

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）
（総括）研究報告書

新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）

研究代表者 伊藤 澄信

研究要旨

SARS-CoV-2 ワクチン最終接種4週までの間に発現した、ワクチン接種に伴う接種部位変化、発熱等の全身症状に加え、ワクチンによる副反応を疑う事象および、重篤な有害事象を収集整理し、全国民接種に向けての安全性情報を提供する。

研究分担者

- 飛田 護邦・順天堂大学・革新的医療技術開発研究センター・前任准教授
- 土田 尚・独立行政法人国立病院機構・本部総合研究センター治験研究部・部長
- 楠 進・独立行政法人地域医療機能推進機構・本部・理事
- 金子 善博・独立行政法人労働者健康安全機構・本部・本部研究ディレクター

A. 研究目的

新型コロナウイルスワクチンについては、接種の枠組みを定めた予防接種法の改正法が令和2年12月9日に公布され、同年12月18日には本邦でも新型コロナウイルスワクチンの承認申請が行われ、接種体制については令和3年2月に医療従事者の一部への接種体制が整備できるよう準備が進められている。

一方、これらのワクチンは、これまで日本で承認されたワクチンとは大きく性質が異なるものと考えられているが、接種開始時点では国内での接種実績が限定的と見込まれるため、国内で当該ワクチンの接種が始まった場合には、接種に係る副反応疑い情報を適切に収集し、評価していくことが非常に重要となる。しかし、通常の予防接種法に基づく副反応疑い報告やワクチンの製造販売業者等による副作用報告を受けての情報の内容や公開のスピードには限界がある。

【初回シリーズ（1、2回目接種）】

これらの状況を踏まえ、接種開始直後の安全性情報を大規模かつ迅速に整理、公表し、治験等の成績と比較・評価して、円滑なワクチン接種が可能となるよう、新型コロナウイルスワクチンの接種開始の最初期に重点的調査を実施する。具体的には、新型インフルエンザのパンデミック発生時に使用するEDC（新型インフルエンザワクチンの製造販売後調査用に策定したもの）を改変し、早期に利用できるようにする。また、接種開始後は、副反応の発生状況の詳細等も含めた情報を直接的に収集するとともに、国内外の臨床試験における副反応等

の発生状況と比較評価する研究を実施することにより、他の医療機関に先駆けて接種体制を整備して、我が国で有用な経験となることが期待される。継続的に健康状態を捕捉しやすい医療従事者等を調査対象とし、接種4週間までに生じた有害事象を収集する。なお、本研究対象者で同意が得られた被接種者を対象に、製造販売業者による製造販売後調査が予定されている。

【3回目追加接種】

わが国で承認されたSARS-CoV-2ワクチン2回目接種から臨時接種において定められた期間以降に接種される3回目追加接種については、予防接種法に基づく臨時接種の対象として、追加接種に使用されるワクチンを対象とする。

現時点においては、ファイザー社ワクチンおよび武田/モデルナ社のワクチンが想定されている。そのため、ファイザー社ワクチンおよび武田/モデルナ社ワクチンの3回目追加接種後の安全性を検討するとともに、交接種（ファイザー社ワクチンの1、2回目被接種者については武田/モデルナ社ワクチンの3回目接種、武田/モデルナ社ワクチンの1、2回目被接種者についてはファイザー社ワクチンの3回目接種、アストラゼネカ社ワクチンの1、2回目被接種者についてはファイザー社ワクチンあるいは武田/モデルナ社ワクチンの3回目接種）後の抗体価推移を検討し、さらに3回目追加接種12か月後までのブレイクスルー感染を把握することで3回目追加接種の安全性および有効性につ

いて初回接種時コホート調査同様、厚生労働省を通じて適時、情報を国民に提供することを目的とする。

【小児（5歳～11歳）接種】

わが国で承認された小児用SARS-CoV-2ワクチンは、これまでわが国で承認されたワクチンとは大きく性質が異なるものと考えられている。

成人の使用については、初回接種時コホート調査で情報が蓄積され、評価もされてきた。一方で、小児、特に5歳から11歳の使用については、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会でも議論され、海外臨床試験の有効性および安全性の結果から、国内臨床試験は実施されなかったものの、接種の必要性が検討された。そのため、5歳から11歳までの小児を対象にしたファイザー社ワクチンが使用開始された場合、1回目および2回目接種後の有効性および安全性を検討する。SARS-CoV-2ワクチン最終接種4週までの間に発現した、ワクチン接種に伴う接種部位変化、体温変化、全身倦怠感等の全身状態に加え、ワクチンによる副反応を疑う事象および、重篤な有害事象を収集整理する。さらに、1回目接種時、2回目（最終）接種1か月後、3か月後、6か月後の抗体価推移を検討し、最長12か月後までのブレークスルー感染を把握することで、小児の接種に向けての有効性および安全性情報を提供することを目的とする。

B. 研究方法

【初回シリーズ（1、2回目接種）】

<基本デザイン>

SARS-CoV-2 ワクチン被接種者を対象とした前向き観察研究

<対象者>

- ファイザー社ワクチン
 - 医療機関従事者および介護従事者
- 武田/モデルナ社ワクチン
 - 自衛隊員
- アストラゼネカ社ワクチン
 - 調査対象施設に通院可能であって、同社製剤の接種を希望し、かつ調査を行うことに同意する者

<目標症例数>

- ファイザー社ワクチン：20,000人
- 武田/モデルナ社ワクチン：20,000人
- アストラゼネカ社ワクチン：20,000人

<調査対象期間>

2回目接種1か月間（一部の被接種者は製薬会社が実施する製造販売後調査（長期安全性）に参加の可能性あり）

本調査は医療機関からの情報をEDC（Electric Data

Capture）で収集し、重篤な有害事象を迅速に把握、公表することを目的とする。調査対象者は、新型コロナワクチンとは別に、本研究へ参加することについて同意を得られた方を対象とし、さらに、一定程度のワクチン接種者が見込め、EDCを使った迅速な情報収集ができる施設群を持つ国立病院機構（NHO）、地域医療機能推進機構（JCHO）、労働者健康安全機構（JOHAS）の本部に分担研究者を依頼し、本部を通じて参加病院を募集し、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（医学系研究に関する倫理指針）に基づく観察研究として中央倫理審査委員会による一括審査を用いて、迅速に実施する。施設追加が必要な場合は、別途迅速審査で対応する予定である。新型インフルエンザワクチンで同様の研究が実施された際に収集された約2万例を目安として、本研究でも1つのワクチンで2万例の調査を目標とし、3つのワクチンで合計6万人の収集を目標とする。

鶏卵培養不活化全粒子トリインフルエンザA（H7N9）ワクチン等で利用実績のあるEDC+研究者間情報共有システム（Forum PLUS）を改修し、重篤な有害事象および副反応報告基準に該当した症例を行政担当者とも共有を図るとともに、EDC内容の入力時ロジカルチェックやデータ出力の最適化によって、迅速な接種部位反応および全身反応の提供を短期間で実現できるようにする。

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針での一括審査に対応するため、各調査実施医療機関長から徳洲会グループ共同倫理審査委員会に諮問し、一括審査を行う。

本ワクチンの接種費用は国が負担するため、被接種者に経済的負担は発生しない。日誌には体温、接種部位反応（発赤、腫脹、硬結、疼痛、熱感、かゆみ）および全身反応（頭痛、倦怠感、鼻水）に加えて悪心・嘔吐・腹痛・下痢など、消化器の症状、関節痛・筋肉痛など、接種した部位以外での体の痛み、疲労・戦慄（ふるえ）・発汗増加、悪寒（寒気）、じんましん等のアレルギー症状についても自由記載欄に記載を依頼する。使用する体温計については、調査の対象となる方に配布する。なお、SARS-CoV-2ワクチンは2回接種であるが、2回目接種1か月までの重篤な有害事象については因果関係を問わず、情報を収集する。重篤な有害事象についてはEDCに付随する研究者間情報共有システムを用いて、研究実施施設間で共有するとともに、医薬品医療機器総合機構を通じて厚生労働省にも同時に提供する。

また、ファイザー社のワクチンについては、-75℃での保管が必要となる。冷凍庫の配置場所は自治体が決定する予定であるが、本研究の開始までに冷凍庫の配置が終わらない可能性もあることから、早期に情報を公表する目的を踏まえてワクチン接種が迅速かつ円滑に実施できるようにするため、研究班で冷凍庫を購

入し、自治体によるワクチン供給体制の整備を待たずに、本研究に協力する医療機関へファイザー社のワクチンを供給できる体制を確保する。

平成21年のH1N1pdmインフルエンザ流行時の調査結果から、医療機関従事者はベースラインとして1/1000人・月で重篤な有害事象（入院）がみられたことから、ファイザー社ワクチンについては、本調査期間に発現した調査をお願いする医療機関の医療従事者数と本調査対象ワクチン接種を問わず入院した医療従事者の数を調査し、超過入院があるかを検討し、重篤な有害事象の発現可能性の参考資料とする。

（倫理面への配慮）

予想される効果と危険性、不利益等について記載した同意説明文書を用いて文書同意を取得し、本コホート研究への登録を行っている。また、調査対象者は自らの求めによりいつでも同意撤回すなわち調査参加を辞退することができることとしている。以下の同意説明文書を添付する（資料②～④）。

- ファイザー社ワクチン用（第1.2版）
- 武田/モデルナ社ワクチン用（第1.2版）
- アストラゼネカ社ワクチン用（第1.5版）

【3回目追加接種】

＜基本デザイン＞

軽微な侵襲（採血）を伴う観察研究（前向きコホート研究）

＜対象者＞

- ファイザー社ワクチン、武田/モデルナ社ワクチンあるいはアストラゼネカ社ワクチンの2回目接種後臨時接種において定められた期間を経過し、3回目追加接種としてファイザー社ワクチンあるいは武田/モデルナ社ワクチンを接種する者
- 被接種者の文書同意が得られた者
- ファイザー社ワクチン初回接種した者については初回接種時の安全性情報と3回目追加接種時の安全性情報を突合するため、「新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）」参加者を優先する

＜目標症例数＞

- ファイザー社ワクチン初回接種
 - 3回目ファイザー社ワクチン接種者（以下、P/P-P）：3,000人（うち抗体価採血者500人）
 - 3回目武田/モデルナ社ワクチン接種者（以下、P/P-M）：3,000人（うち抗体価採血者500人）
- 武田/モデルナ社ワクチン初回接種
 - 3回目ファイザー社ワクチン接種者（以下、M/M-P）：3,000人（うち抗体価採血者500人）
 - 3回目武田/モデルナ社ワクチン接種者（以下、M/M-M）：3,000人（うち抗体価採血者500人）
- アストラゼネカ社ワクチン初回接種

- 3回目ファイザー社ワクチン接種者（以下、A/A-P）：3,000人（うち抗体価採血者500人）
- 3回目武田/モデルナ社ワクチン接種者（以下、A/A-M）：3,000人（うち抗体価採血者500人）

＜調査対象期間＞

3回目ワクチン接種から12か月後まで

本調査は医療機関からの情報をEDC（Electric Data Capture）で収集し、重篤な有害事象を迅速に把握、公表することを目的とする。健康観察日誌は、接種後7日間までを記載する健康観察日誌1と接種1か月後に記載する健康観察日誌2の2部構成になっており、接種時に調査対象者に交付する。また、接種から接種12か月後までのCOVID-19感染（ブレイクスルー感染）および重篤な有害事象を記載するための調査票を合わせて交付する。抗体価採血については、観察研究のため許容期間は設けないが、1か月後は±7日間、3か月後、6か月後、12か月後は±14日間を目途に被接種者に協力をお願いする。

（倫理面への配慮）

予想される効果と危険性、不利益等について記載した同意説明文書を用いて文書同意を取得し、本調査への登録を行っている。また、調査対象者は自らの求めによりいつでも同意撤回すなわち調査参加を辞退することができることとしている。以下の同意説明文書を添付する（資料⑥～⑨）。

- P/P-P用（第1版）
- P/P-M用（第1版）
- M/M-P用（第1.1A版、第1.1B版）
- M/M-M用（第1.1A版、第1.1B版）

【小児（5歳～11歳）接種】

＜基本デザイン＞

軽微な侵襲（採血）を伴う観察研究（前向きコホート研究）

＜対象者＞

- ファイザー社ワクチンを接種した小児
- 概ね（未就学児の理解度による）5歳から6歳（未就学児）では、調査研究の説明をした上で、参加の意思を確認し、親権者のインフォームド・コンセントが得られた者
- 6歳から11歳（小学生）では、調査研究の説明をした上で、インフォームド・アセントが得られた者、かつ親権者のインフォームド・コンセントが得られた者

＜目標症例数＞

500人（うち抗体価採血者100人）

＜調査対象期間＞

最終ワクチン接種から12か月後まで

本調査は医療機関からの情報をEDC (Electric Data Capture) で収集し、重篤な有害事象を迅速に把握、公表することを目的とする。健康観察日誌は、接種後7日間までを記載する健康観察日誌1と接種1か月後に記載する健康観察日誌2の2部構成になっており、接種時に調査対象者に交付する。また、最終接種から12か月後までのCOVID-19感染（ブレイクスルー感染）および重篤な有害事象を記載するための調査票を合わせて交付する。抗体価採血については、観察研究のため許容期間は設けないが、1か月後は±7日間、3か月、6か月後は±14日間を目途に被接種者およびその家族に協力をお願いする。

（倫理面への配慮）

予想される効果と危険性、不利益等について記載した同意説明文書を用いて代諾者より文書同意を取得、参加者本人からも理解度に合わせたアセント文書を用いて説明を行い、本調査への登録を行っている。また、調査対象者は自らの求めによりいつでも同意撤回すなわち調査参加を辞退することができることとしている。同意説明文書（1.2版）、アセント文書A（第1版）、アセント文書B（第1版）を添付する（資料⑪）。

C. 研究結果

【初回シリーズ（1、2回目接種）】

＜実施医療機関および研究責任医師＞

- ファイザー社ワクチン：100施設
- 武田/モデルナ社ワクチン：32施設
- アストラゼネカ社ワクチン：8施設

研究実施計画書別紙「予定実施医療機関および研究責任者」を添付した（資料①）

●ファイザー社ワクチン

令和3年2月14日に特例承認され、2月17日から25日13時までに医療従事者19,808人に接種が行われ、19,806例（同意撤回2例）が本コホート調査に登録されて調査を行った。令和3年8月25日にデータロックとなった。

1回目接種後の発熱（37.5℃以上）は3.3%であったが、2回目は38.1%と高率であった。発熱する場合は翌日が多く、接種3日後にはほぼ解熱した。接種部位の疼痛は90%を超える被接種者が自覚し、接種翌日が最も頻度が高かったが、接種4日後にはほぼ軽快した。1回目に比べ、2回目接種では接種翌日に頭痛が5割、全身倦怠感が7割にみられた。年齢および性別によって副反応の発現頻度は異なり、若年者・女性が高かった。65歳以上（579人）では発熱9%、全身倦怠感37%、頭痛21%であったが、接種部位疼痛は78%であった。遅延性皮膚反応は1回目接種後0.23%にみられ、40-50歳代の女性に多かったが、武田/モデルナワクチンに比して頻度、大きさは小さかった。

MedDRAでコード化した初回接種から2回目接種1か月後までの日誌に記録されたAEについては、一覧を添付する（資料⑫）。

1回目接種後88例（0.44%）、2回目接種後81例（0.41%）に接種30分以内の副反応疑いを認めた。1回目、2回目接種合わせて、顔面神経麻痺を含む末梢神経障害など、22例（1例報告取下げ）、PMDAに報告した。

入院率の調査は倫理審査委員会で承認を得た説明文書を各施設内での掲示・オプトアウト手続きを経た上で、コホート調査100施設（病床数平均391.1（母平均の95%信頼区間363.3-418.9）床、職員数平均587.1（536.5-637.8）人）の令和3年2月から4月の組合員千人あたりの各月の入院率を健康保険組合から入手した。その結果、2、3、4月および3か月間の入院率はそれぞれ、3.41（2.60-4.23）、4.56（3.49-5.63）、3.21（2.47-3.95）、3.73（2.98-4.47）（単位：千人・月、括弧内は母平均の95%信頼区間）であり、2回目接種が多かった3月に多い傾向があったが、月毎の統計学的な有意差は認められなかった。

●武田/モデルナ社ワクチン

令和3年5月21日に特例承認され、5月24日から8月10日までに自衛隊職員13,220例に接種が行われ、本コホート調査に登録されて調査を行った。

1回目接種後の副反応はファイザー社ワクチンとほぼ同様の傾向であった。2回目接種翌日に74.6%の被接種者が37.5℃以上（57.9%の被接種者が38℃以上）発熱した。接種2日後にも21.2%の被接種者に発熱が認められたが、接種3日後にはほぼ解熱した。COVID-19の既往があると、1回目接種時に発熱、全身倦怠感が認められた。COVID-19既感染者の2回目接種時の状況は未感染者の2回目接種時に類似していた。遅延性皮膚反応は1回目接種7日目頃からかゆみを伴う発赤としてみられるが、30歳代以上の女性に頻度が高く、約10%程度発現した。1回目に遷延性皮膚反応を呈した被接種者は2回目接種時初期から高頻度に発赤等が発現した。

MedDRAでコード化した初回接種から2回目接種1か月後までの日誌に記録されたAEについては、一覧を添付する（資料⑬）。

SAE報告が6例あり、うち1例は、副反応疑いとしてPMDAに報告した。

●アストラゼネカ社ワクチン

令和3年5月21日に特例承認され、8月21日から10月26日までに一般人555人に接種が行われ、554例（同意撤回1例）が本コホート調査に登録されて調査を行った。

1回目接種1週間後までの発熱は49.4%、局所反応は疼痛が73.5%みられた。局所発赤は接種後2日後をピークに14.6%にみられたが、接種後1週間でも5.2%程度は残存していた。発熱、倦怠感、頭痛等は若い方に頻度が高かった。また、女性にAEの頻度が高かった。

2回目接種後は1回目接種後よりもAEの頻度が低かった。

MedDRAでコード化した初回接種から2回目接種1か月後までの日誌に記録されたAEについては、一覧を添付する(資料⑭)。

SAEの報告が5例あり、うち1例は、副反応疑いとしてPMDAに報告した。

本調査の中間結果は、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)において計19回、下記開催に報告した。中間報告資料を添付する(資料⑮～⑳)。

●令和2年度

- 令和3年2月26日(第52回/令和2年度第12回)
- 令和3年3月12日(第53回/令和2年度第13回)
- 令和3年3月26日(第54回/令和2年度第14回)

●令和3年度

- 令和3年4月9日(第55回/令和3年度第1回)
- 令和3年4月23日(第56回/令和3年度第2回)
- 令和3年4月30日(第57回/令和3年度第4回)
- 令和3年5月26日(第60回/令和3年度第8回)
- 令和3年6月9日(第61回/令和3年度第9回)
- 令和3年6月23日(第62回/令和3年度第11回)
- 令和3年7月7日(第63回/令和3年度第12回)
- 令和3年7月21日(第64回/令和3年度第13回)
- 令和3年8月4日(第66回/令和3年度第15回)
- 令和3年8月25日(第67回/令和3年度第16回)
- 令和3年9月10日(第68回/令和3年度第17回)
- 令和3年10月1日(第69回/令和3年度第18回)
- 令和3年10月22日(第71回/令和3年度第20回)
- 令和3年11月12日(第72回/令和3年度第22回)
- 令和3年12月3日(第73回/令和3年度第23回)
- 令和3年12月24日(第74回/令和3年度第25回)

【3回目追加接種】

＜実施医療機関および研究責任医師＞

研究実施計画書別紙「研究機関および研究責任者」を添付する(資料⑤)。

●P/P-P: 11施設

●P/P-M: 14施設

●M/M-P: 1施設

●M/M-M: 2施設(令和4年3月31日現在)

※アストラゼネカ社ワクチン初回接種者に対する追加接種の同調査は実施に至らず

●P/P-P

令和3年11月15日に臨時接種の対象となったファイザー社ワクチンの追加接種について、令和3年12月からの開始に向け、11月19日に国立病院機構(以下、NHO)および地域医療機能推進機構(以下、JCHO)の実施予定施設を対象としたキックオフミーティングを開

催した。11月24日に研究代表者(順天堂大学)申請による研究計画の倫理審査承認、11月30日にP/P-Pを実施する11施設を合わせた倫理審査承認を経て、12月1日より開始した。2,931人が登録され、経過観察中である。

●P/P-M

令和3年12月17日に臨時接種の対象となった武田/モデルナ社ワクチンの追加接種について、12月16日にP/P-Mを実施する14施設を対象としたキックオフミーティングを開催した。2施設は12月15日・16日に開催された倫理審査の承認を経て12月17日より開始し、残り12施設は12月22日に開催された倫理審査の承認を経て開始した。890人が登録され、経過観察中である。

●M/M-PおよびM/M-M

武田/モデルナ社ワクチン初回接種者への3回目追加接種について、令和4年2月からの開始に向け、1月12日に研究代表者(順天堂大学)申請による研究計画の倫理審査承認、2月17日にM/M-PおよびM/M-Mを実施する2施設の倫理審査の承認を経て、2月21日より開始した。2月18日にはキックオフミーティングを開催している。M/M-Pは354人、M/M-Mは354人が登録され、経過観察中である(令和4年3月31日現在)。

本調査の中間結果は、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)において、令和3年度は4回、下記開催に報告した。中間報告資料を添付する(資料㉓～㉖)。

●令和3年度

- 令和3年12月24日(第74回/令和3年度第25回)
- 令和4年1月21日(第75回/令和3年度第26回)
- 令和4年2月18日(第76回/令和3年度第28回)
- 令和4年3月18日(第77回/令和3年度第30回)

【小児(5歳～11歳)接種】

＜実施医療機関＞

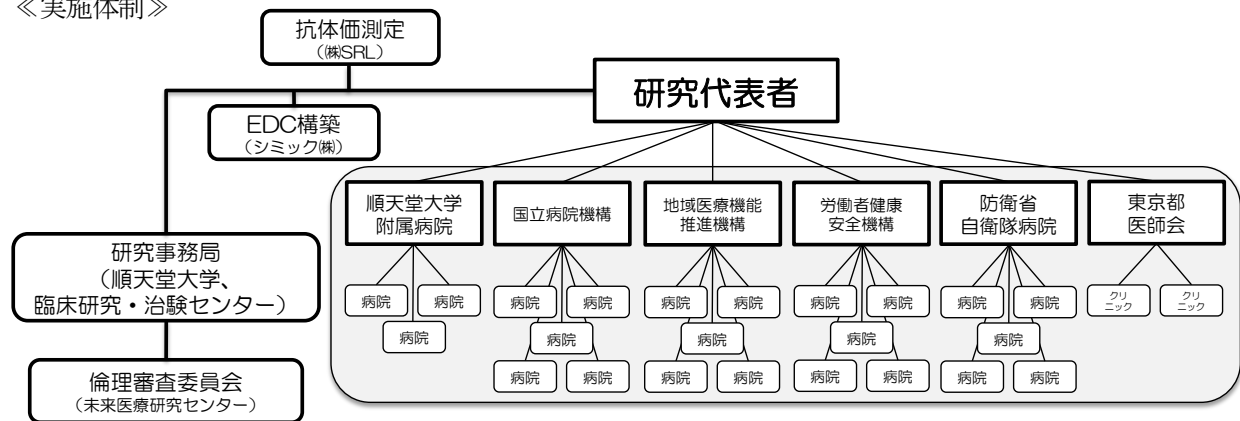
研究実施計画書別紙「研究機関および研究責任者」を添付する(資料⑩)。

●3施設(令和4年3月31日現在)

令和4年1月21日に特例承認となり、2月10日に臨時接種の対象となったファイザー社ワクチンの小児(5歳～11歳)接種について、令和4年3月からの開始に向け、1月26日に研究代表者(順天堂大学)申請による研究計画の倫理審査承認、2月25日にファイザー社ワクチン小児(5歳～11歳)接種を実施する3施設を合わせた倫理審査承認を経て、3月4日より開始した。35人が登録され、経過観察中である(令和4年3月31日現在)。本調査の令和3年度の中間報告はなし。

各調査の詳細は下記表 1～3 に示す。

《実施体制》



《表 1》

	初回シリーズ（1、2回目接種）			
	調査施設	実施期間	接種対象者	調査対象者数
ファイザー社 コミナティ筋注	NH052、JCH027、JOHAS21	令和 3 年 2 月 17 日－8 月 25 日	医療従事者	19,806
モデルナ社 スパイクバックス筋注	NH017、JCH06、自衛隊 9	令和 3 年 5 月 24 日－3 月 11 日	防衛省/自衛隊職員	13,220
アストラゼネカ社 バキスゼブリア筋注	順天堂大学 3、NH02、JCH03	令和 3 年 8 月 21 日－2 月 25 日	一般	554

《表 2》

	3 回目追加接種			
	調査施設	実施期間	接種対象者	調査対象者数
P/P-P 初回：コミナティ筋注 追加：コミナティ筋注	NH07、JCH04	令和 3 年 12 月 1 日－	医療従事者	2,931
P/P-M 初回：コミナティ筋注 追加：スパイクバックス筋注	NH07、JCH07	令和 3 年 12 月 17 日－	医療従事者等	890
M/M-P 初回：スパイクバックス筋注 追加：コミナティ筋注	順天堂大学 1	令和 4 年 2 月 21 日－	防衛省/自衛隊職員、 一般	354
M/M-M 初回：スパイクバックス筋注 追加：スパイクバックス筋注	順天堂大学 1、 防衛省本部診療所 1	令和 4 年 2 月 21 日－	防衛省/自衛隊職員、 一般	354

《表 3》

	小児（5 歳～11 歳）接種			
	調査施設	実施期間	接種対象者	調査対象者数
ファイザー社 コミナティ筋注 5-11 歳用	NH01、東京都医師会 2	令和 4 年 3 月 4 日－	一般	34

D. 考察

【初回シリーズ（1、2回目接種）】

SARS-CoV-2を対象とするワクチンは令和3年2月14日にファイザー社、5月21日に武田/モデルナ社およびアストラゼネカ社のワクチンが特例承認され、本調査の対象としてそれぞれ、19,806人、13,220人、544人の被接種者に協力していただいて本調査を実施した。3ワクチンの接種開始時期および接種対象者は、ファイザー社ワクチンは医療従事者で男女比0.34 : 0.66、武田/モデルナ社ワクチンは自衛隊員で男女比0.95 : 0.05、アストラゼネカ社ワクチンは一般人で男女比0.60 : 0.40であり、表4のように男女比および年齢階層が異なるため、直接比較することは困難であるが、3つのワクチンを接種後の副反応および、年齢階層別に解析した。その結果、mRNAワクチンであるファイザー社ワクチンは1回目接種後の発熱（37.5℃以上）は3.3%であったが、2回目は38.1%と高率であった。発熱する場合は翌日が多く、接種3日後（Day 4）にはほぼ解熱した。接種部位の疼痛は90%を超える被接種者が自覚し、接種翌日が最も頻度が高かったが、接種4日後（Day 5）にはほぼ軽快した。1回目に比べ、2回目接種では接種翌日に頭痛が5割、全身倦怠感が7割みられた。年齢および性別によって副反応の発現頻度は異なり、若年者・女性が高かった。同じmRNAワクチンである1回目接種後の副反応はファイザー社ワクチンとほぼ同様の傾向であった。2回目接種翌日に76.7%の被接種者が37.5℃以上（59.5%の被接種者が38℃以上）発熱した。接種2日後（Day 3）にも21.2%の被接種者に発熱が認められたが、接種3日後（Day 4）にはほぼ解熱した。年齢、性別では副反応は女性で頻度が高かった。疼痛は、年齢があがるにつれて頻度が高くなる傾向がみられたが、それ以外の副反応は、年齢が高くなるにつれて頻度が低下した。

遅延性皮膚反応は1回目接種7日目頃からかゆみを伴う発赤としてみられるが、30歳代以上の女性で頻度が高く約10%程度発現した。

ファイザー社ワクチン接種時の医療機関職員の入院率調査では、図1に示すとおり、令和3年2月、3月、4月で3月に入院率がやや高かったが、統計学的な差は認めなかった（3か月間の医療機関従事者の千人・月当たりの入院率は3.73(2.98-4.47、単位：千人・月、括弧内は母平均の95%信頼区間)）。

それに比べてウイルスベクターであるアストラゼネカ社ワクチンは1回目接種1週間後までの発熱は49.4%、局所反応は疼痛が73.5%みられた。局所発赤は接種後2日後（Day 3）をピークに14.6%にみられたが、接種後1週間（Day 8）でも5.2%程度は残存していた。発熱、倦怠感、頭痛等は若い人に頻度が高く、女性にAEの頻度が高かった。2回目接種後は1回目接種後よりもAEの頻度が低かった。また、mRNAワクチンに比べて3日後過ぎても局所疼痛が続き、副反応が長い可能性

がある。

【3回目追加接種】および【小児（5歳～11歳）接種】

令和3年12月から開始した3回目追加接種および令和4年3月から開始した小児接種（5歳～11歳）については、日誌を用いた安全性情報および一部の被接種者を対象とした抗体価採血結果について現在収集中である。

E. 結論

【初回シリーズ（1、2回目接種）】

SARS-CoV-2を対象とするワクチンは令和3年2月14日にファイザー社、5月21日に武田/モデルナ社およびアストラゼネカ社のワクチンが特例承認され、リスクコミュニケーションの一環として治験と同様の方法で、安全性情報を収集し国民に発信することを目的としてコホート調査を実施した。健康観察日誌を用いた発熱、倦怠感等の特定有害事象および自由記載欄を集計した自発報告ならびに、重篤な有害事象をワクチン接種者の最終接種1か月後までの頻度を調査した。2月17日から開始されたファイザー社ワクチンは19,806人、5月27日に開始した武田/モデルナワクチンは13,220人、8月21日に開始したアストラゼネカ社ワクチンは554人の被接種者の情報を収集し、令和3年度末まで厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）に22回報告し、さらに厚労省HPやマスメディアを通じて全国に情報提供を行っている。本調査は公衆衛生に資するための情報提供を目的としているため、論文化前に以下の公表を行った。

●ファイザー社ワクチン

1回目接種後99.9%、2回目接種後99.7%の日誌を回収した。1回目接種後の発熱（37.5℃以上）は3.3%であったが、2回目は38.1%と高率であった。発熱する場合は翌日が多く、接種3日後（Day 4）にはほぼ解熱した。接種部位の疼痛は90%を超える被接種者が自覚し、接種翌日が最も頻度が高かったが、接種4日後（Day 5）にはほぼ軽快した。1回目に比べ、2回目接種では接種翌日に頭痛が5割、全身倦怠感が7割みられた。年齢および性別によって副反応の発現頻度は異なり、若年者・女性が高かった。65歳以上では発熱9%、全身倦怠感37%、頭痛21%であったが、接種部位疼痛は78%であった。健康観察日誌の自由記載副反応から、腋窩リンパ節腫大を含む反応性リンパ節腫脹が1.5%程度、病休者は7.2%（時間休暇含む）にみられた。

●武田/モデルナワクチン

自衛隊員を中心とした被接種者を対象としているため、男性が95.5%であり、ファイザー社ワクチンと直接の比較が困難であるが、1回目接種後の副反応はファイザー社ワクチンとほぼ同様の傾向であった。2

回目接種翌日に76.7%の被接種者が37.5℃以上（59.5%の被接種者が38℃以上）発熱した。接種2日後（Day 3）にも21.2%の被接種者に発熱が認められたが、接種3日後（Day 4）にはほぼ解熱した。年齢、性別では副反応は女性で頻度が高かった。疼痛は、年齢があがるにつれて頻度が高くなる傾向がみられたが、それ以外の副反応は、年齢が高くなるにつれて頻度が低下した。2回目接種後は発熱等のため、37.1%が病休を必要とした。遅延性皮膚反応は1回目接種7日目頃からかゆみを伴う発赤としてみられるが、30歳代以上の女性で頻度が高く約10%程度発現した。

●アストラゼネカ社ワクチン

1回目接種1週間後までの発熱は49.4%、局所反応は疼痛が73.5%みられた。局所発赤は接種後2日後（Day 3）をピークに14.6%にみられたが、接種後1週間（Day 8）でも5.2%程度は残存していた。発熱、倦怠感、頭痛等は若い人に頻度が高かった。また、女性にAEの頻度が高かった。2回目接種後は1回目接種後よりもAEの頻度が低かった。

初回シリーズ（1、2回目接種）において、日誌に記載された特定有害事象のうち、発熱、接種部位反応の代表として疼痛、全身症状の代表として倦怠感について、ファイザー社ワクチン、武田/モデルナワクチンおよびアストラゼネカ社ワクチンそれぞれの接種後の時間経過および、年齢階層・性別頻度分布を表4～5および図2～7に示す。

ファイザー社ワクチンおよび武田/モデルナワクチン初回接種後の遅延性皮膚反応については表6および図8～11に示す。

【3回目追加接種】および【小児（5歳～11歳）接種】

本研究班の体制を生かし、令和3年12月から始まったファイザー社ワクチンの3回目追加接種、令和4年2月からの武田/モデルナ社ワクチンの3回目追加接種、および令和4年3月からのファイザー社小児（5歳～11歳）ワクチン初回接種について、日誌による安全性情報等に加え一部の被接種者を対象とした抗体価測定の実施を開始した。その結果、ファイザー社ワクチン追加接種（3回目接種）は計3,171例、武田/モデルナ社ワクチン追加接種（3回目接種）は計1,235例（令和4年3月31日現在）、ファイザー社小児（5歳～11歳）ワクチン初回接種は35例（令和4年3月31日現在）、登録された。ファイザー社ワクチン追加接種（3回目接種）において、副反応疑いとして2例、PMDAに報告した。

F. 健康危険情報

●ファイザー社ワクチン

- 第68回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第17回薬事・食品衛

生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年9月10日）において、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に報告した安全性情報の一覧を添付する（資料③⑦）。

●武田/モデルナ社ワクチン

- 第73回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第23回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年12月3日）において、PMDAに報告した安全性情報の一覧を添付する（資料③⑧）。

●アストラゼネカ社ワクチン

- 第73回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第25回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年12月24日）において、PMDAに報告した安全性情報の一覧を添付する（資料③⑨）。

【3回目追加接種】

第77回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第30回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和4年3月18日）において、P/P-PおよびP/P-MにてPMDAに報告した安全性情報の一覧を添付する（資料④⑩）。

なお、M/M-PおよびM/M-Mについては、令和4年3月31日現在、PMDAに報告した安全性情報はない。

【小児（5歳～11歳）接種】

なし（令和4年3月31日現在）

G. 研究発表

1. 第52回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和2年度第12回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年2月26日）
第53回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和2年度第13回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年3月12日）
第54回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和2年度第14回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年3月26日）
第55回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第1回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年4月9日）
第56回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科

会副反応検討部会、令和3年度第2回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年4月23日）
 第57回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第4回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年4月30日）
 第60回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第8回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年5月26日）
 第61回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第9回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年6月9日）
 第62回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第11回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年6月23日）
 第63回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第12回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年7月7日）
 第64回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第13回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年7月21日）
 第66回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第15回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年8月4日）
 第67回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第16回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年8月25日）
 第68回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第17回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年9月10日）
 第69回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第18回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年10月1日）
 第71回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第20回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年10月22日）
 第72回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第22回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年11月12日）

第73回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第23回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年12月3日）
 第74回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第25回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年12月24日）
 第75回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第26回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和4年1月21日）
 第76回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第28回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和4年2月18日）
 第77回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第30回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和4年3月18日）
 2. 日本学術会議 公開シンポジウム「新型コロナワクチンを正しく知る」（令和3年7月17日）
 3. 第25回日本ワクチン学会学術集会 シンポジウム「ワクチンの疫学」（令和3年12月4日）
 4. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的医療技術創出拠点 令和3年度成果報告会（令和4年2月22日）

【3回目追加接種】

1. 第74回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第25回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和3年12月24日）
 第75回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第26回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和4年1月21日）
 第76回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第28回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和4年2月18日）
 第77回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第30回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催、令和4年3月18日）
2. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的医療技術創出拠点 令和3年度成果報告会（令和4年2月22日）

【小児（5歳～11歳）接種】

なし（令和4年3月31日現在）

3回目追加接種および小児（5歳～11歳）接種については、「新型コロナワクチン追加接種並びに適応拡大にかかわる免疫持続性および安全性調査（コホート調査）（21HA2005）」で調査を継続させ、今後も結果は副反応検討部会/安全対策調査会（合同開催）で公表予定である。

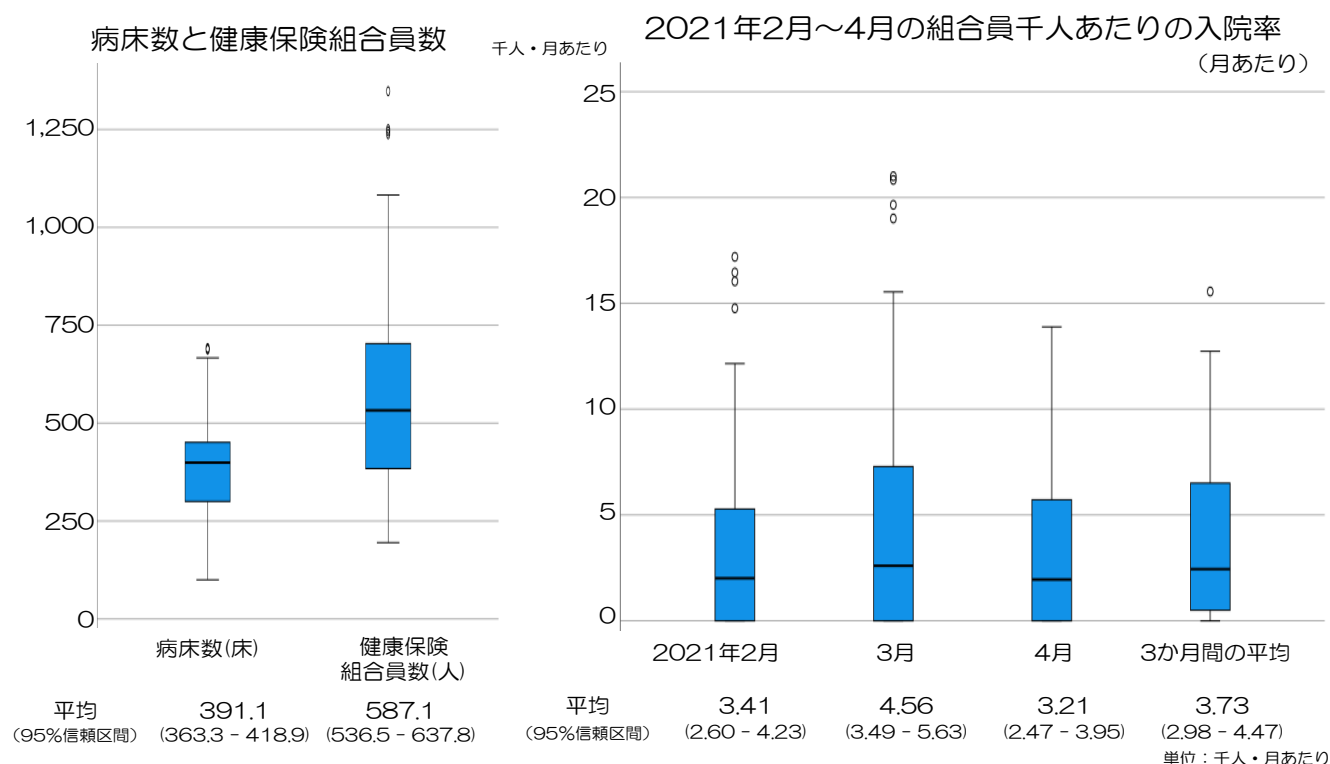
H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

《図1》

コホート調査参加100施設健康保険組合員の千人・月あたり入院数

（国立病院機構52施設、地域医療機能推進機構27施設、労働者健康安全機構21施設）



《表4》

被接種者の人口統計学的特性

	ファイザー社 (コミナティ筋注)	武田/モデルナ社 (COVID-19ワクチンモデルナ筋注)	アストラゼネカ社 (パキスゼブリア筋注)
調査開始日	令和3年2月17日	令和3年5月24日	令和3年8月21日
1回投与量	30 μ g	100 μ g	5 $\times$ 10 ¹⁰ ウイルス粒子量
投与間隔	21日間隔	28日間隔	4-12週間隔
	医療従事者(平均41.9歳) 19,806人 男女比=0.34:0.66 男 女	自衛隊員(平均38.8歳) 13,220人 男女比=0.95:0.05 男 女	一般人(平均46.5歳) 554人 男女比=0.60:0.40 男 女
20歳代	1,054(5.32%) 3,104(15.67%)	2,373(17.95%) 244(1.85%)	38(6.86%) 24(4.33%)
30歳代	1,748(8.83%) 3,009(15.19%)	3,874(29.30%) 166(1.26%)	59(10.65%) 38(6.86%)
40歳代	1,480(7.47%) 3,457(17.45%)	4,498(34.02%) 134(1.01%)	107(19.31%) 56(10.11%)
50歳代	1,538(7.77%) 2,700(13.63%)	1,858(14.05%) 47(0.36%)	83(14.98%) 70(12.64%)
60歳代	781(3.94%) 777(3.92%)	24(0.18%) 2(0.02%)	32(5.78%) 26(4.69%)
70歳代以上	93(0.47%) 65(0.33%)	0(0.00%) 0(0.00%)	12(2.17%) 9(1.62%)
治療中疾患	高血圧 1,724(8.7%)、脂質異常症 1,000(5.1%)、糖尿病 411(2.1%)、気管支喘息 430(2.2%)、アトピー性皮膚炎 567(2.9%)、その他 2,591(13.1%)、なし 14,531(73.4%)	高血圧 655(5.0%)、脂質異常症 465(3.5%)、糖尿病 170(1.3%)、気管支喘息 95(0.7%)、アトピー性皮膚炎 223(1.7%)、その他 888(6.7%)、なし 11,222(84.9%)	高血圧 37(6.8%)、脂質異常症 16(2.9%)、糖尿病 18(3.3%)、気管支喘息 6(1.1%)、アトピー性皮膚炎 12(2.2%)、その他 86(15.8%)、なし 405(74.2%)
既往歴	気管支喘息 1,941(9.8%)、悪性腫瘍 412(2.1%)、いずれもなし 17,488(88.3%)	気管支喘息 567(4.3%)、悪性腫瘍 53(0.4%)、COVID-19 53(0.4%)、いずれもなし 12,550(94.9%)	気管支喘息 56(10.3%)、悪性腫瘍 17(3.1%)、COVID-19 9(1.6%)、いずれもなし 464(85.0%)

《表5》

各種新型コロナウイルスワクチンとの相違

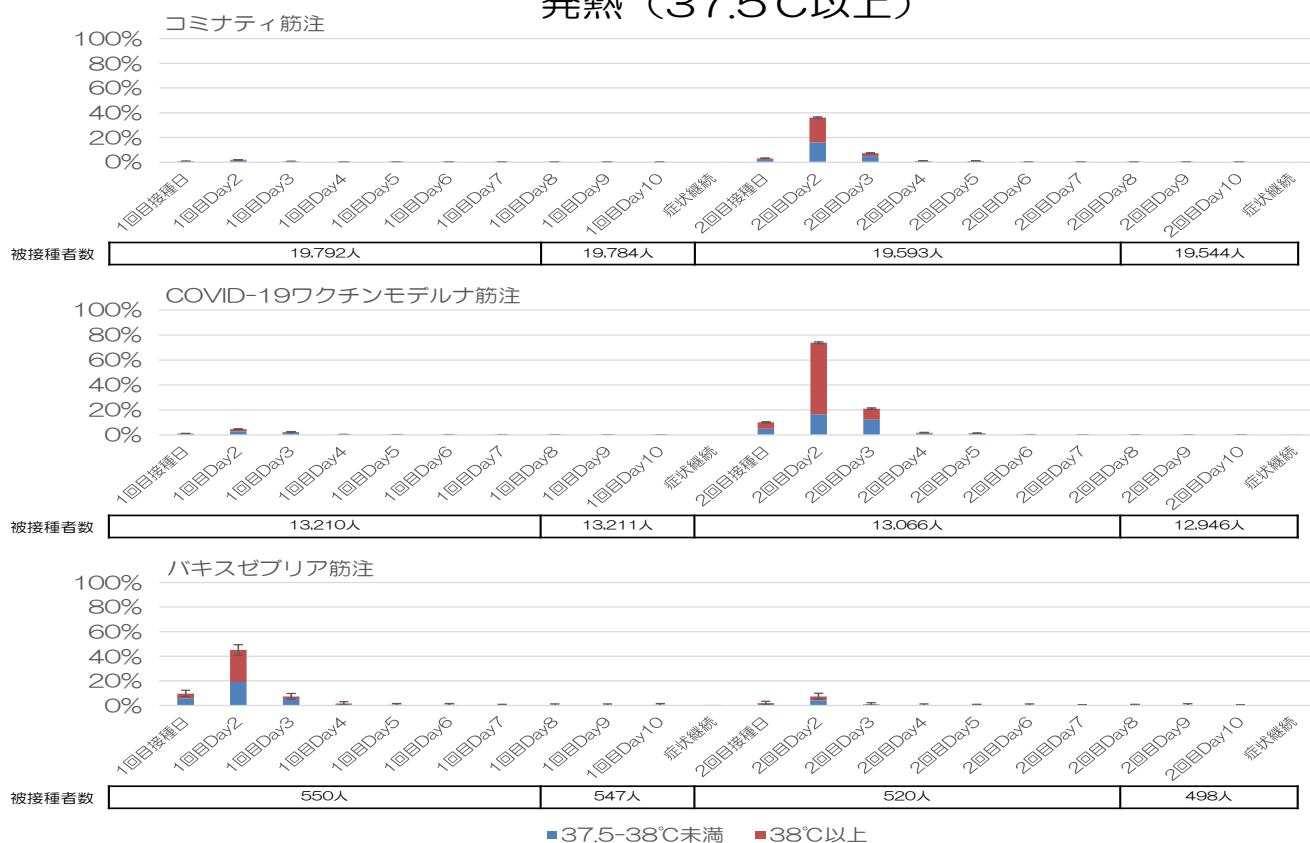
	SARS-CoV-2ワクチン		
	mRNAワクチン		ウイルスベクターワクチン
	コミナティ筋注	COVID-19ワクチンモデルナ筋注	パキスゼブリア筋注
	コホート調査	コホート調査	コホート調査
	2021年 (NHO,JCHO,JOHAS)	2021-2022年 (NHO,JCHO,自衛隊病院)	2021-2022年 (順天堂,NHO,JCHO)
	初回シリーズ 19,806人	初回シリーズ 13,220人	初回シリーズ 554人
% (95%信頼区間)			
発熱 (37.5℃以上)	39.3(38.6 -39.9)	76.3(75.6 -77.0)	53.4(49.2 -57.6)
発熱 (38.0℃以上)	21.6(21.0 -22.2)	59.8(59.0 -60.7)	29.2(25.5 -33.2)
接種部位反応	96.6(96.3 -96.8)	93.2(92.7 -93.6)	80.3(76.8 -83.6)
発赤	24.0(23.5 -24.6)	29.7(28.9 -30.5)	24.0(20.5 -27.8)
疼痛	96.1(95.8 -96.4)	91.6(91.1 -92.1)	78.5(74.9 -81.9)
腫脹	20.7(20.2 -21.3)	23.9(23.1 -24.6)	15.5(12.6 -18.8)
硬結	20.5(19.9 -21.0)	23.1(22.4 -23.9)	14.8(11.9 -18.0)
熱感	25.3(24.7 -25.9)	35.2(34.4 -36.0)	23.5(20.0 -27.2)
かゆみ	17.0(16.5 -17.6)	17.5(16.9 -18.2)	14.6(11.8 -17.8)
全身症状	78.8(78.2 -79.4)	85.6(85.0 -86.2)	79.6(76.0 -82.9)
倦怠感	72.0(71.4 -72.6)	80.9(80.2 -81.6)	72.6(68.6 -76.2)
頭痛	58.0(57.4 -58.7)	64.7(63.9 -65.5)	59.2(55.0 -63.3)
鼻水	10.9(10.5 -11.3)	15.0(14.4 -15.6)	24.5(21.0 -28.4)

注) 数値は%

- ・コミナティ筋注は2回目接種から4週間後の7週間
- ・COVID-19ワクチンモデルナ筋注は2回目接種から4週間後の8週間
- ・パキスゼブリア筋注は2回目接種から4週間後の12週間

《図2》

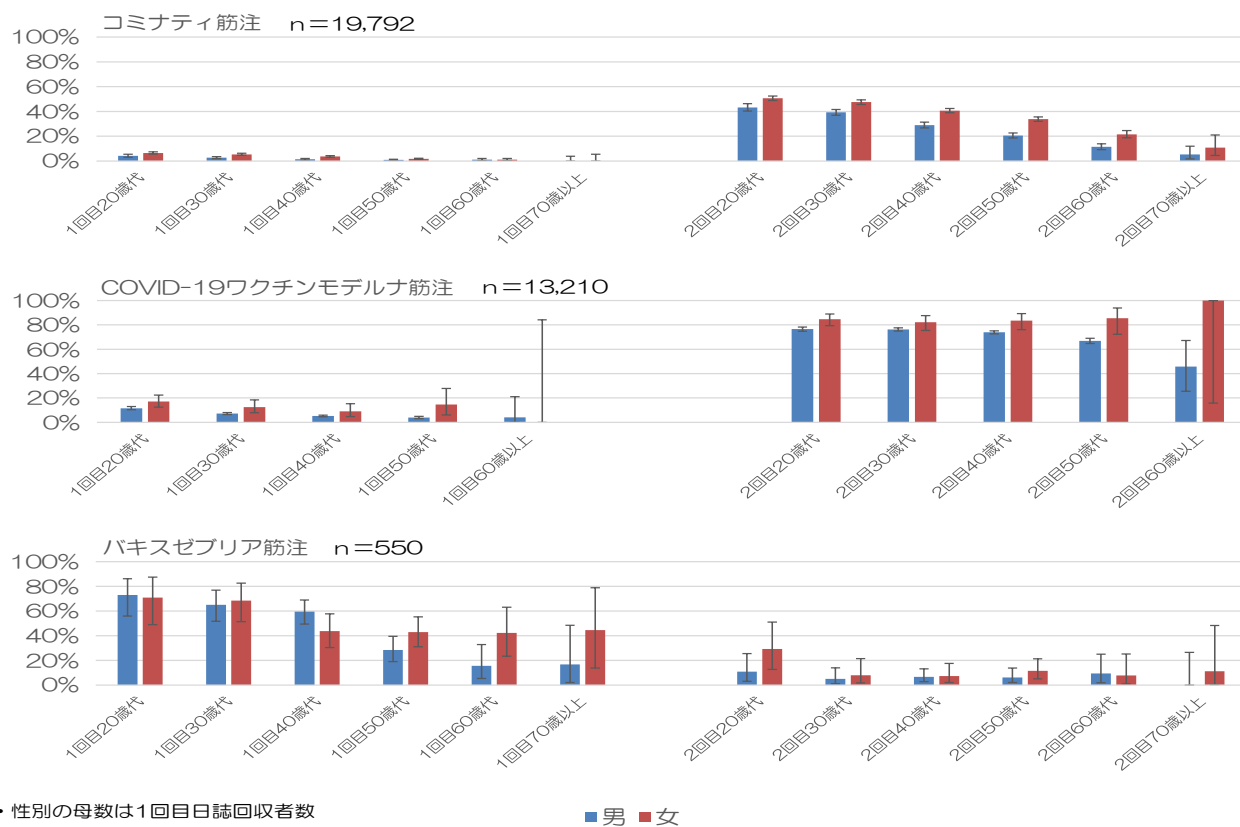
発熱（37.5℃以上）



エラーバーは母比率の95%信頼区間

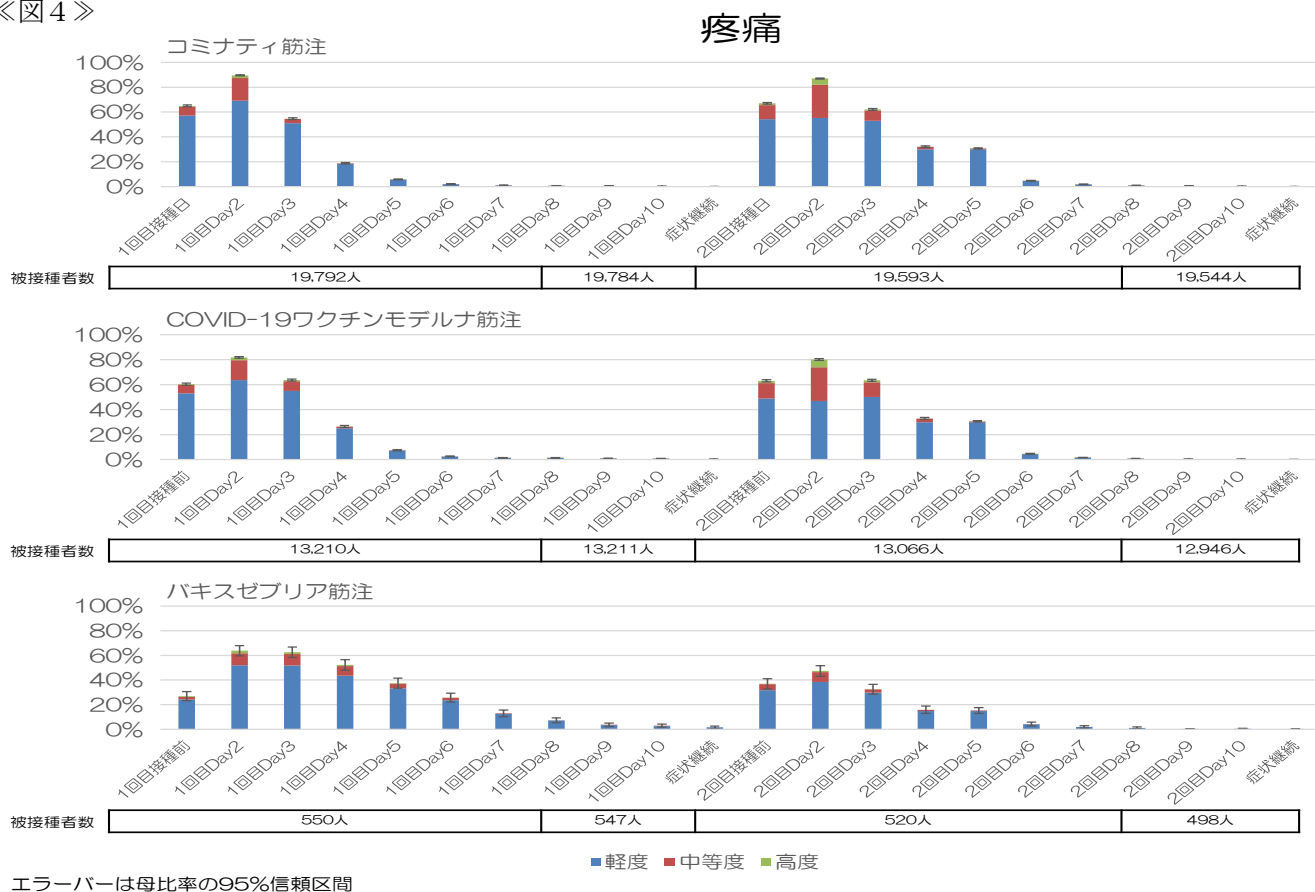
《図3》

発熱（37.5℃以上）

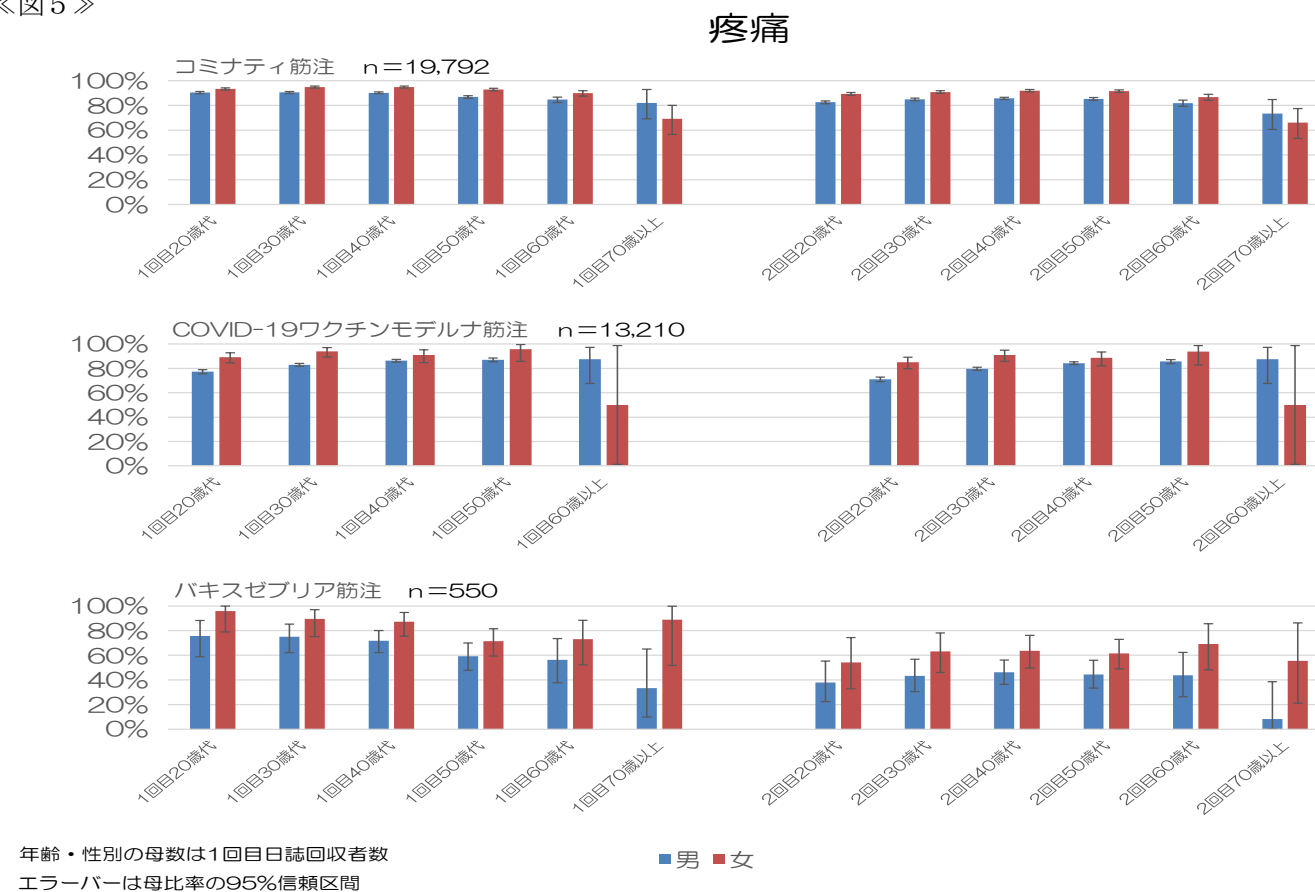


年齢・性別の母数は1回目日誌回収者数
エラーバーは母比率の95%信頼区間

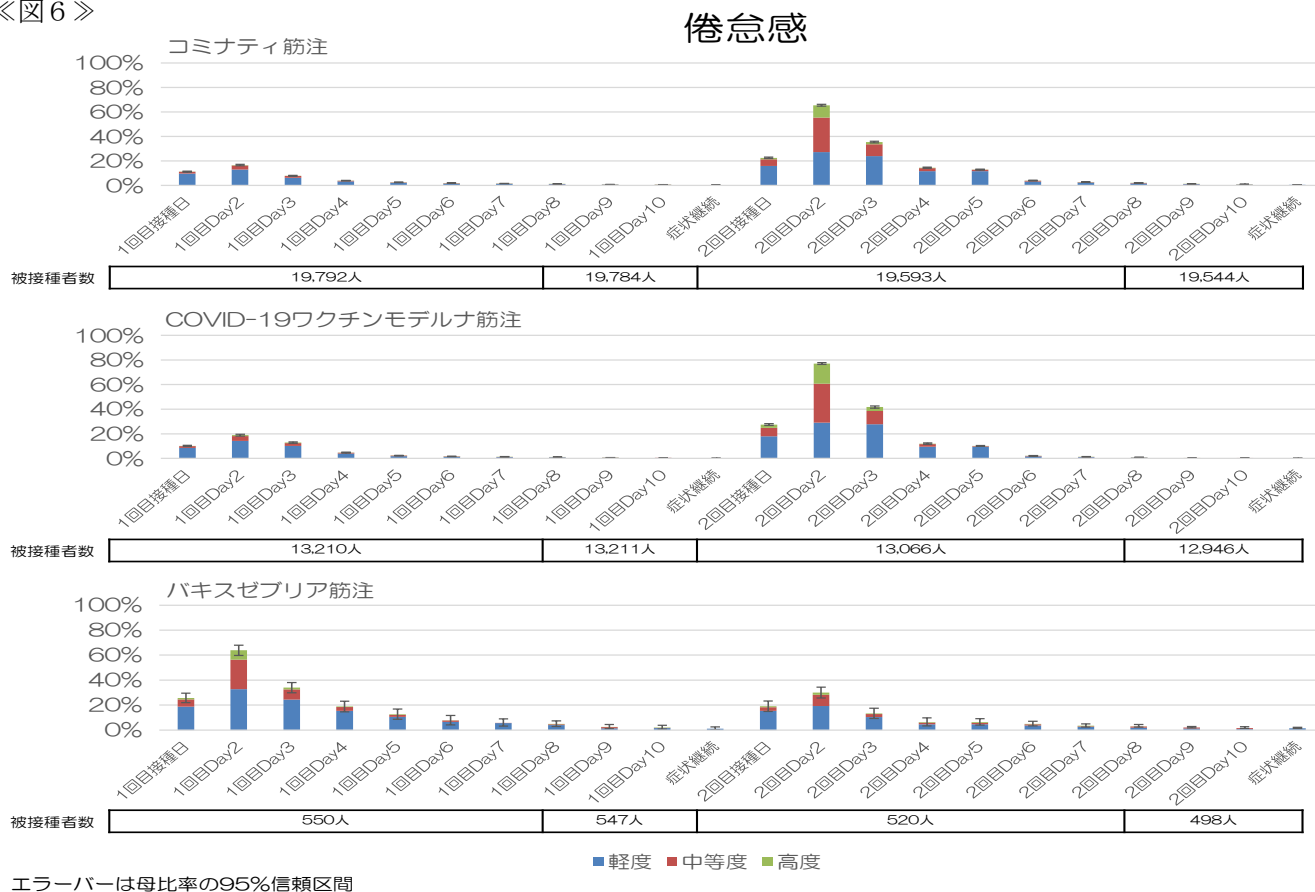
《図4》



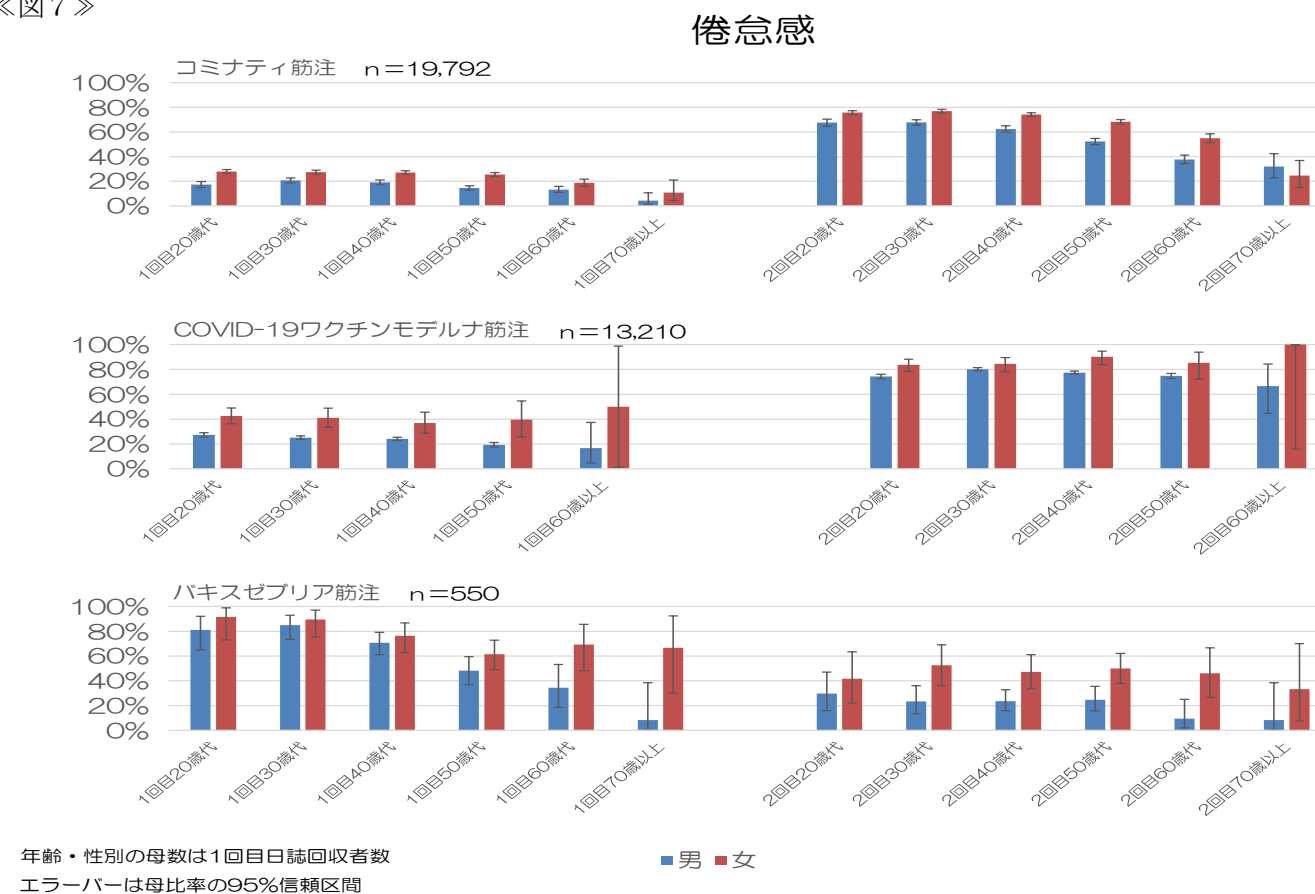
《図5》



《図6》

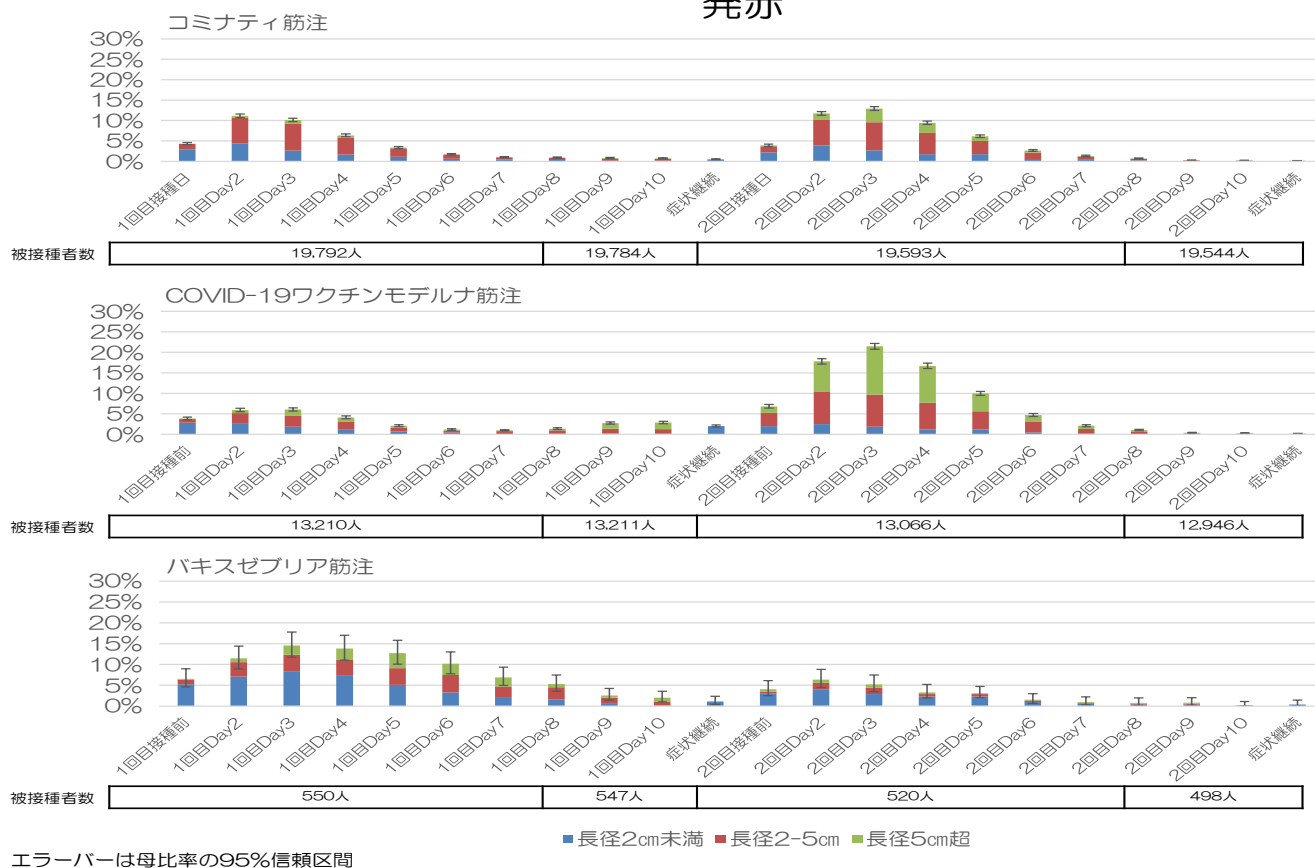


《図7》



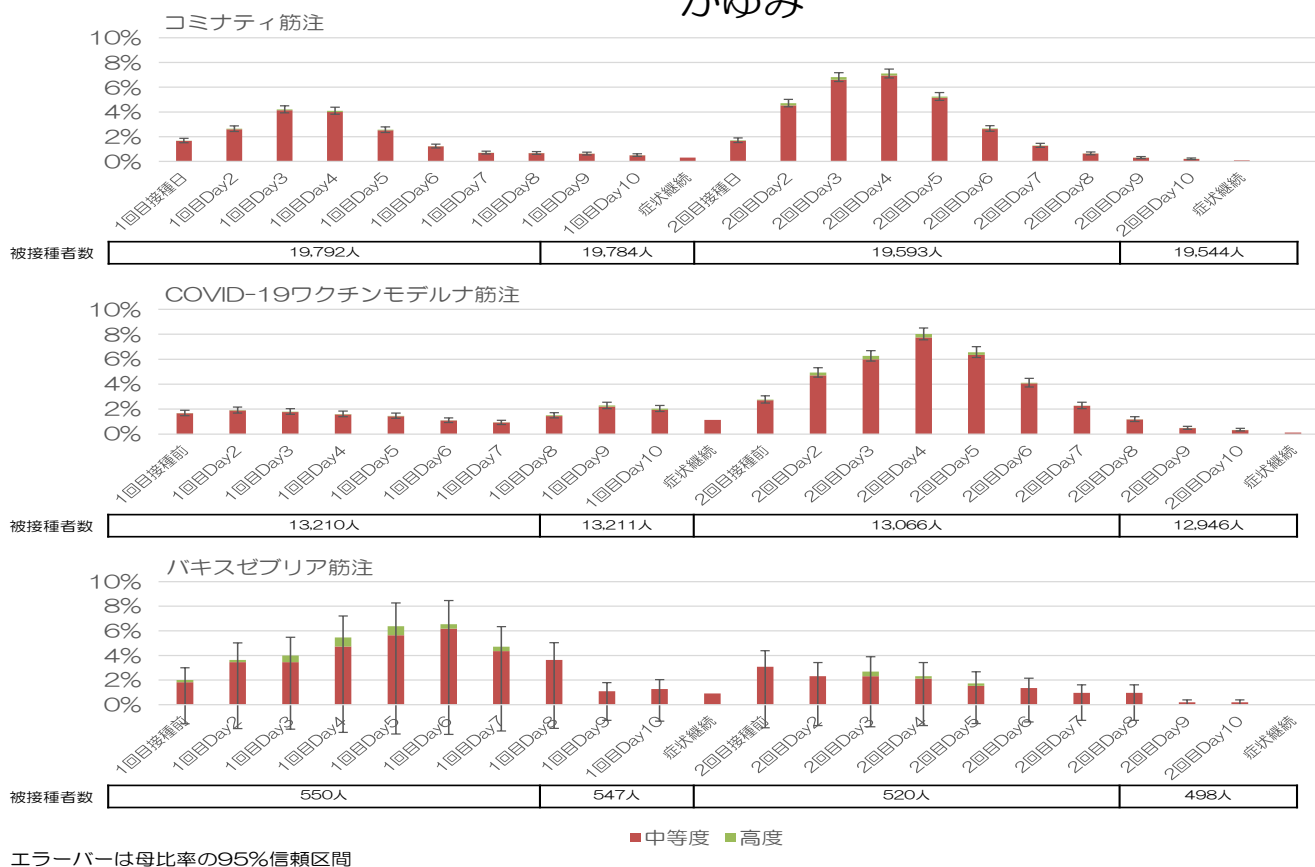
《図8》

発赤



《図9》

かゆみ



《表6》

遅延性皮膚反応 年齢階級別・性別頻度

判定基準：1回目接種10日以降に発赤がありかつDay3<Day10（日誌2の1回目より作成）

COVID-19ワクチンモデルナ筋注

遅延性皮膚反応あり 224人（1.72%）
遅延性皮膚反応なし 12,987人

	男性		女性	
	皮膚反応あり	なし	皮膚反応あり	なし
20歳代	9人 0.38%	2,360人	10 4.15%	231人
30歳代	52人 1.34%	3,822人	18 10.71%	150人
40歳代	83人 1.85%	4,413人	13 9.77%	120人
50歳代以上	35人 1.86%	1,846人	4 8.16%	45人
合計	179人 1.21%	12,441人	45 5.75%	546人

コミナティ筋注

遅延性皮膚反応あり 46人（0.23%）
遅延性皮膚反応なし 19,738人

	男性		女性	
	皮膚反応あり	なし	皮膚反応あり	なし
20歳代	0人 0.00%	1,052人	2人 0.06%	3,094人
30歳代	2人 0.11%	1,742人	5人 0.17%	3,002人
40歳代	1人 0.07%	1,479人	18人 0.52%	3,438人
50歳代	0人 0.00%	1,534人	12人 0.45%	2,684人
60歳代	2人 0.26%	780人	3人 0.39%	775人
70歳代以上	1人 1.06%	93人	0人 0.00%	65人
合計	6人 0.09%	6,680人	40人 0.31%	13,055人

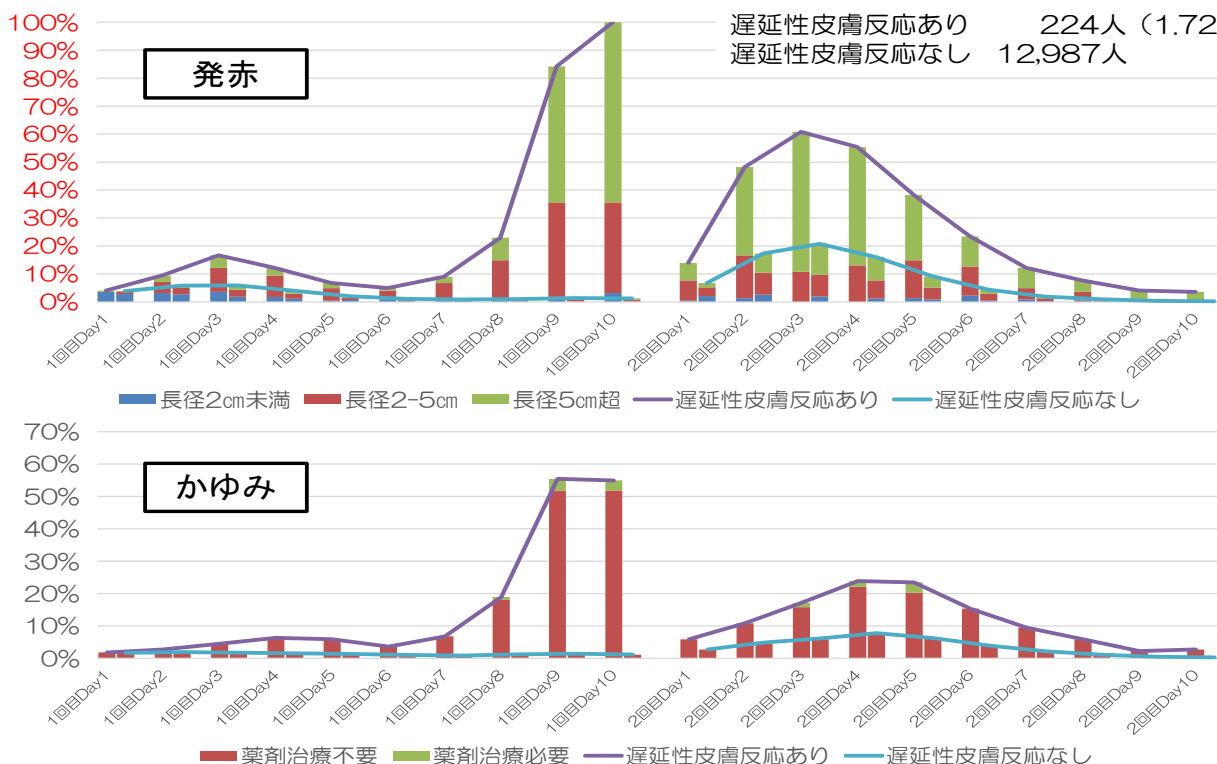
《図10》

遅延性皮膚反応があった人となかった人の発赤・かゆみの経過

判定基準：1回目接種10日以降に発赤がありかつDay3<Day10

COVID-19ワクチンモデルナ筋注

遅延性皮膚反応あり 224人（1.72%）
遅延性皮膚反応なし 12,987人



《図 11》 遅延性皮膚反応があった人となかった人の発赤・かゆみの経過

判定基準：1回目接種10日以降に発赤がありかつDay3<Day10

コミナティ筋注

