

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

医療従事者等における mRNA 新型コロナワクチン接種後の副反応：
3 回目接種までの集計

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	大阪公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 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
共同研究者	小宮枝里子	大阪公立大学大学院医学研究科整形外科学
共同研究者	鞍谷 沙織	大阪市立大学大学院医学研究科発達小児科学
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	阪公立大学大学院医学研究科ウイルス学／寄生虫学分野
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
研究協力者	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
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

医療従事者等を中心とした健康成人において、ファイザー社製（BNT162b2）またはモデルナ社製（mRNA-1273）の mRNA 新型コロナワクチン（以下、mRNA ワクチン）を1,2,3回接種した後の副反応の発現状況を検討した。対象は、大阪市立（公立）大学医学部附属病院、大阪市立（公立）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歳以上の健康成人で、本人の自由意思により mRNA ワクチンを接種した者である。登録時に、ベースライン調査として基本特性の情報を収集した。mRNA 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を依頼した。

2021年3月3日から2022年11月30日までに登録され、mRNA ワクチンを3回接種し、登録時のベースライン調査、各回接種後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228名（男性47名、女性181名、平均年齢44.8歳）の情報を集計した。1回目接種、2回目接種、3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それぞれ90%、96%、96%、いずれかの全身反応を示した人はそれぞれ56%、88%、86%であった。いずれの副反応も軽度であり、時間の経過とともに軽快した。1回目接種よりも2,3回目接種では局所反応と全身反応を高頻度に認め、2回目接種と3回目接種ではほぼ同程度の頻度であった。

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。新型コロナワクチンが開発・上市された後、全世界でその接種が行われ、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、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状況に鑑み、国内データを蓄積することが必要である。

そこで本研究では、医療従事者等を中心とした健康成人を対象に、新型コロナ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り、以下に示す第1期コホート、第2期コホートから成る。

I) 第1期コホート

新型コロナワクチン1,2回目接種を対象とした研究で、2021年3月3日に開始した。対象者登録期間は2021年12月31日まで、研究実施期間は2023年3月31日までである。

対象者の選択基準は、以下1)、2)、3)のすべてを満たす者である。

- 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

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

II) 第2期コホート

新型コロナワクチンを2回接種した者を対象とした研究で、2022年1月23日に研究を開始した。対象者登録期間は2023年9月30日まで、研究実施期間は2027年3月31日までである。

対象者の選択基準は、以下1)~6)のすべてを満たす者である。

- 1) 第1期コホートの参加者、大阪市立 (公立) 大学医学部附属病院の職員、大阪市立 (公立) 大学医学部医学研究科の教職員・学生のいずれか
- 2) 年齢20歳以上
- 3) 過去に新型コロナワクチンを2回接種した者
- 4) 新型コロナワクチン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出来る見込みの者
- 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

以下の基準1),2)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) 過去に未認可の新型コロナワクチンを接種したことがある者
- 2) 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

III) 研究方法

各期コホートへの登録時に、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。対象者が自身の自由意思により新型コロナワクチンを接種した場合、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程度について報告を依頼した。副反応は、局所反応 (接種部位の発赤、腫脹、硬結、疼痛、搔痒感、熱感の6症状) と、全身反応 (発熱、倦怠感、筋肉痛、関節痛、頭痛、悪寒、嘔気、下痢、発疹の9症状) の別に情報を収集した。重症度は、表1に示す基準に基づき報告を依頼した。

統計解析では、第1期コホートと第2期コホートの両方に参加し、ファイザー社製 (BNT162b2)

またはモデルナ社製 (mRNA-1273) の mRNA 新型コロナウイルス ワクチン (以下、mRNA ワクチン) を 3 回接種した者を抽出した。各回接種後の副反応について、頻度分布を集計した。さらに、局所反応と全身反応それぞれの重症度に付した点数 (表 1) を足し合わせて副反応スコアを算出し、1,2,3 回目接種における副反応スコアの分布の比較を行った (局所反応スコアの範囲: 0~18 点、全身反応スコアの範囲: 0~27 点、0 点は局所反応・全身反応ともに症状なし)。

(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。第 1 期コホートの研究計画は、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) で承認され、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)。第 2 期コホートの研究計画は、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承認され、2022 年 1 月 23 日に 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: jRCT1051210161)。

C. 研究結果

2021 年 3 月 3 日 (第 1 期コホートの研究開始日) ~ 2022 年 11 月 30 日の期間に各期コホートに登録され、mRNA ワクチンを 3 回接種し、登録時のベースライン調査と各回接種後副反応調査の全ての項目に回答した 228 名を解析対象者とした。

対象者の平均年齢は 44.8 歳、女性が 181 名 (79%) であった。対象者の基本特性を表 2、職種を表 3、基礎疾患の保有状況を表 4 に示す。

1,2,3 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、2 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は 90%、いずれかの全身反応を示した人は 56% 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 (25%)、腫脹 (14%) が続いた。全身反応は、筋肉痛が最も多く (43%)、次いで倦怠感 (24%)、頭痛 (18%) が報告された。1 回目接種後 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 32%、いずれかの全身反応を示した人は 25% 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。

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 96%、いずれかの全身反応を示した人は 88% であり、全身反応を示した人の頻度が 1 回目接種後よりも高かった。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 (92%)、次いで熱感 (42%)、腫脹 (34%) であった。全身反応は、倦怠感が最も多く (77%)、次いで頭痛 (60%)、筋肉痛 (59%)、関節痛 (47%) であった。2 回目接種後 48 時間~1 週間以内では、局所反応を示した人が 53%、全身反応を示した人が 49% で、その頻度は接種後 48 時間以内よりも減少していた。

3 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 96%、いずれかの全身反応を示した人は 86% であり、2 回目接種とおおむね同様の頻度であった。局所反応では、接種部位の疼痛が 1,2 回目接種後と同様最も多く報告され (94%)、次いで熱感 (46%)、腫脹 (40%) であった。全身反応は、倦怠感が最も多く (72%)、次いで筋肉痛 (54%)、頭痛 (50%)、関節痛 (45%) であった。3 回目接種後 48 時間~1 週間以内では、局所反応を示した人が 38%、全身反応を示した人が 30% で、その頻度は接種後 48 時間以内よりも減少していた。

図 3 に各回接種後 48 時間以内の局所反応スコアの箱ひげ図を、図 4 に各回接種後 48 時間以内の全身反応スコアの箱ひげ図を示す。局所反応スコアの中央値は 1 回目、2 回目、3 回目接種後でそれぞれ 2 点、2 点、3 点、全身反応スコアの中央値は 1 点、5 点、4 点であり、比較的低値であった。局所反応、全身反応ともに、2 回目接種と 3 回目接種で同様の分布が見られた。

図 5 に各回接種後 48 時間以内の局所反応スコアの分布を、図 6 に各回接種後 48 時間以内の全身反応スコアの分布を示す。局所反応では、1 回目接種後は低スコアの対象者が多く、スコアの低い対象者の人数は少なかった。2 回目、3 回目接種後も低スコアの対象者を多く認めたが、1 回目接種後と比較すると、高スコア側に分布が広がっていた。全身反応では、1 回目接種後の対象者は 0~2 点の低スコアの対象者が多かったが、2 回目・3 回目接種後は、高スコア側に分布が広がっていた。局所反応、全身反応の両方とも、2 回目接種後と 3 回目接種後のス

コアの分布は類似していた。

D. 考察

本研究では、大阪市立（公立）大学医学部附属病院の医療従事者等を中心とした20歳以上の健康成人における、mRNA ワクチン1,2,3回目接種後の副反応の発現頻度とその重症度について検討を行った。

対象者の多くが、ワクチン接種後に局所反応または全身反応を示したが、その重症度をスコア化して検討したところ、その多くは低スコアに分布しており、副反応の数は少なく軽症の対象者が多かったと考えられた。また、副反応は時間経過とともに軽快しており、過去の報告と同様であった^{1),2)}。

接種後48時間以内にいずれかの局所反応を示した人は、1,2,3回目接種後ではそれぞれ90%, 96%, 96%で、同一個人間の接種で検討された報告³⁾よりもやや高頻度であった。いずれかの全身反応を示した人は、56%, 88%, 86%であり、局所反応と同様に、既報³⁾よりも高頻度であったが、1回目接種の副反応の頻度が2,3回目接種よりも少ない傾向は一致していた。

項目別では、局所反応で注射部位の疼痛が最も多く見られた。注射部位の疼痛が最も多く見られたことは既報⁴⁾と一致していたが、頻度は本報告の方が高頻度であった（1回目接種88% vs 83.7%, 2回目接種92% vs 78.3%, 3回目接種94% vs 83%）。全身反応は、1回目接種では筋肉痛が最も多く、2,3回目接種では倦怠感が最も多くみられた。既報⁴⁾では、1,2,3回目接種ともに倦怠感が最も多く認められ、2,3回目接種後の発現については本報告の方が高頻度であった（2回目接種77% vs 61.5%, 3回目接種72% vs 63.8%）。

既報³⁾では、ファイザー社製のワクチンにおいて、局所反応は2回目接種よりも3回目接種の頻度が高く、全身反応は2回目接種よりも3回目接種の頻度が低いと報告されていたが、本報告では全身反応に同様の傾向が見られた（局所反応95.6% vs 96.5%、全身反応88.2% vs 86.4%）。

1回目接種よりも2,3回目接種では局所反応と全身反応を高頻度に認め、2回目接種と3回目接種ではほぼ同程度の頻度であったが、既報³⁾と同様の結果であった。

E. 結論

医療従事者を中心とした健康成人において、

mRNA ワクチン接種後に多くの者が副反応を報告したが、軽度なものが多く、時間の経過とともに軽快した。最も多くみられた副反応は、局所反応は注射部位の疼痛、全身反応は1回目接種では筋肉痛、2,3回目接種では倦怠感であった。1回目接種と比較して、2,3回目接種では副反応の出現頻度が高かったが、2回目接種後と3回目接種後の副反応はおおむね同様の傾向を示した。

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（いずれも大阪公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（大阪公立大学大学院医学研究科医療統計学、大阪公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（大阪公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）、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主幹（大阪公立大学医学部附属病院中央臨床検査部）ならびに中央臨床検査部の職員の皆様に深く御礼申し上げます。

文献

1. 厚生労働省研究班（伊藤班）. 新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査 健康観察日誌集計の中間報告（13）. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830659.pdf>（2023年1月19日アクセス）
2. 厚生労働省研究班（伊藤班）. 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 mRNA ワクチン初回接種者に対する3回目接種後中間報告（9）. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001011553.pdf>（2023年1月19日アクセス）
3. Hause A.M. et al. Safety monitoring of an additional dose of COVID-19 vaccine - United States, August 12-September 19, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*70, 1379-1384（2021）
4. Gruber M. Emergency use authorization

(EUA) for an unapproved product review memorandum. September 21, 2021. <https://www.fda.gov/media/152432/download> (2023年1月18日アクセス)

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)	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
全身反応 (発熱・発疹以外)			
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. 対象者の基本特性

	n(%) [範囲]
性別	
男性	47(21)
女性	181(79)
年齢	
平均(範囲)	44.8[20-64]
20-39 歳	62(27)
40-49 歳	85(37)
≥50 歳	81(36)
BMI	
平均(範囲)	21.7[16.0-35.2]
<18.5	35(15)
18.5-24.9	158(69)
≥25	35(15)
喫煙習慣	
吸わない	193(85)
やめた	26(11)
吸う	9(4)
飲酒習慣	
飲む	130(57)
やめた	17(7)
飲まない	81(36)
アレルギー	
あり	87(38)
なし	141(62)
ワクチン	
BNT162b2	224(98)
mRNA-1273	4(2)

表 3. 対象者の職種

	n(%)
大阪公立大学医学部附属病院の医療従事者	126(55)
大阪市立(公立)大学医学部・医学研究科・看護学研究科の教職員・学生	88(39)
大阪市健康局の職員	2(1)
おおさか臨床ボランティアの会の会員	12(5)

表 4. 対象者の基礎疾患

	n(%)
高血圧	15(7)
糖尿病	1(0)
高脂血症	20(9)
悪性腫瘍	5(2)
脳血管疾患	3(1)
心疾患	4(2)
呼吸器疾患	22(10)
消化器疾患	13(6)
肝胆膵疾患	7(3)
腎疾患	6(3)
血液疾患	1(0)
神経・筋疾患	1(0)
骨・関節疾患	7(3)
精神疾患	4(2)
甲状腺疾患	7(3)
免疫疾患	2(1)

図 1. 接種後副反応(局所反応)

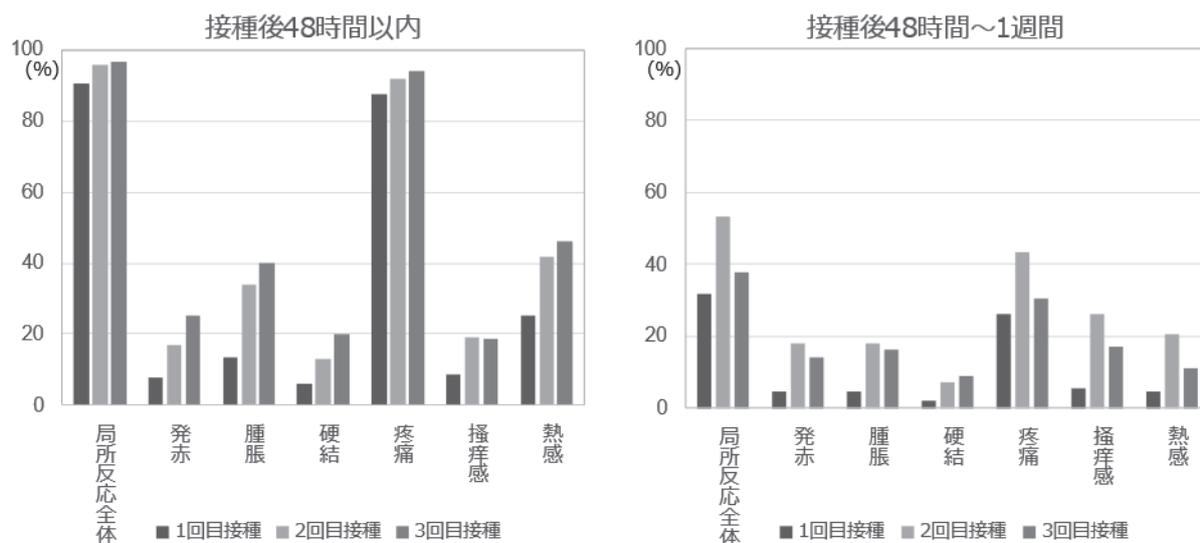


図 2. 接種後副反応(全身反応)

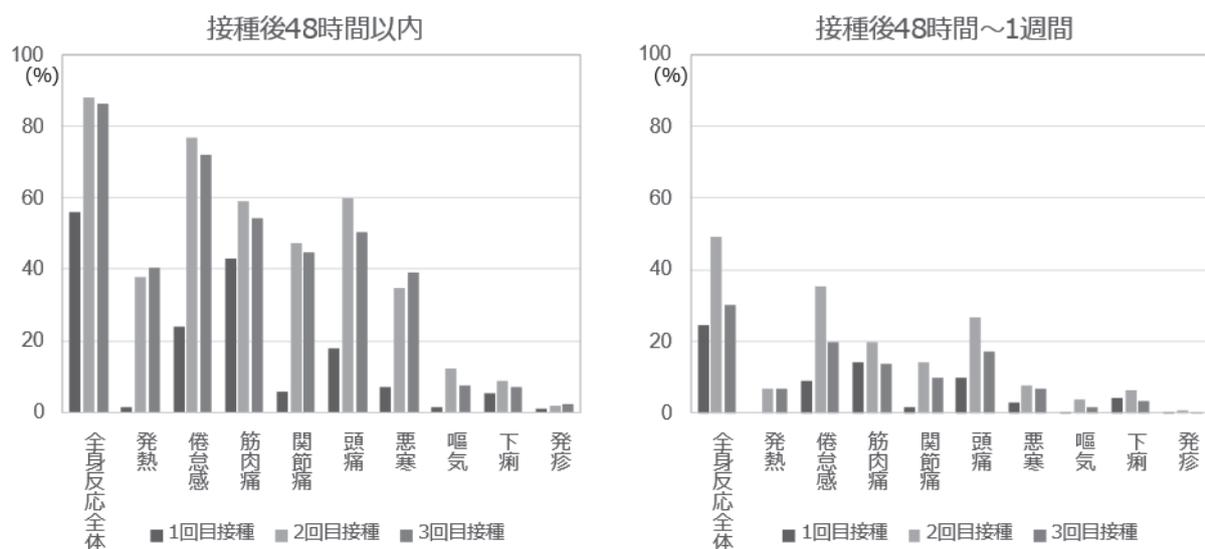


図 3. 局所反応スコアの箱ひげ図(接種後 48 時間以内)

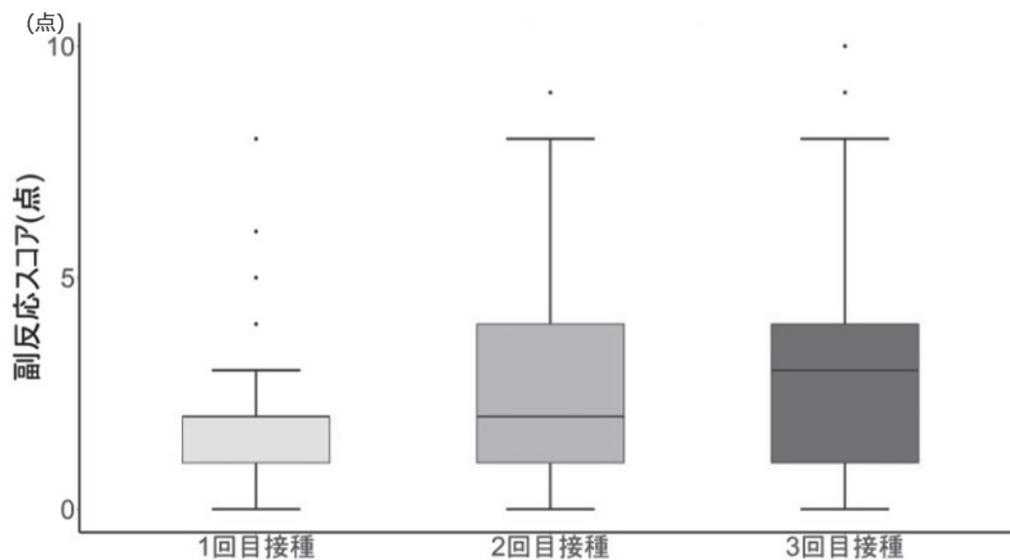


図 4. 全身反応スコアの箱ひげ図(接種後 48 時間以内)

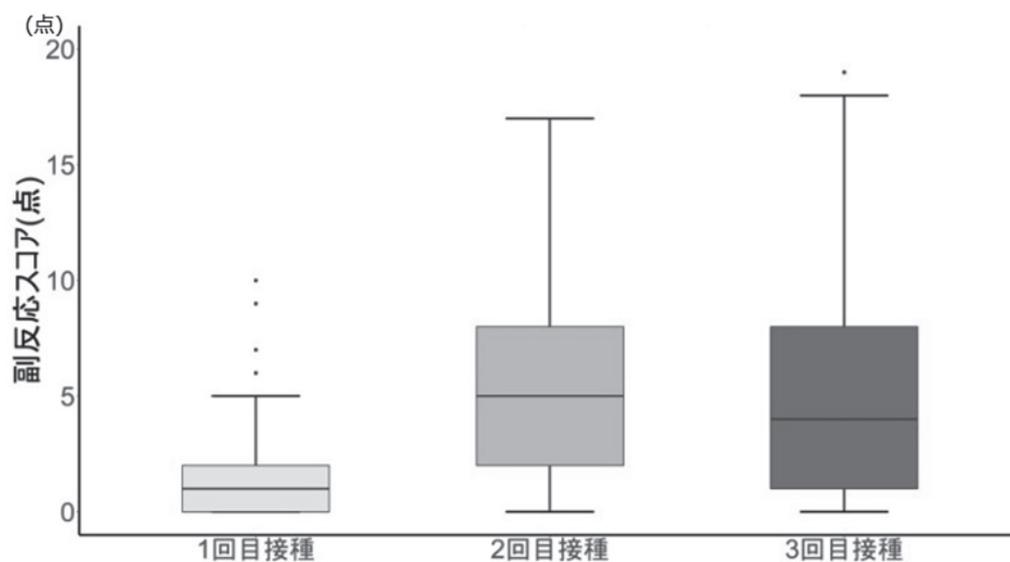


図 5. 局所反応スコアの分布(接種後 48 時間以内)

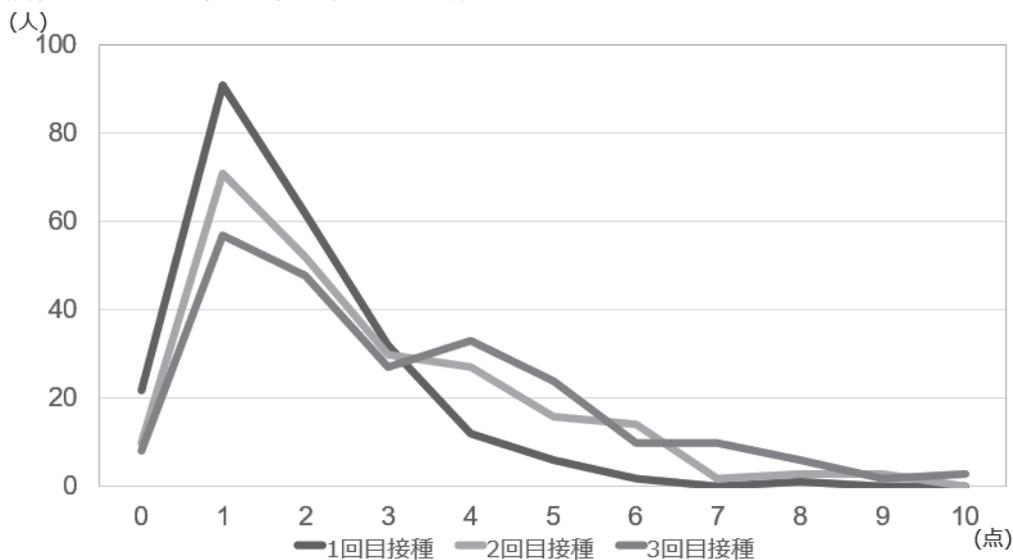


図 6. 全身反応スコアの分布(接種後 48 時間以内)

