

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

ワクチンの有効性・安全性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

各文末の（ ）内は、報告書年度と発表者名、を示す。

令2: 令和2年度 総括・分担研究報告書、令和3年3月。

令3: 令和2年度繰越事業 総括・分担研究報告書、令和3年度 総括・分担研究報告書、令和4年3月。

令4: 令和3年度繰越事業 総括・分担研究報告書、令和4年度 総括・分担研究報告書、令和5年3月。

令5: 令和4年度繰越事業 総括・分担研究報告書、令和6年3月。

【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

有効性・副反応

① 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、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 回接種の有効率は：デルタ株流行期（デルタ株が占める割合：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%、77%、97%。（令3、原ら）

②前記①の症例・対照についての解析で、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、 $\geq 9$  症状、に対する 2 回接種の調整 OR は、0.13、0.11、0.04。（令4、原ら）

③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を認めなかった。（令4、原ら）

④乳幼児（6 か月～4 歳）を対象にワクチン（起源株）の COVID-19 (Omicron 株) 発症に対する有効性を評価。PCR/抗原検査陽性を症例（56 人、接種 2 人 [3.6%]）、陰性を対照（367 人、接種 [1.4%]）。接種の調整 OR は 2.68 (95%CI: 0.66-7.29)。地域の接種率 4 % と症例の接種率 3.6% から、case-population method による有効率は 10.4% と推計。低接種率などの影響で研究が困難であった。（令5、原ら）

⑤ 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 71%。（令 4、福島、小西、松浦ら）

⑥ 2 回以上接種を受けた後 5 か月以上経過した未感染者（ $\geq 20$  歳）を対象に、(a) 従来株単価ワクチン 4 回目接種と、(b) オミクロン株対応 2 価ワクチン接種の、接種後 6 か月間の感染（PCR/ 抗原検査陽性、または抗 N 抗体陽転）に対する有効性を評価。接種者と非接種者の感染割合は、(a) 15/53 (28%) と 29/79 (37%)、(b) 14/69 (20%) と 13/55 (24%)。接種の調整 OR は、(a) 0.56(95%CI: 0.17-1.83)、(b) 1.11(0.33-3.82)。(a) では、家族の人数が多いと感染リスクが上昇（調整 OR=1.55）。（令 5、福島、小西、松浦ら）

⑦ ブレイクスルークラスターが発生した 5 病院と 2 高齢者施設において、感染（PCR 陽性）および重症化（中等症 II 以上）に対するワクチン有効性を評価。接種者（2 回接種後 14 日以上経過）と非接種者の感染割合は、128/267 (48%) と 28/49 (57%)。接種の調整 OR は、感染に対して 0.42 (0.19-0.93)、重症化に対して 0.34 (0.15-0.76)、有効率は各々 58% と 66%。（令 3、令 5、砂川ら）

⑧ オミクロン BA.5 流行期における抗 S 抗体と抗 N 抗体の感染リスク減少効果を、一般化加法モデルにより評価。対象は 2 回の抗体保有状況断面調査（2022 年 12 月、2023 年 2～3 月）に両方参加した者のうち、途中でワクチン接種を受けた者などを除いた 4,496 人。結果指標は、2 回の調査の間の感染（COVID-19 検査陽性、抗 N 抗体の陽転または 4 倍以上上昇）。抗 N 抗体価 20.4 COI (vs. 陰性) で感染に対し 80% の相対リスク減少を認め、20.4 COI を維持する期間の中央値は初回診断から 88 日、再感染診断から 456 日。一方、抗 S 抗体価が高値でも感染リスク減少効果は限定的であり、最高値 523,000 BAU/mL を示した者でも 77% の相対リスク減少に留まった。（令 5、鈴木（忠）ら）

⑨ 登録した 504 人のうち解析した 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が多い。（令 3、福島、小西、松浦ら）

⑩ 前記⑨の対象者中、医療従事者など 228 人（男 47、女 181、平均 44.8 歳）において、mRNA ワクチン（BNT162b2 または mRNA-1273）を 1 回目、2 回目、3 回目接種した後、48 時間以内に何らかの局所反応を示した者は、各々 90%、96%、96%、何ら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。（令 4、福島、小西、松浦ら）

#### 免疫原性、抗体推移

⑪ 前記⑨の対象者のうち 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 週後（S1）、2 回目接種 4 週後（S2-4w）、2 回目接種 6 か月後（S2-6m）。各試薬による測定値 [S0  $\Rightarrow$  S1  $\Rightarrow$  S2-4w  $\Rightarrow$  S2-6m] の幾何平均抗体価（GMT）は [12  $\Rightarrow$  693  $\Rightarrow$  6,997  $\Rightarrow$  1,030 AU/mL] と [0.4  $\Rightarrow$  24  $\Rightarrow$  899  $\Rightarrow$  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（ $\geq 1280$  AU/mL、 $\geq 210$  U/mL）は、[0  $\Rightarrow$  25  $\Rightarrow$  99  $\Rightarrow$  38%] と [0  $\Rightarrow$  4  $\Rightarrow$  98  $\Rightarrow$  95%]。GMT はすべての時点で高齢層が低い。（令 3、福島、小西、松浦ら）

⑫前記⑨の対象者のうち 454 人（男 140、女 314 人、20～64 歳）について、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。接種後抗体価は、高齢層で低く（ $P < 0.01$ ）、性別による差は認めない。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。（令 4、福島、小西、松浦ら）

⑬前記⑨の対象者について、mRNA ワクチン（BNT162b2、mRNA-1273）1～4 回目接種後の抗体応答（抗 S 抗体、AU/mL）と関連因子を検討。解析対象は、1・2 回目接種者（467 人、中央値 43 歳）、3 回目接種者（157 人、46 歳）、および 4 回目接種者（89 人、49 歳）であり、何れも接種前に抗 N 抗体陰性を確認。抗体上昇との関連因子は、mRNA-1273（1・2 回目）、男（3・4 回目）、若年（1・2 回目）、非喫煙者（2 回目）、高い接種前抗体価（2・3・4 回目）、接種後の発熱（2・4 回目）、前接種からの間隔が長い（3・4 回目）。（令 5、福島、小西、松浦ら）

⑭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  $\Rightarrow$  S2-4w] の GMT は、職員 [735  $\Rightarrow$  8,505] より入所者 [82  $\Rightarrow$  2,282] が有意に低値。S2-4w で回復者血清の高力価（ $\geq 1,280$ ）を獲得した者は、職員（98%）、入所者（67%）。[S2-4w  $\geq 1,280$ ] 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（0.16）で有意に低下。（令 3、大藤、吹田、笠松（彩）ら）

⑮前記⑭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 2 社の試薬で測定。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（ $\geq 1,280$  AU/mL：30%  $>$  4%、 $\geq 210$  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%）。（令 3、大藤、吹田、笠松（彩）ら）

⑯前記⑭の対象者のうち入所者 54 人と職員 117 人につき、3 回目接種半年後までの抗 S 抗体の推移を解析。全体の GMT は、2 社試薬による測定で、[(S1)421  $\Rightarrow$  (S2-4w)6,024  $\Rightarrow$  (S2-6m)625  $\Rightarrow$  (S3-4w)17,723  $\Rightarrow$  (S3-6m)5,311 AU/mL] と [17  $\Rightarrow$  663  $\Rightarrow$  366  $\Rightarrow$  14,076  $\Rightarrow$  5,278 U/mL]。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。（令 4、大藤、吹田、笠松（彩）ら）

⑰前記⑭の対象者のうち入所者 54 人と職員 117 人について 3 回目接種半年後までの抗 S 抗体（AU/mL）を線形混合効果モデルにより解析。GMT 低値との関連因子は：S1 では高齢、入所者、BMI 低値、ステロイド；S2-4w・S2-6m では高齢；S3-4w ではこれらの影響は認めないが；S3-6m では入所者、ステロイド。入所者に限定した解析で GMT 低値と関連する因子は：S1 では高齢（ $\geq 85$  歳）、介護度 4-5、ステロイド；S2-4w・S2-6m・S3-4w ではこれらの影響は認めないが；S3-6m ではステロイド。（令 5、大藤、吹田、笠松（彩）ら）

⑱健康成人 150 人（平均 35.8 歳、BNT162b2：121 人、mRNA-1273：29 人）において、抗 S 抗体をシスメックス社試薬（CLEILA 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 1,415。上昇倍数は S1/S0 が 292、S2/S1 が 11 であり、女性や若い年齢で高い傾向。（令 3、原ら）

⑲ *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）の 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 4 か月後まで繰り返し測定を行った。繰り返し測定と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 変異アレル数が逆相関を示した（偏回帰係数 = - 0.15、 $p=0.002$ ）。IgM では関連を認めなかった。（令 4、原ら）

⑳ 前記⑲の対象で、接種前の血清セレンウムと 1,25-(OH)<sub>2</sub> 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。セレンウムと抗体産生は関連しないが、1,25-(OH)<sub>2</sub> 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。高いビタミン D 濃度では抗体産生が抑制される可能性が示唆された。（令 4、原ら）

㉑ 健康成人 85 人（平均 45.1 歳）で、BNT162b2 ワクチン 1 回接種による抗体反応を 1 年間追跡。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・7・12・16・20・24 週後、8・10・12 か月後の計 10 回。細胞性免疫評価用の採血は、接種前、接種 3・7・12・24 週後、12 か月後の計 6 回。この間、参加者は自由意思により 2・3 回目接種を受けた。1 回のみ接種者における抗 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。（令 3、都留、入江、原ら）

㉒ 前記㉑の対象者について、抗 S 抗体と中和抗体の推移を調査。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 回の接種間隔が長いほど上昇；3 回目接種後の最高値は、2・3 回の接種間隔が長いほど低下。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。（令 4、原、入江、都留ら）

㉓ 前記㉑の対象者で中和抗体の推移を評価。中和抗体陽性者（ $\geq 5$  倍）は、1 回目接種 3 週後 71%、7 週後は 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 96%。接種時期にかかわらず 2 回目接種後に中和抗体は速やかに上昇。BNT162b2 ワクチンの接種間隔を 6 か月程度まで延長しても、2 回目接種後には中和抗体は速やかに上昇。（令 3、令 4、鈴木（忠）ら）

㉔ 前記㉑の対象者で、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、2 回接種が優位性を示した。（令 3、高橋ら）

㉕ 前記㉑の対象者を、2 回目接種時期で 3 群（1 回目接種後 7~12、12~16、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。（令 4、高橋ら）

㉖ 前記㉑の解析に併せて、S タンパクに対する T 細胞から産生されるサイトカイン産生量を測定。S タンパクに対する T 細胞は IL-2、IFN  $\gamma$ 、Granzyme B を産生し、Th0/Th1 タイプを示した。2 回目接

種時期が異なっても、RBD に対する B 細胞と S タンパクに対する T 細胞の頻度、およびサイトカイン産生能に顕著な違いを認めなかった。(令 5、高橋ら)

⑳化学療法中の肺がん患者 (55 人) と非がん患者 (担がん患者以外の基礎疾患患者、38 人) で BNT162b2 ワクチンの免疫原性と安全性を評価。肺がん患者でも、抗 S 抗体は上昇したが、非がん患者に比べて GMT は有意に低値。抗体保有に対する肺がん患者 (vs. 非がん患者) の調整 OR は、 $[S2 \geq 50 \text{ AU/mL}]$  に対して 0.20、 $[S2 \geq 840 \text{ AU/mL}]$  に対して 0.27、 $[S2 \geq 4,160 \text{ AU/mL}]$  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患者の調整 OR は、各々 0.07、0.10、0.06 と有意に低下。(令 3、中島ら)

㉑前記㉐の対象者で、肺がん患者における抗 S 抗体 (2 社の試薬で測定) の GMT は非がん患者と比べて有意に低い:  $S1 (30 \text{ vs. } 121 \text{ AU/mL}, 1.2 \text{ vs. } 4.0 \text{ U/mL})$ ;  $S2-1m (1,632 \text{ vs. } 3,472 \text{ AU/mL}, 213 \text{ vs. } 573 \text{ U/mL})$ 。 $S2-1m$  における抗体保有 ( $\geq 1,162 \text{ AU/mL}$ 、 $\geq 160 \text{ U/mL}$ ) に対する肺がん患者 (vs. 非がん患者) の調整 OR は 0.22 と 0.20、殺細胞薬投与患者では 0.07 と 0.11 であり、有意な低下を示した。(令 4、中島ら)

㉒臓器移植患者 (7 施設、614 人、平均 53 歳) におけるワクチン 2 回接種後の抗 S 抗体の GMT は、 $(S0)0.40 \Rightarrow (S1)0.54 \Rightarrow (S2-1m)2.91 \Rightarrow (S2-3m)11.71 \Rightarrow (S2-6m)12.73 \text{ U/mL}$ 。抗体陽性率 ( $\geq 0.8 \text{ U/mL}$ ) は、 $(S2-1m)43\% \Rightarrow (S2-3m)68\% \Rightarrow (S2-6m)70\%$ 。GMT や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、免疫抑制薬使用 (MMF・ステロイド)、BNT162b2 ワクチン (vs. mRNA-1273)。(令 4、江川ら)

㉓前記㉒の対象者のうち 135 人 (移植臓器: 肝 18、心 13、腎 96、脾 8) で、ワクチン接種後の抗体産生と関連する 15 分子 33 遺伝子多型候補について SNP 解析を実施。免疫抑制薬 1～2 剤併用が多い肝移植・心移植症例では、2 回目接種後にはほぼ全例で抗 S 抗体が陽転。一方、3 剤併用を行う腎移植症例では 2 回目接種後 6 か月間に陽転率は約 6 割。4 臨床因子 ( $\leq 65$  歳、移植後  $\geq 2$  年、など) と 5 遺伝子多型因子 (IL12B rs3212227、IL4 rs2227284、など) を組み合わせたモデルで高精度に抗体陽転化を予測できた。(令 5、大段ら)

㉔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)、対照 199 人 (男 48) 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  $\alpha$  抗体製剤 0.55、トファシチニブ 0.20。(令 4、渡辺ら)

㉕前記㉔の対象者で、2 回目接種 3 か月後の免疫応答陰性率は、抗 TNF  $\alpha$  抗体製剤・チオプリン製剤併用療法 20%、ステロイドを含む 3 剤併用療法 70%。Trajectory 解析で、患者の免疫反応の経時変化は、high responder (58%)、medium responder (36%)、persistently low responder (7%) の 3 群に分れ、対照では患者の high responder に該当する 1 群のみ。Persistently low responder の関連因子は: 高齢; 抗 TNF  $\alpha$  抗体製剤・チオプリン製剤併用、ステロイド、トファシチニブ; アレルギー歴。(令 5、渡辺ら)

㉖学校法人職員の医療従事者 ( $\geq 20$  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 回目接種後までの抗体価の推移 (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 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 回目接種 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。（令 3、中野ら）

③④前記③における学校法人の職員 2,435 人（90% が 20～59 歳）を対象に、抗 S 抗体（シスメックス社試薬）の推移などを調査（3 回目接種時は 860 人対象）。抗 S 抗体（BAU/mL）の中央値は、(S1) 5  $\Rightarrow$  (S2-4w) 1,693  $\Rightarrow$  (S2-6m) 246  $\Rightarrow$  (S3-6w) 3,616  $\Rightarrow$  (S3-6m) 1,243。3 回目接種により強いブースター効果を認めた。（令 4、中野ら）

③⑤前記③の対象者において性ホルモンの関連を調査。対象は、1・2 回目接種後（2,432 人）から 3 回目まで接種を受け（857 人）、且つ、性ホルモン調査に参加した男性 342 人（ $\geq 20$  歳）、女性 401 人（40～60 歳）。男性では 20～40 歳を中心として、総テストステロン高値群（ $\geq 4.0\text{ng/mL}$ ）は低値群より 2 回目・3 回目接種後の免疫原性が高い。女性の閉経期（45～55 歳）には、女性ホルモン正常群（ $\text{E2} \geq 20\text{pg/mL}$  かつ  $\text{FSH} < 40\text{mIU/mL}$ ）は 3 回目接種後の免疫原性が高い。（令 5、中野ら）

③⑥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  $\Rightarrow$  S2-6m] の GMT は 1574  $\Rightarrow$  689。[S2-4w  $\Rightarrow$  S2-3m  $\Rightarrow$  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（14 人）は 1 回目接種で非感染者の 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。（令 3、鈴木（幹）、田中（創）、秋田、間辺ら）

③⑦前記③⑥の対象者のうち追跡中の 109 人を解析対象とし、3 回目以降の接種について評価。2  $\Rightarrow$  3 回目接種の副反応の頻度は同程度（発熱：12  $\Rightarrow$  15%、倦怠感：65  $\Rightarrow$  64%）。抗 S 抗体（GMT, U/mL）の推移 [S2-4w  $\Rightarrow$  preS3  $\Rightarrow$  S3-4w] は、20 歳代 [1,993  $\Rightarrow$  782  $\Rightarrow$  22,023]、60 歳代 [856  $\Rightarrow$  237  $\Rightarrow$  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。各接種における上昇倍数は、2 回目：26、3 回目：15、4 回目：1.1、であり、接種を重ねると頭打ちとなった。（令 4、鈴木（幹）、田中（創）、秋田、間辺ら）

③⑧前記③⑥の対象者において、抗 S 抗体（U/ml）の GMT は：非感染者で、(S2-4w) 1,125  $\Rightarrow$  (S2-6m) 519；既感染者では、(S1) 6,711  $\Rightarrow$  (S2-4w) 9,218  $\Rightarrow$  (S2-6m) 1,713。上昇倍数は：非感染者で、(S1) 113 倍、(S2-4w) 25 倍；既感染者では各々 151 倍と 1.4 倍。高齢者（ $\geq 60$  歳）は若年者（20～39 歳）の半分程度の抗体価で推移した。（令 4、鈴木（幹）、田中（創）、秋田、間辺ら）

③⑨前記③⑥の対象者のうち健康成人（347 人、22～64 歳）について、2 回目接種 6 か月後までの抗 S 抗体（U/mL）の推移および関連因子を解析。抗体価は S2-4w でピークに達し、その後、3～6 か月で緩やかに減衰。感染者は非感染者よりピーク時の抗体価が高いが、S2-6m では非感染者との差は減少。1 回目接種前・後、2 回目接種前・後、2 回目接種 4 週後・3 か月後における GMT の差と、感染の有無、年齢、飲酒習慣が関連（令 5、鈴木（幹）、田中（創）、秋田、間辺ら）

④⑩病院職員 130 人（24～84 歳、平均年齢 48）、外来患者 47 人（ $\geq 65$ 、77）、入院患者 80 人（ $\geq 65$ 、86）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  $\Rightarrow$  S2-6m] の GMT は、職員 1,632  $\Rightarrow$  706、外来患者 1,291  $\Rightarrow$  303、入院患者 530  $\Rightarrow$  113。3 回目接種後の入院患者の GMT は職員に比べて低値（29,686 vs. 9,139 U/mL）。副反応は 2 回目接種後の方が多く、3

日以内に消失。(令3、令4、武内ら)

④1 健常成人 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。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。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。(令4、原ら)

④2 解析対象は mRNA ワクチン 3 回目接種を受けた健康成人 101 人。SARS-CoV-2 Spike タンパク質中の HLA-A24 拘束性ドミナントエピトープである QI9 および NF9 を使用し、ワクチン 3 回目接種 3 か月後の抗原特異的 CD8 T 細胞について評価。頻度解析から、QI9 に反応性を示す人は 70%、NF9 に反応性を示す人は 48% であり、QI9 はよりドミナントなエピトープである。表現型解析から、QI9 に対する CD8 T 細胞では、ターミナルエフェクター型 (Tte) が Tscm、Tcm、Tem と比較して頻度が高く、より分化が進行したサブセットに偏っていた。NF9 に対する CD8 T 細胞ではエフェクターメモリー型 (Tem) に偏っていた。更に QI9 に対する CD8 T 細胞は PD-1 分子の発現が高く、CD122 分子の発現が低いことから疲弊状態にあり、増殖能が低下していると考えられる。(令5、山本、福島ら)

#### Web 調査

④3 一般男女 6,180 人 (20~79 歳) と医療従事者 1,030 人 (20~69 歳) に対し、SARS-CoV-2 ワクチンに関する Web 調査を実施。接種意向の割合は、一般集団 49%、医療従事者 46%、接種忌避は各々 18% と 18%。接種意向の割合は：重篤な副反応が 1 万接種当たり 1 人の場合は約 30%、100 万接種当たり 1 人の場合は約 65%；有効率が 90%、70%、50% の場合は、各々、約 80%、50%、20%。(令2、原、土器屋、小林、中村ら)

④4 「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 7,210 人)。1・6・9 月調査での「ワクチンためらい」の割合は、各々 18%、65%、19% であり、ワクチン導入期には一過性に「ワクチンためらい」が増加。「ワクチンためらい」をアウトカムにした解析では、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で調整 OR が有意な上昇または低下。(令3、原、土器屋、小林、中村ら)

④5 「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 3,370 人、女 3,840 人、うち 12 歳未満の子どもを有する者は 1,190 人。3 回目の接種意向は、Acceptance が 78%、Not sure 15%、Hesitancy 7%。7C の平均点の比較では、Acceptance 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)。小児への接種意向については、Acceptance が 44%。(令3、令4、原、土器屋、小林、中村ら)

④6 子どもへの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。対象は 5~11 歳の子どもを持つ成人 1,129 人 (女 57%、平均 38.9 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たとせよ接種させたいか？」に対し、「そう思う」「かなりそう思う」との回答を「受容」と定義。「受容」は 7C 尺度の要素のうち、無頓着、障壁、集団責任、信頼、と強く関連 (調整 OR は各々、4.34、3.13、2.69、2.27)。(令4、原、土器屋、小林、中村ら)

④7接種の予測因子を調べるため、成人（20～79歳）を対象に接種意向、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。1月調査で、「ワクチンが承認されれば絶対に接種したいか？」に対し、「強く同意する」「同意する」を受容、「分からない」を中立、「同意しない」「強く同意しない」を躊躇と定義し、12月までの調査で接種状況を確認。受容、中立、躊躇のうち、1年以内に2回以上接種を受けた者は96%、87%、72%。全体として2回以上接種完了と有意に関連する因子は、社会的規範（調整OR=1.80）、ワクチンの信頼性（1.39）、構造的な制約（0.80）。（令4、令5、原、土器屋、小林、中村ら）

④8乳幼児の接種状況と保護者の予防接種に関する考えの関連についてWeb調査を実施。対象は乳幼児（6か月～5歳未満）の保護者429人（女64%、平均39.5歳、平均子ども数2.3人）。小児用修正版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）を用いて評価。「1回以上子どもに接種した」者では、7Cスコアの合計点が高い（調整OR=1.87、1ポイント増加毎）。項目別では、社会規範の支持（1.31）、信頼（1.27）、障壁（1.25）。（令5、原、土器屋、小林、中村ら）

## 2) 定点モニタリング分科会

①インフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするため、2013/14シーズンから多施設共同症例対照研究（test-negative design）を実施。2019/20シーズンの3歳未満児（642人、平均1.4歳）調査で、PCR陽性インフルエンザに対するワクチン有効率は、1回接種で73%（95%CI：31-89）、2回接種で62%（25-81）。主流のA(H1N1)pdm亜型に対しても、2回接種の有効率は58%（15-79）であった。（令2、福島、松本、松岡、迎ら）

②2016/17～2017/18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」と比した有効率は、「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%。前シーズンの接種で現行シーズンの有効率は低下しない。（令4、福島、松本、松岡、迎ら）

③2018/19～2019/20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。「本人接種なし（-）・家族接種なし（-）」と比した本人の発病リスク（調整OR）は、「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。（令4、福島、松本、松岡、迎ら）

④2013/14～2017/18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。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なし。関連した因子は、受診時の体温が高い、発熱～受診の日数が短い、A/H1pdm09あるいはA/H3が陽性（vs. B/YMG）。（令4、福島、松本、松岡、迎ら）



⑤ 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。対象者全員、A 型陽性者（1,209 人）、B 型陽性者（685 人）では、接種と発熱 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (vs.  $< 39^{\circ}\text{C}$ )に関連なし。年齢別では、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。(令 4、福島、松本、松岡、迎ら)

⑥ 2015/16～2017/18 シーズンの調査対象小児 2,901 人（平均 2.8 歳、症例 1,220、対照 1,681）のデータを用いて、完全接種と部分接種の有効性を解析。調査シーズンのワクチン有効率は、部分接種（過去に合計 0～1 回接種かつ調査シーズン 1 回接種）では 39% (95%CI: -11 to 66)。完全接種（過去に合計 0～1 回かつ調査シーズン 2 回接種、過去に合計 2 回以上かつ調査シーズン 1 回接種、過去に合計 2 回以上かつ調査シーズン 2 回接種）では 52% (34 to 66)、52% (21 to 71)、52% (29 to 67) といずれも有意。(令 5、福島、松本、松岡、迎ら)

⑦ 2020/21 と 2021/22 シーズンは、COVID-19 の影響でインフルエンザ流行なし。2022/23 シーズンの 3 歳未満児調査 (424 人、平均 1.4 歳) で、ワクチン有効率は 1 回接種 77%、2 回接種 2%。過去シーズンとは異なる流行状況に加え、COVID-19 流行の影響によるインフルエンザの自然曝露機会の減少や医療機関受診行動の変化などが考えられた。(令 5、福島、松本、松岡、迎ら)

### 3) 百日咳コクーン分科会

① 妊婦における百日せき含有ワクチンの免疫原性を調査。希望者に DPT ワクチンを接種し（妊娠 28～32 週）、接種前 (S0)、接種 4 週後 (S1)、分娩時血清 (S2)、臍帯血 (S3) を採取。非接種者からも、初回 (S0)、S2、S3 を採取し、抗 PT 抗体と抗 FHA 抗体を測定。中間解析（接種 98 人、非接種 40 人）で、接種者における S1 の GMT と (S1/S0) は、抗 PT 価 53(7.3)、抗 FHA 価 123(12.0)。S3 の抗体保有割合 ( $\geq 10\text{EU/mL}$ ) は：抗 PT 抗体が接種者 98%、非接種者 32%；抗 FHA 抗体は各々 100%と 64%。(令 4、令 5、吉原ら)

② 妊婦における百日せき含有ワクチンの安全性を調査。対象は、2020～22 年に妊婦健診（28～31 週）を受けた接種者 470 人（ $31 \pm 4.6$  歳）、非接種者 178 人（ $30 \pm 5.0$ ）。接種・非接種者間で、妊娠合併症、胎児異常、分娩時異常、などについて有意差なし。妊娠転帰（生産）は接種者 96%、非接種者 92%に認めたが（ $P=0.03$ ）、子宮内胎児死亡・死産はなし。母親の 1 か月健診時に、貧血で有意差を認めた（接種者 3.8%、非接種者 0.6%、調整 OR = 1.81）。接種者に母乳栄養が多かったことによると解釈。(令 4、令 5、大藤、笠松（彩）ら)

### 【プロジェクト研究】

#### 4) インフルエンザ等分科会

① 2006/07 シーズンから土浦市の 4 小学校において、ワクチン有効性調査を行っている。2019/20 シーズンの調査（1,706 人）で、迅速検査陽性インフルエンザに対するワクチン有効率は、A 型インフルエンザに対して 39% (95%CI: 9-60)。B 型に対しては発症者が少なく検討できなかった。(令 2、令 3、山口)

② 前記①と同小学校における 2022/23 シーズン（A 型のみ流行）の調査（1,815 人）で、迅速検査陽性インフルエンザに対するワクチン有効率は 41%(2-65)。(令 5、山口)

③ 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）について解析。

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ず。(令 3、中島、鈴木(幹)、猪島、森本ら)

④前記③のデータ(65~90歳、症例143人、対照595人)を解析したところ、関連因子の調整 OR は：BMI(vs. 18.5-24.9)が18.5未満1.78(1.02-3.11)、25.0以上0.55(0.32-0.97)；小児(≦6歳)と同居5.92(2.72-12.9)；日常生活動作で寝たきり・準寝たきり2.48(1.14-5.40)。(令5、中島、鈴木(幹)、猪島、森本ら)

⑤前記④と同データを用いて、高齢者肺炎と嗜好飲料の関連を解析(症例143人、対照594人)。調整 OR は：コーヒー(vs. 飲まない)週に数杯1.14(0.57-2.28)、1日1杯1.55(0.81-3.00)、1日2杯以上1.22(0.63-2.38)；緑茶(vs. 週に1~6杯)1日1~2杯0.90(0.49-1.64)、1日3~4杯0.80(0.44-1.44)、1日5杯以上0.97(0.50-1.85)であり、有意な関連を認めなかった。(令5、中島、鈴木(幹)、猪島、森本ら)

⑥2020/21シーズンに、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、中央値70歳)において、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%。免疫関連有害事象は1例(Grade 2)のみであった。(令3、令2、中島ら)

⑦2019/20シーズンの大阪府内での流行は、前半はAH1pdm09亜型、後半はB型Victoria系統が主流。試験研究機関に搬入されたインフルエンザ検査検体のうち、12検体で季節性インフルエンザウイルスを検出せず。そのうち4検体からアデノウイルスを検出。2検体(1検体はアデノウイルスとの共感染)からコロナウイルスOC43を検出。(令2、森川ら)

⑧2020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)の2検体からアデノウイルスを検出。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、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。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。(令3、森川ら)

⑨2021年度に搬入された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1検体からアデノウイルスを検出。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。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。パラインフルエンザウイルス3型を1検体検出。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。(令4、森川ら)

⑩2022/23シーズンに搬入されたインフルエンザ検査検体(上気道由来)について、ウイルス分離と遺伝子検出を実施。97検体のうち、89検体がAH3亜型陽性、2検体がAH1pdm09亜型陽性、1検体がB型Victoria系統陽性であったことから、AH3亜型の単独流行と考えられた。AH3亜型ウイルス分離株が属する系統樹上のクレードは全国の結果と同様であったが、3C.2a1b.2a.2bに属する株の割合は少ない傾向を示した。(令5、森川ら)

⑪関節リウマチ患者(240人)のインフルエンザ抗体保有状況(接種前HI価)を、COVID-19流行前の2015/16シーズン(150人)と流行下の2021/22シーズン(214人)で比較。抗体保有割合(≧

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。一方、H3N2、BY、BV では有意差を認めず。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があるものの、H3N2 で低下を認めない理由は説明できない。(令 3、令 4、都留ら)

⑫健康成人で、ALDH2 rs671 多型と 2023/24 シーズンワクチンによる抗体応答 (S0、S1-4w、S1-12w) の関連を検討。解析対象 125 人 (ALDH2 \*1/\*1 : 71 人、\*1/\*2 : 49 人、\*2/\*2 : 5 人) を、\*1/\*1 群 (ALDH2 \*1/\*1) と \*2 保持者群 (\*1/\*2 と \*2/\*2) で比較。A/VIC(H1) と B/HKT(YGT) に対する HI 価に差を認めず。A/DRW(H3) に対する 12 週後の HI 価は、\*1/\*1 群の方が高かった (応答率 : 20% vs. 7%、陽転率 : 13% vs. 2%)。B/AUT(VIC) に対し HI 価が 2 倍以上上昇した者は、\*1/\*1 群の方が多い (4 週後 : 70% vs. 54%、12 週後 : 45% vs. 26%)。副反応 (発赤と腫脹) の頻度は、\*1/\*1 群の方が高かった。(令 5、吉原ら)

## 5) 百日咳分科会

①百日咳症例対照研究 (2009 年～) のデータ (2017 年 10 月～、症例 102 人、検査陰性対照 73 人) を解析。百日せき含有ワクチン 4 回接種の調整 OR と有効率は : 全例で 0.15 (95%CI: 0.03-0.95)、85% ; 生後 3 か月～6 歳未満で 0.01(0.0-0.35)、99%。4 回目接種からの経過年数別にみた 4 回接種の調整 OR と有効率は : 4.5 年未満で 0.15(0.03-0.80)、85% ; 4.5～7.9 年で 0.57 (0.11-2.88)、43% ; 8 年以上で 0.95 (0.18-5.12)、5%。(令 5、岡田、大藤ら)

②就学前児童に対する百日せき含有ワクチン (DTaP) の 5 回目追加接種導入について費用効果分析を実施。増分費用効果比 (ICER) は公的医療費支払者の立場では 4,051 万円 /QALY、社会の立場では 6,135 万円 /QALY となり、日本の社会的支払意思額の閾値 500 万円 /QALY を上回った。就学期児童における百日咳の疾病負荷が小さいことにより、追加接種に要する費用が相対的に大きくなるためと考えられる。(令 2、近藤 (正) ら)

③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) について経済評価を行うため、DT 接種と DTaP 接種の 2 つのストラテジーを比較。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。公的医療費支払者の立場における ICER は、(a) の場合 4,254,793 円 /QALY、(b) の場合 62,545,074 円 /QALY。(a) 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。(令 4、近藤 (正) ら)

## 6) 新規ワクチン分科会

① 4 価髄膜炎菌ワクチンの免疫原性を 56～72 歳の 23 人で調べた。接種 4 週後の抗体保有率を「64 歳以下 : 65 歳以上」で比べると、血清群 A で 57% : 22%、C で 57% : 44%、W で 57% : 67%、Y で 86% : 44%。接種前⇒後の GMT は、各々、1.1⇒30.5 : 1.7⇒4.0、8.0⇒50.5 : 6.4⇒17.3、1.0⇒43.1 : 4.0⇒174、2.3⇒624 : 2.0⇒25.4 であり、高齢ほど免疫原性は低い。(令 2、中野ら)

② 2019 シーズンに、ロタウイルスワクチンのロタウイルス胃腸炎 (迅速診断陽性) に対する有効性を調査 (生後 2 か月以上 6 歳未満、症例 317 人、対照 1,352 人)。有効率は 56% (95% CI : 42-66)、製剤別ではロタリックス (RV1) 62%、ロタテック (RV5) 52%。重症例に対しては RV1 : 87%、RV5 : 96%。遺伝子型別では、G9P[8] 株に対し 54%、G3P[8] 株に対し 80%。2021 シーズン調査では全例陰性であった。ワクチン定期接種化と、COVID-19 流行の影響と考えられる。(令 2、令 3、原ら)

③ 2019～2020 年度の流行予測調査事業で収集された血清検体において、おたふくかぜワクチン接種を 1 回受けた 23 人（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）。EIA 価陽性者（ $\geq 4$ ）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。（令 3、森川ら）

④ 2017～2021 年度の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接種を 2 回受けた 34 人（中央値：12 歳 3 か月）の血清抗体価を測定。ワクチン 2 回目接種から採血までは 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保有者は 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保有者は 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。（令 4、森川ら）

⑤ 5 種混合ワクチン（DPT/IPV/Hib）の定期接種化（2024 年 4 月）に備え、A 剤（クイントバック）と B 剤（ゴビーック）の互換性を評価する。2～7 か月児 80 人を 4 群（ $A \Rightarrow A \Rightarrow B$ 、 $A \Rightarrow B \Rightarrow B$ 、 $B \Rightarrow B \Rightarrow A$ 、 $B \Rightarrow A \Rightarrow A$ ）に割付けし、1 回 0.5mL ずつ、20～56 日の間隔で筋肉内接種する。接種前と 3 回目接種 1 か月後に採血し、百日咳（PT、FHA）、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス（1～3 型）および Hib（PRP）に対する抗体価を測定する。CRB の承認取得後（2024 年 3 月予定）に着手する。（令 5、入江ら）

⑥ インフルエンザワクチンの定期接種対象外である、未就学児童や児童・生徒および妊婦に対する公費助成の実態を調査した（2019 年、1,741 市区町村）。助成を実施している市区町村は、未就学児童 792(46%)、小学生 745(43%)、中学生 741(43%)、高校生 341(20%)、妊婦 175(10%)。いずれかに助成を行っている自治体は 49%であった。（令 2、近藤（正）、星、庄野ら）

⑦ 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。（令 3、近藤（正）、星、庄野ら）

⑧ 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った。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となり、1 QALY 獲得あたりの追加費用（ICER）は 35,020 円。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、COVID-19 パンデミック下を前提にした分析結果である。（令 4、近藤（正）、星、庄野ら）

⑨ HPV ワクチンを 12 歳児コホートの男児に拡大接種するプログラムについて費用対効果を検討。「女児 9 価・男児 4 価使用プログラム」および「女児 9 価・男児 9 価使用プログラム」を、「女児のみ接種（9 価）プログラム」と比較。接種回数は 4 価が 3 回、9 価が 2 回、1 回当たり接種費用はそれぞれ 12,000 円と 20,000 円とした。男児への拡大接種は ICER が 1,461 万～1,602 万円/QALY であり、基準値である 500 万円/QALY または 750 万円/QALY（抗がん剤）と比べて費用対効果に優れない。割引率を 2%に下げると ICER が 650 万円/QALY になり、費用効果的となる可能性がある。（令 5、近藤（正）、星、庄野ら）

⑩帯状疱疹ワクチンに関し2件の調査を実施。(1)Web 調査の回答者1,914人(50~79歳)の解析では、個人の接種選好は、帯状疱疹の発症予防効果と帯状疱疹後神経痛(PHN)の予防効果、および接種回数を重視し、副反応の頻度や効果の持続期間は比較的軽視している。(2)56自治体に対する調査では、有効回答を得た49自治体中、39自治体が生・不活化ワクチンの両者を助成対象とし(2022年度)、助成金額は、接種1回当たり、生ワクチン2,000~10,000円、不活化ワクチン3,000~15,000円。(令5、近藤(正)、星、庄野ら)

\*) 感染性胃腸炎分科会、令和2年度で終了

①高齢者施設入所者(1,728人)における下痢症の調査で、18か月間の下痢発現者は74人、うちノロウイルス迅速検査陽性は13人であり、ノロウイルス関連下痢症の罹患率は10.11/1,000 person-years。ノロウイルス関連下痢症のリスク因子は、「要介護3」(調整HR=7.35)、基礎疾患が「高血圧」(3.41)、「脳卒中」(8.84)、「杖を使用して歩行」(16.7)であった。(令2、吹田、大藤ら)

7) 情報発信・広報啓発分科会

①WHOが主導する研究者ネットワークである「WHO-GIVE(Global Influenza Vaccine Effectiveness Collaboration)」に2017年より参加し、定点モニタリング分科会の研究成果をWHOインフルエンザワクチン株選定会議に毎年提供している。(令2、福島ら)

②米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)の勧告「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices」の2020年版(MMWR Recomm Rep. 2020; 69(8): 1-24)と2021年版(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」、2020年版および2021年版)。(令2、令3、入江、福島、大藤、伊藤ら)

③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接種方法の解説を目的に、以下3つの資料を作成。(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」、(2)リーフレット「医療従事者の方へ：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」、(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」。(令3、岩田ら)

④HPVワクチン接種勧奨の再開(2022年4月)を機に、キャッチアップ接種の対象(20~24歳の女性)にWeb調査を実施(2022年2~3月)。解析対象1,013人のうち、既に接種した者49%、今後接種したい者26%、決めかねている者21%、接種したくない者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ワクチンは安全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なし。(令4、伊藤ら)

⑤子どもの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歳の子どもを持つ30~49歳の母親2,060人を対象にWeb調査を実施(2022年3月)。子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%。子どもに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。(令4、伊藤ら)

⑥HPVワクチンの接種勧奨再開に伴うキャッチアップ接種の対象者に、勧奨再開前後の意向変化に

ついて Web 調査を実施（2023 年 11 月、回答者 1,018 人）。勧奨再開前に接種済みの 229 人を除いた 789 人中、勧奨再開後に「決めかねている（接種ためらい）」と「接種しない（接種忌避）」は 44%。勧奨再開前⇒後の回答変化は、「接種したい（接種肯定）」⇒「接種ためらい・接種忌避」が 13%、「接種ためらい」⇒「接種ためらい・接種忌避」が 47%、「接種忌避」⇒「接種ためらい・接種忌避」が 78%。（令 5、伊藤ら）

⑦前記⑤の勧奨再開前調査（2022 年 3 月）で、子に対する「接種ためらい・接種忌避」を示した母親 704 人を対象に、勧奨再開後（2023 年 3 月）に Web 調査を行い、母親の子（11～24 歳の女子）に対する接種意向の変化を解析。勧奨再開前⇒後の回答変化は、「接種ためらい」⇒「接種ためらい・接種忌避」が 74%、「接種忌避」⇒「接種ためらい・接種忌避」が 88%。自治体からの通知、TV などの広告に比べて医師からの接種勧奨は接種肯定への変化を促す効果が高かった。（令 5、伊藤ら）

## 8) 既存データ活用研究分科会

①川口市の国保および後期高齢者医療制度加入者（ $\geq 65$  歳、2017 年 10 月 1 日）を対象に、健康管理システムの各種情報（予防接種台帳、診療報酬明細書など）を用いて、季節性インフルエンザワクチンの有効性推定を試みた。非流行期の事故や外傷、急性呼吸器感染の診断およびそれに伴う入院を結果指標（negative control outcome）とした検討も行った。有効率推定値は、インフルエンザ診断に対し 2.9%(95%CI: -6.2 to 11)、入院を伴うインフルエンザに対し -9.1%(-49 to 20)であった。（令 5、令 4、神谷、笠松（亜）ら）

②難病患者における vaccine preventable disease の罹患率、入院率、死亡率などを、全国医療機関対象の診療データベースを用いて比較検討する。2008 年 4 月～2023 年 9 月の間、難病外来指導管理料、難病患者等入院診療加算を受けた患者（約 45 万人）を対象に、水痘、带状疱疹、インフルエンザ、新型コロナウイルス感染症、子宮頸がんなどの疾病頻度を、年齢、性別、基礎疾患、免疫抑制剤の有無別に、算出する予定である。（令 5、大藤ら）

## はじめに

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）により、令和 2(2020) 年度から「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」が 3 年計画で始まった。当初は「妊婦での百日せきワクチンの免疫原性と児への移行抗体」および「インフルエンザワクチン有効性の定点モニタリング」に関する研究を中心とする予定であったが、COVID-19 のパンデミックが生じたことから、「新型コロナウイルスワクチンの有効性・免疫原性・安全性」に関する研究に最優先で取り組むこととなった。また、2020/21、および 2021/22 インフルエンザシーズンには COVID-19 の影響でインフルエンザが流行しなかったため、ワクチン有効性の定点モニタリングは実施できなかった。

2009 年の新型インフルエンザ (A(H1N1)pdm) 流行時には、国産ワクチンの出荷開始と同時に研究班

のためにワクチンが確保された。従って、各研究班員は研究対象者へのワクチン接種を主体的に行える立場で、一斉に研究に取り掛かることができた。一方、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンの場合は、行政機関が一元的に接種キャンペーンを展開した。従って、研究対象者は研究遂行の枠組みの外で個別に接種を受けるという、困難な研究環境の中での取り組みとなった。

3 年目の令和 4(2022) 年度には「新型コロナウイルスワクチン」研究が軌道に乗ったため、「妊婦での百日せきワクチン」に関する研究を復活させた。本研究は feasibility study を終える段階にまで至ったが、臨床研究を完遂して国内データを整備する緊急性に鑑み、研究班は 1 年間延長されることとなった。また、3 年ぶりにインフルエンザの流行が起こったため「インフルエンザワクチン有効性の定点モニタリング」を再開できた。

4年目の令和5(2023)年度には研究の集大成として、「新型コロナウイルスワクチン」研究の膨大なデータ解析、「インフルエンザワクチン有効性の定点モニタリング」の新たな展開、「妊婦での百日せきワクチン」研究の中間解析結果が報告された。また、プロジェクト研究としては、インフルエンザワクチン、百日せき含有ワクチン、5種(DPT/IPV/Hib)混合ワクチン、HPVワクチン、带状疱疹ワクチンといった個別ワクチンの研究に加え、既存データを活用した新たな研究への取り組みについても報告された。

研究班員が4年間にわたって積み上げてきたこれら報告が、ヒト集団から得られた貴重な情報として、今後の予防接種の推進に大いに貢献することを確信するものである。

## A. 研究目的

ワクチンの有効性や安全性などに係る諸課題について、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、および第一線の臨床医が共同で、ヒト集団を対象とした疫学研究に取り組む。主要課題は以下のとおりである。

- 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、抗体の推移などを、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(要約された普遍的見解)を導く。
- ③ 妊婦における百日せき含有ワクチンの免疫原性や安全性、および、児への移行抗体について調査し、我が国における百日咳コクーン戦略導入のための基礎データを整備する。
- 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とともに、併用されることが多い肺炎球菌ワクチンについても評価する。
- ⑤ 百日せき含有ワクチン(DPT)の有効性、接種後経過年数の影響などを明らかにし、追加接種に係る基礎資料を得る。
- 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、一般住民の接種意向(肯定、ためらい、忌避)などの調査を行う。
- ⑧ 既存データを用いて、ワクチン有効性をリアルタイムで推定したり、VPDの疾病負荷を算出するための研究手法を検討する。

上記②の「インフルエンザワクチン有効性の定点モニタリング」は、COVID-19流行の影響で、2020/21および2021/22シーズンにはインフルエンザが流行しなかったため実施できなかった。従って、その間の研究は過去の蓄積データの詳細解析に留まっていたが、2022/23シーズンより再開することができた。

また、上記③の「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」は、厚労省の意向により、研究班発足時(令和2年度)から新規課題として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を最優先にする必要から、本研究は2年間保留し3年目(令和4年度)にfeasibility studyを行った。そしてデータ整備の緊急性に鑑み研究班は1年間延長となり、令和5年度に臨床研究を行うこととなった。

(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。

## B. 主要分科会まとめ

【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)

2020年4月7日に、COVID-19の第1回目緊急事態宣言が出された。これは「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」が2020年度に始まるのとはほぼ同時のことである。12月にはイギリスと米国でワクチン接種が始まり、日本でも翌2021年2月から医療従事者を対象に先行接種が始まった。このような経緯から、本研究班でも新型コロナウイルスワクチンの研究に最優先で取り組む必要が

生じ、初年度後半はその研究準備に追われることとなった。

2009年の新型インフルエンザ(A(H1N1)pdm)流行時には、国産ワクチンの出荷開始と同時に研究班のためにワクチンが確保された。従って、各研究班員は研究対象者へのワクチン接種を主体的に行える立場で、一斉に研究に取り掛かることができた。一方、新型コロナウイルスワクチンの場合は、行政機関が一元的に接種キャンペーンを展開した。従って、研究対象者は研究遂行の枠組みの外で個別に接種を受けるといふ、困難な研究環境の中での取り組みとなった。

そのような状況下にもかかわらず、翌2021年度には、ワクチン有効性の研究結果が2件、免疫原性や抗体推移、及びそれらの影響因子に関する研究結果が10件報告された。有効性に関しては、地域における症例対照研究、および、ブレイクスルークラスターが発生した病院と高齢者施設におけるコホート研究である。免疫原性や抗体推移に関しては、大学職員、病院職員、高齢者施設の入所者や職員、肺がん患者などを対象に、2回目接種6か月後までの抗S抗体データが報告された。また、Abbott社(Architect<sup>®</sup>)とRoche社(Elecsys<sup>®</sup>)の試薬による測定値の比較も行われ、2回目接種6か月後の抗体保有割合に大きな差異を示すことが報告された。

全研究期間(2023年度まで)に、有効性や副反応、および免疫原性や抗体推移に関して計42件の研究結果が報告されている。

有効性については、小児(5~11歳)への2回接種後3か月以降では有効性が低下すること、乳幼児(6か月~4歳)では低接種率のため研究が困難であることが示された。また、成人における4回目接種後6か月間の感染予防効果も報告されたが、COVID-19の感染者の増加(抗体保有者の増加)により有効性の検出が困難になっている状況もわかれた。更に、抗N抗体価は20.4 COI(vs. 陰性)で、感染に対し80%の相対リスク低下を認めるが、抗S抗体価は高値でも感染リスク低下効果は限定的であった。

免疫原性や抗体推移に関しては、3回目接種6か月後までのデータが報告された。線形混合効果モデルによる多変量解析によると、高齢、介護度4~5、BMI低値、ステロイドなどが、GMT低値と関連することが示された。また、臓器移植患者に

おける研究で、GMTや抗体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、免疫抑制薬使用(MMF・ステロイド)、BNT162b2ワクチン(vs. mRNA-1273ワクチン)を特定した。更に、4臨床因子(≤65歳、女、移植後≥2年、mRNA-1273ワクチン)と5遺伝子多型因子(IL12B rs3212227, IL4 rs2227284, MIF rs1007888, STAT4 rs7572482, IL7R rs1494558)を組み合わせたモデルで高精度に抗体陽転化を予測できることが明らかになった。

その他、接種キャンペーン初期にワクチン供給が十分でなかった状況下で、ワクチン1回接種のみによる抗体反応・抗体持続を調べた研究は他に類を見ない。研究に先立ち、研究参加者は自由意思により2・3回目接種を受けられることとした。本研究では、1~2回の接種間隔が6か月程度まで開いても、2回目接種後に中和抗体価は速やかに上昇すること、2回目接種時期が異なっても、RBDに対するB細胞とSタンパクに対するT細胞の頻度、およびサイトカイン産生能に顕著な違いを認めないこと、などが示された。

更に、化学療法中の肺がん患者において殺細胞薬投与が免疫原性に与える影響、炎症性腸疾患患者において種々の免疫抑制薬が免疫原性に与える影響などについても詳細な検討が行われた。

今回のCOVID-19パンデミックにおいては、メッセンジャーRNA(mRNA)ワクチンやウイルスベクターワクチンといった新たな種類のワクチンが広範に使用される状況となったため、接種反対運動も一部に生じた。そこで、接種意向(肯定、ためらい、忌避)など、一般住民の接種に対する考え方や、「予防接種レディネス(心構え)尺度」との関連などについてWeb調査を実施し、6件の調査結果が報告された。今後、予防接種を推進するうえで、一般住民の考え方を把握する有力な手法が確立されたい。

## 2) 定点モニタリング分科会(分科会長:福島若葉)

当研究班では2013/14シーズンから「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)を継続して実施している。令和2~5年度の成果として、2018/19、2019/20、2022/23シーズンの調査結果を報告した



(2018/19 シーズンは、再解析後の最終結果として報告)。いずれのシーズンも、規定接種量の少ない3歳未満小児を対象に、医療機関受診検査確定インフルエンザをアウトカムとした発症予防効果を評価した。なお、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、調査を実施できなかった。

2018/19 シーズン調査の再解析では、3歳未満小児 397 人について分析した。ワクチン有効率は、1回接種で 83% (95% CI: 33%~96%)、2回接種で 42% (95% CI: -13%~71%) であった。2回接種は発症を予防する傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった。有意差を検出できなかった理由として、結果的に流行期間外の登録となってしまったものが多かったこと、福岡において流行のピークに登録できなかったことが影響したと考えられた。

2019/20 シーズン調査では、3歳未満小児 642 人について分析した。ワクチン有効率は、1回接種で 73% (95% CI: 31%~89%)、2回接種で 62% (95% CI: 25%~81%) であり、統計学的に有意な発症予防効果を認めた。

2022/23 シーズン調査では、3歳未満小児 424 人について分析した。ワクチン有効率は、1回接種で 77% (95% CI: -3%~95%)、2回接種で 2% (95% CI: -194%~68%) であった。1回接種で境界域の有意性を伴う発症予防効果を認めたものの、2回接種の有効性は検出できなかった。過去の調査とは異なる結果となった理由として、明確なものは特定できなかったが、これまでのシーズンとは異なる流行状況に加え、新型コロナウイルス感染症の影響によるインフルエンザの自然曝露機会の減少や医療機関受診行動の変化などが考えられた。

加えて、前述の「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発症予防効果は減弱せず、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症に対して、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症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)。

⑤ 1~5歳小児 2,901 人において、米国予防接種諮問委員会が過去のインフルエンザワクチン接種 (プライミング接種) の状況に応じて定義する「今シーズンに必要な接種回数」を満たすか否かで「完全接種」と「部分接種」に分類し、ワクチン有効性を評価した。発症予防効果は、部分接種では有意でなく、完全接種で有意となった。日本においても、「プライミング接種の効果を勘案した接種回数」を考慮しても良い可能性を示した (2015/16~2017/18 シーズン)。

### 3) 百日咳コクーン分科会 (分科会長: 吉原達也)

現在、欧米諸国など 40 か国以上で、0歳児における百日咳を予防するために妊婦への百日咳含有ワクチン接種 (Tdap) が行われている。今後、わが国で妊婦への百日咳ワクチン接種を普及していくには、妊婦への DPT ワクチン接種による免疫原性や反応原性、安全性に関する情報が必要である。

#### 1. 前向きコホート研究

妊婦における百日咳ワクチンの対する免疫原性や反応原性および児への移行抗体と安全性を調べるため、日頃から妊婦への DPT ワクチン接種を実施している沖縄県内の産婦人科クリニックにおいて、DPT ワクチン (トリビック) の接種を希望する妊婦と接種を希望しない妊婦を対象として、接種前、接種 4 週後、分娩時、臍帯血中の抗体価を測定する研究を令和 4 年度より実施中である。

令和5年12月末時点までに登録時の抗体価の情報が得られた者は接種群98人、非接種群40人、接種4週後の抗体価情報が得られた者は接種群68人、分娩時および臍帯血中の抗体価情報が得られた者は接種群55人、非接種群22人である。初回採血時の幾何平均抗体価は、抗PT抗体価、抗FHA抗体価とも接種群と非接種群に差を認めなかったが、接種群では接種4週後に抗PT抗体価で7.27倍、抗FHA抗体価で12.04倍の抗体上昇を示し、分娩時の血清および臍帯血中の抗PT抗体価・抗FHA抗体価はいずれも非接種群と比べて接種群では有意に高値を示した。また、妊娠合併症の発現や妊娠転帰など、非接種群と比較して、接種群で特段に懸念される所見は現在までに認めていない。

## 2. 後ろ向きコホート研究

妊婦へのDPTワクチン接種を実施していた静岡県産婦人科クリニックで2020年12月～2022年12月に妊娠28～31週の妊婦健診を受けた者を対象として、妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の安全性に関する後ろ向きコホート研究を実施した。除外基準は多胎妊娠とし、対象者の診療記録より年齢、体重、基礎疾患や投薬状況の他、ワクチン接種の詳細、妊娠経過、出産状況、1ヶ月健診結果などの情報収集を行い、接種・非接種者において妊娠転帰等を比較検討した。

解析対象者は、接種470人、非接種178人の計648人であった。平均年齢は接種 $31 \pm 4.6$ 歳、非接種 $30 \pm 5.0$ 歳であった。接種後の有害事象は11人(2%)にみられ、内訳は発熱、接種部位の発赤、掻痒感、疼痛などであったが、発熱に関してはCOVID-19感染も併発しておりその影響も考えられた。登録後の妊娠合併症や胎児の異常に接種・非接種者間で有意差はみられなかった。妊娠転帰(生産)は接種者の96%、非接種の92%に認め、有意差を示したが( $P=0.03$ )、いずれの群でも子宮内胎児死亡・死産はなく、転院数による影響と考えられた。分娩時の異常、出生児の状況、在院中から1ヶ月健診時の異常については、有意差を認めなかった。母親の1ヶ月健診時の病的事項として、貧血の発現頻度に有意差を認め(接種者3.8%、非接種者0.6%、 $P=0.04$ )、ロジスティック回帰モデルを用いた多変量解析でも母親の1ヶ月健診時の病的事項に対するワクチン接種の調整オッズ比(95%信頼区間)は1.81(1.01-3.24)と有意な上昇を認めた。しかし、貧血

に関連すると考えられる児への栄養について層別解析の結果より、ワクチン接種者では母乳栄養で育児をしている者が多かったため、母乳栄養の影響で1ヶ月健診時の貧血が多くなった可能性が考えられた。今回の研究では、妊婦における百日咳含有ワクチンの安全性について、特段の懸念は認めなかった。

## 【プロジェクト研究】

### 4) インフルエンザ等分科会(分科会長:原めぐみ)

インフルエンザの流行状況、抗インフルエンザ抗体の保有状況、ワクチンによる免疫原性と安全性、ワクチン有効性、高齢者の市中肺炎発症の関連因子、ならびに、自治体のインフルエンザワクチン接種費用助成の実態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、インフルエンザウイルスの検出と遺伝子系統(大阪、2019/20～2022/23シーズン、ウイルス学的解析:森川ら)を、抗インフルエンザ抗体の保有状況については、関節リウマチ患者(福岡、2021/22シーズン、横断研究:都留ら)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癌患者(千葉、2020/21シーズン、前向きコホート研究:中島ら)と、成人(福岡、2023/24シーズン、コホート研究:吉原)を、有効性については、小学生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、2019/20～2022/23シーズン、小学生前向きコホート研究:山口)を、高齢者肺炎発症については、インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種、ならびにコーヒー、緑茶の摂取や対象者の特性との関連(全国、多施設共同症例対照研究、取得済みデータの二次解析:中島、森本ら)を、自治体の接種費用助成の実態については全国自治体への郵送法(全国、2019年、横断研究、近藤ら)にて、調査した。

流行状況については、2019/20～2022/23シーズンの大阪府の感染症発生動向調査事業病原体定点にて採取したインフルエンザ患者の上気道由来の検体からウイルス株を検出し流行株を検討した。2019/20シーズンは、前半はAH1pdm09亜型、後半はB型のVictoria系統が主流の混合流行であった。2020/21、2021/22シーズンは新型コロナウイルス感染の流行に伴いインフルエンザの流行は認めなかった。2022/23シーズンはAH3亜型の単独流行であった。

抗インフルエンザ抗体の保有状況については、関節リウマチ患者において、ワクチン接種前に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、H1N1で有意に低く、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。インフルエンザワクチンの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において、4価インフルエンザワクチンは、全ての株において幾何平均抗体価の有意な上昇を認め、副反応と免疫関連有害事象は、許容されるものであった。また、成人において、ALDH2\*1/\*1保持者のほうがALDH2\*2保持者よりも、インフルエンザワクチンによるA/H3N2とB/ビクトリアの抗体反応がよく、発赤と腫脹の副反応が出た者の割合が高かった。

有効性については、2019/20～2022/23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した。リスク因子を調整後のワクチン有効率は、2019/20シーズンはA型に対し39% (95%CI:9～60%)、2022/23シーズンはA型に対し41%(95%CI: 2～65%)と算出された。2020/21、2021/22シーズンはインフルエンザの発症者が報告されず、有効率は算出できなかった。

高齢者市中肺炎発症の関連因子については、収集済みの全国多施設共同症例対照研究のデータを用いて検討したところ、インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種、コーヒー、緑茶の摂取と高齢者肺炎発症に有意な関連は認められなかったが、BMI低値、小児との同居、ADLの低下が有意な高齢者肺炎発症リスク因子として検出された。

2019年に全国1741の市区町村における任意の季節性インフルエンザワクチン接種の助成対象を郵送により調査した(回答率99.5%)ところ、未就学児、小学生、中学生、高校生、妊婦、いずれかに助成を行っている自治体は49%であった。

## 5) 百日咳分科会(分科会長:岡田賢司)

### 1. 地域流行に対するワクチンを用いた百日咳の予防に関する研究

(研究分担者:砂川富正)

2012年～2013年及び2018年に高知県某市で発生した百日咳の流行に際して、乳幼児期に定期接種と

して実施されている百日せき含有ワクチンの有効性(Vaccine Effectiveness)の測定を行った。ワクチン効果の減衰傾向から追加接種が必要であること、また、追加接種時期としては就学前が望ましいことを提案した。

次の段階として、就学前のDPT5回目接種に関する新たな研究計画が立案された。2019年4月1日から小学校入学前の1年間の者にDTaP接種費用の助成事業をはじめた宮崎県宮崎市、並びに宮崎市に隣接した高鍋保健所管内を対象にDPT5回目接種についての評価/検討を行うことを目的としたものである。

## 2. 百日せき含有ワクチンの追加接種に関する費用対効果分析研究

(研究分担者:近藤正英)

### (1) 就学前児童への追加接種に関する費用効果分析

本研究では現行DTaP定期接種プログラムに、就学前児童への追加接種を導入する際の費用効果分析を用いた経済評価を行った。モデルにはワクチン未接種の生後3か月未満児への集団免疫も同時に考慮された。

就学前児童・生後3か月未満児モデルを構築し、費用効果分析の手法を用いてDTaP追加接種“なし”と“あり”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関する健康状態と費用の変化より、公的医療費支払者の立場及び社会の立場の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引用または仮定し、効果の単位を質調整生存年(QALYs)とした。

ICER(1QALY獲得あたりの費用、円/QALY)は公的医療費支払者の立場では4,051万円/QALY、社会の立場では6,135万円/QALYとなった。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。

算出したICERは日本の社会的支払意思額の閾値500万円/QALYを上回り、就学前児童へのDTaP追加接種は費用対効果に優れないと評価した。就学期児童における百日咳の疾病負荷が小さいことにより、追加接種に要する費用が相対的に大きくなることが主要要因と考えられる。

### (2) 思春期児童への追加接種に関する費用効果分析

本研究では、DTワクチンをDTaPワクチンへ変

更する案の費用効果分析を用いた経済評価を実施した。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ている。

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 年症例数における 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できる一方、2020-2021 年平均症例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。

### 3. 百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究 (分担研究者：大藤さとこ、岡田賢司)

症例対照研究 (Test-negative design) により、百日咳含有ワクチン接種後の経過年数別に有効性の検討を行った。2017 年 10 月から 2023 年 12 月 1 日時点までに登録された百日咳検査陽性症例 102 例、検査陰性対照 73 例を対象とした。背景で有意差があったのが、年齢 (症例 8.1 歳、対照 5.9 歳)、男児の割合 (症例 33%、対照 63%) および周囲の百日咳患者の有割合 (症例 46%、対照 17%) であった。全体で見ると百日咳含有ワクチン 4 回接種で Odds 比は 0.15(95%CI:0.03-0.95) に低下しワクチン有効率は 85% (95%CI:5-97%) と有意差を認めた。一方、最終接種からの経過年数別に多変量解析を行ったところ、接種後 4.5 年未満では未接種者と比較すると百日咳発症の Odd 比は 0.20(95%CI:0.04-0.98) に低下し、ワクチン有効率は 80% (95%CI:2-96%) であったが、接種後 4.5 年~7.9 年、8 年以上ではワクチン

有効率はそれぞれ 52%、17%に低下した。現行の百日咳含有ワクチン接種後、経年的に有効率が低下することを示した。学童期での百日咳を予防するには、百日咳含有ワクチン接種後、4.5 年以上経過した就学前の時点で百日咳含有ワクチンの追加接種が必要と考えられる。

### 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。

使用されてからの期間が短く未だ国内で十分なデータが集積されていない 56 歳以上の成人における 4 価髄膜炎菌ワクチン (メナクトラ®筋注：サノフィ株式会社、血清群 A, C, W, Y) の免疫原性および安全性の観察研究を報告した。

2020 年秋に定期接種化されたロタウイルスワクチンについては、症例対照研究により、ワクチン種類別・遺伝子型別の有効性の評価を報告した。

定期接種化が検討されているおたふくかぜワクチンについては、大学生を対象とした成人への接種における免疫原性と安全性、ワクチン 2 回接種済みの小児における中和抗体および EIA-IgG 抗体保有状況、1 歳児に対するムンプス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。

これまでの 13 価に加えて 15 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV15) が 2022 年に国内承認され、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。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。

2 種類の 5 種 (ジフテリア・百日せき・破傷風・不活化ポリオ・Hib) 混合ワクチンが、2023 年に薬事承認され、2024 年 4 月から定期接種として使用される。2 製剤の互換性について検討する臨床研究を立ち上げた。

ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンについては、接種対象を男児へ拡大した場合の費用対効果について解析した。

定期接種化の検討対象である帯状疱疹ワクチンについては、接種選好に関するウェブ調査、自治体の助成制度に関する横断調査を行った。

海外渡航者に接種されることの多い国産 A 型肝炎ワクチン (エイムゲン®：KMB 社製) について、

2 回接種後長期間を経ての抗体価の持続と、遅れての3回目追加接種による免疫原性と安全性について報告した。

#### 7) 広報啓発分科会 (分科会長: 大藤さところ)

米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) の勧告 (2020年版、2021年度版) を翻訳し出版した。本勧告では、月齢6ヵ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ヵ月から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の適応や禁忌・慎重投与、卵アレルギーのある人への接種、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。

情報発信活動としては、WHO が主導する研究者ネットワークである「WHO-GIVE (Global Influenza Vaccine Effectiveness) Collaboration」に2017年より参加し、定点モニタリング分科会の研究成果をWHOインフルエンザワクチン株選定会議に毎年提供している。

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、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。また、11~16歳女子の母親のうち、こどもに接種を勧めるか決めかねている者は271人(53%)、接種を勧めない者は109人(21%)、17~24歳女子の母親のうち、こどもに接種を勧めるか決めかねている者は180人(35%)、接種を勧めない者は144人(28%)であった。積極的勧奨再開後の追跡調査

でも、これらの母親の約8割は、接種肯定に考えが変わることはなかった。

また、2023年11月に、積極的勧奨のキャッチアップ接種対象年齢(18~26歳)の女性1018人を対象として、積極的勧奨の再開前後での接種意向の変化を検討した。勧奨再開前に接種していた229人を除いた789人のうち、350人(44%)が勧奨再開後も「接種を決めかねている」あるいは「接種を勧めない」と回答した。

いずれの調査においても、自治体からの通知、TVなどの広告に比べて、医師からの接種勧奨は接種肯定への変化を促す効果が高かった。一方、ワクチン行政への不信感は、接種肯定への変化を示しにくいことが示唆され、長期的かつ真摯な国民への情報提供による信頼の醸成が必要であると考えられた。

#### 8) 既存データ活用研究分科会

(分科会長: 廣田良夫)

大規模な既存データの活用は、少ない予算や労力で、且つリアルタイムに近い迅速さで公衆衛生対策に必要な情報を整備できる可能性がある。一方、既存データには致命的な偏りが内在していたり、必要な交絡因子に関する情報が欠損していることが多く、精度の高い情報を導くことは通常困難である。近年、既存データの活用に関心が高まるなかで、妥当性に乏しい研究結果がしばしば報告され、そのような欠陥が洞察されることなく見過ごされ、一般に受け入れられている傾向がある。本研究班でも既存データを活用した研究に2022年度から取り組んでおり、堅固なデザインや解析に基づいた研究結果を発信することを目標に、1件の中間結果と、1件の研究計画が報告された。

実施中の研究は、川口市の国保および後期高齢者医療制度加入者(≧65歳)を対象に、予防接種台帳、診療報酬明細書などの既存データを用いて、季節性インフルエンザワクチンの有効性を推定するものである。Negative control outcomeを用いた解析など、結果の妥当性を確保する検討も行っている。2017/18シーズンワクチンの有効性を検出できなかったことについては、非流行期の解析結果から、受診行動や検査方針に係る影響を制御できなかった可能性が考えられた。

計画中の研究は、全国医療機関対象の診療データベースを用いて、難病患者におけるVPDの罹患率、

入院率、死亡率などを検討するものである。難病患者は基礎疾患を有していることに加えて免疫抑制薬を使用している者が多く、感染症に罹患すると重症化のリスクが高いという背景に基づいている。難病外来指導管理料、難病患者等入院診療加算を受けた患者（約45万人）を対象に、水痘、带状疱疹、インフルエンザ、新型コロナウイルス感染症、子宮頸がんなどの疾病頻度を、年齢、性別、基礎疾患、免疫抑制薬使用の有無別に比較検討する予定である。

### C. 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 (分科会長：廣田良夫)

①福島、小西、松浦らは、大学病院の医療従事者(20～64歳)などを対象に、「接種の意向を有する者」と「有しない者」を登録し、接種後の副反応、抗体応答、ワクチン有効性などを調査した(2021年～、前向きコホート研究)。更に、3回目接種の意向を有する者を登録し、副反応、抗体応答、ワクチン有効性に加え、細胞性免疫の評価も行った(2022年～、前向きコホート研究)。

(1)対象460人(平均41.9歳)のうち、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回目が多い。全身反応は若い年齢層で多い。

(2)385人を対象に、2種の試薬(Abbott社[Architect, AU/mL]、Roche社[Elecsys, 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週後(S1)、2回目接種4週後(S2-4w)、2回目接種6カ月後(S2-6m)。 $[S0 \Rightarrow S1 \Rightarrow S2-4w \Rightarrow S2-6m]$ の幾何平均抗体価(GMT)は $[12 \Rightarrow 693 \Rightarrow 6,997 \Rightarrow 1,030 \text{ AU/mL}]$ と $[0.4 \Rightarrow 24 \Rightarrow 899 \Rightarrow 653 \text{ U/mL}]$ 。 $[S2-6m/S2-4w]$ のGMT比は0.15と0.73。4時点における抗体保有率( $\geq 1,280 \text{ AU/mL}$ 、 $\geq 210 \text{ U/mL}$ )は、 $[0\% \Rightarrow 25\% \Rightarrow 99\% \Rightarrow 38\%]$ と $[0\% \Rightarrow 4\% \Rightarrow 98\% \Rightarrow 95\%]$ 。GMTは試薬にかかわらずすべての時点で高齢層が低い( $P < 0.01$ )。

(3)465人(男140、女314人、20～64歳)を対象に、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。

(4)2回目接種後5か月以上経過し、且つ、感染歴がない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71%。

(5)228人(男47、女181、平均44.8歳)において、mRNAワクチン(BNT162b2、mRNA-1273)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。

(6)既に2回以上接種を受け5か月以上経過した未感染者( $\geq 20$ 歳)を対象に、(a)従来株1価ワクチン4回目接種(2022年6～9月)と、(b)オミクロン株対応2価ワクチン接種(2022年10月～2023年3月)の、接種後6か月間の感染(PCR/抗原検査陽性または抗N抗体陽転)に対する有効性を評価。接種者と非接種者の感染割合は、(a)15/53(28%)と29/79(37%)、(b)14/69(20%)と13/55(24%)。接種の調整ORは、(a)0.56(95%CI: 0.17-1.83)、(b)1.11(0.33-3.82)。(a)では、家族の人数が多いと感染リスク上昇(調整OR=1.55, 1.15-2.12)。接種の普及した研究環境では、ワクチン有効性の検出が困難になっている。

(7)mRNAワクチン1～4回目接種による抗体誘導(抗S抗体、AU/mL)およびその関連因子を検討。対象は第1コホートに参加した1・2回目接種者(467人、中央値43歳)、および第2コホートに参加した3回目接種者(157人、46歳)と4回目接種者(89人、49歳)で、何れも接種前に抗N抗体陰性を確認。重回帰モデルまたは線形混合モデルによる解析で、抗体上昇と関連する因子は、mRNA-1273(1・2回目)、男(3・4回目)、若年(1・2回目)、非喫煙者(2回目)、高い接種前抗体価(2・3・4回目)、接種後の発熱(2・4回目)、前接種からの間隔が長い(3・4回目)であった。

②大藤、吹田、笠松(彩)らは、高齢者施設(9施設)の入所者と職員でワクチン接種の意向を有する者を対象に、接種後の副反応、抗体応答、ワクチン有効性などを調査した(2021年～、前向きコホート研究)。

(1)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⇒8,505]より入所者[82⇒2282]が有意に低値。S2-4wでの抗体保有割合(回復者血清の高力価 $\geq 1,280$ )は、職員(98%)より入所者(67%)が有意に低い。[S2-4w $\geq 1,280$ ]獲得に対する調整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。

(2)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>284AU/mL、510>150U/mL)。抗体保有割合も職員>入所者( $\geq 1,280$  AU/mL:30%>4%、 $\geq 210$  U/m: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%)。

(3)入所者54人(平均89.0歳)と職員117人(平均47.0歳)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。

(4)(3)のデータについて、線形混合効果モデルにより、GMT低値と関連する因子について多変量を考慮して詳細解析。S1では高齢、入所者、BMI低値、ステロイド;S2-4w・S2-6mでは高齢;S3-4wではこれらの影響を認めないが;S3-6mでは入所者、ステロイド。入所者に限定すると:S1では高齢( $\geq 85$ 歳)、介護度4~5、ステロイド;S2-4w・S2-6m・S3-4wではこれらの影響は認めないが;S3-6mではステロイド。

③原らは、TND(test-negative design)症例対照研究

の手法により、成人におけるワクチン有効性を調べた。症例・対照は2種類収集した:症例1はCOVID-19による入院患者(有症状)、対照1は症例1の濃厚接触者でPCR陰性者;症例2はCOVID-19で療養施設入所の患者(無症状または軽症)、対照2は症例2の濃厚接触者でPCR陰性者(2021年6~9月、TND症例対照研究)。

(1)COVID-19による入院(有症状)・入所(無症状・軽症)患者(症例398人、男208、女190、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回接種の有効率は:デルタ株流行期別(デルタ株が占める割合:6・7月45%、8・9月89%)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)。

(2)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約0.2;発熱、不眠、息切れに対し約0.3;異常な筋肉痛、味覚・嗅覚障害に対し約0.4、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、 $\geq 9$ 症状、に対する2回接種の調整ORは、0.13、0.11、0.04。

④原らは、小児を対象に、ワクチン(起源株)のCOVID-19(Omicron株)発症に対する有効性を調べた。

(1)小児(5~11歳)を対象に、PCR検査陽性の症例(262人)、陰性の対照(259人)を収集解析した。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)

(2)乳幼児(6か月~4歳)を対象に、PCR/抗原検査陽性の症例(56人、接種2人[3.6%])と陰性の対照(367人、同5人[1.4%])を収集解析した。接種の調整ORは2.68(95%CI:0.66-7.29)。地域の接種率4%と症例の接種率3.6%から、case-population methodによる有効率は10.4%と推計。低接種率などの影響で研究が困難であった。(2022年12月1日~2023年7月8日、TND症例対照研究)

⑤原らは、健康成人を対象に、ワクチン接種による抗体反応とその影響因子について調査した。

(1) 健康成人 150 人（平均 35.8 歳、使用ワクチンは BNT162b2 : 121 人、mRNA-1273 : 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)0.44、(S1)129、(S2)1,415。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（2021～2022 年、前向きコホート研究）。

(2) ALDH2 rs671 と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、 $p = 0.002$ ）。一方、IgM では関連を認めなかった（2021～2022 年、前向きコホート研究）。

(3) 前記 (2) の対象で、接種前の血清セレンウムと 1,25-(OH)<sub>2</sub> ビタミン D 濃度が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)<sub>2</sub> 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から、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。

⑥都留、入江、原らは、健康成人 85 人（≥ 20 歳、平均 45.1 歳）を対象に、BNT162b2 ワクチン 1 回接種の抗体反応を 1 年間追跡。この間、参加者は自由意思により 2・3 回目接種を受けた（2021～2022 年、前向きコホート研究）。

(1) 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 週間後、7 週間後、12 週間後、16 週間後、20 週間後、24 週間後、8 カ月後、10 か月後、12 か月後の 10 回。細胞性免疫評価用の採血は、接種前、接種 3 週間後、7 週間後、12 週間後、24 週間後、12 か月後の 6 回。

(2) 抗 S 抗体の調整 GMT は 1 回目接種 7 週間後、中和抗体は 3 週間後がピーク。抗 S 抗体と中和抗体の

両者で、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。

⑦鈴木（忠）らは、前記⑥のコホート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、1 回目接種 3 週間後 71%、7 週間後には 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 週間後 61%、16 週間後 70%、20 週間後 79%、24 週間後には 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。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する。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。

⑧高橋らは、前記⑥のコホートで細胞性免疫を評価した。

(1) B 細胞応答と T 細胞応答の誘導と持続性の評価において、比較対照には AMED 研究班による 2 回接種者の 1 回接種 7 週間後における 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。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 回接種者と 2 回接種者で有意差を認めない。一方、1 回接種 7 週間後の S タンパク特異的 T 細胞の頻度は、2 回接種者に比べると 5 割程度と有意に低値であり、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。

(2) 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、S タンパク中の 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。

(3) S タンパクに対する T 細胞から産生されるサイトカイン産生量を測定し、機能性の経時的変化を



解析したところ、IL-2、IFN $\gamma$ 、Granzyme Bが産生され、Th0/Th1 タイプを示した。2 回目接種時期が異なっても、RBD に対する B 細胞と S タンパクに対する T 細胞の頻度、およびサイトカイン産生能に顕著な違いを認めなかった。

⑨中島らは、化学療法中の肺がん患者（53 人）と比較患者（38 人、担がん患者以外の基礎疾患患者）を解析対象として、BNT162b2 ワクチン 2 回接種による免疫原性を評価するため、S0、S1、S2-1m、S2-6m に、抗 S 抗体を測定した（2021～2022 年、前向きコホート研究）。

(1) 化学療法中の肺がん患者において、接種後抗 S 抗体の GMT は有意に上昇したが、比較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、「S1  $\geq$  50AU/mL」に対して 0.20、「S2  $\geq$  840AU/mL」に対して 0.27、「S2  $\geq$  4,160AU/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 と有意に低下した。

(2) 肺がん患者では比較患者より、各採血ポイントでの GMT が有意に低い：S1 で [30 vs. 121 AU/mL；1.2 vs. 4.0 U/mL]、S2-1m で [1,632 vs. 3,472 AU/mL；213 vs. 573 U/mL]。S2-1m での Seroprotection ( $\geq$  1,162 AU/mL,  $\geq$  160 U/mL) に対する調整 OR は、肺がん患者 (vs. 比較患者) で低く ( $p < 0.05$ )、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 ( $p < 0.05$ )。S2-6m の解析では、肺がん患者、比較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、S1、S2-1m、S2-6m において、肺がん患者の抗体価は比較患者より有意に低かった。治療内容別の重回帰分析では、S1、S2-1m、S2-6m において、殺細胞薬投与中の肺がん患者の抗体価は比較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、免疫原性は比較患者と比較して不十分な可能性が示唆された。

⑩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、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、S0、S1、S2-4w、S2-3m、S2-6m、S2-12m の 6 ポイントである（2021 年～、前向きコホート研究）。

(1) S2-4w における抗 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  $\alpha$  抗体製剤 0.55、トファシチニブ 0.20。

(2) S2-3m における免疫応答陰性率は、抗 TNF  $\alpha$  抗体製剤・チオプリン製剤併用療法 20%、ステロイドを含む 3 剤併用療法 70%。Trajectory 解析で、IBD 患者の免疫反応の経時変化は、high responder (58%)、medium responder (36%)、persistently low responder (7%) の 3 群に分れ、対照では IBD 患者の high responder に該当する 1 群のみ。Persistently low responder の関連因子は：高齢；抗 TNF  $\alpha$  抗体製剤・チオプリン製剤併用、ステロイド、トファシチニブ；アレルギー歴。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。

⑪江川らは、7 施設 (東京、大阪、京都) の臓器移植患者 641 人 (平均 53 歳、移植臓器：腎 460、心 53、肝 50、肺 20、膵腎 31) 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（2021 年～、前向きコホート研究）。解析対象は、移植後 1 年経過した患者 614 人 (男 366、女 246、不明 2；平均 53.7 歳；) である。GMT は、(S0) 0.40  $\Rightarrow$  (S1) 0.54  $\Rightarrow$  (S2-1m) 2.91  $\Rightarrow$  (S2-3m) 11.71  $\Rightarrow$  (S2-6m) 12.73 U/mL。抗体陽性率 ( $\geq$  0.8 U/mL) は、(S2-1m) 43%  $\Rightarrow$  (S2-3m) 68%  $\Rightarrow$  (S2-6m) 70%。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。GMT や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、免疫抑制薬使用 (MMF・ステロイド)、BNT162b2 ワクチン (vs. mRNA-1273)。

⑫大段らは、前記⑪の対象者中 135 人 (肝 18、心 13、腎 96、膵 8) で、ワクチン接種後の抗体産生と関連する 15 分子 33 遺伝子多型候補について SNP 解析を実施。免疫抑制薬 1～2 剤併用が多い肝移植・心移植症例では、2 回目接種後にほぼ全例で抗 S 抗体が陽転し、IL12B rs3212227 が抗体陽転化

と関連した。一方、3 剤併用を行う腎移植症例では 2 回目接種後 6 か月間に抗 S 抗体は徐々に上昇するが、陽転率は約 6 割。4 臨床因子 ( $\leq 65$  歳、女、移植後  $\geq 2$  年、mRNA-1273 ワクチン) と 5 遺伝子多型因子 (IL12B rs3212227、IL4 rs2227284、MIF rs1007888、STAT4 rs7572482、IL7R rs1494558) を組み合わせたモデルで高精度に抗体陽転化を予測できた (AUC=0.80)。これら複合因子で作成した特異的抗体陽転化予測モデルを用いて抗体獲得困難症例を抽出することにより、ワクチン以外の中和抗体製剤などで予防できる可能性がある。

⑬中野らは、学校法人の職員 2,435 人 ( $\geq 20$  歳、20~59 歳が 90%、男 23%) を対象に、BNT162b2 ワクチン実地使用下における接種後副反応、抗 S 抗体 (シスメックス社試薬) の推移や関連因子などについて調査した (2021 年 3 月~2023 年 1 月、前向きコホート研究)。

(1) 調査対象者数は、ワクチン 2 回接種による抗体反応と副反応 (2,311 人)、3 回目接種 (860 人)、3 回目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)。2 回目接種後の抗 S 抗体陽転率と抗体保有率は 99.9%。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 回目接種 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)。

(2) 抗 S 抗体 (BAU/mL) の中央値は、(S0) 5、(S2-4w) 1,693、(S2-6m) 246、(S3-6w) 3,616、(S3-6m) 1,243。S2-4w 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。

(3) ワクチンの免疫原性と性ホルモンの関連を、3 回目接種を受け、且つ、性ホルモン調査に参加した男性 342 人 ( $\geq 20$  歳)、女性 401 人 (40~60 歳) で調査。免疫原性は：2 回目接種 28 (27~36) 日後および 182 (97~239) 日後は女性で高く；3 回目接種 42 (35~68) 日後および 175 (166~186) 日後は 2 回目接種後に低値を示した男性で高い傾向。男性では 20~40 歳を中心として、総テストステロン高値群 ( $\geq 4.0$  ng/mL) は低値群より 2 回目・3 回目接種後の免疫原性が高かった。女性の閉経期 (45~55 歳) には、女性ホルモン正常群 (E2  $\geq 20$  pg/mL かつ FSH  $< 40$  m IU/mL) は 3 回目接種後の免疫原性

が高い。性ホルモンを高く維持することは新型コロナワクチンの免疫原性を高める可能性がある。

⑭砂川らは、ブレイクスルークラスターが発生した 5 病院と 2 高齢者施設 (337 人) において、感染 (PCR 陽性) および重症化 (中等症 II 以上) に対するワクチン有効性を評価 (2021 年 7 月~、後向きコホート研究)。接種者 (2 回接種後 14 日以上経過) と非接種者の感染割合は、128/267 (48%) と 28/49 (57%)。接種の調整 OR は、感染に対して 0.42 (95%CI: 0.19-0.93)、重症化に対して 0.34 (0.15-0.76)、有効率は各々 58% と 66%。施設ごとの接種率と PCR 陽性割合は相関しておらず、個々のレベルの暴露状況を評価すると、必ずしも接種回数と罹患の状況が連動していない。

⑮鈴木 (忠) らは、オミクロン BA.5 流行期における抗 S 抗体と抗 N 抗体の感染リスク減少効果を、一般化加法モデルにより評価 (2022・2023 年、繰り返し横断研究)。対象は 2 回の抗体保有状況断面調査 (2022 年 12 月、2023 年 2~3 月) に両方参加した者のうち、途中でワクチン接種を受けた者などを除いた 4,496 人。結果指標は、2 回の調査の間の感染 (COVID-19 検査陽性、抗 N 抗体の陽転または 4 倍以上上昇)。抗 N 抗体価 20.4 COI (vs. 陰性) で感染に対し 80% の相対リスク減少を認め、20.4 COI を維持する期間の中央値は初回診断から約 88 日、再感染診断から約 456 日。一方、抗 S 抗体価は高値でも感染リスク低減効果は限定的であり、最高値 523,000 BAU/mL を示した者でも 77% の相対リスク減少に留まった。この結果は個人や集団において、抗 N 抗体価により再感染リスクが評価可能であることを示唆する。

⑯鈴木 (幹)、田中 (創)、秋田、間辺らは、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 ワクチンの抗体反応 (抗 S 抗体、U/mL) や関連因子を調べた (2021~2022 年、前向きコホート研究)。

(1) 抗 S 抗体の GMT は、(S2-4w) 1,574  $\Rightarrow$  (S2-6m) 689。[S2-4w  $\Rightarrow$  S2-3m  $\Rightarrow$  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。

(2) 病院職員 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 抗体の GMT (S2-4w ⇒ preS3 ⇒ S3-4w) 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。

(3) 抗 S 抗体の GMT は: 非感染者で、(S2-4w) 1,125 ⇒ (S2-6m) 519; 既感染者では、(S1) 6,711 ⇒ (S2-4w) 9,218 ⇒ (S2-6m) 1,713。上昇倍数は: 非感染者で、(S1) 113 倍、(S2-4w) 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。

(4) 健康成人 (347 人、22-64 歳) について、ワクチン 2 回目接種 6 か月後までの抗 S 抗体の推移およびその関連因子を解析。抗体価は S2-4w でピークに達し、その後、3~6 か月で緩やかに減衰。感染者は非感染者よりピーク時の抗体価が高値 (< 35 歳では接種前の 200 倍以上) であるが、S2-6m では非感染者との差は減少。重回帰分析の結果、1 回目接種前・後、2 回目接種前・後、2 回目接種 4 週後・3 か月後における各々の GMT 変化量 (GMT レベルの差) には、感染の有無、年齢、飲酒習慣が影響し、特に年齢との関連が顕著。GMT のピークからの減少は、非感染者の方が感染者よりも穏やかであった。

⑰武内らは、病院の職員 130 人 (24~84 歳、平均 48 歳、男 22)、外来患者 47 人 (≥ 65 歳、平均 77 歳、男 18)、入所・入院患者 80 人 (≥ 65 歳、平均 86 歳、男 29) を対象に、BNT162b2 ワクチンの免疫原性、抗体持続、安全性などを調べた (2021~2022 年、前向きコホート研究)。採血ポイントは、S0、S1、S2-3w、S2-6m、S2-1y。抗体反応 (抗 S 抗体、U/mL) は、年齢と逆相関し、職員が他の 2 群より有意に高かった。入所・入院患者では、S1 で全く抗体反応を認めない者が 43 人 (54%) 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 [0.8 U/mL] に達しなかった。[S2-3w ⇒ S2-6m] の GMT は、職員 [1,632 ⇒ 706]、外来患者 [1,291 ⇒ 303]、入所・入院患者 [530 ⇒ 113]。入所・入院患

者のほとんどが 3 回目接種で陽転したが GMT は職員に比べ低値であった (9,139 vs. 29,686 U/mL)。接種後全身反応は 2 回目接種後の方が多かったが、3 日以内に消失した。

⑱原らは、健康成人 68 人 (28.4 ± 12.4 歳、男 33) からワクチン接種前後に採血し、新型コロナワクチンの細胞性免疫原性、その持続や修飾因子を調べた (2021 年 6~9 月、前向きコホート研究、2022 年 9 月まで観察)。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- $\gamma$  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から、ワクチンの免疫原性については、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。

⑲山本らは、前記①の対象で、mRNA ワクチン 3 回目接種を受けた健康成人 101 人において、SARS-CoV-2 Spike タンパク質中の HLA-A24 拘束性ドミナントエピトープである QI9 および NF9 を使用し、ワクチン 3 回目接種 3 か月後の抗原特異的 CD8 T 細胞について評価を行った。頻度解析から、QI9 に反応性を示す人は 70%、NF9 に反応性を示す人は 48% であり、QI9 はよりドミナントなエピトープである。表現型解析から、QI9 に対する CD8 T 細胞では、ターミナルエフェクター型 (Tte) が Tscm、Tcm、Tem と比較して頻度が高く、より分化が進行したサブセットに偏っていた。NF9 に対する CD8 T 細胞ではエフェクターメモリー型 (Tem) に偏っていた。更に QI9 に対する CD8 T 細胞は PD-1 分子

の発現が高く、CD122 分子の発現が低いことから、疲弊状態にあり、増殖能が低下していると考えられる。

⑳原、土器屋、小林、中村らは、複数回の Web 調査を実施して、新型コロナワクチンの接種意向、接種状況、およびその予測因子などを解析した（2021～2023 年、Web ベース横断研究）。

(1) ワクチンの接種意向を調べるため、Web 調査を 2021 年 1 月に実施。参加者は 20～79 歳の男女 6,180 人、および 20～69 歳の医療従事者 1,030 人。接種意向を示す割合は、一般集団 49%、医療従事者 46%、接種忌避を示す割合は各々 18%と 18%であった。入院・死亡など重篤な副反応の頻度を仮定した場合の接種意向は、1 万接種当たり 1 人の場合は約 30%、100 万接種当たり 1 人の場合は約 65%であった。有効率が 90%、70%、50%と仮定した場合の接種意向は、約 80%、約 50%、約 20%であった。

(2)「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 7,210 人）。2021 年 1 月（承認前）、6 月（高齢者への接種開始）、9 月（対象者の約 7 割が 1 回以上の接種を受けた頃）の調査における「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。

(3)「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 2021 年 12 月 20～22 日（5～11 歳児への承認 2 か月前）に実施。参加者は男 3,370 人、女 3,840 人、うち 12 歳未満の子どもを有する者は 1,190 人。有効回答者 6,172 人（女 53%、平均 50.4 歳）のうち、3 回目の接種意向が 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 OR=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。11 歳以下の小児への接種意向については、Acceptance が 44%。Acceptance 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。

(4) 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）を使用できるかどうかを検討するため、2021 年 12 月の Web 調査結果を解析。解析対象は 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 OR は各々、4.34、3.13、2.69、2.27）。

(5) 新型コロナワクチン接種の予測因子などを調べるため、(2) と (3) の 4 回の調査（2021 年 1 月、6 月、9 月、12 月）すべてに参加した成人 3,870 人（20～79 歳、平均 53.2 歳）について解析した。1 月調査で、「ワクチンが承認されれば絶対に接種したいか？」との問いに、「強く同意する」または「同意する」を受容、「分からない」を中立、「同意しない」または「強く同意しない」を躊躇と定義し、12 月までの調査で接種状況を確認。受容・中立・躊躇のうち、1 年以内に 2 回以上接種を受けた者は 96%・87%・72%。2 回以上接種完了と有意に関連する因子は、全体では、参加者に近い他者の影響 [社会的規範]（調整 OR=1.80）、ワクチンの信頼性（1.39）、構造的な制約 [時間の制約など]（0.80）。躊躇と分類されたグループで 2 回以上接種完了の関連因子は、社会的規範（2.43）、信頼性（1.44）、知識（0.69）。

(6) 乳幼児の COVID-19 ワクチン接種状況と保護者の予防接種全般に関する考え方の関連について Web 調査を行った（2023 年 10 月 17～30 日）。対象は乳幼児（6 か月～5 歳未満）の保護者 429 人（女 64%、 $39.5 \pm 9.3$  歳、平均子ども数 2.3 人）であり、小児用修正版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）を用いて評価した。子どもの人数にかかわらず「1 回以上子どもに接種した」者では、7C スコアの合計点が高かった（調整 OR=1.87、1 ポイント増加毎）。項目別では、社会規範の支持（1.31）、信頼（1.27）、障壁（1.25）。小児用修正版

予防接種レディネス尺度は、乳幼児の親が子どもに COVID-19 ワクチンを接種させる行動の評価にも利用可能である。

## 2) 定点モニタリング分科会 (分科会長:福島若葉)

①福島、松本、松岡、迎らは、インフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするため、2013/14 シーズンから、小児科診療所7定点 (大阪4、福岡3)において多施設共同症例対照研究(test-negative design)を実施している (2013 年～、TND 症例対照研究)。2017/18 シーズンまでは6歳未満児を対象、2018/19 シーズンからは規定接種量の少ない3歳未満児が対象である。なお、2020/21、2021/22 シーズンは、COVID-19 の影響でインフルエンザが流行せず調査を実施できなかったため、過去に収集したデータを詳細解析した。

(1) 2019/20 シーズンの調査で、3歳未満児642人 (平均1.4歳)におけるPCR陽性インフルエンザに対するワクチン有効率は、1回接種73% (95% CI: 31-89)、2回接種62% (25-81)。主流のA(H1N1)pdm 亜型に対しても、2回接種の有効率は58% (15-79)であった。

(2) 2016/17～2017/18 シーズンに収集した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。

(3) 2018/19～2019/20 シーズンに収集した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。「本人接種なし (-)・家族接種なし (-)」と比べた本人の発病リスク (調整 OR) は、「本人 (-)・家族 (+)」0.72 (95%CI: 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は認めなかった。

(4) 2013/14～2017/18 シーズンに収集した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。有意に関連した因子は、(a) 受診時の体温が高い、(b) 発熱から受診までの日数が短い、(c) A(H1N1)pdm09 あるいは A(H3N2) が陽性 (vs. B/Yamagata)。

(5) 2013/14～2017/18 シーズンに収集した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。

(6) 2015/16～2017/18 シーズンに収集した2,901人 (平均2.8歳、症例1,220、対照1,681、男1,562)のデータを用いて、ワクチンの完全接種と部分接種の有効性を解析した。調査シーズンのワクチン有効率は、部分接種 (過去に合計0～1回接種かつ調査シーズン1回接種) では39% (95%CI: -11 to 66) であり有意ではない。完全接種 (過去に合計0～1回接種かつ調査シーズン2回接種、過去に合計2回以上接種かつ調査シーズン1回接種、過去に合計2回以上接種かつ調査シーズン2回接種) では52% (34 to 66)、52% (21 to 71)、52% (29 to 67) といずれも有意であった。日本においても、「プライミング接種の効果を勘案した接種回数」を考慮しても良い可能性を示した。

(7) 2022/23 シーズンの3歳未満児424人 (平均1.4歳、症例75人、対照349人)におけるワクチン有効率は、1回接種77% (95% CI: -3 to 95)、2回接種で2% (-194 to 68)。過去のシーズンとは異なる流行状況に加え、COVID-19 流行の影響によりインフルエンザの自然曝露機会の減少や医療機関受診行動の変化などの影響が考えられる。

### 3) 百日咳コクーン分科会 (分科会長: 吉原達也)

①吉原らは、妊婦における百日せき含有ワクチンの免疫原性や反応原性を明らかにするため、日常診療の一環として妊婦に DPT ワクチン (トリビック®) を接種している沖縄県内の産婦人科クリニックにおいて調査を行った (2023 年～、前向きコホート研究)。対象は、2023 年 4 月以降の受診者で、同クリニックにおいて分娩を予定している妊婦のうち、接種を希望した者と接種を希望しなかった者とし、多胎妊娠は除外した。DPT ワクチンの接種は妊娠 28～32 週を目安に実施した。接種者からは、接種前 (S0)・接種 4 週後 (S1)・分娩時 (S2) に血清、および分娩時臍帯血 (S3) を採取し、非接種者からは、初回 (S0)・分娩時に (S2) 血清、および分娩時臍帯血 (S3) を採取して、抗 PT 抗体、抗 FHA 抗体を測定した。

2023 年 12 月末時点で抗体価情報が得られた接種者 98 人、非接種者 40 人について中間解析を行った。S0 の GMT は接種者と非接種者で同様であった。接種者では、接種 4 週後の GMT (および、接種前と比べた平均上昇倍数) は、抗 PT 抗体価が 52.71 (7.27 倍)、抗 FHA 抗体価が 122.9 (12.04 倍) であった。接種者における分娩時血清および臍帯血中の抗 PT 抗体価と抗 FHA 抗体価は、いずれも非接種者より有意に高値を示した。臍帯血中の抗体保有割合 ( $\geq 10\text{EU/mL}$ ) は: 抗 PT 抗体価が接種者 98%、非接種者 32%; 抗 FHA 抗体価が接種者 100%、非接種者 64% であり、何れも接種者で有意に高かった。なお、妊娠合併症の発現や妊娠転帰など、非接種者と比較して、接種者で特段に懸念される所見は認めない。

②大藤、笠松 (彩) らは、妊婦に対する百日せき含有ワクチンの安全性に関する実態を明らかにするため、妊婦への DPT ワクチン接種を実施していた産婦人科クリニックで調査を行った (2020 年 12 月～、後ろ向き cohort study)。対象は、2020 年 12 月～2022 年 12 月に妊娠 28～31 週の妊婦健診を受けた者であり、多胎妊娠は除外した。診療記録より年齢、体重、基礎疾患や投薬状況の他、ワクチン接種の詳細、妊娠経過、出産状況、1 か月健診結果などの情報収集を行い、接種・非接種者間で妊娠転帰などを比較した。

解析対象は、接種 470 人、非接種 178 人の計 648

人であった (平均年齢: 接種者  $31 \pm 4.6$  歳、非接種者  $30 \pm 5.0$  歳)。接種後の有害事象は 11 人 (2%) に認め、内訳は発熱、接種部位の発赤、掻痒感、疼痛などであったが、発熱に関しては COVID-19 感染の併発による影響も考えられた。

登録後の妊娠合併症や胎児の異常については、接種・非接種者間で有意差を認めなかった。妊娠転帰 (生産) は接種者の 96%、非接種の 92% に認めたが ( $P=0.03$ )、いずれの群でも子宮内胎児死亡・死産はなく、転院数による影響と考えられる。分娩時の異常、出生児の状況、在院中～1 か月健診時の異常については有意差を認めなかった。母親の 1 か月健診時の病的事項として、貧血の発現頻度に有意差を認め (接種者 3.8%、非接種者 0.6%、 $P=0.04$ )、ロジスティック回帰モデルを用いた解析でも母親の 1 か月健診時の病的事項に対するワクチン接種の調整 OR は 1.81 (95%CI: 1.01-3.24) と有意な上昇を認めた。しかし、貧血に関連すると考えられる児への栄養について層別解析すると、母乳栄養、ミルク栄養、混合栄養いずれの層でも、1 か月健診時の病的事項に対するワクチン接種の OR に有意差を認めなかった。接種者では母乳栄養で育児をしている者が多かったため、母乳栄養の影響で 1 か月健診時の貧血が多くなった可能性が考えられる。以上、妊婦における百日咳含有ワクチンの安全性について、特段の懸念は認めなかった。

### 【プロジェクト研究】

#### 4) インフルエンザ等分科会 (分科会長: 原めぐみ)

インフルエンザの流行状況、抗インフルエンザ抗体の保有状況、ワクチンによる免疫原性と安全性、ワクチン有効性、高齢者の市中肺炎発症の関連因子、ならびに、自治体のインフルエンザワクチン接種費用助成の実態などの調査検討を行った。

①山口は、2006/07 シーズンから土浦市の 4 小学校において、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、および迅速検査陽性インフルエンザに対するワクチン有効性調査を行っている (2006 年～、前向きコホート研究)。なお、2020/21、2021/22 シーズンは、COVID-19 の影響でインフルエンザが流行せず調査を実施できなかった。

(1) 2019/20 シーズンの調査 (1,706 人) では、関連因子を同時に考慮した迅速検査陽性インフルエンザに対するワクチン有効率は、A 型インフルエンザ

に対して 39% (95%CI: 9-60) であった。B 型に対しては発症者が少なく検討できなかった

(2) 2022/23 シーズン (A 型のみ流行) の調査 (1,815 人) では、関連因子を同時に考慮した迅速検査陽性インフルエンザに対するワクチン有効率は 41%(2-65) であった。

②中島、鈴木 (幹)、猪島、森本らは、2016 年 10 月～2019 年 12 月に行った高齢者肺炎の多施設共同症例対照研究において収集した登録者 834 人 (症例 159 人、対照 675 人) のデータを詳細解析した (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 歳以上の患者、対照は各症例に性、出生年度、外来受診日が対応する、同一機関の受診患者である。

(1) 対象 740 人 (症例 142、対照 598) のデータを解析したところ、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) であり、いずれも有意な関連を認めなかった。

(2) 対象 738 人 (症例 143 人、対照 595 人) のデータを解析したところ、肺炎に対する調整 OR は: BMI(vs. 18.5-24.9) が 18.5 未満 1.78(1.02-3.11)、25.0 以上 0.55(0.32-0.97); 小児 (6 歳以下) との同居 5.92(2.72-12.9); 日常生活動作で寝たきり・準寝たきり 2.48(1.14-5.40) であった。疾患別では、慢性閉塞性肺疾患 1.72(0.94-3.15)、結核 (後遺症) 2.53(0.75-8.54) など、有意差を認める基礎疾患は無かった。BMI 低値、小児との同居、ADL の低下が市中肺炎発症のリスク因子であった。

(3) 前記 (2) と同データを用いて、高齢者肺炎と嗜好飲料の関連を解析した。調整 OR は: コーヒー (vs. 飲まない) 週に数杯 1.14(0.57-2.28)、1 日 1 杯 1.55(0.81-3.00)、1 日 2 杯以上 1.22(0.63-2.38); 緑茶 (vs. 週に 1～6 杯) 1 日 1～2 杯 0.90(0.49-1.64)、1 日 3～4 杯 0.80(0.44-1.44)、1 日 5 杯以上 0.97(0.50-1.85) であり、有意な関連を認めなかった。

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 (23 例、中央値 70 歳) で、4 価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性を評価した (2020/21 シーズン、前向きコホート研究)。ワクチン接種後には全ての株に対し GMT の有意な

上昇を認め、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% であった。接種後の副反応は、全身反応 21%、局所反応 21%、免疫関連有害事象は Grade 2 の 1 例 (4%) のみであり、許容されるものと考えられた。

④森川らは、大阪地区の感染症発生動向調査事業病原体定点において、呼吸器感染症患者から採取された上気道由来検体を用い、ウイルス学的解析を行っている (2019 年～、呼吸器検体のウイルス学的解析)。

(1) 2019/20 シーズンの大阪府内における流行は、前半は AH1pdm09 亜型、後半は B 型 Victoria 系統が主流であった。医療機関でインフルエンザと診断され病原体検索のため搬入されたうちの 12 検体で季節性インフルエンザウイルスが検出されなかった。そのうち 4 検体からアデノウイルスが、2 検体 (1 検体はアデノウイルスとの共感染) からコロナウイルス OC43 が検出された。

(2) 2020 年度に搬入された 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、アデノウイルスが 2 検体から検出され、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と同定された。インフルエンザウイルス、RS ウイルス、コロナウイルス OC43、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) 2021 年度に搬入された 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) において、アデノウイルスが 1 検体から検出され、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。

(4) 2022/23 シーズンに搬入されたインフルエンザ患者の上気道由来検体 (97) のうち、89 検体が AH3 亜型陽性、2 検体が AH1pdm09 亜型陽性、1 検体が B 型 Victoria 系統陽性であったことから、AH3

亜型の単独流行と考えられた。AH3 亜型ウイルス分離株が属する系統樹上のクレードは全国の結果と同様であったが、3C.2a1b.2a.2b に属する株の割合は少ない傾向を示した。

⑤都留らは、関節リウマチ患者（240 人）を対象に、COVID-19 流行前（2015/16 インフルエンザシーズン）におけるワクチン接種前 HI 価（150 人）と COVID-19 流行中（2021/22 シーズン）における接種前 HI 価（214 人）を比較した（2021/22・2015/16 インフルエンザシーズン、2 回の横断研究の比較）。接種前の抗体保有割合（ $\geq 1:40$ ）をみると、H1N1 に対しては 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 流行下での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があるものの、H3N2 で低下を認めない理由は説明できない。

⑥吉原らは、医療機関職員を対象に、ALDH2 rs671 多型と 2023/24 シーズンワクチンによる抗体応答（接種前、接種 4 週後、12 週後）の関連を検討した（2023/24 シーズン、前向きコホート研究）。解析対象の 125 人（ALDH2 \*1/\*1：71 人、\*1/\*2：49 人、\*2/\*2：5 人）を、\*1/\*1 群（ALDH2 \*1/\*1）と \*2 保持者群（\*1/\*2 と \*2/\*2）に分けて比較した。A/VIC(H1) と B/HKT(YGT) に対する HI 価は、2 群間で差を認めなかった。A/DRW(H3) に対する 12 週後の HI 価は、\*1/\*1 群の方が高かった（抗体応答割合 [ $\geq 4$ -fold rise]：20% vs. 7%、抗体陽転率 [ $\geq 4$ -fold rise, and  $\geq 1:40$ ]：13% vs. 2%)。B/AUT(VIC) に対し HI 価が 2 倍以上上昇した者の割合は、\*1/\*1 群の方が高かった（4 週後：70% vs. 54%、12 週後：45% vs. 26%）。副反応調査における発赤と腫脹の頻度は、\*1/\*1 群の方が高かった。本結果から、ALDH2\*1/\*1 保持者とインフルエンザワクチン接種後の抗体価の関連については、他シーズンにおいて更に多くの対象者での検討が必要と考えられた。

## 5) 百日咳分科会（分科会長：岡田賢司）

①岡田、大藤らは、百日せき含有ワクチンの有効性、特に接種後経過年数が有効性に及ぼす影響を調べるため、百日咳の多施設共同症例対照研究を実施している。症例は研究協力施設で百日咳の診断を受けた

患者、対照は症例に性・年齢が対応する友人対照と病院対照である。これまで 3 期（2009～2012、2012～2016、2017～2019）にわたって研究結果を報告してきた過程で、「症例と対照の年齢を対応させる」という研究デザインが、接種後経過年数の影響を検出するうえで over-matching になっていることが推測された。そこで、従来の研究デザインに沿って症例・対照を収集しつつ、test-negative design を組んで解析を行った（2017 年 10 月～、TND 症例対照研究）。

解析対象は、2017 年 10 月～2023 年 12 月 1 日に登録された百日咳検査陽性症例 102 例、検査陰性対照 73 例である（平均年齢：症例 8.1 歳、対照 5.9 歳）。全体でみると百日せき含有ワクチン 4 回接種の調整 OR は 0.15(95%CI: 0.03-0.95)、ワクチン有効率は 85% (5 to 97%) であった。最終接種からの経過年数別に解析（未接種者と比較）を行ったところ、接種後 4.5 年未満では接種の調整 OR は 0.20(0.04-0.98)、ワクチン有効率は 80% (2 to 96) であった。しかし、接種後 4.5 年～7.9 年では 0.48 (0.09-2.48) と 52% (-148 to 91)、8 年以上では 0.83 (0.15-4.64) と 17% (-364 to 85) であり、現行の百日せき含有ワクチンは接種後経年的に有効率が低下した。学童期での百日咳を予防するには、ワクチン接種後 4.5 年以上経過した就学前の時点で追加接種が必要と考えられる。

②近藤（正）らは、就学前児童に対する百日せき含有ワクチン（DTaP）の 5 回目追加接種導入について費用効果分析を行った。増分費用効果比（ICER）は公的医療費支払者の立場では 4,051 万円/QALY、社会の立場では 6,135 万円/QALY となり、日本の社会的支払意思額の閾値 500 万円/QALY を上回った。就学期児童における百日咳の疾病負荷が小さいことにより、追加接種に要する費用が相対的に大きくなるためと考えられる。

③近藤（正）らは、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 つのストラテジーを比較した。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 (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、自治体での対応、などを調査検討した。

①中野らは、4 価髄膜炎菌ワクチンの免疫原性を 56～72 歳の 23 人で調べた (前向き cohort study)。接種 4 週後の抗体保有率を「64 歳以下：65 歳以上」で比べると、血清群 A で「57%：22%」、C で「57%：44%」、W で「57%：67%」、Y で「86%：44%」。接種前⇒後の GMT は、血清群 A で「1.1 ⇒ 30.5：1.7 ⇒ 4.0」、C で「8.0 ⇒ 50.5：6.4 ⇒ 17.3」、W で「1.0 ⇒ 43.1：4.0 ⇒ 174」、Y で「2.3 ⇒ 624：2.0 ⇒ 25.4」であり、高齢ほど免疫原性は低い。

②原らは、ロタウイルスワクチンの迅速診断陽性ロタウイルス胃腸炎に対する有効性を小児 (生後 2 か月以上 6 歳未満。症例 317 人、対照 1,352 人) で調べた (2018 年～、TND 症例対照研究)。2018～2019 シーズンの有効率は 56% (95% CI：42-66)、製剤別ではロタリックス (RV1) 62%、ロタテック (RV5) 52%。重症例に対しては RV1：87%、RV5：96%。遺伝子型別では、G9P[8] 株に対し 54%、G3P[8] 株に対し 80%であった。2021 シーズンは全例陰性で調査できなかった。ワクチン定期接種化 (2020 年 10 月) と、COVID-19 流行に伴う個人衛生の徹底により、ロタウイルス感染症の流行が抑制されたと考えられる。

③森川らは、流行予測調査事業で収集された血清検体を用いて、おたふくかぜワクチン接種後の抗体保有状況を調べた (2017 年度～、採取検体のウイルス学的解析)。

(1) 2019～2020 年度の採取検体では、接種を 1 回受けた 23 人 (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 (≧ 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。

(2) 2017～2021 年度には、2 回接種歴がある小児 34 人 (中央値：12 歳 3 か月) の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。

④入江らは、5 種混合ワクチン (DPT/IPV/Hib) の定期接種化 (2024 年 4 月) 後には、A 剤 (クイントバック水性懸濁注射用 [KM バイオロジクス社]) と B 剤 (ゴービック水性懸濁注シリンジ [阪大微生物病研究会]) の両者が市場に流通するので、これら 2 剤の互換性評価を行うこととした (各個研究、2024 年～、前向きコホート研究)。2～7 か月児 80 人を 4 群 (A ⇒ A ⇒ B、A ⇒ B ⇒ B、B ⇒ B ⇒ A、B ⇒ A ⇒ A) に割付けし、1 回 0.5mL ずつ、20～56 日の間隔を空けて筋肉内接種する。接種前と 3 回目接種 1 か月後に採血し、百日咳 (PT、FHA)、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス (1～3 型) および Hib (PRP) に対する抗体価を測定する。認定臨床研究審査委員会 (CRB) の承認取得後 (2024 年 3 月予定) に着手する。

⑤近藤 (正)、星、庄野らは、下記のワクチンについても、費用対効果や自治体の対応などについて調査検討した。

(1) 現在、インフルエンザワクチンの定期接種対象外である、未就学児童や児童・生徒および妊婦に対する公費助成の実態を、1,741 市区町村を対象に郵送法により調査した (2019 年、横断調査)。回答率は 99.5% であった。助成を実施している市区町村は、未就学児童 792 (46%)、小学生 745 (43%)、中学生 741 (43%)、高校生 341 (20%)、妊婦 175 (10%)。いずれかに助成を行っている自治体は 49%、いずれにも助成を行っていない自治体は 51% であった。

(2) おたふくかぜワクチンの費用効果を、「定期接種プログラムなし」と比較したところ、1 回接種および 2 回接種プログラムの 1 QALY 獲得当たり増分

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。

(3) 2022年9月に承認された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。

(4) HPVワクチンを12歳児コホートの男児に拡大接種するプログラムについて費用対効果を検討した。「女児9価・男児4価使用プログラム」および「女児9価・男児9価使用プログラム」を、「女児のみの接種(9価)プログラム」と比較した。マルコフ・モデルには3疾患(肛門がん、中咽頭がん、子宮頸がん)を組み入れ、接種回数は4価が3回、9価が2回、1回当たり接種費用はそれぞれ12,000円と20,000円とした。男児への拡大接種は、増分費用効果比(ICER)が1,461万~1,602万円/QALYであり、基準値である500万円/QALYまたは750万円/QALY(抗がん剤)と比べて費用対効果に優れない。しかし、割引率を2%に下げるとICERが650万円/QALYになり、費用効果的となる可能性がある。

(5) 帯状疱疹ワクチンの円滑な導入普及に資するため、2件の調査を実施した。(a) 支払い意思額として接種対象者の選好を仮想評価法(離散選択実験)により調査した(2023年3月、Webによる断面調査)。回答を得た1,914人(50~79歳)について解析したところ、個人の接種選好は、帯状疱疹の発症予防効果と帯状疱疹後神経痛(PHN)の予防効果、および接種回数を重視し、副反応の頻度や効果の持続期間は比較的軽視している。(b) 帯状疱疹ワクチン助成に関する公開情報をもとに、自治体独自の助成制度に関し56自治体を対象に郵送法により調査した(2023年6月、横断調査)。有効回答を得た49自治体中、39自治体が生・不活化ワクチンの両者を助成対象としており(2022年度)、助成金額は、接種

1回当たり、生ワクチン2,000~10,000円、不活化ワクチン3,000~15,000円であった。

\* 感染性胃腸炎分科会(分科会長:大藤さところ)、令和2年度で終了

①吹田、大藤らは、ノロウイルスワクチンの開発が話題になっていることから、高齢者施設(10施設)の入所者1,728人を対象に、下痢症の調査を行った(2018年11月~2020年4月、前向きコホート研究)。18か月間の下痢発現者は74人、うちノロウイルス迅速検査陽性は13人であり、ノロウイルス関連下痢症の罹患率は10.11/1,000 person-years(95%CI: 4.61-15.6)と算出された。ノロウイルス関連下痢症のリスク因子と調整ハザード比(HR)は、「要介護3」7.35(95%CI: 1.45-37.3)、基礎疾患として「高血圧」3.41(1.05-11.0)、「脳卒中」8.84(2.46-31.8)、「杖を使用して歩行」16.7(1.35-206)であった。

## 7) 情報発信・広報啓発分科会

(分科会長:大藤さところ)

①福島らは、WHOが主導する研究者ネットワークである「WHO-GIVE(Global Influenza Vaccine Effectiveness) Collaboration」に2017年より参加し、定点モニタリング分科会の研究成果をWHOインフルエンザワクチン株選定会議に提供している。

②入江、福島、大藤、伊藤らは、班員有志とともに、米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)の勧告「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices」の2020年版(MMWR Recomm Rep. 2020; 69(8): 1-24)と2021年版(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」入江伸・福島若葉・大藤さところ・伊藤一弥(編集)、廣田良夫(監修)。2020年版および2021年版)。なお、平成17(2005)年度より毎年行ってきたこの翻訳は、新型コロナウイルスワクチンに関心が移行したため、令和3(2021)年度で終了した。

③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(2021年度)。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」(14分13秒)。厚生労働省公式YouTube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「医療従事者の方へ：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」。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」。全国都道府県医師会等に配布した。

④伊藤らは、HPVワクチン積極的接種勧奨の再開(2022年4月)を機に、キャッチアップ接種の対象となる年齢層の女性、および積極的勧奨の対象年齢の子どもを持つ母親を対象に、ワクチンの接種意向などに関するWeb調査を実施した(2022~2023年、横断調査)。

(1) キャッチアップ接種の対象となる20~24歳の女性を対象に調査(2022年2~3月)。解析対象1,013人中、「接種した」500人(49%)、「今後接種したい」262人(26%)、「決めかねている」209人(21%)、「接種したくない」42人(4%)。「接種した」に対する調整ORは、最終学歴が大学・大学院卒以外0.6、職業が医療関連以外0.5、子宮がん検診を定期的に受けていない0.6、過去にHPVワクチンに関する情報を得たことがない0.4。「過去にHPVワクチンの情報を得てきた者」の中で、「接種したくない(vs.接種した)」の調整ORは、「HPVワクチンは子宮頸がんの予防効果がある」に対し0.3、「HPVワクチンは安全」に対し0.1、「HPVワクチン接種は深刻な病気やアレルギーを引き起こす」に対し10.4、「積極的勧奨は科学的根拠に基づいている」に対し0.1。「過去にHPVワクチンの情報を得てこなかった者」では、このような関連を認めなかった。

(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歳の女子または男子を持つ30~49歳の母親2,060人を

対象に調査(2022年3月)。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%。「女子に接種を勧める」に対する母親(11~16歳女子の母親、17~24歳女子の母親)の調整ORは、大学・大学院卒以外(0.6、0.7)、定期的に子宮頸がん検診を受けていない(0.4、0.5)、過去にHPVワクチンの情報を得てこなかった(0.3、0.3)。男子の母親ではこのような関連を認めなかった。

(3) キャッチアップ接種の対象者について、勧奨再開前⇒後の意向変化を調査(2023年11月)。回答者1,018人のうち、勧奨再開前に接種済みの229人を除くと、勧奨再開後「決めかねている(接種ためらい)・接種しない(接種忌避)」と答えた者は44%(350/789)。勧奨再開前⇒後の回答変化をみると、「接種したい(接種肯定)」⇒「接種ためらい・接種忌避」は13%(28/221)、「接種ためらい」⇒「接種ためらい・接種忌避」は47%(180/385)、「接種忌避」⇒「接種ためらい・接種忌避」は78%(142/183)であった。「接種肯定」⇒「接種ためらい・接種忌避」に変化する割合、或いは「接種ためらい・接種忌避」に留まる割合は、「勧奨再開の科学的根拠やワクチン行政への不信感が強い者」や「自分と異なる意見の人やメディアコンテンツに不寛容な者」で高い傾向を認めた。

(4) 前記(2)の「子供の接種に対する母親の意向」に関する勧奨再開前調査(2022年3月)で「接種ためらい・接種忌避」を示した11~24歳女子の母親704人について勧奨再開後に再調査(2023年3月)。母親の子に対する接種意向について、勧奨再開前⇒後の回答変化をみると：「接種ためらい」⇒「接種肯定」は26%(81/312)、「接種ためらい」⇒「接種ためらい・接種忌避」は74%(231/312)；「接種忌避」⇒「接種肯定」は12%(19/164)、「接種忌避」⇒「接種ためらい・接種忌避」は88%(145/164)であった。自治体からの通知、TVなどの広告に比べて医師からの接種勧奨は接種肯定への変化を促す効果が高かった。接種に否定的な者は、周囲の者も否定的であると認識している傾向、ワクチンの有害性に関する情報に重きを置く傾向、周囲の者が接種しても同調しない傾向、などが強かった。

## 8) 既存データ活用研究分科会

(分科会長：廣田良夫)

予防接種台帳、診療報酬明細書などの既存データを用いて、ワクチン有効性や Vaccine preventable disease (VPD) の疾病負荷などを推定する。既存データを用いる研究では、通常、研究のための情報収集が不要であり、労力が大幅に削減できる。また、必要な解析結果をほぼリアルタイムに入手できる可能性がある。一方、既存データには致命的な偏りが内在したり、必要な交絡因子に関する情報が欠損していることが多い。近年、既存データの活用に関心が高まる中で、妥当性に乏しい研究結果がしばしば報告されている。このような状況に鑑み、堅固なデザインや解析に基づいた研究結果を発信することを目的に、本研究班でも既存データを活用した研究に取り組むこととした。

①神谷、笠松（亜）らは、川口市の国保および後期高齢者医療制度加入者（ $\geq 65$ 歳、2017年10月1日）を対象に、健康管理システムの各種情報（予防接種台帳、診療報酬明細書など）を用いて、季節性インフルエンザワクチンの有効性推定を試みている。残余交絡やバイアスを評価するため、非流行期の事故、外傷、急性呼吸器感染などの診断およびそれに伴う入院を結果指標（negative control outcome）とした解析も行った。有効率推定値は、インフルエンザ診断に対し 2.9% (95%CI: -6.2 to 11)、入院を伴うインフルエンザに対し -9.1% (-49 to 20) と、2017/18 シーズンワクチンの有効性は検出できなかった。非流行期の解析結果から、受診行動や検査方針に係る影響を制御できなかった可能性が考えられた。

②大藤らは、全国医療機関対象の診療データベースを用いて、難病患者における VPD の罹患率、入院率、死亡率などを検討する。この研究は、難病患者は基礎疾患を有していることに加え、免疫抑制薬を服用している者が多く、感染症に罹患すると重症化のリスクが高いといった状況を背景にしている。2008年4月～2023年9月の間に、難病外来指導管理料、難病患者等入院診療加算を受けた患者（約45万人）を対象に、水痘、帯状疱疹、インフルエンザ、新型コロナウイルス感染症、子宮頸がんなどの疾病頻度を、年齢、性別、基礎疾患、免疫抑制剤の有無別に、比較検討する。