

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
～新型コロナウイルスワクチンの副反応について～

共同研究者	小西 絢子	大阪市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	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	松浦 知香	大阪市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	大阪市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	大阪市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	大阪市立大学医学部・附属病院事務局 大阪市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
共同研究者	松本 一寛	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	吹田安佐詠	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	迎 恵美子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	笠松 彩音	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	掛屋 弘	大阪市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	大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者	中釜 悠	大阪市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	大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者	金子 幸弘	大阪市立大学大学院医学研究科細菌学
研究協力者	金子 明	大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
共同研究者	山口 悦子	大阪市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	小宮枝里子	大阪市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

医療従事者を中心とした健康成人における新型コロナウイルスワクチン接種後の副反応の発現状況を検討した。

対象は、大阪市立大学医学部附属病院、大阪市立大学医学部・医学研究科・看護学研究科、大阪市健康局、おおさか臨床試験ボランティアの会のいずれかに所属する20～64歳の健康成人である。登録時に、ワクチン接種意向の有無と基本特性について情報を収集した。接種意向あり群に登録されたものは、新型コロナウイルスワクチンの接種後、24時間以内、48時間以内、および48時間～1週間以内の期間に発現した副反応と、その重症度について報告した。

2021年3月3日から2021年10月31日までに登録された504名のうち、ファイザー社製ワクチン（BNT162b2）を2回接種し、接種後24時間以内、48時間以内、および48時間～1週間以内の副反応調査の全ての項目に回答した460名（男性148名、女性312名、平均年齢41.9歳）について中間解析を行った。1回目接種後・2回目接種後ともに、接種後24時間以内に報告された症状から、アナフィラキシーと判断された対象者はいなかった。1回目接種後48時間以内に、いずれかの局所反応を示した人が90%、いずれかの全身反応を示した人が60%であった。2回目接種後48時間以内に、いずれかの局所反応を示した人は97%、いずれかの全身反応を示した人は87%であった。報告された副反応のうち、接種部位の疼痛、倦怠感、筋肉痛、頭痛、関節痛の頻度が高かった。いずれの副反応も軽度なものが多く、時間の経過とともに軽快した。2回目接種では、1回目接種と比べて、副反

応の出現頻度は高かった。副反応は男性よりも女性で見られる頻度が高く、年齢が若い層で全身反応が多く見られた。

A. 研究目的

2019年12月に中国で発生し、2020年3月に世界保健機関（WHO）によりパンデミック（汎流行）の状態にあると表明された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、全世界に流行が拡大し、甚大な影響を及ぼし続けている。2022年1月末現在、全世界の感染者数は3億7300万人、死亡者数は560万人に達した。日本国内においても感染者数は累計266万人、死亡者数は18700人に達している。

新型コロナウイルスワクチンが開発・上市された後、全世界でその接種が行われている。各国での研究によりワクチンの有効性と安全性が明らかになってきているが、国内データが十分でない現状においては、市販後の有効性と安全性の評価が従来のワクチン以上に重要である。

そこで本研究では、医療従事者を中心とした健康成人における新型コロナウイルスワクチン接種後の副反応の発現状況を検討した。

B. 研究方法

デザインは前向きコホート研究である。研究実施期間は、研究実施計画の公開日から2023年3月31日である。

対象者の選択基準は以下の通りである。

以下1)、2)、3)すべてを満たす者

- 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（大阪市保健所を含む）の職員
 - (c) 大阪市立大学医学部・医学研究科・看護学研究科の教職員・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

また、以下の基準1)～4)のいずれかに該当する対象者は、本研究の対象者から除外した。

- 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

研究登録時に、ベースライン調査として性別、年齢、身長、体重、基礎疾患、生活習慣などの基本特性について情報を収集した。また、今後3ヵ月以内のワクチン接種意向について尋ねた。接種意向あり群として登録された者は、予防接種法の下で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接種を受けた。接種日やスケジュールは、所属機関あるいは市町村で定められた方法に従った。1回目接種後、2回目接種後の24時間以内、48時間以内、および48時間～1週間以内の期間に発現した副反応と、それらの症状による医療機関受診状況について報告した。副反応は、局所反応（接種部位の発赤、腫脹、硬結、疼痛、搔痒感、熱感）と、全身反応（発熱、倦怠感、筋肉痛、関節痛、頭痛、悪寒、嘔気、下痢、発疹）に分け、それぞれの程度について重症度分類に基づき評価を行った（表1）。アナフィラキシーの判断は、Brighton分類¹⁾により行った。

ワクチン接種後の副反応の頻度分布について集計を行い、カイ2乗検定またはFisherの正確検定を用いて解析した。有意水準は5%とした。

（倫理面への配慮）

本研究への参加依頼の際は、対象者に対して文書による説明を行い、文書による同意を得た。また、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保証した。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3月3日（研究開始日）～2021年10月31日に登録された504名のうち、ファイザー社製

ワクチン (BNT162b2) を2回接種し、接種後24時間以内、48時間以内、48時間～1週間以内の計6回の副反応調査の全ての項目に回答した460名の対象者について、中間解析を行った。平均年齢は41.9歳であった。対象者の職種を表2、特性を表3、基礎疾患を表4に示す。

1回目接種後24時間以内に報告された症状からみて、Brighton分類によりアナフィラキシーと判断された対象者はいなかった。1回目接種後48時間以内と48時間～1週間以内の副反応の頻度分布を図1に示す。1回目接種後48時間以内に、いずれかの局所反応を示した人が90%、いずれかの全身反応を示した人が60%であった。局所反応では、接種部位の疼痛が最も多く(88%)、次いで熱感(22%)、腫脹(14%)が多かった。全身反応は、筋肉痛が最も多く(46%)、次いで倦怠感(26%)、頭痛(19%)が報告された。接種後48時間～1週間以内では、いずれかの局所反応を示した人が37%、いずれかの全身反応を示した人は27%であり、その頻度は接種後48時間以内よりも減少していた。局所反応では、接種部位の疼痛が最も多く(30%)、次いで掻痒感(6.1%)がみられた。全身反応は、筋肉痛が最も多く(17%)、次いで頭痛(11%)、倦怠感(10%)であった。副反応の重症度は、局所反応・全身反応ともにMildが多く、Severeはほとんど見られなかった。

2回目接種後24時間以内に報告された症状からみて、Brighton分類によりアナフィラキシーと判断された対象者はいなかった。2回目接種後48時間以内と48時間～1週間以内の副反応の頻度分布を図2に示す。2回目接種後48時間以内に、いずれかの局所反応を示した人は97%、いずれかの全身反応を示した人は87%であり、全身反応を示した人の割合が1回目接種後よりも多かった。局所反応では、接種部位の疼痛が1回目接種後と同様最も多く報告され(91%)、次いで熱感(41%)、腫脹(32%)であった。全身反応は、倦怠感が最も多く(76%)、次いで筋肉痛(60%)、頭痛(57%)、関節痛(42%)であった。接種後48時間～1週間以内では、局所反応を示した人が52%、全身反応を示した人が47%で、その頻度は接種後48時間以内よりも減少していた。局所反応では、接種部位の疼痛が最も多く報告され(40%)、次いで掻痒感(21%)がみられた。全身反応は、倦怠感が最も多く(32%)、次いで頭痛(25%)、筋肉痛(22%)であった。副反応の重症度は、1回目接種後と同様Mildが多くみられたが、

48時間以内の全身反応の倦怠感(Mild vs Moderate 26% vs 42%)、頭痛(25% vs 27%)、悪寒(13% vs 18%)においてMildよりもModerateが多く見られた。

副反応の頻度が多かった2回目接種後48時間以内について、男女別・年齢別に検討を行った。男女別での検討(図3,4)では、女性は男性に比べて多くの項目で副反応の割合が高かった。特に、局所反応で発赤(10% vs 19%, $p=0.01$)、掻痒感(6% vs 22%, $p<0.01$)、熱感(32% vs 45%, $p=0.01$)、全身反応で関節痛(34% vs 46%, $p=0.01$)、頭痛(45% vs 63%, $p<0.01$)で女性が割合が有意に高かった(表5)。年齢別での検討(図5, 6, 7)では、全身反応の多くの項目で若年者の方が副反応の割合が高かった。特に倦怠感(82% vs 77% vs 67%, $p=0.01$)、筋肉痛(72% vs 58% vs 48%, $p<0.01$)、関節痛(48% vs 44% vs 33%, $p=0.04$)、頭痛(62% vs 59% vs 48%, $p=0.04$)、悪寒(43% vs 33% vs 24%, $p<0.01$)で年齢が若いほど割合が有意に多かった。一方、局所反応では一定した傾向は見られなかった(表6)。

D. 考察

本研究では、大阪市立大学医学部附属病院の医療従事者を中心とした20～64歳の集団における、ファイザー社製ワクチンBNT162b2接種後の副反応の発現頻度について検討を行った。対象者の多くが、1回目接種後、2回目接種後の両方で局所反応または全身反応を示していたが、重篤なものは少なく、いずれの副反応も時間の経過とともに改善が見られた。

接種後いずれかの局所反応を示した人は、1回目接種後90%、2回目接種後97%であり、英国からの報告²⁾と比較すると、局所反応の頻度は高かった。項目別では、接種部位の疼痛が最も多く見られたが、この傾向は、BNT162b2の第2/3相試験³⁾、厚生労働省研究班(伊藤班)⁴⁾、韓国^{5,6)}、英国²⁾の報告と同様であった。

接種後いずれかの全身反応を示した人は、1回目接種後60%、2回目接種後87%であり、英国²⁾からの報告と比較すると、全身反応の頻度は高い傾向であった。項目別にみると、本検討では倦怠感・筋肉痛が多く見られたが、この傾向は、BNT162b2の第2/3相試験⁷⁾、伊藤班⁴⁾、韓国^{5,6)}、スロベキア⁸⁾の報告と同様であった。

局所反応・全身反応の重症度は、軽度なものがほ

とんどであった。この傾向は、BNT162b2の第2/3相試験⁷⁾や韓国^{5,6)}の報告と同様であった。

男性よりも女性の方で局所反応・全身反応の頻度が高かったが、この傾向は伊藤班⁴⁾、韓国^{5,6)}、英国²⁾、スロベキア⁸⁾の報告結果と一致していた。より年齢が若い層で全身反応が多い傾向があったが、局所反応では明らかな傾向は認められなかった。韓国^{5,6)}・スロベキア⁸⁾の報告では、局所反応と全身反応のいずれにおいてもより年齢が若い層で高い傾向がみられており、本検討とは一致しなかった。

E. 結論

医療従事者を中心とした集団において、ファイザー社製ワクチンBNT162b2接種後に、多くの対象者が副反応を報告した。報告された副反応のうち、接種部位の疼痛、倦怠感、筋肉痛、頭痛、関節痛の頻度が高かった。いずれの副反応も軽度なものが多く、時間の経過とともに軽快した。2回目接種では、1回目接種と比べて、副反応の出現頻度は高かった。副反応は男性よりも女性で見られる頻度が高く、より年齢が若い層で全身反応が多く見られた。これらの知見は、これまでに発表された報告とおおむね同様の結果であった。

謝辞

本研究の実施にあたり、プロトコルレビュー、データセンター並びにデータマネジメント、モニタリング業務、臨床研究コーディネーター業務をお引き受けくださいました吉田寿子先生、小野寺理恵先生、太田恵子先生、藤井比佐子先生、山田友紀先生、八木涼子先生（いずれも大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センター）、新谷歩教授（大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学、大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センター）、登録作業をお手伝いくださいました箱田明俊先生（大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センター）、ならびに、抗体価測定のための採血業務をお引き受けくださいました久保田浩志幹（大阪市立大学医学部附属病院中央臨床検査部）に深く御礼申し上げます。

文献

1) Ruggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, et al. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation

of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25(31):5675-5684. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.02.064.

- 2) Menni C, Klaser K, May A, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infectious Diseases* 2021;21(7):939-949. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00224-3.
- 3) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020;383(27):2603-2615. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.
- 4) 厚生労働省研究班（伊藤班）. ワクチン安全性コホート調査 健康観察日誌集計の中間報告（令和3年9月10日）<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830659.pdf>（2022年1月31日アクセス）.
- 5) Bae S, Lee YW, Lim SY, et al. Adverse Reactions Following the First Dose of ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine and BNT162b2 Vaccine for Healthcare Workers in South Korea. *Journal of Korean Medical Science* 2021;36(17). DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e115.
- 6) Lee YW, Lim SY, Lee JH, et al. Adverse Reactions of the Second Dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Healthcare Workers in Korea. *J Korean Med Sci* 2021;36(21):e153. (In eng). DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e153.
- 7) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(27):2603-2615. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.
- 8) Riad A, Hocková B, Kantorová L, et al. Side Effects of mRNA-Based COVID-19 Vaccine: Nationwide Phase IV Study among Healthcare Workers in Slovakia. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14(9) (In eng). DOI: 10.3390/ph14090873.

F. 健康危険情報

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

なし

2. 学会発表

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 副反応の重症度分類

	Mild	Moderate	Severe
局所反応 (発赤・腫脹・硬結以外) 全身反応 (発熱・発疹以外)	日常生活に支障なし	日常生活に支障あり	日常生活ができない
発赤・腫脹・硬結	数センチ以内	ひじ～肩の範囲	ひじや肩を超える
発熱	37.5～38.4℃	38.5～38.9℃	39.0℃以上
発疹	薬は不要	薬が必要	薬が必要 + 疼痛・潰瘍・落屑あり

表 2. 対象者の職種

	全体(N=460)	n (%)
大阪市立大学医学部附属病院の医療従事者		267(58)
大阪市立大学医学部・医学研究科・看護学研究科の教職員・学生		156(34)
大阪市健康局の職員		15(3)
おおさか臨床ボランティアの会の会員		22(5)

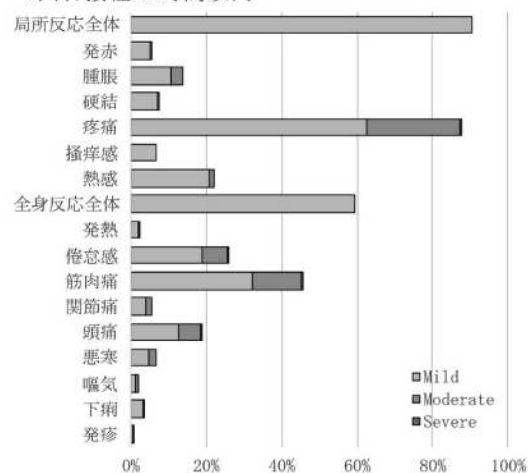
表3. 対象者の特性

全体(N=460)	n (%) [範囲]
性別	
男性	148 (32)
女性	312 (68)
年齢	
平均	41.9 [20-63]
20-29 歳	79 (17)
30-39 歳	97 (21)
40-49 歳	160 (35)
50-59 歳	109 (24)
60-64 歳	15 (3)
BMI	
平均	22.1[15.8-35.5]
<18.5	56 (12)
18.5-25	325 (71)
≥25	79 (17)
喫煙歴	
吸わない	382 (83)
やめた	61 (13)
現在あり	17 (4)
飲酒歴	
飲まない	141 (31)
やめた	40 (9)
現在あり	279 (61)

表4. 対象者の基礎疾患

全体(N=460)	n (%)
高血圧	45 (10)
糖尿病	8 (2)
高脂血症	40 (9)
悪性腫瘍	6 (1)
脳血管疾患	4 (1)
心疾患	13 (3)
呼吸器疾患	44 (10)
消化器疾患	25 (5)
肝胆膵疾患	17 (4)
腎疾患	11 (2)
血液疾患	4 (1)
神経・筋疾患	1 (0)
骨・関節疾患	15 (3)
精神疾患	8 (2)
甲状腺疾患	10 (2)
免疫疾患	8 (2)

・1回目接種 48時間以内



・1回目接種 48時間～1週間以内

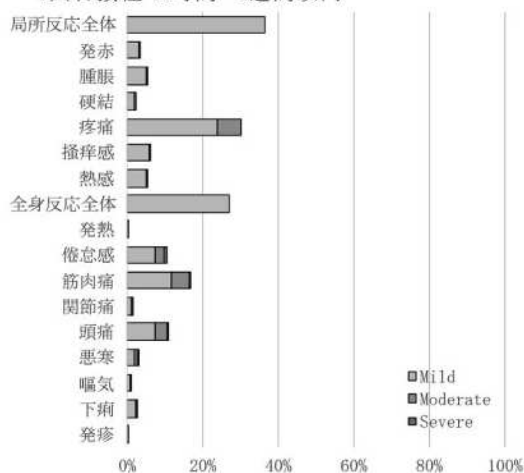
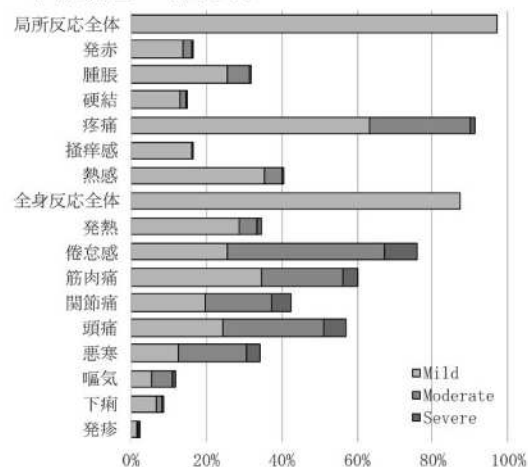


図1. 副反応比較(1回目接種後、全体)

・2回目接種 48時間以内



・2回目接種 48時間～1週間以内

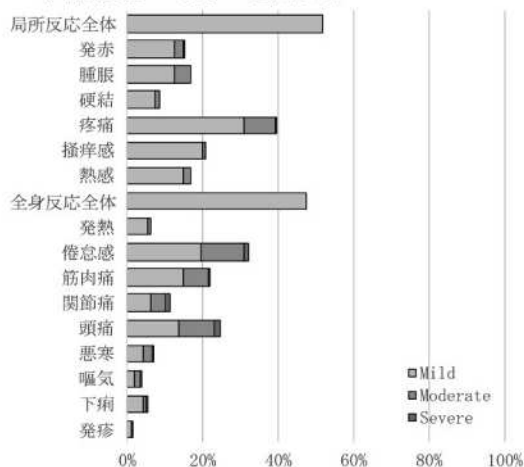


図2. 副反応比較(2回目接種後、全体)

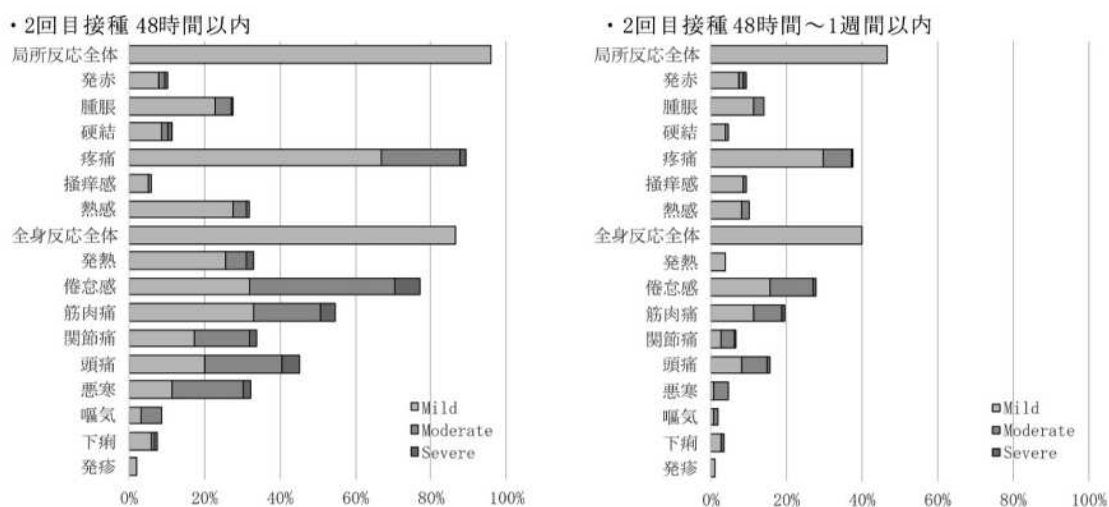


図3. 副反応比較(2回目接種後、男性)

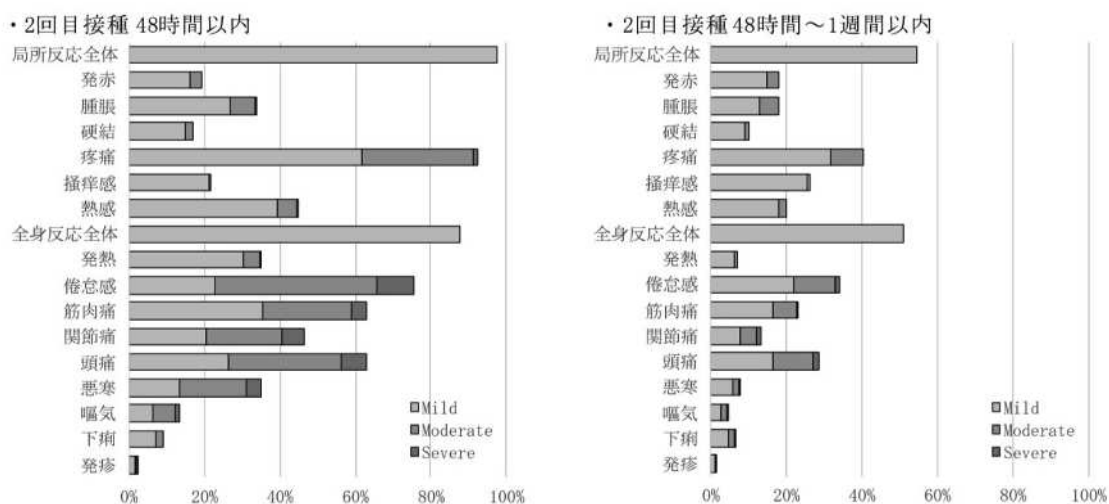


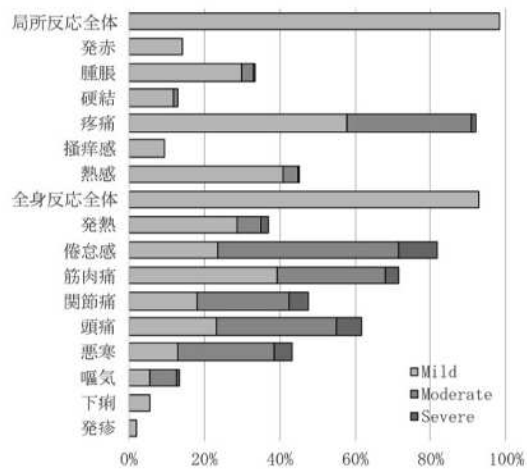
図4. 副反応比較(2回目接種後、女性)

表5. 2回目接種後の副反応の比較(男女別、有意差が認められた項目のみ抜粋)

	n (%)		P 値*
	男性(N=148)	女性(N=312)	
接種後 48 時間以内			
局所反応			
発赤	15 (10)	60 (19)	0.01
掻痒感	9 (6)	68 (22)	<0.01
熱感	47 (32)	140 (45)	0.01
全身反応			
関節痛	50 (34)	145 (46)	0.01
頭痛	67 (45)	196 (63)	<0.01

*カイ 2 乗検定または Fisher の正確検定

・2回目接種 48時間以内



・2回目接種 48時間～1週間以内

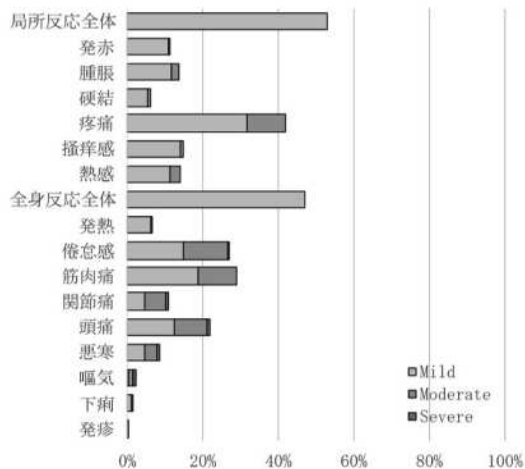
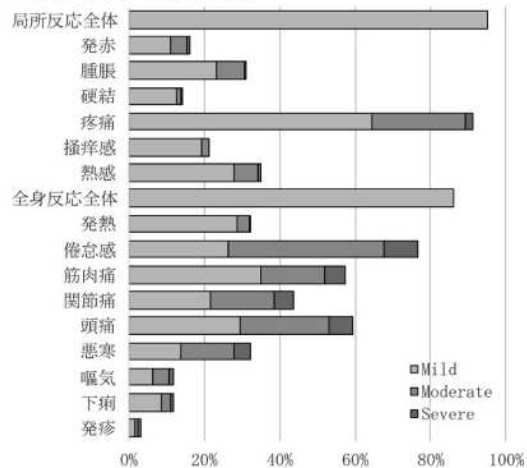


図5. 副反応比較(2回目接種後、20-39歳)

・2回目接種 48時間以内



・2回目接種 48時間～1週間以内

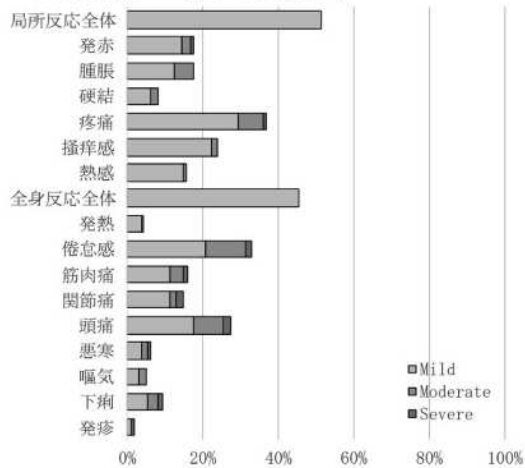
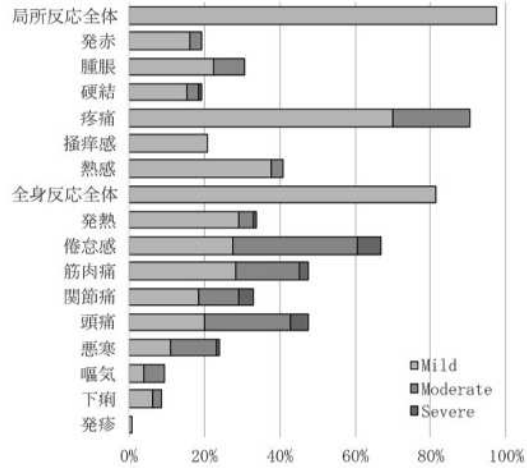


図6. 副反応比較(2回目接種後、40-49歳)

・2回目接種 48時間以内



・2回目接種 48時間～1週間以内

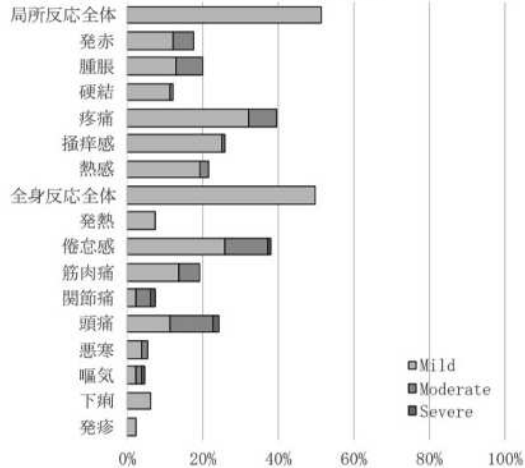


図7. 副反応比較(2回目接種後、50-65歳)

表6. 2回目接種後の副反応の比較(年齢別、有意差が認められた項目のみ抜粋)

	n (%)			P 値*
	20-39 歳 (N=176)	40-49 歳 (N=160)	50-64 歳 (N=124)	
接種後 48 時間以内				
局所反応				
搔痒感	17 (10)	34 (21)	26 (21)	0.01
全身反応				
全体	163 (93)	138 (86)	101 (81)	0.01
倦怠感	144 (82)	123 (77)	83 (67)	0.01
筋肉痛	126 (72)	92 (58)	59 (48)	<0.01
関節痛	84 (48)	70 (44)	41 (33)	0.04
頭痛	109 (62)	95 (59)	59 (48)	0.04
悪寒	76 (43)	52 (33)	30 (24)	<0.01

*カイ 2 乗検定または Fisher の正確検定