

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：4回目接種・オミクロン対応型ワクチン接種の有効性の評価

研究協力者	松浦 知香	大阪公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	大阪公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	大阪公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	大阪公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	大阪公立大学医学部・附属病院事務局 大阪公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	大阪公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	大阪公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	大阪公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	大阪公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	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	掛屋 弘	大阪公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	大阪公立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者	中釜 悠	大阪公立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者	加来奈津子	大阪公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	大阪公立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者	Candray Katherine	大阪公立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者	金子 幸弘	大阪公立大学大学院医学研究科細菌学
研究協力者	金子 明	大阪公立大学大学院医学研究科寄生虫学
共同研究者	山口 悦子	大阪公立大学大学院医学研究科医療の質・安全管理学
研究協力者	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
研究協力者	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
研究協力者	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回以上接種し5か月以上経過した20歳以上の者（主に大阪公立大学医学部附属病院の職員）を対象に、新型コロナウイルス未感染者における①従来株ワクチン4回目接種と、②オミクロン株対応2価ワクチン接種の、接種後6か月間のワクチン有効性を評価した前向きコホート研究である。接種前の既感染者（抗N抗体陽性者）は除外し、①では、2022年6月～9月の間に従来株1価ワクチンの4回目接種をし、接種前と6か月後の採血を行った者（接種者）と、同期間に開始時採血を行い非接種のまま6か月後の採血を行った者（非接種者）、②では、2022年10月～2023年3月15日にオミクロン株対応2価ワクチンを接種し、接種前と6か月後の採血を行った者（接種者）と、同期間に開始時採血を行い非接種のまま6か月後採血を行った者（非接種者）の感染率を比較し、ロジスティックモデルを使用して非接種者に対する接種者の感染のオッズ比、ワクチン有効性を算出した。感染は、6か月後の採血における抗ヌクレオシド（N）抗体の陽転化、または毎週のメールでの発病調査によるPCR・抗原検査等検査陽性と定義した。感染者は①接種者53人（女：45人、年齢中央値：47歳）のうち15人（28%）、非接種者79人（女：65人、年齢中央値：43歳）のうち29人（37%）、②接種者69人（女：56人、年齢中央値：50歳）のうち14人（20%）、

非接種者 55 人（女：47 人、年齢中央値：45 歳）のうち 13 人（24%）であった。多因子 {性別、年齢、家族の人数、医療への従事、過去の接種回数、接種（開始）月、 $\log_{10}$  接種前抗 RBD 抗体価} で調整した調整オッズ比および有効性は、それぞれ① OR=0.56(0.17-1.83)、44%、② OR=1.11(0.33-3.82)、-11% であり、いずれも有意差はなかった。①では、家族の人数が多いと、感染のリスクが有意に上昇した（調整 OR=1.55, 95%CI:1.15-2.12）。

## A. 研究目的

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 回目以降の接種を受ける者については、接種後の免疫応答とその推移も評価する。3 回目接種以降は、ワクチンの種類の選択肢やタイミングも多様化していくため、それぞれのワクチン接種による市販後の免疫原性や有効性、安全性について継続した評価が必要である。

本報告では、新型コロナウイルスワクチンを 2 回接種し 5 か月以上経過した 20 歳以上の者（主に大阪公立大学医学部附属病院の職員）を対象に、新型コロナウイルス未感染者における、①2022 年 6 月～9 月の従来株ワクチン 4 回目接種と、②2022 年 10 月～3 月のオミクロン株対応 2 価ワクチン接種の 6 か月間の有効性を評価することを目的とした。

## 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

2022 年 1 月 23 日～2025 年 3 月 31 日

（本報告は 2022 年 6 月～2023 年 9 月までの結果を含む）

### 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（公立）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（公立）大学医学部附属病院の職

員

(c) 大阪市立（公立）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) 新型コロナウイルスワクチン 2 回目接種後 5 ヶ月を経過した者
- 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) 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) 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。また、1 週ごとにメールで感冒症状の有無や、PCR/ 抗原検査での新型コロナウイルス陽性の有無を自己申告してもらい発病調査を行った。接種者に関しては、接種前、接種 10～14 日後、接種 3 か月後、接種 6 か月後の 4 回の採血を行い、非接種者に関しては、登録時、登録から 6 か月後の 2 回の採血を行った。

### 6. 抗体価の測定

SARS-CoV-2 スクレオカプシドタンパク質を標的とする IgG (anti-N) の抗体価は、採取した血液検体から Elecsys Anti-SARS-CoV-2 RUO (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) を用いて測定した。

抗 N 抗体陽性のカットオフ値は、添付文書にしたがい  $\geq 1.0$  [U/mL] とした。

抗 RBD 抗体価は、Architect SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott Laboratories, Illinois, USA) を用いて測定した。

## 7. 統計解析

アウトカムは、新型コロナウイルス感染であり、発病調査で PCR 陽性または抗原検査陽性となった場合、または 6 か月後の採血時に抗ヌクレオカプシド (N) 抗体が陽転化した場合と定義した。接種前の既感染者 (抗 N 抗体陽性者) は除外し、①では、2022年6月～9月の間に従来株 1 価ワクチンの 4 回目接種をし、接種前と 6 か月後の採血を行った者 (接種者) と、同期間に開始時採血を行い非接種のまま 6 か月後の採血を行った者 (非接種者)、②では、2022年10月～2023年3月15日にオミクロン株対応 2 価ワクチンを接種し、接種前と 6 か月後の採血を行った者 (接種者) と、同期間に開始時採血を行い非接種のまま 6 か月後採血を行った者 (非接種者) の感染率を比較し、ロジスティックモデルを使用して非接種者に対する接種者の感染のオッズ比、ワクチン有効性を算出した。

(倫理面への配慮)

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 (認定番号: 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: jRCT1051200161)。

### A. 研究結果

B. 感染者は①接種者 53 人 (女: 45 人、年齢中央値: 47 歳) のうち 15 人 (28%)、非接種者 79 人 (女: 65 人、年齢中央値: 43 歳) のうち 29 人 (37%)、②接種者 69 人 (女: 56 人、年齢中央値: 50 歳) のうち 14 人 (20%)、非接種者 55 人 (女: 47 人、年齢中央値: 45 歳) のうち 13 人 (24%) であった。多因子 {性別、年齢、家族の人数、医療への従事、過去の接種回数、接種 (開始) 月、 $\log_{10}$  接種前抗 RBD 抗体価} で調整した調整オッズ比および有効性は、それぞれ ① OR=0.56 (0.17-1.83)、44%、②

OR=1.11 (0.33-3.82)、-11% であり、いずれも有意差はなかった。①では、家族の人数が多いと、感染のリスクが有意に上昇した (調整 OR=1.55, 95%CI:1.15-2.12)。その他の調整因子に関しては、有意差を認めなかった。

### C. 健康危険情報

なし

### D. 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

### E. 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