

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

新型コロナウイルスワクチン1回接種後の免疫原性と抗体持続に関する研究

研究分担者	都留 智巳	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究分担者	鈴木 忠樹	国立感染症研究所 感染病理部
研究分担者	原 めぐみ	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野
研究分担者	入江 伸	医療法人相生会
研究分担者	高橋 宜聖	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
研究分担者	伊藤 一弥	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究分担者	浦江 明憲	株式会社メディサイエンスプランニング
研究協力者	江藤 隆	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	原中 美環	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	吉原 達也	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	洲崎みどり	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	石橋 元規	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	三浦 由子	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	神代 弘子	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	五十川正記	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者	松村 隆之	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者	森山 彩野	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者	小野寺大志	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者	安達 悠	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者	寺原 和孝	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者	新城 雄士	国立感染症研究所 感染症疫学センター
研究協力者	菅野 隆行	国立感染症研究所 感染病理部
研究協力者	飛梅 実	国立感染症研究所 感染病理部
研究協力者	徳永 研三	国立感染症研究所 感染病理部
研究協力者	齊藤 慎二	国立感染症研究所 感染病理部
研究協力者	松本 明子	佐賀大学医学部社会医学講座環境医学分野
研究協力者	土器屋美貴子	佐賀大学医学部社会医学講座環境医学分野
研究協力者	モハンマド サイド アシェナガー	佐賀大学医学部社会医学講座環境医学分野

研究要旨

新型コロナワクチン接種の意向がある20歳以上の男女を対象に、新型コロナワクチンの1回接種後の免疫原性及び抗体持続に関する研究を計画した。

85名を研究対象者として登録し、自記式質問票を用いて、年齢、性別、職種等を調査した。加えて、ワクチンを接種した際には、予診票の写しを入手し、ワクチン接種日、ワクチンの種類等を調査した。

研究対象者からは経時的に血液を採取し、新型コロナワクチン接種前並びに新型コロナワクチン接種後に経時的にSARS-CoV-2 S結合抗体、SARS-CoV-2 N結合抗体、中和抗体の抗体価を評価するとともに、細胞性免疫の評価（抗原特異的T細胞の有無、抗原特異的B細胞の有無）も行うこととした。

2021年5月より本研究を開始し、2022年1月末時点で接種8ヵ月後の血液採取を実施中である。2022年5月に最終の血液採取を行い、その後、集計及び統計解析を行う予定としている。

なお、細胞性免疫の評価（抗原特異的 T 細胞の有無、抗原特異的 B 細胞の有無）については、検査会社における PBMC 分離ミスにより、新型コロナワクチン接種前及び新型コロナワクチン接種 3 週後の 2 時点において全被験者分のデータが欠測となっている。

A. 研究目的

新型コロナワクチンの接種に当たっては、使用実績が乏しい中、短期間で多くの国民に接種を行うこととなる。予防接種法及び検疫法の一部を改正する法律の附帯決議において、「ワクチンの安全性及び有効性、接種した場合のリスクとベネフィットその他の接種の判断に必要な情報を迅速かつ的確に公表する」こととされており、接種開始後も国内における安全性及び有効性について引き続き研究を行い、国民に公表しなければならない。

国内においては、2021年2月17日より接種が開始されているが、その有効性に係るエビデンスは限られており、中長期の有効性のデータがないという課題がある。

本邦において薬事承認された新型コロナワクチンは、用法・用量については初回免疫として2回の接種が規定され、追加免疫として3回目の接種が可能とされているが、1回目の接種後においても一定の効果が報告されていることや、自民党の新型コロナウイルスに関するワクチン対策プロジェクトチームにおける議論を踏まえ、本邦においても、ワクチンの1回接種後の免疫原性及び抗体持続に関する研究を実施する。約100人程度の対象者について、1回目の接種後に経時的に抗体価を測定し、抗体価の推移を評価する。

B. 研究方法

<対象>

目標研究対象者数：約100名

選定方針：

研究対象者の選定方針に合致する者を本臨床研究対象と判定した。

- ①本臨床研究の参加について文書により同意を取得した者
- ②20歳以上の男女
- ③新型コロナワクチンの接種について、同意取得時点で接種の意向を有する者

中止基準：

以下の事象が生じた場合には、当該研究対象者

について本臨床研究を中止することとした。

- ①研究対象者が本臨床研究参加の撤回を申し出た場合
- ②研究責任医師等が、研究対象者の本臨床研究の継続が困難と判断した場合

<臨床研究のスケジュール>

①背景調査

研究対象者について、自記式質問票により以下の項目を調査した。

【調査項目】年齢、性別、職種、等

また、研究対象者は各々の自由意思で2回目接種並びに3回目接種を受けることができるものとし、2回目接種もしくは3回目接種を受けた研究対象者からは、接種情報を入手することとした。

②新型コロナワクチン接種前採血

新型コロナワクチン接種前に研究対象者から血液を採取した（採血量 約20mL）。

血清分離剤入り採血管を用いて6mLの採血を行い、採血後、検体は室温静置し、凝固を確認後、遠心分離（10分間、3,000 rpm）した。得られた血清は、ポリプロピレンチューブ2本に分注し、速やかに冷蔵保存した。1本目を株式会社エスアールエルにおけるSARS-CoV-2 S結合抗体及びSARS-CoV-2 N結合抗体の測定に、2本目を国立感染症研究所におけるSARS-CoV-2血清中和抗体の測定として提供した。

また、EDTA-2Na入り採血管を用いて7mL×2本の採血を行った。検体は室温静置し、株式会社エスアールエルへ提供した。検体は、株式会社エスアールエルにてPBMC分離を行い、分離した検体を国立感染症研究所における細胞性免疫評価（抗原特異的 T 細胞の有無、抗原特異的 B 細胞の有無）のために提供された。

③新型コロナワクチン接種後採血

新型コロナワクチンを接種した研究対象者より、予診票の写しを入手した。

新型コロナワクチン接種3週後の検体の採取方法、提供手順と測定内容は、「②新型コロ

ナワクチン接種前採血」と同様に実施した。

新型コロナウイルスワクチン接種7週後以降の検体は、血清検体については接種3週後までと同様の方法にて実施した。細胞性免疫評価用検体の採取方法、提供手順は、以下のとおりに変更した。(採血量約22mL)。

CPT単核球分離用採血管(クエン酸Na)を用いて8mL×2本の採血を行った。採血後2時間以内に、遠心分離(20分間, 3,000 rpm)した。遠心分離後の採血管は室温静置し、株式会社エスアールエルへ提供した。検体は、株式会社エスアールエルにてPBMC分離を行い、分離した検体を国立感染症研究所における細胞性免疫評価(抗原特異的T細胞の有無、抗原特異的B細胞の有無)のために提供された。

また、研究対象者からの血液の採取時期は以下のとおりとし、前後3日を許容範囲とした。**【SARS-CoV-2 S結合抗体、SARS-CoV-2 N結合抗体、中和試験用採血】**

<採取時期>

接種3週後、7週後、12週後、16週後、20週後、24週後、8カ月後、10カ月後、12カ月後

【細胞性免疫評価用採血】

<採取時期>

接種3週後、7週後、12週後、24週後、12カ月後

④免疫原性及び抗体の測定

国立感染症研究所及び株式会社エスアールエルは、以下の免疫原性及び抗体を測定する。

- ・ SARS-CoV-2 S 結合抗体
(ロシュ・ダイアグノスティックス社の研究用試薬「Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S」を用いた研究検査)
- ・ SARS-CoV-2 N 結合抗体
(ロシュ・ダイアグノスティックス社の研究用試薬「Elecsys Anti-SARS-CoV-2」を用いた研究検査)
- ・ SARS-CoV-2 血清中和抗体
- ・ 細胞性免疫評価(抗原特異的T細胞の有無、抗原特異的B細胞の有無)

<倫理的配慮>

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に従い実施した。

本研究の実施に際して、医療法人相生会の博多クリニック臨床試験審査委員会において、研究実施の適否に関し、倫理的・科学的及び医学的妥当性の観点から審査を受け承認された。国立感染症研究所、佐賀大学医学部においても、博多クリニック臨床試験審査委員会の承認結果をもって、倫理審査の手続きが行われた。

また、本研究開始に先立ち、説明文書及び同意文書を用いて、研究対象者へ説明を行い、研究対象者が内容を十分理解したことを確認した後に、本研究への参加について研究対象者の自由意思による同意を文書により得た。

研究対象者より得られた情報及び検体は被験者番号を医療法人相生会ピーエスクリニックで付与し、匿名化を行った。研究結果の公表にあたっては個人情報情報が含まれることがないよう、個人情報の保護に十分配慮した。

<統計解析方法>

それぞれの抗体価の測定値について、SCRについて頻度集計を行い、点推定値及び両側95%信頼区間を算出する。

また、それぞれの抗体価の測定値及び接種開始前からの増加倍率について、GMT、GMFR、要約統計量及び両側95%信頼区間を算出する。

<研究期間>

2021年4月～2023年3月

C. 研究結果

<研究対象者の特性>

85名が本研究の参加に同意し、研究対象者となった。

中止例：1例(2022年1月25日現在)

- ・ 被験者番号073 同意撤回のため、接種12週後の採血以降中止。

<実施計画からの逸脱>

以下3件の逸脱があった。

① PBMC 分離後検体の凍結融解

PBMC 検体については、医療法人相生会ピーエスクリニックにてEDTA-2Na入り採血管を用いて7mL×2本の採血を行い、採血管のまま室温状態で株式会社エスアールエルへ提供し、

株式会社エスアールエルにて PBMC 分離を行い、分離した検体を凍結して国立感染症研究所へ提供し、細胞性免疫評価を行う手順となっていた。

新型コロナワクチン接種前採血のポイントにおいて、株式会社エスアールエルが、36名分（72本）の PBMC 分離後検体を国立感染症研究所へ搬送したところ、開梱時に検体が融解していた。融解は、検体搬送ボックスのドライアイスが搬送中に昇華してしたことが考えられるが、ドライアイスが昇華した原因は不明であった。当該検体について、国立感染症研究所にて分析したところ、PBMC が検出されないことから、参考値としても使用できない状況であったため、当該検体を欠測値扱いとした。

再発防止対策：ドライアイスの量や形状などを調査し、輸送テストを行い、開梱時に十分なドライアイス残量となるよう検証した。また、発送体制については24時間から発送同日中の到着となるよう体制を見直した。

② PBMC 分離後検体のラベルミス

株式会社エスアールエルにて PBMC 分離後に検体を2本に分取してラベルを貼付することになっているが、新型コロナワクチン接種前採血のポイントにおいて、被験者番号066の検体が1本、被験者番号067の検体が3本となっていた。このため、当該2名の被験者の検体は分析できず、欠測値扱いとした。

③ PBMC 検体の分離不備

PBMC 検体の処理手順は上述①に記載のとおりであるが、融解していなかった検体について国立感染症研究所にて分析したところ、検体の細胞分離の状態が悪く、Viability や回収率が低いことから PBMC が検出されにくい状態であり、当該検体（新型コロナワクチン接種前、接種3週後）を欠測値扱いとした。

再発防止対策：採血管を CPT 単核球分離用採血管（クエン酸 Na）に変更し、採血してから株式会社エスアールエルが PBMC 分離を行うまで、より安定した状態を保つようにした。また、検体の Viability 確認や凍結方法などの手順を見直し、新たに作成した SOP にて対応することとした。