鼻汁吸引検体を用いてreal-time RT-PCR法により判定）に対するワクチン有効率（95%信頼区間）は、(2) 29%（-25%～59%）；(3) 53%（6%～76%）；(4) 70%（45%～83%）；(5) 56%（32%～72%）；(6) 61%（42%～73%）であった。すなわち、現行シーズンのワクチン有効率は、1回接種と2回接種ともに、前シーズン接種の有無に関わらず統計学的に有意であった。これらの結果は、流行株別に評価した場合も同様であった。1～5歳小児において、前シーズンのインフルエンザワクチン接種により現行シーズンの有効率は減弱せず、毎年のワクチン接種が支持された。

② 松岡らは、同居家族のワクチン接種が小児のインフルエンザ発病予防に与える影響について、小児のワクチン接種の影響も考慮して検討した（2018/19～2019/20シーズン、test-negative design）。対象者は、2018/19～2019/20シーズンのインフルエンザ流行期に、大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所7施設をインフルエンザ様疾患で受診した3歳未満小児1,039人（245症例794対照、男550人、女489人、平均年齢1.3歳）である。同居家族のワクチン接種歴は、同居家族が1人でも接種していれば「接種あり」と扱った。家族内のワクチン接種状況は4カテゴリーに分類し、「小児なし・同居家族なし」「小児なし・同居家族あり」「小児あり・同居家族なし」「小児あり・同居家族あり」とした。条件付き多重ロジスティック回帰モデルを用いて、小児の検査確定インフルエンザ（登録時に採取した鼻汁吸引検体を用いてreal-time RT-PCR法により判定）に対する調整オッズ比（OR）と95%信頼区間（CI）を算出した。同居家族のワクチン「接種なし」を基準とした「接種あり」の調整ORは、2018/19シーズンでは0.94（95%CI：0.44-2.02）、2019/20シーズンでは0.71（0.40-1.27）であり、有意ではなかった。一方で、小児のワクチン「接種なし」を基準とした「2回接種あり」の調整ORは、2018/19シーズンでは0.53（0.24-1.16）と有意では

なかったが、2019/20シーズンでは0.32(0.16-0.65)と有意に低下した。家族内のワクチン接種状況の組み合わせでは、「小児なし・同居家族なし」を基準とした場合、「小児なし・同居家族あり」、「小児あり・同居家族なし」、「小児あり・同居家族あり」の調整OR(95%CI)は0.72(0.43-1.23)、0.27(0.11-0.67)、0.29(0.18-0.46)であった。多変量解析モデルの「同胞の有無」を「同居家族の人数」で置き換えたモデルでも同様の結果であった。3歳未満小児のインフルエンザ発病に対して、同居家族のワクチン接種は予防効果を認めなかった。一方、小児へのワクチン接種は、接種を受けた小児自身のインフルエンザ発病を一定程度予防した。

③ 迎らは、インフルエンザワクチン接種がインフルエンザ診断時の鼻汁中ウイルス量を低減するか、及び、高いインフルエンザウイルス量に関連する因子について検討した(2013/14~2017/18シーズン、test-negative designで登録したインフルエンザ陽性症例を対象とした観察研究)。対象者は、2013/14~2017/18シーズンのインフルエンザ流行期に、大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所(1シーズンあたり4~9施設が参加)をインフルエンザ様疾患で受診した6歳未満小児のうち、登録時に採取した鼻汁吸引検体を用いてreal-time RT-PCR法によりインフルエンザ陽性と判定された症例である。各シーズンで最も陽性数の多かったウイルス亜型/系統を主流行ウイルスと定め、real-time RT-PCR法でRNAコピー数を算出してウイルス量とした。高いウイルス量に関連する因子を検討するため、コピー数を対数変換して中央値(5.5 log₁₀ copies/mL)で2区分した。データが階層構造(階層1:研究参加児、階層2:各診療所)を有することを考慮し、マルチレベルロジスティック回帰分析を用いて検討した。ウイルス量を算出した1,185人(男617人、女568人、平均年齢3.1歳)を解析対象として検討したところ、ワクチン接種「なし」に対する「あり」の多変量調整オッズ比(95%信頼区間)は1.19(0.86-1.64)であり、インフルエンザワクチン接種とインフルエンザ診断時の鼻汁中ウイルス量に関連を認めなかった。ワクチン接種以外の因子で、高いウイルス量と有意に関連したものは、(1)受診時の体温が高いこと、(2)発熱から受診までの日数が短いこと、(3)ウイルス亜型/系統ではB/Yamagataと比較してA(H1N1)pdm09

あるいはA(H3N2)が陽性であること、であった。

④ 福島らは、インフルエンザに罹患した場合、対象シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無により発症から受診までの最高体温に差がみられるかを検討した(2013/14~2017/18シーズン、test-negative designで登録したインフルエンザ陽性症例を対象とした観察研究)。対象者は、2013/14~2017/18シーズンのインフルエンザ流行期に、大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所(1シーズンあたり4~9施設が参加)をインフルエンザ様疾患で受診した6歳未満小児のうち、登録時に採取した鼻汁吸引検体を用いてreal-time RT-PCR法によりインフルエンザ陽性と判定された症例1,894人(男1,011、女883、平均年齢3.2歳)である。インフルエンザワクチン接種状況を曝露変数、発症から受診までの最高体温(39°C以上と39°C未満の2値にカテゴリー化)をアウトカム変数として、条件付きロジスティック回帰モデル(「参加施設」を層化変数として指定)により多変量解析を行った。対象者全員、A型インフルエンザ陽性者(1,209人)、B型インフルエンザ陽性者(685人)のいずれにおいても、対象シーズンのインフルエンザワクチン接種と発症から受診までの最高体温に有意な関連を認めなかった。年齢層別に分析したところ、3~5歳の群(1,219人)では有意な関連を認めなかったが、3歳未満の群(675人)では、対象シーズンのインフルエンザワクチンを2回接種したとき、調整オッズ比が0.63(95%信頼区間:0.42-0.95)と有意に低下した。3歳未満の児では、非接種者と比べて、インフルエンザワクチンを2回接種することで発症から受診までの最高体温が有意に低くなった。

3) 百日咳コクーン分科会

本研究で取得予定の母体及び新生児の抗体応答及び安全性に関するデータは、今後の日本における妊婦への百日咳ワクチン接種推進のための基礎的データになると考えられる。

【プロジェクト研究】

4) 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、2021/22シーズンの

調査対象は1,814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 神谷らは、高齢者における接種率と有効率を評価するために、川口市における2017年10月1日現在の65歳以上の国保加入者及び後期受給者65歳以上の高齢者110,628名(男48,323、女62,305、平均年齢76.7)について、個人識別符号を用いて予防接種情報とレセプトデータ等の紐づけを行った。対象集団における累積ワクチン接種率は2018年第1週に39%に達し、その後概ね横ばいとなった。レセプトデータにおけるインフルエンザの診断(ICD-10: J09-111)をアウトカムとし、Cox 比例ハザードモデルを用いて、性別、年齢、居住地区、課税区分、併存疾患の有無、前シーズンの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、要介護度を調整したワクチン有効率は、5% (95%CI: -3% to 13%) と推定された。real-time にワクチンの累積接種率のモニタリング及び有効性の推定を行うことは、シーズン中の速報としての情報還元、ワクチン接種・感染対策の勧奨、医療機関への情報提供等に繋がり、有用な可能性が示唆された。有効性に関しては、受診行動や検査方針を制御できないこと、検査による確定診断をアウトカムとしていないことなどから、アウトカムの誤分類がありうると考えられ、残余交絡の影響や誤分類などを最小限にする体制の整備や解析上の工夫が課題である。

③ 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。2021/2022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4～8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、2021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(2021/22シーズン、ウイルス学的解析)。上気道由来検体174検体のうち、アデノウイルスが1検体、エンテロウイルス/ライノウイルス共通領域が11検体から検出され、VP4/2領域のシーケンスによる型別を実施した結果、10検体はライノウイルス、1検体はエンテロウイルスと同定された。1検体はアデノウイルスとA群ライノウイルスの重複感染例であった。パラインフルエンザウイルス3型が1検体検出された。A,B型インフルエンザウイルス、RSウイルス、コロナウイルスOC43は全ての検体で陰性であった。

④ 都留らは関節リウマチ患者のインフルエンザ抗体の保有状況について、COVID-19流行下の2021/22シーズンと、流行前の2015/16シーズンとで比較した。240名のリウマチ性疾患患者のうち2021年12月31日までにインフルエンザワクチン接種前HI抗体価を得られた214人と、2015/16にインフルエンザワクチン接種前HI抗体価を測定した150人を比較した。接種前抗体保有割合(HI抗体価 $X40 \geq$)はH3N2,BY, BVでは有意な差を認めなかったが、H1N1は2015/16では44.7%に対し2021/22では9.8%と有意に抗体保有割合の低下を認めた。2020年1月以降、COVID19による行動制限のため、学校における流行が無く市中における不顕性感染による免疫誘導が低下したことから、ワクチン接種前抗体保有割合が低下した可能性も考えられるものの、その一方でH3N2での低下を認めない理由は説明できない。

5) 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。2022年12月15日時点で症例137例、対照(友人対照・病院対照・検査陰性対照)252例の報告があった。生後3か月以上は症例129例、検査陰性対照95例、質問票の回答は症例102例、検査陰性対照73例であった。多変量解析では、年齢の第3三分位である9歳以上で、百日咳に対するオッズ比が8.07倍に上昇し、また女児では男児に比べて3.98倍オッズ比が上昇した。全年齢では百日せき含有ワクチン接種4回接種で0.22にオッズ比は低下し有効率は78%だったが、有意差は確認できなかった。年齢層別では、生後3か月から6歳未満ではオッズ比は0.01(95%CI:0.0-0.35)に低下し、有効率99%(P=0.01)と有意差が認められた。一方、6歳以上ではオッズ比は0.67(95%CI:0.05-8.86)、有効率33%(P=0.76)と有意差は認められなかった。ワクチン4回接種者に限定し「年齢」「性別」「接種後経過年数」「周囲の百日咳患者」の影響を変数として多変量解析を行った。年齢が7.8歳以上になると百日咳発症のオッズ比は10.4(95%CI:2.57-42.0)と有意に上昇した。接種後6年以上経過すると、百日咳発症のオッズ比は12.6(95%CI:2.77-57.5)と有意に上昇した。百日せき含有ワクチンの追加接種が必要と考えられる。

② 近藤らは、この追加接種の年齢を思春期児童とくに11-13歳においての費用対効果分析を行った。分析モデルはワクチン未接種乳児への間接的効果も同時に考慮した経済評価を実施した。費用効果分析の手法によりDTワクチン接種とDTaPワクチン接種の2つのストラテジーを比較した。追加接種や百日咳罹患による健康状態と費用の変化より、公的医療費支払者の立場および社会の立場の2つの分析の視点における増分費用効果比ICERを推定した。使用変数は学術文献および専門家意見を基に設定し、効果の単位を質調整生存年QALYsとした。分析に用いた百日咳報告数は、2019年1年間分と2020-2021年平均分の二種類である。公的医療費支払者の立場におけるICERは、2019年症例数の場合4,254,793円/QALY、2020-2021年平均症例数の場合は62,545,074円/QALYとなった。また一元感度分析の結果より、百日咳症状に関する効用値がICERに最も大きな影響を与えることが明らか

となった。2019年報告数におけるICERは、日本の社会的支払意思額の閾値500万円/QALYを下回り、思春期児童へのDTaP追加接種は費用対効果に優れると評価した。一方、2020-2021年平均報告数においては、費用対効果に優れないと評価した。日本国内の百日咳流行状況および、追加接種対象年齢以降における百日咳の疾病負荷が小さいことが主な要因と考えられる

6) 新規ワクチン分科会

① 森川らは、流行予測調査事業で収集された血清検体のうち、おたふくかぜワクチンの2回接種歴がある小児34名のムンプスウイルスに対する血清抗体価を測定した。性別は男性21名、女性13名、年齢の中央値は12歳3か月であった。また、2回目のワクチン接種から採血までの期間は、中央値が23か月(範囲:1~90か月)であった。34名中、EIA価が陽性であったのは32名で、判定保留が1名、陰性が1名であった。ワクチン株である遺伝子型B型ウイルスに対する中和抗体を保有していたのは21名で、野外株である遺伝子型G型ウイルスに対する中和抗体価を保有していたのは16名であった。以上の結果より、ワクチンで得られた免疫は野外株に対しては効果が減弱する可能性が考えられた。

② 近藤らは、わが国で最近承認された、あるいは臨床試験中の15価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV15)と20価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV20)のそれぞれについて、わが国の高齢者に対する単独接種プログラムを想定して、経済評価を行った。現行の定期B類接種である23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(PPSV23)の接種プログラムと比較した結果、PCV15接種プログラムの1QALY獲得あたりの増分費用は¥35,020であり、PCV20接種プログラムが費用節約(cost less, gained more)であった。高齢者の肺炎球菌性疾患予防のための定期接種プログラムを検討する上で、PCV15単独またはPCV20単独1回接種プログラムは、現行PPSV23接種プログラムと比較して費用対効果に優れ、特にPCV20は費用節約であることが示された。但し、本研究の結果は、COVID-19パンデミック下を前提に分析した結果であるため、ポストCOVID-19になった場合はさらなる分析が必要と考えられた。

7) 情報発信・広報啓発分科会

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1013人を対象とした Web 調査を実施した(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た。対象者のうち、積極的勧奨が控えられていた時期に既に接種していた者は500人(49%)、今後接種したい者は262人(26%)、決めかねている209人(21%)、接種したくない42人(4%)であった。「過去に HPV ワクチンの情報を得てこなかった者」では、HPV ワクチンの予防効果や安全性、積極的勧奨再開に対する考え方と接種意向との関連を認めなかった。一方、「過去に HPV ワクチンの情報を得てきた者」では、今後接種したい者は HPV ワクチンが安全であると考えている者が多く、接種したくない・決めかねている者は HPV ワクチンの安全性に疑問を持っており、積極的勧奨の再開が科学的根拠に基づいていると考えている者が少なかった。

加えて、11歳～24歳のこどもを持つ30歳～49歳の母親2060人を対象とした Web 調査も実施した(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とを目的とした。こどもに接種を勧める者は、11～16歳女子の母親515人のうち135人(26%)、17～24歳女子の母親515人のうち191人(37%)、11～16歳男子の母親515人のうち16人(3%)、17～24歳男子の母親515人のうち12人(2%)であった。母親の最終学歴が大学・大学院卒の者、母親自身が定期的に子宮頸がん検診を受けている者、過去に HPV ワクチンの情報を得てきた者では、こどもへの接種を勧奨する者が多かった。「過去に HPV ワクチンの情報を得てこなかった者」では、HPV ワクチンの予防効果や安全性、積極的勧奨再開に対する考え方とこどもへの接種勧奨との関連を認めなかった。一方、「過去に HPV ワクチンの情報を得てきた者」では、こどもへの接種を勧めない者は HPV ワクチンの予防効果や安全性に疑

問を持っており、積極的勧奨の再開は科学的根拠に基づいていると考えている者が少なかった。