

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

病院職員、施設職員および施設入所者における  
新型コロナウイルスワクチンの有効性、安全性に関する研究

研究協力者	田中 創始	名古屋市立大学大学院医学研究科	地域医療教育学分野
研究協力者	鈴木 幹三	名古屋市立大学大学院医学研究科	地域包括医療学分野
研究協力者	間辺 利江	名古屋市立大学大学院医学研究科	次世代医療開発分野
研究協力者	秋田 憲志	名古屋市立大学病院附属西部医療センター	呼吸器内科
研究協力者	伊藤真早代	名古屋市立大学病院附属西部医療センター	感染対策室
研究協力者	赤津 裕康	名古屋市立大学大学院医学研究科	地域医療教育学分野
研究協力者	長谷川千尋	名古屋市立大学病院附属東部医療センター	感染症科
研究協力者	中村 敦	名古屋市立大学大学院医学研究科	臨床感染制御学
研究協力者	小橋 修	さわらび会福祉村病院	
研究協力者	高井真奈美	さわらび会福祉村病院	
研究協力者	丸山 光生	長寿医療研究センター研究所	
研究協力者	大原 弘隆	名古屋市立大学大学院医学研究科	地域医療教育学分野

#### 研究要旨

新型コロナウイルスワクチンの市販後の有効性・安全性を明らかにするため、名古屋市立大学病院、名古屋市立東部医療センター、名古屋市立西部医療センターの職員、および医療法人さわらび会福祉村病院の職員とその関連高齢者施設の入所者を対象に、2021年3月より、ワクチン接種前後の抗体価測定、アンケートによる登録時調査、副反応調査、発病調査を実施した（前向きコホート研究）。

抗体価の測定は、ロッシュ社 Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S test (anti-S) (ECLIA法)で抗S抗体を測定した（SRL社）。免疫原性の評価は、ワクチン接種前（S0）、1回目接種3週間後（S1）、2回目接種4週間後（S2）、2回目接種3ヵ月後（S3）、2回目接種6ヵ月後（S4）の幾何学平均抗体価（GMT）、GMT上昇倍数と抗体価の平均値によって評価した。

感染者・非感染者別の抗体価の推移は、非感染者では、2回目接種4週間後に平均1574U/mlまで上昇し、その後下降していくが、2回目接種6ヵ月後は平均689U/mlであり、2回接種後の44%程度は抗体価が保たれていた。初回既感染者は抗体反応が強く、ワクチン1回接種だけでも、非感染者の2回接種後以上のかかなり高い抗体価が得られ、2回目接種6ヵ月後でも、非感染者の2回接種4週間後のピーク値以上の抗体価を維持していた。なお、GMTの推移も上記と同様なパターンを示した。

非感染者における年齢別抗体価（平均値）の推移は、2回目接種4週間後、3ヵ月後、6ヵ月後で、20歳～39歳の若年者群は、抗体反応が最もよく、60歳以上の高齢者群は若年者群の約半分程度の抗体価で、有意に低値であった。今後、高齢者に限らずワクチン3回目接種前後の抗体価の推移を検討する必要があると考えられた。

非感染者におけるBMI別抗体価（平均値）の推移は、1回目接種3週間後と2回目接種4週間後でBMI<18.5の対象の抗体価が他の群に比べ、有意に高値であった。これは、BMI<18.5の対象数が少なく、抗体反応良好な若年者が多かったためと思われる。

以上、初回既感染者は抗体反応が強く、ワクチン1回接種だけでも充分効果があった可能性があると考えられ、現時点では3回目接種は不要と考えられたが、ワクチンによる予防効果は、抗体価の値や推移のみでは判断できないため更なる検討が必要である。

## A. 研究目的

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。日本においてもワクチンの承認申請が行われており、2021年2月以降、医療従事者、高齢者、基礎疾患を有する者や高齢者施設入所者の職員が優先接種対象として、段階的にワクチン接種が実施され、現在3回目接種が急がれている。しかし、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、SARS-CoV-2 mRNA-1273 ワクチン (Moderna 社) で抗体が少なくとも3ヵ月は残存する報告<sup>1)</sup> やアナフィラキシーが404万人に10人の頻度といった報告<sup>2)</sup>、SARS-CoV-2 BNT162b2 ワクチン (Pfzer-BioNTech 社) でアナフィラキシーが100万人に11.1人の頻度といった報告<sup>3)</sup> はあるものの、未だ不明な点も多い。国内データが十分でなかった時点においては、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た。また、研究の結果、新型コロナウイルスワクチンの抗体価の持続期間や有効性、安全性が確認されれば、社会全体の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の予防につながる可能性がある。本研究では、優先接種対象である医療従事者および高齢者施設入所者において、新型コロナウイルスワクチンの市販後の有効性・安全性を明らかにすることを目的とする。

## B. 研究方法

### 【対象】

名古屋市立大学病院、名古屋市立東部医療センター、名古屋市立西部医療センターの職員、および医療法人さわらび会福祉村病院の職員とその関連高齢者施設の入所者を対象とした。

#### (1) 選択基準

- ① 新型コロナウイルスワクチン接種を希望する方
- ② 本実施計画書に定めた採血検査スケジュールに沿うことができる方
- ③ 研究への参加について文書同意が得られている方

#### (2) 除外基準

- ① 新型コロナウイルスワクチン接種の禁忌に該当する方
- ② 研究責任者または研究分担者が不適格と判断した方

### 【研究デザイン】

多施設共同・前向きコホート研究

研究対象者数390人 (医療従事者343人、高齢施設入所者47人)

### 【研究ワクチン】

ファイザー社 コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (コミナティ筋注)

### 【臨床研究のスケジュール】

#### ①研究期間

2021年2月12日～2023年3月31日

#### ②ベースライン調査

研究対象者について、まず、登録時調査票により、以下の項目を調査した。

【調査項目】性別、年齢、職種、身長、体重、基礎疾患、内服薬、喫煙習慣、飲酒習慣、乳酸菌食品摂取習慣、施設入所者は介護度など

#### ③ワクチン接種前 (S0) 抗体価測定用採血

新型コロナウイルスワクチン接種希望者の、ワクチン1回目接種前に血清を採取した (採血量約6ml)。採血後、検体は室温静置し、凝固を確認後、遠心分離 (3,000rpm, 10分間) した。得られた血清は、すみやかに外部委託の株式会社SRLが集荷し、SARS-CoV-2 IgG 抗体 (定量) を測定した。

#### ④ワクチン接種

ファイザー社 コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (コミナティ筋注) 1バイアル (0.45ml) を日局生理食塩液 1.8mL にて希釈し、1回0.3mLを合計2回、3週間の間隔で27Gの注射針を用いて筋肉内に注射した。

#### ⑤副反応調査

副反応・発病調査票を用いて、1回目と2回目のワクチン接種後、それぞれ2日間について、以下の項目を調査した。

【調査項目】体温、局所反応 (発赤、腫脹、硬結、かゆみ、疼痛)、全身反応、発病、有害事象、基礎疾患の悪化など

#### ⑥発病調査

2回目接種後6ヵ月間、COVID-19を疑う症状、それによる医療機関受診の有無、入院 (肺炎、その他) について、毎月調査した。

#### ⑦ワクチン接種後抗体価測定用採血

1回目接種3週間後 (S1)、2回目接種4週間後 (S2)、2回目接種3ヵ月後 (S3)、2回目接種6ヵ月後 (S4) の採血でSARS-CoV-2 IgG 抗体価 (定量) を測定し、幾何平均抗体価 (GMT) の推移をCOVID-19の経験の有無別に比較した。また、非感

染者において、年齢別、BMI別、性別にワクチン抗体価の推移を検討した。なお、抗体検査の結果は被験者にも知らせた。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成29年2月28日一部改正、文部科学省、厚生労働省告示第3号)、ヘルシンキ宣言(1964年採択、2013年10月フォルタレザ総会で最新修正、世界医師会)に従い実施した。

本研究の実施に際して、名古屋市立大学の医学系研究倫理審査委員会において、研究実施の適否に関して、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(管理番号60-20-179)、引き続き、名古屋市立大学病院附属東部医療センター、名古屋市立大学病院附属西部医療センター、さわらび会福祉村病院の倫理審査委員会の審査でも承認された。なお、医薬品や医療機器の治験でもなく介入研究でもないため、モニタリング及び監査は不要と判断された。

本研究開始に先立ち、臨床研究の説明書及び同意文書を用いて研究対象者への説明を行い、研究対象者が内容を十分理解したことを確認したのち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。

研究対象者から得られた情報及び血清検体は被験者番号を医療機関で付与し、匿名化を行った。研究結果の班会議報告などにあたって個人情報が含まれることがないように、個人情報の保護に十分配慮した。

#### 【抗体価測定】

ロッシュ社 Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S test (anti-S) (ECLIA法)で抗S抗体を測定した(SRL社)。

#### 【免疫原性の評価】

評価項目: ワクチン接種前(S0)、1回目接種3週間後(S1)、2回目接種4週間後(S2)、2回目接種3ヵ月後(S3)、2回目接種6ヵ月後(S4)の抗体価。

免疫原性の評価尺度として、GMT、GMT上昇倍数、抗体価の平均値を算出した。解析は、GMTの推移における両群間の比較にはWilcoxon rank sum test、抗体価の推移における群間比較にはBonferroni多重比較検定を用いた。統計学的検定の有意水準は5%とした。

## C. 研究結果

今回は主に医療従事者の結果を集計し、感染者・非感染者別の抗体価の推移は2021年11月時点の中間解析結果を示す。

### 1) 解析対象者の特性(表1)

医療従事者343人、高齢者施設入所者47人で、医療従事者は参加者に看護師が多く、女性の比率が高く、平均年齢は40.3歳であった。また、医療従事者の中で、不顕性感染2人、発病者12人の合計14人のCOVID-19の既感染者が含まれていた。また、2回目接種後3ヵ月～6ヵ月の間の感染者は医療従事者5人であった。

### 2) 感染者・非感染者の幾何学平均抗体価の推移(表2)

感染者の接種前抗体価は、1:44、1回目接種後抗体価は1:6711、S1/S0の上昇倍数は151倍、2回目接種後抗体価は1:9218、S2/S1の上昇倍数は1.4倍、2回目接種3ヵ月後抗体価は1:3262、S3/S2の上昇倍数は0.4倍、2回目接種6ヵ月後抗体価は1:1713、S4/S3の上昇倍数は0.5倍であった。

非感染者の接種前抗体価は、1:0.4、1回目接種後抗体価は1:45、S1/S0の上昇倍数は113倍、2回目接種後抗体価は1:1125、S2/S1の上昇倍数は25倍、2回目接種3ヵ月後抗体価は1:697、S3/S2の上昇倍数は0.6倍、2回目接種6ヵ月後抗体価は1:519、S4/S3の上昇倍数は0.7倍であった。

### 3) 感染者・非感染者別の抗体価の推移(図1)

非感染者では、2回目接種4週間後に平均1574U/mlまで上昇し、その後下降していくが、2回目接種6ヵ月後は平均689U/mlであり、2回接種後の44%程度は抗体価が保たれていた。

初回既感染者は抗体反応が強く、ワクチン1回接種だけでも、非感染者の2回接種後以上のかかなり高い抗体価が得られ、2回目接種6ヵ月後でも、非感染者の2回接種4週間後のピーク値以上の抗体価を維持していた。

### 4) 年齢別抗体価(平均値)の推移(非感染者)(図2)

2回目接種4週間後、3ヵ月後、6ヵ月後で、20歳～39歳の若年者群は、抗体反応が最もよく、60歳以上の高齢者群は若年者群の約半分程度の抗体価で、有意に低値であった。

#### 5) BMI別抗体価(平均値)の推移(非感染者)(図3)

1回目接種3週間後と2回目接種4週間後でBMI<18.5の対象の抗体価が他の群に比べ、有意に高値であった。

#### 6) 性別による抗体価(平均値)の推移(非感染者)(図4)

男女別では、抗体価に差はみられなかった。

### D. 考察

非感染者では、ワクチン2回接種後に十分な抗体反応が得られ、2回目接種後3ヵ月～6ヵ月では抗体価は比較的緩やかに減衰し、接種6ヵ月後でも平均値では2回接種後の44%程度は抗体価が保たれていた。しかし、ワクチン2回目接種後3ヵ月～6ヵ月の間に5人(1.5%)がCOVID-19に罹患した。抗体価の減衰に関して、対象と抗体測定方法は異なるが今回と同様な結果が報告されている<sup>4)</sup>。現在、わが国においても2回接種でもオミクロン株の感染が急増しており、3回目接種が急がれている。

初回既感染者は抗体反応が強く、ワクチン1回接種だけでも、非感染者の2回接種以上のかかなり高い抗体価が得られ、2回目接種6ヵ月後でも、非感染者の2回接種4週間後以上の抗体価を維持しており、ワクチン1回接種だけでも充分効果があった可能性が考えられ、現時点では3回目接種は不要と考えられた。ただし、ワクチンによる予防効果は、抗体価の値や推移のみでは判断できないため更なる検討が必要である。新型コロナウイルスに対する免疫としては、自然免疫、獲得免疫(液性免疫、細胞性免疫)、その他、様々なサイトカインによる作用が想定されており、これらを明らかにするために多方面からのアプローチが求められている<sup>5)</sup>。

年齢別では、高齢者群は、若年者群の約半分程度の抗体価で推移し有意に低く、抗体反応が十分でないため、高齢者に限らずワクチン3回目接種前後の抗体価の推移を検討する必要があると考えられた。

BMI<18.5の対象の抗体反応が他の群に比べ高い傾向が見られた。これは、BMI<18.5の対象数が少なく、抗体反応良好な若年者が多かったためと思われる。

### E. 結論

今回、高齢者施設入所者の検討(2回目接種6ヵ月後採血は2021.12月～2022.1月)までには至っていないため、今回の報告では、高齢者の対象者数

が17人と少ないが、高齢者は、若年者と比べて抗体価の推移は低く、抗体反応が十分でないと考えられた。今後のワクチン施策に資するためにも、高齢者に限らずワクチン3回目接種前後の抗体価の推移をみる必要があると考えられ、倫理審査の承認が得られた名古屋市立大学医学部附属西部医療センターとさわらび会福祉村病院、その関連高齢者施設で、現在データ集積中である。また、今後、基礎疾患、生活習慣(喫煙、飲酒、乳酸菌食品摂取など)を検討する予定である。

### 参考文献

- 1) NEJM 2021 Jan 7;384(1):80-82
- 2) MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 22;70(2):1-6
- 3) MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 15;70(2):46-51
- 4) 第24回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会、資料2、高橋参考人提出資料、2021(令和3)年、9月17日
- 5) Levin, E.G. et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. N Engl J Med 2021; 385:e84 DOI: 10.1056/NEJMoa2114583

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表 1 解析対象者の特性

	医療従事者 (n=343)	高齢施設入所者 (n=47)	全体 (n=390)
性別, n (%)			
男性	115 (33.5)	8 (17.0)	123 (31.5)
女性	228 (66.5)	39 (83.0)	269 (68.3)
年齢, mean (SD)	40.3 (11.3)	78.6 (16.2)	44.9 (17.3)
20 – 39	158 (46.1)	0 (0.0)	160 (40.6)
40 – 59	168 (49.0)	7 (14.9)	177 (44.9)
60 ≤	17 (5.0)	40 (85.1)	57 (14.5)
BMI	22.3 (3.6)	21.1 (4.2)	22.3 (4.3)
COVID-19既感染者	14 (4.1)	0 (0.0)	14 (3.6)
COVID-19感染者 (2回目接種後 3-6か月)	5(1.5)	0 (0.0)	5 (1.3)

SD, Standard Deviation; BMI, Body Mass Index

表 2 COVID-19 経験の有無による幾何学抗体価の推移

対象	幾何平均抗体価 (GMT) (95%CI)				
	1回目接種前 (S0)	1回接種 3 週間後 (S1)	2回接種 4 週間後 (S2)	2回目接種 3 ヶ月後 (S3)	2回目接種 6 ヶ月後 (S4)
初回感染者 (n=14)	44 (25-79)	6711 (5231-8609)	9218 (7283-11668)	3262 (2229-4774)	1713 (1052-2790)
上昇倍数		151	1.4	0.4	0.5
非感染者 (n=376)	0.40 (0.39 – 0.4)	45 (39-53)	1125 (1037-1220)	697 (640-759)	519 (470-573)
上昇倍数		113	25	0.6	0.7
	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.058

図1 感染者・非感染者別抗体価(平均値)の推移

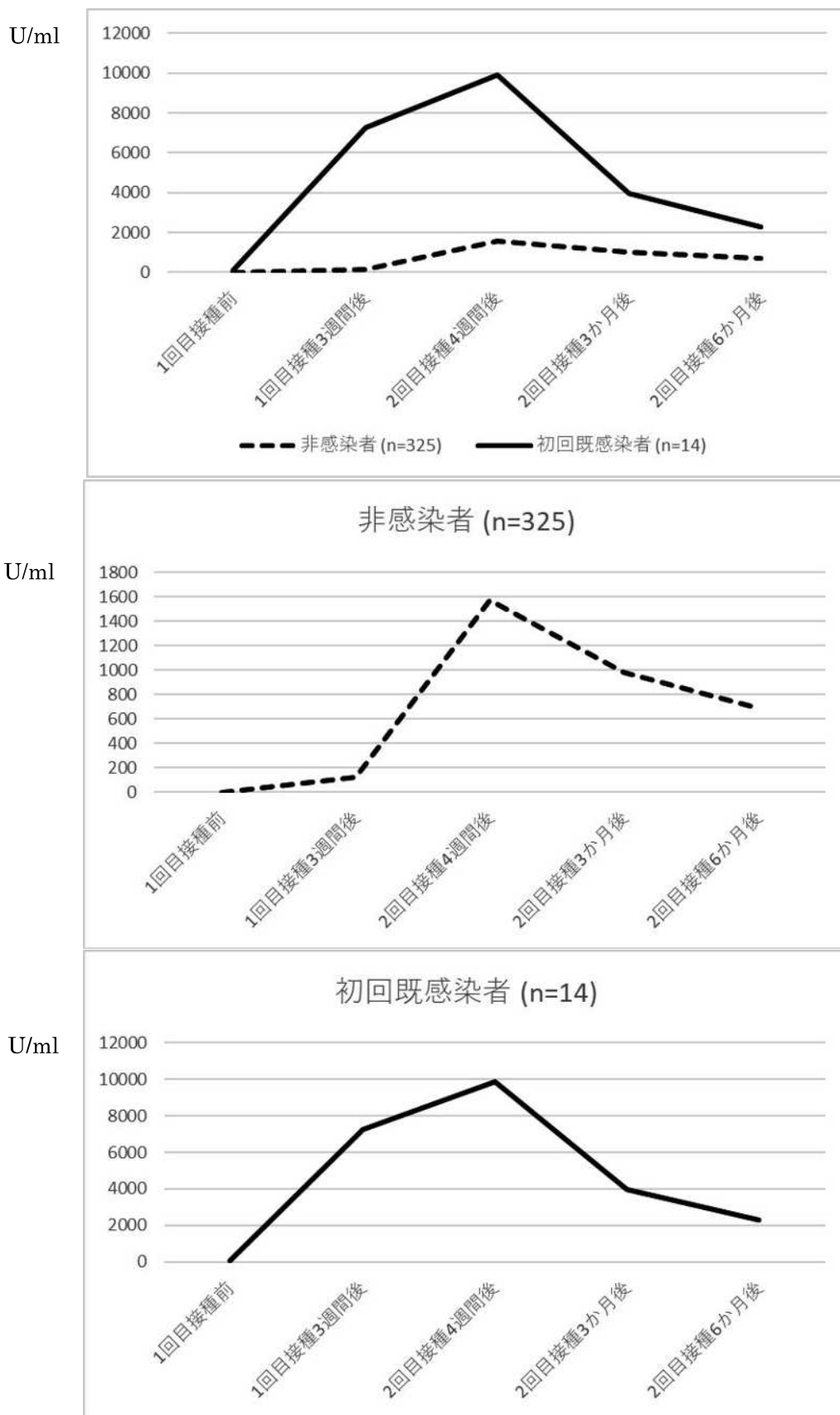
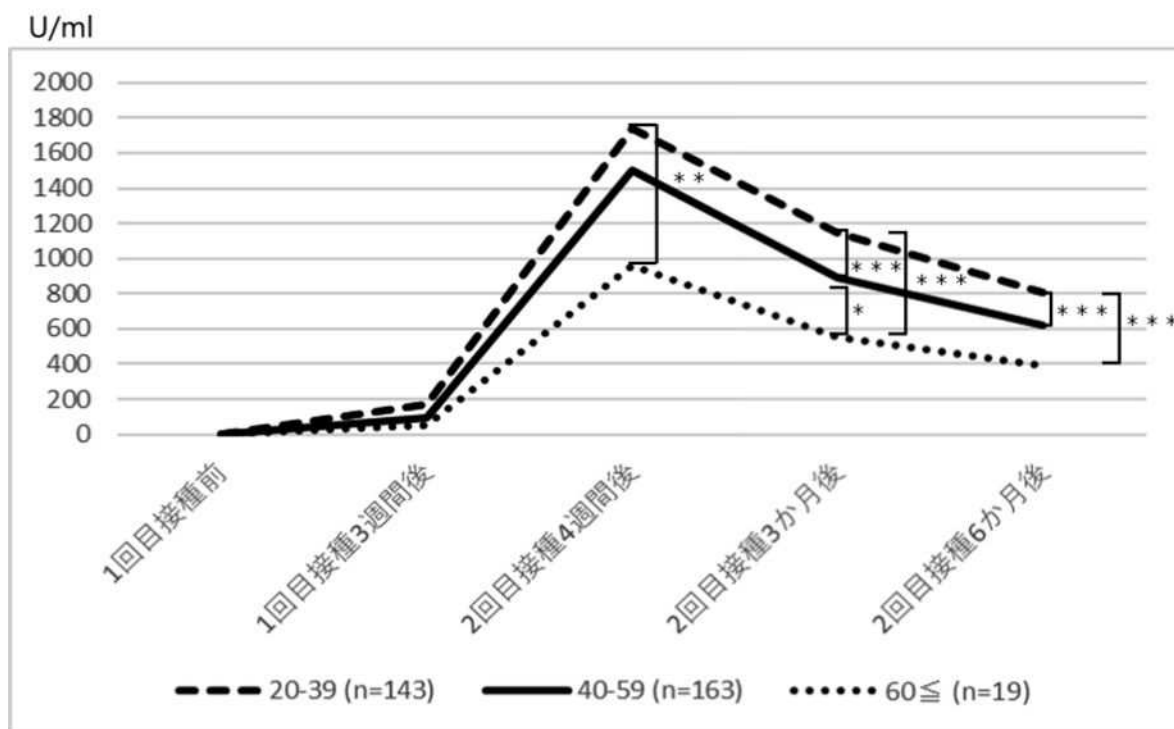
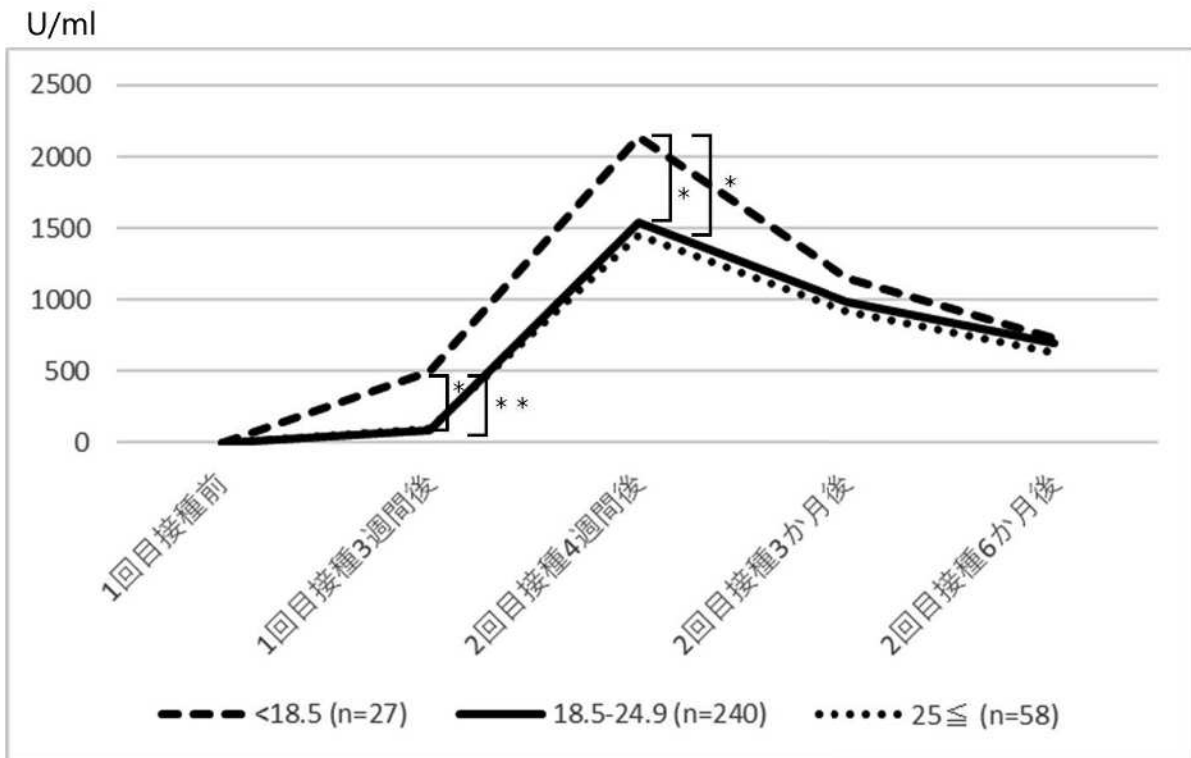


図2 年齢別抗体価（平均値）の推移（非感染者）（n=325）



Bonferroni 多重比較検定, \* p<0.05; \*\* p<0.01; \*\*\* p<0.001

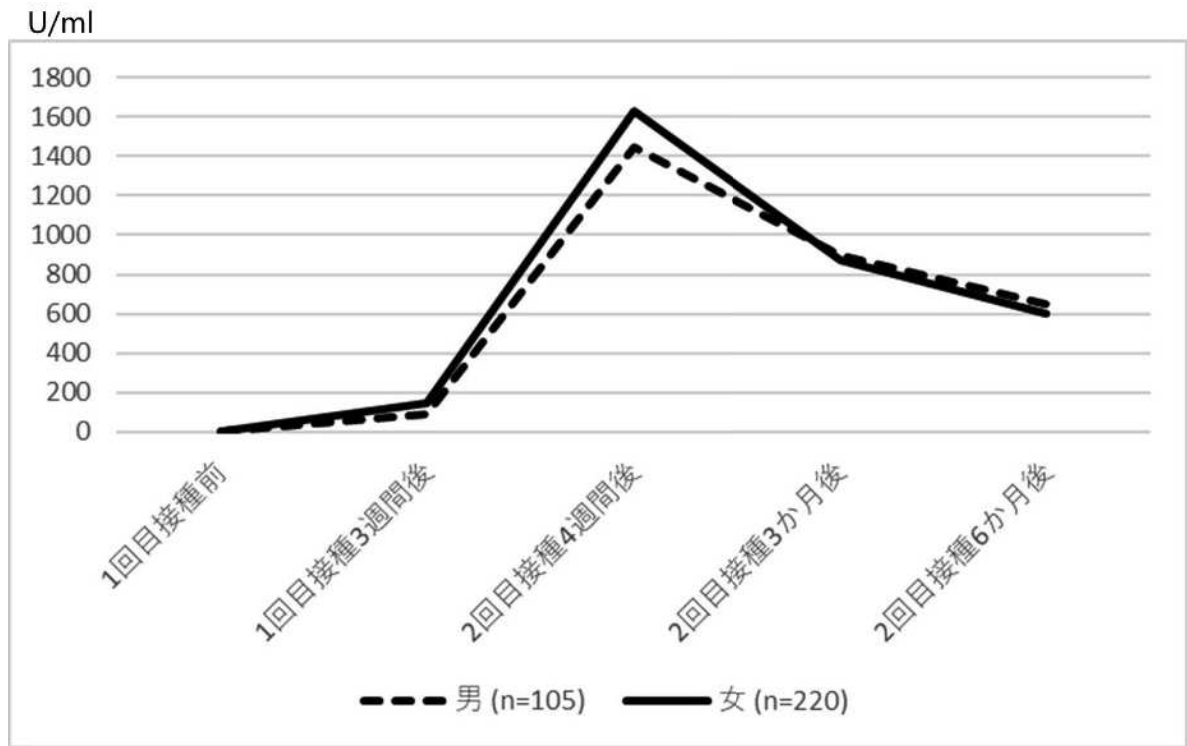
図3 BMI別抗体価（平均値）の推移（非感染者）（n=325）



Bonferroni 多重比較検定, \* p<0.05; \*\* p<0.01



図4 性別による抗体価（平均値）の推移（非感染者）（n=325）



Bonferroni 多重比較検定, not significant