

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

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

研究代表者 鈴木 基 国立感染症研究所
研究分担者 神谷 元 国立感染症研究所
研究分担者 米岡 大輔 国立感染症研究所
研究分担者 森本 浩之輔 長崎大学熱帯医学研究所
研究分担者 五十嵐 中 東京大学

研究要旨

本研究班では①定期接種化を見据えた新型コロナワクチンの有効性の経時的評価に係る検討、②予防接種の安全性及び有効性を評価するための基盤の構築に向けた政策研究を行った。新型コロナワクチンの有効性を評価することを目的として、2つの多施設共同研究を実施し、オミクロン株流行時期における新型コロナワクチンの発症予防効果、重症予防効果を明らかにした。これらの結果は、学術論文並びに学会発表の場で公表され、厚生科学審議会予防接種ワクチン分科会等の資料として提出され、わが国の新型コロナワクチン戦略に関する議論に活用された。令和8年度より予防接種データベースを活用した安全性と有効性の評価体制の整備が計画されており、それに必要な技術的手法を整備することが求められる。またマルチソース・アプローチの観点から多施設共同研究のプラットフォームを維持することも重要である。

A.研究目的

2020年初頭に始まった新型コロナウイルス感染症の流行は世界規模に拡大し、2023年1月までに7億5千万人以上の感染者と680万人以上の死亡者をもたらしている。急ピッチで新規開発された新型コロナワクチンは2020年末以降、英国を皮切りに世界各国で承認、導入された。日本では2021年2月より初回接種（1回目・2回目接種）が開始となり、2022年9月からオミクロン株に対応する2価ワクチンを用いた追加接種が開始となった。本研究班は大きく2つの課題から構成される。

①定期接種化を見据えた新型コロナワクチンの有効性の経時的評価に係る検討

新型コロナワクチンの有効性は、接種後の時間

経過や接種回数、流行する新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)変異株のウイルス学的特性によって変動する。現在主流となっている mRNA ワクチンは感染予防効果の持続期間が比較的短い一方で、重症化予防・死亡予防効果は半年以上持続することが知られているが、適切な追加接種の間隔については学術的な見解は定まっていない。国際的に定期接種化を見据えた議論が進行するなかで、継続的に新型コロナワクチンの有効性（感染予防効果、発症予防効果、重症化予防効果等）をモニタリングすることは、有効な予防接種戦略を立てるうえで不可欠である。本研究班では令和4年度 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究「新型コロナワクチン等の有効性及び安全性の評価体制の構築に向けた研究」（21HA2008）で整備された新型コ

ロワクチンの発症予防効果を評価するシステムを拡充し、入院予防効果、重症化予防効果、また小児における有効性を評価することを目的とする。

②予防接種の安全性及び有効性を評価するための基盤の構築に向けた政策研究

新型コロナウイルスの流行を機に、予防接種の安全性及び有効性を迅速に調査分析する仕組みの構築の必要性が浮き彫りとなった。諸外国においては、既に各種のデータベースが整備されており、例えば米国では、疾病予防管理センター（CDC）がVSD（Vaccine Safety Datalink）を構築し予防接種のモニタリングシステムの一部として機能を果たしている。新型コロナウイルス感染症に関するこれまでの取組を踏まえた次の感染症危機に備えるための対応の具体策

（令和4年9月2日新型コロナウイルス感染症対策本部決定）において、次の感染症危機に備えるための予防接種に関連する施策の一つとして、予防接種の有効性・安全性の調査・研究のためのデータベースを整備することとされ、このための法制上の措置を講じるため、令和4年12月に予防接種法が改正された。これを受け、国では、予防接種の有効性・安全性に関する調査をより的確に行う観点から、予防接種の実施状況、副反応に係る匿名データベースを整備し、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）等との連結解析を可能とするための基盤整備を進めているところであり、この基盤を予防接種施策に資する適切な解析に活用できるよう、技術的課題を明らかにした上で、具体的な対応策を検討する。

B.研究方法

1. 国立感染症研究所グループ（MOTIVATE研究）

国立感染症研究所と日本 ECMOnet が共同で、デルタ流行期～オミクロン流行初期（BA.1/BA.2流行期）における呼吸不全を伴う COVID-19 肺

炎発症（中等症Ⅱ以上相当）および人工呼吸器を要する COVID-19 肺炎発症（重症相当）に対する予防効果を、症例対照研究を実施して検討した。

2. 長崎大学グループ（VERSUS 研究）

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と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。

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

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。

4. ワクチン安全性評価システムに関する調査分析

本研究班で行う多施設共同研究の実施を通じた分析、予防接種法に基づく副反応疑い報告の分析、及び過去の研究班の調査報告書の収集と分析を行った。また特に米国と英国のワクチン安全性評価システムに関する情報収集と分析を行った。

5. 献血データのワクチン有効性評価への活用可能性に関する調査研究

2023年12月14日から28日にかけて、16歳から69歳の日本人居住者約1万人を対象にWeb調査を実施した。献血経験とCOVID-19診断の関連性を明らかにするため、人口統計学的特性、社会経済的地位、COVID-19ワクチン接種状況、併存疾患を調整したロジスティック回帰分析を用いた。

C. 研究結果

1. 国立感染症研究所グループ (MOTIVATE 研究)

5都府県の12医療機関において、2022年8月1日から2023年3月31日までに1,082名が登録された。このうち、除外条件に該当した者計197名が除外され、885名(陽性410名、陰性475名)が解析に含まれた。ワクチン接種歴を接種回数別に5つのカテゴリーに分類し、最終接種日からの経過日数を3つのカテゴリーに分け、ワクチン有効性とその95%信頼区間を算出した。

すべての呼吸不全患者において、未接種者を参照カテゴリーとするワクチン有効性(絶対ワクチン有効性)は、1,2回接種後では62.8%[95%CI 23.2-81.4]、3回接種後では75.3%[95%CI 54.7-86.6]、4回接種後では88.9%[95%CI 77.9-94.4]、5回接種後では87.6%[95%CI 72.6-94.3]であった。初回シリーズ接種者を参照カテゴリーとするワクチン有効

性(相対ワクチン有効性)は、3回接種後では33.9%[95%CI -34.8-67.6]、4回接種後では70.3%[95%CI 36.1-86.2]、5回接種後では66.7%[95%CI 20.8-86.0]であった。最終接種日からの期間別のワクチン有効性は、接種から14日-6ヶ月(14-181日)では76.5%[95%CI 60.6-86.0]、接種から6ヶ月以降(181日以降)では73.0%[95%CI 51.9-84.8]であった。

人工呼吸器の使用を伴う呼吸不全患者において、未接種者を参照カテゴリーとするワクチン有効性(絶対ワクチン有効性)は、1,2回接種後では67.5%[95%CI -48.2-92.9]、3回接種後では80.1%[95%CI 32.7-94.1]、4回接種後では89.7%[95%CI 52.4-97.8]、5回接種後では93.6%[95%CI 39.3-99.3]であった。初回シリーズ接種者を参照カテゴリーとするワクチン有効性(相対ワクチン有効性)は、3回接種後では38.9%[95%CI -181.7-86.7]、4回接種後では68.3%[95%CI -79.4-94.4]、5回接種後では80.5%[95%CI -120.5-98.3]であった。最終接種日からの期間別のワクチン有効性は、接種から14日-6ヶ月(14-181日)では87.8%[95%CI 61.4-96.1]、接種から6ヶ月以降(181日以降)では73.9%[95%CI 20.8-91.4]であった。

2. 長崎大学グループ (VERSUS 研究)

2-1. 新型コロナウイルス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。

2-2. 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)。

4. 予防接種の安全性及び有効性を評価する仕組みの構築に向けた政策研究

レセプトデータベースを用いて副反応を定義する手法及びコーディングについて検討した。予防接種データベースの運用開始を見据えて、地方自治体が運用する予防接種台帳と HER-SYS の連結に際して生ずる技術的課題について検討した。また研究集会を開催し、ワクチン導入後の有効性評価に際して、事前の多施設共同研究のネットワークの構築及び継続的運用の重要性が確認された。

5. 献血データのワクチン有効性評価への活用可能性に関する調査研究

10,781 人の参加者のうち、3,583 人 (33.2%) が COVID-19 の診断歴を報告し、5,015 人

(46.5%) が少なくとも 1 回は献血したことがあると回答した。献血経験者は未経験者に比べ、SARS-CoV-2 感染のオッズが 1.62 倍 (95%信頼区間 : 1.48-1.78) 高かった。この結果は、献血者サンプルを用いた抗体保有率の血清疫学調査における潜在的バイアスを示唆している。

(倫理面への配慮)

以上の調査は長崎大学熱帯医学研究所並びに国立感染症研究所および協力医療機関において、ヒトを対象とする医学研究倫理審査で承認され、実施された (国立感染症研究所における審査の受付番号 1454、1527、1579)。

D. 考察

1. 国立感染症研究所グループ (MOTIVATE 研

究)

本報告では、オミクロン流行期 (BA.5 流行期) における呼吸不全を伴う COVID-19 肺炎および人工呼吸器を要する COVID-19 肺炎に対する予防効果を検討した。呼吸不全を伴う COVID-19 肺炎および人工呼吸器を要する COVID-19 肺炎に対するワクチン有効性はともに接種回数に依存して高くなる傾向にあった (呼吸不全を伴う COVID-19 肺炎に対する有効性の点推定値 : 1,2 回目接種後 62.8%、3 回目接種後 75.3%、4 回目接種後 62.8%、5 回目接種後 87.6%、人工呼吸器を要する COVID-19 肺炎に対する有効性の点推定値 : 1,2 回目接種後 67.5%、3 回目接種後 80.1%、4 回目接種後 89.7%、5 回目接種後 93.6%)。さらに、ワクチン有効性はワクチン接種から 6 か月以上が経過しても持続していることが示された。なお、サンプルサイズの制約から、sparse data bias 等モデルによるバイアスの影響もあり得るので解釈に注意が必要である。

2. 長崎大学グループ (VERSUS 研究)

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。

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

COVID-19 による長期の症状については、新型コロナウイルス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。

4. 予防接種の安全性及び有効性を評価する仕組みの構築に向けた政策研究

予防接種データベースの運用と利活用に向けて、副反応に相当する疾患の定義、モニタリング手法、予防接種歴との関連性を検証する手法の開発の必要性が明らかとなった。また予防接種の安全性と有効性のモニタリングにはマルチソースのアプローチが重要であり、多施設共同研究ネットワークの整備が必要である。

5. 献血データのワクチン有効性評価への活用可能性に関する調査研究

献血者で COVID-19 診断率が高い理由として、社会活動への参加が多く、検査を受ける機会も多いことが考えられる。これは「inverse healthy donor effect」を示唆しており、SARS-CoV-2 感染に関して、献血者は必ずしも最も健康な集団を代表していない可能性がある。その結果、献血者サンプルを用いた血清疫学調査の結果をベースにして、ワクチンの有効性を議論すると、その効果量の推定にバイアスが入る可能性がある。このバイアスを適切に補正することは、ワクチンの副反応や有効性を正確に評価するために重要である。

E. 結論

2つの多施設共同研究を実施することで、オミクロン株流行期における新型コロナウイルスの発症予防効果、重症予防効果が明らかとなった。一連の結果は学術論文並びに学会発表の場で公表されただけでなく、厚生科学審議会予防接種ワクチン分科会等の資料として提出され、わが国の新型コロナウイルス戦略に関する議論に活用された。令和8年度より予防接種データベースを活用した安全性と有効性の評価体制の

整備が計画されており、それに必要な技術的手法を整備することが求められる。またマルチソース・アプローチの観点から多施設共同研究のプラットフォームを維持することも重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arashiro T, Miwa M, Nakagawa H, Takamatsu J, Oba K, Fujimi S, Kikuchi H, Iwasawa T, Kanbe F, Oyama K, Kanai M, Ogata Y, Asakura T, Asami T, Mizuno K, Sugita M, Jinta T, Nishida Y, Kato H, Atagi K, Higaki T, Nakano Y, Tsutsumi T, Doi K, Okugawa S, Ueda A, Nakamura A, Yoshida T, Shimada-Sammori K, Shimizu K, Fujita Y, Okochi Y, Tochitani K, Nakanishi A, Rinka H, Taniyama D, Yamaguchi A, Uchikura T, Matsunaga M, Aono H, Hamaguchi M, Motoda K, Nakayama S, Yamamoto K, Oka H, Tanaka K, Inoue T, Kobayashi M, Fujitani S, Tsukahara M, Takeda S, Stucky A, Suzuki T, Smith C, Hibberd M, Ariyoshi K, Fujino Y, Arima Y, Takeda S, Hashimoto S, Suzuki M. COVID-19 vaccine effectiveness against severe COVID-19 requiring oxygen therapy, invasive mechanical ventilation, and death in Japan: A multicenter case-control study (MOTIVATE study). *Vaccine*. 2024 Jan 25;42(3):677-688.
2. Rahman MO, Kamigaki T, Thandar MM, Haruyama R, Yan F, Shibamura-Fujiogi M, Khin Maung Soe J, Islam MR, Yoneoka D, Miyahara R, Ota E, Suzuki M.

Protection of the third-dose and fourth-dose mRNA vaccines against SARS-CoV-2 Omicron subvariant: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023 Dec 20;13(12):e076892.

3. 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.

2. 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

1. 報告書

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

H.知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし