

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）
分担研究報告書

大阪府における新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性に関する
前向きコホート研究：免疫原性の評価（第二回中間報告）

研究協力者	松浦 知香	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究分担者	大藤さとし	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	加瀬 哲男	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	近藤 亨子	大阪市立大学医学部・附属病院事務局 大阪市立大学大学院医学研究科 研究支援プラットフォーム生物統計部門
共同研究者	松本 一寛	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	吹田安佐詠	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	迎 恵美子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	小西 絢子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	笠松 彩音	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	掛屋 弘	大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学
研究協力者	城戸 康年	大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者	中釜 悠	大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者	仁田原裕子	大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者	金子 幸弘	大阪市立大学大学院医学研究科細菌学
研究協力者	金子 明	大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
共同研究者	山口 悦子	大阪市立大学大学院医学研究科医療の質・安全管理学
共同研究者	小宮枝里子	大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター

研究要旨

本研究の目的は、健康成人における BNT162b2 mRNA ワクチン接種後の免疫原性を 2 種類の測定試薬を用いて評価することである。本研究は 2021 年 3 月から大阪市立大学医学部附属病院で実施中の前向きコホート研究であり、年齢が 20～64 歳で、SARS-CoV-2 感染歴がなく、BNT162b2 ワクチンを 2 回接種した 385 名（主に医療従事者；男性 126 名、女性 259 名；年齢の中央値 43 歳）を対象とした。1 回目接種前（S1）、2 回目接種前（S2）、2 回目接種後 4 週間（S3）、2 回目接種後 6 カ月（S4）の 4 回の採血を行い、抗 SARS-CoV-2 receptor binding domain (RBD) スパイク抗体を Architect SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott Laboratory) および Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S (Roche Diagnosis) により測定した。Architect で測定した幾何平均抗体価 (GMT) [AU/mL] は、12 (S2)、693 (S1)、6997 (S2)、1030 (S3) であった。一方、Elecsys で測定した GMT [U/mL] は 0.4 (S0)、24 (S1)、899 (S2)、653 (S3) であった。S3/S2 の GMT 比は、Architect では 0.15、Elecsys では 0.73 であった。各時点における抗体保有率（Architect では ≥ 1280 [AU/mL]、Elecsys では > 210 [U/mL]）は、Architect では 0%、25%、99%、38% であり、Elecsys では 0%、4%、98%、95% であった。年齢層別の GMT は、ワクチン接種後のすべての時点において、測定試薬にかかわらず、高年齢層で有意に低かった ($P < 0.01$)。性別による有意差はなく、BMI による比較では一貫した所見は得られなかった。抗 RBD 抗体価は、2 つの測定試薬で異なる動態を示した。本研究は、単一の免疫測定法の結果は注意深く解釈する必要があることを示唆した。

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の予防のため、革新的な技術を用いて開発された messenger RNA ワクチン [1, 2] は、認可前の第3相臨床試験 (無作為化比較試験) において高い有効性が報告された [3, 4]。市販後の有効性評価についても、本来であれば、ワクチン接種者と非接種者の比較により行うことが望ましいが、日本では COVID-19 の発症率が低いため、多数の対象者を必要とすることから、実行可能性の点で困難である。

一方、抗 SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン (RBD) スパイク蛋白 IgG (抗 RBD) 価は、ウイルス中和抗体価 [5, 6] や臨床の有効性 [7, 8] と相関を示し、COVID-19 ワクチンの免疫原性を血清学的に推定する簡易な指標として有用である。抗 RBD 抗体価の測定方法は数多く存在し [9]、異なる測定法間の相互比較も可能であるが [10]、完全な互換性はないと考えられている [11]。また、同一集団において、異なる測定試薬を用いて抗体価を評価した公表済みの研究は限られている。

ワクチン接種後の抗体価は、時間の経過とともに徐々に低下する傾向にある [12, 13]。また、ワクチン接種後の抗体応答を減弱させる要因として、高齢 [14-16]、男性 [14-16]、COVID-19 感染歴 [15, 17]、免疫抑制剤・抗がん剤投与 [14, 16, 18, 19]、透析治療 [20]、がん [21]、糖尿病 [14]、高血圧 [14]、心臓病 [14]、自己免疫疾患 [14] などの基礎疾患、飲酒歴 [16] などである。しかし、特にアジア人においては、十分なエビデンスが蓄積されていない。

日本では、2021年2月14日にファイザー社製の BNT162b2 ワクチン、2021年5月21日にモデルナ社製の mRNA-1273 ワクチンとアストラゼネカ社製の ChAdOx1nCoV-19 ワクチンが承認された。本研究は、医療従事者を主な対象とした市販後観察研究であり、日本で初めて承認された BNT162b2 ワクチン接種後の抗 RBD 抗体価を、2種類の免疫測定法 (試薬) を用いて2回目接種後6カ月まで詳細に評価した。また、観察期間中の抗体応答に及ぼす年齢、性別、BMI の影響も検討した。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

前向きコホート研究 (市販後ワクチンの観察研究)

2. 実施期間

実施計画の公表日～2023年3月31日

3. 対象者の選択基準

以下1)、2)、3)すべてを満たす者から参加を募集する。

- 1) 以下 (a) ～ (d) のいずれかに該当する者
 - (a) 大阪市立大学医学部附属病院の医療従事者
 - (b) 大阪市健康局*の職員
 - (c) 大阪市立大学医学部・医学研究科の教職員・学生
 - (d) 大阪市立大学医学部附属病院「おおさか臨床試験ボランティアの会」会員#
- 2) 年齢20～64歳
- 3) 研究参加について本人の自由意思による文書同意を得た者
 - * 大阪市保健所を含む
 - # (a) (b) (c) で目標登録数が達成できない見込みとなった場合に参加を募集する

4. 対象者の除外基準

以下1)～4)のいずれかに該当する者は除外する。

- 1) ワクチン接種の禁忌に該当する者
- 2) 過去に新型コロナウイルスワクチンを接種したことがある者 (治験あるいは臨床試験・臨床研究への参加を含む)
- 3) 過去に新型コロナウイルス感染症と診断されたことがある者
- 4) その他、研究責任医師又は研究分担医師が研究対象者として不適格と判断した者

5. 情報収集

登録時に、性別、年齢、身長、体重、基礎疾患または病歴、喫煙習慣、飲酒習慣などの基本的な特性に関する情報を、REDCap システムを用いて参加者本人から入手した。採血は、1回目接種前1週間以内 (S0)、2回目接種前1週間以内 (S1)、2回目接種後4～5週後 (S2)、2回目接種後6カ月 (24～28週) 後 (S3) の4時点で行った。

6. 抗体価の測定

Anti-RBD と SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドタンパク質を標的とする IgG の力価 (anti-N) は、採取した血液検体から Architect SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott Laboratories, Illinois,

USA) [22] と Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) [23] の 2 種類の測定試薬を用いて測定した。

(i) Architect (Abbott 社)

添付文書によると、抗 RBD 抗体検査の陽性のカットオフ値は ≥ 50 [AU/mL] で、定量範囲は 6.8～40,000 [AU/mL] であった。また、回復者血漿における「高力価」の FDA (Food and Drug Administration) 基準に基づき、防御レベルの抗体価を抗 RBD IgG 力価 ≥ 1280 [AU/mL] と定義した [24]。抗 N 抗体陽性のカットオフ値は、添付文書によると ≥ 1.4 [AU/mL] であった。

(ii) Elecsys (Roche 社)

添付文書によると、抗 RBD 抗体陽性のカットオフ値は ≥ 0.8 [U/mL] で、定量範囲は 0.4～2,500 [U/mL] であった。Architect と同様に、FDA の基準に基づき、防御レベルの抗体価を抗 RBD IgG 力価 >210 [U/mL] と定義した [24]。抗 N 抗体陽性のカットオフ値は、添付文書によると ≥ 1.0 [U/mL] であった。

7. 統計解析

幾何平均抗体価 (GMT)、GMT 比、抗体陽性率 (Architect は ≥ 50 [AU/mL]、Elecsys は ≥ 0.8 [U/mL])、抗体保有率 (Architect は ≥ 1280 [AU/mL]、Elecsys は >210 [U/mL]) の算出を行った。層別解析では、年齢は 10 歳ごとに 5 区分 (20-29/30-39/40-49/50-59/60-64)、BMI (kg/m²) は体重/(身長)²として算出し、低体重・肥満の日本基準に基づき 3 区分 (<18.5/18.5-24.9/ ≥ 25) に分けて算出した。

年齢、性別、BMI で層別した GMT と GMT 比は Jonckheere-Terpstra 傾向検定で、抗体陽性率と抗体保有率は Mantel-Haenszel の χ^2 検定または Fisher の正確検定で比較検討した。さらに、各時点での抗 RBD 抗体価を目的変数とし、年齢 (1 年上昇ごと)、性別 (男性に対して女性)、BMI [kg/m²] (1 上昇ごと) を説明変数として、重回帰分析を実施した。

解析には SAS バージョン 9.4 と R (v 4.1.0) を使用した。P<0.05 を統計学的に有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、2021 年 3 月 1 日に大阪市立大学

医学部附属病院臨床研究審査委員会 (認定番号: CRB5200004) の承認ならびに大阪市立大学医学部附属病院長の実施許可を得た。また、2021 年 3 月 3 日に臨床研究実施計画・研究概要公開システム (jRCT) で研究の実施計画が公表された (臨床研究実施計画番号: jRCT1051200143)。

B. 研究結果 (2021 年 11 月までの中間報告)

1. 解析対象者

2021 年 11 月 14 日時点で、508 名中 388 名が 2 回のワクチン接種と 4 回の抗体価測定を終了した。期間中の抗 N 抗体が両測定法で陽性の 3 名は、SARS-CoV-2 に自然感染したものと判断し、解析から除外した。したがって、385 人が解析対象となった。全員がファイザー社製の BNT162b2 ワクチンの接種を受けており、1 回目と 2 回目の接種間隔の中央値は 21 日 (範囲 19～28 日) であった。

対象者の特徴を表 1 に示す。約 3 分の 2 は医療従事者 (72%)、女性 (67%) であった。年齢層は 40-49 歳が最も多かった (34%)。参加者の 72% は BMI が正常範囲 (18.5-24.9) であった。

2. 全対象者における抗 RBD 抗体価の経時的変化 (図 1、a-d)

Architect で測定した抗体価は、初回接種後 (S1) 急速に上昇し、S2 でさらに上昇したが、S3 では大きく低下した (図 1-a)。S0 から S1 までの GMT 比は 599 倍、S1 から S2 までの GMT 比は 10 倍であったが、S2 から S3 にかけては 0.15 倍まで減衰した (図 1-b)。一方、Elecsys で測定した抗体価は、緩やかな上昇を示したが (S1)、ほとんどの対象者では S2 で高力価まで上昇し、S3 では比較的高力価を維持した (図 1-c)。S0 から S1 までの GMT 比は 59 倍、S1 から S2 までの GMT 比は 38 倍、S2 から S3 までは 0.73 倍であった (図 1-d)。

S2 での Architect による抗体価は 3 名で 40,000 [AU/mL] 以上であった。一方、Elecsys で測定した抗体価は、S2 では 43 名、S3 で 7 名において 2500 [AU/mL] 以上であった。

また、Elecsys で測定した抗体価は、対象者の 30% (116 名) において、S2 よりも S3 の方が高かった。この 116 名では、Architect で測定した抗体価は S2 から S3 にかけて緩やかに低下していた (図 2)。

3. 年齢、性別、BMI 区分別の抗 RBD 抗体価の変化 (図3)。

測定法にかかわらず、S1、S2、S3 時点の抗 RBD 抗体価は、若年層に比べて高齢層で低かった。一方、性別や BMI 区分の違いによる抗 RBD 抗体価に明確な差は見られなかった。

4. 年齢区分、性別、BMI 区分別に比較した抗 RBD 抗体の GMT と GMT 比 (表2) および GMT の経時変化 (図4)

(i) Architect (Abbott 社)

S1、S2、S3 の GMT および S3/S2 の GMT 比は、高齢層で有意に減少した ($P<0.01$, $P<0.01$, $P=0.03$)。S3 の GMT は、 $BMI \geq 25$ のカテゴリーで有意に低下した ($P=0.01$)。

(ii) Elecsys (Roche 社)

S1、S2、S3 の GMT および S1/S0、S2/S0、S3/S2 の GMT 比は、高齢層で有意に低かった (いずれも $P<0.01$)。S2/S1 の GMT 比は $BMI \geq 25$ のカテゴリーで有意に低かった ($P=0.03$)。

5. 年齢、性別、BMI カテゴリー別の抗体陽性率および抗体保有率 (表3)

(i) Architect (Abbott 社)

全体として、抗体陽性率 (≥ 50 [AU/mL]) は S0 で 1%、S1 で 99%、S2 で 100%、S3 で 100%、抗体保有率 (≥ 1280 [AU/mL]) は S0 で 0%、S1 で 25%、S2 で 99%、S3 で 38%であった。年齢層別に比較すると、S1 および S3 の抗体保有率は、高齢層で有意に低かった (それぞれ $P=0.02$ および $P<0.01$)。BMI カテゴリー間で比較すると、S3 では $BMI \geq 25$ のカテゴリーで抗体保有率が有意に低かった ($P<0.01$)。

(ii) Elecsys (Roche 社)

抗体陽性率 (≥ 0.8 [U/mL]) は、S0 では 1%未満、S1 では 97%、S2 では 100%、S3 では 100%、抗体保有率 (>210 [U/mL]) は S0 では 0%、S1 では 4%、S2 では 98%、S3 では 95%であった。年齢層別に比較すると、S3 の抗体保有率は、高齢層で有意に低かった ($P<0.01$)。抗体陽性率および抗体保有率は、Architect での測定と同様、性別による有意差は認められなかった。BMI カテゴリー間の比

較では、S1 において $BMI < 18.5$ で抗体陽性率が有意に低かった ($P=0.046$)。

6. 重回帰分析による抗 RBD 抗体価の予測因子

年齢、性別、BMI を説明変数として含めた多変量解析を行った (表4)。年齢が高いほど、S1、S2、S3 の抗体価が有意に低かった。性別はどちらの測定法でも抗体価と有意に関連しなかった。BMI が高いことは、Architect による S0 および S1 の抗 RBD 抗体価が高いことと有意に関連していた。

C. 考察

BNT162b2 ワクチン 2 回接種後の免疫原性を 2 つの異なる免疫測定法で評価した結果、2 回目接種 4 週後の抗体価は、FDA 基準に基づき定義した防御レベルの価を十分達成した。一方、2 回目接種から 6 カ月後の抗体価は Architect で大きく低下し、Elecsys ではあまり低下しなかった。いずれの測定系でも、ワクチン接種後のすべての時点において、若年層と比較して高齢層で抗 RBD 抗体価が有意に低く、性別による有意差はなかった。BMI に関しては、両測定法で結果は一貫していなかった。

抗体価の上昇やその持続については、年齢区分の違いにより有意差が認められた。同様の結果は他の論文でも報告されている [14-16]。加齢に伴い、免疫老化が進行し、ワクチンに対する免疫応答が低下することが指摘されている [25]。しかし、今回定義した基準では、60-64 歳の対象者であっても、Elecsys による 2 回目接種 6 カ月後の抗体保有率 (>210 [U/mL]) は 86% に達していた。そのため、追加接種のタイミングを 1 種類の免疫測定法の結果のみで判断することは適切でないと考えられた。

抗 RBD 抗体価に性別による有意差は認められなかったが、男性では女性より低い抗体価が報告されている文献もある [14-16]。結果が一致しなかった原因として、人種や測定ポイントの違いなどが影響している可能性がある。

BMI については、低体重と肥満の両方が、いくつかの時点で抗体価の低下と関連していた。BMI を連続変数とした場合、抗体応答の差を予測できないとする論文も過去に報告されている [13, 26]。本研究では、BMI をカテゴリー変数として解析したため、BMI がワクチン接種後の免疫反応に及ぼす影響が二峰性である可能性が示された。

2 種類の試薬で測定された抗 RBD 抗体価は、有

意に異なる動態を示した。最も合理的な理由は、試薬の抗体検出方法の違いと考えられる [9]。Architect では化学発光微粒子免疫測定法 (CMIA) [22] を用いており、二次抗体を用いてヒト IgG 抗体と抗原抗体反応を起こし、抗体価を測定する。一方、Elecsys では二次抗体を用いない二重抗原サンドイッチアッセイ法 (DAGS) [23] を用いている。B 型肝炎ウイルスのコア抗体に対する DAGS は、CMIA よりも感度、特異性ともに優れていることが報告されている [27]。第二に、抗体の avidity (抗原に対する親和性) が経時的に変化することが考えられる。一般に、IgG の抗原に対する avidity は、ワクチン接種後初期は低いことが多い。接種後の時間が経過することや、ワクチンの追加接種により、誘発された抗体の成熟度が高まり、標的抗原に対する抗体の活性が上昇する。Elecsys は、設計上、より高い avidity を有する抗体を検出するように調製されている [28]。SARS-CoV-2 の感染既往がない者では、1 回の mRNA ワクチン接種で誘導される抗体の成熟度は不完全であり、高親和性抗体は 2 回の接種で初めて惹起される [29]。ウイルス性疾患の再感染リスクと血清 IgG の低親和性との関連性が報告されていることから、高親和性抗体と低親和性抗体を区別することは、臨床上重要な意味を持つ可能性がある [30]。ワクチン接種者における抗体価の成熟の動態については、評価が待たれるところである。

本研究の強みは、コンプライアンスが高い医療従事者を対象とすることで、事前に規定された時間間隔に沿って免疫原性データを得ることができたことである。また、検出機構の異なる 2 つの免疫測定プラットフォームに固有の抗体価の動態を明らかにできたことも強みである。

限界点としては、60 歳以上の参加者数が少ないことが挙げられる。さらに、抗 RBD 抗体価に加えて、中和抗体価や細胞性免疫など、他の免疫マーカーについても評価することが望ましかったと思われる。

D. 結論

医療従事者をはじめとする 20～64 歳の健康成人において、BNT162b2 ワクチン 2 回接種により、良好な抗 RBD 抗体応答が得られた。しかし、2 回目の接種から 6 カ月後の抗 RBD 抗体価は、試薬の種類により異なる動態を示した。本研究の結果は、単一の試薬から得られた測定結果は注意深く解釈す

る必要があることを示唆している。COVID-19 流行により、新規のウイルスやワクチンプラットフォームに直面していることを考えると、機能抗体やワクチン有効率との整合性を含め、各試薬の特性をより深く理解することが必要であると思われる。

また、高齢者ではワクチン接種後の抗体応答やその後の持続が若年者に比べて減弱していることが示された。性別や BMI については抗体価との明確な関連は認められなかった。今後は、基礎疾患や生活習慣など他の要因がワクチン接種後の免疫原性に及ぼす影響も評価する必要がある。

(謝辞)

本研究の実施にあたり、プロトコルレビュー、データセンター並びにデータマネジメント、モニタリング業務、臨床研究コーディネーター業務をお引き受けくださいました吉田寿子先生、小野寺理恵先生、太田恵子先生、藤井比佐子先生、山田友紀先生、八木涼子先生 (いずれも大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センター)、新谷歩教授 (大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学、大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センター)、登録作業をお手伝いくださいました箱田明俊先生 (大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センター)、ならびに、抗体価測定のための採血業務をお引き受けくださいました久保田浩主幹 (大阪市立大学医学部附属病院中央臨床検査部) に深く御礼申し上げます。

(文献)

- [1] U. Sahin, K. Karikó, Ö. Türeci, mRNA-based therapeutics--developing a new class of drugs, *Nat Rev Drug Discov* 13(10) (2014) 759-80.
- [2] M.A. Liu, A Comparison of Plasmid DNA and mRNA as Vaccine Technologies, *Vaccines (Basel)* 7(2) (2019).
- [3] F.P. Polack, S.J. Thomas, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine, *N Engl J Med* 383(27) (2020) 2603-2615.
- [4] L.R. Baden, H.M. El Sahly, B. Essink, K. Kotloff, S. Frey, R. Novak, *et al.*, Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine, *N Engl J Med* 384(5) (2021) 403-

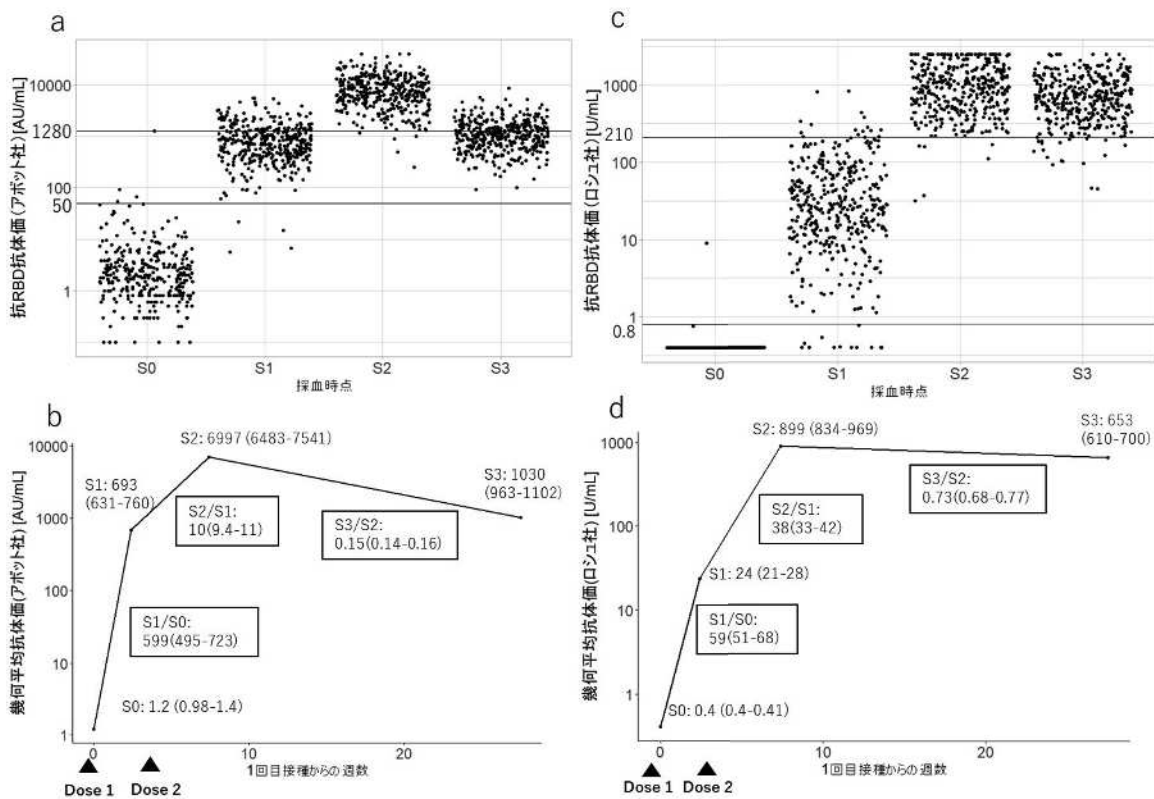
- 416.
- [5] A. Wajnberg, F. Amanat, A. Firpo, D.R. Altman, M.J. Bailey, M. Mansour, *et al.*, Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months, *Science* 370(6521) (2020) 1227-1230.
- [6] D. Peterhoff, V. Glück, M. Vogel, P. Schuster, A. Schütz, P. Neubert, *et al.* A highly specific and sensitive serological assay detects SARS-CoV-2 antibody levels in COVID-19 patients that correlate with neutralization, *Infection* 49 (1) (2021) 75-82. [7] P.B. Gilbert, D.C. Montefiori, A.B. McDermott, Y. Fong, D. Benkeser, W. Deng, *et al.*, Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial, *Science* 375(6576) (2022) 43-50.
- [8] S. Feng, D.J. Phillips, T. White, H. Sayal, P.K. Aley, S. Bibi, *et al.* Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection, *Nat Med* 27(11) (2021) 2032-2040.
- [9] S.H. Safiabadi Tali, J.J. LeBlanc, Z. Sadiq, O.D. Oyewunmi, C. Camargo, B. Nikpour, *et al.* Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection, *Clin Microbiol Rev* 34(3) (2021).
- [10] First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin; and First WHO International Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: report of the seventy-second and seventy-third meetings. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO Technical Report Series, No. 1030, section 9.1.2, pp. 66-68; 31 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240024373>)
- [11] J. Perez-Saez, M.E. Zaballa, S. Yerly, D.O. Andrey, B. Meyer, I. Eckerle, *et al.* Persistence of anti-SARS-CoV-2 antibodies: immunoassay heterogeneity and implications for serosurveillance, *Clin Microbiol Infect* 27(11) (2021) 1695.e7-1695.e12.
- [12] E.G. Levin, Y. Lustig, C. Cohen, R. Fluss, V. Indenbaum, S. Amit, *et al.* Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months, *N Engl J Med* 385 (24) (2021) e84.
- [13] F. Campo, A. Venuti, F. Pimpinelli, E. Abril, G. Blandino, G. Conti, *et al.* Antibody Persistence 6 Months Post-Vaccination with BNT162b2 among Health Care Workers, *Vaccines (Basel)* 9(10) (2021)
- [14] Y. Lustig, E. Sapir, G. Regev-Yochay, C. Cohen, R. Fluss, L. Olmer, *et al.* BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers, *Lancet Respir Med* 9(9) (2021) 999-1009.
- [15] M. Psychogiou, A. Karabinis, G. Poulakou, A. Antoniadou, A. Kotanidou, D. Degiannis, *et al.* Comparative Immunogenicity of BNT162b2 mRNA Vaccine with Natural SARS-CoV-2 Infection, *Vaccines (Basel)* 9(9) (2021).
- [16] T. Kageyama, K. Ikeda, S. Tanaka, T. Taniguchi, H. Igari, Y. Onouchi, *et al.* Antibody responses to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and their predictors among healthcare workers in a tertiary referral hospital in Japan, *Clin Microbiol Infect* 27(12) (2021) 1861.e1-1861.e5.
- [17] J.E. Ebinger, J. Fert-Bober, I. Printsev, M. Wu, N. Sun, J.C. Prostko, *et al.* Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2, *Nat Med* 27(6) (2021) 981-984.
- [18] S. Marinaki, S. Adamopoulos, D. Degiannis, S. Roussos, I.D. Pavlopoulou, A. Hatzakis, *et al.* Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients, *Am J Transplant* 21(8) (2021) 2913-2915.
- [19] T. Goshen-Lago, I. Waldhorn, R. Holland, M. Szwarcwort-Cohen, A. Reiner-Benaim, Y. Shachor-Meyouhas, *et al.* Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer, *JAMA Oncol* 7(10) (2021) 1507-

- 1513.
- [20] K. Yau, K.T. Abe, D. Naimark, M.J. Oliver, J. Perl, J.A. Leis, *et al.* Evaluation of the SARS-CoV-2 Antibody Response to the BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Hemodialysis, *JAMA Netw Open* 4 (9) (2021) e2123622.
- [21] L. Monin, A.G. Laing, M. Muñoz-Ruiz, D.R. McKenzie, I. Del Molino Del Barrio, T. Alaguthurai, *et al.* Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study, *Lancet Oncol* 22(6) (2021) 765-778.
- [22] SARS-CoV-2 Immunoassay. [(accessed on 8 December 2021)]. Available online: <https://www.corelaboratory.abbott/int/en/offerings/segments/infectious-disease/sars-cov-2>
- [23] Roche Diagnostics web site [(accessed on 8 December 2021)]. Available online: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/electsys-anti-sars-cov-2-s.html>
- [24] FDA Emergency Use Authorization (EUA) for the emergency use of COVID-19 convalescent plasma for the treatment, reissued with revisions on 28 December 2021 [(accessed on 27 January 2022)]. <https://www.fda.gov/media/141477/download>
- [25] G. A. Poland, I. G. Ovsyannikova, R. B. Kennedy, Personalized vaccinology: A review, *Vaccine* 36(36) (2018) 5350-5357.
- [26] R. Pellini, A. Venuti, F. Pimpinelli, E. Abril, G. Blandino, F. Campo, *et al.* Initial observations on age, gender, BMI and hypertension in antibody responses to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine, *EClinicalMedicine* 36 (2021) 100928.
- [27] A. Li, Q. Yuan, Z. Huang, J. Fan, R. Guo, B. Lou, *et al.*, Novel double-antigen sandwich immunoassay for human hepatitis B core antibody, *Clinical Vaccine Immunol* 17(3) (2010) 464-469
- [28] Y. Nakagama, Y. Nitahara, N. Kaku, E. Tshibangu-Kabamba, Y. Kido, A Dual-Antigen SARS-CoV-2 Serological Assay Reflects Antibody Avidity, *J Clin Microbiol* (2021) JCM0226221.
- [29] F. Struck, P. Schreiner, E. Staschik, K. Wochinz-Richter, S. Schulz, E. Soutschek, *et al.*, Vaccination versus infection with SARS-CoV-2: Establishment of a high avidity IgG response versus incomplete avidity maturation, *J Med Virol* 93(12) (2021) 6765-6777.
- [30] G. Bauer, The potential significance of high avidity immunoglobulin G (IgG) for protective immunity towards SARS-CoV-2, *Int J Infect Dis* 106 (2021) 61-64.
- E. 健康危険情報**
なし
- F. 研究発表 (発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)**
1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
松浦知香, 福島若葉, 加瀬哲男, 大藤さとし, 近藤亨子, 松本一寛, 吹田安佐詠, 迎恵美子, 小西絢子, 笠松彩音, 城戸康年, 中釜悠, 掛屋弘, 廣田良夫. 医療従事者等を含む健康成人における新型コロナウイルスワクチンの免疫原性. 第25回日本ワクチン学会学術集会 (2021年12月4日, 軽井沢)
- G. 知的財産権の出願・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

表 1. 対象者の特性(N=385)

	n (%)		n (%)
職業		既往歴または基礎疾患	
医療従事者	279 (72)	高血圧	41 (11)
その他	106 (28)	糖尿病	7 (2)
民族性		脂質異常症	35 (9)
日本人	376 (98)	悪性新生物	5 (1)
日本人以外のアジア人	9 (2)	脳出血	1(<1)
性別		脳梗塞	2 (1)
男性	126 (33)	気管支喘息	22 (6)
女性	259 (67)	潰瘍性大腸炎	2 (1)
年齢区分		慢性腎疾患	2 (1)
中央値 (範囲)	43 (20-63)	甲状腺機能亢進症	6 (2)
20-29 歳	63 (16)	甲状腺機能低下症	4 (1)
30-39 歳	88 (23)	関節リウマチ	3 (1)
40-49 歳	132 (34)	シェーグレン症候群	1 (<1)
50-59 歳	88 (23)	副腎機能不全	1 (<1)
60-64 歳	14 (4)	ステロイドおよび免疫抑制剤の内服歴	
BMI (kg/m ²)		あり	9 (2)
中央値 (範囲)	21.7 (15.8-35.2)	喫煙習慣	
<18.5	40 (10)	なし	313 (81)
18.5-25	279 (72)	過去の喫煙歴あり	57 (15)
≥25	66 (17)	現在喫煙あり	15 (4)

図1. アボット社およびロシュ社の試薬を用いて評価した抗 RBD 抗体レベルの経時的変化 (図1、a-d)

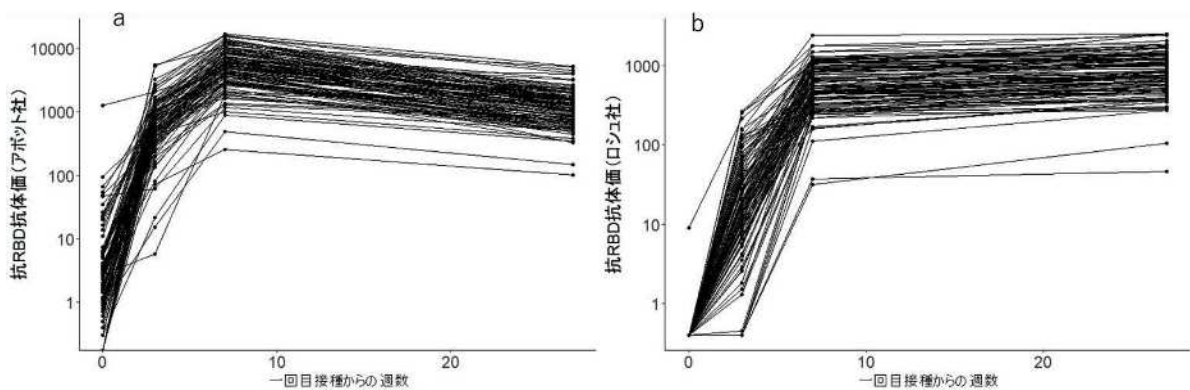


BMI : Body mass index (kg/m²)、95%CI : 95%信頼区間、
 S0 : 1回目接種前1週間以内、S1 : 2回目接種前1週間以内、S2 : 2回目接種後4~5週間、S3 : 2回目接種後6カ月以内

a、c: 各時点における被験者の抗体価の散布図(a: アボット社、c: ロシュ社)

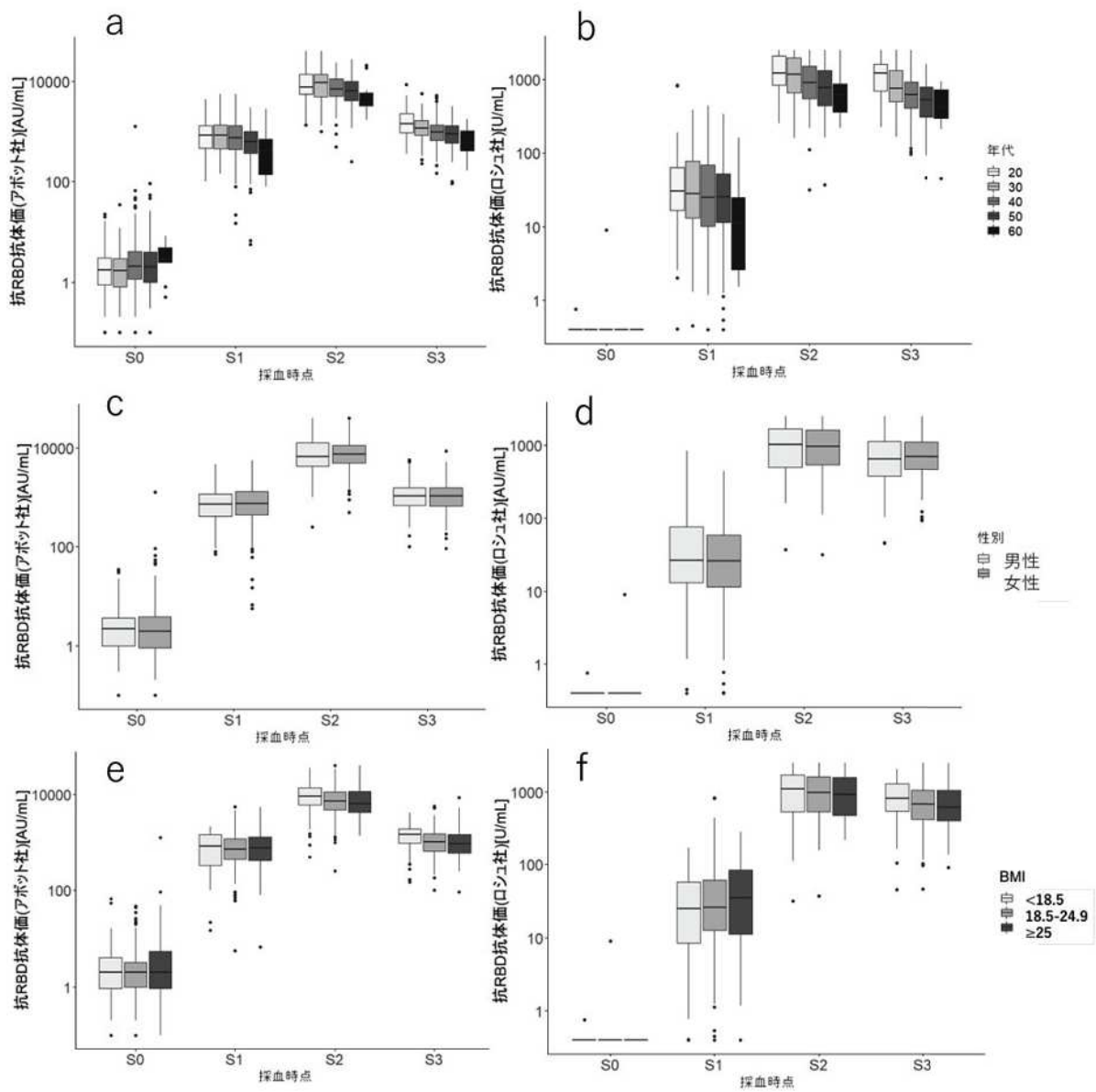
b、d: 抗体価の GMT (95%CI) および GMT 比 (95%CI) (b: アボット社、d: ロシュ社)。

図2. ロシュ社の試薬で測定した抗体価が、S2 から S3 へ上昇した対象者 (116 人) の抗 RBD 抗体価の推移



a:アボット社, b: ロシュ社

図3. 年齢、性別、BMI 区分別の抗 RBD 抗体価の変化



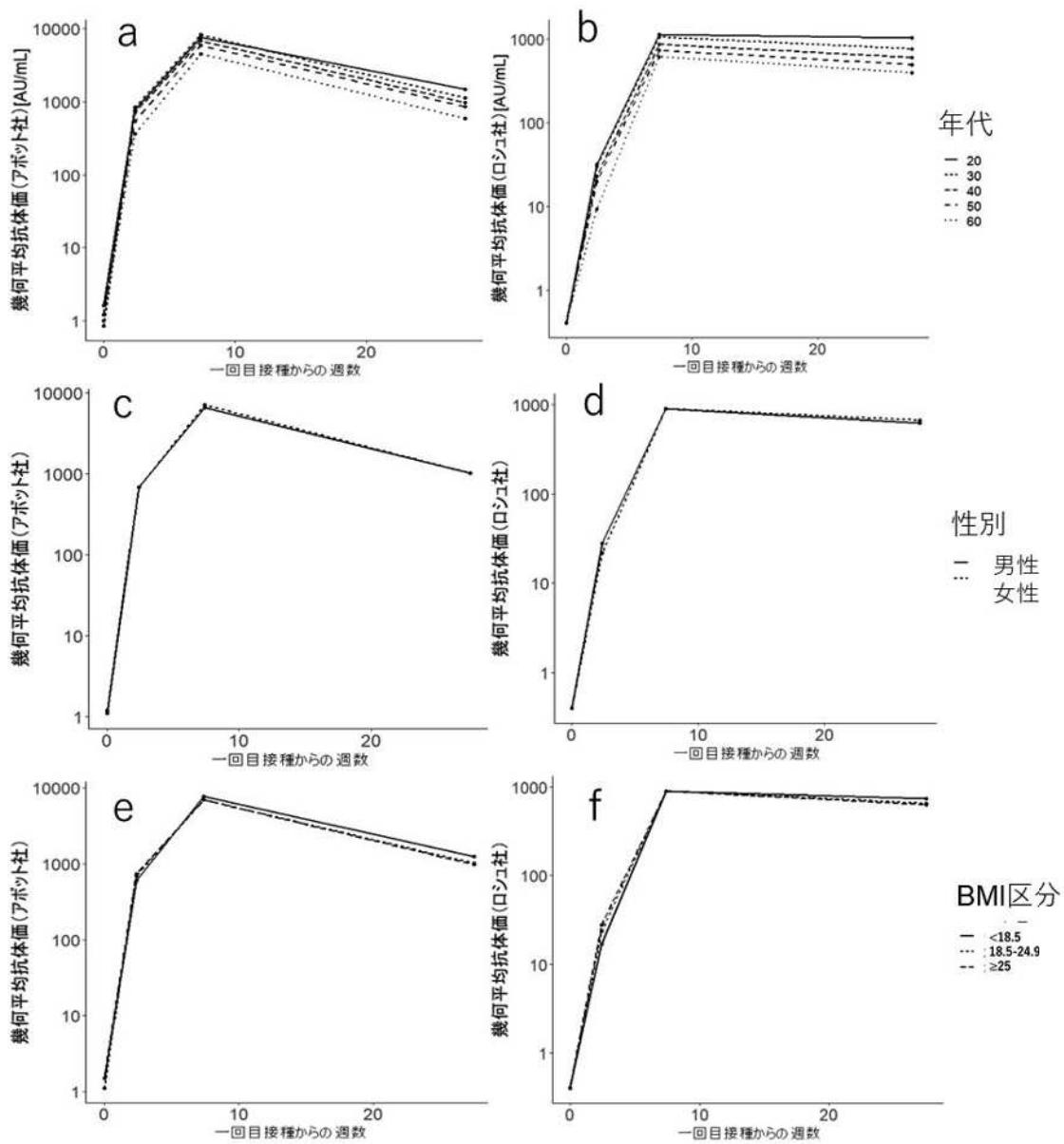
a, b : 年齢区分による比較 (a : アボット社、b : ロシュ社)
 c, d : 性別で比較 (c : アボット社、d : ロシュ社)
 e, f : BMI 区分による比較 (e : アボット社、f : ロシュ社)

表 2. 年齢区分、性別、BMI 区分別に比較した抗 RBD 抗体の幾何平均抗体価 (GMT) および GMT 比

	N	GMT (95%CI)				GMT 比			
		S0	S1	S2	S3	S1/S0	S2/S1	S2/S0	S3/S2
Architect (Abbott)									
全体	385	1.2(0.98-1.4)	693(631-760)	6997(6493-7541)	1030(963-1102)	598	10	6045	0.15
年齢									
20-29	63	1.6(1.2-2.2)	782(650-941)	7747(6413-9359)	1481(1266-1734)	491	9.9	4867	0.19
30-39	88	0.84(0.60-1.2)	853(727-1001)	8391(7118-9890)	1128(988-1287)	1019	9.8	10026	0.13
40-49	132	1.2(0.87-1.6)	711(603-839)	6920(6181-7748)	979(875-1095)	598	9.7	5821	0.14
50-59	88	1.2(0.87-1.8)	549(439-685)	5908(4993-6991)	854(742-982)	441	11	4746	0.14
60-64	14	1.0(0.39-2.8)	364(203-653)	4544(2972-6948)	596(393-906)	349	12	4353	0.13
		P=0.99	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.21	P=0.45	P=0.20	P=0.03
性別									
男性	126	1.1(0.79-1.4)	691(596-800)	6569(5668-7612)	1030(910-1167)	652	9.5	6200	0.16
女性	259	1.2(0.99-1.5)	694(616-781)	7216(6624-7860)	1030(950-1116)	574	10	5971	0.14
		P=0.68	P=0.48	P=0.34	P=0.97	P=0.95	P=0.22	P=0.91	P=0.25
BMI (kg/m²)									
<18.5	40	1.5(0.84-2.5)	602(414-875)	7710(5746-10346)	1236(967-1580)	414	13	5309	0.16
18.5-24.9	279	1.1(0.88-1.3)	697(630-771)	6906(6341-7520)	1017(945-1095)	658	9.9	6522	0.15
≥25	66	1.5(0.92-2.3)	735(569-950)	6976(5818-8364)	971(797-1182)	500	9.5	4746	0.14
		P=0.95	P=0.70	P=0.20	P=0.01	P=0.70	P=0.053	P=0.67	P=0.27
Elecsys (Roche)									
全体	385	0.40(0.40-0.41)	24(21-28)	899(834-969)	653(610-700)	59	38	2226	0.73
年齢									
20-29	63	0.40(0.40-0.41)	32(23-43)	1141(975-1336)	1034(902-1186)	78	36	2824	0.91
30-39	88	0.40(0.40-0.40)	30(23-39)	1050(903-1221)	762(672-863)	75	35	2625	0.73
40-49	132	0.41(0.39-0.43)	23(17-29)	858(755-976)	599(534-672)	55	38	2096	0.70
50-59	88	0.40(0.40-0.40)	20(14-28)	738(624-873)	497(430-575)	50	37	1846	0.67
60-64	14	0.40(0.40-0.40)	9.2(4.1-21)	616(396-959)	399(251-635)	23	67	1540	0.65
		P=0.37	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.70	P<0.01	P<0.01
性別									
男性	126	0.40(0.40-0.41)	28(22-36)	904(788-1038)	616(537-706)	69	33	2249	0.68
女性	259	0.40(0.40-0.41)	22(19-27)	897(820-981)	672(621-728)	55	40	2214	0.75
		P=0.60	P=0.28	P=0.76	P=0.41	P=0.25	P=0.12	P=0.74	P=0.25
BMI (kg/m²)									
<18.5	40	0.41(0.39-0.42)	17(10-28)	898(669-1205)	733(565-950)	41	54	2209	0.82
18.5-24.9	279	0.40(0.40-0.41)	24(21-29)	900(825-981)	648(599-701)	60	37	2224	0.72
≥25	66	0.40(0.40-0.40)	28(19-40)	897(755-1064)	629(527-751)	70	32	2241	0.70
		P=0.13	P=0.16	P=0.58	P=0.13	P=0.14	P=0.03	P=0.65	P=0.28

表 2 の P 値は Jonckheere-Terpstra 傾向検定により算出した。

図4. 年齢、性別、BMI 区分で層別した抗 RBD 抗体幾何平均抗体価 (GMT) の経時的変化



a, b: 年代別の GMT(a: アボット社, b: ロシュ社)、c, d: 性別の GMT(c: アボット社, d: ロシュ社)、e, f: BMI 別の GMT(e: アボット社, f: ロシュ社)

表 3. 年齢、性別、BMI カテゴリ一別に比較した抗体陽性率および抗体保有率

特性	N	Architect (アボット社)						Elecsys (ロシュ社)									
		抗体陽性: ≥ 50 [AU/mL]			抗体保有: ≥ 1280 [AU/mL]			抗体陽性: ≥ 0.8 [U/mL]			抗体保有: > 210 [U/mL]						
		S0	S1	S2	S3	S0	S1	S2	S3	S0	S1	S2	S3				
全体	385	4 (1)	381 (99)	385 (100)	385 (100)	0 (0)	96 (25)	*380 (99)	148 (38)	1 (<1)	373 (97)	385 (100)	385 (100)	0 (0)	15 (4)	**379 (98)	***366 (95)
年齢																	
20-29	63	0 (0)	63 (100)				17 (27)	63 (100)	39 (62)	0 (0)	62 (98)			2 (3)	63 (100)	63 (100)	
30-39	88	0 (0)	88 (100)				29 (33)	87 (99)	40 (45)	0 (0)	87 (99)			6 (7)	86 (98)	87 (99)	
40-49	132	2 (2)	130 (98)				34 (26)	130 (98)	40 (30)	1 (<1)	128 (97)			5 (4)	130 (98)	125 (95)	
50-59	88	2 (2)	86 (98)				15 (17)	86 (98)	26 (30)	0 (0)	82 (93)			2 (2)	86 (98)	79 (90)	
60-64	14	0 (0)	14 (100)				1 (7)	14 (100)	3 (21)	0 (0)	14 (100)			0 (0)	14 (100)	12 (86)	
			P=0.65				P=0.02	P=0.94	P<0.01	P=1.00	P=0.31			P=0.63	P=0.84	P<0.01	
性別																	
男性	126	0 (0)	126 (100)				28 (22)	124 (98)	47 (37)	0 (0)	124 (98)			7 (6)	123 (98)	118 (94)	
女性	259	4 (2)	255 (98)				68 (26)	256 (99)	101 (39)	1 (<1)	249 (96)			8 (3)	256 (99)	248 (96)	
			P=0.31				P=0.39	P=0.66	P=0.75	P=1.00	P=0.35			P=0.27	P=0.40	P=0.37	
BMI (kg/m ²)																	
<18.5	40	2 (5)	38 (95)				14 (35)	38 (95)	23 (58)	0 (0)	36 (90)			0 (0)	38 (95)	37 (93)	
18.5-24.9	279	0 (0)	278 (99)				64 (23)	276 (99)	106 (38)	1 (<1)	272 (97)			12 (4)	275 (99)	268 (96)	
≥ 25	66	2 (3)	65 (98)				18 (27)	66 (100)	19 (29)	0 (0)	65 (98)			3 (5)	66 (100)	61 (92)	
			P<0.01				P=0.57	P=0.12	P<0.01	P=1.00	P=0.046			P=0.51	P=0.18	P=0.25	

アボット社の試薬：抗体陽性の閾値は 50[AU/mL]、抗体保有の閾値は 1280[AU/mL] と定義した。

ロシュ社の試薬：抗体陽性の閾値は 0.8[U/mL]、抗体保有の閾値は 210[U/mL] と定義した。

P 値は Mantel-Haenszel カイ二乗検定または Fisher の正確検定により算出した。

* ≥ 40000 : 3 名, ** ≥ 2500 : 43 名, *** ≥ 2500 :

表4. 重回帰分析による抗RBD抗体価の予測因子

	Architect (Abbott 社)			Elecsys (Roche 社)		
	回帰係数(95%CI)	標準化 回帰係数	P 値	回帰係数(95%CI)	標準化 回帰係数	P 値
S0						
年齢(1歳上昇ごと)	-0.04(-0.65; 0.58)	-0.01	0.91	0.001(-0.004; 0.005)	0.02	0.76
女性(男性と比較)	12.35(-1.90; 26.60)	0.09	0.09	0.03(-0.07; 0.13)	0.03	0.57
BMI (1 kg/m ² 上昇ごと)	3.79(1.69; 5.88)	0.20	< 0.01	-0.001(-0.02; 0.01)	-0.01	0.90
S1						
年齢(1歳上昇ごと)	-11.05(-19.29; -2.81)	-0.14	0.01	-0.89(-1.69; -0.10)	-0.11	0.03
女性(男性と比較)	101.35(-90.77; 293.47)	0.06	0.30	-14.73(-33.33; 3.86)	-0.08	0.12
BMI (1 kg/m ² 上昇ごと)	32.69(4.44; 60.94)	0.12	0.02	2.47(-0.26; 5.21)	0.10	0.08
S2						
年齢(1歳上昇ごと)	-104.49(-165.49; -43.50)	-0.18	< 0.01	-14.618(-21.43; -7.81)	-0.22	< 0.01
女性(男性と比較)	233.1(-1188.65; 1654.86)	0.02	0.75	-19.28(-178.04; 139.49)	-0.01	0.81
BMI (1 kg/m ² 上昇ごと)	12.35(-196.70; 221.40)	0.01	0.91	1.86(-21.49; 25.20)	0.01	0.88
S3						
年齢(1歳上昇ごと)	-23.05(-31.73; -14.37)	-0.27	< 0.01	-18.199(-22.77; -13.63)	-0.38	< 0.01
女性(男性と比較)	-15.61(-217.88; 186.66)	-0.01	0.88	33.57(-72.90; 140.04)	0.03	0.54
BMI (1 kg/m ² 上昇ごと)	0.37(-29.37; 30.11)	< 0.01	0.98	1.48(-14.17; 17.14)	0.01	0.85

モデルに含めた説明変数：表中に示すすべての変数。