

令和 4年 11月 18日

報道機関 各位

「日本における新型コロナワクチン4回目接種での 二価ワクチンの効果」について

■ はじめに

富山大学附属病院総合感染症センターでは、富山県衛生研究所、大阪大学微生物病研究所と協力して、新型コロナウイルスのワクチンの効果や感染症病態の解明などの研究に取り組んでいます。また、富山大学先端抗体医薬開発センターとも連携して、医薬品開発にも活かしています。

新型コロナウイルス感染症の第8波に向かいつつある現在、対策として重要視されているワクチンですが、その有効性や今後の接種計画を行っていくうえで、参考としていただける情報がまとまりましたので報告いたします。

■ 概要

- 富山大学附属病院総合感染症センターの森永芳智副センター長、山本善裕センター長、仁井見英樹副センター長らは、富山県衛生研究所ウイルス部 谷 英樹部長、大阪大学微生物病研究所・大阪大学感染症総合教育研究拠点(CiDER) 松浦善治拠点長と連携し、新型コロナウイルスの4回目ワクチンとして接種された二価ワクチンの効果と副反応を調べました。
- 4回目のワクチン接種により、低下していた抗体の回復効果がみられました。
- 二価ワクチンでは、従来型ワクチンと比較して、BA.5 に対する中和活性をより高める効果がみられました。
- 4回目として接種した二価ワクチンで2週間経過までに見られた副反応は、これまでと大差がありませんでした。

■ 研究の背景

新型コロナウイルスの4回目以降のワクチンとして、従来株とオミクロン株にも対応した二価ワクチンの接種が進んでいます。二価ワクチンは、海外のデータを元にわが国での接種も進められていますが、有効性に関するわが国独自のデータに不足しています。このような状況は、国内4回目以降のワクチン接種率に影響していると考えられ、効果と副反応について参考となる客観的なデータが必要です。

富山大学附属病院総合感染症センターでは、ワクチンが最初に打てるようになったころから同院職員の協力を得てワクチン接種後に体内にできる抗体の評価を行っています。

国内で長期的に調査を継続している施設は他になく、蓄積されたデータを元に提供可能な情報を整理してお伝えするようにしています。

現在、二価ワクチンにはオミクロン株の「BA.1」あるいは「BA.5」に対応するものがあります。今回、先行して導入された「BA.1」に対応したワクチンを4回目接種として受けた後に獲得される、抗体の性質とワクチンの副反応について評価を行いました。

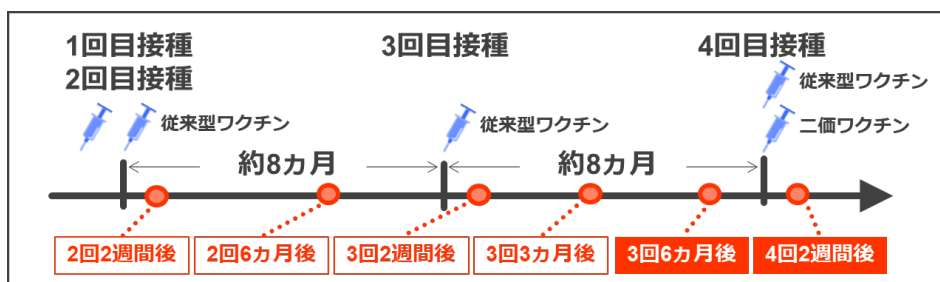
■ワクチン接種の全体像と本報告との位置づけ

本報告中の調査対象者の年齢は、20歳代～60歳代です。

本報告では、4回目接種前後(以下の図の赤枠白文字)のデータを利用して、以下の3点について示します。

- ①抗体量の測定
- ②中和活性の測定
- ③4回目接種後2週間時点の副反応の調査

2回接種2週間後から定期的に行ってきた調査の内容の一部は、既に論文化しているものがあるほか(参考資料 関連業績の抜粋)、本報告に関連する論文にも利用しています。



本報告では、以前から利用されている一価のワクチンを「従来型ワクチン」、オミクロン株にも対応しているワクチンを「二価ワクチン」として表現しています。

なお、対象者が接種している具体的なワクチンは以下の通りで、国内のワクチン事情に応じて、接種可能な人が接種可能なワクチンを打っています。

1回目～3回目のワクチン

ファイザー社製従来型ワクチン(一価ワクチン)

4回目のワクチン

モデルナ社製従来型ワクチン(一価ワクチン) あるいは ファイザー社製二価ワクチン(BA.1 対応ワクチン)

■研究の結果

① 抗体量¹⁾の測定

4 回目接種後の抗体量は、接種前と比べて約 5 倍に上昇していました。

測定時期	4 回目接種前	4 回目接種後
測定値 ²⁾ (単位 U/mL)	5,085	従来型ワクチン接種者 26,262
		二価ワクチン接種者 24,840

【採血時期と対象者数】

- 4 回目接種前：3 回目接種後 6 ヶ月(4 回目接種前 2 か月)
対象者数 321 名
- 4 回目接種後：4 回目接種後 2 週間
対象者数 従来型ワクチン 168 名、二価ワクチン 23 名

【測定方法】

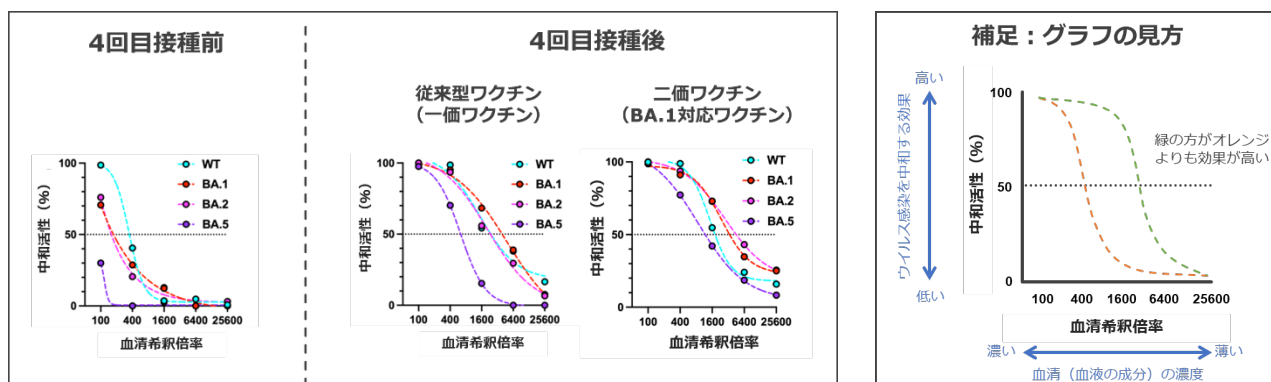
対象者の血清³⁾を利用して、新型コロナウイルスに対する抗体の量を測定。

【補足説明】

- ¹⁾抗体量 新型コロナウイルスに反応する抗体の全体量を測定している。変異株毎の抗体についてはわからない。
- ²⁾測定値 中央値(対象者全員の中でちょうど真ん中の順番の人の値)として表記。
- ³⁾血清 血液の赤血球や白血球を除いたあとに残る成分。

② 中和活性⁴⁾の測定

4回目接種前では低下していたBA.2、BA.5に対する中和活性の回復が4回目接種後に認められました。二価ワクチンは、従来型ワクチンと比べてBA.5に対する中和活性をより回復させる効果を示しました。



【採血時期と対象者数】

- 4回目接種前：3回目接種後6ヵ月(4回目接種前2ヵ月)
対象者数 321名
- 4回目接種後：4回目接種後2週間
対象者数 従来型ワクチン168名、二価ワクチン23名

【測定方法】

対象者のプール血清⁵⁾を利用して、htCRNT法⁶⁾で測定。

【補足説明】

- 4) 中和活性 新型コロナウイルスが細胞に感染することを阻害するはたらきのこと。抗体の中に中和抗体というものがあり、ウイルスの表面に付着して感染を阻害する。
- 5) プール血清 複数の血清サンプルを等量混合して作成した血清。
- 6) htCRNT法 2020年度に富山大学と富山県衛生研究所が共同で開発した中和活性を評価する手法。シュードタイプウイルスという人工的に作製したウイルスを使うことで、作業者の感染リスクを落としつつ多量のサンプルの評価が可能となっている。変異株毎に評価することが可能である。

③ 4回目接種後2週間時点の副反応の調査

従来型ワクチンと二価ワクチンで大きな差はありませんでした。

接種部位の症状(局所症状)と、接種部位以外の症状(全身症状)を分けて割合(%)で表記

症状	従来型 ワクチン	二価 ワクチン	症状	従来型 ワクチン	二価 ワクチン
局所症状あり	94.5	100.0	全身症状あり	84.3	82.6
疼痛	74.7	91.3	37.5℃以上の発熱	41.8	39.1
発赤	17.1	8.7	全身倦怠感	74.7	70.0
腫脹	18.5	4.4	頭痛	39.7	30.4
硬結	7.5	4.4	鼻汁	2.1	4.4
接種部位の筋肉痛	46.6	56.5	腹痛	1.4	8.7
熱感	22.6	13.0	悪心	8.9	8.7
掻痒感	8.2	0.0	下痢	2.1	13.0
その他	2.1	4.4	筋肉痛	14.4	4.4
			関節痛	25.3	21.7
			口唇・顔面の腫脹	0.0	0.0
			蕁麻疹	0.0	0.0
			咳嗽	0.7	0.0
			その他	6.2	12.7

統計学的には、上記項目の中で下痢の頻度が二価ワクチンで高い。

【調査時期と対象者数】

- 4回目接種後：4回目接種後2週間
対象者数 従来型ワクチン146名、二価ワクチン23名

【測定方法】

アンケート調査を行い、回答者のみ集計。

■本研究から導かれる社会的な影響

日本人においても、BA.5 を含めたオミクロン株への免疫が獲得されることが明らかとなしました。本成果では中長期的な効果と副反応についてはわかりませんが、ワクチンの効果を把握した診療を可能とするだけでなく、4 回目接種の社会的な方策の資料として参考となるものです。また、5 回目以降の反復接種の必要性についての参考資料としても活用できます。

※ 本研究は以下の機関の連携で行われました。

富山大学附属病院総合感染症センター

山本善裕 森永芳智 仁井見英樹

富山県衛生研究所

谷 英樹

大阪大学微生物病研究所・大阪大学感染症総合教育研究拠点(CiDER)

松浦善治

【本発表のお問い合わせ先】

富山大学附属病院総合感染症センター 副センター長

富山大学学術研究部医学系 微生物学講座 教授

富山大学先端抗体医薬開発センター

森永 芳智

TEL:076-434-7256 Email:morinaga@med.u-toyama.ac.jp

参考資料

3 回目接種後の副反応

接種部位の症状(局所症状)と、接種部位以外の症状(全身症状)を分けて割合(%)で表記

症状	割合	症状	割合
局所症状あり	95.5	全身症状あり	85.9
疼痛	71.0	37.5 °C 以上の発熱	37.6
発赤	7.3	全身倦怠感	72.0
腫脹	20.4	頭痛	36.9
硬結	10.4	鼻汁	2.7
接種部位の筋肉痛	55.7	腹痛	3.1
熱感	18.6	悪心	8.0
掻痒感	7.3	下痢	2.2
その他	2.0	筋肉痛	19.6
		関節痛	29.2
		口唇・顔面の腫脹	0.2
		蕁麻疹	0.2
		咳嗽	1.4
		その他	12.0

(Kawasuji H, Morinaga Y, et al. J Infect Chemother 2022, 28: 1273-1278 より掲載)

関連業績の抜粋

- Kawasuji H, Morinaga Y, et al. Effectiveness of the third dose of BNT162b2 vaccine on neutralizing Omicron variant in the Japanese population. J Infect Chemother 2022, 28: 1273-1278 (3 回目ワクチンの有効性を評価)
- Kawasuji H, Morinaga Y, et al. Age-dependent reduction in neutralization against Alpha and Beta variants of BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine-induced immunity. Microbiol Spectr 2021, 9: e0056121(1 回目・2 回目ワクチンの有効性を評価)
- Morinaga Y, Tani H, et al. Correlation of the commercial anti-SARS-CoV-2 receptor binding domain antibody test with the chemiluminescent reduction neutralizing test and possible detection of antibodies to emerging variants. Microbiol Spter 2021, 9: e0056021. (htCRNT 法を導入)

- Tani H, Morinaga Y, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies using a vesicular stomatitis virus possessing SARS-CoV-2 spike protein. *Virology Journal* 2021, 18: 16. (CRNT 法開発)