

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：3回目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
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	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
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、その後の免疫応答の推移、ワクチンの有効性、安全性を評価することを目的とする前向きコホート研究である。本報告は、2022年1月から11月までの3回目接種の有効性評価をまとめた中間報告である。355人の登録者のうち、登録前に3回目接種をしておらず、登録時に自然感染歴がなく、6か月間発病調査を行った197名（男性：25人、女性：172人；年齢中央値：43歳）を、登録後に3回目の接種をした184人と6か月間非接種の13人に分け、6か月間のワクチン有効性（1ーリスク比）を計算した。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、毎週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。3回目接種者に関しては、3回目接種前、3回目接種10～14日後、3回目接種3か月後、3回目接種6か月後の4回の採血、3回目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。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/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。3 回目接種者 184 人のうち、ファイザー社のワクチン (コミナティ筋注[®]1 価 : 起源株) 接種者は 180 名、モデルナ社のワクチン (スパイクバックス筋注[®]1 価 : 起源株) 接種者は 4 名であった。3 回目接種者 184 人のうち、6 か月間の感染者は 25/184 人、3 回目非接種者の感染者は 6/13 人であり、リスク比は約 0.29、ワクチン有効率は約 71%であった。今後は、多因子で調整した有効性の評価や、より長期的な評価が必要である。

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。さらに、3 回目接種以降も複数回のワクチン接種が行われる可能性が高く、今後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、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、ワクチン 2 回接種後 5 か月以上経過した者のうち、3 回目接種をする者とししない者の 6 か月間の感染リスクを比較することで、3 回目追加接種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 2023 年 11 月までの結果)

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 か月を経過した者

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。3 回目接種者に関しては、3 回目接種前、3 回目接種 10～14 日後、3 回目接種 3 か月後、3 回目接種 6 か月後の 4 回の採血を行い、3 回目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 ヌ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 Architect SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott Laboratories, Illinois, USA) と Elecsys Anti-SARS-CoV-2 RUO (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) の 2 種類の測定試薬を用いて測定した。

(i) Architect (Abbott 社)

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)

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

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。3 回目接種者と 3 回目非接種者の 6 か月間の感染リスクを算出し、感染に対するワクチン 3 回目接種の有効性 (1-リスク比) 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)。

C. 研究結果 (2022年11月までの中間報告)

登録者 355 人のうち、登録前に 3 回目接種をしておらず、登録時に自然感染歴がなく、6 か月間発病調査で行ったのは 197 名 (男性: 25 人、女性: 172 人; 年齢中央値: 43 歳) であり、登録後に 3 回目の接種をしたのは 184 人、6 か月間 3 回目接種をしなかったのは 13 人であった。3 回目接種者 184 人のうち、ファイザー社のワクチン (コミナティ筋注[®]1 価: 起源株) 接種者は 180 名、モデルナ社のワクチン (スパイクバックス筋注[®]1 価: 起源株) 接種者は 4 名であった。

3 回目接種者のうち、6 か月間の感染者は 25/184 人、3 回目非接種者の感染者は 6/13 人であり、リスク比は約 0.29、ワクチン有効率は約 71% であった。

今後は、年齢や性別など多因子で調整した有効性の評価や、より長期的な評価が必要である。

* 抗 RBD 抗体価測定による免疫原性の評価も実施中である。

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