

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（研究計画）

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 さとこ	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	掛屋 弘	大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学
共同研究者	城戸 康年	大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
共同研究者	金子 幸弘	大阪市立大学大学院医学研究科細菌学
共同研究者	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
共同研究者	箱田 明俊	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
共同研究者	松浦 知香	大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学
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
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

大阪市立大学医学部附属病院、大阪市健康局、大阪市立大学医学部・医学研究科をフィールドに、優先接種対象である医療従事者をはじめとする様々な対象者について、新型コロナウイルスワクチンの市販後の有効性・安全性を、前向きコホート研究の手法により検討する。主要エンドポイントは免疫原性である。副次エンドポイントは、検査診断による新型コロナウイルス感染症（発症後PCR陽性、無症状者を含めた血清学的感染）の予防、新型コロナウイルス感染症様疾患の発症予防、ワクチン接種後の副反応の発現状況、およびワクチン接種に起因するものと疑われる疾病等の発現状況である。

### A. 研究目的

2019年12月に中国で発生した新型コロナウイルス感染症は、その後、全世界に流行が拡大し、甚大な影響を及ぼしている。2021年3月1日現在、全世界の感染者数は1億1300万人、死亡者数は250万人に達した。日本国内においても感染者数は累計43万人、死亡者数は7800人に達している。都道府県別にみると、大阪府は、東京都に次いで2番目に多い感染者数が報告されている。

新型コロナウイルス感染症を予防する手段の1

つとしてワクチン開発が進められ<sup>1,2)</sup>、2020年11月以降、複数の製剤が海外で上市されている。これらの製剤は、日本においても薬事承認に向けた審査が順次進められており、2021年2月14日にはファイザー社製ワクチン（コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン[SARS-CoV-2]コミナティ筋注）が承認された。同月下旬には、わが国における保健医療体制の確保のため、医療従事者への優先接種が開始されたところである。

新型コロナウイルスワクチンの開発は、その緊急

性に鑑み、国内外でかつてないスピードで進められている。承認前の臨床試験により有効性と安全性が確認されているものの、国内データが十分でない現状においては、市販後の有効性と安全性の評価がこれまでのワクチン以上に重要と考えられている。

本研究では、新型コロナウイルス感染症の流行が続いている大阪府において、大阪市立大学医学部附属病院、大阪市健康局、大阪市立大学医学部・医学研究科をフィールドに、優先接種対象である医療従事者をはじめとする様々な対象者について、新型コロナウイルスワクチンの市販後の有効性・安全性を検討する。

## 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. 主要エンドポイント

免疫原性：S 蛋白に対する抗体価の上昇

抗体価の上昇は、2回目接種前（＝1回目接種後）、2回目接種4週後、2回目接種6ヵ月後、の3ポイントについて評価する。

## 6. 副次エンドポイント

1) 検査確定新型コロナウイルス感染症：発症後のPCR陽性

2) 検査確定新型コロナウイルス感染症：N 蛋白に対する抗体価の上昇（血清学的感染：無症状者を含む）

3) 新型コロナウイルス感染症様疾患の発症

4) ワクチン接種後の副反応の発現状況

5) ワクチン接種後に起因するものと疑われる疾病等の発現状況

## 7. 研究の実施手順

1) 新型コロナウイルスワクチンの国内上市後、本研究への参加について文書同意を得た者を順次登録する。「今後3ヵ月以内のワクチン接種意向」について尋ね、「接種意向のある者」を接種群、「接種意向のない者」を非接種群として登録する。登録時の個人特性について情報を収集する【ベースライン調査】。

2) 接種群として登録された者は、予防接種法の下で、日本で薬事承認された内容に基づき接種を受ける。接種日やスケジュールは、所属機関あるいは市町村で定められた方法に従う。対象者は、接種予定日が決まれば研究事務局に連絡する。接種した製剤の種類や接種日の情報は、国が発行する接種券の控えの複写の提出を依頼することにより収集する。大阪市立大学医学部附属病院で接種を受ける者については、対象者に割り振られた接種日や、接種を受けたワクチンの情報などについて、院内の担当部署を通じて把握する。

3) 接種者は、各回接種後24時間以内、48時間以内、および48時間以降1週間以内の期間に発現した副反応と、それらの症状による医療

- 機関受診状況について報告する【副反応調査】。
- 4) 接種者、非接種者ともに、抗体価測定用の採血を行う。接種者は、①：1回目ワクチン接種前、②：2回目ワクチン接種前、③：2回目ワクチン接種の4週後、④：2回目ワクチン接種の6ヵ月後、の4ポイントの採血を行う。採血量は1回あたり10mLである。非接種者は、①：登録時、②：6ヵ月後、の2ポイントの採血を行う。採血量は1回あたり10mLである。採血は、大阪市立大学医学部附属病院中央臨床検査室で行う（大阪市立大学医学部附属病院でワクチンを接種する場合は、院内で定められたワクチン接種会場で接種前採血を行うこともある）。抗体価の測定は、大阪市立大学大学院医学研究科新型感染症検査室にて行う。
- 5) 接種者は2回目接種日から6ヵ月を経過するまでの期間、非接種者については登録日から6ヵ月を経過するまでの期間、毎週、新型コロナウイルス感染症に対する検査の受検状況、新型コロナウイルス感染症の発症を疑う症状の出現状況、家族や親しい友人での新型コロナウイルス感染症の診断状況、ワクチン接種に起因するものと疑われる症状での医療機関の受診状況（接種者のみ）について情報を収集する【発病調査】。「新型コロナウイルス感染症の検査診断が必要と医学的に判断される症状」（症状が1項目でも新たに出現あるいは増悪し、2日以上続く）を認めれば、大阪市立大学大学院医学研究科構内でPCR検査用の試料（鼻腔ぬぐい液あるいは唾液）を採取し、大阪市立大学大学院医学研究科新型感染症検査室（新型コロナウイルス感染症の行政検査を行うことができる検査機関として登録済み）で検査を行う。「検査診断が必要と医学的に判断される症状」および検査方法は、大阪市立大学医学部附属病院における感染対策の一環として日常的に用いられている定義・手順を適用する。なお、「新型コロナウイルス感染症を疑う症状」ですでにPCR検査を受け、陽性であった場合は、結果の写しの提出を依頼する。
- 6) ベースライン調査、副反応調査、発病調査は、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内で管理する

REDCap (Research Electronic Data Capture) を用いて収集する。

図に研究の全体イメージを、表に観察・検査・報告スケジュールを示す。

## 8. 目標症例数と設定根拠

計1500人  
(設定根拠)

インフルエンザワクチンの免疫原性を評価するための国際基準を参考にすると、免疫原性の判断には各集団で最低50人の対象者が必要とされている。本研究で接種者：非接種者を1：1の比で登録できた場合、接種者は750人になると予想される。以下の層別解析を行う場合も、各層50人以上の対象者数を見込むことができる。

- ・ ワクチン種類別（3製剤と仮定）：250人 / 製剤
- ・ 年齢層別（5カテゴリー）：20-29, 30-39, 40-49, 50-59歳の層は約160人 / 層、60-64歳の層は約80人
- ・ 登録グループ別（a～d）：約190人 / グループ

## 9. 統計解析

免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、平均上昇倍数、抗体応答割合、抗体陽転割合、抗体保有割合などを算出する。抗体応答割合、抗体陽転割合、抗体保有割合などのカットオフ値は、各測定系で規定されている値を用いる。採血ポイント間の抗体上昇は Wilcoxon signed-rank test で評価し、群間比較は Wilcoxon rank-sum test あるいは Kruskal-Wallis test で評価する。必要に応じ、parametric 検定や傾向性の検定なども用いる。

検査確定新型コロナウイルス感染症あるいは新型コロナウイルス感染症様疾患をエンドポイントとする場合は、Logistic regression model などを用いて、相対危険を推定する。ワクチン有効率は、 $(1 - \text{相対危険}) \times 100\%$  で計算する。

ワクチン接種後の副反応や、ワクチン接種に起因するものと疑われる疾病等の発現状況は、分布を記述的に評価する。群間比較を行う場合は、適切な検定を用いる。

すべての分析において、有意水準は5%とする。

#### (倫理面への配慮)

本研究への参加依頼の際は、対象者に対して文書による説明を行い、文書による同意を得る。また、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保证する。

本研究は、日本で薬事承認を受けた新型コロナウイルスワクチンについて、承認された用法・用量の範囲内で用いた場合の有効性と安全性を評価する研究であり、疫学研究デザイン上はコホート研究、すなわち観察研究である。また、当該ワクチンの製薬企業等から資金提供は受けない。しかしながら、「臨床研究法で定義するところの観察研究」には該当せず（理由：抗体価測定のための採血およびそのスケジュールから、「研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく、患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療情報又は試料の収集により得られた情報を利用する研究」には該当しないため）、臨床研究法遵守の努力義務範囲と判断されたため、認定倫理委員会に倫理審査を申請した。

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）。

#### (謝辞)

本研究の計画立案にあたり、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、藤井比佐子先生、太田恵子先生（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）、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) Polack FP, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2

mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020; 383(27): 2603-2615.

2) Voysey M, et al; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2021; 397(10269): 99-111.

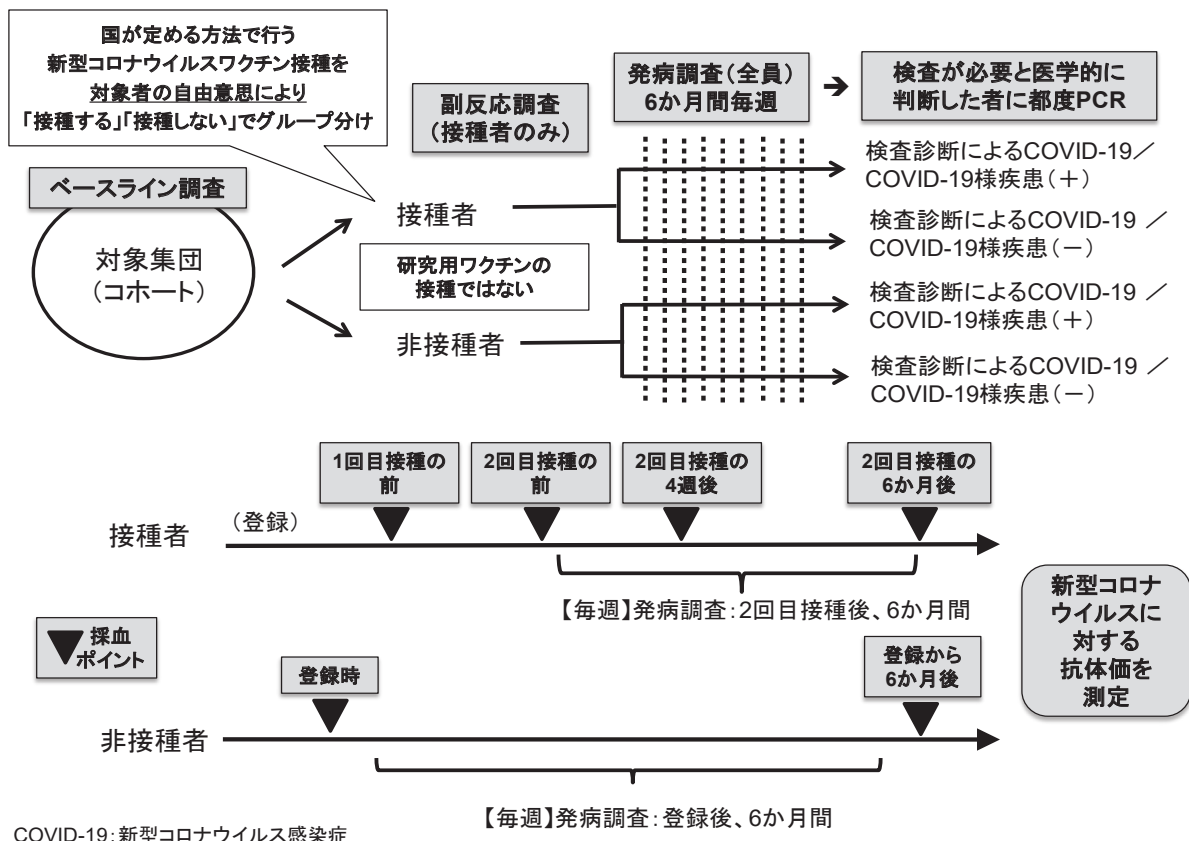


図. 研究の全体イメージ

表. 観察・検査・報告スケジュール

【接種者】

時期	Visit 1 登録時	Visit 2 1回目接種	Visit 3 2回目接種	追跡 (毎週)	Visit 4 2回目接種の 4週間後	Visit 5 2回目接種の 6ヵ月後 (終了時)
同意取得	○					
ベースライン 調査	○					
抗体測定		○(*1)	○(*2)		○(*3)	○(*4)
ワクチン接種		●	●			
副反応調査		○	○			○
発病調査(*5)						→

\*1、\*2:原則、接種日の3日前(-3日)に採血日を設定するが、中央検査室での採血業務が集中するのを避けるため、-7日までの日程変更は可とする。

\*3:中央検査室での採血業務が集中するのを避けるため、+7日までの日程変更は可とする。

\*4:中央検査室での採血業務が集中するのを避けるため、±14日までの日程変更は可とする。

\*5:検査診断が必要と医学的に判断した者に都度PCR検査を行う。質問項目に、ワクチン接種に起因するものと疑われる疾病等の発現状況についての調査も含む。

● 予防接種法の下で行う接種

【非接種者】

時期	Visit 1 登録時	追跡 (毎週)	Visit 2 登録から 6ヵ月後(終了時)
同意取得	○		
ベースライン調査	○		
抗体測定	○		○(*1)
発病調査(*2)			→

\*1:中央検査室での採血業務が集中するのを避けるため、±14日までの日程変更は可とする。

\*2:検査診断が必要と医学的に判断した者に都度PCR検査を行う。