

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

松浦知香、福島若葉、大藤さとこ、加瀬哲男、小西絢子、笠松彩音 (大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
近藤亨子 (大阪公立大学医学部附属病院事務局)
掛屋弘 (大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学)
城戸康年、中釜悠、加来奈津子、仁田原裕子、中釜幸恵 (大阪公立大学大学院医学研究科寄生虫学)
金子幸弘 (大阪公立大学大学院医学研究科細菌学)
山本拓也、高濱正吉、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)
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】

本研究は、健康成人に対する新型コロナウイルスワクチンの3回目以降の追加接種(ブースター接種)の免疫原性、有効性、安全性を評価することを目的とし、主に大阪公立大学医学部および附属病院の教職員・学生を対象に実施された。358名(平均年齢44歳、女性82%)が参加した。免疫原性の評価では、参加者の意志で承認済みの新型コロナワクチンの3回目以降の接種を行った者の接種前から6か月後までの計4回の採血を行い、抗RBD抗体価を測定した。接種前にSARS-CoV-2感染歴がなく、未感染のまま6か月後の採血を行った者を対象とした分析では、新型コロナ3回目、4回目の起源株1価ワクチンの接種2週間後には十分な抗体応答が確認され、抗体価の上昇は男性、接種前の抗体価が高い者、発熱を伴った者、前回接種からの間隔が長い者で有意に高かった。また、接種間隔が長いほど免疫原性が向上する可能性も示唆された。有効性の評価では、接種者と非接種者の6か月間のSARS-CoV-2感染率を比較し、調整後の感染オッズ比(OR)を算出した。3回目接種で0.41(0.10-1.88)、4回目接種で0.56(0.17-1.83)、オミクロン株対応2価ワクチン接種で1.11(0.33-3.82)と、ワクチン接種による感染予防効果は次第に1に近づいた。安全性の評価では、ワクチン接種関連の重篤な副反応は報告されず、接種後48時間以内の副反応として疼痛(90%)、倦怠感(69%)、発熱(35%)、筋肉痛(50%)などが報告された。以上の結果から、3回目および4回目のワクチン接種は短期間で十分な免疫応答を引き出すことが確認されたが、感染予防効果は時間の経過とともに低下することが示唆された。適切な接種間隔の設定が免疫原性向上に寄与する可能性があり、長期的な有効性維持のための追加戦略の検討が求められる。安全性に関して、本研究の参加者に接種後早期の重大な懸念は認められなかったが、長期的な評価も必要である。

A. 研究目的

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、3回目以降の接種後の免疫応答とその推移も評価する。

1. 新型コロナウイルスワクチン3回目以降接種前から接種6か月後までの抗RBD(receptor-binding domain)抗体価の推移を評価し、ワクチンの種類、年齢、性別などの特性に応じたワクチン免疫原性の違いを明らかにする。
2. 新型コロナウイルスワクチン3回目以降接種

前から接種6カ月後までのワクチン有効性を明らかにする。

3. 新型コロナウイルスワクチン3回目以降接種の安全性を評価する。

B. 研究方法

対象

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
 - (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

* 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

- 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ヵ月を経過した者
- 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

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
- 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

エンドポイント

Primary endpoint: ワクチンの免疫原性

接種者に対して、接種前(S0)、接種 2 週後(S1)、接種3か月後(S2)、接種6か月後(S3)の計4回の採血を行い、各時点の抗RBD抗体価を測定する。免疫原性の指標として、抗体価の分布を記述し、幾何平均抗体価、平均上昇倍数、抗体応答割合、抗体陽転割合、抗体保有割合などを算出する。年齢、性別な

どの対象者の特性別に比較し、抗体価の上昇に影響を与える因子を検討する。

Secondary endpoints: ワクチンの有効性、安全性

有効性: SARS-CoV-2感染をアウトカムとし、接種者と非接種者の6か月間の感染率を比較する。①毎週の発病調査で新型コロナウイルス感染症の診断(PCR/抗原検査陽性)を受けたことを対象者が自己申告、②毎週の発病調査で新型コロナウイルス感染症を疑う症状を申告し当院のPCR検査で陽性の診断、または③接種後6か月(接種者)または登録後6か月(非接種者)に測定した抗N(ヌクレオカプシド)抗体の陽転化の確認、のいずれかがあればSARS-CoV-2感染ありとみなす。

安全性: 接種者の自己申告による副反応調査を行い、ワクチン接種後の副反応の頻度や程度を評価する。

予定登録数・研究期間

予定登録数: 全体で 600 人

予定登録期間: 2 年 2 カ月(2022 年 1 月~2024 年 3 月)

追跡期間: 登録時から終了希望時または 2024 年 3 月

(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

予定どおり、2024 年 3 月 31 日に観察を終了した。同意取得症例数 358、実施症例数 358、完了症例数 355(2024 年 3 月以前に観察終了 135 例、2024 年 3 月に観察終了 221 例)、中止症例数 3 であった。研究実施期間中に3名が中止となった理由は、対象者の中止基準である、研究対象者からの試験参加の辞退と申し出や同意の撤回があった場合、に合致したためである。(休職や転職、他の臨床研究への参加などにより、研究への参加が難しくなったため。)すでに取得したデータの解析利用は同意を得ている。

参加者の年齢の平均値は 44 歳、男性 64 人(18%)、女性 294 人(82%)と女性が多かった。参加者の所属

は、大阪公立大学医学部または附属病院の教職員・学生が337人と最多(94%)であった。観察期間中にワクチン接種をした人数は、3回目 333 人、4回目 190 人、5 回目 75 人、6 回目 34 人、7 回目 13 人で、延べ接種数は645回であった。接種したワクチンの種別は、起源株 1 価ワクチン 462 人(ファイザー 366 人、モデルナ 95 人、不明 1 人)、起源株/オミクロン株 BA.1 対応 2 価ワクチン 25 人(ファイザー 17 人、モデルナ 8 人)、起源株/オミクロン株 BA.4/5 対応 2 価ワクチン 109 人(ファイザー 93 人、モデルナ 16 人)、オミクロン株 XBB 対応 1 価ワクチン 48 人(ファイザー 39 人、モデルナ 6 人、不明 3 人)、種別不明 1 人であった。

1) 免疫原性の評価

参加者の中から、起源株1価ワクチンを3回接種し、SARS-CoV-2未感染のまま接種前後4回の採血を完了した者(n=157)および起源株1価ワクチンを4回接種し、SARS-CoV-2未感染のまま接種前後4回の採血を完了した者(n=89)を選定し、各時点での抗RBD(receptor-binding domain)抗体価を測定した。3回目および4回目の接種2週間後には、十分な抗体応答が確認された。さらに、多変量解析(線形混合モデルを使用)を実施し、ワクチン接種後の抗体価の高さと有意に関連する要因を特定したところ、男性であること(3回目および4回目の接種後)、接種前の抗体価が高いこと(3回目および4回目の接種後)、接種後に発熱を認めたこと(4回目の接種後)、および前回接種からの間隔が長いこと(3回目および4回目の接種後)が、抗体価の上昇と有意に関連していた。

2) 有効性の評価

接種後6か月間のSARS-CoV-2感染予防効果を、①起源株1価ワクチン3回目接種、②起源株1価ワクチン4回目接種、③オミクロン株対応2価ワクチン接種、の別に評価した。対象者は、①2022年1月～5月、②2022年6月～9月、③2022年10月～2023年3月に採血を行った者であり、本人の意思で3回目以降のワクチンを接種した「接種者」と、同時期に6か月間ワクチンを接種しなかった「非接種者」に分類し、6か月間の感染率を比較した。感染者は、観察期間中の毎週の発病調査でPCR検査または抗原検査が陽性、もしくは6か月後の採血で抗N抗体の陽転化が確認された者とした。観察開始時の抗N抗体が陽性である者は既感染者と定義し対象者から除外した。接種者

と非接種者における6か月間の感染率は、①14%(25/183)と36%(4/11)、②28%(15/53)と37%(29/79)、③20%(14/69)と24%(13/55)であった。ロジスティック回帰モデルを用いて、非接種者を基準とした接種者の感染に対するオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を算出した。多因子(性別、年齢、家族の人数、医療への従事、接種(観察開始)月、log10接種前抗RBD抗体価、過去の接種回数(2価ワクチンのみ))で調整後のOR(95%CI)は、3回目接種で0.41(0.10-1.88)、4回目接種で0.56(0.17-1.83)、2価ワクチン接種で1.11(0.33-3.82)であった。

3) 安全性の評価

観察期間中に、新型コロナウイルスワクチン接種と関連が考えられる症状で医療機関を受診し、当該症状が「疾病等」と判断された人数は4人(帯状疱疹、胸鎖関節痛、ジベル蓄積色秕糠疹、連続した一時的な筋力低下・肺機能の低下・月経過多および大量出血 各1人)であった。いずれも入院加療は要しなかった。また、法令 13 条に基づく重篤な疾病等報告に該当した者はいなかった。

接種後の副反応については、接種後 24 時間以内の調査(延べ回答人数 637 人)において、以下の即時反応が報告された:目の充血が 8 件(1%)、顔面腫脹が 9 件(1%)、咳が 9 件(1%)、喘鳴が 4 件(1%)、胸痛が 10 件(2%)、呼吸困難が 8 件(1%)、嚥下困難が 5 件(1%)、嘔声が 3 件(0.4%)、咽頭痛が 23 件(4%)。

また、接種後 48 時間以内の調査(延べ回答人数 639 人)では、以下の局所反応が報告された:発赤が 151 件(2%)、腫脹が 258 件(40%)、硬結が 111 件(17%)、疼痛が 578 件(90%)、搔痒感が 110 件(17%)、熱感が 284 件(44%)。全身反応としては、37.5°C以上の発熱が 224 件(35%)、倦怠感が 439 件(69%)、筋肉痛が 317 件(50%)、関節痛が 235 件(37%)、頭痛が 305 件(48%)、悪寒が 195 件(31%)、嘔気が 45 件(7%)、下痢が 32 件(5%)、発疹が 9 件(1%)報告された。さらに、接種後 48 時間以上 7 日以内の調査(延べ回答人数 641 人)では、以下の局所反応が報告された:発赤が 81 件(13%)、腫脹が 112 件(17%)、硬結が 48 件(7%)、疼痛が 224 件(35%)、搔痒感が 111 件(17%)、熱感が 92 件(14%)。全身反応としては、37.5°C以上の発熱が 42 件(7%)、倦怠感が 140 件(22%)、筋肉痛が 100 件(16%)、関節痛が 55 件(9%)、頭痛が 114 件(18%)、悪寒が 46 件(7%)、嘔気が 14 件(2%)、下痢が 14 件(2%)、発疹が 4 件(1%)報告された。

D. 考察

3回目、4回目の追加接種では、年齢に関係なく急速な抗体応答が得られることが確認された。特に高齢者層において、3回目以降のブースター接種の恩恵が大きいことは、他の研究でも報告されている(1)。また、接種前の抗体価を調整した場合、接種間隔が長いほど抗体価が有意に上昇する傾向が見られた。しかし、最適な接種間隔については、流行状況や個人の特性によって異なるため、個別の評価が必要と考えられる。また、5回目以降接種やオミクロン株対応2価ワクチン、XBB株対応1価ワクチン接種の免疫原性については、引き続き分析を行う予定である。

3回目以降の接種の有効性に関しては、3回目、4回目、2価ワクチン接種のいずれにおいても、時間の経過や接種回数の増加に伴い、有効性の低下が見られた。この結果については、以下の点を考慮し、慎重に解釈する必要がある。まず、観察期間が6か月であること、評価対象者の数が限られていたこと、高齢者の割合が低かったことも、結果に影響を及ぼした可能性がある。

安全性については、本研究の集団では、接種後早期に重篤な副反応は確認されなかったが、希少で重篤な副反応については、より大規模な集団や特定の特性を持つ集団での評価が必要である。また、ワクチン接種の長期的な影響については、今後の調査による検討が求められる。

E. 結論

3回目および4回目の接種2週間後には、十分な抗体応答が確認された。3回目と4回目の接種後の抗体価の上昇に対する年齢の影響は有意ではなかった。接種間隔が長いほど、ワクチンの免疫原性が向上する可能性が示唆された。また、接種後6か月間のSARS-CoV-2感染予防効果については、有意差は見られなかったものの、時間の経過とともに、3回目接種、4回目接種、2価ワクチン接種の順に低下する傾向が示された。観察期間中、ワクチン接種の安全性に関して重大な懸念は認められなかった。

参考文献

- 1) Pannus P, Depickère S, Kemlin D, Georges D, Houben S, Ollislagers V, et al. Third dose of COVID-19 mRNA vaccine closes the gap in

immune response between naïve nursing home residents and healthy adults. *Vaccine*. 2023 Apr 24;41(17):2829-36.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松浦知香、福島若葉、中釜悠、城戸康年、加瀬哲男、近藤亨子、加来奈津子、松本一寛、吹田安佐詠、迎恵美子、仁田原裕子、小西絢子、笠松彩音、中釜幸恵、山口悦子、大藤さとこ、金子幸弘、金子明、掛屋弘、廣田良夫. Factors impacting antibody kinetics, including fever and vaccination intervals, in SARS-CoV-2-naïve adults receiving the first four mRNA COVID-19 vaccine doses. *Sci Rep*. 2024 Mar 27;14(1):7217. doi: 10.1038/s41598-024-57931-0.

2. 学会発表

- 1) 松浦知香、福島若葉、中釜悠、城戸康年、加瀬哲男、近藤亨子、加来奈津子、松本一寛、吹田安佐詠、迎恵美子、仁田原裕子、小西絢子、笠松彩音、中釜幸恵、山口悦子、大藤さとこ、金子幸弘、金子明、掛屋弘、廣田良夫: Factors impacting antibody kinetics, including fever and vaccination intervals, in SARS-CoV-2-naïve adults receiving the first four mRNA COVID-19 vaccine doses. *OPTIONS XII for the Control of INFLUENZA*. プリスペン、2024.9.30
- 2) 松浦知香、近藤亨子、大藤さとこ、福島若葉: 健康成人への新型コロナワクチン3回目以降接種のSARS-CoV-2感染予防効果. 第83回日本公衆衛生学会総会. 北海道、2024.10.30

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他