

調査結果報告書

平成21年10月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[販売名]	別添1のとおり
[一般名]	別添1のとおり
[承認取得者]	別添1のとおり
[効能・効果]	別添1のとおり
[用法・用量]	別添1のとおり
[調査担当部]	安全第二部

II. 国内におけるこれまでの経緯

1. 妊婦への接種について

インフルエンザ HA ワクチンは、現行、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦への接種」の項において「妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること」と記載されており、新型インフルエンザワクチンにおいても、同様に記載されている。

一方、平成21年10月1日には厚生労働省より「新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種の基本方針」において、新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンの優先接種対象者として、インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者に次いで妊婦へワクチン接種を開始することが発表され、その後「新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種に関する事業実施要綱」（平成21年10月13日付厚生労働省発健1013第3号）が示されている。

また、平成21年10月2日には「新型インフルエンザワクチンQ&A」ⁱが厚生労働省より示され、インフルエンザワクチンは一般的に妊娠中の全ての時期において接種可能である旨が記載されている。

2. 他のワクチンとの同時接種について

現行のインフルエンザ HA ワクチンの添付文書において、「用法および用量に関連する接種上の注意」の項に「生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること」と記載されており、新型インフルエンザワクチンにおいても、同様に記載されている。本記載は、「予防接種の実施について」（平成6年8月25日付健医発第962号）の「予防接種実施要領」に記載されている「混合ワクチンを使用する場合を除き、二種類以上の予防接種を同時に同一対象者に対して行う同時接種は、医師が必要と認めた場合に限り行うことができること」に基づいて平成 11

年に添付文書に追記されているが、医師が必要と認めた場合の接種に関しては、添付文書へ明記されていない。なお、「定期のインフルエンザ予防接種の実施について」（平成 17 年 6 月 16 日付健発第 0616002 号）の「インフルエンザ予防接種実施要領」では、「インフルエンザの予防接種の実施前に、生ワクチンの接種を受けた者については、接種した日から 27 日以上、不活化ワクチン又はトキソイドの接種を受けた者については、接種した日から 6 日以上の間隔を置いてインフルエンザの予防接種を行うこと。また、インフルエンザの予防接種後、法律に基づかない他の予防接種を行うときは接種した日から 6 日以上の間隔を置くこと」と記載されている。

理由は明確ではないものの、上記のとおり添付文書や行政通知等の内容において取扱いが異なっている。

III. 機構における調査

1. 妊婦への接種について

(1) 国内外のガイドライン等の状況

国内の学会のガイドラインⁱⁱや、国立感染症研究所ⁱⁱⁱ、国立成育医療センター^{iv}による情報提供において、妊婦は接種不相当者とはせず、ワクチン接種を希望する者において有益性が上回ると考えられた場合には投与することができる、あるいは妊娠中のインフルエンザワクチン接種は母子共に有用なワクチン接種であると記載されている。

一方、米国では、Centers for Disease Control and Prevention (CDC)^vや The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)^{vi}において、①妊婦はインフルエンザに罹患すると重篤な合併症や入院のリスクが高まること、②不活化ワクチンは、理論的に妊婦・胎児に対して感染のリスク等の影響を及ぼさないこと、③妊婦約 2000 例の調査において児に異常を認めていないことから季節性インフルエンザワクチンのうち、不活化ワクチンの接種が推奨されている。

新型インフルエンザワクチンについては、欧州^{vii}、米国^{viii}、豪州^{ix}及び World Health Organization (WHO)^xでは、新型インフルエンザに罹患した妊婦が重症化しやすいこと、新型インフルエンザワクチンは季節性ワクチンと同様の製造方法を用いて製造されていることを踏まえ、優先接種者にあげられている。一方、米国の A/H1N1 ワクチンの添付文書においては「Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine should be given to a pregnant woman only if clearly needed.」（サノフィ・パスツール社及びノバルティス社）とされている。

(2) 根拠データ等

季節性インフルエンザワクチンにおいても、妊婦への使用に関する安全性情報は限られており、また、古い論文も多く必ずしも根拠として十分とはいえないが、国立成育医療センター^{iv}からは次の知見が紹介されており、参考とすることが可能である。

○ 妊娠 4 ヶ月までにインフルエンザ不活化ワクチン接種を受けた母親から生まれた 650 人

の児において、大奇形、小奇形の発生率は増加しなかったとの報告

- 第 1 三半期に不活化インフルエンザワクチン接種を受けた子どもにおいて先天奇形発生率の増加は認められなかったとの小規模な研究による報告
- 国立成育医療センターにおいて、2002 年の開設以来シーズンあたり 150 人前後の妊婦がワクチン接種を受けているが、副反応、胎児への影響もみられていないこと

また、インフルエンザ HA ワクチンの国内副作用（副反応）報告状況について、当該製造販売業者に市販開始から 2009 年 9 月末までに製造販売業者が入手した副作用（副反応）症例のうち、妊婦へ投与された際の副作用（副反応）の入手状況について説明を求めたところ、妊婦へ投与された症例は 1 例であり、「悪心、嘔吐、発疹」が認められたが、いずれも非重篤であった。なお、妊娠中にインフルエンザ HA ワクチンを接種し、児の異常に関する報告はなかったと回答した。

以上のような国内外での医療上の情報提供及び安全性の根拠情報に係る状況について調査を実施した結果、機構は以下の通り考える。

現段階において、海外においては妊婦への季節性及び新型インフルエンザワクチンの接種が推奨されており、妊婦を接種不相当とする根拠も見あたらない。よって、一律に妊婦へのインフルエンザワクチンの接種ができないと解されるような「原則、妊婦へ接種しない」とする現行添付文書の記載は適当ではない。ワクチン接種を希望する者に対して、リスクを上回るベネフィットがあると考えられた場合にはインフルエンザワクチンを接種できることを理解しやすい記載とすることが適切と判断した。

なお、国産の新型インフルエンザワクチンについても、季節性ワクチンと同じ製法により製造され、HA 抗原量も同じであることから、季節性インフルエンザワクチンにおける知見や情報が同様に活用できるものと考えられる。

2. 他のワクチンとの同時接種について

国内のインフルエンザ予防接種ガイドライン^{xi}、細菌製剤協会による情報提供^{xii}では他のワクチン接種を受ける場合には、副作用（副反応）の鑑別の観点等から他のワクチンの接種を一定期間あけることが推奨されているが、医師が必要と認めた場合は、同時に接種を行うことができる旨が記載されており、実務的にも、必ずしも同時接種が禁止されるべきものとされていない。なお、定期一類の予防接種実施要領や国内ワクチンの乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（不活化ワクチン）の添付文書では、「用法及び用量に関連する接種上の注意」の項に「生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔をおいて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない。）」と記載されている。

一方、米国においては、CDC からインフルエンザワクチンは他のワクチンと同時接種可能である旨が示されている^{xiii,xiv}。また、以下のとおり、米国の新型及び季節性インフルエンザワクチンの添付文書においては、同時接種についてデータはないものの、同時接種する際

には接種部位を変えることを記載している製剤がある。なお、米国において、新たに承認された新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンのうち不活化スプリットワクチンについては、季節性ワクチンと同じ製法であり免疫補助剤 (アジュバント) を含まないが、欧州で新型インフルエンザ用に承認されたワクチンには免疫補助剤 (アジュバント) が含まれているなど、諸外国の情報の評価にはワクチンの種類も考慮する必要がある。

商品名	関連記載
季節性インフルエンザワクチン	
Fluvirin® (ノバルティス社)	7.1 Concomitant Administration with Other Vaccines There are no data to assess the concomitant administration of FLUVIRIN® with other vaccines. If FLUVIRIN® is to be given at the same time as another injectable vaccine(s), the vaccines should always be administered at different injection sites. FLUVIRIN® should not be mixed with any other vaccine in the same syringe or vial.
FLULAVAL® (グラクソ・スミスクライン社)	7.1 Concomitant Administration With Other Vaccines There are no data to assess the concomitant administration of FLULAVAL with other vaccines. If FLULAVAL is to be given at the same time as another injectable vaccine(s), the vaccines should always be administered at different injection sites. FLULAVAL should not be mixed with any other vaccine in the same syringe or vial.
FLUARIX® (グラクソ・スミスクライン社)	Concomitant Administration With Other Vaccines: There are insufficient data to assess the concurrent administration of FLUARIX with other vaccines.
新型インフルエンザワクチン	
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine (ノバルティス社)	7.1 Concomitant Administration with Other Vaccines There are no data to assess the concomitant administration of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine with other vaccines. If Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine is to be given at the same time as another injectable vaccine(s), the vaccines should always be administered at different injection sites. Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine should not be mixed with any other vaccine in the same syringe or vial.
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine (サノフィ・パスツール社)	7.1. Concomitant Administration with Other Vaccines There are no data on the concomitant administration of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine with seasonal trivalent influenza vaccines. Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine should not be mixed with any other vaccine in the same syringe or vial.

	<p>If Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine is to be given at the same time as another injectable vaccine(s), the vaccine(s) should always be administered at different injection sites.</p>
--	---

インフルエンザ HA ワクチンの国内副作用（副反応）報告状況について、当該製造販売業者に市販開始から 2009 年 9 月末までに製造販売業者が入手した副作用（副反応）症例報告のうち、同時接種の症例の入手状況について説明を求めたところ、同時接種の症例はなかったと回答した。

以上より、機構は以下の通り考える。米国では、季節性ワクチン及び新型インフルエンザワクチンともに免疫補助剤（アジュバント）を含まない不活化スプリットワクチンについては同時接種が可能であり、国内でも季節性ワクチン及び国産の新型インフルエンザワクチンは、米国と同様に不活化スプリットワクチンであることから、現時点では同時接種を不可とする根拠は見あたらない。よって、米国でのインフルエンザワクチンの使用上の注意や国内の他の不活化ワクチンの使用上の注意等と同様に、医師が必要と認めた場合は、同時に接種を行うことができる記載とすることが適当と判断した。

IV. 総合評価

季節性並びに新型インフルエンザワクチンの妊婦への接種と他のワクチンとの同時接種に関して、機構は、以下の通り判断した。

妊婦への接種については、国内外の情報を調査した結果、①国内の妊婦についても、米国等の妊婦への接種と異なる状況は見受けられないこと、また、②米国で販売されている不活化の季節性及び新型のインフルエンザワクチンと国産の季節性及び新型ワクチンは同等の HA ワクチンであり、接種抗原量も同じであることから、国内の妊婦に対する季節性及び新型インフルエンザワクチン接種を否定する根拠はなく、ワクチン接種を希望する者に対し、有益性が上回ると考えられた場合には投与することができるものとする。

他のワクチンとの同時接種についても、現時点では同時接種を不可とする根拠は見あたらないことから、国内外のガイドライン等を踏まえ、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる旨を添付文書に明記することが適切であると判断した。

以上より、インフルエンザ HA ワクチン及び新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンともに、添付文書の接種上の注意を改訂することが適切であると判断した。なお、いずれもこれまでに集積しているデータが限られていることから、今後も情報収集を継続することが必要であると判断した。

-
- ⁱ 厚生労働省「新型インフルエンザワクチン Q&A 平成 21 年 10 月 2 日時点」
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091002-01.pdf>
- ⁱⁱ 社団法人 日本産科婦人科学会、社団法人 日本産婦人科医会『産婦人科診療ガイドライン—産科編 2008』 <http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/FUJ-FULL.pdf>
- ⁱⁱⁱ 国立感染症研究所 感染症情報センター「インフルエンザ Q&A 2008 年度版」
<http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/fluQA/QAdoc04.html#q21>
- ^{iv} 国立成育医療センター「妊娠中のおくすりに関する基本的な考え方」
<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/tamiflu2.html>
- ^v Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP),Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines, Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports July 31, 2009 / Vol. 58 / No. RR-8
- ^{vi} The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion, Influenza Vaccination and Treatment During Pregnancy, Number 305, November 2004
- ^{vii} the European Union Health Security Committee and the Early Warning and Response authorities (HSC/EWRS),Influenza A (H1N1): EU Health Security Committee agrees statement on target and priority groups for vaccination
<http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/09/1252>
- ^{viii} Center for Faith-based and Neighborhood Partnerships at the U.S. Department of Health and Human Services with support from the Centers for Disease Control and Prevention,H1N1 FLU A GUIDE FOR COMMUNITY AND FAITH-BASED ORGANIZATIONS
<http://www.flu.gov/professional/community/cfboguidance.pdf>
- ^{ix} Australian Government Department
[http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/19ED5F7CE6A1C30BCA25763C001A8EA2/\\$File/H1N1%20Brochure.pdf](http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/19ED5F7CE6A1C30BCA25763C001A8EA2/$File/H1N1%20Brochure.pdf)
- ^x The Strategic Advisory Group of Experts, WHO recommendations on pandemic (H1N1) 2009 vaccines http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/en/index.html
- ^{xi} 予防接種ガイドライン等検討委員会『インフルエンザ予防接種ガイドライン 2009 年度版』
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp1107-1e.html>
- ^{xii} 社団法人 細菌製剤協会『2009 予防接種に関する Q&A 集』
- ^{xiii} Centers for Disease Control and Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Questions & Answers 2009 H1N1 Influenza Vaccine October 15
http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/public/vaccination_qa_pub.htm
- ^{xiv} Centers for Disease Control and Prevention,H1N1 Clinicians Questions and Answers October 8
http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/clinicians_qa.htm

調査対象医薬品一覧

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
インフルエンザ HA ワクチン	インフルエンザ HA ワクチン「北研」 インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」 インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」シリンジ	(学) 北里研究所	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。	0.5mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。ただし、6 歳から 13 歳未満のものには 0.3mL、1 歳から 6 歳未満のものには 0.2mL、1 歳未満のものには 0.1mL ずつ 2 回注射する。
	インフルエンザ HA ワクチン“化血研” T F	(財) 化学及血清療法研究所		
	フルービック HA フルービック HA シリンジ 「ビケン HA」	(財) 阪大微生物病研究会		
	インフルエンザ HA ワクチン「生研」 Flu-シリンジ「生研」	デンカ生研 (株)		
A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「北研」 A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「S 北研」 シリンジ	(学) 北里研究所		
	A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「化血研」	(財) 化学及血清療法研究所		
	A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「ビケン」	(財) 阪大微生物病研究会		
	A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「生研」	デンカ生研 (株)		