

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

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：免疫原性の評価、接種後の発熱と抗体価の上昇との関連

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
研究協力者	松本 一寛	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	吹田安佐詠	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	迎 恵美子	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	小西 絢子	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	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	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
研究協力者	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	小宮枝里子	大阪公立大学大学院医学研究科整形外科学
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接種後の発熱と、接種後に誘導されるスパイクタンパク質の受容体結合ドメインに対する抗体（RBD 抗体）価に関連があるとの報告が散見される [1]。本研究では、健康成人を対象に、BNT162b2 ワクチン初回シリーズ（1・2回目）接種後の最高体温と抗体価の関連を評価した。本研究は2021年3月に開始した前向きコホート研究である。本報告の解析対象者は、医療従事者を中心とする20～64歳の新型コロナウイルス未感染の健康成人で、職域等でBNT162b2 ワクチンを2回接種した465人（男：140人、女：314人、年齢中央値：43歳）である。1回目接種前（S0）、1回目接種3週後（S1）、2回目接種4週後（S2）、2回目接種6カ月後（S3）に採血を行い、各時点の抗RBD抗体を、Architect SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott Laboratory) および Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S (Roche Diagnostics) の2種類の試薬を用いて測定した。副反応調査で収集した1回目および2回目接種後48時間以内の最高体温を0.5℃ごとにカテゴリー化し、ワクチン接種後の各時点（S1、S2、S3）の抗RBD抗体価との関連を傾向性検定で評価した。また、各時点のLog₁₀抗体価を目的変数、年齢・性別・1回目接種後最高体温・2回目接種後最高体温を説明変数とし、重回帰分析を行った。接種後の抗体価は、高年齢層で有意に低く（P<0.01）、性別による有意差は認めなかった。1回目接種後の最高体温カテゴリーは、Elecsysで測定したS1の抗体価のみ有意な関連を認めた（P<0.01）。一方、2回目接種後の最高体温カテゴリーは、S2およびS3

の抗体価の上昇と有意な関連があった。重回帰分析でも同様の結果であった。BNT162b2 ワクチン初回シリーズ接種後の発熱と接種後抗体価の有意な関連は、1回目接種後では認めず、2回目接種後では認められた。今後、他の副反応や3回目以降の接種後についても検討が必要である。

A. 研究目的

新型コロナワクチン接種後の発熱と、接種後に誘導されるスパイクタンパク質の受容体結合ドメインに対する抗体 (RBD 抗体) 価に関連があるとの報告が散見される [1]。本研究では、健康成人を対象に、BNT162b2 ワクチン初回シリーズ (1・2回目) 接種後の最高体温と抗体価の関連を評価した。

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

実施計画の公表日～2023年3月31日

3. 対象者の選択基準

以下1)、2)、3)すべてを満たす者から参加を募集する。

1) 以下 (a)～(d) のいずれかに該当する者

- (a) 大阪市立大学医学部附属病院の医療従事者
- (b) 大阪市健康局*の職員
- (c) 大阪市立大学医学部・医学研究科の教職員・学生
- (d) 大阪市立大学医学部附属病院「おおさか臨床試験ボランティアの会」会員#

2) 年齢20～64歳

3) 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

* 大阪市保健所を含む

(a) (b) (c) で目標登録数が達成できない見込みとなった場合に参加を募集する

4. 対象者の除外基準

以下1)～4)のいずれかに該当する者は除外する。

1) ワクチン接種の禁忌に該当する者

2) 過去に新型コロナウイルスワクチンを接種したことがある者 (治験あるいは臨床試験・臨床研究への参加を含む)

3) 過去に新型コロナウイルス感染症と診断されたことがある者

4) その他、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

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と、ワクチン接種後の副反応 (1回目および2回目接種後48時間以内の最高体温などを含む) の情報を、REDCap システムを用いて参加者本人から入手した。採血は、1回目接種前1週間以内 (S0)、2回目接種前1週間以内 (S1)、2回目接種後4～5週後 (S2)、2回目接種後6カ月 (24～28週) 後 (S3) の4時点で行った。

6. 抗体価の測定

Anti-RBD と SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドタンパク質を標的とする IgG の力価 (anti-N) は、採取した血液検体から Architect SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott Laboratories, Illinois, USA) [22] と Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) [23] の2種類の測定試薬を用いて測定した。

(i) Architect (Abbott 社)

添付文書によると、抗RBD抗体検査の陽性のカットオフ値は ≥ 50 [AU/mL] で、定量範囲は6.8～40,000 [AU/mL] であった。抗N抗体陽性のカットオフ値は、添付文書によると ≥ 1.4 [AU/mL] であった。

(ii) Elecsys (Roche 社)

添付文書によると、抗RBD抗体陽性のカットオフ値は ≥ 0.8 [U/mL] で、定量範囲は0.4～2,500 [U/mL] であった。抗N抗体陽性のカットオフ値は、添付文書によると ≥ 1.0 [U/mL] であった。

7. 統計解析

副反応調査で収集した1回目および2回目接種後48時間以内の最高体温を 0.5°C ごとにカテゴリー化 (0: 37°C 未満、1: $37\text{--}37.4^{\circ}\text{C}$ 、2: $37.5\text{--}37.9^{\circ}\text{C}$ 、3: $38.0\text{--}38.4^{\circ}\text{C}$ 、4: $38.5\text{--}38.9^{\circ}\text{C}$ 、5: $39.0\text{--}39.4^{\circ}\text{C}$ 、6: $39.5\text{--}39.9^{\circ}\text{C}$ 、7: 40°C 以上) し、ワクチン接種後の各時点

(S1、S2、S3) の抗 RBD 抗体価との関連を Jonckheere-Terpstra 傾向性検定で評価した。また、各時点の Log_{10} 抗体価を目的変数、年齢・性別・1 回目接種後最高体温・2 回目接種後最高体温を説明変数とし、重回帰分析を行った。

解析には SAS バージョン 9.4 と R (v 4.1.0) を使用した。P<0.05 を統計学的に有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、2021年3月1日に大阪市立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会（認定番号：CRB5200004）の承認ならび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、2021年3月3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：jRCT1051200143）。

C. 研究結果

2021年12月31日までに時点で、508人のワクチン接種者が登録し、19人が規定の採血等が出来ず除外、489人が解析対象となった。そのうち、BNT162b2 を2回接種した者は473人であり、そのうち4人が調査中に感染（抗N抗体が上昇）したため、469人の BNT162b2 の2回接種者についての免疫原性の評価を行った。また、その中で1回目および2回目接種後48時間以内の最高体温を申告した454名についてワクチン接種後の発熱カテゴリーと接種後の抗体価との関連を検討した。（中388名が2回のワクチン接種と4回の抗体価測定を終了した。対象者の特徴を表1に示す。女性（69%）、年齢層は40-49歳が最も多かった（33%）。

また、1回目、2回目接種48時間以内の各発熱カテゴリーの人数分布を表2に示す。1回目接種後に関しては、（0: 90%, 1:8%, 2:2%, 3:0.4%, 4:0%, 5:0%, 6:0.2%, 7:0%）と37℃未満が90%と最多であった。2回目接種後については、（0: 42%, 1:23%, 2:19%, 3:11%, 4:4%, 5:0.4%, 6:0.7%, 7:0%）であった。

1回目、2回目体温別の両試薬で測定した各時点の抗 RBD 抗体価を箱ひげ図にプロットした（図1, 図2）。1回目接種後の最高体温カテゴリー別の抗体価を比較した傾向性検定では、Elecsys で測定した S1 (1回目接種後) 時点のみ有意差を認めた (P=0.03)。2回目接種後の最高体温カテゴリー別の比較では、体温が高いほど Architect で測定した

S2 と S3 時点の抗 RBD 抗体価が有意に高かった (<0.01)。

各時点の Log_{10} 抗体価を目的変数、年齢・性別・1 回目接種後最高体温・2 回目接種後最高体温を説明変数とし、重回帰分析を行った（表3）。1 回目接種後最高体温カテゴリーは、Elecsys で測定した 1 回目接種後 (S1) の Log_{10} 抗体価と有意に関連していた (P=0.04)。2 回目接種後最高体温カテゴリーは、両方の試薬で測定した S2、S3 時点の Log_{10} 抗体価と有意に関連していた (P<0.01)。

(文献)

[1] N. Tani, Y Chong, Y Kurata, et al. Relation of fever intensity and antipyretic use with specific antibody response after two doses of the BNT162b2 mRNA vaccine, *Vaccine* 40(13) (2022) 2062-2067.

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

Tomoka Matsuura, Wakaba Fukushima, Yu Nakagama, Yasutoshi Kido, Tetsuo Kase, Kyoko Kondo, Natsuko Kaku, Kazuhiro Matsumoto, Asae Suita, Eriko Komiya, Emiko Mukai, Yuko Nitahara, Ayako Konishi, Ayane Kasamatsu, Etsuko Nakagami-Yamaguchi, Satoko Ohfuji, Yukihiro Kaneko, Akira Kaneko, Hiroshi Takeya, Yoshio Hirota.

Kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody titer in healthy adults up to 6 months after BNT162b2 vaccination measured by two immunoassays: A prospective cohort study in Japan.

Vaccine. 2022;40(38):5631-5640.

doi: 10.1016/j.vaccine.2022.08.018.

2. 学会発表

1) 松浦知香, 福島若葉, 加瀬哲男, 大藤さとこ, 近藤亨子, 松本一寛, 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, 廣田良夫. 健康成人における BNT162b2 ワクチン接種後6カ月間の抗

SARS-CoV-2 抗体価の動態：2 種類の免疫測定法による評価. 第25回日本ワクチン学会学術集会 (2022年11月26日, 高松)

- 2) 松浦知香, 福島若葉, 加瀬哲男, 大藤さところ, 近藤亨子, 松本一寛, 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, 廣田良夫. 健康成人における BNT162b2 ワクチン初回シリーズ接種後の発熱と接種後6カ月間の抗 SARS-CoV-2 抗体価との関連. 第33回日本疫学会学術総会第25回日本ワクチン学会学術集会 (2023年2月2日, 浜松)

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

表 1. 対象者の特性(N=454)

	n (%)
性別	
男性	140 (31)
女性	314 (69)
年齢区分	
中央値 (範囲)	43 (20-63)
20-29 歳	78 (17)
30-39 歳	96 (21)
40-49 歳	152 (33)
50-59 歳	111 (24)
60-69 歳	17 (4)

表 2. 接種後 48 時間以内の発熱の分布

発熱カテゴリー	最高体温(°C)	1 回目接種後 n(%)	2 回目接種後 n(%)
0	<37	410 (90)	190 (42)
1	37.0-37.4	34 (8)	103 (23)
2	37.5-37.9	7 (2)	86 (19)
3	38.0-38.4	2 (<1)	50 (11)
4	38.5-38.9	0 (0)	20 (4)
5	39.0-39.4	0 (0)	2 (<1)
6	39.5-39.9	1 (<1)	3 (<1)
7	≥40.0	0 (0)	0 (0)

図 1. 1 回目接種後最高体温カテゴリー別の抗 RBD 抗体価の推移

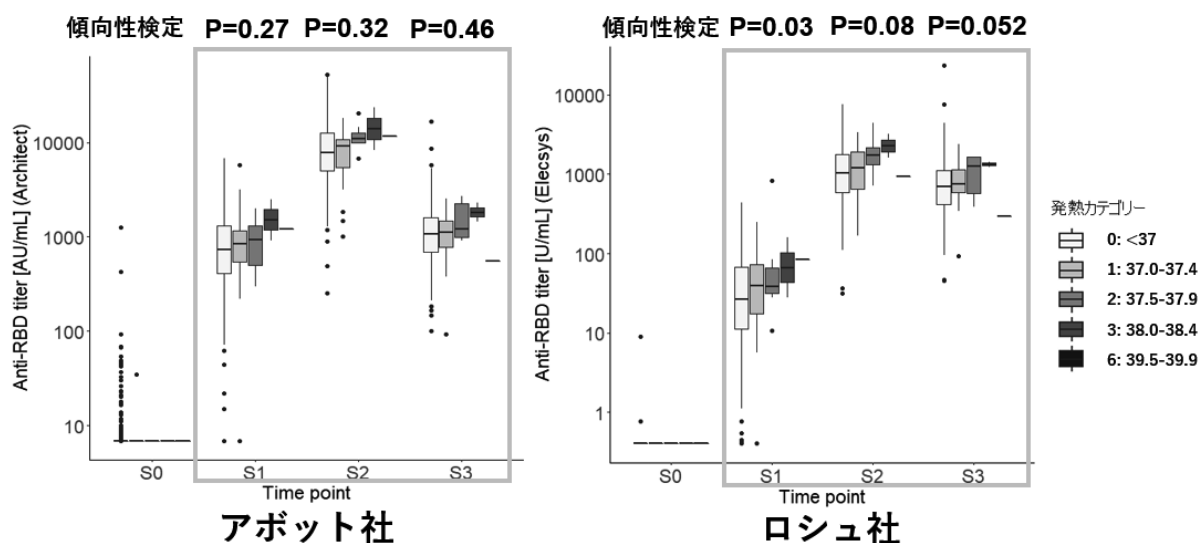


図2. 2回目接種後最高体温カテゴリー別の抗RBD抗体価の推移

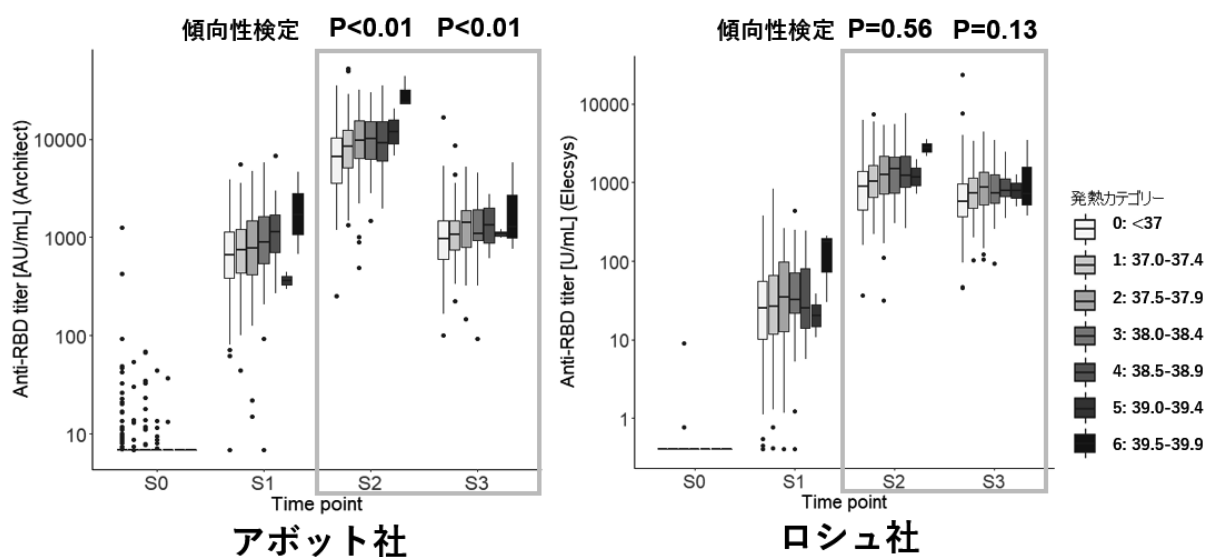


表3. 重回帰分析による抗RBD抗体価の予測因子 (目的変数: Log_{10} 抗RBD抗体価)

	Architect (Abbott 社)			Elecsys (Roche 社)		
	回帰係数(95%CI)	標準化 回帰係数	P 値	回帰係数(95%CI)	標準化 回帰係数	P 値
年齢(1歳上昇ごと)	-0.008 (-0.01; -0.004)	-0.21	<0.01	-0.008 (-0.01; 0.003)	-0.06	<0.01
S1 女性(男性と比較)	0.002 (-0.08; 0.08)	0.002	0.96	-0.08 (-0.21; -0.04)	-0.15	0.17
BMI (1 kg/m ² 上昇ごと)	0.002 (-0.05; 0.10)	0.03	0.53	0.12 (0.003; 0.23)	0.09	0.04
S2 年齢(1歳上昇ごと)	-0.005 (-0.007; -0.002)	-0.16	<0.01	-0.006 (-0.009; -0.003)	-0.20	<0.01
S2 女性(男性と比較)	0.05 (-0.02; 0.11)	0.07	0.14	0.0009 (-0.06; 0.07)	-0.001	0.98
S2 1回目接種後の発熱カテゴリー	0.009 (-0.05; 0.07)	0.01	0.76	0.02 (-0.04; 0.08)	0.03	0.49
S2 2回目接種後の発熱カテゴリー	0.06 (0.04; 0.09)	0.25	<0.01	0.06 (0.04; 0.08)	0.22	<0.01
S3 年齢(1歳上昇ごと)	-0.007 (-0.01; -0.005)	-0.27	<0.01	-0.01 (-0.012; -0.008)	-0.35	<0.01
S3 女性(男性と比較)	0.002 (-0.05; 0.06)	0.004	0.93	0.04 (-0.02; 0.10)	0.06	0.18
S3 1回目接種後の発熱カテゴリー	-0.02 (-0.07; 0.04)	-0.03	0.51	-0.005 (-0.06; 0.05)	-0.008	0.86
S3 2回目接種後の発熱カテゴリー	-0.008 (-0.01; -0.004)	-0.21	<0.01	0.04 (-0.01; 0.06)	0.14	<0.01

モデルに含めた説明変数: 表中に示すすべての変数