

新型コロナウイルスワクチンの 国内における有効性

2024/1/20

長崎大学熱帯医学研究所

前田 遥





発表内容

- 前半：研究方法の概要
- 後半：研究結果

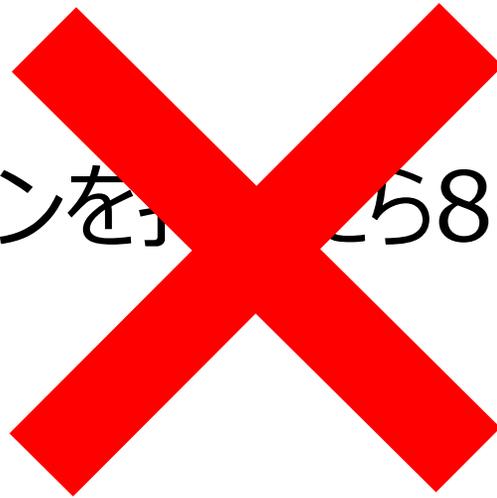


はじめに： ワクチンの有効性の 評価方法

ワクチンの有効性とは？

「ワクチンの有効性は80%である。」

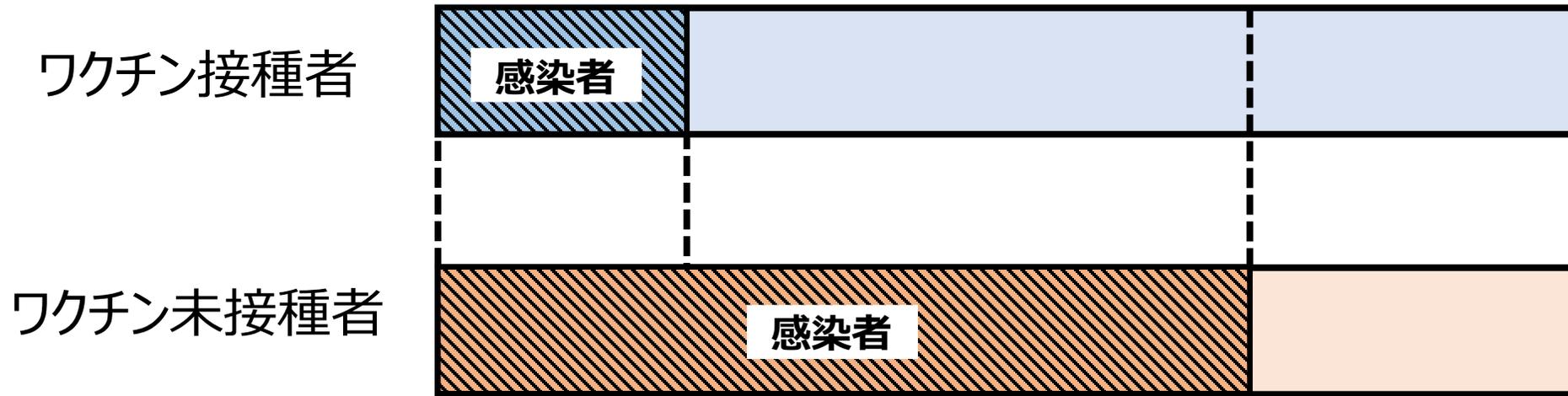
「100人にワクチンを打てば、そこから80人は発病しない。」



ワクチンの有効性とは？

ワクチンの有効性 = 「ワクチン接種による発症率の低下の程度」

ワクチンによる発症率の低下



$$\begin{aligned} \text{ワクチンの有効性(\%)} &= \frac{(\text{ワクチン未接種者の発症率}) - (\text{ワクチン接種者の発症率})}{(\text{ワクチン未接種者の発症率})} \times 100 \\ &= 1 - \frac{(\text{ワクチン接種者の発症率})}{(\text{ワクチン未接種者の発症率})} \end{aligned}$$

ワクチンの有効性を評価する研究デザイン

介入研究

(ワクチン接種・未接種は研究者が決める。)

◆ 無作為化比較試験

(Randomized Controlled Trial)

研究対象者を無作為に2群に分け、それぞれにワクチンまたは偽薬を投与し、ワクチン群・偽薬群における感染症の発症率を比較する。

Vaccine efficacyを求める。

→無作為化比較試験のように、対象者が研究者の管理下であり、理想的な状況で評価。

観察研究

(ワクチン接種・未接種は研究者は関与しない。観察のみを行う。)

◆ コホート研究

ワクチン接種群と未接種群の経過を観察し、それぞれの感染症の発症率を比較する。

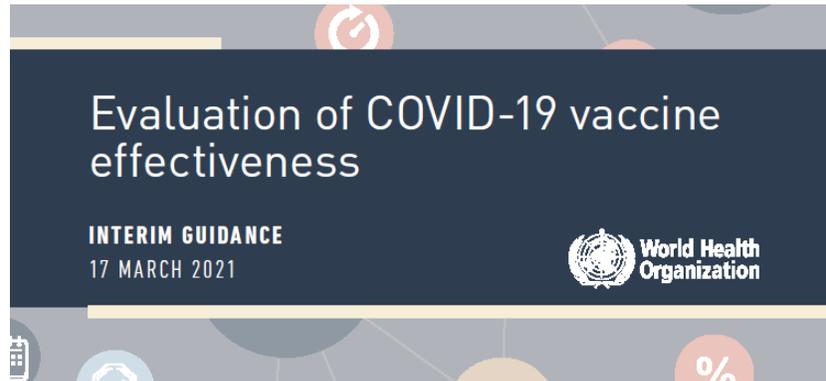
◆ 検査陰性デザイン (test-negative design: TND)を用いた症例対照研究

症状があり病院を受診した患者において、検査陽性者を症例、検査陰性者を対照とし、ワクチン接種状況を比較する。

Vaccine effectivenessを求める。

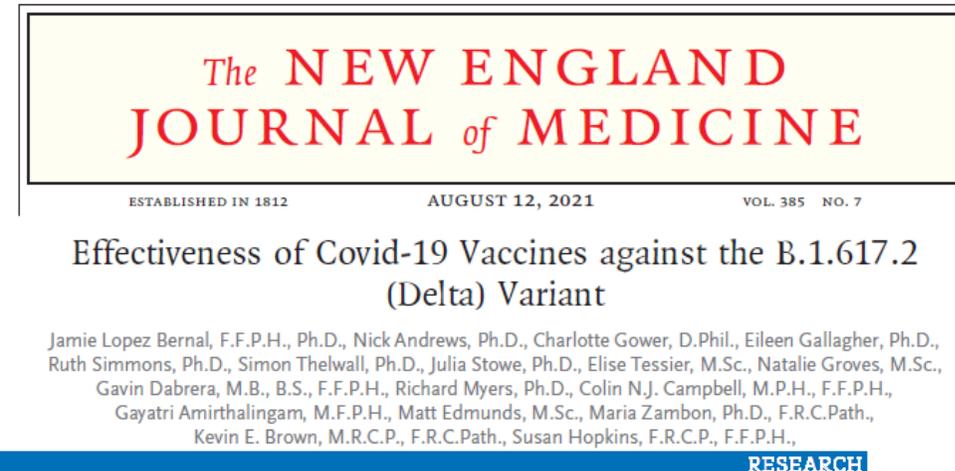
→実際に一般集団の中でどれくらい発病率を低下させるかを評価。

検査陰性デザイン (test-negative design)を用いた症例対照研究



WHOガイドライン

- Cohort studies
- Case-control studies
- **Test-negative design case-control studies**
- Screening method
- Regression discontinuity design



OPEN ACCESS



FAST TRACK

Waning of vaccine effectiveness against moderate and severe covid-19 among adults in the US from the VISION network: test negative, case-control study

Jill M Ferdinands,¹ Suchitra Rao,² Brian E Dixon,^{3,4} Patrick K Mitchell,⁵ Malini B DeSilva,⁶ Stephanie A Irving,⁷ Ned Lewis,⁸ Karthik Natarajan,^{9,10} Edward Stenehjem,¹¹ Shaun J Grannis,^{3,12} Jungmi Han,⁹ Charlene McEvoy,⁶ Toan C Ong,² Allison L Naleway,⁷ Sarah E Reese,⁵ Peter J Embi, Kristin Dascomb,¹¹ Nicola P Klein,⁸ Eric P Griggs,¹ I-Chia Liao,¹³ Duck-Hye Yang,⁵ William F Edal,^{3,4} Nancy Crisp,¹¹ Kristin Sedgwick,⁸ Dalek Patel,¹ Kameswari Murthy,¹³

RESEARCH

OPEN ACCESS

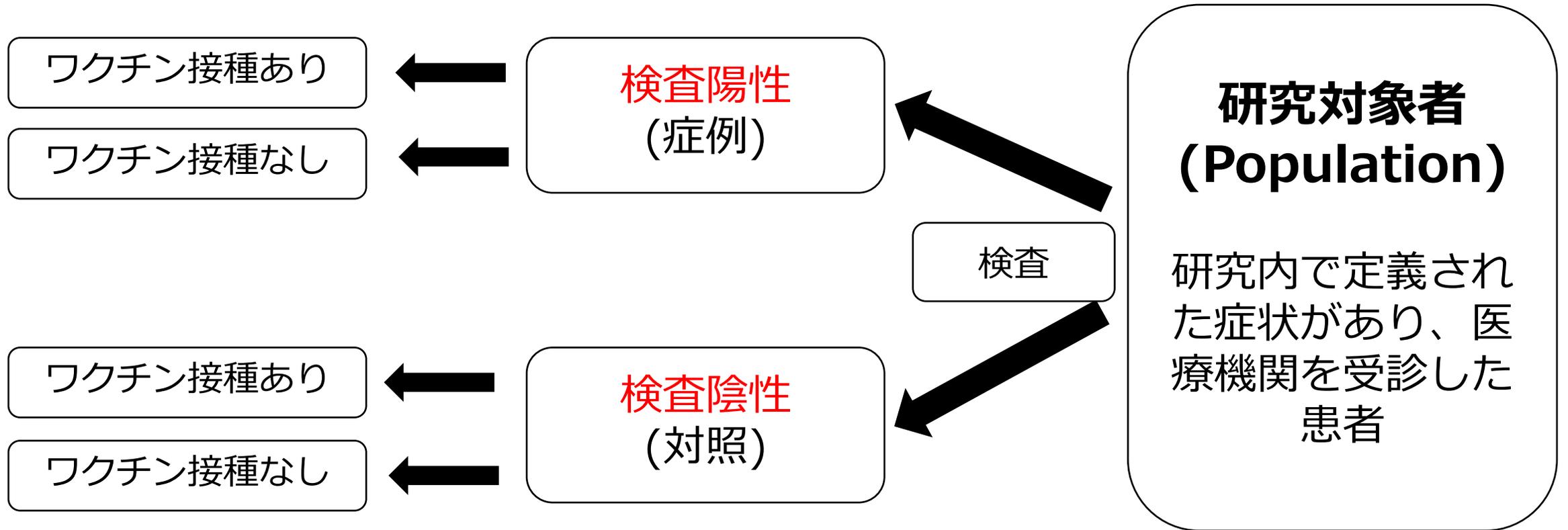


FAST TRACK

Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study

Hannah Chung,¹ Siyi He,¹ Sharifa Nasreen,¹ Maria E Sundaram,^{1,2} Sarah A Buchan,^{1,2,3,4} Sarah E Wilson,^{1,2,3,4} Branson Chen,¹ Andrew Calzavara,¹ Deshayne B Fell,^{1,5,6} Peter C Austin,^{1,7} Kumanan Wilson,^{5,8,9} Kevin L Schwartz,^{1,2,3} Kevin A Brown,^{1,2,3} Jonathan B Gubbay,^{3,10} Nicole E Basta,¹¹ Salaheddin M Mahmud,¹² Christiaan H Righolt,¹² Lawrence W Svenson,^{13,14,15,16} Shannon E MacDonald,^{15,17} Naveed Z Janjua,^{18,19} Mina Tadrous,^{1,20,21} Jeffrey C Kwong,^{1,2,3,4,22,23} on behalf of the Canadian Immunization Research Network (CIRN) Provincial Collaborative Network (PCN) Investigators

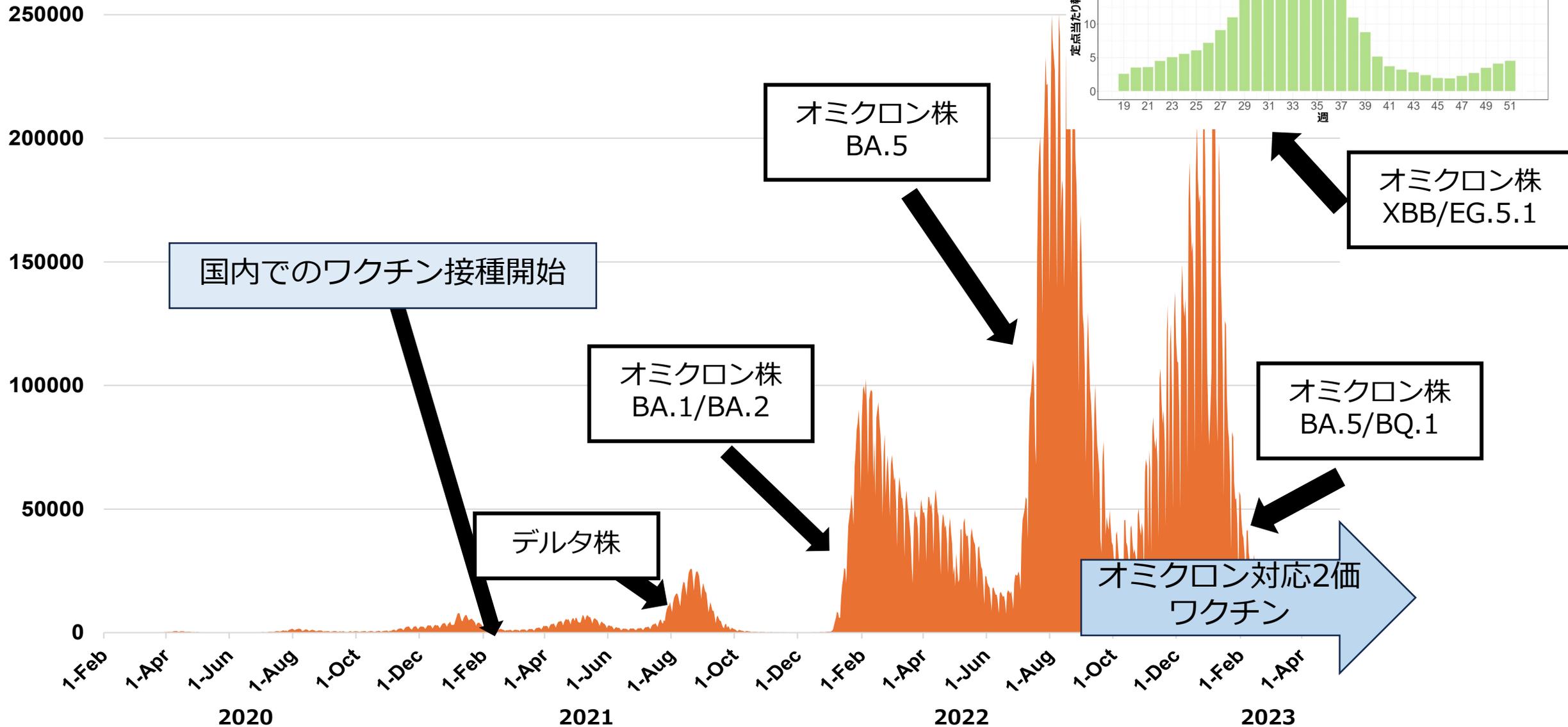
検査陰性デザイン (test-negative design)を用いた症例対照研究





VERSUS研究の 研究方法

研究期間



研究場所

全国13都府県

★発症予防研究：22医療機関

★入院・重症化予防研究：14医療機関



都道府県	施設名 (50音順)
福岡県	飯塚病院
沖縄県	沖縄県立中部病院
千葉県	亀田総合病院
神奈川県	川崎市立多摩病院
福島県	北福島医療センター
群馬県	群馬中央病院
愛知県	公立陶生病院
東京都	五本木クリニック
埼玉県	済生会加須病院
奈良県	市立奈良病院
愛知県	仁さくらクリニック
高知県	近森病院
東京都	東京都立多摩総合医療センター
千葉県	東京ベイ・浦安市川医療センター
愛知県	豊田厚生病院
愛知県	名古屋掖済会病院
長崎県	虹が丘病院
福岡県	早川内科医院
福岡県	福岡青洲会病院
愛知県	みずほ通りクリニック
東京都	武蔵野徳洲会病院
東京都	森山記念病院
京都府	洛和会音羽病院
東京都	ロククリニック中目黒

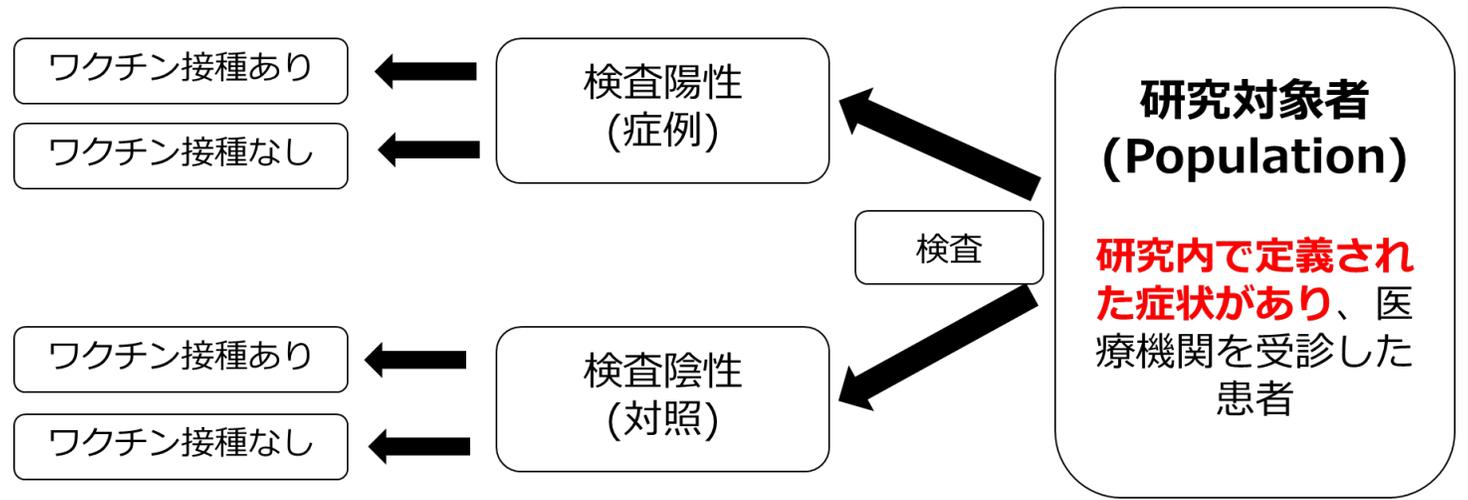
研究におけるアウトカム

- 新型コロナウイルス感染症の発症予防
- 新型コロナウイルス感染症の入院予防
 - 以下に限定したものも求める
 - 呼吸不全を呈する入院予防
 - 中等症以上の症状を有する入院予防 (CURB-65スコア)
 - 肺炎を呈する入院予防

- 新型コロナワクチン未接種者と比較した有効性
- 「2回接種のみ」と比較や、「従来型新型コロナワクチンのみを接種」と比較した相対的な有効性

を求めた

研究対象者

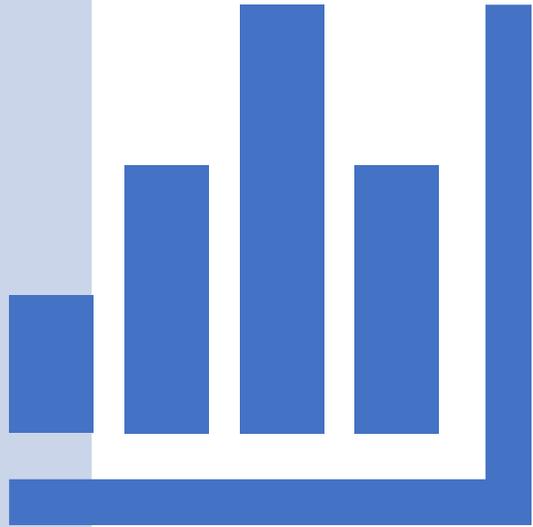


発症予防研究

- 16歳以上
- 新型コロナウイルス感染症を疑う症状（発熱、咳嗽、倦怠感、呼吸苦、筋肉痛、咽頭痛、鼻汁・鼻閉、頭痛、下痢、味覚障害、嗅覚障害）で医療機関を受診した患者

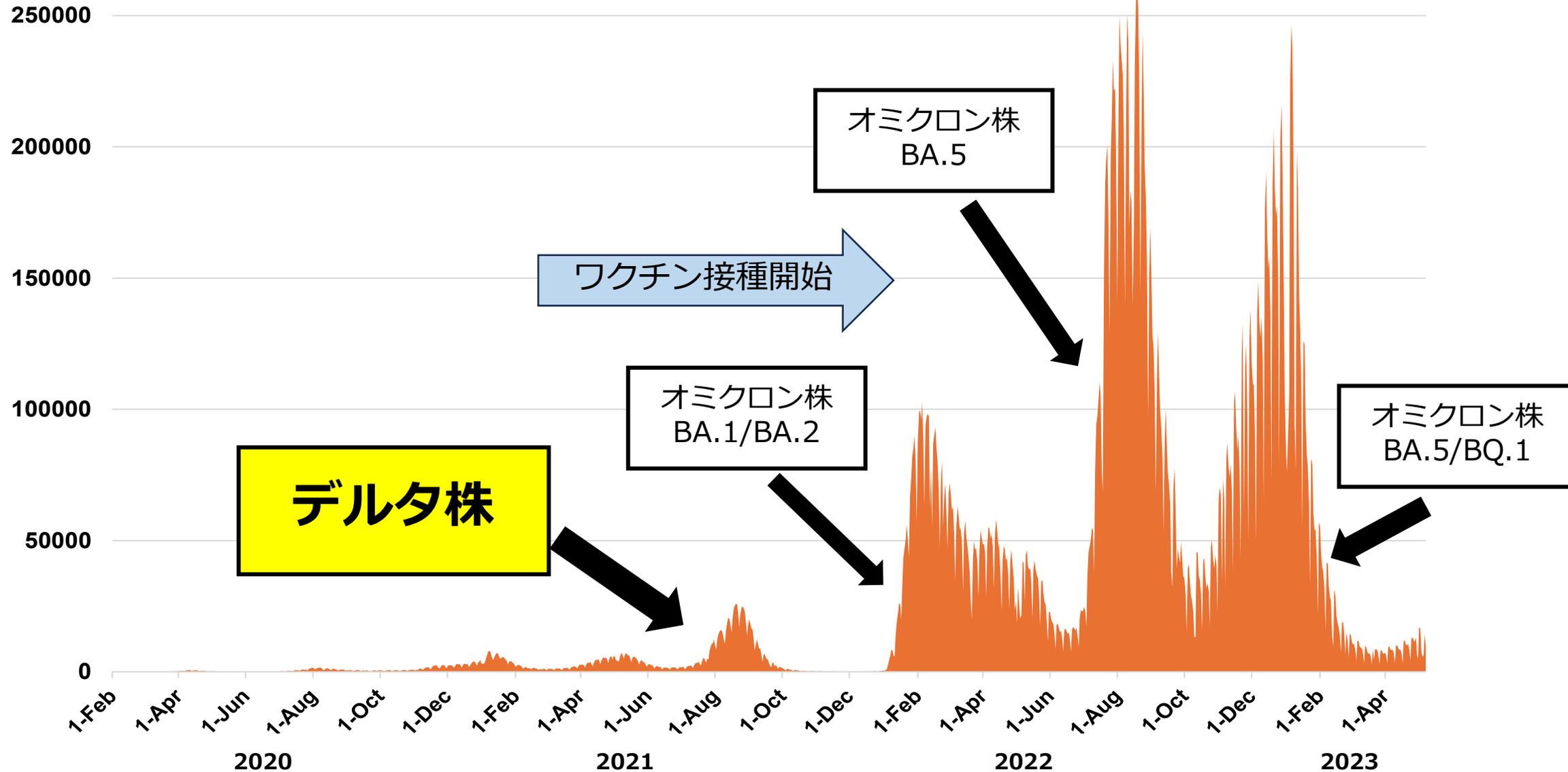
入院予防研究

- 16歳以上の入院患者
- 以下のaまたはbのいずれかを満たす
 - a. 急性呼吸器感染症を疑う症状（発熱、咳嗽、喀痰、胸膜痛、呼吸困難、頻呼吸、急性疾患による酸素投与）のいずれか2つ以上をみとめる
 - b. 新たに出現した肺炎像を画像検査で認める



研究結果

研究期間



デルタ株流行期:発症予防

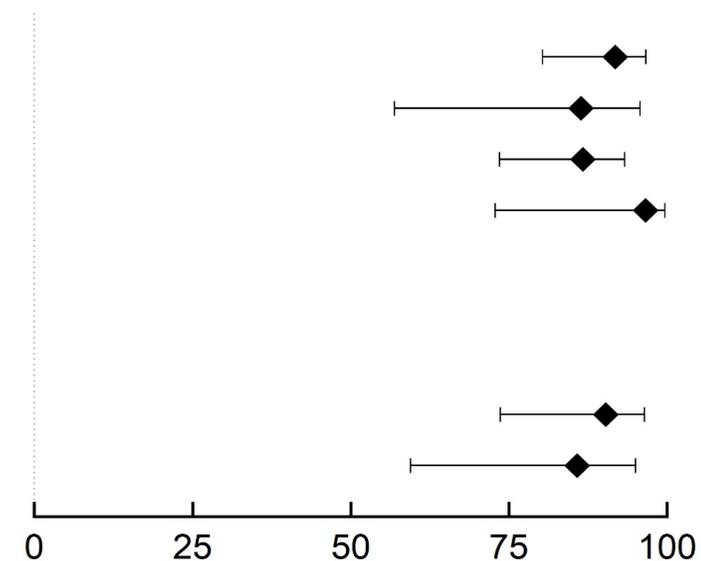
新型コロナワクチン接種歴	全体 (no, %)	検査陽性者 (no, %)	発症予防におけるワクチンの有効性 (%) (95% 信頼区間)
--------------	---------------	------------------	------------------------------------

16-64 歳

ワクチン未接種	717	275 (38.4)	Reference
2回接種 (Pfizer/Moderna、90日以内)	180	7 (3.9)	91.8 (80.3 to 96.6)
2回接種 (Pfizer/Moderna、91~180日)	56	4 (7.1)	86.4 (56.9 to 95.7)
2回接種 (Pfizer)	182	11 (6.0)	86.7 (73.5 to 93.3)
2回接種 (Moderna)	54	2 (3.7)	96.6 (72.8 to 99.6)

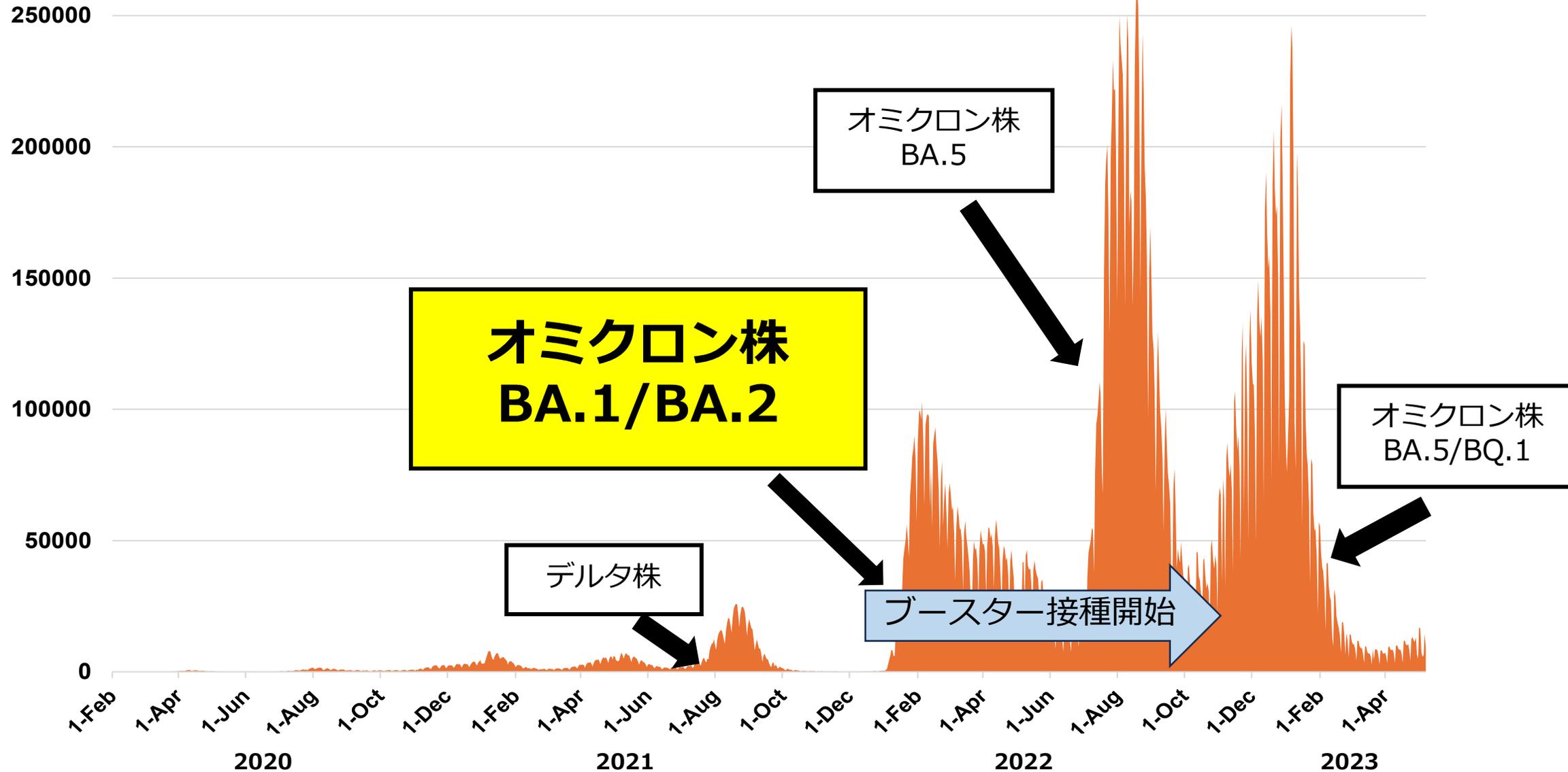
65歳以上

ワクチン未接種	96	15 (15.6)	Reference
2回接種 (Pfizer/Moderna)	370	12 (3.2)	90.3 (73.6 to 96.4)
2回接種 (Pfizer)	269	10 (3.7)	85.8 (59.4 to 95.0)



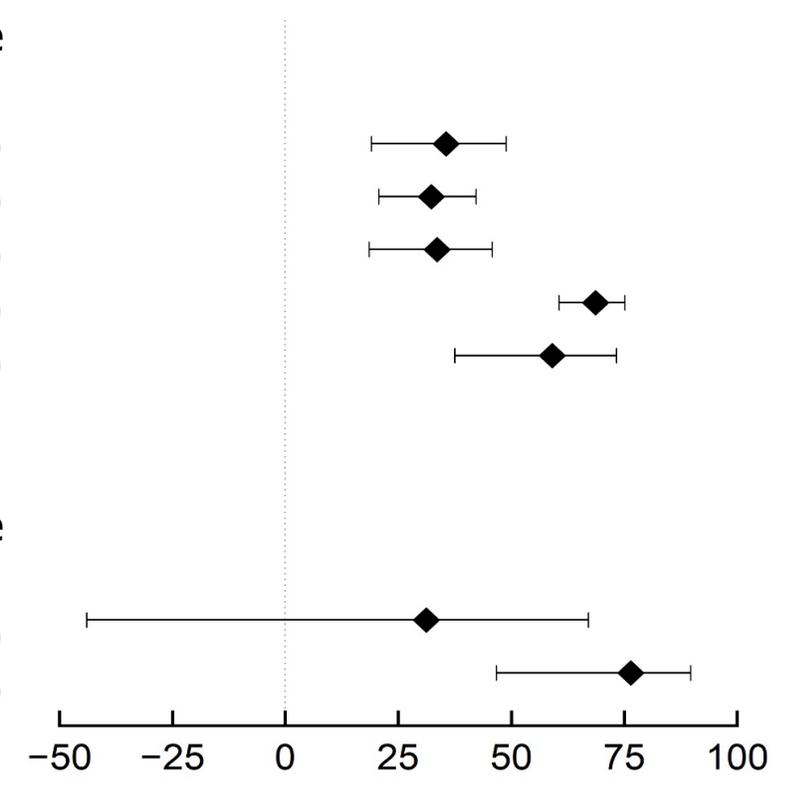
デルタ株流行期には2回接種により、発症予防に対して高い有効性を認めた。

研究期間



オミクロン(BA.1/BA.2流行期):発症予防

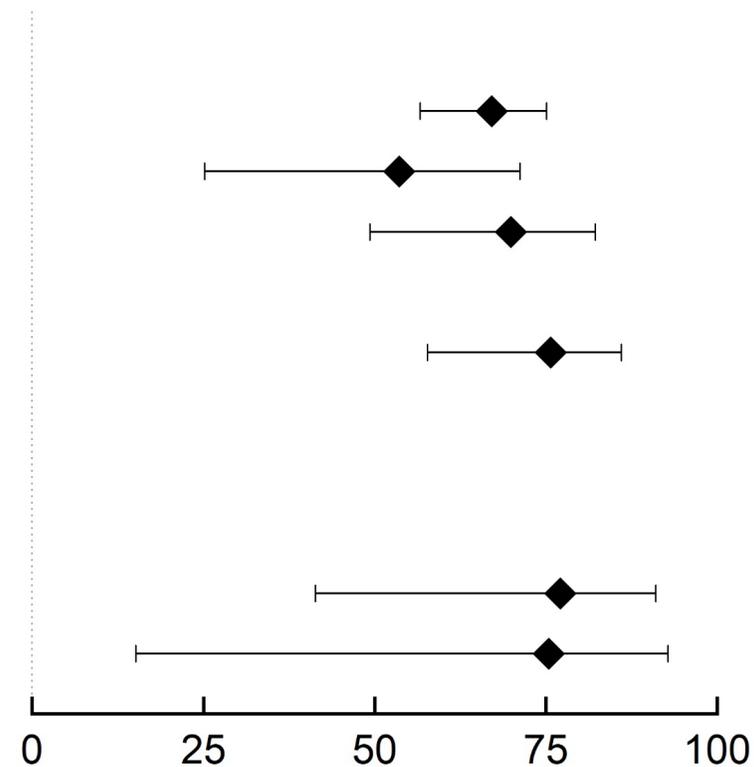
新型コロナワクチン接種歴	全体 (no, %)	検査陽性者 (no, %)	発症予防におけるワクチンの有効性 (%) (95% 信頼区間)
16-64 歳			
ワクチン未接種	1,027	562 (54.7)	Reference
Pfizer/Moderna			
2回接種 (90日以内)	574	230 (40.1)	35.6 (19.0 to 48.8)
2回接種 (91~180日以内)	2,431	1146 (47.1)	32.3 (20.7 to 42.2)
2回接種 (181日以上)	799	361 (45.2)	33.6 (18.5 to 45.8)
3回接種 (90日以内)	890	224 (25.2)	68.7 (60.6 to 75.1)
3回接種 (91~180日)	211	45 (21.3)	59.1 (37.5 to 73.3)
65歳以上			
ワクチン未接種	70	16 (22.9)	Reference
Pfizer/Moderna			
2回接種	596	132 (22.1)	31.2 (-44.0 to 67.1)
3回接種	418	37 (8.9)	76.5 (46.7 to 89.7)



オミクロン株(BA.1/BA.2)流行期では、2回接種による有効性は十分ではなく、3回接種が必要であった。

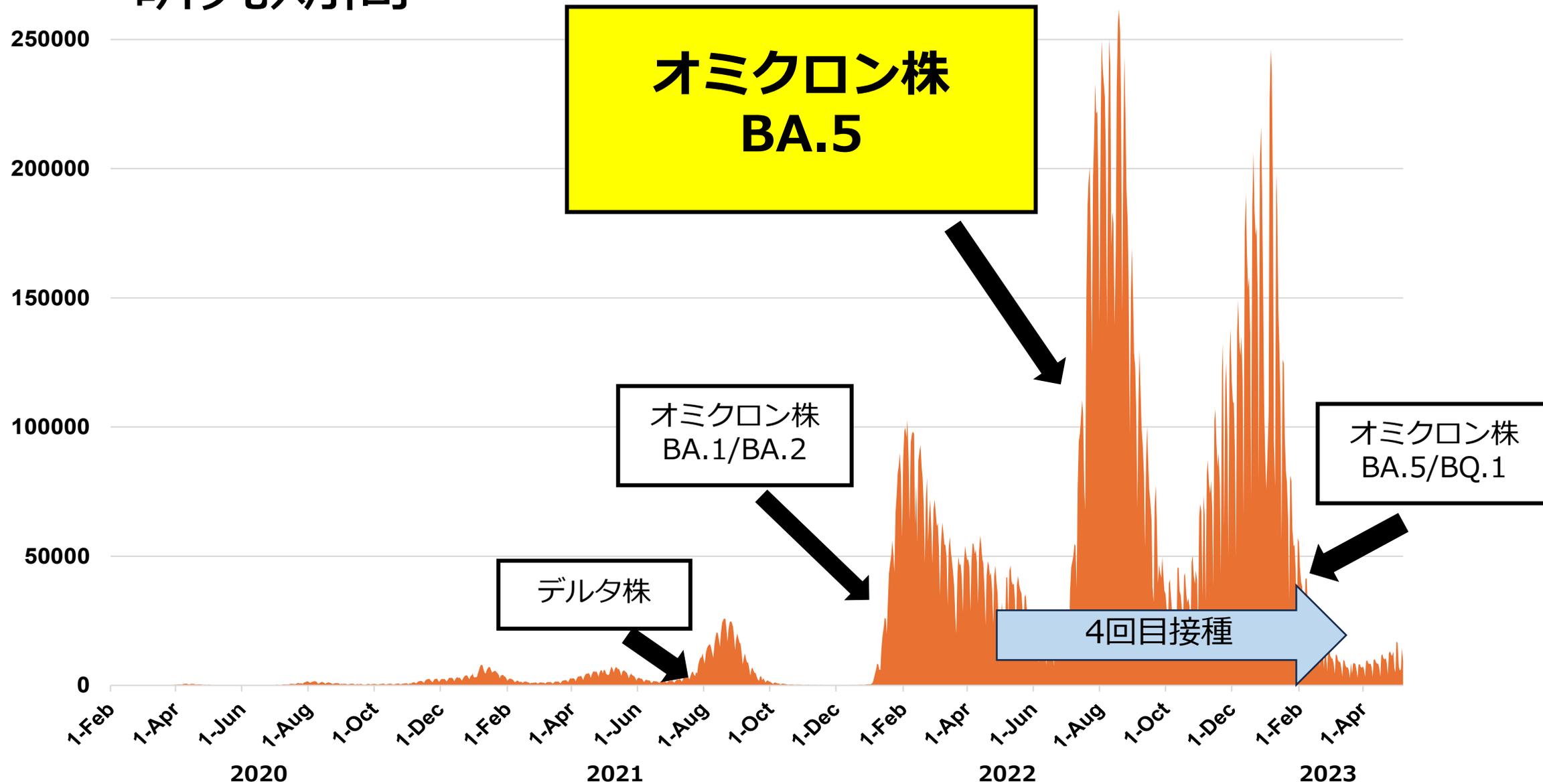
オミクロン(BA.1/BA.2流行期):発症予防

新型コロナワクチン接種歴	全体 (no, %)	検査陽性者 (no, %)	発症予防におけるワクチンの有効性 (%) (95% 信頼区間)
16-64 歳			
ワクチン未接種	1,027	562 (54.7)	Reference
2回Pfizer接種			
3回接種 (3回目Pfizer, 90日以内)	590	146 (24.7)	67.1 (56.6 to 75.1)
3回接種 (3回目Pfizer, 91~180日)	175	40 (22.9)	53.6 (25.2 to 71.2)
3回接種 (3回目Moderna, 90日以内)	96	25 (26.0)	69.9 (49.3 to 82.2)
2回Moderna接種			
3回接種 (3回目Moderna, 90日以内)	96	23 (24.0)	75.7 (57.7 to 86.0)
65歳以上			
ワクチン未接種	70	16 (22.9)	Reference
2回Pfizer接種者			
3回接種 (3回目はPfizer)	214	23 (10.7)	77.1 (41.3 to 91.0)
3回接種 (3回目はModerna)	96	10 (10.4)	75.3 (15.1 to 92.8)



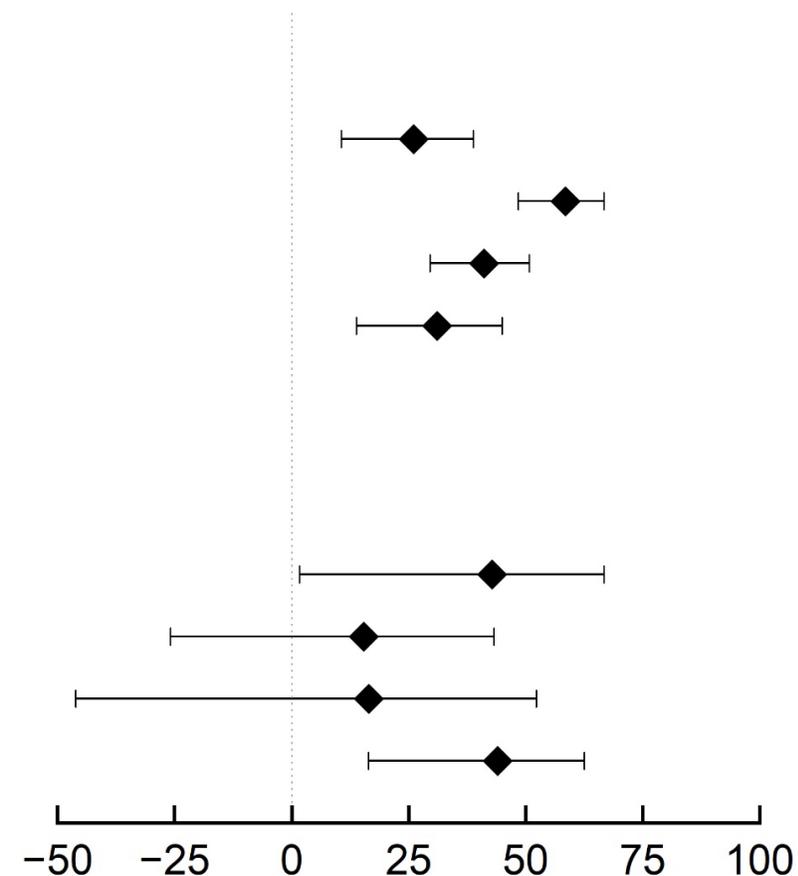
ファイザー社製、モデルナ社製のワクチンで有効性に大きな違いはなかった。

研究期間



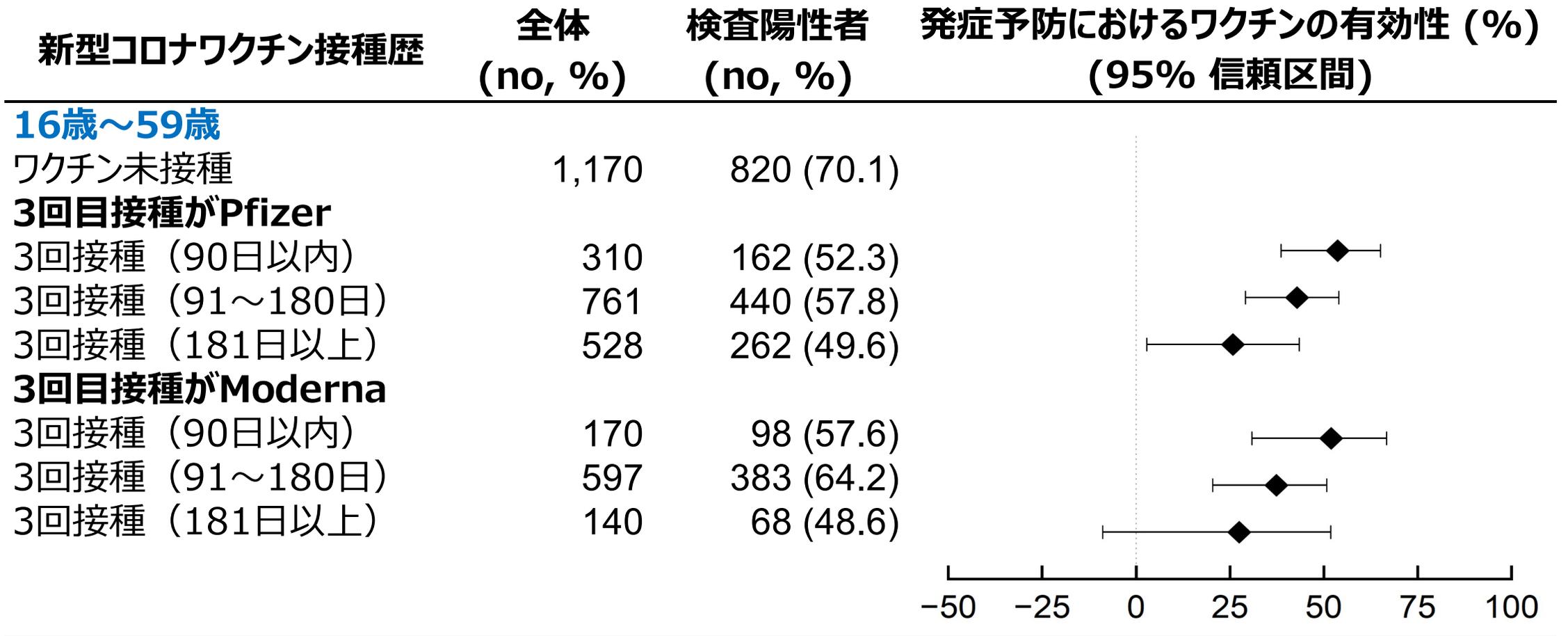
オミクロンBA.5流行期:発症予防

新型コロナワクチン接種歴	全体 (no, %)	検査陽性者 (no, %)	発症予防におけるワクチンの有効性 (%) (95% 信頼区間)
16歳～59歳			
ワクチン未接種	1,170	820 (70.1)	Reference
Pfizer/Moderna			
2回接種 (181日以上)	1,199	725 (60.5)	26.1 (10.6 to 38.8)
3回接種 (90日以内)	676	344 (50.9)	58.5 (48.4 to 66.7)
3回接種 (91～180日)	1,761	1,042 (59.2)	41.1 (29.5 to 50.8)
3回接種 (181日以上)	813	409 (50.3)	31.1 (13.8 to 44.9)
60歳以上			
ワクチン未接種	169	94 (55.6)	Reference
Pfizer/Moderna			
3回接種 (90日以内)	108	43 (39.8)	42.8 (1.7 to 66.7)
3回接種 (91～180日)	566	298 (52.7)	15.4 (-25.9 to 43.2)
3回接種 (181日以上)	106	46 (43.4)	16.5 (-46.1 to 52.3)
4回接種 (90日以内)	565	201 (35.6)	44.0 (16.4 to 62.5)



オミクロン株(BA.5)流行期では、3回または4回接種により、発症予防におけるワクチンの有効性は上昇したが、時間経過により低下を認めた。

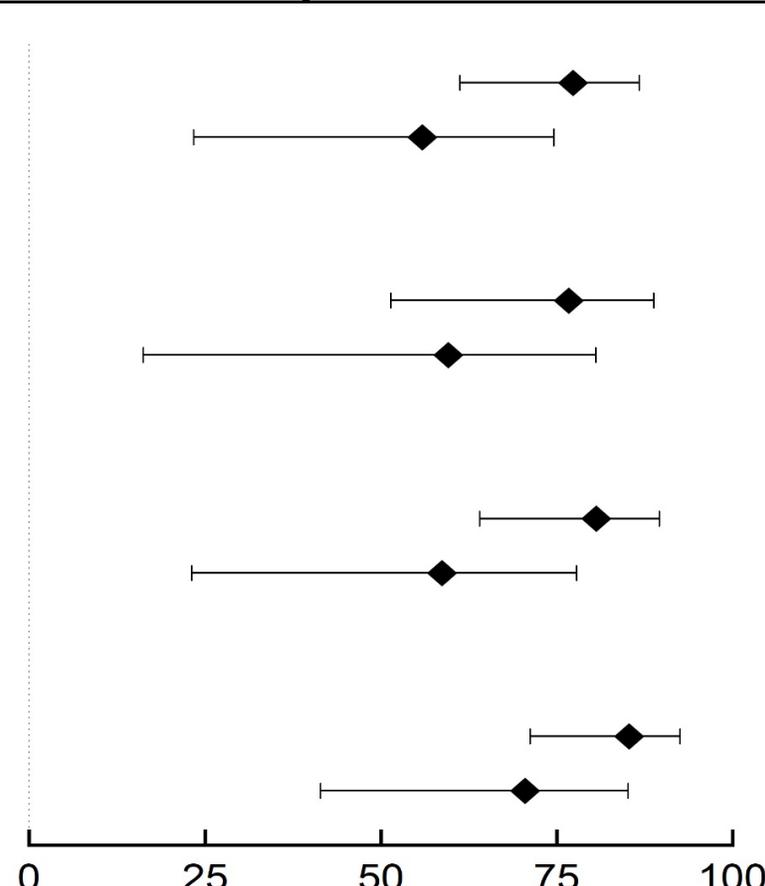
オミクロンBA.5流行期：発症予防



ファイザー社製、モデルナ社製のワクチンで有効性に大きな違いはなかった。

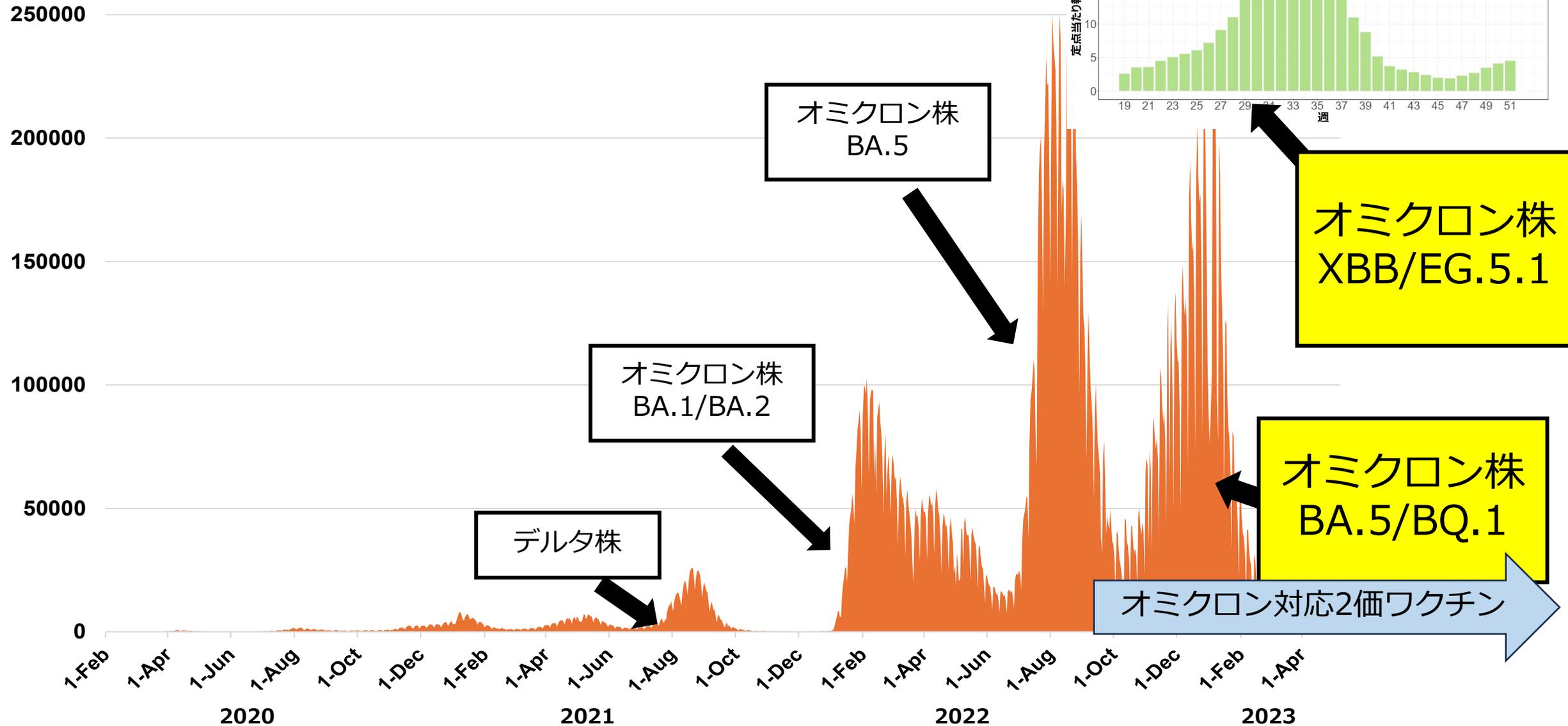
オミクロンBA.5流行期：入院予防（60歳以上）

新型コロナワクチン接種歴	全体 (no, %)	検査陽性者 (no, %)	入院予防におけるワクチンの有効性 (%) (95% 信頼区間)
ワクチン未接種	143	83 (58.0)	Reference
3回または4回接種（90日以内）	230	63 (27.4)	77.3 (61.2 to 86.7)
3回または4回接種（91～180日）	177	78 (44.1)	55.9 (23.4 to 74.6)
呼吸状態が悪い患者のみ			
ワクチン未接種	82	46 (56.1)	Reference
3回または4回接種（90日以内）	108	30 (27.8)	76.7 (51.4 to 88.8)
3回または4回接種（91～180日）	97	40 (41.2)	59.6 (16.2 to 80.5)
中等症以上の患者のみ			
ワクチン未接種	117	69 (59.0)	Reference
3回または4回接種（90日以内）	163	44 (27.0)	80.6 (64.0 to 89.6)
3回または4回接種（91～180日）	137	58 (42.3)	58.7 (23.1 to 77.8)
肺炎像ありの患者のみ			
ワクチン未接種	100	50 (50.0)	Reference
3回または4回接種（90日以内）	186	34 (18.3)	85.3 (71.2 to 92.5)
3回または4回接種（91～180日）	133	39 (29.3)	70.5 (41.4 to 85.1)

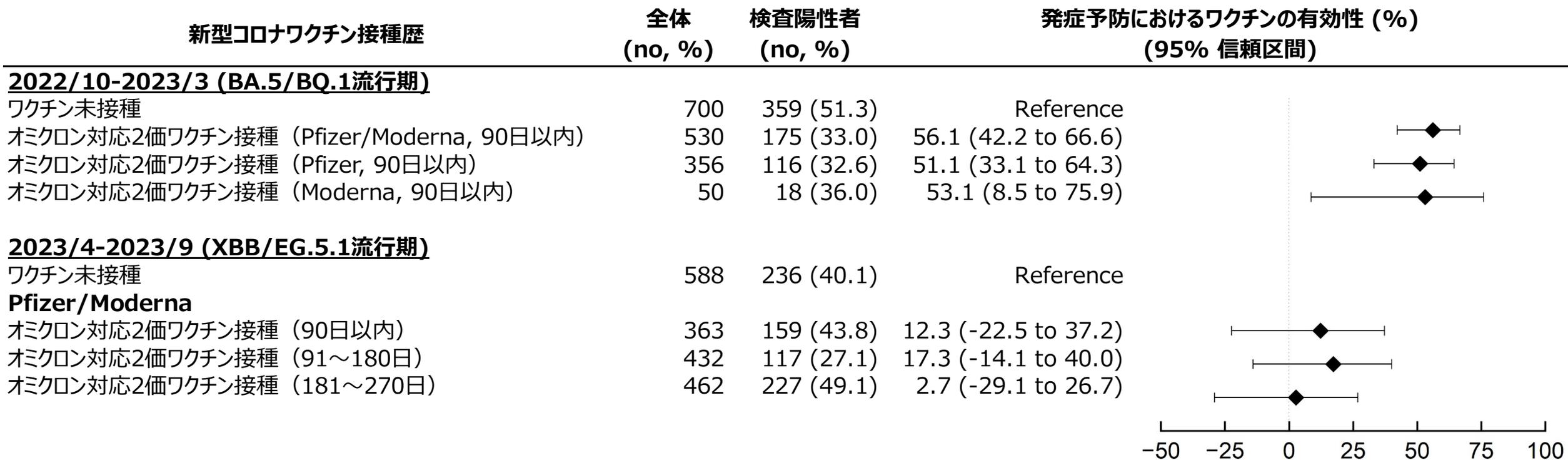


入院予防について、ブースター接種の高い有効性をみとめた。
呼吸状態の悪い患者など、重症な患者に限定した解析でも同様に高い有効性を認めた。

研究期間



オミクロン対応2価ワクチンの発症予防の有効性 (16歳～64歳)



BA.5/BQ.1流行期には中程度の有効性を認めたが、XBB流行以降は十分ではなかった。

オミクロン対応2価ワクチンの発症予防の有効性 (65歳以上)

新型コロナワクチン接種歴	全体 (no, %)	検査陽性者 (no, %)	発症予防におけるワクチンの有効性 (%) (95% 信頼区間)
2022/10-2023/3 (BA.5/BQ.1流行期)			
ワクチン未接種	108	63 (58.3)	Reference
オミクロン対応2価ワクチン接種 (Pfizer/Moderna, 90日以内)	272	96 (35.3)	71.1 (49.1 to 83.6)
オミクロン対応2価ワクチン接種 (Pfizer, 90日以内)	174	56 (32.2)	74.9 (52.9 to 86.7)
2023/4-2023/9 (XBB/EG.5.1流行期)			
ワクチン未接種	73	33 (45.2)	Reference
Pfizer/Moderna			
オミクロン対応2価ワクチン接種完了 (90日以内)	310	134 (43.2)	34.2 (-20.4 to 64.0)
オミクロン対応2価ワクチン接種完了 (91~180日)	240	45 (18.8)	55.6 (13.5 to 77.2)
オミクロン対応2価ワクチン接種完了 (181~270日)	130	48 (36.9)	44.4 (-9.3 to 71.7)

64歳以下と同様に、BA.5/BQ.1流行期には有効性を認めたが、XBB流行以降は十分ではなかった。

オミクロン対応2価ワクチンの入院予防の有効性 (65歳以上)

新型コロナワクチン接種歴	全体 (no, %)	検査陽性者 (no, %)	入院予防におけるワクチンの有効性 (%) (95% 信頼区間)
2022/10-2023/3 (BA.5/BQ.1流行期)			
ワクチン未接種	159	89 (56.0)	Reference
オミクロン対応2価ワクチン接種 (Pfizer/Moderna, 90日以内)	200	56 (28.0)	72.6 (53.8 to 83.7)
オミクロン対応2価ワクチン接種 (Pfizer, 90日以内)	79	20 (25.3)	76.8 (51.3 to 89.0)
2023/4-2023/9 (XBB/EG.5.1流行期)			
ワクチン未接種	117	63 (53.8)	Reference
Pfizer/Moderna			
オミクロン対応2価ワクチン接種完了(90日以内)	161	49 (30.4)	69.1 (41.1 to 83.7)
オミクロン対応2価ワクチン接種完了(91~180日)	163	22 (13.5)	75.0 (47.9 to 88.0)
オミクロン対応2価ワクチン接種完了(181~270日)	69	22 (31.9)	65.4 (23.1 to 84.4)

入院予防においては、いずれの期間でも高い有効性を認めた。

Oral presentation. 第27回日本ワクチン学会学術集会

今後XBBワクチンの有効性を評価する予定としている。

まとめ

- 流行株、新型コロナワクチンの接種回数や種類が経時的に変化しており、各時点において導入されている新型コロナワクチンの有効性を明らかにした。
- 各期間において、追加接種による有効性の上昇を認めしたが、特に発症予防においては時間経過による有効性の低下を認めた。
- 一方で、入院予防においては発症予防と比較すると、時間が経過しても有効性は保たれていた。
- 新型コロナウイルスは変異株の出現や接種後からの時間経過によりワクチンの有効性が経時的に変化している。長期的に有効性をモニタリングする体制の維持が必要である。
- 本研究のようなワクチンの有効性の客観的なデータは政策や個人のワクチン接種の選択に不可欠ではあるが、ワクチンの安全性や経済的な評価など多方面からの評価が必要である。