

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 1 回接種後の中和抗体価経時的变化に関する研究

研究分担者	鈴木 忠樹	国立感染症研究所
研究協力者	菅野 隆行	国立感染症研究所
研究協力者	宮本 翔	国立感染症研究所
研究協力者	相内 章	国立感染症研究所
研究協力者	新城 雄士	国立感染症研究所
研究協力者	齊藤 慎二	国立感染症研究所
研究協力者	佐高 明子	国立感染症研究所

研究要旨

現在日本で使用されている新型コロナワクチンの初回接種シリーズは、標準的な用法が 2 回接種となっているが、1 回目の接種後においても一定の効果が報告されていることから、医療法人相社会ピーエスクリニックが主管となり健康成人を対象として 2 回の接種が必要なファイザー社製ワクチンの 1 回接種後の免疫原性及び抗体持続を評価する前向き介入のない観察研究を実施している。本分担課題では、研究対象者から 1 回目の接種前と接種後、経時的に血清を採取し、血清中和抗体価の推移を評価した。さらに、観察期間中に対象者が 2 回目および 3 回目のワクチンを接種した場合は、2 回目および 3 回目接種の接種情報を取得し、2 回目および 3 回目接種後の血清中和抗体価の推移を評価した。

本研究には 85 名の研究対象者が登録され、うち 1 名が 12 週後までの採血が完了した後、さらに 1 名が 10 ヶ月後までの採血を完了した後に対象者から除外された。1 名（1.2%）が 1 回目接種後 7 週までに、16 名（18.8%）が 7 週から 12 週までに、41 名（48.2%）が 12 週から 16 週までに、7 名（8.3%）が 16 週から 20 週までに、18 名（21.4%）が 20 週から 24 週までに、1 名（1.2%）が 8 ヶ月から 10 ヶ月までに 2 回目接種を実施した。また、2 名（2.4%）が 24 週から 8 ヶ月までに、52 名（61.9%）が 8 ヶ月から 10 ヶ月までに、23 名（27.4%）が 10 ヶ月から 12 ヶ月までに 3 回目接種を実施した。1 回目接種後 12 ヶ月の観察期間終了時まで研究に参加した 83 名のうち 1 名が 2 回目未接種、6 名が 3 回目未接種であった。

血清中和抗体は、1 回目接種 3 週後に 70.6%の研究対象者で抗体価 5 倍以上の中和抗体が検出されたが、7 週後において中和抗体陽性者は 50.6% に減少した。その後、2 回目接種者が増えるに従い中和抗体陽性者も増加していき、12 週後においては 61.2% の対象者が中和抗体陽性となり、16 週後では 70.2%、20 週後では 78.6%、24 週後では 96.4% の研究対象者に抗体価 5 倍以上の中和抗体が検出された。さらに 3 回目接種が進み観察期間終了時の 12 ヶ月後では、2 回目接種を受けていない者以外は全ての者で 10 倍以上の中和抗体価が検出された。

以上の結果から、ファイザー社製新型コロナワクチンの 1 回目と 2 回目の接種間隔を 6 ヶ月程度まで延長したとしても、2 回目接種後は速やかに血清中和抗体価が上昇することが明らかとなり、標準的な用法よりも長い接種間隔であっても 2 回目接種以降の中和抗体誘導が阻害されることはないと考えられた。

A. 研究目的

本邦において薬事承認された新型コロナワクチンは、用法・用量について 2 回の接種が規定されて

いるが、2 回目の接種後においても一定の効果が報告されていることなどを踏まえ、本邦においても、2 回の接種が必要なワクチンの 1 回接種後の免疫原

性及び抗体持続に関する研究を実施する必要性がある。そこで、本研究では、1回目ワクチン接種後に経時的に採血を行い、抗体価の推移を評価することを目的とする。さらに、研究対象者が望むタイミングで2回目および3回目接種を実施し、2回目および3回目接種後の抗体価の推移についても評価する。本年度は、観察期間が終了する1回目接種12ヶ月後までの抗体価の推移を評価した。本分担研究においては、ピーエスクリニックで採取された血清を国立感染症研究所に送付し中和試験を実施した。

B. 研究方法

本研究のデザインは医療法人相生会 ピーエスクリニックが主管となる前向き介入のない観察研究とした。研究対象者は約100人の医療法人相生会ピーエスクリニックの健康な職員（成人）とした。研究対象者はファイザー社製 mRNA プラットフォームの新型コロナワクチン「コミナティ筋注」を接種前と接種3週後、7週後、12週後、16週後、20週後、24週後、8カ月後、10カ月後、12カ月後に血清を採取した。さらに、観察期間中に対象者が2回目および3回目のワクチンを接種した場合は、2回目接種、3回目接種の接種情報を取得し、さらに引き続き検体採取を実施し、2回目接種後、3回目接種後の血清抗体価を測定し、合わせて抗体価の推移についても合わせて評価した。採取した血液を用いて、SARS-CoV-2 S 結合抗体 (S 抗体) 及び SARS-CoV-2 N 結合抗体 (N 抗体) を測定した。SARS-CoV-2 S 結合抗体及び SARS-CoV-2 N 結合抗体はロシュ・ダイアグノスティクス社 Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 および Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S (メーカーの規定したカットオフを使用 (抗 N 抗体でカットオフインデックス (COI) ≥ 1.0 ; 高 S 抗体で ≥ 0.8 U/mL) を用いた。さらに、SARS-CoV-2 中和試験により中和抗体価を測定した。中和試験は100 TCID₅₀の SARS-CoV-2 (感染研分離株: Japan/TY/WK-521/202, PANGO 系統 A) を5倍希釈から2段階希釈系列の血清と37°Cで1時間反応させた後に VeroE6/TMPRSS2 細胞に接種し培養した。培養5日後に、細胞変性効果の有無により血清中和活性を評価し、中和活性が見られる最大の血清希釈倍率の逆数を中和抗体価とした。中和抗体が検出されなかった血清の中和抗体価は最小希釈率の5の半値2.5を代入した。全ての中和試験は国立感染症研究所 BSL3 実験室にて実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は、主管となるピーエスクリニックの倫理審査委員会および国立感染症研究所の「ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」にて、審査承認後に研究を実施した。本臨床研究開始に先立ち、予め倫理審査委員会の承認が得られた説明文書及び同意文書を用いて、研究責任医師等が説明を行い、研究対象者が内容を十分理解したことを確認した後に、本臨床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。同意文書には、研究対象者及び説明を行った研究責任医師等が署名又は記名押印及び日付を記入し、医療法人相生会ピーエスクリニックで原本を保存し、写しを研究対象者に交付した。2回目および3回目のワクチン接種のタイミングは各研究対象者自身が決定した。

C. 研究結果

本研究には85名の研究対象者が登録され、うち1名が12週後までの採血が完了した後、さらに1名が10ヶ月後までの採血を完了した後に対象者から除外された。1名 (1.2%) が1回目接種後7週までに、16名 (18.8%) が7週から12週までに、41名 (48.2%) が12週から16週までに、7名 (8.3%) が16週から20週までに、18名 (21.4%) が20週から24週までに、1名 (1.2%) が8ヶ月から10ヶ月までに2回目接種を実施した。また、2名 (2.4%) が24週から8ヶ月までに、52名 (61.9%) が8ヶ月から10ヶ月までに、23名 (27.4%) が10ヶ月から12ヶ月までに3回目接種を実施した。1回目接種後12ヶ月の観察期間終了時まで研究に参加した83名のうち1名が2回目未接種、6名が3回目未接種であった。N抗体の測定結果から観察期間終了までに SARS-CoV-2 感染が確認された者が8名いた。8名中1名は研究参加時に既にN抗体陽性であり、既感染者と考えられた。他の7名は研究期間中に感染したと考えられた (図1A)。S抗体は1回目接種3週後に急速に増加し、85名中84名 (98.8%) の対象者でメーカーが指定するカットオフ値以上のS抗体を認め、7週においては85名全て (100%) の対象者においてカットオフ値以上のS抗体が検出され、12週以降も全ての対象者においてS抗体が検出された。S抗体の幾何平均は3週後から7週後にかけて変動は見られなかったが、その後、2回目の接種者が増加するに従って、S抗体価の幾何平均は増加したが8ヶ月後に低下した

(図 1B)。その後、3 回目接種が実施され、10 ヶ月後、12 ヶ月後に再増加した。

中和抗体については、1 回目接種 3 週後に 85 名中 60 名 (70.6% ; 95% 信頼区間 60.2% ~ 79.3%) の研究対象者で抗体価 5 倍以上の中和抗体が検出されたが、7 週後において中和抗体陽性者数は 85 名中 43 名 (50.6% ; 95% 信頼区間 40.2% ~ 61.0%) に減少した。1 回目接種 3 週後の中和抗体価の幾何平均は 5.5 (95% 信頼区間 4.7 ~ 6.5)、1 回目接種 7 週後の中和抗体価の幾何平均は 4.2 (95% 信頼区間 3.6 ~ 4.8) であった。その後、2 回目接種者が増えるに従い中和抗体陽性者数も増加していき、12 週後においては 85 名中 52 名 (61.2% ; 95% 信頼区間 50.5% ~ 70.8%) の対象者が中和抗体陽性となり、16 週後では 84 名中 59 名 (70.2% ; 95% 信頼区間 59.7% ~ 79.0%)、20 週後では 84 名中 66 名 (78.6% ; 95% 信頼区間 68.6% ~ 86.1%)、24 週後では 84 名中 81 名 (96.4% ; 95% 信頼区間 89.6% ~ 99.2%) の研究対象者では抗体価 5 倍以上の中和抗体が検出された。24 週の時点で中和抗体が検出されなかった 3 名のうち 2 名は 2 回目未接種であった。その後、3 回目接種が実施され、観察期間終了時点の 12 ヶ月後では 2 回目未接種であった 1 名を除き全ての者で抗体価 10 倍以上の中和抗体価が検出された。また、2 回目未接種者でも 1 回目接種 12 週後の時点では抗体価 5 倍の中和抗体が検出されており、観察期間中に一度も中和抗体が検出されなかった者はいなかった。中和抗体価の幾何平均は、1 回目接種 3 週後から 12 週後までは大きな変動がなかったが、過半数の者が 2 回目のワクチンを接種した 16 週後に急増し、24 週後にも維持された (図 1C)。その後、8 ヶ月後には軽度低下したが、3 回目接種が実施され 10 ヶ月後、12 ヶ月後には、再上昇し、観察期間全体を通して最高値を示した。2 回目、3 回目接種後に採血された血清に限って S 抗体と中和抗体価との関係性を評価したところ、両者の間に正の相関が認められ (Pearson $r = 0.8599$; 95% 信頼区間 0.8335 ~ 0.8824、図 2)、mRNA ワクチン初回シリーズ完了直後の抗体価として 90% の感染防御効果との関係性が示されている S 抗体価 (774 BAU/mL) は、WK-521 株を用いた本中和試験法で算出された中和抗体価 10 倍に相当することが明らかになった。

D. 考察

本研究では、標準的な用法として 3 週間隔で 2 回接種することが標準的な用法であるファイザー社製新型コロナウイルスの 1 回接種後の経時的な血清抗体の推移を評価することを目的としており、本分担は、血清中和抗体価の測定を実施している。今年度は最終観察期間である 12 ヶ月後までの全て血清について中和試験を完了した。この期間において、1 名を除き 2 回目接種を実施し、さらに、上記の 1 名に加えて 6 名 (合計 7 名) 以外の者が 3 回目接種を受けた。いずれの者においても 2 回目以降のワクチン接種後速やかに中和抗体価が上昇し、12 ヶ月後の時点で 2 回以上のワクチンを接種した全ての者において 10 倍以上の中和抗体価が検出された。2 回目および 3 回目接種の後に採血された血清を用いて、中和抗体価と S 抗体との関係性を評価したところ、中和抗体価 10 倍は、mRNA ワクチンの臨床試験で明らかになった 90% 感染防御効果と相関する血清 S 抗体価と同等であることが示唆されており、接種間隔を標準的な用法から延長しても、2 回目接種とブースターワクチンによる中和抗体応答を阻害することはないと考えられた。本研究では、2 回目および 3 回目接種から採血までの期間が被験者毎に異なっており、接種間隔の長さの中和抗体応答への影響を評価するためには、様々な因子の調整が必要と考えられた。また、本年度の評価ではワクチン株と同等の祖先株ウイルスを用いた中和抗体価のみを行っており、現在流行しているオミクロンなどの変異株に対する抗体応答への影響は評価できていない。今後、最終曝露から採血までの時間の影響を調整することにより、接種間隔が中和抗体応答の大きさに与える影響について評価するとともに、変異株に対する中和抗体応答を計測し、中和抗体応答の広域性への影響も評価する必要があると考えられた。

E. 結論

ファイザー社製新型コロナウイルスの接種の接種間隔を 6 ヶ月程度まで延長したとしても、2 回目接種後およびブースターワクチン接種後は速やかに血清中和抗体価が上昇することが明らかとなり、標準的な用法よりも長い接種間隔であっても 2 回目接種およびブースターワクチン接種後の中和抗体誘導が阻害されることはないと考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

- 1) Arashiro T, Arima Y, Kuramochi J, Muraoka H, Sato A, Chubachi K, Oba K, Yanai A, Arioka H, Uehara Y, Ihara G, Kato Y, Yanagisawa N, Nagura Y, Yanai H, Ueda A, Numata A, Kato H, Oka H, Nishida Y, Ooki T, Nidaira Y, Stucky A, **Suzuki T**, Smith C, Hibberd M, Ariyoshi K, Suzuki M. Letter to the editor: Importance of considering high-risk behaviours in COVID-19 vaccine effectiveness estimates with observational studies. *Euro Surveill.* 2023 Jan;28(4). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.4.2300034.
- 2) Miyamoto S, Arashiro T, Ueno A, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Ozono S, Hemmi T, Hirata Y, Moriyama S, Kotaki R, Kinoshita H, Yamada S, Shinkai M, Fukushi S, Takahashi Y, **Suzuki T**. Non-Omicron breakthrough infection with higher viral load and longer vaccination-infection interval improves SARS-CoV-2 BA.4/5 neutralization. *iScience.* 2023 Jan 13;26(2):105969. doi: 10.1016/j.isci.2023.105969.
- 3) Shiwa-Sudo N, Sakai Y, Iwata-Yoshikawa N, Watanabe S, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Shirakura M, Fujisaki S, Miyazaki K, Miura H, Nagata S, Fukushi S, Maeda K, Hasegawa H, **Suzuki T**, Nagata N. Impact of Reinfection with SARS-CoV-2 Omicron Variants in Previously Infected Hamsters. *J Virol.* 2023 Jan 12:e0136622. doi: 10.1128/jvi.01366-22.
- 4) Sasaki M, Tabata K, Kishimoto M, Itakura Y, Kobayashi H, Ariizumi T, Uemura K, Toba S, Kusakabe S, Maruyama Y, Iida S, Nakajima N, **Suzuki T**, Yoshida S, Nobori H, Sanaki T, Kato T, Shishido T, Hall WW, Orba Y, Sato A, Sawa H. S-217622, a SARS-CoV-2 main protease inhibitor, decreases viral load and ameliorates COVID-19 severity in hamsters. *Sci Transl Med.* 2023 Jan 18;15(679):eabq4064. doi: 10.1126/scitranslmed.abq4064.
- 5) Uraki R, Halfmann PJ, Iida S, Yamayoshi S, Furusawa Y, Kiso M, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Mine S, Kuroda M, Maemura T, Sakai-Tagawa Y, Ueki H, Li R, Liu Y, Larson D, Fukushi S, Watanabe S, Maeda K, Pekosz A, Kandeil A, Webby RJ, Wang Z, Imai M, **Suzuki T**, Kawaoka Y. Characterization of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 isolates in rodents. *Nature.* 2022 Dec;612(7940):540-545. doi: 10.1038/s41586-022-05482-7.
- 6) Iwata-Yoshikawa N, Kakizaki M, Shiwa-Sudo N, Okura T, Tahara M, Fukushi S, Maeda K, Kawase M, Asanuma H, Tomita Y, Takayama I, Matsuyama S, Shirato K, **Suzuki T**, Nagata N, Takeda M. Essential role of TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infection in murine airways. *Nat Commun.* 2022 Oct 15;13(1):6100. doi: 10.1038/s41467-022-33911-8.
- 7) Takei S, Ai T, Yamamoto T, Igawa G, Kanno T, Tobiume M, Hiki M, Saito K, Khasawneh A, Wakita M, Misawa S, Miida T, Okuzawa A, **Suzuki T**, Takahashi K, Naito T, Tabe Y. Performance evaluation of the Roche Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 immunoassays by comparison with neutralizing antibodies and clinical assessment. *PLoS One.* 2022 Sep 15;17(9):e0274181. doi: 10.1371/journal.pone.0274181.
- 8) Takahashi M, Ai T, Sinozuka K, Baba Y, Igawa G, Nojiri S, Yamamoto T, Yuri M, Takei S, Saito K, Horiuchi Y, Kanno T, Tobiume M, Khasawneh A, Paran FJ, Hiki M, Wakita M, Miida T, **Suzuki T**, Okuzawa A, Takahashi K, Naito T, Tabe Y. Activation of SARS-CoV-2 neutralizing antibody is slower than elevation of spike-specific IgG, IgM, and nucleocapsid-specific IgG antibodies. *Sci Rep.* 2022 Sep 1;12(1):14909. doi: 10.1038/s41598-022-19073-z.

- 9) Seki Y, Yoshihara Y, Nojima K, Momose H, Fukushima S, Moriyama S, Wagatsuma A, Numata N, Sasaki K, Kuzuoka T, Yato Y, Takahashi Y, Maeda K, **Suzuki T**, Mizukami T, Hamaguchi I. Safety and immunogenicity of the Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 mRNA third booster vaccine dose against the BA.1 and BA.2 Omicron variants. *Med (N Y)*. 2022 Jun 10;3(6):406-421.e4. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.013.
- 10) Uraki R, Kiso M, Iida S, Imai M, Takashita E, Kuroda M, Halfmann PJ, Loeber S, Maemura T, Yamayoshi S, Fujisaki S, Wang Z, Ito M, Ujie M, Iwatsuki-Horimoto K, Furusawa Y, Wright R, Chong Z, Ozono S, Yasuhara A, Ueki H, Sakai-Tagawa Y, Li R, Liu Y, Larson D, Koga M, Tsutsumi T, Adachi E, Saito M, Yamamoto S, Hagihara M, Mitamura K, Sato T, Hojo M, Hattori SI, Maeda K, Valdez R; IASO study team; Okuda M, Murakami J, Duong C, Godbole S, Douek DC, Maeda K, Watanabe S, Gordon A, Ohmagari N, Yotsuyanagi H, Diamond MS, Hasegawa H, Mitsuya H, **Suzuki T**, Kawaoka Y. Characterization and antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron BA.2. *Nature*. 2022 Jul;607(7917):119-127. doi: 10.1038/s41586-022-04856-1.
- 11) Takahashi K, Ishikane M, Ujiie M, Iwamoto N, Okumura N, Sato T, Nagashima M, Moriya A, Suzuki M, Hojo M, Kanno T, Saito S, Miyamoto S, Ainai A, Tobiume M, Arashiro T, Fujimoto T, Saito T, Yamato M, **Suzuki T**, Ohmagari N. Duration of Infectious Virus Shedding by SARS-CoV-2 Omicron Variant-Infected Vaccinees. *Emerg Infect Dis*. 2022 May;28(5):998-1001. doi: 10.3201/eid2805.220197.
- 12) Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, Moriyama S, Kinoshita H, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Kotaki R, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Ishijima K, Park ES, Inoue Y, Kaku Y, Tobiume M, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Tokunaga K, Ozono S, Hemmi T, Ueno A, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, Mizukami T, Hasegawa H, Ebihara H, Maeda K, Fukushima S, Takahashi Y, **Suzuki T**. Vaccination-infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants. *Med (N Y)*. 2022 Apr 8;3(4):249-261.e4. doi: 10.1016/j.medj.2022.02.006.
- 13) Kotaki R, Adachi Y, Moriyama S, Onodera T, Fukushima S, Nagakura T, Tonouchi K, Terahara K, Sun L, Takano T, Nishiyama A, Shinkai M, Oba K, Nakamura-Uchiyama F, Shimizu H, **Suzuki T**, Matsumura T, Isogawa M, Takahashi Y. SARS-CoV-2 Omicron- neutralizing memory B cells are elicited by two doses of BNT162b2 mRNA vaccine. *Sci Immunol*. 2022 Apr 22;7(70):eabn8590. doi: 10.1126/sciimmunol.abn8590.
- 14) Ueno M, Iwata-Yoshikawa N, Matsunaga A, Okamura T, Saito S, Ashida S, Yoshida I, Nagashima M, Asakura H, Yaoita Y, Suzuki J, Sadamasu K, Yoshimura K, Kutsuna S, Shiwa-Sudo N, Nagata N, **Suzuki T**, Suzuki A, Okamoto M, Kimura M, Ohmagari N, Miura R, Ishizaka Y. Isolation of human monoclonal antibodies with neutralizing activity to a broad spectrum of SARS-CoV-2 viruses including the Omicron variants. *Antiviral Res*. 2022 May;201:105297. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105297.
2. 学会発表
該当なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

図1 各採血時点における血清中のN抗体 (A)、S抗体 (B)、中和抗体価 (C)。各プロットの赤線は幾何平均と95%信頼区間を示す。

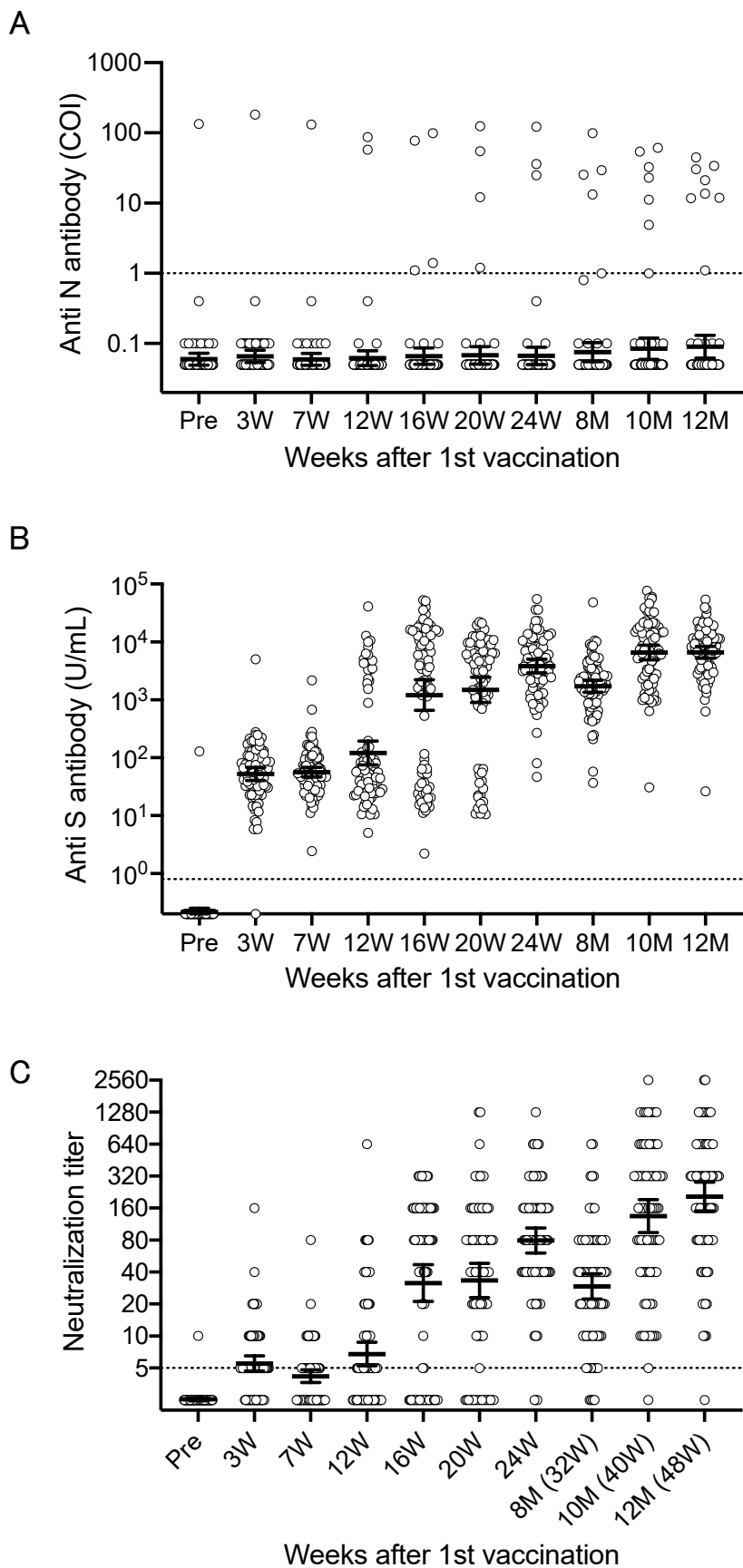
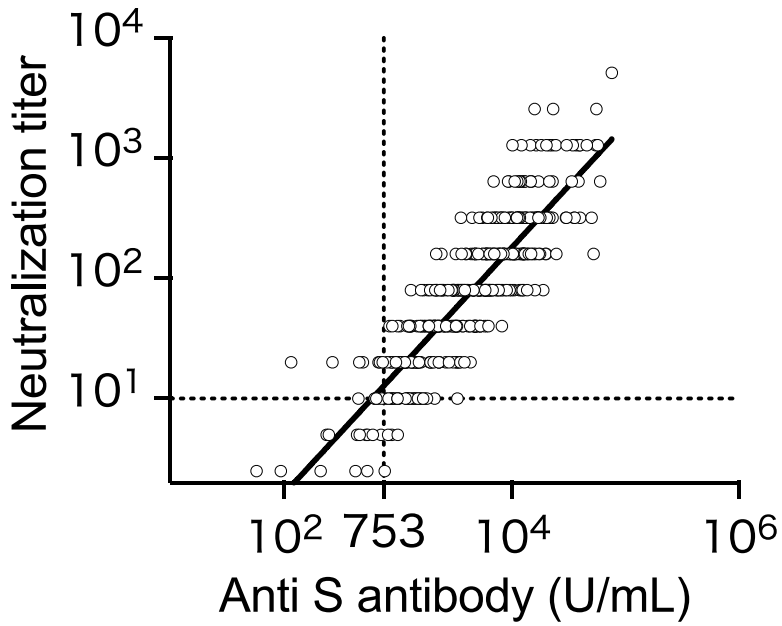


図 2 血清 S 抗体と中和抗体価の関係性。2 回目および 3 回目接種後に採血された血清を用いて中和抗体価と S 抗体との相関を評価した。



90% Seroprotection level (Science 2022; 375:43-50)
775 BAU/mL = Roche S 753 U/mL