

豪州における 2010 年 3 価のインフルエンザワクチン接種後の小児の副反応について

豪州において、本年4月にCSL社が製造する H1N1 を含む3価の季節性ワクチン「Influvac」の南半球での 2010 シーズンでの接種後に、熱性痙攣の副作用の発現が多いとされた問題について、豪州医薬品庁 (TGA) が7月2日に報告をまとめるとともに、5歳未満への7月30日付けで接種の再開について勧告したので、以下に紹介する。

1. 豪州のこれまでの経緯(豪州医薬品庁(TGA)発表の概要)

(1) 2010年4月23日

- 西オーストラリア州(生後6ヶ月～5歳に無償でのワクチン提供を行っている地域)における季節性インフルエンザワクチンに関する副反応報告で、熱性痙攣等の副反応の発現が高いことから、その原因等が判明するまでの間、5歳未満の小児の3価の季節性インフルエンザワクチンの接種をしないよう通知。
- 西オーストラリアで使用された製造バッチのワクチンの検査等を行うこととした。
- H1N1 の1価の新型インフルエンザワクチンでは、このような熱性痙攣等は見られていない。

(2) 平成22年4月30日

- これまでに TGA に報告された、季節性インフルエンザワクチン接種後の5歳以下での痙攣を伴う発熱の症例数は、合計77例であり、このうち、西オーストラリア州は57例であった。

(3) 平成22年6月1日

- 5歳以下の小児に対する季節性インフルエンザワクチンの接種の中断は継続しつつ、TGA ほか複数の組織が協力して調査を実施。調査の中間結果について公表。
- 過去に比べ、2010年の季節性インフルエンザワクチン接種後の5歳未満の小児の発熱や熱性痙攣の発生率は高くなっている。西オーストラリア州で発熱及び熱性痙攣の頻度が高いのは、他の地域よりも多くのワクチンが接種されているためであるが、すべての区域で熱性けいれんの発生率は同様に上昇している
- 他の要因(ほとんどの場合は感染)による発熱に続く痙攣は、5歳未満の小児 100人について2から3人発生する。これまでの研究によれば、5歳未満の小児に季節性ワクチンを接種したのちに発熱に関連して起こる痙攣の発生頻度は1000ドーズに対して1未満である。
- 2010年の季節性ワクチンに関連したほとんどの熱性痙攣は、「Fluvax」及び「Fluvax junior」(CSL社製季節性3価ワクチン)の接種後に発生している。「Fluvax」及び「Fluvax junior」の熱性痙攣の発生頻度は、1000人に約9人。他の2つの季節性ワクチン「Influvac」及び「Vaxigrip」についても情報を収集中。
- 生物学的、臨床的、疫学的な原因は特定されていない。ワクチンの試験においても、異常は認められていないが、さらなる調査を計画中であり、米国 CDC と協力して実施予定。
- 5歳未満には、代替として、「Panavax」(H1N1 の1価ワクチン)を接種することや、季節性ワクチンとして、「Influvac」(ソルベイ社製季節性3価ワクチン)、「Vaxigrip」(サノフィ社製季節性3価ワクチン)を優先的に接種することも考慮してよい。

2. 7月2日の発表内容

TGA は、「Fulvax 2010」及び「Fluvax Junior 2010」に関してこれまでの疫学調査において生後6ヶ月から5歳未満の小児で発熱及び熱性けいれんが過剰にみられたが、両製品のリスクベネフィットバランスは依然として良好であると結論づけた。

しかしながら疫学調査で示されたシグナルを考慮して、両製品（「Fluvax」及び「Fluvax junior」）の製品情報に以下の修正を加えた。

- ・ 使用上の注意の項において、2010年の南半球でのインフルエンザシーズンで小児の発熱及び熱性けいれんに関する報告が増加したことを明記し、5歳未満の小児での「Fluvax」の使用においてはリスクベネフィットバランスを慎重に検討すること。
- ・ 市販後有害事象の項において、2010年に報告された発熱および熱性けいれんの発生率について記載すること。

現在まで、大規模な解析にもかかわらず、発熱及び熱性けいれんの過剰な症例に関する生物学的な原因は依然として明らかになっていない。このため、いまのところ5歳未満の小児で、けいれんのリスクの可能性がある、またはワクチンのベネフィットよりも他のAEFIが上回る場合には3価インフルエンザワクチン(trivalent influenza vaccination, TIV)の使用を留保するのが適切であると考えられる。

NSW 病院により実施されたコホートスタディによると、「Fluvax」による発熱リスクのオッズ比は、「Panvax」(H1N1の1価ワクチン)との比較でおよそ3 (CI 1.8-4.3)、「Influvac」(ソルベイ社製季節性3価ワクチン)との比較でおよそ6.5 (CI 3.1-13.9)であった。

有害事象の発生状況からみて、「Fluvax」のリスクの上昇は明確であったが、他のワクチン、「Influvac」(ソルベイ社製季節性3価ワクチン)、「Vaxigrip」(サノフィ社製季節性3価ワクチン)では同様の有害事象の状況となっているような根拠は得られていない。ただし、「Influvac」の「Vaxigrip」の販売量は少ないため、この事象が「Fluvax」に限定された問題とも結論づけられない。

3. 7月30日の勧告内容

オーストラリアや他国での調査結果により、「Fluvax」以外の季節性インフルエンザワクチンである「Influvac」(ソルベイ社製季節性3価ワクチン)、「Vaxigrip」(サノフィ社製季節性3価ワクチン)では、熱性けいれんの発生が多くはない可能性が示唆されている。当分の間、5歳未満の小児に季節性インフルエンザワクチンを接種したい場合には、「Influvac」又は「Vaxigrip」の使用について医師に相談すべきである。

(参考)平成22年7月29日及び8月5日開催の米国CDCの諮問委員会ACIPの勧告

○ 平成22年7月29日

- オーストラリアとニュージーランドで、CSL社が製造した2010年南半球用のインフルエンザワクチンの一つに、発熱と熱性けいれんの発生率が主に5歳未満の小児に高かった。そこで

CSL社が製造し、米国で承認した北半球向けのAfluriaのWarning and Precaution項にこれらの事象が発生する旨、追記した。

- 入手可能なデータによると、5歳未満の小児に見られた発熱と熱性けいれんの発生率上昇は南半球向けのCSL社ワクチンにだけ、関連が見られる。南半球で用いられた小児用の他のインフルエンザワクチンでは発生率の上昇が見られなかった。

○ 平成22年8月5日

- 豪州・ニュージーランドでの報告に基づき、CSL社製のワクチンインフルワクチンは生後6ヶ月から8歳には一般的に使うべきではないとの勧告が出された。