

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

① 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

② 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：1～4回目接種の免疫原性の評価

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	大藤さとし	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

大阪公立大学大学院医学研究科にて実施された二つの前向き研究 {表題①（2021年3月～2022年6月）と②（2022年1月～2023年3月までの中間結果）} を統合し、SARS-CoV-2未感染の健康な成人における mRNA ワクチン（Pfizer-BioNTech 社の BNT162b2 または Moderna 社の mRNA-1273）の 1～4 回目接種の免疫原性を評価した。本報告では、①の研究に参加した 1・2 回目の接種者（n = 467、女性：322 人、年齢中央値：43 歳）、②の研究に参加した 3 回目接種者（n = 157、女性：140 人、年齢中央値：46 歳）および 4 回目接種者（n = 89、女性：72 人、年齢中央値：49 歳）が含まれた（各接種前の既感染者は除外）。各接種後には、最高体温など副反応の情報を取得した。各接種の前、2 週後、3 か月後、6 か月後に採血し、抗 RBD (receptor-binding-domain) 抗体価を測定した。また、多変量解析（重回帰モデルまたは線形混合モデルを使用）では、mRNA-1273（1 回目・2 回目接種後）、男性（3 回目・4 回目接種後）、若年（1 回目・2 回目接種後）、非喫煙者（2 回目接種後）、高い接種前抗体価（2 回目、3 回目、4 回目接種後）、接種後の発熱（2 回目・4 回目

接種後)が、各接種後の抗体価上昇と有意に関連していた。さらに、3回目・4回目接種後では、前接種からの間隔が長いことが、抗体価の上昇と有意に関連していた。

A. 研究目的

本報告では、SARS-CoV-2 未感染の健康な成人における、日本で承認された新型コロナワクチンの1～4回目接種の免疫原性を評価し、各接種後の抗体価の上昇に影響を与える因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

本研究は、日本の大阪公立大学医学部附属病院で実施された2つの前向きコホート研究①②のデータを組み合わせた。1回目と2回目のワクチンを受けた参加者の情報は、2021年3月から2022年6月まで実施された研究①から得られた。研究①の適格基準は、1)登録時に20歳から64歳の間、2)大阪公立大学医学部附属病院の医療従事者、大阪市保健所の職員、大阪公立大学医学部または看護学部の教職員または学生、または大阪公立大学医学部附属病院の臨床試験ボランティア、および3)研究参加に対する書面による同意を提供した個人、であった。

3回目と4回目のワクチンを接種した参加者の情報は、研究①に続いて2022年2月から同じ病院で実施されている研究②から得られた。本報告書に含まれる情報は、2023年3月までのものである。適格基準は、第一の研究に参加した者または以下を満たす者であること：1)20歳以上の者、2)2回目のCOVID-19ワクチン接種後5か月以上経過した者、3)大阪公立大学医学部附属大学病院の医療従事者、または大阪公立大学医学部の教職員または学生であること、および4)研究参加に対する書面による同意を提供した者。2つの研究のプロトコルはヘルシンキ宣言に準拠して作成され、大阪都市大学病院認定審査委員会の承認を得た(承認番号：OCU010E、OCU013E、登録番号：jRCT1051200143、jRCT1051210161)。研究の特性と可能性のある結果が十分に説明された後、参加者から書面による同意が得られた。

2. ワクチン接種、採血、および情報収集

参加者の基本的な特徴に関する情報(職業、性別、年齢、身長、体重、喫煙歴、飲酒歴、接種後の副反応の詳細、接種後48時間以内の最高体温)は、参

加者自身が研究専用のRedcapシステムを使用して報告した。

採血スケジュール：

研究①

1回目接種の1週間以内(V1-0)、2回目接種の1週間以内(V2-0)、2回目接種の4-5週後(V2-4W)、および2回目接種の6か月後(V2-6M)。

研究②

3回目接種：接種2週間以内(V3-0)、接種後7-17日(V3-2W)、接種後3か月(V3-3M)、および接種後6か月(V3-6M)。

4回目接種：接種2週間以内(V4-0)、接種後7-17日(V4-2W)、接種後3か月(V4-3M)、および接種後6か月(V4-6M)。

3. 抗体価の測定

抗RBD抗体価は、本研究での量的範囲が6.8から120,000(AU/mL)であるArchitect SARS-CoV-2 IgG II Quant(Abbott Laboratories)を使用して測定した。抗RBD検査の陽性基準値は50(AU/mL)以上であり、抗SARS-CoV-2核カプシド蛋白(抗-N)抗体価は、Elecsys anti-SARS-CoV-2(Roche Diagnostics)を使用して測定した。抗-N検査の陽性基準値は1.0以上であり、感染歴があると見なした。

4. 分析対象者の選択

1回目・2回目接種の分析に含まれる参加者は、研究①に参加し、1回目と2回目の接種を受け、スケジュール通りに4回の採血(V1-0、V2-0、V2-4W、V2-6M)が実施され、副反応に関する情報を提供し、2回目接種後6か月の血液サンプリング時に抗N抗体が上昇していなかった者である。3回目接種の分析に含まれる参加者は、研究②に参加し、3回目接種を受け、スケジュール通りに4回の採血(V3-0、V3-2W、V3-3M、V3-6M)が実施され、副反応に関する情報を提供し、3回目接種6か月後の採血時に抗N抗体が増加していなかった者である。4回目接種の分析に含まれる参加者は、研究②に参加し、4回目接種を受け、最初の3回の採血(V4-0、V4-2W、V4-3M)をスケジュール

通りに完了し、抗-N抗体が上昇していなかった者である。V4-6Mの測定値は、採血された場合かつ抗-N抗体が上昇していない場合にのみ分析に使用された。

5. 統計分析

多変量解析は、各接種後の底数10対数変換された抗体価を予測する因子を調査した。1回目接種後(V2-0)の抗体価の予測には、多重線形回帰モデルが使用され、2回目接種後(V2-4W、V2-6M)、3回目接種後(V3-2W、V3-3M、V3-6M)、および4回目接種後(V4-2W、V4-3M、あればV4-6M)の抗体レベルの予測には、線形混合効果モデルが使用されました。全てのモデルでは、説明変数にはワクチン種類、性別、年齢(連続値)、BMI(連続値)、喫煙状態、飲酒状態、底数10対数変換された接種前抗体価、および接種後の発熱レベルのカテゴリが含まれた。3回目および4回目接種のモデルには、前回接種からの経過日数も説明変数として追加された。全てのモデルには、各採血日までの日数(連続値)が調整変数として含まれている。線形混合効果モデルでは、参加者ID番号がランダム効果変数として含まれている。

C. 結果

1. 参加者

各接種の参加者の特性は表1に示す。

2. 抗体価の4回の投与にわたる動態

図1は、V1-0からV4-6Mまでの各採血時点の抗-RBD抗体価の散布図を示す。

3. 抗-RBD抗体価の予測因子を特定するための多変量解析(表2)

BNT162b2ワクチンと比較してmRNA-1273ワクチンを接種した者では、1回目($P<0.01$)および2回目($P=0.047$)の接種後に有意な抗体価の増加が観察された。3回目および4回目の接種後、男性は女性と比較して有意な抗体価の増加があった(いずれも $P=0.01$)。高年齢は1回目($P<0.01$)および2回目($P=0.02$)の接種後に有意な抗体価の減少と関連していた。BMIと接種後の抗体価との間には有意な関連は認めなかった。現在喫煙者は2回目接種後に有意な抗体価の減少が見られた($P=0.04$)が、現在飲酒との間には有意な関連は認めなかった。

高い接種前抗体価は、2回目、3回目、4回目接種後の有意な抗体価の増加と関連していた(いずれも $P<0.01$)。接種後の発熱レベルが高いことは、2回目($P<0.01$)および4回目($P=0.02$)の接種後に有意な抗体価の増加と関連していた。さらに、前回接種からの経過時間が長いことは、3回目および4回目接種後の抗体価の増加と有意に関連していた(いずれも $P<0.01$)。

D. 考察、まとめ

この研究では、SARS-CoV-2未感染者における最初の4回の投与後の抗体力価の動態を継続的に評価した。抗体力価の増加に対する年齢の影響は、1回目と2回目の接種後では有意でしたが、3回目と4回目の接種では有意ではなかった。喫煙は抗体力価の上昇に負の影響を与えるかもしれない一方、接種後の発熱は抗体価の上昇に正の影響を与えることがわかった。接種間隔が長いほど、ワクチンの免疫原性がより効率的に得られる可能性がある。個人の特性に基づいて適切な接種スケジュールを決定するには、より大きな集団でのさらなる評価と、中和抗体や細胞性免疫などの他の手段の使用が必要である。

E. 健康危険情報

なし

F. 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(投稿中)

2. 学会発表

松浦知香、福島若葉、加瀬哲男、大藤さとこ、近藤亨子、吹田安佐詠、迎恵美子、小西絢子、笠松彩音、城戸康年、中釜悠、加来奈津子、掛屋弘、金子幸弘、廣田良夫. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後の接種間隔を長くすると、3回目および4回目接種後抗体価は高くなる. 第27回日本ワクチン学会学術集会(2023年10月22日, 静岡)

G. 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

表 1. 解析対象者の特性

		1.2 回目接種者 (N=467)	3 回目接種者 (N=157)	4 回目接種者 (N=89)	
職種	医療従事者	293 (63)	56 (36)	47 (53)	
	その他	174 (37)	101 (64)	42 (47)	
接種したワクチン種類	BNT162b2	454 (97)	149 (95)	34 (38)	
	mRNA-1273	13 (3)	8 (5)	55 (62)	
性別	男性	145 (31)	17 (11)	17 (19)	
	女性	322 (69)	140 (89)	72 (81)	
年齢	(Median, IQR)	43, 33.5-50.5	46, 38-52	49, 42-55	
	20-39	177 (38)	42 (27)	20 (23)	
	40-49	156 (33)	62 (40)	29 (33)	
	50-	134 (29)	53 (34)	40 (45)	
BMI	(Median, IQR)	21.5, 19.7-23.6	21.2, 19.3-23.0	21.3, 19.9-23.0	
	<18.5	61 (13)	27 (17)	6 (7)	
	18.5-24.9	328 (70)	115 (73)	69 (78)	
	≥25	78 (17)	15 (10)	14 (16)	
現在喫煙	あり	18 (4)	10 (6)	5 (6)	
現在飲酒	あり	282 (60)	73 (47)	43 (48)	
接種後の発熱レベル		1 回目接種後	2 回目接種後	3 回目接種後	4 回目接種後
	<37°C	423 (91)	191 (41)	61 (39)	36 (40)
	37.0-37.9°C	41 (9)	195 (42)	71 (45)	35 (39)
	≥38°C	3 (1)	81 (17)	25 (16)	18 (20)
前接種からの接種間隔(日)		1-2 回目接種間		2-3 回目接種間	3-4 回目接種間
	Median, IQR	21, 21-21		266, 260-269	235, 207-244
	<25th percentile	4 (1)		32 (20)	22 (35)
	25th-75th percentile	436 (93)		88 (56)	45 (51)
	>75th percentile	27 (6)		37 (24)	22 (25)
1.2 回目接種で接種したワクチン種類					
	BNT162b2		153 (98)	89 (100)	
	mRNA-1273		4 (3)	0 (0)	
3 回目接種で接種したワクチン種類					
	BNT162b2			88 (99)	
	mRNA-1273			1 (1)	

図 1.

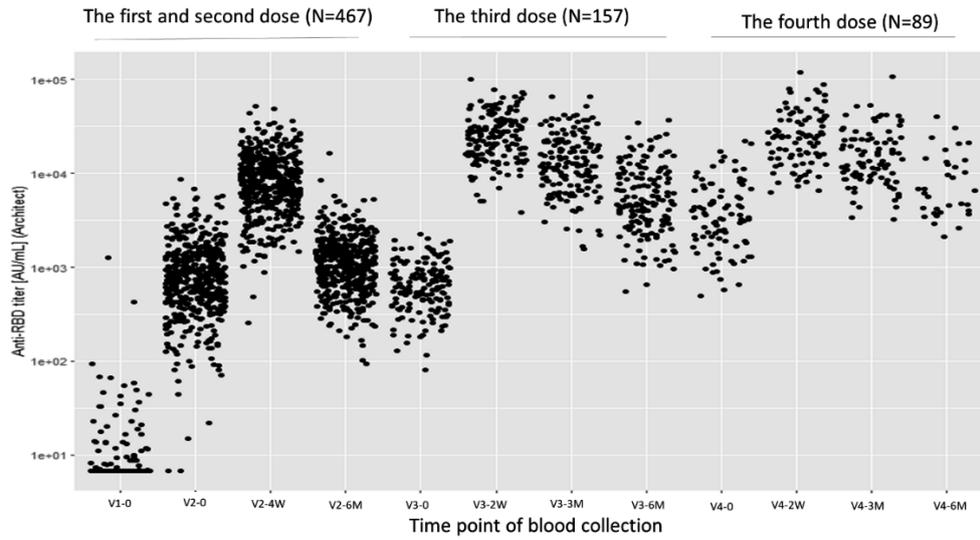


表 2.

	1 回目接種後, N=467			2 回目接種後, N=467			3 回目接種後, N=157			4 回目接種後, N=89		
予測因子	V2-0 の抗体価			V2-4W, V2-3M, V2-6M の抗体価			V3-2W, V3-3M, V3-6M の抗体価			V4-2W, V4-3M, V4-6M の抗体価		
	β	Std. Error	<i>P</i> -value	β	Std. Error	<i>P</i> -value	β	Std. Error	<i>P</i> -value	β	Std. Error	<i>P</i> -value
mRNA-1273	0.399	0.129	<0.01	0.121	0.061	0.047	0.135	0.097	0.17	-0.039	0.043	0.36
男性	-0.024	0.042	0.56	-0.003	0.022	0.91	0.158	0.061	0.01	0.137	0.056	0.01
年齢 (歳)	-0.008	0.002	<0.01	-0.002	0.001	0.02	0.003	0.002	0.12	0.001	0.002	0.45
BMI (kg/m ²)	0.009	0.006	0.12	-0.005	0.003	0.10	0.003	0.006	0.56	0.002	0.007	0.75
現在喫煙	-0.008	0.096	0.93	-0.106	0.051	0.04	0.012	0.076	0.87	0.053	0.059	0.36
現在飲酒	0.005	0.038	0.90	-0.018	0.020	0.37	-0.041	0.036	0.26	-0.048	0.179	0.79
接種前抗体価 (AU/mL)	0.133	0.089	0.13	0.426	0.025	<0.01	0.691	0.073	<0.01	0.578	0.052	<0.01
接種後発熱カテゴリー	0.026	0.058	0.65	0.048	0.014	<0.01	0.034	0.026	0.20	0.060	0.025	0.02
前接種からの経過日数	モデルに含まれない						0.004	0.001	<0.01	0.000	0.001	0.004