

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（COVID-19 ワクチン）2回接種後の  
免疫応答の推移に関する疫学研究（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	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	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
共同研究者	山本 拓也	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所免疫老化プロジェクト
共同研究者	高濱 正吉	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所免疫老化プロジェクト
共同研究者	野木森拓人	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所免疫老化プロジェクト
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

新型コロナウイルスワクチンを2回接種した者を対象に、その後の免疫応答の推移を評価する。対象者の自由意思により、日本で薬事承認された内容に基づき新型コロナウイルスワクチンの3回目接種を受ける者については、3回接種後の免疫応答とその推移も評価する。参加者は、本研究班で先行実施中の「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」に参加した者、大阪市立大学医学部附属病院の職員、大阪市立大学医学部・医学研究科の教職員・学生で、年齢20歳以上の者から募集する。液性免疫の応答（SARS-CoV2-Spike 蛋白に対する抗体価の推移など）に加え、細胞性免疫（SARS-CoV-2 S 抗原特異的 T 細胞および B 細胞機能）についても評価する。

本研究計画は、2022年1月11日に大阪市立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会で承認され（承認番号：OCU013E）、2022年1月18日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、2022年1月23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：jRCT1051210161）。2022年1月24日に第一症例を登録し、2022年2月4日現在、250人を登録済みである。中間解析結果等は、次年度に提示する。

## A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症の予防に向けて、新型コロナウイルスワクチンが開発され、2020年12月以降、世界各国で複数の製剤が承認された。国内でも、2021年2月の承認を皮切りに接種事業が進められ、2021年11月1日時点の公表値では、1回接種完了者の割合は78%、2回接種完了者の割合は72%に達した。

国内外で行われている市販後調査によると、接種後の免疫応答は承認前の臨床試験と同様に良好であり、当初示されていた発症・重症化予防効果に加え、感染予防効果も示されるようになった<sup>1,2)</sup>。一方、接種後抗体価や感染予防効果は時間とともに低下することが明らかになってきた<sup>3,4)</sup>。重症化予防効果は時間が経過してもおおむね維持されているものの<sup>4,5)</sup>、効果が低下する可能性を示す報告もある<sup>6)</sup>。このような状況に鑑み、2021年11月15日、厚生労働省は、2回接種後概ね8ヵ月を経過した者のうち、3回目接種を希望する者に接種機会を提供するという考えをまとめた。しかしながら、2回接種後の免疫応答の推移や、3回接種後の免疫応答については、知見が十分得られていない状況である。

本研究では、新型コロナウイルスワクチンを2回接種した者を対象に、その後の免疫応答の推移を評価する。また、対象者の自由意思により、日本で薬事承認された内容に基づき新型コロナウイルスワクチンの3回目接種を受ける者については、3回接種後の免疫応答とその推移も評価する。

## 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～2025年3月31日

### 3. 対象者の選択基準

以下1)～6)すべてを満たす者

1) 以下(a)(b)(c)のいずれかに該当する者

(a) 「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」\*に参加した者 (\*大阪市立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会承認番号: OCU010E、実施計画番号 [jRCT番号]: jRCT1051200143)

(b) 大阪市立大学医学部附属病院の職員

(c) 大阪市立大学医学部・医学研究科の教職員・学生

2) 年齢20歳以上

3) 過去に新型コロナウイルスワクチンを2回接種した者

4) 以下(d)(e)(f)のいずれかに該当する者

(d) 新型コロナウイルスワクチン2回目接種後6ヵ月を経過した者

(e) 新型コロナウイルスワクチン3回目接種予定の目途がついた者

(f) 2021年12月～2022年1月に新型コロナウイルスワクチンの3回目接種を受けた者

5) 研究期間中、所定の回数の採血ができる見込みの者

6) 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

### 4. 対象者の除外基準

以下1)2)3)のいずれかに該当する者

1) 過去に未承認の新型コロナウイルスワクチンを接種したことがある者 (例: 承認前の治験での接種など)

2) 2021年12月～2022年1月に新型コロナウイルスワクチンの3回目接種を受けた者で、3回目接種後3ヵ月以上経過している者

3) 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

液性免疫の応答: SARS-CoV2-Spike 蛋白に対する抗体価の推移

### 6. 副次エンドポイント

1) 液性免疫の応答: ウイルス中和試験による抗体価の推移

2) 検査診断による新型コロナウイルス感染症 (PCR 陽性、抗原検査陽性、血清学的感染等) に対するワクチン有効率

3) 新型コロナウイルス感染症様疾患の発症に対するワクチン有効率

4) ワクチン接種後の副反応の発現

5) ワクチン接種に起因するものと疑われる疾病等の発現

## 7. 探索的エンドポイント

細胞性免疫の評価：SARS-CoV-2 S抗原特異的T細胞およびB細胞機能評価（フローサイトメトリー解析）

## 8. 研究の実施手順

調査のスケジュール概要を図に示す。また、表に観察・検査・報告スケジュールを示す。

- 対象者の自由意思により、日本で薬事承認された内容に基づき新型コロナウイルスワクチンの3回目接種を受ける者で、接種予定の目途がついた者は、【調査の概要図：A】のスケジュールに沿って研究を進める。まず、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）。3回目接種前、接種10～15日後、接種3か月後、接種6か月後に、1回あたり25mlの採血を行い（抗体価測定のため9ml×1本、細胞性免疫評価のため8ml×2本）、新型コロナウイルスに対する抗体価を測定し、細胞性免疫の評価を行う。3回目接種後24時間、48時間、1週間の時点で、副反応調査を行う（副反応調査）。追跡は登録後から3回目接種の6か月後まで行い、この間、毎週の発病調査を行う（発病調査）。3回目接種を受ける日程等は、所属機関あるいは市町村等で定められた方法に従う。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。
- 登録時に、3回目接種を受けるかまだ決めていない者は、【調査の概要図：B】のスケジュールに沿って研究を進める。まず、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）。登録時、6か月後に、1回あたり約25mlの採血を行い（抗体価測定のため9ml×1本、細胞性免疫評価のため8ml×2本）、新型コロナウイルスに対する抗体価を測定し、細胞性免疫の評価を行う。追跡は登録後から6か月間行い、この間、毎週の発病調査を行う（発病調査）。追跡期間中、対象者の自由意思により、日本で薬事承認された内容に基づき新型コロナウイルスワクチンの3回目接種を受けることを決めた場合は、接種予定の目途がついた時点で【調査の概要図：A】のスケジュールに切り替える。【調査の概要図：B】のスケジュール

で行う予定であった採血日が、【調査の概要図：A】のスケジュール】の接種前採血日の日程変更可能日数内（-2週間）に入る場合は、後者の【調査の概要図：A】のスケジュール】を優先して1回の採血とする。また、検査結果を双方のスケジュールにあてはめる。

- 本研究では、2021年12月～2022年1月に新型コロナウイルスワクチンの3回目接種を受けた者も登録する。本研究への参加を希望しながらも3回目接種までに登録が間に合わなかった者への配慮であり、除外基準2）に示す「3回目接種後3か月以上経過」に抵触しない場合に参加できる。これらの者については、【調査の概要図：A】のスケジュール】の採血や発病調査が、参加時期に応じて数回省略される。副反応調査は、遡っての回答を依頼する。
- 採血は、大阪市立大学医学部附属病院内（中央検査室等）あるいは大阪市立大学大学院医学研究科内で行う。抗体価の測定は、大阪市立大学大学院医学研究科内で行う。細胞性免疫の評価のための検体は、大阪市立大学大学院医学研究科で末梢血から分離される単核細胞（PBMC）を分離し、一旦凍結保存した後、匿名化した状態で国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所に送付し、細胞性免疫の評価を行う。
- 抗体価の結果は、測定毎に対象者へ返却する。細胞性免疫の評価結果については、個人の単回の結果で解釈できるものではないこと、研究としての要素が強いことから、測定毎の個人返却は行わず、集団としてとりまとめた集計結果を返却する。
- 対象者登録期間は2022年9月30日までとする。【調査の概要図：B】のスケジュール】から【調査の概要図：A】のスケジュール】への移行可能期間も、2022年9月30日までとする。
- 新型コロナウイルスワクチンの供給や接種スケジュールを取り巻く状況に鑑み、【調査の概要図：A】のスケジュール】の3回目接種前採血を含め、所定の採血ポイントでの採血ができなかった場合も、研究への参加や継続ができるものとする。
- ベースライン調査、発病調査、副反応調査は、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。

- 「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」に参加した者については、対象者の同意が得られた場合、当該研究で取得済みの情報も含めた統計解析を行う。この点について、説明文書で説明するとともに、同意書に対象者の意向を示すことができる欄を設ける。

## 9. 目標症例数と設定根拠

計 600 人

(設定根拠)

先行して実施中の「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」には、新型コロナウイルスワクチン接種者約 500 人が参加中である。このうち 80% (400 人) が本研究にも参加し、さらに、本研究から新規に参加する者が 200 人と仮定すると、計 600 人になる。統計学的な根拠によらず、現実的に登録可能と見込まれる人数の設定となるが、インフルエンザワクチンの免疫応答の評価では各集団で最低 50 人の対象者が必要とされていることを考えると、上記対象者数により、各種層別解析を行う場合も十分な人数を見込むことができる。

## 10. 統計解析

免疫応答の推移について、抗体価の経時的分布を記述し、利用可能な外部データと比較する。抗体価については、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したワクチンによる予防効果の評価については、対象者全員が接種者であるため、2 回接種者と 3 回接種者の比較を行う。Logistic regression model などを用いて相対危険を推定し、(1- 相対危険) × 100% で相対ワクチン有効率を計算する。さらに、antibody efficacy の手法によるワクチン有効率の推

定も行う。具体的には有効な免疫応答を獲得した者と獲得しなかった者のエンドポイント発生率を比較して相対危険を推定した後、(1- 相対危険) × 100% を計算する。これに達成率を乗じたものが、ワクチン有効率に相当する。

ワクチン接種後の副反応は、頻度および 95% 信頼区間を算出する。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、その内容と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。

細胞性免疫の評価で得られるパラメーターについては、経時的分布を記述するとともに、群間比較を行う場合は適切な検定を用いるなど、探索的な評価を行う。

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証する。

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:抗体価等を測定する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、2022 年 1 月 11 日に大阪市立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会で承認され(承認番号: OCU013E)、2022 年 1 月 18 日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、2022 年 1 月 23 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: jRCT1051210161)。

### C. 進捗状況

2022年1月24日に第一症例を登録した。2022年2月24日現在、250人を登録済みであり、239人がスケジュールAで開始、11人がスケジュールBで開始している。中間解析結果等は、次年度に提示する。

#### (謝辞)

本研究の実施にあたり、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、太田恵子先生、藤井比佐子先生、山田友紀先生（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、抗体価等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) Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, Wellington E, Stowe J, Gillson N, Atti A, Islam J, Karagiannis I, Munro K, Khawam J, Chand MA, Brown CS, Ramsay M, Lopez-Bernal J, Hopkins S; SIREN Study Group. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet*. 2021 May 8;397(10286):1725-1735.
- 2) Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, Brooks N, Smaja M, Mircus G, Pan K, Southern J, Swerdlow DL, Jodar L, Levy Y, Alroy-Preis S. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1819-1829.
- 3) Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, Doolman R, Asraf K,

Mendelson E, Ziv A, Rubin C, Freedman L, Kreiss Y, Regev-Yochay G. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med*. 2021 Dec 9;385(24):e84. doi: 10.1056/NEJMoa2114583. Epub 2021 Oct 6.

- 4) Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, Frankland TB, Ogun OA, Zamparo JM, Gray S, Valluri SR, Pan K, Angulo FJ, Jodar L, McLaughlin JM. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2021 Oct 16;398(10309):1407-1416.
- 5) Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, AlMukdad S, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, Coyle P, Ayoub HH, Al Kanaani Z, Al Kuwari E, Jeremijenko A, Kaleeckal AH, Latif AN, Shaik RM, Abdul Rahim HF, Nasrallah GK, Al Kuwari MG, Al Romaihi HE, Butt AA, Al-Thani MH, Al Khal A, Bertollini R, Abu-Raddad LJ. Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med*. 2021 Dec 9;385(24):e83. doi: 10.1056/NEJMoa2114114. Epub 2021 Oct 6.
- 6) Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, Milo R, Alroy-Preis S, Ash N, Huppert A. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med*. 2021 Dec 9;385(24):e85. doi: 10.1056/NEJMoa2114228. Epub 2021 Oct 27.

### D. 健康危険情報

なし

### E. 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  
なし

F. 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

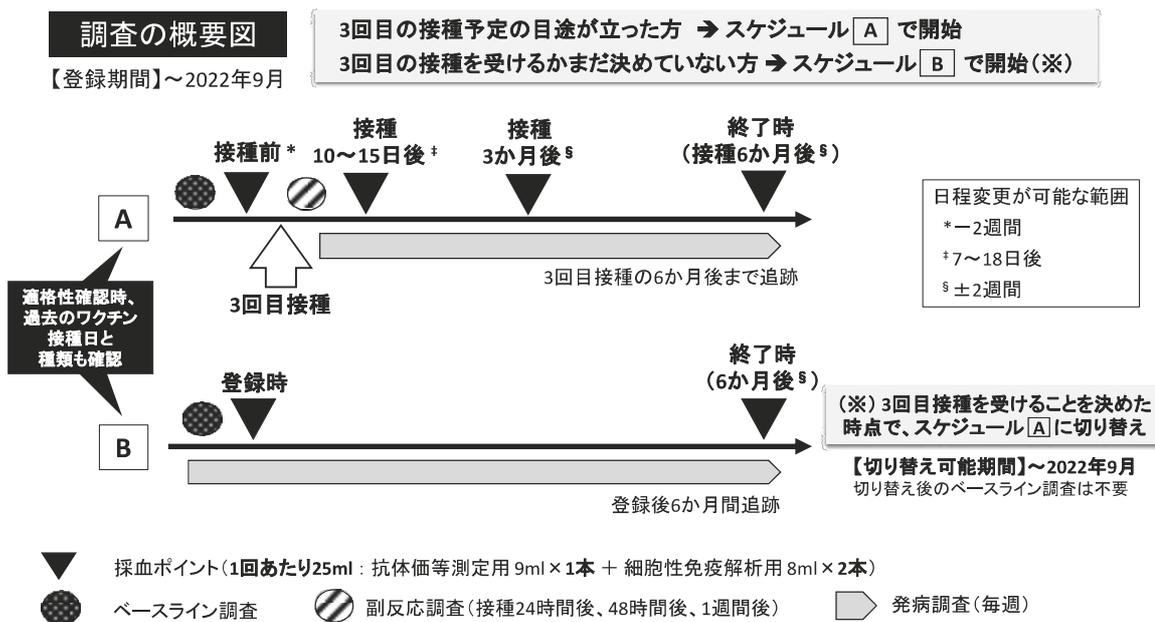


図. 調査の概要図

表. 観察・検査・報告スケジュール

【調査概要:A】のスケジュール

対象者の自由意思により、日本で薬事承認された内容に基づき新型コロナウイルスワクチンの3回目接種を受ける者で、接種予定の目途がついた者

時期	Visit 1	Visit 2			Visit 3		Visit 4		Visit 5
	登録時	接種前	3 回目 接種	(追跡)	3 回目 接種の 10~15 日後	(追 跡)	3 回目 接種の 3 カ月後	(追 跡)	3 回目 接種の 6 カ月後
同意取得	○								
ベースライン調査	○								
採血(1 回あたり 25ml)		○(*1)			○(*2)		○(*3)		○(*3)
ワクチン接種			●						
副反応調査				○(*4)					
発病調査(*5)									→

- \* 1: -2 週間の範囲であれば、日程変更可とする。
- \* 2: 7~18 日後の範囲であれば、日程変更可とする。
- \* 3: ±2 週間の範囲であれば、日程変更可とする。
- \* 4: 3 回目接種後、①24 時間以内、②48 時間以内、③48 時間以降 1 週間以内の計 3 回調査する。①24 時間以内の調査では、接種したワクチンのメーカー名の情報も収集する。③48 時間以降 1 週間以内の調査では、「本研究に登録した日」から回答日までの間、もしくは、「【調査の概要図:B】のスケジュール」から【調査の概要図:A】のスケジュールに移行した日」から回答日までの間に、新型コロナウイルス感染症の検査を受けたかについても情報を収集する。
- \* 5: 3 回目接種後 6 か月までの間、毎週実施する。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。
- 日本で薬事承認された内容に基づき、市町村あるいは所属機関が定める日程等で受ける接種

【調査の概要図:B】のスケジュール

登録時に、3 回目接種を受けるかまだ決めていない者

時期	Visit 1		Visit 2
	登録時	(追跡)	6 カ月後
同意取得	○		
ベースライン調査	○		
採血(1 回あたり 25ml)	○		○(*1)
発病調査(*2)			→

- \* 1: ±2 週間の範囲であれば、日程変更可とする。
- \* 2: 登録後 6 か月の間、毎週実施する。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。