

令和 5 年度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)  
「ワクチンの有効性及び安全性をモニタリングする体制の構築に関する研究」  
分担研究報告書

分担課題名  
新型コロナウイルスワクチン有効性モニタリング体制の構築と運営、医療データを用いた新型  
コロナワクチンの有用性に関する研究

研究分担者：森本浩之輔  
所属：長崎大学熱帯医学研究所 呼吸器ワクチン疫学分野

研究要旨

日本国内の病院・医院と共同で、令和 4 年以降流行が続いているオミクロン株に対する新型コロナウイルスワクチンの発症予防・入院予防・重症化予防の有効性を明らかにした。特にオミクロン株対応 2 価ワクチンやオミクロン株対応 1 価 (XBB. 1. 5) ワクチンの新規ワクチンの有効性を検討した。

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、2020 年初頭から国内でも症例数が増加した。これに対し、急遽開発された 2021 年から新型コロナウイルスの大規模な接種が進んだ。

パンデミック下におけるワクチンの臨床的有効性に関するデータは、対象者の接種行動や行政の予防接種方針決定の根拠となり不可欠である。しかし 2021 年時点で、日本国内においてその知見は十分と言えない状況にあった。

長崎大学を中心とした研究グループは、諸外国とは人種や習慣に加え感染状況や感染対策が異なる日本において、より正確な新型コロナウイルスワクチンの有効性を評価するため Vaccine Effectiveness Real-time Surveillance for SARS-CoV-2 (VERSUS) 研究を立ち上げた。本研究課題では、この VERSUS 研究の枠組みを用い、新型コロナウイルスワクチンの発症予防、入院予防、重症化予防における有効性を評価することを目的とした。

B. 研究方法

1 新型コロナウイルスワクチンの実臨床における有効性

国内 15 ヶ所の病院、医院と共同研究チームを構成し、期間中これらの医療機関におい

て

① COVID-19 の症状を有して受診した患者  
② COVID-19 の症状を有して入院した患者を登録し、COVID-19 の診断のための検査、およびワクチン接種歴をはじめとした医療記録を収集した。他に、研究対象者の年齢 (対象年齢は 16 歳以上)、性別、基礎疾患、喫煙歴、新型コロナウイルス感染者との接触歴に加え、入院患者については重症度や治療内容を調査した。

期間中調査対象としたワクチン：

- ① ファイザー社製 (BNT162b2) とモデルナ社製 (mRNA-1273) の従来型に対するワクチン
- ② ファイザー社製またはモデルナ社製のオミクロン株対応 2 価ワクチンおよび
- ③ ファイザー社製またはモデルナ社製のオミクロン株 (XBB. 1. 5) 対応 1 価ワクチン

発症予防と入院予防の有効性は検査陽性者を症例群、陰性者を対照群とした検査陰性デザインの症例対照研究を用い、重症予防の有効性は検査陽性のもののうち重症例を症例群、非重症例を対照群とした症例対象研究を用い、新型コロナウイルスの臨床的有効性を調査した。接種後 14 日以上経過したものを、接種完了と判断した。

2 新型コロナウイルスの長期症状 (long COVID) に対するワクチンの影響

VERSUS研究に参加しているクリニック（1施設）において、新型コロナウイルスの症状を有して受診した患者を対象にその後の長期的な症状とQOLについて質問した。検査によりCOVID-19と診断された患者（症例群）の症状の持続期間やQOL（EQ-5D-5L）の低下について、検査陰性だった人（対照群）と比較しワクチン接種の影響を調査した。

### 3 倫理面への配慮

新型コロナワクチンの有効性を調査する研究においては、診療によって得られた情報を利用するものであり、倫理審査委員会の承認のもと対象者に対して情報公開をして研究参加を拒否する機会を保障し書面や口頭による同意取得は省略した（オプトアウト）。研究の公衆衛生上の重要性に加え、対象者は新型コロナウイルスやその他の感染症に罹患している可能性が高いため、直接接触しての説明、同意取得は感染リスクを伴うこともオプトアウトを選択した理由である。

long-COVID に関するアンケート調査については、診療所内でのみ確認できる対象者の連絡先に自動送信システムを用いて同意説明とアンケートを送り、同意したものだけが回答する形式で行った。これも倫理委員会で承認された。

## C. 研究結果

### 1. 新型コロナワクチンの実臨床における有効性：オミクロン株対応 2 価ワクチン

オミクロン株対応 2 価ワクチンの国内での接種開始後の 2022 年 10 月 1 日から 2023 年 3 月 31 日に、協力医療機関を受診し新型コロナウイルス検査を受けた 16 歳以上の患者情報を収集し、国内での同期間の発症予防および入院予防におけるオミクロン株対応 2 価ワクチンの有効性を評価した。

発症予防の有効性の評価では、16 歳以上の 7,893 名（年齢中央値は 43 歳、検査陽性者 3,394 名）を解析対象とした。16 歳～64 歳において、ワクチン未接種と比較したオミクロン株対応 2 価ワクチン接種完了の有効性は 55.7%（95%信頼区間：42.1～66.1%）、従来型新型コロナワクチンのみ接種完了と比較したオミクロン株対応 2 価ワクチン接種完了の相対的な有効性は、従来型のみ接種完了後 91～180 日以内との比較では 29.7%（95%信頼区

間：7.1～46.8%）、従来型のみ接種完了後 181 日以上との比較では、36.9%（95%信頼区間：20.2～50.1%）であった。65 歳以上では、ワクチン未接種と比較したオミクロン株対応 2 価ワクチン接種完了の有効性は 73.0%（95%信頼区間：51.2～85.1%）、従来型新型コロナワクチンのみ接種完了と比較したオミクロン株対応 2 価ワクチン接種完了の有効性は 31.2%（95%信頼区間：-2.8～53.9%）であった。

入院予防の有効性の評価では、16 歳以上の 1,306 名（年齢中央値は 83 歳、検査陽性者 316 名）が解析対象となった。74.6%に基礎疾患があり、88.6%が 65 歳以上であった。ワクチン未接種と比較したオミクロン株対応 2 価ワクチン接種完了の有効性は 79.6%（95%信頼区間：57.1～90.3%）、従来型新型コロナワクチンのみ接種完了と比較したオミクロン株対応 2 価ワクチン接種完了の相対的な有効性は、従来型のみ接種完了後 91～180 日以内との比較では 38.5%（95%信頼区間：-35.1～72.0%）、従来型のみ接種完了後 181 日以上との比較では 41.8%（95%信頼区間：-26.4～73.2%）であった。

### 2. 新型コロナワクチンの実臨床における有効性：オミクロン株（XBB.1.5）対応 1 価ワクチン

オミクロン株（XBB.1.5）対応 1 価ワクチンの国内接種開始後の 2023 年 10 月 1 日から 2024 年 1 月 31 日の調査データから、同期間の国内でのオミクロン株（XBB.1.5）対応 1 価ワクチンの発症予防および入院予防の有効性を算出した。

発症予防の有効性の評価においては、16 歳～64 歳の 2,060 名（年齢中央値は 35 歳、検査陽性者 284 名）を解析対象とした。45.9%が男性であり、23.3%に基礎疾患があった。16 歳～64 歳において、オミクロン株

（XBB.1.5）対応 1 価ワクチン接種なしと比較したオミクロン株（XBB.1.5）対応 1 価ワクチン（接種から 7 日以上経過）の有効性は 43.1%（95%信頼区間：-11.9～71.0%）、新型

コロナワクチン未接種と比較した場合の有効性は 49.0% (95%信頼区間: -11.2~76.6%)、従来型新型コロナワクチンのみ接種と比較した場合の有効性は 41.2% (95%信頼区間: -20.4~71.3%)、オミクロン株対応 2 価ワクチン接種と比較した場合の有効性は 42.6%

(95%信頼区間: -19.3~72.4%) であった。

入院予防の有効性の評価では、60 歳以上の 548 名 (年齢中央値は 83 歳、検査陽性者 75 名) を解析対象とした。60.2% が男性、77.0% が基礎疾患を有し、29.4% が高齢者施設入所者であった。60 歳以上において、オミクロン株

(XBB.1.5) 対応 1 価ワクチン接種なしと比較したオミクロン株 (XBB.1.5) 対応 1 価ワクチン (接種から 7 日以上経過) の有効性は

64.0% (95%信頼区間: 7.9~85.9%)、新型コロナワクチン未接種と比較した場合の有効性は 73.2% (95%信頼区間: 11.4~91.9%)、従来型新型コロナワクチンのみ接種と比較した場合の有効性は 58.7% (95%信頼区間: -33.9~87.3%)、オミクロン株対応 2 価ワクチン接種と比較した場合の有効性は 53.6% (95%信頼区間: -38.8~84.5%) であった。

### 3. 新型コロナウイルスの長期症状 (long COVID) に対するワクチンの影響

クリニックを COVID-19 の症状で受診し、COVID-19 の検査を受けた 1,399 人にアンケートを送信し、399 人から回答を得た。うち 395 人 (症例群 306 人) が解析対象となった。年齢中央値 (四分位範囲) は 41 歳 (31-51)、男性が 161 人、52 人に基礎疾患があった。347 人に新型コロナワクチン接種歴があった。対照群と比較して症例群では、経過中何らかの症状があった割合が検査時から 3 か月以内では高かったが、3 か月以上経過した後は同等であった。EQ-5D-5L の平均値は症例群では療養中 0.614 (標準偏差 0.257)、療養~3 か月 0.908 (0.153)、3~6 か月 0.961 (0.113)、対照群では療養中 0.837 (0.224)、療養~3 か月 0.961 (0.092)、3~6 か月 0.986 (0.048) であり、症例群において EQ-5D-5L の低下が大きかった。症例群にお

ける新型コロナワクチンのブースター接種者では未接種者と比較して療養中の EQ-5D-5L が高い傾向があった (平均値 0.650 vs 0.585)。

### D. 考察

オミクロン株対応 2 価ワクチン接種者における未接種者と比較した場合の有効性は、発症予防・入院予防のいずれにおいても高かったが、従来型のみを接種した場合と比較した相対的な有効性は、発症予防・入院予防において中程度であった。65 歳以上における発症予防や入院予防 (対象者の 9 割が 65 歳以上) の有効性は、米国と比してやや高かった。これは、米国に比して国内では高齢者において感染による抗体保有率が低いことが一因であると考えられた。

オミクロン株 (XBB.1.5) 対応 1 価ワクチンは発症予防において、オミクロン株対応 2 価ワクチンも含めた従来のワクチン接種に対し 40% 程度の追加接種の有効性が見られた。発症予防の有効性、入院予防の有効性ともに米国やデンマークの研究よりやや低い傾向にあったが、研究デザインや対象者の違いから直接の比較は難しい。

COVID-19 による長期の症状については、新型コロナワクチンのブースター接種が一定程度 QOL の低下を抑えた可能性がある。サンプルサイズが十分ではないため、このワクチンの効果を確認するためにさらなる研究が必要である。

国内におけるワクチンの接種歴は、記録として残されている情報を利用できる場合は極めて限定的であり、本人の記憶に頼るしかない。新型コロナワクチンの接種開始から 3 年が経過して、正確なワクチン接種歴が不明である症例が急増している。また、流行状況や診療方針の変化からこれまで COVID-19 の診断に核酸増幅検査や抗原定量検査が行われていた医療機関でも簡便な抗原定性キットが使用される場合が増えた。新規変異株の出現や新規ワクチンの使用に対し、ワクチンの有効性調査は継続して行うべきであるが、同じ方法論を一貫して用

いることは難しい。様々な方法やアウトカムを用いて調査することが求められており、この研究期間でもワクチン研究法に関する国際的コースへの参加、医療データを用いたワクチンの効果を求める方法を試行するなど模索する必要があった。

#### E. 結論

オミクロン株対応2価ワクチンおよびオミクロン株(XBB.1.5)対応1価ワクチンは、発症予防および入院予防において一定の有効性を示した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

Maeda H, Effectiveness of primary series, first, and second booster vaccination of monovalent mRNA COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infections and severe diseases during the SARS-CoV-2 omicron BA.5 epidemic in Japan: vaccine effectiveness real-time surveillance for SARS-CoV-2 (VERSUS)

Expert Rev Vaccines. 23(1):213-225, 2024

#### 学会発表

1. 前田遥、日本における新型コロナワクチンの発症予防の有効性に関する研究、第97回日本感染症学会総会・学術講演会、4/28-30 横浜市、2023年
2. 前田遥、新型コロナワクチンの入院予防における有効性:VERSUS study、日本ワクチン学会学術集会、10/21-22、静岡市、2023年
3. 前田遥、発熱外来受診者の長期症状とQOL-COVID-19陽性・陰性者の東京都内クリニックでの比較研究-、日本臨床学会第6回年次学術大会、11/11-12、東京、2023年
4. 前田遥、デルタ株流行期における新型コロナワクチンの発症予防の有効性~VERSUS研究~、第93回日本感染症学会西日本地方会学術集会、11/9-11、富山市、2023年
5. 前田遥、入院患者における新型コロナワクチンの重症化予防の有効性:VERSUS study、第93回日本感染症学会西日本地方会学術集会、11/9-11、富山市、2023年

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)  
該当なし