

平成 21 年 10 月 16 日
(独) 医薬品医療機器総合機構

調査結果報告書

I. 品目の概要

[販 売 名]	(該当せず)
[一 般 名]	チメロサル
[承認取得者]	(該当せず)
[効能・効果]	(該当せず)
[用法・用量]	(該当せず)
[調査担当部]	安全第二部

II. 国内におけるこれまでの経緯

チメロサルは、抗菌作用のある水銀化合物であり、世界各国でワクチンの保存剤として古くから用いられてきた物質である。病原体が混入したワクチン接種を受けた多数の小児が死亡するなどの事例が過去にある等、病原体に汚染されたワクチンの使用による感染症の危険性がよく知られていることから、複数回接種用のバイアル等に対してチメロサルが添加されてきている。

チメロサルは、体内でエチル水銀とチオサリチレートに分解される。

エチル水銀は、水俣病の原因となり神経系障害を引き起こすことが知られているメチル水銀と同じ有機水銀であるが、血中濃度半減期はメチル水銀と比較して短いとの報告¹もあり、体内からの消失はメチル水銀より速やかであると考えられる。

1990年代にワクチン中のチメロサルと自閉症等の発達障害との因果関係が指摘されたことなどから、その後、自閉症等の発達障害とチメロサルとの因果関係を明確にするための種々の研究が行われ、WHO、米国、欧州などの規制当局でも関連について検討がなされてきている。現在では各国の規制当局においては自閉症等との因果関係について否定する見解が主流であるが、この時期を境に日本を含め各国で、チメロサルの除去、あるいは減量が進められるようになってきている。

しかしながら、複数回使用バイアル等においては、汚染のリスクが想定されることから、多くの国でチメロサルがワクチンに使用されている現状にある。日本においても、チメロサルのインフルエンザワクチンでの含有量は、1990年代に比較して10分の1以下と大幅に減量(0.004~0.008mg/mL)されており、接種時の曝露量は相当に低減されているが、一部を除き、完全な除去には至っていない。新型インフルエンザ(A/H1N1)に対するワクチンも一部の製剤を除いてチメロサルが添加されている。

新型インフルエンザワクチン(A/H1N1)の流行に伴い、平成21年10月1日に厚生労働省が発表した新型インフルエンザワクチン接種の優先対象者の中には、妊婦・小児への接種が他の層に優先して行なわれることとなっている。このような状況下、機構は、チメロサル添加ワクチ

ンと自閉症等の発達障害との因果関係を踏まえた安全性について現時点での評価をまとめるため調査を行った。

III. 機構における調査

(1) 関連文献の評価

チメロサルと自閉症等発達障害との関連については種々の研究報告があるが、主要なものについては、米国 IOM (Institute of Medicine) の 2004 年の調査報告書ⁱⁱにおいて網羅的に評価されており、下記の通り結論されている。

- ・ チメロサル含有ワクチンと自閉症との因果関係は、得られている根拠からは否定されるものである。
- ・ チメロサルと自閉症が関係するという生物学的メカニズムに関する仮説は単なる仮説にすぎない。

IOM の調査報告では、対照を置いた観察学的研究 (Controlled Observational Study) や生態学的研究 (Ecological study) など数カ国 (デンマーク、スウェーデン、米国等) における研究報告につき、それぞれの報告の方法論的な長所や問題点を詳細に評価し、因果関係の根拠としての重み付けを行なって結論を得ており、各評価の内容を含め、この結論は支持し得るものと判断した (チメロサル含有ワクチンと自閉症との因果関係について IOM の調査報告で評価されている公表文献の一覧と概要、IOM における評価は別表 1 のとおり)。

また、当該 IOM の評価以降の関連文献を検索し、チメロサルのヒトへの投与と自閉症等の発達障害との関係性を評価した結果、4 報の論文^{iii,iv,v,vi}が抽出された (検索条件及び各論文の概要については別表 2 参照)。

Singh VK ら及び Fombonne E らの報告は、チメロサルと自閉症等発達障害との因果関係を支持しないと結論しているものであり、これらの報告における主張は IOM における因果関係評価に新たな知見をもたらすものではない。Geier DA らによる 2 報は著者が因果関係を示唆する考察を行っているものであるが、1 報は、自閉症の 8 症例においてチメロサルからの水銀曝露量と重症度が高い相関があったとするものであり、症例の選択が一般化可能性を持つものではなく、チメロサルと自閉症との因果関係評価への貢献度は極めて限定的なものである。もう一報に関しては、同じ著者が過去に同様の手法によるデータ解析を行っているが、それらの過去の論文については用いた手法等に関して IOM が論拠を示して信頼性が乏しいという評価を行っているにも関わらず、その批判を覆す論拠を提示することなく本報告においても同様なデータ解析を行ったものである。そのため、これは因果関係についての新たな知見をもたらすものとはなっていないと判断した (別表 2)。

以上より、2004 年の IOM 調査報告書以後に公表された文献等も含めてチメロサル含有ワクチンと自閉症との因果関係について検討した結果、文献的評価からは、IOM の結論と異なる知見は得られていないと判断した。

(2) 国内の副作用 (副反応) 報告状況について

チメロサル含有ワクチンにおける自閉症関連の副作用・感染症報告を検討するため、平成16年4月1日より平成21年9月30日までに報告された副作用報告について、MedDRAのSystem Organ Class (SOC)が「精神神経系」に該当する副作用(副反応)について検討を行った。その結果、チメロサル含有の有無にかかわらず、自閉症等発達障害と関連する副作用(副反応)報告は認められなかった。

(3) 各国規制当局等の評価、対応状況等

1) WHO

WHOでは、Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)が2000年8月に最初にチメロサルと自閉症の関係について評価を行っており、その後も評価が継続されているが、最も新しい2006年の評価においても、「チメロサル含有のワクチンに曝露された乳幼児、小児、成人における毒性のエビデンスはない」との2000年に得られた結論が再確認されている。

2) 米国

「(1) 関連文献の評価」で述べたように、チメロサル含有ワクチンと自閉症に関しては、FDAの委託を受けたIOMが2004年に因果関係を否定する報告を出している。

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)に設置されているAdvisory Committee on Immunization Practices (ACIP)においても、2009年のMMWR「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines」に下記が記載されている。

- ・ インフルエンザワクチンを含むワクチンに含有されるチメロサルが時に見られる局所における過敏性反応を除いて、何らかの副作用(副反応)の原因となることを示す科学的根拠は存在しないこと
- ・ チメロサル含有ワクチンを妊娠中に接種された女性から生まれた子供における副反応の原因となることを示す科学的根拠は存在しないこと
- ・ 蓄積された根拠からはチメロサル含有ワクチンへの曝露が神経発達障害のリスクを高めることは示唆されないこと
- ・ ワクチン接種により重篤なインフルエンザ、続いて起こる合併症などが予防できるため、妊婦や小児も含めて接種が推奨されるグループにおけるインフルエンザワクチンの有益性は、ワクチン接種によるチメロサル曝露の仮説的なリスクに基づく懸念をはるかに上回るものであること

以上のように、米国においては、CDCなど政府機関も含め、チメロサルと自閉症等発達障害との因果関係を否定する見解を示しているが、水銀への曝露を低減する方策の一つとしてワクチンへのチメロサル添加の除去もしくは減量の努力が行われている。2009年9月15日に公表されたFDAの新型インフルエンザワクチンに関するQ&A(「Influenza A(H1N1)2009 Monovalent Vaccines Questions and Answers」)^{vii}によれば、ワクチン中の保存料としてのチメロ

サルは安全であるとしているが、「2001年以降、新しくFDAに承認された小児用のワクチンでチメロサルを含有するものはない。6歳以下の小児に対してCDCが定期接種を推奨するすべてのワクチンは、インフルエンザワクチンのいくつかの製剤を除いては、チメロサルを含まない、または含むとしても痕跡程度の量である。」としている。

また、2009年10月2日に公表されたCDCの新型インフルエンザワクチンの妊婦への接種のQ&A^{viii}でも、「チメロサルが妊婦や胎児に有害であるという根拠はない」としているが、チメロサルの妊娠中の使用を心配する人もいるため、チメロサルを含有しない製剤も供給されていることに触れ、CDCは、妊婦に対してチメロサルを含有するワクチンと含有しないワクチンのいずれかを選択して接種するようアドバイスしている。

3) EU

EMEA では、当初 1999 年にチメロサル含有医薬品の安全性に関する声明^{ix}を出しており、下記が述べられている。

- ・ 乳幼児に関しては、ワクチンからの曝露レベルでは害を及ぼすという根拠はないが、特に単回投与量のワクチンにおいてはチメロサルや他水銀含有保存剤の添加されていないワクチンの使用を推進することが適切であること
- ・ 引き続きワクチン中の有機水銀の保存剤を除去するために関係各者と努力を続けるが、チメロサルを含有する医薬品で有害な作用があるとの根拠はなく、あくまでも予防的な対策として行うものであること

またその後、2000年^x、2004年^{xi}、2006年^{xii}及び2007年^{xiii}にもチメロサル含有ワクチンの安全性に関連する声明、ポジションペーパーを公表しているが、チメロサルと自閉症等の発達障害に関する最新の見解は2004年のものであり、新たに報告された多くの疫学調査の結果や乳幼児におけるエチル水銀の半減期がメチル水銀の半減期よりはるかに短いとの調査結果を踏まえ、下記のとおり述べている。

- ・ 最新の疫学的研究ではチメロサル含有ワクチンと特定の神経発達障害との関連は示されていないこと
- ・ EMEA の Committee for Proprietary Medical Products (CPMP) はチメロサル含有ワクチンの接種は乳幼児を含めて顕著な有益性があることを再度強調する。チメロサル含有ワクチンによる何らかのリスクが仮にあるとしても有益性はそのリスクをはるかに上回ること
- ・ 水銀への曝露を削減するという全世界的な目標に沿って、チメロサルを含まないもしくはできるだけ低減したワクチンの開発が促進されるべきであること
- ・ 複数回使用製剤などのように、保存剤を必要とする場合は、チメロサルの使用を考慮してもよいこと

4) オーストラリア

豪州政府の Department of Health and Aging の発表している「Q&As on pandemic vaccine」

^{xiv}では、以下の通り述べられている。

- ・ 世界的に見ても発達異常や神経系の異常がワクチンに含まれるチメロサルで起こるといふ根拠はないこと
- ・ オーストラリアでは小児用ワクチンからチメロサルが除去されているが、乳幼児、特に出生時体重の低い乳幼児での水銀への曝露による仮説的なリスクを低減するための予防的措置として行われているに過ぎないこと

また、同 Q&A によれば、The Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI : 予防接種に関するオーストラリア技術諮問委員会)においてチメロサルの安全性について調査した結果、チメロサルを含有するインフルエンザワクチンは乳幼児、小児、若年者、成人(妊婦を含む)に安全であると勧告している。

5) カナダ

カナダ保健省に対して予防接種に関する科学的、公衆衛生学的な観点からの助言を行う The National Advisory Committee on Immunization (NACI)の 2007 年の声明^{xv}によれば、水銀の健康影響について、高用量での健康影響の報告はあるものの、ワクチンに含有されるチメロサルの量はわずかであり、過敏症以外の副反応との関連性を示唆する報告は見られないとし、自閉症等の神経発達障害との関係についても否定している。しかしながら、チメロサルをワクチンから除去することによる水銀曝露の低減は食物や環境からの曝露低減より容易であるため、NACI は複数回用バイアルの無菌性を保持できる安全な代替物が得られる場合にワクチンからチメロサルを除去するという長期的目標を引き続き支持するとしている。

また、カナダ保健省が公表している「Thimerosal in Vaccines and Autism」^{xvi}では、NACI の検討結果を踏まえ、得られている科学的知見においてはチメロサルと自閉症あるいはその他の行動障害との因果関係は示されていないとの見解を示している。

(4) 日本の関連学会の見解

自閉症と水銀・チメロサルの関係については、2004 年 6 月に日本小児神経学会、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会が、共同で下記の声明^{xvii}を公表している。

- ・ 自閉症の原因が水銀中毒であるということを積極的に肯定する根拠は乏しい。
- ・ 自閉症とチメロサル含有ワクチンとの間に明確な関連性は見出されていない。
- ・ 自閉症に対する水キレート療法の有効性を支持できる根拠は乏しい。ただし、環境汚染物質や環境ホルモンと発達障害との関連性については、現状では客観的なデータが不十分であり、今後、正しい方法論による研究を蓄積していくことが重要である。

(5) その他

国内外で供給される新型インフルエンザワクチン (A/H1N1) におけるチメロサルの状況として得られている情報は別紙(参考資料)のとおりである。

IV. 総合評価

以上の関連文献の評価、諸外国における評価、国内における関連症例報告の状況、関連学会の見解等を踏まえ、これまでの知見ではチメロサル含有ワクチンと自閉症等との因果関係を示す根拠は得られていないと判断した。

また、臨床的には局所における過敏反応などが時にみられるものの、自閉症等との因果関係に関する評価や他の規制当局における対応状況等を鑑みると特に複数回接種用のワクチンにおいては、チメロサルを添加しない場合の病原体汚染によるリスクに比較するとチメロサルにより起こるかもしれない有害反応のリスクは妊婦、小児等を含めて相当に低いものと考えられる。

一方で、予防的観点から日本でも、チメロサルについては除去ないし減量の方向で努力が続けられており、例えば国産のインフルエンザワクチンでは、チメロサルの含量は2000年代前半には従来の10分の1以下に大幅に減量されている。ワクチンのチメロサル除去については、国民の水銀への暴露量を低減させる観点から望ましいと考えられるため、引き続きチメロサルの除去・低減に向けた努力を続けることが適切である。

ⁱ World Health Organization(WHO), Global Advisory Committee on Vaccine Safety; Statement on thiomersal, July 2006

http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement_jul2006/en/index.htm

ⁱⁱ Institute of Medicine (IOM) 2004, Immunization Safety Review: Vaccines and Autism, Washington, DC: National Academy Press

ⁱⁱⁱ Geier DA, Geier MR., A case series of children with apparent mercury toxic encephalopathies manifesting with clinical symptoms of regressive autistic disorders, J Toxicol Environ Health A. 2007;15;70(10):837-51

^{iv} Singh VK, Rivas WH., Detection of unlinuclear and antilaminin antibodies in autistic children who received thimerosal-containing vaccines., J Biomed Sci. 2004;11(5): 607-10

^v Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L., Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations., Pediatrics. 2006;118(1):e139-50

^{vi} Geier DA, Geier MR., A meta-analysis epidemiological assessment of neurodevelopmental disorders following vaccines administered from 1994 through 2000 in the United States., Neuro Endocrinol Lett. 2006;27(4):401-13

^{vii} Food and Drug Administration, Influenza A(H1N1)2009 Monovalent Vaccines Questions and Answers, Sept. 15, 2009

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/QuestionsaboutVaccines/ucm182335.htm>

^{viii} Center for Disease, 2009 H1N1 Influenza Shots and Pregnant Women: Questions and Answers for Patients, October 2, 2009,

http://www.cdc.gov/H1N1flu/vaccination/pregnant_qa.htm

^{ix} The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) : EMA public statement on thiomersal containing medicinal products, London, 8 July 1999; Doc. Ref: EMA/20962/99 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/2096299EN.pdf>

^x The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) : EMA POSITION STATEMENT-Recent developments concerning thiomersal in vaccines, London, 29 June 2000;Doc.Ref:EMA/CPMP/1578/00

^{xi} The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) : EMA public statement on thiomersal in vaccines for human use-Recent evidence supports safety of thiomersal-containing vaccines, London, 24 March 2004;Doc.Ref:EMA/CPMP/VEG/1194/04/Adopted

^{xii} The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) : CHMP Position Paper on Thiomersal, Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitization, London, 23 Feb 2006; Doc.Ref:CPMP/2612 /99

^{xiii} The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) : CHMP Position Paper on Thiomersal, Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitization, London, 11 Jan 2007; Doc.Ref:EMA/CHMP/VWP/19541/2007

^{xiv} Australian Government, Dept. of Health and Aging: Q&As on Pandemic Vaccine;
<http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/pandemic-vaccine-qa-a-toc>

^{xv} National Advisory Committee on Immunization: Thimerosal: Updated Statement. Canada Communicable Disease Report Vol.33 ACS-6 , 1 July 2007, An Advisory Committee Statement.
<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07vol33/acs-06/index-eng.php>

^{xvi} Public Health Agency of Canada: Thimerosal in Vaccines and Autism; Questions and Answers
http://www.phac-aspc.gc.ca/im/q_a_thimerosal-eng.php

^{xvii} 日本小児神経学会、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会、「自閉症における水銀・チメロサールの関与に関する声明」 <http://child-neuro-jp.org/visitor/iken2/4.html>