

# 水痘ワクチン及び成人用肺炎球菌ワクチン における副反応の報告基準について

厚生労働省健康局結核感染症課

# 水痘ワクチン、成人用肺炎球菌ワクチンの定期接種化について

- 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会の第二次提言において、「広く接種することが望ましい」とされた、水痘、おたふくかぜ、B型肝炎、成人用肺炎球菌の4ワクチンについて、予防接種・ワクチン分科会及び予防接種基本方針部会等で審議され、技術的課題が整理されてきた。
- 財源の確保等についても一定の調整が図られた。
- 平成26年1月の第4回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会において水痘、成人用肺炎球菌の2ワクチンについて、26年度中に定期接種化する方向で準備することとされたところ。

## 導入に向けたスケジュール（案）

平成26年4月	予防接種法の政省令改正に向け法令審査
5月～6月	予防接種法の政省令改正のパブリックコメント
7月	予防接種法の政省令の公布
10月	予防接種法の政省令の施行

## 副反応報告基準の設定に当たって基本的な考え方

定期接種の副反応については、これまでの経緯で、以下の基本的な考え方の下、報告基準を定めることとしている。

- 想定される副反応をできるだけ統一的に類型化し、接種後症状が発生するまでの時間とあわせて例示した上で、これに該当するものについて、必ず報告を求める。
- 例示したもの以外のものであっても、予防接種による副反応と疑われるものについて、幅広く報告を求める。
- 今後、副反応報告の状況を踏まえ、報告基準については適切かつ継続的に見直しを行う。



- 水痘ワクチン、成人用肺炎球菌ワクチンについても、副反応の収集に当たり、どのような症状を類型化し、定めるかについて整理する必要がある。
- あわせて、副反応報告基準に定める、接種後に症状が発生するまでの時間の設定についても整理する必要がある。

# 副反応報告基準作業班等における議論

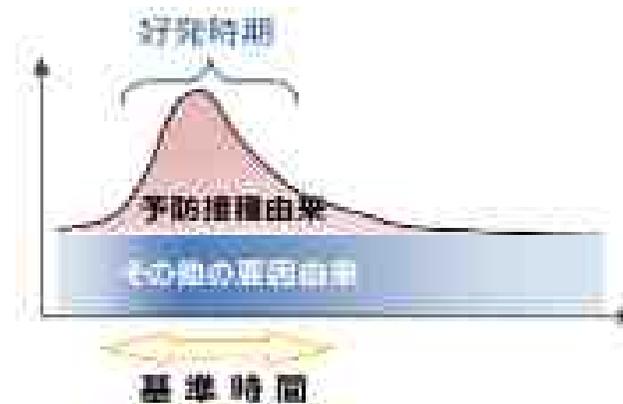
厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会において、定期接種の副反応報告基準が定められたが、その際の議論の要旨は以下のとおりである。

## 1. 基準で定める症状について

- 薬事法に基づく添付文書において、「重大な副反応」として記載されている症状については、重篤であり、副反応の報告基準に類型化して定める必要がある。
- 薬事法に基づく添付文書において、「重大な副反応」と記載されていない症状であっても、重篤になる可能性のある症状については、報告基準に類型化して定める必要がある。
- 必ずしも重篤とはいえない症状（発熱、発疹、局所の異常腫脹 等）については、重篤な副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、報告基準に具体的に類型化して定める必要はない。

## 2. 接種後症状が発生するまでの時間の設定について

- 副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、「好発時期に合わせて設定する」という考え方（右図参照）を基本として、若干の余裕を持たせて定めるべきである。
- 十分なエビデンスの集積がない症状については、医学的に想定される発生機序から好発時期を推測し、上記と同様の考え方のもと、定めるべきである。



# 添付文書上の記載

## 【「重大な副反応」の一覧】

ワクチン	添付文書に記載されている「重大な副反応」
乾燥弱毒生水痘ワクチン	① アナフィラキシー様症状 ② 急性血小板減少性紫斑病
肺炎球菌ワクチン	① アナフィラキシー様反応 ② 血小板減少 (特発性血小板減少性紫斑病患者における血小板減少の再燃) ③ 知覚異常、ギラン・バレー症候群等の急性神経根障害 ④ 蜂巣炎・蜂巣炎様反応

## 【「その他の副反応」の一覧】

- 水痘ワクチン - ① 過敏症（発熱、蕁麻疹等）  
② 全身症状（発熱、発疹等）  
③ 局所症状（発赤、腫脹等）

- 肺炎球菌ワクチン - 右表を参照

表：肺炎球菌ワクチン、添付文章上のその他の副反応

副反応の種類	発症時期	経過	治療	経過
アレルギー	接種後			軽症、経過良好、経過良好
局所症状	接種後、接種後24時間以内			軽症
局所症状（発熱、発疹等）	接種後24時間以内	軽症、経過良好		軽症
局所症状（発赤、腫脹等）	接種後24時間以内	軽症、経過良好		軽症
呼吸器				軽症、経過良好
消化器	接種後			軽症
皮膚	接種後、接種後24時間以内			軽症、経過良好
全身	接種後、接種後24時間以内			軽症
その他	接種後、接種後24時間以内			軽症、経過良好

出典：添付文書（平成26年2月時点）、添付文書改訂連絡（平成21年6月）

※小児症例の報告により添付文書に追記された経緯。

## 肺炎球菌ワクチン接種後の「知覚異常、ギラン・バレー症候群等の急性神経根障害」について

添付文書では、以下のように記載している。

知覚異常※<sup>1</sup>、ギラン・バレー症候群等の急性神経根障害（頻度不明）

知覚異常、ギラン・バレー症候群等の急性神経根障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

- ギラン・バレー症候群は急性多発神経根炎と同義である。※<sup>2</sup>
- 急性神経根障害、という疾患概念について、医学的な診断基準として明確に確立され、広く知られているものはない。
- ギラン・バレー症候群の初期の症状について、「筋力低下が両側（左右差はあってもよい）にみられ、比較的急速に進行する。」とされており※<sup>3</sup>、初期には多発の神経障害の症状を明確に呈さないことがある。企業に確認したところ、このような症状についても注意喚起するため、添付文書において「急性神経根障害」と記載しているとのことであった。



重篤な副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、具体的に類型化して報告基準を定めるとの観点から、「**ギラン・バレー症候群**」を報告基準に定めてはどうか。

※<sup>1</sup>：製造販売業者に確認したところ、ギラン・バレー症候群の症状を意味する記載であるとのことであった。

※<sup>2</sup>：南山堂 医学大事典〈第19版〉（平成18年）

※<sup>3</sup>：重篤副作用疾患別対応マニュアル ギラン・バレー症候群 平成21年5月 厚生労働省

# 肺炎球菌ワクチン接種後の「蜂巣炎・蜂巣炎様反応」について

## 蜂巣炎の定義

化膿菌感染によって起こる滲出性炎の一種を化膿といい、化膿は、組織内の好中球浸潤の差により、蜂巣炎と膿瘍に分けられる。※<sup>1</sup>

- 平成15年10月に海外の副反応報告に基づき、肺炎球菌ワクチンの企業中核データシートが改訂され、副反応の項に「大変稀なものの、ワクチン接種後に蜂巣炎様反応が生じることがある」と記載された。
- 当時、国内において、蜂巣炎を否定できない症例が1例報告されており、添付文書上の重大な副反応として「蜂巣炎・蜂巣炎様反応」が記載されることとなった。※<sup>2</sup>
- その後、ニューモバックスNP販売開始（平成18年11月）から平成26年2月18日までの間に、43例の蜂巣炎を否定できない重篤な症例が報告されている。※<sup>2</sup>



**「蜂巣炎」**を報告基準に定めるとともに、重篤な副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置につなげるために、具体的に類型化して報告基準を定めるとの観点から、**「肘を超える蜂巣炎様反応」**を報告基準に定めてはどうか。

## 副反応の報告基準の具体的な案の作成について

以上を踏まえ、水痘ワクチン・成人用肺炎球菌ワクチンについて、副反応の報告基準について以下のようにしてはいかかがか。

対象疾病	事象・症状	接種後症状発生までの時間
水痘	<ul style="list-style-type: none"> <li>① アナフィラキシー</li> <li>② 血小板減少性紫斑病</li> <li>③ その他※</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4時間</li> <li>28日</li> <li>—</li> </ul>
肺炎球菌感染症 (高齢者がかかるものに限る)	<ul style="list-style-type: none"> <li>① アナフィラキシー</li> <li>② 血小板減少性紫斑病</li> <li>③ ギラン・バレ症候群</li> <li>④ 蜂巣炎・肘を超える蜂巣炎様反応</li> <li>⑤ その他※</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4時間</li> <li>28日</li> <li>28日</li> <li>7日</li> <li>-</li> </ul>

※ その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの

## 参考 1 : 事象・症状の概要とワクチン接種との関連

事象・症状	事象・症状の概要	ワクチン接種との関連	接種後症状が発生するまでの時間（案）
アナフィラキシー	抗原・抗体反応による即時型アレルギー反応が主体で、蕁麻疹、低血圧、呼吸困難、意識障害等の複数臓器の症状が出現する。※1※2	一般に、ワクチン等の抗原に暴露してから5～10分後、早い場合には30秒以内に症状の発現が始まるとされているが、数時間後に発現する場合もある。※2※3	4時間
ギラン・バレー症候群	自己免疫機序が深く関与すると考えられている末梢の神経炎で、約2/3に先行感染がみられる。症状は急性、亜急性に出現し、筋力低下を主体とする末梢神経障害を呈する。※2	ワクチン接種によるギラン・バレー症候群の発生について必ずしも明らかではないが、自己抗体の産生や補体の活性化、免疫複合体の形成、T細胞の関与、分子相同性等の機序による影響は理論上考えられる。※4	28日
血小板減少性紫斑病	血小板減少性紫斑病とは、発生機序を問わず血小板が減少したために皮膚及び粘膜に紫斑を呈した状態の総称である。※1	ワクチン接種による血小板減少性紫斑病の発生について必ずしも明らかではないが、自己抗体の産生や補体の活性化、免疫複合体の形成、T細胞の関与等の機序による影響は理論上考えられる。※4	28日

※1 : 南山堂 医学大事典<第19版> (平成18年) ※2 : 新臨床内科学<第8版> (平成14年)

※3 : Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality. National Academy Press; 1994

※4 : Adverse effects of vaccines: Evidence and causality. National Academy Press; 2011

## 参考 2 : 現行の副反応報告基準について ①

対象疾病	事象・症状	接種後症状発生までの時間
・ジフテリア ・百日せき ・急性灰白髄炎 ・破傷風	① アナフィラキシー ② けいれん ③ 血小板減少性紫斑病 ④ 脳炎又は脳症 ⑤ その他※	4時間 7日 28日 28日 -
・麻しん ・風しん	① アナフィラキシー ② 急性散在性脳脊髄炎 ③ けいれん ④ 血小板減少性紫斑病 ⑤ 脳炎又は脳症 ⑥ その他※	4時間 28日 21日 28日 28日 -
・日本脳炎	① アナフィラキシー ② 急性散在性脳脊髄炎 ③ けいれん ④ 血小板減少性紫斑病 ⑤ 脳炎又は脳症 ⑥ その他※	4時間 28日 7日 28日 28日 -
・結核	① アナフィラキシー ② 化膿性リンパ節炎 ③ 全身播種性BCG感染症 ④ BCG骨炎（骨髄炎、骨膜炎） ⑤ 皮膚結核様病変 ⑥ その他※	4時間 4月 1年 2年 3月 -

※ その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の9  
障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの

## 参考 2 : 現行の副反応報告基準について ②

対象疾病	事象・症状	接種後症状発生までの時間
<ul style="list-style-type: none"> <li>・H i b 感染症</li> <li>・肺炎球菌感染症 (小児がかかるものに限る)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① アナフィラキシー</li> <li>② けいれん</li> <li>③ 血小板減少性紫斑病</li> <li>④ その他※</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4時間</li> <li>7日</li> <li>28日</li> <li>—</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒトパピローマウイルス 感染症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① アナフィラキシー</li> <li>② 急性散在性脳脊髄炎</li> <li>③ ギラン・バレ症候群</li> <li>④ 血管迷走神経反射 (失神を伴うものに限る。)</li> <li>⑤ 血小板減少性紫斑病</li> <li>⑥ その他※</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4時間</li> <li>28日</li> <li>28日</li> <li>30分</li> <li>28日</li> <li>—</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・インフルエンザ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① アナフィラキシー</li> <li>② 肝機能障害</li> <li>③ 間質性肺炎</li> <li>④ 急性散在性脳脊髄炎</li> <li>⑤ ギラン・バレ症候群</li> <li>⑥ けいれん</li> <li>⑦ 血管炎</li> <li>⑧ 血小板減少性紫斑病</li> <li>⑨ 喘息発作</li> <li>⑩ ネフローゼ症候群</li> <li>⑪ 脳炎又は脳症</li> <li>⑫ 皮膚粘膜眼症候群</li> <li>⑬ その他※</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4時間</li> <li>28日</li> <li>28日</li> <li>28日</li> <li>28日</li> <li>7日</li> <li>28日</li> <li>28日</li> <li>24時間</li> <li>28日</li> <li>28日</li> <li>28日</li> <li>—</li> </ul>

※ その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの

## 参考3：水痘ワクチン接種後の発疹について

水痘ワクチン接種後の発疹については、以下のような知見がある。

- 健常者に対する水痘ワクチン接種後の発疹出現率については、以下のような報告がある。
  - 973人の健常人に水痘ワクチンを接種したところ、接種後2日以内の接種部位での発疹・水疱5.4%、それ以外の部位での発疹・水疱2.4%、7-20日での接種部位での発疹・水疱0.1%、それ以外の部位での発疹・水疱は4.8%であった。<sup>※1</sup>
  - 微研会による市販後調査結果では、8,429人を対象として詳細な観察が行われ、健常児の1.7%（124/7,923）、ハイリスク児の4.3%（2/46）、基礎疾患児の3.5%（16/460）に発疹が認められた。<sup>※2</sup>
- 一方、水痘ワクチンは、急性白血病等の水痘罹患ハイリスク者も接種対象としており、これに関連し、添付文書上の「その他の副反応 2)全身症状」の項目に以下の記載がある。

ハイリスクの患者に本剤を接種した場合、接種後14～30日に発熱を伴った丘疹、水疱性発疹が発現することがある。このような臨床反応は通常の接種では急性リンパ性白血病患者の場合約20%である。

※1：Ozaki et al. Experience with live attenuated varicella vaccine (Oka strain) in healthy Japanese subjects; 10-year survey at pediatric clinic. Vaccine 18:2375-80, 2000.

※2：国立感染症研究所 水痘ワクチンに関するファクトシート（平成22年7月7日版）