



2022年7月18日放送

## 「ワクチンの有効性の評価」

大阪公立大学大学院 公衆衛生学教授 福島 若葉

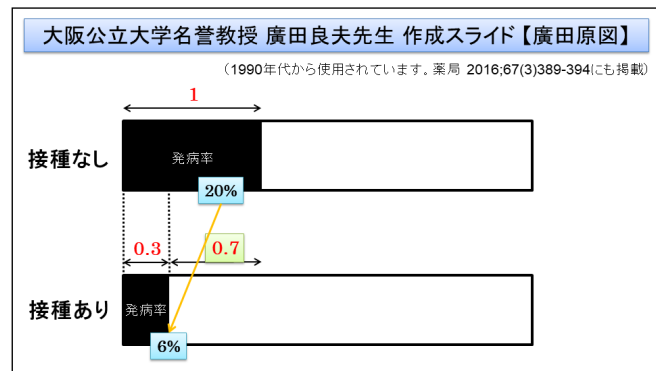
### はじめに

本日は、ワクチンの有効性の評価についてお話いたします。新型コロナウイルスワクチンを取り巻く議論により、最近では、ワクチンの有効性に対する理解が思いのほか進んだように感じています。本日の内容は、基本的な事項かもしれませんが、知識の整理にお役立ていただけましたら幸いです。

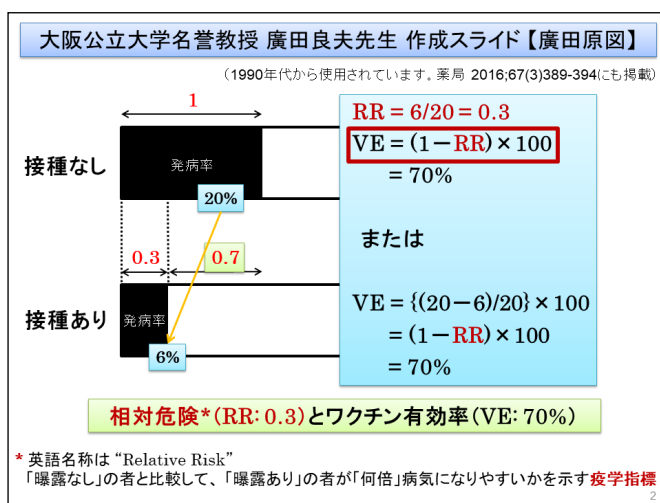
### ワクチン有効率とは

まず、ワクチンの有効性の指標である「有効率」の概念について、改めて確認しておきたいと思います。例えば、「ワクチン有効率 70%」とは何を意味するのでしょうか？よくありがちな、「100人にワクチンを打ったら70人に効く」という解釈は間違いです。ワクチン有効率 70%とは、「接種なし」の者の発病率を「1」とすると「接種あり」の者の発病率が「0.3」になる場合、その差「0.7」をパーセントで表したものです。解釈は、「接種しなかった者と比較して、接種した者の発病率が相対的に70%減少した」「接種せず発病した者のうち70%は、接種していれば発病しなかった」となります。ワクチン接種者だけに着目した数値ではなく、「接種あり」と「接種なし」の発病率を「比較」することで得られる数値であることにご留意ください。

ワクチン有効率 70%の場合、「接種なし」と「接種あり」の実際の発病率は、20%と6%かもしれませんし、10%と3%かもしれません。とにかく、「比」として「0.3」になるということです。この「0.3」に相当する指標を、専門用語で「相対危険」といいます。すなわち、ワクチン有効



率は、 $(1 - \text{相対危険}) \times 100\%$ という式で求められますので、論文などでは、「相対危険は0.3、ワクチン有効率は70%」など、必ず相補的な数値で示されます。なお、教科書によっては、ワクチン有効率の式は、最初に「接種なし」と「接種あり」の発病率の「絶対的な差」を求めて、接種なしの発病率で割ることで「相対的な差」とする形で示されているかもしれませんが、変形すると同じ式になることがお分かりいただけると思います。

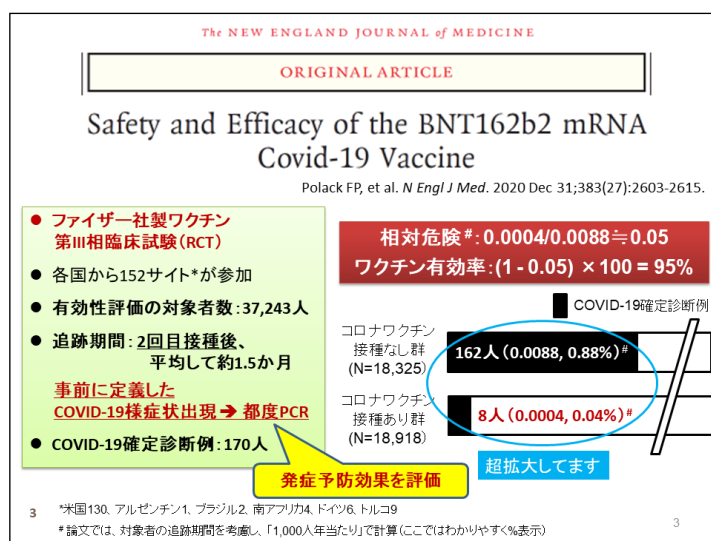


1番目と2番目のスライドでお示した図は、私の恩師である廣田良夫先生が1990年代から使用されているものです。日本で新型コロナウイルスワクチンの接種が始まった時、同じような図がインターネット上で散見されましたが、私としては、オリジナルは廣田良夫先生が作成された図であると考えています。

### ワクチンの感染予防効果、発症予防効果、重症化予防効果

ワクチンの「有効性」すなわち効果を考える時、感染予防、発症予防、重症化予防に分けて考える必要があります。先ほどの有効率の図では、発病率、すなわち、一定期間内に発症した人の割合を、「接種なし」と「接種あり」で比較していました。この場合のワクチン有効率は、発症予防効果を示します。

高い発症予防効果を示した最近の有効性研究といえば、やはり、新型コロナウイルスワクチンの治験結果があげられるでしょう。世界で初めて承認されたファイザー社製 mRNA ワクチンの第 III 相臨床試験の結果は、発症予防効果 95%という驚異的な結果でした。発病率は、論文では「1,000人年あたり」という疫学指標で示されていますが、少し分かりにくいので%で考えますと、実薬ワクチン群で 0.88%、プラセボワクチン群で 0.04%に相当します。相対危険は 0.05、ワクチン有効率は 95%と、確かに発病率に大きなコントラ



ストがついていました。新型コロナウイルス感染症で世界中が大混乱になっていた中、この臨床試験結果に基づいて新型コロナウイルスワクチンが上市され、世界中で接種が広まったことは、大きな社会的意義があったと考えます。

さて、治験すなわち開発段階で高い有効性を示したワクチンであっても、市販後の有効性調査でそれほど高い効果を示さないことは往々にしてあります。新型コロナウイルスワクチンについてももう一つ驚いたことは、市販後早期に行われたリアルワールドデータでも高い発症予防効果を示したばかりでなく、感染予防効果も示されたことです。

一般に、ワクチン有効率は、感染予防効果、発症予防効果、重症化予防効果の順に高くなります。2022年6月現在、承認されている新型コロナウイルスワクチンのワクチン株は、流行初期に分離された武漢株がベースとなっています。デルタ株の流行に対しては、2回接種による発症予防効果が1年近くに渡り一定程度認められていましたが、オミクロン株の流行に対しては、2回接種による発症予防効果は数か月で急速に低下することが分かりました。3回目を接種すると、一

**英国の  
観察研究  
(コホート研究)**

**COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study**  
Hall VJ, et al. Lancet. 2021 May 8;397(10286):1725-1735.

**ファイザー社製ワクチン 感染予防に対して有意なワクチン有効率  
(Full cohort : 1回接種70%、2回接種: 85%)**

- 前向きコホート研究
- 対象: **英国の公立病院の職員** (18歳以上)、104サイトが参加 → 対象者数 23,324人
- **PCR検査: 2週間に1回実施(症状有無にかかわらず)** 理論的に  
感染予防効果を含めて評価
- 追跡期間: 2020年12月7日～2021年2月5日

	Total person-time, days	Number of PCR positives	Incidence density per 10 000 person-days	Unadjusted hazard ratio (95% CI)	Adjusted hazard ratio (95% CI) <small>(相対危険で表示)</small>
<b>Full cohort</b>					
Unvaccinated	710 587	977	14	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1	87 278	71	8	0.43 (0.23-0.64)	<b>0.30 (0.15-0.45)</b>
Dose 2	20 978	9	4	0.23 (0.06-0.40)	<b>0.15 (0.04-0.26)</b>

**米国の観察研究  
(test-negative design)**

**Accorsi EK, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. JAMA. 2022 Feb 15;327(7):639-651..**

**49州の4,666検査サイトで、コロナ様疾患に対する検査を受けた18歳以上の者  
(期間: 2021年12月10日～2022年1月1日)**

**→ 488,493人から、23,391症例 46,764対照を抽出・分析 発症予防効果を評価**

mRNAワクチン\*2回目接種11か月後も、デルタ株に対する有効率は保たれる  
しかし、オミクロン株に対する有効率は6か月でほぼ0%に

オッズ比が高いほど  
有効率低い  
↑  
「接種なし」に対する  
2回接種のOR  
(オッズ比)

\* ファイザー + モデルナ

**OR(オッズ比) 1.0 = ワクチン有効率 0%**

ワクチン有効率 = (1 - 相対危険) × 100%

OR(オッズ比)を相対危険の近似値として扱っています

この論文のメインは、タイトルの通り「3回接種の有効性評価」であり表3では「3回目の接種により、オミクロン株に対する有効率は約65%に回復」と示されています。ここでは図2「2回接種後の時間経過に伴う有効率の推移」を抜粋しました。

**nature medicine**

**ARTICLES**  
https://doi.org/10.1038/s41591-022-01753-y

**(モデルナ)**  
**Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants**  
Tseng HF, et al. Nat Med. 2022 May;28(5):1063-1071

- **Test-negative design**
- 米国 Kaiser Permanente Southern California の健康保険データを使用 (2021年12月6日～12月31日)
- 症状有無にかかわらず検査 → 理論的に感染予防効果を評価

**2回目接種後のワクチン有効率  
(23,512症例 47,024対照)**

**3回目接種後のワクチン有効率  
(14,238症例 28,476対照)**

時的に感染予防効果や発症予防効果が上昇、すなわちブーストされるものの、やはり数か月しか持続しないことが明らかになりました。重症化予防効果はもう少し長く続きそうですが、こちらも徐々に低下していく可能性は否定できません。このような背景から、今般、日本でも、新型コロナウイルス感染症の重症化リスクが高いとされている高齢者の方々を中心に、4回目の接種が無料で始まったところです。

**オミクロン株に対する3回接種の発症・重症化予防効果**  
(米国、18歳以上 241,204人、2021年8月-2022年1月)

Ferdinands JM, et al. MMWR. 2022 Feb 18;71(7):255-263.

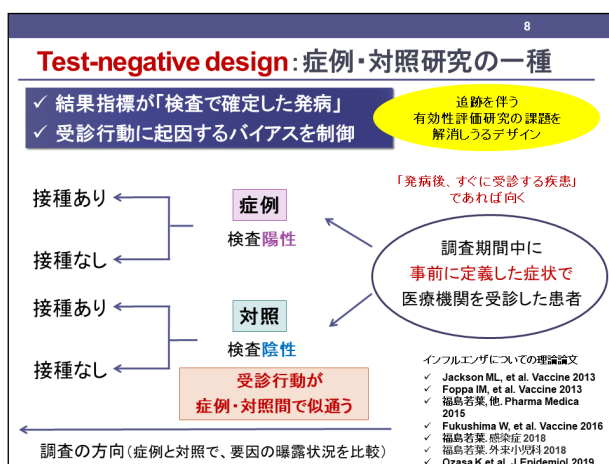
結果指標 / 接種後の経過時間	mRNA ワクチンの有効率* (95%信頼区間)	
	2回接種	3回接種
<b>医療機関受診 (発症予防効果)</b>		
<2 か月	69 (62-75)	87 (85-88)
2-3 か月	50 (45-55)	81 (79-82)
4 か月	48 (41-54)	66 (59-71)
≥5 か月	37 (34-40)	31 (-50-68)
<b>入院 (重症化予防効果)</b>		
<2 か月	71 (51-83)	91 (88-93)
2-3 か月	65 (53-74)	88 (85-90)
4 か月	58 (38-71)	78 (67-85) #
≥5 か月	54 (48-59)	

統計学的有意性が消失

\*「接種なし」に対する有効率。ファイザー社製あるいはモデルナ社製のワクチンの両方を含む。  
# 24 か月

### ワクチンの有効性評価に用いられる手法

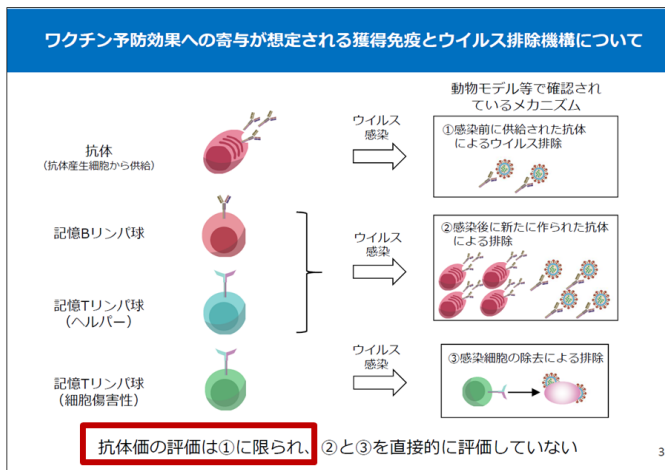
ワクチンの有効率は、様々な手法で求めることができます。冒頭の有効率の概念図でお示したような「接種なしの人」と「接種ありの人」を比較する手法、すなわち、無作為化比較試験やコホート研究のほか、「病気になった人」と「病気にならなかった人」を比較する症例対照研究という手法も用いられます。症例対照研究の一種である test-negative design という用いられる手法は、新型コロナウイルスワクチンの有効性評価でよく耳にするようになりましたが、もともとは、インフルエンザワクチンの有効性を毎シーズンモニタリングするために用いられていました。いずれの手法でも、得られるワクチン有効率は、冒頭でお示した考え方で解釈することができます。



### 抗体価の解釈と、「比較群」の者の発病率もワクチン有効率に影響すること

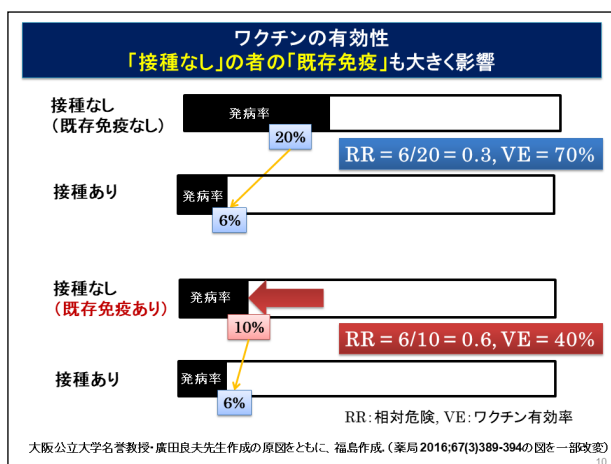
ワクチン有効率に関連して、ワクチン接種後に「抗体価が上がった」、接種後の時間経過とともに「抗体価が下がった」という情報も広く共有されています。抗体価は、ワクチンの発症予防効果とよく相関するといわれており、有効率のサロゲートマーカーではありますが、ヒト免疫のうち一部を見ているに過ぎないことに注意すべきです。2021年9月17日開催の厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会で、国立感染症研究所の高橋宜聖先生が、大変分かりやすい図を提示してくださいましたので、当時ご説明された内容とともにご紹介させていただきます。一番上の「抗体」が、よく「上がった」「下

がった」と話題にされる「抗体価」にあたります。ワクチン接種によって誘導され、その時点で血中に存在している抗体のことですので、ウイルスを直ちに排除することができます。一方、その下の3つの細胞も、ワクチンで誘導された記憶リンパ球と呼ばれるものであり、ウイルスに反応して新しい抗体をつくったり、感染細胞そのものを排除する能力を有しています。抗体価を測定するという事は、一番上の免疫を評価していることになりませんが、それ以外のリンパ球による免疫は評価できていないことをご理解いただければと思います。



第24回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会(2021年9月17日)  
 【資料2】国立感染症研究所・高橋宜聖先生提出資料  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000192554\\_00012.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000192554_00012.html)

これらのヒト免疫を総合的に評価できる指標がワクチン有効率ということになりますが、そのワクチンのターゲットとなる病原体がありふれたものになればなるほど、ワクチン有効率は検出しにくくなるかもしれません。最初にご説明したように、ワクチン有効率は、「接種ありの者と接種なしの者の発病率の比」から算出されるものですので、コントラストが大きいほど有効率は高くなります。「接種なし」の者が免疫をほとんど有しておらず、感染後の発病率が高い場合は、ワクチンの有効性を検出しやすくなります。しかし、ありふれた病原体のため、「接種なし」の者でも一定の免疫を有している場合は、「接種なし」の者の発病率がそもそも低くなるため、いくらワクチンの性能が良くてもコントラストがつきにくくなり、ワクチンの有効性を検出しにくくなるのです。最たる例がインフルエンザワクチンであり、しばしば批判にさらされてきました。今後は、新型コロナウイルスワクチンについても同様の現象が認められるかもしれません。誰と誰を比較しているのか、そもそも有効率を検出しにくくなるような背景はないかなど、科学的な視点を伴った冷静な解釈が求められると考えています。



## おわりに

冒頭で、「新型コロナウイルスワクチンを取り巻く議論により、最近では、ワクチンの

有効性に対する理解が思いのほか進んだように感じている」と申し上げました。しかしながら、注目されればされるほど、時には混乱が生じることもあるでしょう。保健医療従事者の方々には、適切な啓発を行っていただくためにも、ワクチンの有効性の評価について正しい知識を持っていただきたいと願っています。ご清聴ありがとうございました。