

第47回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会	参考 資料 1
2023(令和5)年6月16日	
第4回新型コロナワクチンの製造株に関する検討会	資料 1
2023(令和5)年5月19日	

新型コロナワクチンに係る知見等について

本日御議論いただきたい事項

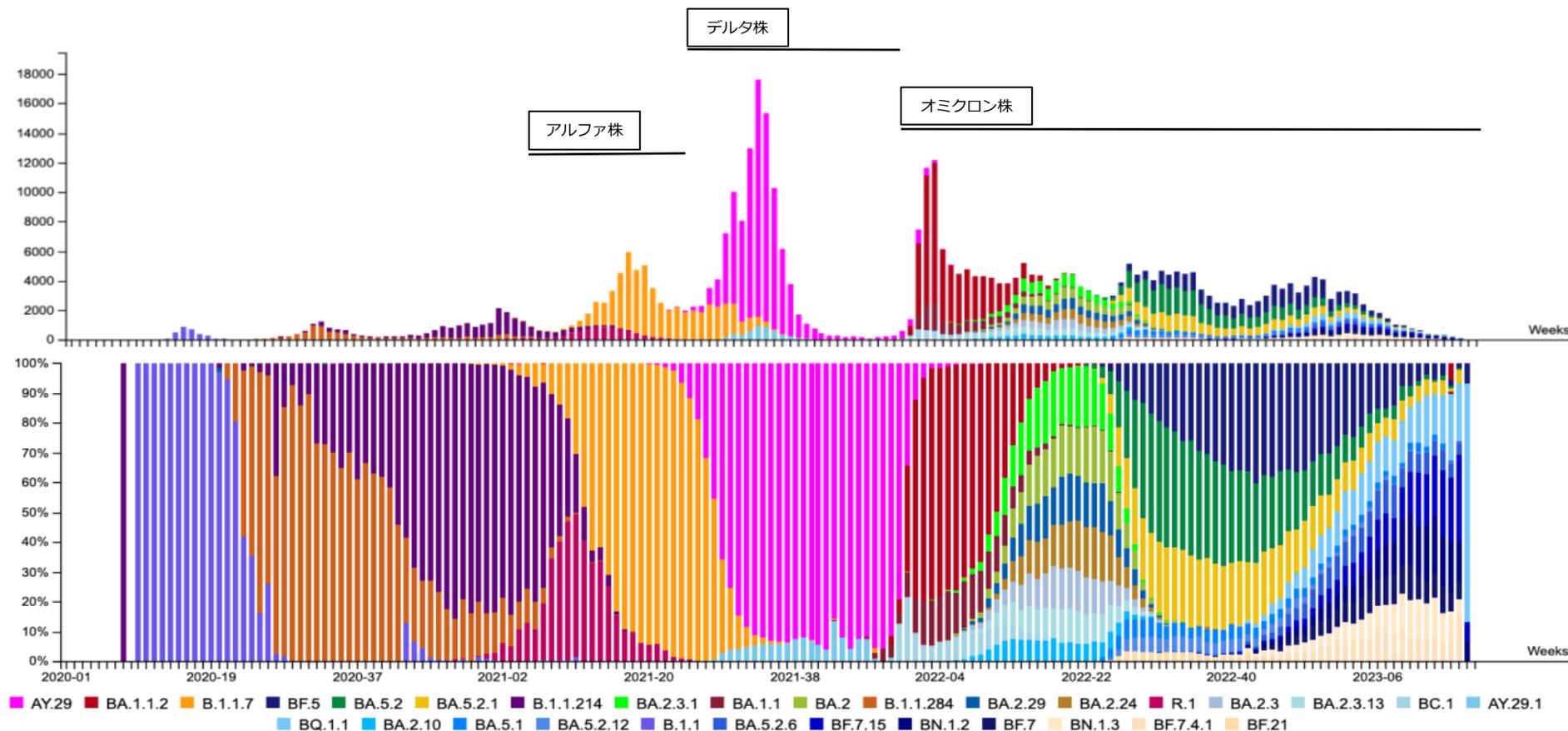
- (1) 新型コロナウイルスの変異の状況等について
- (2) 新型コロナワクチンに関する知見について
 - ① 免疫原性等の免疫学的データ
 - ② 疫学研究のデータ
- (3) 諸外国動向について

本日御議論いただきたい事項

- (1) 新型コロナウイルスの変異の状況等について
- (2) 新型コロナワクチンに関する知見について
 - ① 免疫原性等の免疫学的データ
 - ② 疫学研究のデータ
- (3) 諸外国動向について

我が国における新型コロナウイルスの系統の置き換わり

我が国においては、流行する新型コロナウイルスの系統は、繰り返し変異株に置き換わっているが、令和3年11月にオミクロン株が国内で流行を始めて約1年半に渡りオミクロン株の流行が続いている。（新型コロナウイルスゲノムサーベイランスによる系統別検出状況）（2023年5月8日現在）



※国立感染症研究所ホームページ> SARS-CoV-2変異株について> 「新型コロナウイルスゲノムサーベイランスによる系統別検出状況（国立感染症研究所）」

※地方衛生研究所で解析されたゲノム解析結果を含む。

※変異株PCR検査での陽性検体を優先してゲノム解読していたこともあるため、正確な母数でPANGO lineage判定できない可能性がある。

※デルタ株は、PANGO系統のB.1.617.2系統とその亜系統にあたるAY系統を含む。

※オミクロン株は、PANGO系統のB.1.1.529系統とその亜系統にあたるBA系統を含む。

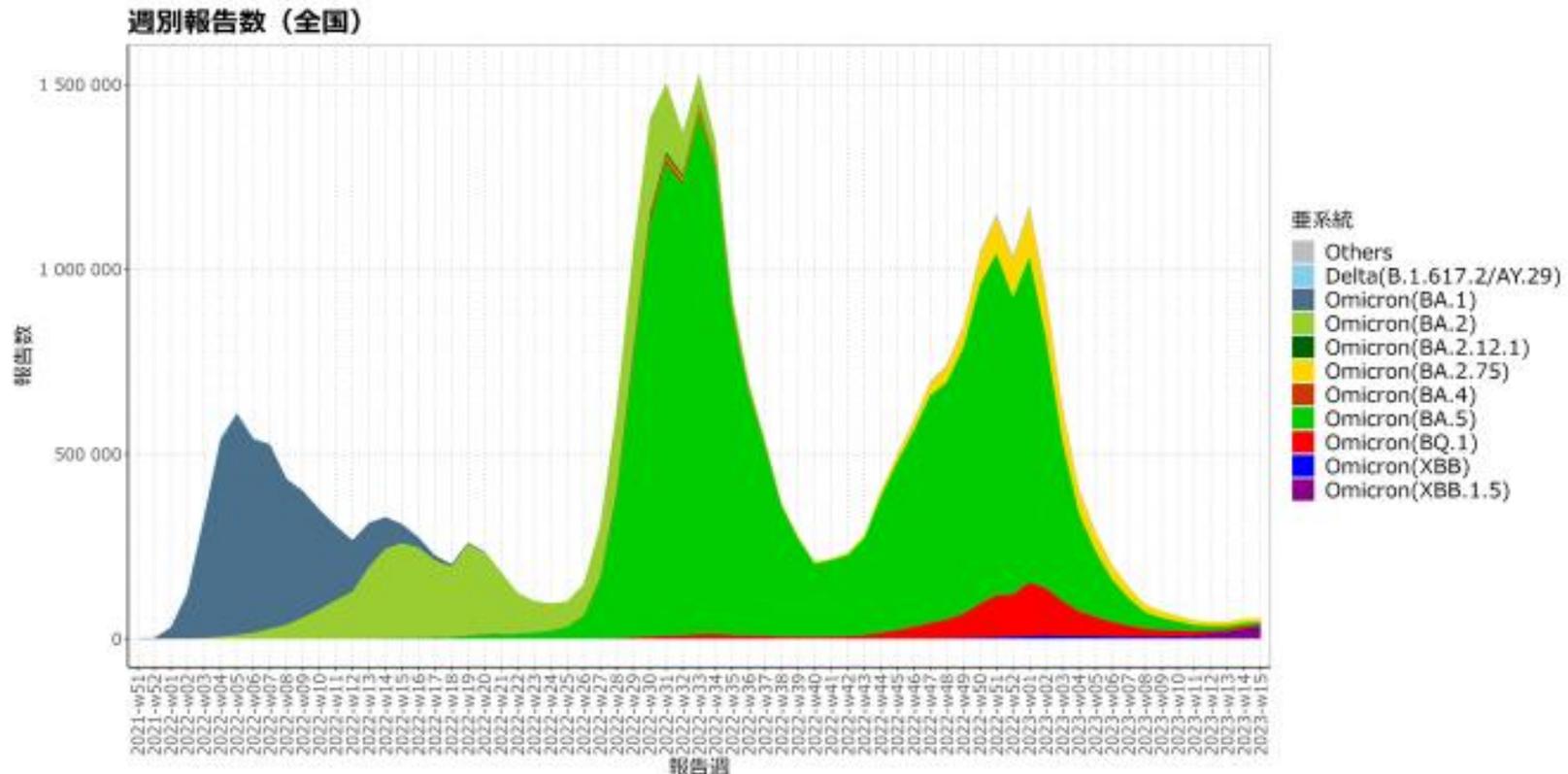
※各都道府県のゲノムサーベイランスの状況については、厚生労働省HPの新型コロナウイルス感染症について/国内の発生状況/変異株に関する参考資料、において公表しています。

我が国におけるオミクロン株亜系統の流行状況①

我が国においては、オミクロン株は、亜系統の中で入れ替わりながら流行を続けている。
(民間検査機関のデータに基づく報告数の推定)



亜系統別患者報告数推定 (報告数は4月16日時点データを使用)



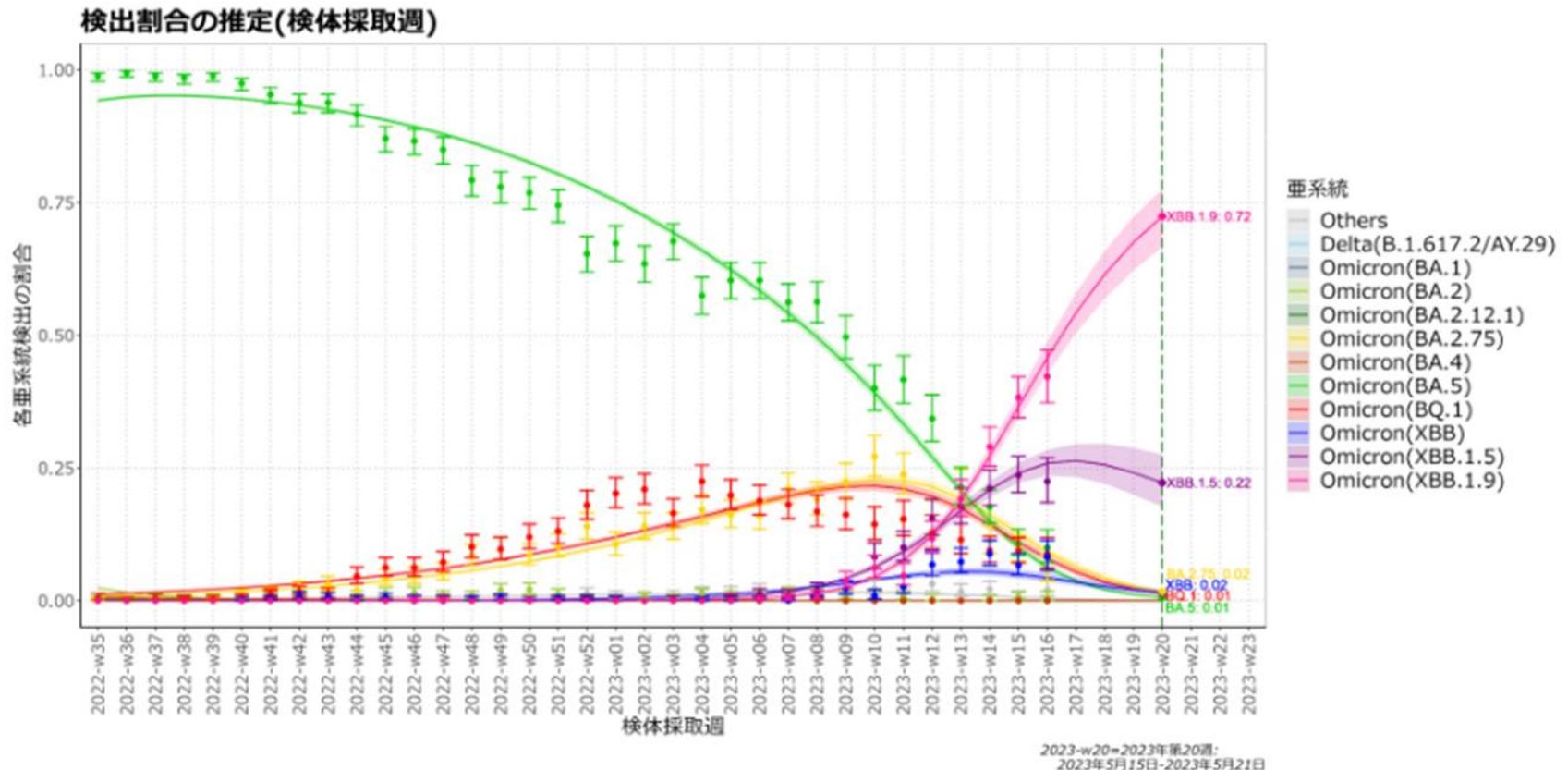
民間検査機関の検体に基づくゲノムサーベイランスにより検出された各亜系統について、多項ロジスティック回帰モデルにフィットし、推定した各亜系統の割合を厚生労働省発表のCOVID-19新規陽性者数 (<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/open-data.html>) に乗じることでそれぞれの週ごとの患者数を推定した。



我が国におけるオミクロン株亜系統の流行状況②

我が国においては、現在、XBB.1.9系統の検出割合が増加していると推定されている。

(亜系統検出割合の推定(5月8日時点)-多項ロジスティック回帰モデル)



点は検体採取週ごとの亜系統の検出割合、バーは95%信頼区間の上限と下限を表す。亜系統が占める割合の推定を各色ライン、95%信頼区間を淡色帯で示す。
Omicron(BA.1)はBA.1*。Omicron(BA.2)はBA.2.12.1、BA.2.75を除くBA.2*。Omicron(BA.4)はBA.4*。Omicron(BA.5)はBQ.1*を除くBA.5*。
Omicron(BQ.1)はBQ.1*。Omicron(XBB)はXBB.1.5およびXBB1.9*を除くXBB*。Omicron(XBB.1.9)はXBB.1.9*。(*下位系統を含む)
第20週ではOmicron(XBB.1.9)が72%、Omicron(XBB.1.5)が22%、Omicron(BA.2.75)が2%、Omicron(XBB)が2%、Omicron(BQ.1)が1%、
Omicron(BA.5)が1%を占めると推定される。

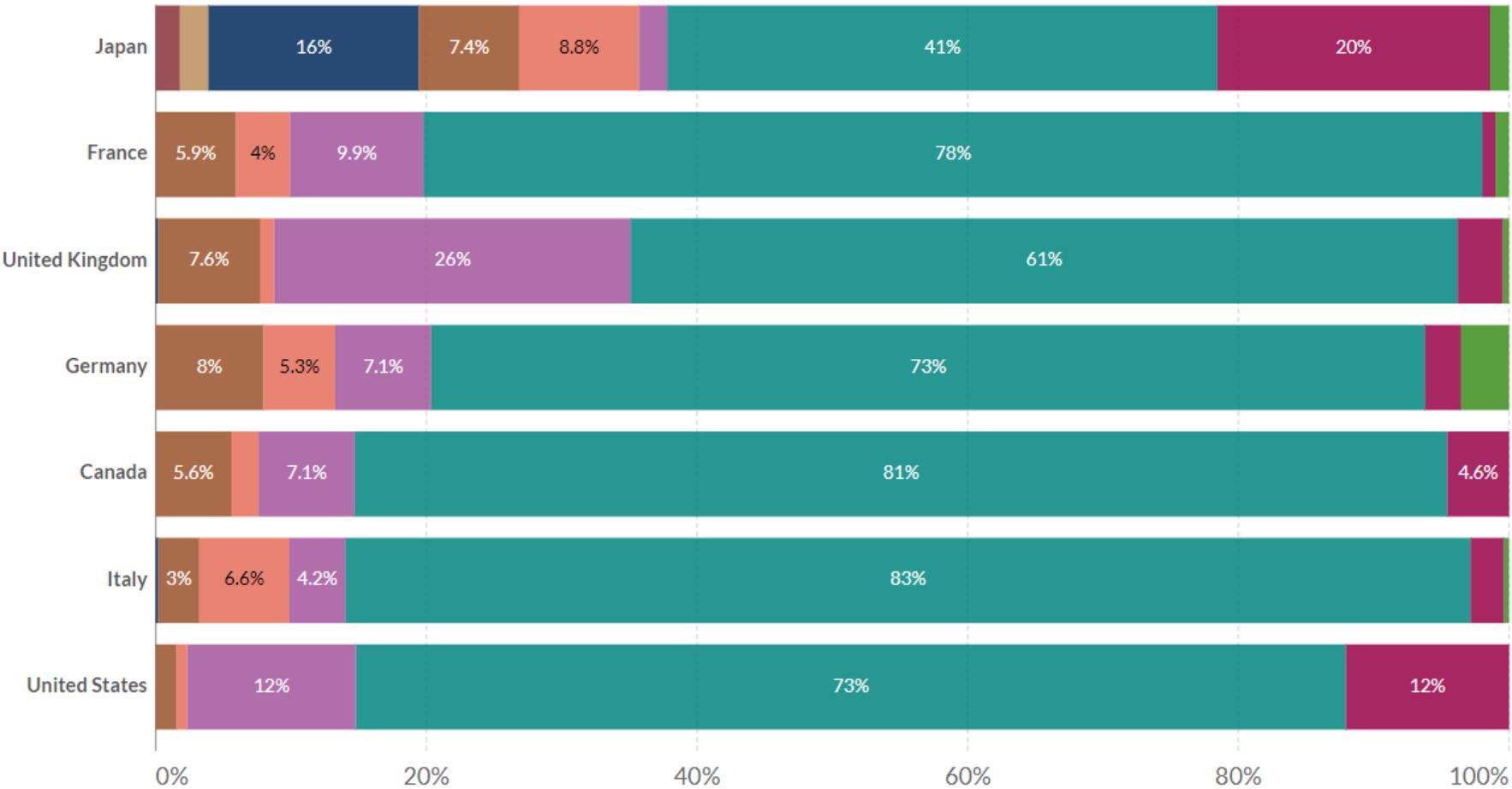
我が国及び諸外国における新型コロナウイルスの系統の状況

SARS-CoV-2 sequences by variant, May 8, 2023



The share of analyzed sequences in the preceding two weeks that correspond to each variant group.

- Alpha
- Beta
- Gamma
- Delta
- Omicron (BA.2)
- Omicron (BA.1)
- Omicron (BA.5)
- Omicron (BA.4)
- Omicron (BA.2.12.1)
- Omicron (BA.2.75)
- Omicron (BQ.1)
- Omicron (XBB)
- Omicron (XBB.1.5)
- Omicron (XBB.1.16)
- Recombinant
- Others



流行する変異株の系統に関するまとめ

- 現在流行している新型コロナウイルス変異株は、オミクロン株が支配的な状況が世界的に継続している。オミクロンの中では多くの亜系統が派生しており、また、国内外でオミクロンの亜系統間の様々な組換え体が報告されている。
- 令和4年以降、世界各地でBA.2系統やBA.5系統を起源とし、中和抗体からの免疫逃避が起こる可能性が高まる懸念のある亜系統が多数発生しており、令和5年第3週以降、世界的にXBB系統への置き換えが進んでいる。
- 我が国では2023年1月以降はオミクロン株亜系統の中でXBB.1.5系統の占める割合が上昇し、国内で流行しているウイルスは、令和5年5月現在、BA.5系統が約16%、XBB/XBB.1系統が60%以上を占めており、BA.5から置換している。

本日御議論いただきたい事項

- (1) 新型コロナウイルスの変異の状況等について
- (2) 新型コロナワクチンに関する知見について
 - ① 免疫原性等の免疫学的データ及び知見
 - ② 疫学研究のデータ
- (3) 諸外国動向について

2023(令和5)年1月26日

モデルナ社のオミクロン株対応 2価ワクチン（BA.1対応型）の追加接種の有効性（免疫原性）

オミクロン株対応2価ワクチン（BA.1対応型）の接種当日から接種後約1か月の中和抗体価幾何平均増加倍率は、従来株D614G、オミクロン株BA.1、BA.4/5、BA.2.75に対して、それぞれ4.1倍、7.1倍、5.4倍、5.7倍であった。

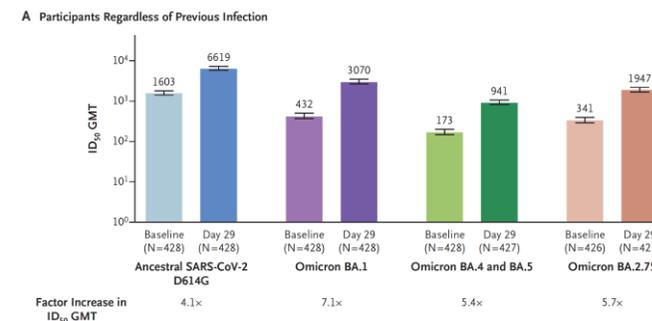
Chalkias et al¹ (NEJM Correspondence, 2022)

研究内容: モデルナ社従来型ワクチンの3回目接種から3か月以上経過後に、4回目接種としてモデルナ社のオミクロン株対応2価ワクチン（BA.1対応型）を接種した成人が対象^{※1}。オミクロン株対応2価ワクチンの接種当日^{※2}及び接種後29日目に被験者から血清を採取し、新型コロナウイルス祖先株（D614G）及びオミクロン株（BA.1、BA.4/5、BA.2.75）に対する中和抗体価を測定することで、オミクロン株対応2価ワクチンの追加接種の有効性を解析した第Ⅱ・Ⅲ相試験。

結果: 計428名の被験者の血清が解析された。オミクロン株対応2価ワクチンの接種当日及び接種後29日目における幾何平均抗体価と接種後29日目における幾何平均増加倍率は、以下の通りであった。

		幾何平均抗体価		接種後29日目における 幾何平均増加倍率
		接種当日	接種後29日目	
祖先株	D614G	1603.4	6619.0	4.1倍 [95%CI: 3.8–4.4]
オミクロン株	BA.1	432.1	3070.4	7.1倍 [6.5–7.8]
	BA.4/5	172.7	940.6	5.4倍 [5.0–5.9]
	BA.2.75	341.0	1946.7	5.7倍 [5.2–6.2]

オミクロン株対応2価ワクチン（BA.1対応型）の追加接種による祖先株及びオミクロン株に対する中和抗体価



※1 但し、直近3か月で新型コロナウイルス感染既往のある者は研究から除外された。

※2 オミクロン株対応2価ワクチンを接種する前に血清を採取された。

1. Chalkias S, Feng J, Chen X, Zhou H, Marshall JC, Girard B, Tomassini JE, Kuter BJ, Montefiori DC, Das R. Neutralization of Omicron Subvariant BA.2.75 after Bivalent Vaccination. N Engl J Med. 2022 Dec 8;387(23):2194-2196.

2023(令和5)年1月26日

ファイザー社オミクロン株対応

2価ワクチン (BA.4-5対応型) の追加接種の有効性 (免疫原性)

ファイザー社従来型ワクチンの3回接種後にファイザー社オミクロン株対応2価ワクチン (BA.4-5対応型) を追加接種した者において、接種後4日から1か月の、野生株、BA.4-5、BA.4.6、BA.2.75、BQ.1.1、XBB.1に対する幾何平均中和力価上昇倍率は、それぞれ5.8倍、13.0倍、11.1倍、6.7倍、8.7倍、4.8倍であり、従来型ワクチン4回接種者と比較していずれも高かった。

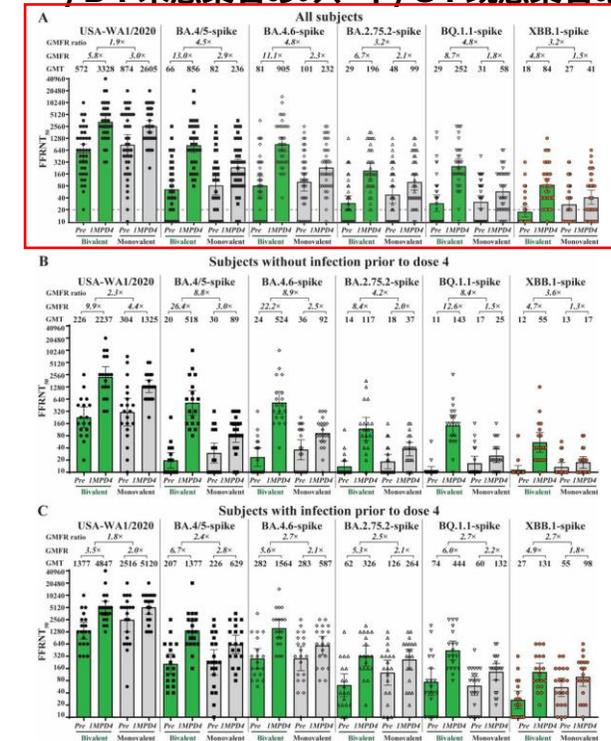
Zou et al¹ (プレプリント)

研究内容: ファイザー社の新型コロナワクチンを3回接種した55歳以上の者が対象。4回目接種としてファイザー社の従来型ワクチンを接種した者 (従来型ワクチン群) と、ファイザー社オミクロン株対応2価ワクチン (BA.4-5対応型) を接種した者 (オミクロン株対応2価ワクチン群) において、4回目接種後4日及び1か月で血清を採取し、野生株及びオミクロン株亜系統 (BA.4-5、BA.4.6、BA.2.75.2、BQ.1.1、XBB.1) に対する50%蛍光焦点減少中和力価 (FFRNT₅₀) を測定^{※1}した。

結果: 従来型ワクチン群40名、オミクロン株対応2価ワクチン群38名の血清が解析された。3回目接種から4回目接種までの平均期間は、従来型ワクチン群で10.9か月、オミクロン株対応2価ワクチン群で6.9か月であった。4回目接種後4日から1か月における各株に対する幾何平均中和力価上昇倍率は、以下の通り報告されている。

	従来型ワクチン群	オミクロン株対応 2価ワクチン群
野生株	3.0倍	5.8倍
BA.4-5	2.9倍	13.0倍
BA.4.6	2.3倍	11.1倍
BA.2.75	2.1倍	6.7倍
BQ.1.1	1.8倍	8.7倍
XBB.1	1.5倍	4.8倍

オミクロン株対応2価ワクチン及び従来型ワクチンの4回目接種による中和力価 (緑色: オミクロン株対応2価ワクチン群、灰色: 従来型ワクチン群、上/A: 全被験者、中/B: 未感染者のみ、下/C: 既感染者のみ)



※1 mNeonGreenのレポーターを付けたUSA-WA1/2020 SARS-CoV-2のバックボーンに、各オミクロン株亜系統のスパイク遺伝子を挿入し、FFRNT₅₀を測定した。

1. Zou J, Kurhade C, Patel SH, et al. Improved Neutralization of Omicron BA.4-5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with Bivalent BA.4-5 Vaccine. bioRxiv 2022.11.17.516898

2023(令和5)年1月26日

オミクロン株対応2価ワクチン（BA.4-5対応型）の追加接種の有効性（免疫原性）

オミクロン株対応2価ワクチン（BA.4-5対応型）の追加接種後の中和抗体価は、従来型ワクチンの3回、4回接種後と比較し、オミクロン株（BA.1、BA.5、BA.2.75.2、BQ.1.1、XBB）のいずれに対しても高かったと著者らは述べている。

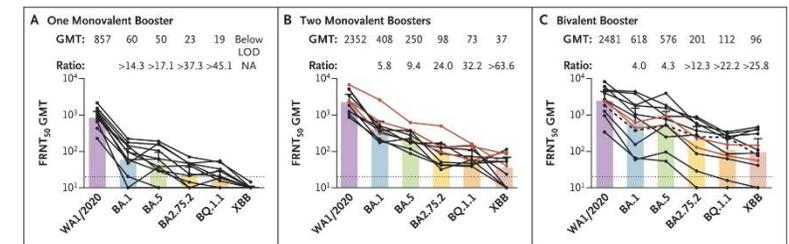
Davis-Gardner et al¹（NEJM Correspondence, 2022）

研究内容: 次の3つの集団から血清を採取した：①従来型ワクチン※1を1回追加接種した者（従来型3回接種群）、②従来型ワクチンを2回追加接種した者（従来型4回接種群）、③オミクロン株対応2価ワクチン（BA.4-5対応型）※1を追加接種した者（オミクロン株対応2価ワクチン接種群）。新型コロナウイルス野生株及びオミクロン株（BA.1、BA.5、BA.2.75.2、BQ.1.1、XBB）に対する中和抗体価を測定した。

結果: 従来型3回接種群12名、従来型4回接種群11名、オミクロン株対応2価ワクチン接種群12名が解析された。各群における直近の接種から血清採取までの期間はそれぞれ、7-28日、6-57日、16-42日であった。各群における新型コロナウイルス野生株及びオミクロン株に対する幾何平均中和力価は、以下の通りであった。

	従来型 3回接種群	従来型 4回接種群	オミクロン株対応 2価ワクチン接種群
野生株	857	2,352	2,481
BA.1	60	408	618
BA.5	50	250	576
BA.2.75.2	23	98	201
BQ.1.1	19	73	112
XBB.1	(検出限界以下)	37	96

従来型ワクチン及びオミクロン株対応2価ワクチンの追加接種による中和力価
(左/A：従来型ワクチン3回接種群、
中/B：従来型ワクチン4回接種群、
右/C：オミクロン株対応2価ワクチン接種群)



※1 ファイザー社又はモデルナ社ワクチン。

1. Davis-Gardner ME, Lai L, Wali B, Samaha H, Solis D, Lee M, Porter-Morrison A, Hentenaar IT, Yamamoto F, Godbole S, Liu Y, Douek DC, Lee FE, Rouphael N, Moreno A, Pinsky BA, Suthar MS. Neutralization against BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB from mRNA Bivalent Booster. N Engl J Med. 2022 Dec 21.

オミクロン株対応 2 価ワクチン（BA.4-5 対応型）の追加接種の有効性（免疫原性）

追加接種による起源株やBA.5等に対する中和抗体価は、オミクロン株対応 2 価ワクチンの追加の方が従来型ワクチンよりも高い傾向にあったが、BA.5に対する中和抗体価は起源株より低く、T細胞の応答は乏しかった。これらの結果は、過去の抗原曝露による免疫刷り込みの影響が考えられると筆者は述べている。

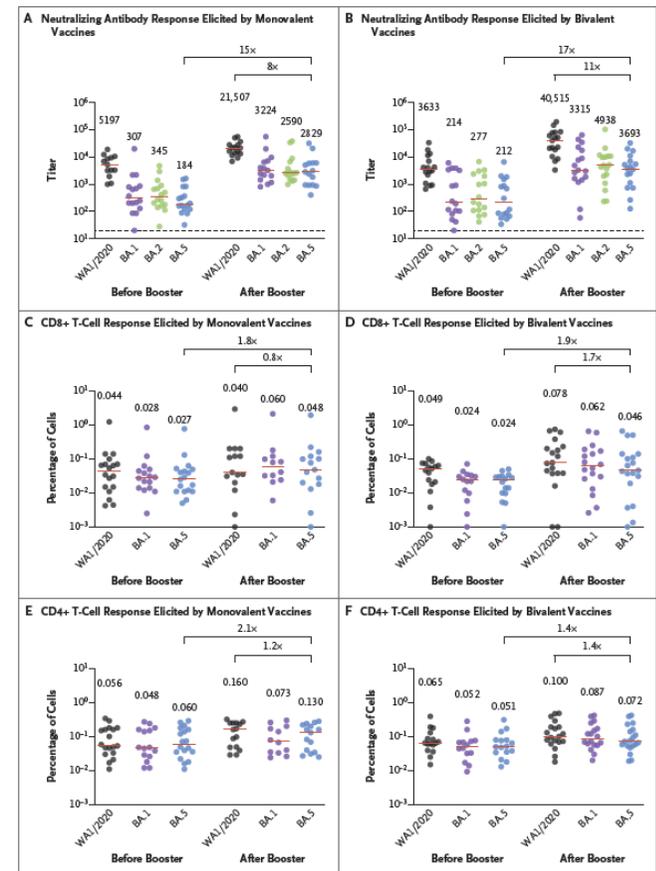
Collier AY et al¹ (NEJM Correspondence, 2023)

研究内容: 従来型の 1 価ワクチン※¹を受けた15人とBA.4-5対応型の 2 価ワクチン※¹による追加接種を受けた18人の免疫反応を比較。参加者のワクチン接種回数は中央値で3回であり、33%（1 価ワクチン群は6名、2 価ワクチン群は5名）はオミクロン株流行期にSARS-CoV-2感染の記録があり、BA.5系統の流行により大部分がハイブリッド免疫を持っていたと推察された。

結果: いずれのワクチンを受けた群も、起源株 (WA1/2020)の中和抗体価を優先的に上昇させ、BA.5の中和抗体価の上昇はより低かった。また、スパイク特異的CD8+及びCD4+ T-細胞応答は、1 価及び2 価ワクチンの追加接種後、中等度に増加した。データから、BA.5中和抗体価の中央値は、1 価及び2 価ワクチンで同程度であり、2 価ワクチンが1.3倍とやや有利な傾向であった。1 価及び2 価ワクチンは抗体応答を著しく増大させるが、T細胞応答はほとんど増大しなかった。筆者らは、今回の結果が過去の抗原曝露による免疫刷り込みが、SARS-CoV-2 亜種に対する強固な免疫の誘導に現在考えられているよりも大きな課題をもたらす可能性があることを示唆していると報告している。

1 価又は 2 価ワクチンによる追加接種前後の反応

パネルA、C、Eが1 価、パネルB、D、Fが2 価ワクチンの結果であり、パネルA、Bは中和抗体活性、パネルC、DはCD8+T細胞の応答、パネルE、FはCD4+T細胞の応答。



※1 ファイザー社又はモデルナ社ワクチン。

1. Ai-Ris Y Collier, Jessica Miller, Nicole P Hachmann, Katherine McMahan, Jinyan Liu, Esther A Bondzie, Lydia Gallup, Marjorie Rowe, Eleanor Schonberg, Siline Thai, Julia Barrett, Erica N Borducchi, Emily Bouffard, Catherine Jacob-Dolan, Camille R Mazurek, Audrey Mutoni, Olivia Powers, Michaela Sciacca, Nehalee Surve, Haley VanWyk, Cindy Wu, Dan H Barouch. (2023) Immunogenicity of BA.5 Bivalent mRNA Vaccine Boosters. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMc2213948.

2023(令和5)年1月26日

オミクロン株対応2価ワクチン（BA.4-5対応型）の追加接種の有効性（免疫原性）

従来型mRNAワクチンの3回接種後にオミクロン株対応2価ワクチンを接種した者における、接種後約1か月の、新型コロナウイルス祖先株及びオミクロン株に対する中和抗体価は、従来型mRNAワクチン4回接種者の接種後と比較し、いずれも有意差がなかった。

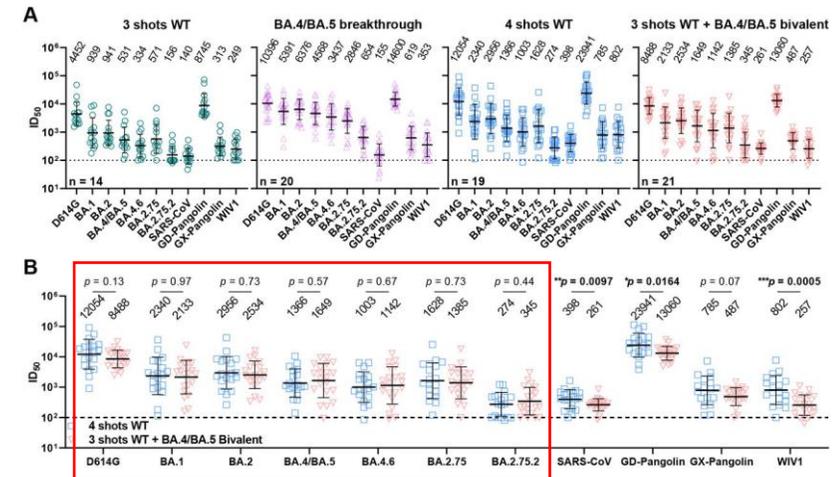
Wang et al¹ (プレプリント)

研究内容: 次の4つの集団から血清を採取した：①従来型mRNAワクチン※1を3回接種した者（従来型3回接種群）、②従来型mRNAワクチンの3回又は4回接種後にオミクロン株のBA.4又はBA.5にブレイクスルー感染した者（BA.4/BA.5ブレイクスルー感染群）、③従来型mRNAワクチンを4回接種した者（従来型4回接種群）、④従来型mRNAワクチン3回接種後にオミクロン株対応2価ワクチン（BA.4-5対応型）※1を追加接種した者（オミクロン株対応2価ワクチン接種群）。疑似ウイルス中和アッセイを用いて、新型コロナウイルス祖先株（D614G）及びオミクロン株亜系統（BA.1、BA.2、BA.4-5、BA.4.6、BA.2.75、BA.2.75.2）、関連するその他のサルベコウイルス（SARS-CoV、GD-Pangolin、GX-Pangolin、WIV1）に対する中和抗体価を測定した。

結果: 従来型3回接種群14名、BA.4/BA.5ブレイクスルー感染群20名、従来型4回接種群19名、オミクロン株対応2価ワクチン接種群21名が解析された。各群における接種又は感染から血清採取までの平均期間は、それぞれ39.2日、31.8日、24.0日、26.4日であった。従来型4回接種群とオミクロン株対応2価ワクチン接種群における、新型コロナウイルス祖先株及びオミクロン株亜系統に対する50%阻害希釈倍率（ID₅₀）の幾何平均値は以下の通りであり、いずれも2群間で有意差がなかった。

	従来型 4回接種群	オミクロン株対応 2価ワクチン接種群
祖先株	D614G	8488
オミクロン株	BA.1	2133
	BA.2	2534
	BA.4-5	1649
	BA.4.6	1142
	BA.2.75	1385
	BA.2.75.2	345

各群における新型コロナウイルス変異株及びその他のサルベコウイルスに対する中和抗体価



※1 ファイザー社又はモデルナ社

1. Wang Q, Bowen A, Valdez R, et al. Antibody responses to Omicron BA.4/BA.5 bivalent mRNA vaccine booster shot. bioRxiv 2022.10.22.513349

2023(令和5)年1月26日

ファイザー社オミクロン株対応 2価ワクチン（BA.4-5対応型）の追加接種の有効性（免疫原性）

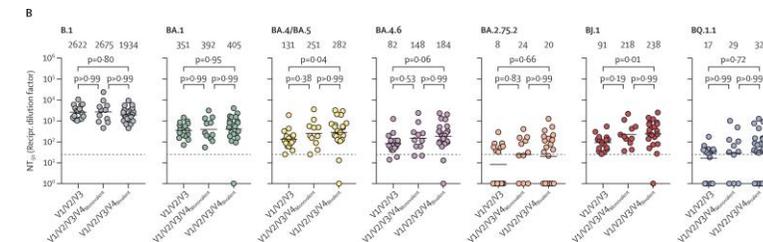
従来型mRNAワクチンの3回接種後にオミクロン株対応2価ワクチンを接種した者は、従来型mRNAワクチンを4回接種した者と比較し、祖先株及びオミクロン株亜系統いずれの株に対しても、接種後約1か月時点で中和抗体価に有意差がなかった。

Hoffmann et al¹ (Lancet Infectious Diseases Correspondence, 2022)

研究内容: 次の7つの集団から血清を採取した：①従来型mRNAワクチン※1を3回接種した者（従来型3回接種群）、②従来型mRNAワクチンの3回接種後にBA.1/BA.2流行期※2に新型コロナウイルスに感染した者（BA.1/BA.2感染群）、③従来型mRNAワクチンの3回接種後にBA.5流行期※2に新型コロナウイルスに感染した者（BA.5感染群）、④従来型mRNAワクチンを4回接種した者（従来型4回接種群）、⑤従来型mRNAワクチン4回接種後にBA.5流行期に新型コロナウイルスに感染した者（従来型4回目接種後BA.5感染群）、⑥従来型mRNAワクチンの3回接種後にオミクロン株対応2価ワクチン※3を追加接種した者（オミクロン株対応2価ワクチン接種群）、⑦従来型mRNAワクチンの3回接種後にBA.1/BA.2流行期に新型コロナウイルスに感染し、その後オミクロン株対応2価ワクチンを追加接種した者（BA.1/BA.2感染後オミクロン株対応2価ワクチン接種群）。疑似ウイルス中和アッセイを用いて、新型コロナウイルス祖先株（B.1）及びオミクロン株亜系統（BA.1、BA.4-5、BA.4.6、BA.2.75.2、BJ.1、BQ.1.1）に対する中和抗体価を測定した。

結果: ①従来型3回接種群16名、②BA.1/BA.2感染群17名、③BA.5感染群27名、④従来型4回接種群11名、⑤従来型4回目接種後BA.5感染群8名、⑥オミクロン株対応2価ワクチン接種群21名、⑦BA.1/BA.2感染後オミクロン株対応2価ワクチン接種群10名が解析された。各群における直近の接種又は感染から血清採取までの期間の中央値は、それぞれ①14日、②31日、③31日、④33日、⑤39.5日、⑥29日、⑦33日であった。④従来型4回接種群と⑥オミクロン株対応2価ワクチン接種群における、新型コロナウイルス祖先株及びオミクロン株亜系統に対する中和抗体価は、①従来型3回接種群と比較し、それぞれ平均2.0倍、2.1倍であり、2群における中和抗体価を比較すると、いずれの株に対しても有意差がなかった。

①従来型3回接種群、④従来型4回接種群、 ⑥オミクロン株対応2価ワクチン接種群における 新型コロナウイルス変異株に対する中和抗体価



※1 初回シリーズはファイザー社又はアストラゼネカ社ワクチン、3回目接種はファイザー社又はモデルナ社ワクチン、4回目接種はファイザー社ワクチンを含む。

※2 ドイツにおける2022年1月-5月をBA.1/BA.2流行期、2022年6月-11月をBA.5流行期とした。

※3 ファイザー社のBA.4-5対応型。

1. Hoffmann M, Behrens GMN, Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, Cossmann A, Manthey L, Dopfer-Jablonka A, Pöhlmann S. Effect of hybrid immunity and bivalent booster vaccination on omicron sublineage neutralisation. Lancet Infect Dis. 2022 Dec 5:S1473-3099(22)00792-7.

オミクロン株対応2価ワクチン (BA.4-5対応型) の追加接種の有効性 (免疫原性)

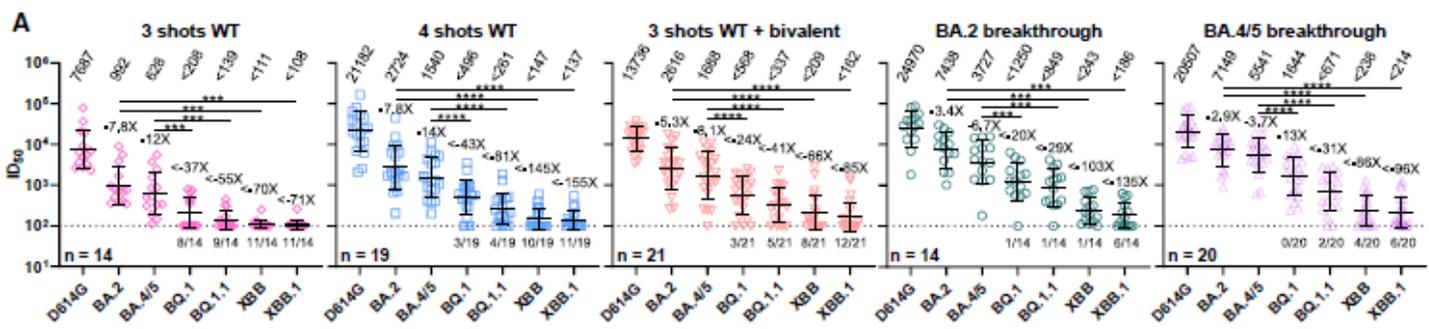
オミクロン株対応2価ワクチン (BA.4-5対応型) による追加接種を含めたワクチン接種者及びブレークスルー感染者の血清を用いた評価により、BQ.1、BQ.1.1、XBB及びXBB.1の中和が著しく阻害されたことを報告している。

Wang Q. et al¹ (Cell, 2023)

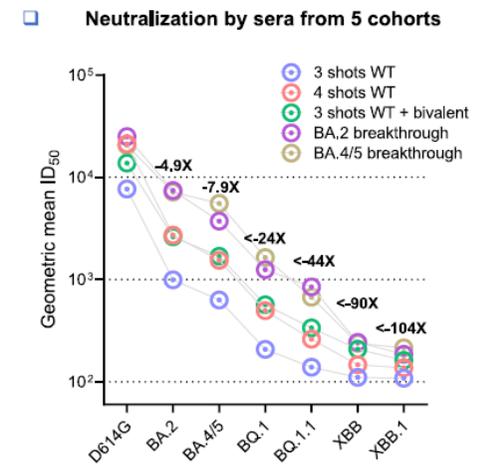
研究内容: 5つの異なるコホート；従来型ワクチン3回接種群、従来型ワクチン4回接種群、従来型3回+オミクロン株対応2価ワクチン (BA4-5) 1回群、ワクチン接種後BA2ブレークスルー感染群及びワクチン接種後BA4-5ブレークスルー感染群 において、起源株 (シールドウイルス) 又はオミクロン株の各亜系統に対する中和抗体価を測定した。

結果: 既報と同様、BA.2及びBA.4-5亜系統は、起源株D614Gより血清中和抗体からのより強い逃避が、5つのすべてのコホートで見られ、BA.2及びBA.4-5に対する幾何平均抗体価の低下が見られた。さらに、BQ.1、BQ.1.1、XBB及びXBB.1に対する中和抗体価は特に大幅に低下していた。さらに、BA.2及びBA.4/5に対しては、すべての血清が検出可能な力価を有していたが、検査した血清の最低希釈率 (1:100) では、大部分の試料が新しい亜系統を中和しなかった。

5つの異なるコホートからの血清によるシールドタイプD614G及びオミクロン亜系統の中和活性



結果のまとめ



1. Qian Wang, Sho Iketani, Zhiteng Li, Liyuan Liu, Yicheng Guo, Yiming Huang, Anthony D Bowen, Michael Liu, Maple Wang, Jian Yu, Riccardo Valdez, Adam S Lauring, Zizhang Sheng, Harris H Wang, Aubree Gordon, Lihong Liu, David D Ho. (2023) Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. Cell DOI: 10.1016/j.cell.2022.12.018.

2023(令和5)年1月26日

オミクロン株対応2価ワクチン（BA.4-5対応型）の追加接種の有効性（免疫原性）

オミクロン株対応2価ワクチン（BA.4-5対応型）の追加接種後の中和抗体価は、オミクロン株（BA.5、BF.7、BA.2.75.2、BQ.1.1、XBB.1）で上昇したが、BQ.1.1及びXBB.1に対する中和抗体価はBA.5に対する中和抗体価より低いと著者らは述べている。

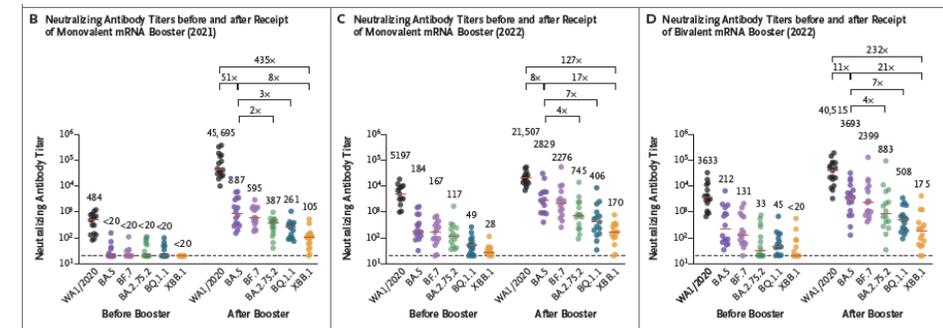
Jessica Miller et al¹ (NEJM Correspondence, 2023)

研究内容: 次の3つの集団から血清を採取した：①2021年に従来型ワクチン※1を1回追加接種した者（2021年従来型ワクチン群）、②2022年に従来型ワクチンを接種した者（2022年従来型ワクチン群）、③2022年にオミクロン株対応2価ワクチン（BA.4-5対応型）を追加接種した者（オミクロン株対応2価ワクチン群）。新型コロナウイルス野生株及びオミクロン株（BA.5、BF.7、BA.2.75.2、BQ.1.1、XBB.1）に対する中和抗体価を測定した。

結果: 2021年従来型ワクチン群16名、2022年従来型ワクチン群15名、オミクロン株対応2価ワクチン群18名が解析された。2022年従来型ワクチン群及びオミクロン株対応2価ワクチン接種群の被験者のうち33%に記録されたオミクロン株の感染歴が認められたが、2022年のオミクロン株の有病率の高さを考えると、ほとんどの被験者に感染歴があったことが疑われた。各群における新型コロナウイルス野生株及びオミクロン株に対する幾何平均中和力価は、以下の通りであった。

	2021年 従来型ワクチン群	2022年 従来型ワクチン群	オミクロン株対応 2価ワクチン群
野生株	45,695	21,507	40,515
BA.5	887	2,829	3,693
BF.7	595	2,276	2,399
BA.2.75.2	387	745	883
BQ.1.1	261	406	508
XBB.1	105	170	175

(左/B : 2021年従来型ワクチン群、
中/C : 2022年従来型ワクチン群、
右/D : オミクロン株対応2価ワクチン群)



※1 ファイザー社ワクチン。

1. Miller J, Hachmann NP. Substantial Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Variants BQ.1.1 and XBB.1 N Engl J Med. 2023 Jan 18.

ウイルス中和抗体および結合抗体の抗体価とワクチン効果(VE)(感染予防効果)に強い相関関係が認められた。

Earle et al¹ (Vaccine, 2021)

方法：7種類のワクチン※¹の第Ⅲ相試験において、免疫原性※²および有効性のデータを収集し、免疫原性とワクチン効果(感染予防効果)に相関関係があるか解析した。

結果：ヒト回復期血清の力価に対してアッセイを校正したのち、ウイルス中和抗体の抗体価(VNA)とVE、結合抗体価とVEに、強い相関が見られた。

VNA比率とVE 相関係数 (ρ = 0.79)
 結合抗体価比率とVE 相関係数 (ρ = 0.93)

各バイオマーカー候補とVEとの関係をモデル化し、バイオマーカー反応に基づいて各ワクチンのVEを予測した。

VNAについてはアストラゼネカとガマレヤ、結合抗体についてはシノバックを除くすべてのワクチンで、観測されたVEはモデル予測の95%信頼区間内に収まっていた。

著者らは、今回報告された結果は、ワクチン接種後の抗体価を保護の相関 (correlate of protection) の基礎として使用することを支持するものである、と報告している。

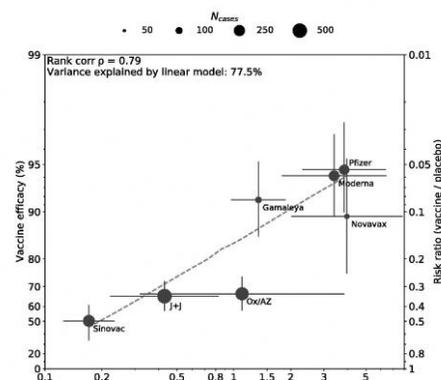
※¹ ファイザー社、モデルナ社、ガマレヤ社、アストラゼネカ社、シノバック社、ノバックス社、ジョンソン・エンド・ジョンソン社の7社のワクチン。

※² 各試験で中和抗体価の測定に用いたアッセイが異なるため、ヒト回復期血清でキャリブレーション後。

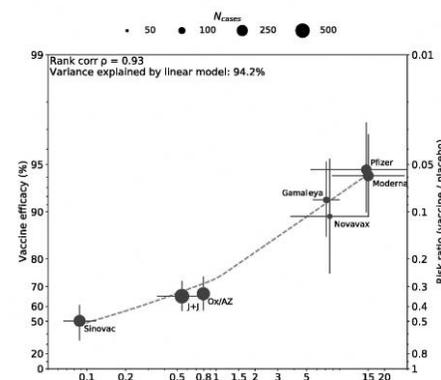
※³ leave-one-out交差検証を用いて検証。

免疫原性とVEの相関関係

VNA比率

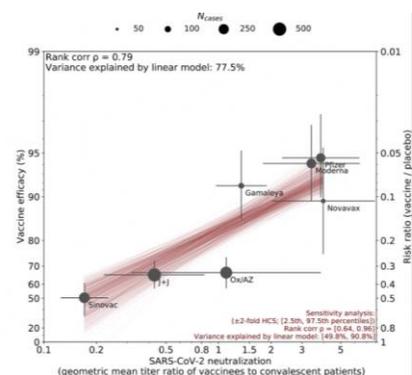


結合抗体価比率

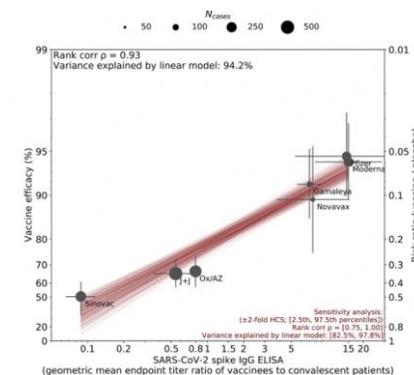


免疫原性を用いたVE予測※³

中和抗体価



結合抗体価



中和抗体価と臨床的なワクチン有効性に関する研究からの公表データを分析すると、各変異株に対する中和抗体価と発症予防効果の間に有意な相関がみられた。

Cromer et al¹ (Lancet Microbe, 2022)

研究内容：変異株において、中和抗体価が臨床的なワクチン有効性の予測因子となるか検証することを目的としたメタアナリシス。まず、野生株と変異株に対する中和抗体価の関係性を調べるため、中和抗体価と臨床的なワクチン有効性に関する24の研究からの公表データを分析した。この分析結果を、野生株のデータを基に構築された中和抗体価と臨床的なワクチン効果を関連付けた既存の統計モデル²に統合することで、変異株に対する臨床的なワクチン有効性の推定可能性を検証した。さらに、この統計モデルを用いて追加接種に関するデータを分析することで、変異株に対する臨床的なワクチン有効性に与える追加接種の影響を予測した。

結果：特定の変異株に対する中和抗体価は、野生株に対する中和抗体価と強く相関していた一方で、免疫の獲得方法（感染またはワクチン接種）や接種したワクチンの種類との間には有意な相関がみられなかった^{※1}。

また、変異株に対する臨床的なワクチン有効性を示している研究を分析すると、研究デザインにばらつき^{※2}があったにも関わらず、各変異株に対する中和抗体価と発症予防効果の間に有意な相関がみられた ($r_s=0.81$, $p=0.0005$)。

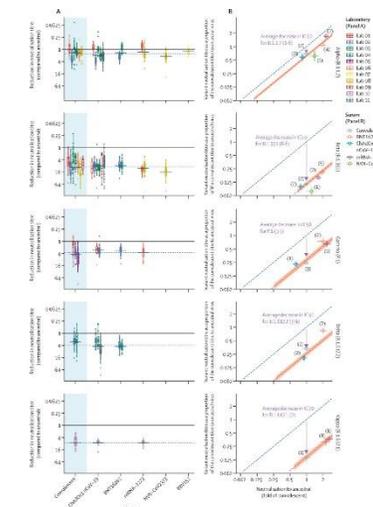
※1 変異株及び実験室で調整した。

※2 無作為化対象試験と観察的ケースコントロール研究の両方を含む。

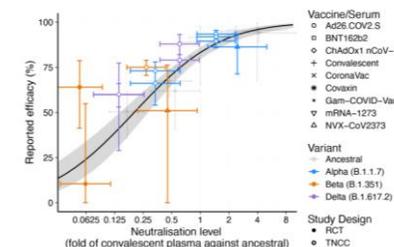
※3 各変異株に対する中和抗体価は、野生株に対する中和抗体価からの低下を考慮して調整した。

1. Cromer D, Steain M, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, Kent SJ, Triccas JA, Khoury DS, Davenport MP. Neutralising antibody titres as predictors of protection against SARS-CoV-2 variants and the impact of boosting: a meta-analysis. Lancet Microbe. 2022 Jan;3(1):e52-e61.
2. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, Subbarao K, Kent SJ, Triccas JA, Davenport MP. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021 Jul;27(7):1205-1211.

各変異株に対する中和抗体価の接種したワクチンの種類との相関（左図）と野生株に対する中和抗体価との相関（右図）



中和抗体価と発症予防効果の相関性^{※3}

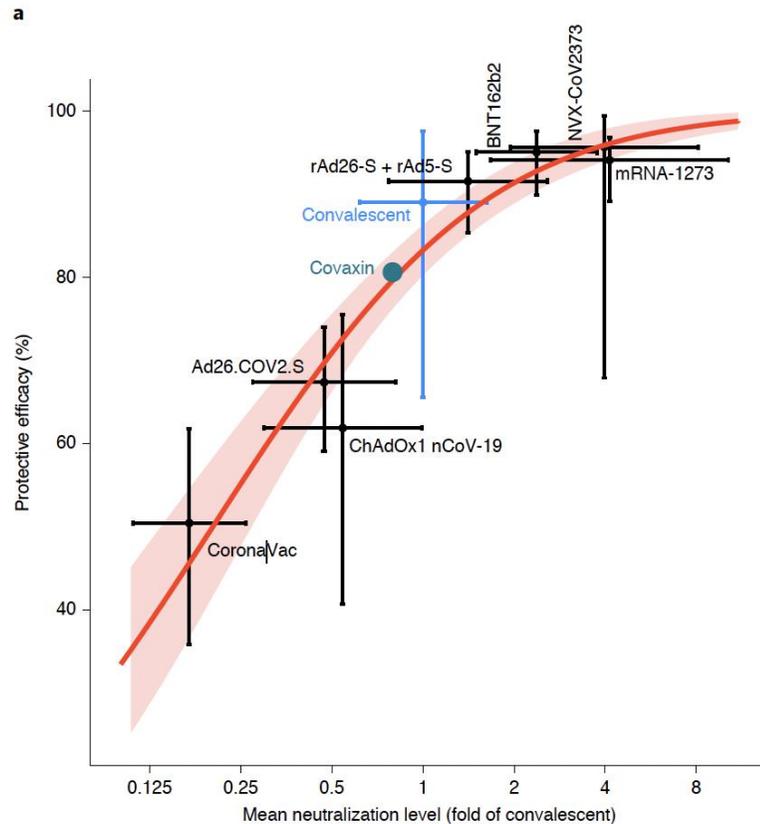


中和抗体価によるワクチン有効性の推定について

第3回新型コロナウイルスワクチンの製造株に関する検討会

高橋構成員
提出資料

2022(令和4)年8月24日



- 1) 異なるワクチンで誘導された中和抗体価と有効性には一定の相関が確認されている（オミクロン株発生前の評価結果による）。
- 2) 中和抗体価以外の免疫記憶（記憶B細胞、T細胞）も予防効果に関与すると考えられる。
- 3) 中和抗体価は時間と共に減衰する一方、他の免疫記憶細胞は比較的減衰しづらいため、ワクチン接種後の時間によって中和抗体の寄与度が変化する可能性についても考慮が必要である。

Khoury et al., Nat Med. 2021 Jul;27(7):1205-1211.
doi: 10.1038/s41591-021-01377-8.

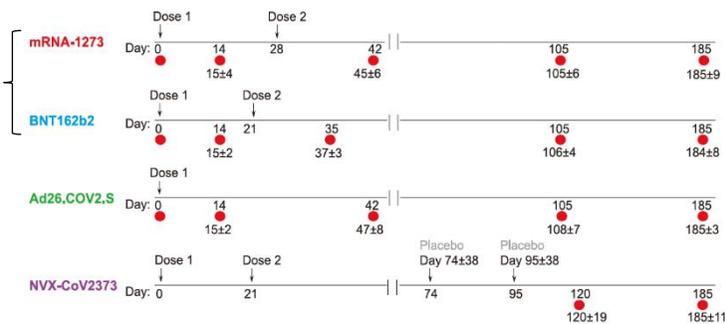
mRNAワクチン接種後の記憶リンパ球の持続性 その1

抗体価ほど報告数は多くないものの、2回ワクチン接種後約160日まで記憶リンパ球を計測した研究データが報告されている。

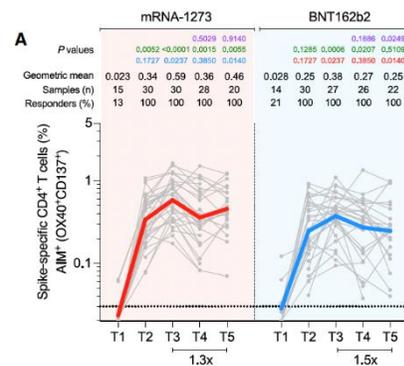
モデルナ社 ファイザー社

研究デザイン

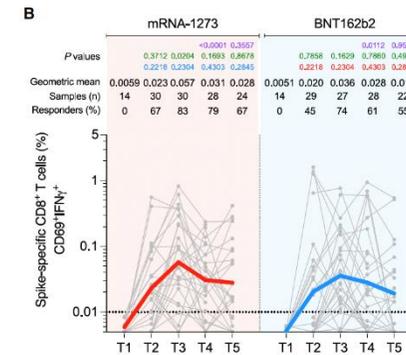
Characteristic	mRNA-1273 Moderna	BNT162b2 Pfizer/BioNTech	Ad26.COVS.S Janssen	NVX-CoV2373 Novavax
Donors, n	30	30	30	12
Gender, n (%)				
Male	12 (40%)	11 (37%)	11 (37%)	7 (58%)
Female	18 (60%)	19 (63%)	19 (63%)	5 (42%)
Age, years (mean ± SD)	43.6 ± 13.9	43.2 ± 17.4	45.6 ± 14.9	38.3 ± 18.0
Race or ethnicity, n				
Asian	3	9	2	0
White	24	16	24	11
Hispanic or Latino	9	5	5	1



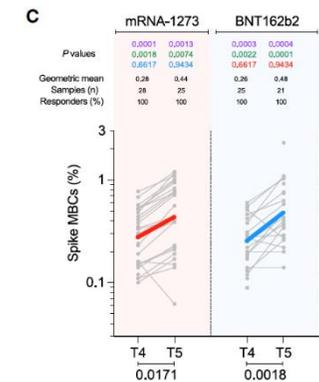
CD4記憶Tリンパ球



CD8記憶Tリンパ球



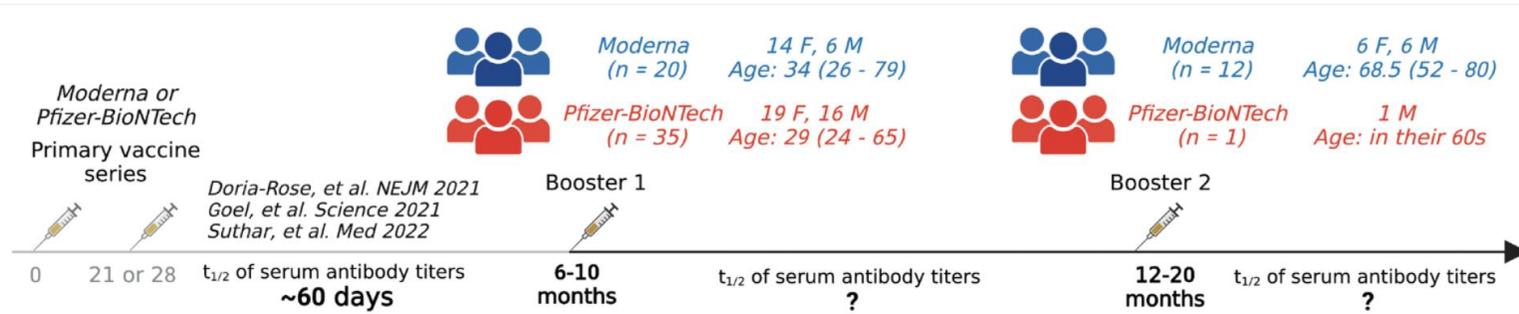
記憶Bリンパ球



2回ワクチン接種後約160日まで、記憶リンパ球数は抗体価のように減衰せずに維持されていた。

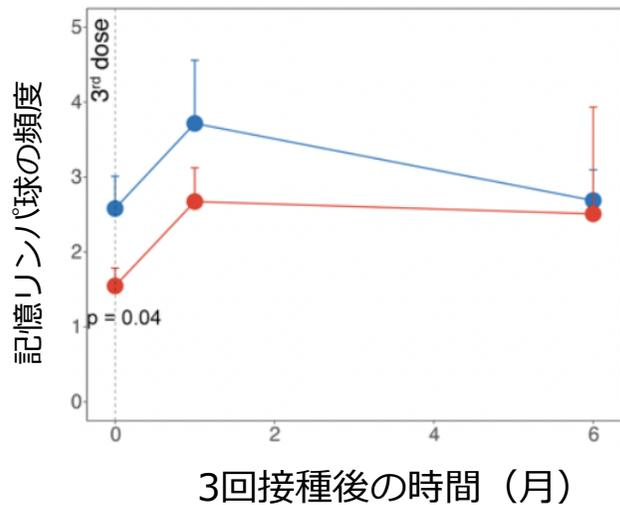
mRNAワクチン接種後の記憶リンパ球の持続性 その2

3回ワクチン接種後約6ヶ月まで記憶リンパ球を計測した研究データがプレプリントに報告されている。

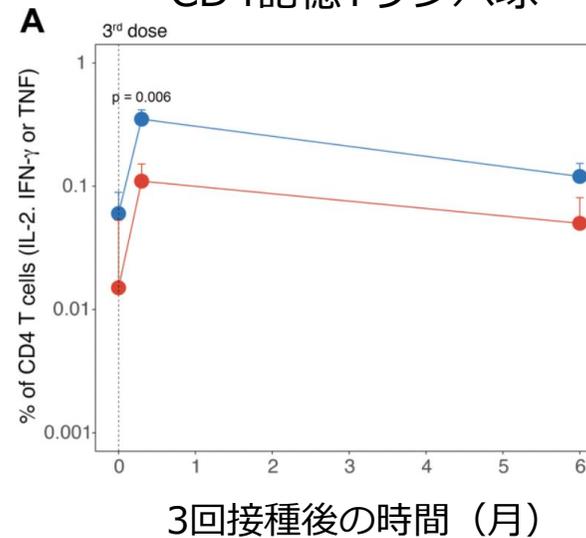


記憶Bリンパ球

N = 28



CD4記憶Tリンパ球



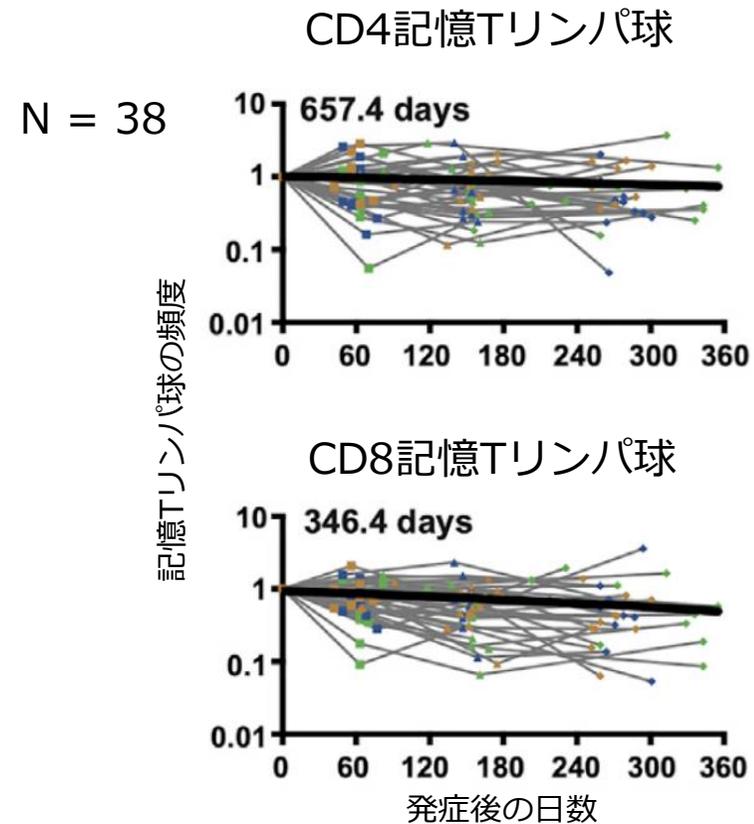
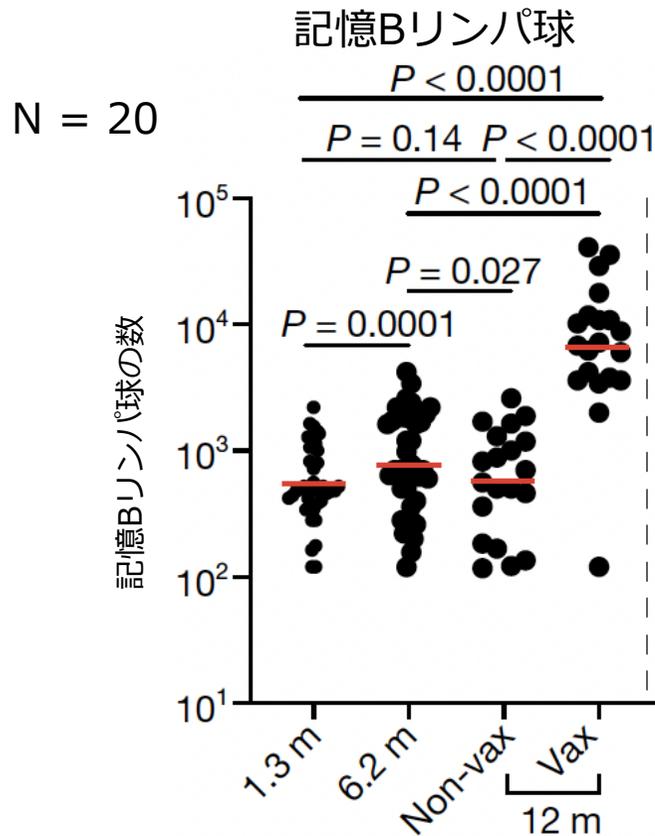
モデルナ社

ファイザー社

3回ワクチン接種後約6ヶ月まで、記憶リンパ球数は抗体価のように減衰せずに維持されていた。

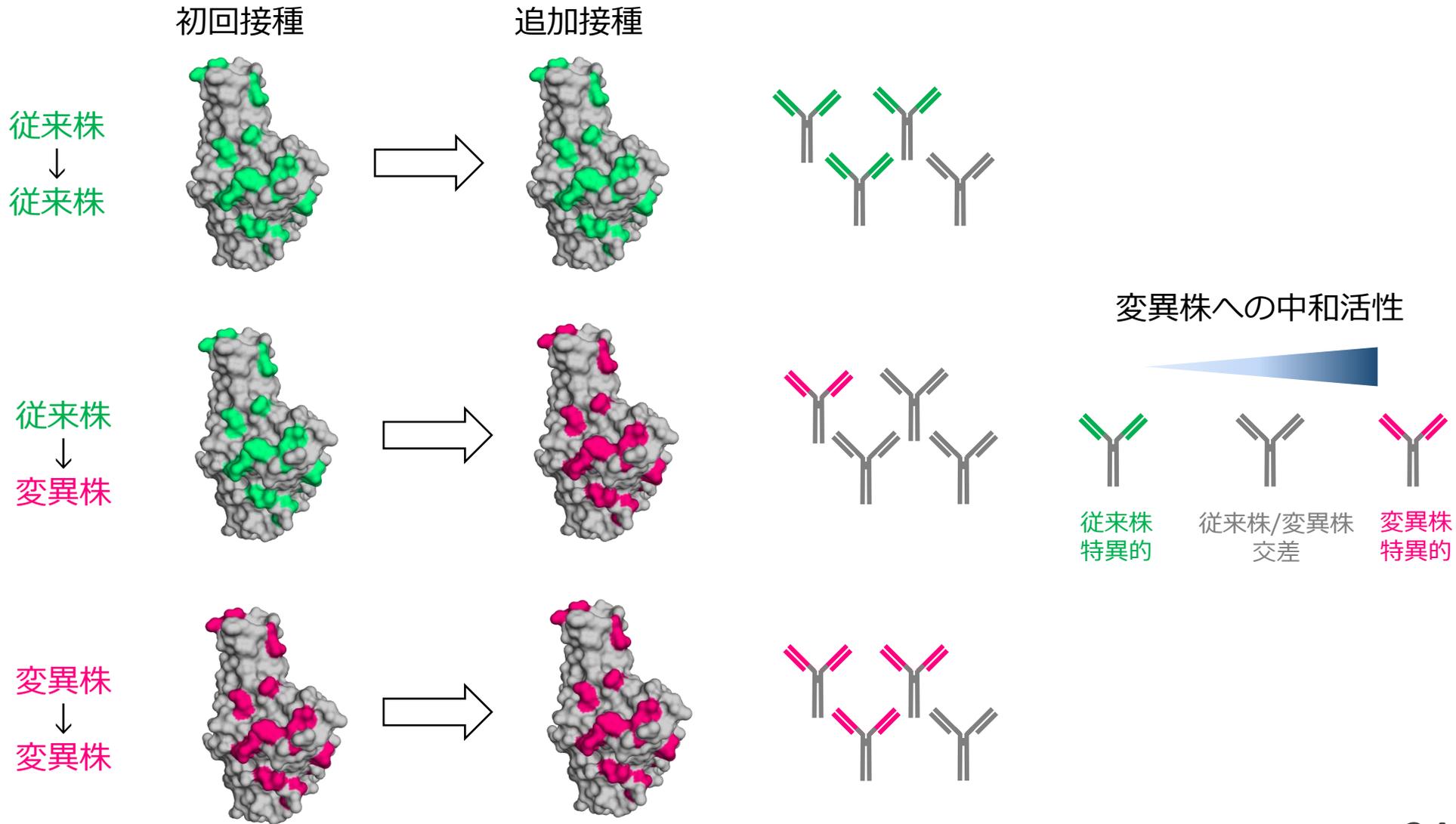
新型コロナウイルス感染後の記憶リンパ球の持続性

変異株発生前の感染者を対象とし、1年近くまで記憶リンパ球を計測した研究データが報告されている。



発症後観察期間内において、記憶リンパ球は大きく数を低下させることなく維持されていた。

免疫刷り込み現象について想定されているイメージ図



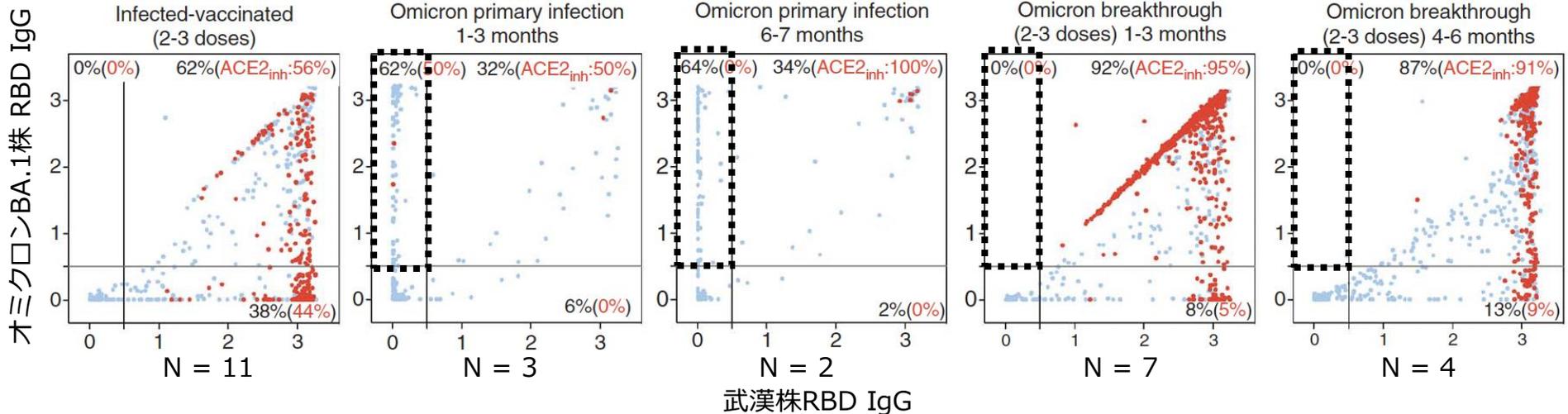
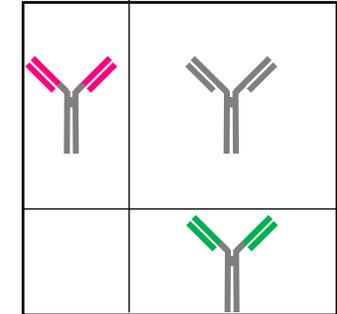
武漢株ワクチン接種により観察された免疫刷り込み現象に関する知見

免疫履歴の異なる各症例からモノクローナル抗体が作製され、武漢株・オミクロンBA.1株への特異性、交差性が評価されている。

オミクロン特異的

武漢・オミクロン交差

武漢特異的



ワクチン接種により武漢株に対する免疫を有する群では、オミクロン感染後にオミクロン特異的な抗体が誘導されづらいことを支持する結果が確認された。

免疫原性等の免疫学的データ及び知見に関するまとめ

【免疫原性に関する知見】

- ・ オミクロン株対応2価ワクチンの接種により、BA.4-5系統に比べて上昇は弱いものの、XBB系統に対する中和抗体価の上昇がみられたとの報告がある。
- ・ XBB系統を含むワクチンは、非臨床試験の結果、XBB系統を含むオミクロン株に対してより高い中和抗体価の上昇がみられたとの報告がある。

【中和抗体価とワクチンの有効性の関連等の解釈】

- ・ 中和抗体価は、一般に感染予防効果と関連があるとされている。また、これまでの知見から、新型コロナワクチン接種後の血中抗体価や感染予防効果は、短時間で減衰することが確認されている。
- ・ 重症化予防効果には、血中の中和抗体価（液性免疫）のみならず、Tリンパ球などが関わる細胞性免疫も関与すると考えられている。また、Tリンパ球は、中和抗体価と比較して、長期間にわたって維持されるとの報告がある。

【免疫刷り込み現象について】

- ・ 免疫刷り込み現象は、従来株の抗原に曝露した結果、従来株に特異的な中和抗体や従来株と変異株のいずれにも作用する抗体（交差抗体）が誘導される一方で、変異株に特異的な中和抗体が誘導されづらくなるといった機序が想定される。
- ・ 免疫刷り込み現象の機序を踏まえると、主に液性免疫に対して影響を及ぼすことが想定され、細胞性免疫への影響は限定的であることから、ワクチンの重症化予防効果は担保されると考えられる。
- ・ 免疫刷り込み現象は、3回の抗原曝露により、その影響は上限に達していると考えられ、更に従来株成分のワクチンを接種しても、より大きなリスクが生じるとは考えられない。

本日御議論いただきたい事項

- (1) 新型コロナウイルスの変異の状況等について
- (2) 新型コロナワクチンに関する知見について
 - ① 免疫原性等の免疫学的データ及び知見
 - ② 疫学研究のデータ
- (3) 諸外国動向について

従来型ワクチンの有効性（疫学研究）

（従来型ワクチン（武漢株）によるオミクロン株流行下での入院予防・死亡予防効果）

従来型ワクチンの接種による、オミクロン株流行期における有効性は以下の通りだった。

- ・入院予防効果は、1・2回目接種後15か月以降で40.2%、3回目接種後12-14 か月で52.3%。
- ・死亡予防効果は、1・2回目接種後40週間以降で49.7%、3回目接種後40週間以降で56.9%、4回目接種後20週間以降で68.2%。

英国健康安全保障庁（UKHSA）の報告¹（2023/4/6最終更新）

①入院予防効果

研究内容：英国において、2022年7月中旬以降^{※1}に得られたデータを用いて、65歳以上の者を対象として1・2回目接種及び3回目接種後の入院予防効果を評価した。入院は、入院時に呼吸器疾患と診断され、2日以上入院した場合と定義された。

結果：ワクチンの接種による入院予防効果は、以下の通りであった。

- ・ 1・2回目接種後15か月以降：40.2% [95%CI:31.0-48.1]
- ・ 3回目接種後12-14 か月：52.3% [43.7-59.6]

②死亡予防効果

研究内容：英国において、2022年9月5日以前に検査を受けた65歳以上の者が対象。検査陽性例を症例、検査陰性例を対照に設定し、ファイザー社又はモデルナ社の従来型ワクチンによる死亡予防効果を分析したテストネガティブデザインの症例対照研究。

結果：従来ワクチンの接種による死亡予防効果は、以下の通りであった。

- ・ 1・2回目接種後40週間以降：49.7% [95%CI: 41.5-56.7]
- ・ 3回目接種後40週間以降：56.9% [43.1-67.4]
- ・ 4回目接種後20週間以降：68.2% [58.4-75.7]

①対象者における接種回数別の従来ワクチンの接種による入院予防効果

		At least 2 days stay with a respiratory code in primary diagnosis field
	Interval	VE
Dose 2	2 weeks to 2 months	70.3 (30.9 to 87.2)
	3 to 5 months	71.7 (50.5 to 83.8)
	6 to 8 months	57.6 (38.6 to 70.7)
	9 to 11 months	51.2 (31.2 to 65.4)
	12 to 14 months	35.5 (23.3 to 45.8)
	15+ months	40.2 (31.0 to 48.1)
Booster (third+ dose)	2 weeks to 2 months	78.1 (75.7 to 80.3)
	3 to 5 months	65.3 (61.7 to 68.6)
	6 to 8 months	53.6 (48.8 to 58.0)
	9 to 11 months	51.1 (45.7 to 56.0)
	12 to 14 months	52.3 (43.7 to 59.6)
	15+ months	Insufficient data

②対象者における接種回数別の従来ワクチンの接種による死亡予防効果

Dose	Interval after dose (weeks)	VE (95% CI)
2	40+	49.7 (41.5 to 56.7)
3	2 to 4	85.0 (80.8 to 88.2)
3	5 to 9	83.1 (80.3 to 85.5)
3	10 to 14	79.5 (76.6 to 82.0)
3	15 to 19	75.6 (72.3 to 78.6)
3	20 to 24	68.8 (64.3 to 72.7)
3	25 to 39	62.6 (57.4 to 67.2)
3	40+	56.9 (43.1 to 67.4)
4	2 to 4	80.9 (76.8 to 84.3)
4	5 to 9	79.5 (75.8 to 82.7)
4	10 to 14	71.2 (66.2 to 75.5)
4	15 to 19	68.2 (61.2 to 73.9)
4	20+	68.2 (58.4 to 75.7)

※1 オミクロン株BA.5流行期

1. COVID-19 vaccine surveillance report Week 5 UK Health Security Agency 2023/4/6

オミクロン株対応2価ワクチンの有効性（疫学研究） （2価ワクチン（BA.4-5対応）によるXBB系統に対する発症予防効果）

オミクロン株対応2価ワクチンによる追加接種の、従来型ワクチン（2～4回目）接種後の者と比較した相対的な発症予防効果は、XBB/XBB.1.5関連の感染に対して、18～49歳で49%、50～64歳で40%、65歳以上で43%だった。
2価ワクチンの発症予防効果は、BA.5及びXBB/XBB.1.5のいずれに対しても同様のVEを示す結果だった。

Link-Gelles, et al¹ (MMWR, 2023)

研究内容：米国における薬局やコミュニティの検査会場において、2022年12月1日から2023年1月2日の間に、Covid-19様症状で検査を受けた18歳以上の者を対象とした症例対照研究。PCRのスパイクS遺伝子の増幅の有無等により、BA.5関連又はXBB/XBB.1.5関連のウイルス亜系統への感染として分類し、単価ワクチンの2～4回接種のみ（2価ワクチン未接種）の場合と比較した、単価ワクチンの2～4回接種後2価ワクチンの1回追加接種の場合の発症予防効果を評価。

結果：29,175名が解析された。検査陰性者は15,527名、検査陽性者のうちBA.5関連は10,596名、XBB/XBB.1.5関連は3,052名であった。単価ワクチンのみを接種した者の最終接種からの期間は、検査陽性者で中央値13か月（IQR=11-17か月）、検査陰性者で13ヶ月（11-18か月）であった。

発症予防効果は右表の通り。

この結果から、筆者は、BA.5関連及びXBB/XBB.1.5関連の感染に対する発症予防効果は概ね同等であり、接種後少なくとも3か月の追加的な保護効果が確認されたと報告している。

TABLE 2. Relative vaccine effectiveness* of a single bivalent mRNA COVID-19 booster received after 2–4 monovalent vaccine doses against symptomatic SARS-CoV-2 infection, by age group and S-gene target status — Increasing Community Access to Testing program, United States, December 1, 2022–January 13, 2023

Age group, yrs/mRNA dosage pattern [†]	Total no of tests	SARS-CoV-2 negative test results	SARS-CoV-2-positive test results by S-gene target status			
			SGTF (likely BA.5-related)		SGTP (likely XBB/XBB.1.5-related)	
			No. (row %)	VE (95% CI)	No. (row %)	VE (95% CI)
18–49						
Received 2–3 monovalent doses only (Ref) [‡]	13,921	7,043 (51)	5,326 (38)	—	1,552 (11)	—
Overall (≥2 weeks since bivalent booster dose)	4,199	2,864 (68)	1,027 (24)	52 (48–56)	308 (7)	49 (41–55)
0–1 month since bivalent booster	1,056	716 (68)	262 (25)	51 (43–58)	78 (7)	50 (36–61)
2–3 months since bivalent booster	3,143	2,148 (68)	765 (24)	52 (48–56)	230 (7)	48 (39–55)
50–64						
Received 2–4 monovalent doses only (Ref)	4,603	2,036 (44)	1,983 (43)	—	584 (13)	—
Overall (≥2 weeks since bivalent booster dose)	2,038	1,182 (58)	656 (32)	43 (36–49)	200 (10)	40 (28–50)
0–1 month since bivalent booster	538	336 (62)	149 (28)	54 (43–63)	53 (10)	45 (25–60)
2–3 months since bivalent booster	1,500	846 (56)	507 (34)	39 (30–46)	147 (10)	38 (24–50)
≥65						
Received 2–4 monovalent doses only (Ref)	2,393	1,159 (48)	972 (41)	—	262 (11)	—
Overall (≥2 weeks since bivalent booster dose)	2,021	1,243 (62)	632 (31)	37 (28–44)	146 (7)	43 (29–55)
0–1 month since bivalent booster	381	260 (68)	94 (25)	55 (42–65)	27 (7)	50 (24–68)
2–3 months since bivalent booster	1,640	983 (60)	538 (33)	32 (21–40)	119 (7)	42 (26–54)

Abbreviations: Ref = referent group; SGTF = S-gene target failure; SGTP = S-gene target presence; VE = vaccine effectiveness.
^{*} VE = (1 – adjusted odds ratio) × 100. Odds ratios were calculated using multivariable logistic regression, adjusting for single year of age, gender, race, ethnicity, Social Vulnerability Index of the testing location (<0.5 versus ≥0.5), underlying conditions (presence versus absence), U.S. Department of Health and Human Services region, local incidence (cases per 100,000 by individual county and state in the 7 days before test date), and testing calendar date.
[†] For doses received in the same month or the month preceding SARS-CoV-2 testing, an additional question was asked to specify whether the dose was received ≥2 weeks before testing, and only doses received ≥2 weeks before testing were included.
[‡] Persons aged <50 years without moderate or severe immunocompromise were not eligible for a fourth monovalent (second booster) dose, so the Ref for this age stratum includes only those who received 2–3 monovalent doses.

疫学研究のデータに関するまとめ

【オミクロン株対応2価ワクチンに関する疫学研究に基づく知見】

- 米国ノースカロライナ州において、従来型ワクチン2～4回接種後の者と比較した、オミクロン株対応2価ワクチンを追加接種した者における追加的な有効性を評価した研究で、接種後20週間における入院予防又は死亡予防効果は38.4%であったとの報告がある。
- 米国において、従来型ワクチン2～4回接種後の者と比較した、オミクロン株対応2価ワクチンを追加接種した者における追加的な有効性を評価した研究で、オミクロンBA.5系統又はオミクロンXBB/XBB.1.5系統が検出された者においては、いずれの系統に対しても、同等の発症予防効果（例えば、18～49歳でBA.5系統検出の場合は52%、同年代でXBB/XBB.1.5亜系統検出の場合は49%の発症予防効果）を示したとの報告がある。

本日御議論いただきたい事項

- (1) 新型コロナウイルスの変異の状況等について
- (2) 新型コロナワクチンに関する知見について
 - ① 免疫原性等の免疫学的データ及び知見
 - ② 疫学研究のデータ
- (3) 諸外国動向について

新型コロナワクチンの今後の接種（2023年秋冬）に 使用されるワクチンにおける諸外国の見通し

2023年5月11日時点

現時点で2023年秋冬接種において推奨するワクチンを発表している国はない。
WHOは株構成に関する会議を開催しており、今後とりまとめがなされる予定。また、米国FDAは6/15に専門家会議を開催予定。

国・地域	基本方針の 発出機関	2023年秋接種の 推奨ワクチンの見通し	スケジュール	(参考) 2023年春接種で使用が推奨 されているワクチン
 米国	CDC	未発表	FDAのVRBPACにおいて 2023/6/15に議論予定	オミクロン株対応2価ワクチン (初回接種・追加接種共に) (2023/4/19)
 英国	UKHSA	未発表	未発表	5-11歳：従来型ワクチン 12-17歳：オミクロン株対応2価ワクチン 18歳以上：オミクロン株対応2価ワクチン又は 組換えタンパクワクチン (2022/9/4)
 カナダ	NACI	未発表	未発表	初回接種：従来型ワクチン 追加接種：オミクロン株対応2価ワクチン (2023/3/3)
 フランス	保健省	未発表	未発表	初回接種：従来型ワクチン 追加接種：オミクロン株対応2価ワクチン (2023/4/27)
 ドイツ	保健省	未発表	未発表	初回接種：従来型ワクチン 追加接種：オミクロン株対応2価ワクチン (2022/12/31)
 イスラエル	保健省	未発表	未発表	追加接種：オミクロン株対応2価ワクチン (2023/1/16)
 国際連合	WHO	未発表	2023/5/11-12にTAG-CO-VAC 開催。数日中にとりまとめ予定	オミクロン株対応2価ワクチンが、従来型に比 べて優れる可能性。(2023/3/30)
 EU	EMA	未発表		未発表