

参考とした文献等の概要

国内の新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン製剤に含有される保存剤の種類、有無と濃度

会社名	チメロサル ル含有の有 無	他の保存剤含 有の有無	製剤別の添加剤含有量と種類
化血研	無	2-フェノキシエタノール (2-PE)	10mL バイアル製剤 (0.0045ml/ml、2-PE) 1mL バイアル製剤 (0.0045ml/ml、2-PE)
北里	有	無	10mL バイアル製剤 (0.005mg/ml、チメロサル) 1mL バイアル製剤 (0.005mg/ml、チメロサル) 0.5mL シリンジ製剤 (保存剤なし) *
阪大微研	有	無	10mL バイアル製剤 (0.008mg/ml、チメロサル) 1mL バイアル製剤 (0.008mg/ml、チメロサル)
デンカ	有	無	10mL バイアル製剤 (0.004mg/ml、チメロサル) 1mL バイアル製剤 (0.004mg/ml、チメロサル)

参考とした他国規制当局における評価結果、声明、勧告等

- (1) Institute of Medicine (IOM) 2004, Immunization Safety Review: Vaccines and Autism, Washington, DC: National Academy Press
- (2) World Health Organization (WHO) ,Safety of thiomersal –containing vaccines, Global Advisory Committee on Vaccine Safety, Weely Epidemiological Record 22 Nov 2002; 77:390
- (3) World Health Organization (WHO) ,Safety of thiomersal –containing vaccines, Global Advisory Committee on Vaccine Safety, Weely Epidemiological Record 7 Jan 2005; 80:3-4
- (4) World Health Organization (WHO) , Thiomersal, Global Advisory Committee on Vaccine Safety, Weekly Epidemiological Record 15 July 2005 ; 28 :244-45
- (5) 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.html
- (6) World Health Organization (WHO) , Thiomersal and vaccines:questions and answers, July 2006
http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/questions/en/print.html
- (7) 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
- (8) 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>
- (9) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) : EMEA public statement on thiomersal containing medicinal products, London, 8 July 1999;Doc.Ref:EMEA/20962/99

- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/2096299EN.pdf>
- (1 0) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) : EMEA POSITION STATEMENT-Recent developments concerning thiomersal in vaccines, London, 29 June 2000;Doc.Ref:EMEA/CPMP/1578/00
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pos/157800en.pdf>
- (1 1) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) : EMEA public statement on thiomersal in vaccines for human use-Recent evidence supports safety of thiomersal-containing vaccines, London, 24 March 2004;Doc.Ref:EMEA/CPMP/VEG/1194/04/Adopted
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/119404en.pdf>
- (1 2) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) : CHMP Position Paper on Thiomersal, Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitization, London, 23 Feb 2006; Doc.Ref:CPMP/2612 /99
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pp/261299en.pdf>
- (1 3) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) : CHMP Position Paper on Thiomersal, Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitization, London, 11 Jan 2007;Doc.Ref:EMEA/CHMP/VWP/19541/2007
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pos/1954107en.pdf>
- (1 4) 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-toc>
- (1 5) 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
- (1 6) 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>

別表 1 IOM 調査報告書 (2004) において評価されているチメロサル含有ワクチンと自閉症に関する公表文献*

No.	文献名	概要 (各文献に対する IOM の評価を「→」の後に太字で示した)
1	Hviid A et al., Association between thimerosal-containing vaccine and autism. JAMA 2003;290(13):1763-6	<p>デンマークの調査</p> <p>1990年1月1日～1996年12月31日に生まれた467450例の子供を対象としたコホート研究 (子供に関する情報は Danish Civil Registration System から得られた)。自閉症及びその他の自閉性障害 (ASD) の比率をチメロサル含有ワクチンを受けた子供とチメロサル非含有ワクチンを受けた子供とで比較した。自閉症の診断の情報は Danish Psychiatric Central Register から入手。446695人が全菌体の百日咳ワクチン接種を少なくとも1回受けた。全菌体の百日咳ワクチンの接種日情報は National Board of Health から入手。1992年6月1日以前に投与された全菌体の百日咳ワクチンはチメロサルを含み、それ以降に投与されたワクチンはチメロサルを含まないとみなして解析を行っている。年齢、性別、出生地、出生時体重等の因子で調整した率比 (Rate ratio) は自閉症で 0.85 (95% CI:0.60-1.20)、自閉性障害で 1.12 (95% CI:0.88-1.43) であった。著者らは、1992年6月1日を境にしてチメロサルの有無を区分したことによる誤分類のバイアスの可能性、頑強性、欠損値の影響について再解析により検討をしているが、その結果は当初の解析の結果と同様であった。調査の結果、チメロサル含有ワクチンと自閉症あるいは ASD との関連は見られず、チメロサルからのエチル水銀量と自閉症あるいは ASD との間に用量—反応関係は示されなかった。</p> <p>→チメロサル含有ワクチンと自閉症との関連は示されていない。</p>
2	Verstraeten T et al., Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization database., Pediatrics 2003; 112(5):1039-48.	<p>米国の調査</p> <p>Vaccine Safety Datalink (VSD : 米国の人口の約 2.5% をカバーするデータベース) のデータを用いた研究。研究は 2 相に分けて行われ、第 I 相では、チメロサル含有ワクチンからの水銀曝露と自閉症を含む特定の神経発達障害との関連性を検出するためにデザインされた。第 II 相は第 I 相で得られた仮説を検証するためにデザインされた。第 I 相で自閉症との関連が示されなかったため、第 II 相では自閉症の解析は行われていない。</p> <p>2つの HMO (health maintenance organization) のいずれかに生後 1 年の間登録があり、1 才までに少なくとも 2 回のポリオワクチンの接種をした子供 (HMOA : 13337 名、HMO B:11,083 名) を対象としたレトロスペクティブなコホート研究。チメロサル含有を生後 1 ヶ月、3 ヶ月、7 ヶ月において算出し、自閉症のリスクを水銀曝露レベルごとに推定した。自閉症の診断を受けた例数は HMO A では 21 例 (HMO A では予め定めた 50 例以上</p>

		<p>の要件を満たしていないため、リスクの算出は行われなかった)、HMOB では 202 例であり、Cox proportional hazard モデルを用いて HMOB のデータについて算出された 12.5 μg の水銀曝露増加による相対危険度 (RR) は 1 ヶ月で 1.16 (95%CI:0.78-1.71)、3 ヶ月で 1.06 (0.88-1.28)、7 ヶ月で 1.00(0.90-1.09)であった。低出生体重児の解析からの除外などの除外基準、診断の信頼性、チメロサールの曝露の有無に関する誤分類等による解析結果への影響等のいくつかの本研究の限界が論じられ、検討されている。本研究のワクチン接種に関する情報は個人レベルで得られるものであること、診断については診療録のレビューを行って信頼性を調査しているという点が本研究の長所である。</p> <p>→チメロサル含有ワクチンと自閉症との関連は示されていない。</p>
3	Madsen KM et al., Thimerosal and occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data., Pediatrics. 2003;112(3 Pt 1):604-6	<p>デンマークの調査</p> <p>生態学的研究 (Ecological Study)。デンマークの 2 - 10 歳で 1971 年 1 月 1 日～2000 年 12 月 31 日までの間に自閉症と診断された子供が対象。1971 年から 2000 年までの各年毎に発病率を算出した。算出においては、デンマークの性別・年齢別の人口を分母として用いている。発病率は 1991 年に増加し始めたが、チメロサールの使用中止後も増加し続けた。</p> <p>→チメロサル含有ワクチンと自閉症との関連は示されていない。デザインの問題からこの研究の因果関係評価への貢献度は限定的なものである。</p>
4	Stehr-Green et al., Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. Am J Prev Med 2003;25(2):101-6	<p>デンマークとスウェーデンで調査を行って比較している。いずれもチメロサールの使用が中止される前後で自閉症の発症率を比較したもの。</p> <p>・デンマークの調査</p> <p>生態学的研究 (Ecological Study)。Danish National Centre for Register - Based Research (神経系障害の診断を受けた小児に関する外来及び入院情報が含まれている) から自閉症の症例情報を入手し、1983 年～2000 年の各年について 2 歳～10 歳で自閉症の診断を受けた症例数を合計した。</p> <p>2～10 歳の自閉症症例は、1990 年以前は、10 例/年未満で変化がなかったが、1999 年にはピークの 181 例/年となった。2000 年末には自閉症の有病率は 8.1 例/10000 例と推定された。これに対し、生後 10 ヶ月までに全菌体の百日咳ワクチンにより 125 μg のエチル水銀に曝露した小児の割合は 1970 年～1991 年まで横ばいだったが、1991 年から 1993 年にかけて同ワクチンからのチメロサールの除去により減少している。これらの結果から、著者は、チメロサル含有ワクチンが自閉症の増加の原因であるとの仮説を支持しないと結論している。</p>

		<p>・スウェーデンの調査</p> <p>生態学的研究 (Ecological Study)。1980年～1996年にスウェーデンで生まれた子供を対象としている。スウェーデンでワクチンに使われたチメロサールの量とそれらの使用された期間についてのデータは Swedish Institute for Infectious Disease Control から得られた。早期幼児自閉症あるいは非定型自閉症と診断された入院患者数を、対象期間中の人-年で割り算して発症率を求めたところ、1980年代の半ば～後半で増加しており、1985年以前の発症率 (5～6例/10万人-年) から1993年の発症率 (9.2例/10万人-年) に上昇した。→チメロサール含有ワクチンと自閉症との関連は示されていない。デザインの問題からこの研究の因果関係評価への貢献度は限定的なものである。</p>
5	Geier DA, Geier MR., A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism, Med Sci Monit. 2004;10(3):133-9	<p>米国の研究</p> <p>生態学的研究 (Ecological Study)。</p> <p>1981年～1985年の出生年のコホートと1990年～1996年の出生年のコホートの自閉症の有病率を推定している。</p> <p>ワクチンの摂取量データはBSS(CDC's Biologic Surveillance Summaries)(ワクチンの出荷量と返品量についての製造業者からの報告)、自閉症で特殊教育プログラムに登録している子供のデータはDOE報告(米国教育省の報告)から、それぞれのコホートでの生存出生児数はCDCのannual live birth surveillance dataから得ている。1984年の出生年のコホートを基準として1985年のコホートと1990年～1996年のコホートの有病率を用いて算出したオッズ比が有意に増加したとしている。</p> <p>→DOEのデータは断面的データであり、自閉症として報告すべき対象の定義が変わってくる可能性があり、これを有病率の算出に用いていること、BSSのデータは個々人の水銀曝露レベルの評価には使えず、また年齢別の投与量がわかるデータではなく、どのように曝露群と非曝露群を区分したのかが不明であるなどの重大な方法論的な問題がある。また、解析手法の記載が明確ではなく、重要な詳細部分が省略されている。このような限界があるため、結果の解釈が不可能であり、因果関係評価には貢献しないものである。</p>
6*	Geier DA, Geier MR., An assessment of the impact of thimerosal on childhood neurodevelopmental disorders., Periatr Rehabil. 2003;6(2):97-102	<p>米国の研究</p> <p>生態学的研究 (Ecological Study) 及び受動的報告データ (VAERS) を用いた研究。</p> <p>・ DOE データを用いた生態学的調査</p> <p>1984年～1985年の出生年のコホートと1990年～1994年の出生年のコホートの自閉症、言語障害等の障害の有病率を算出し、個々の児が投与された水銀量と自閉症等の障害の有病率との関連を調査している。</p>

		<p>DOE 報告（米国教育省の報告）における自閉症、言語障害、整形外科的障害、視覚障害等の経年的な報告数と、CDC の annual live birth surveillance data から得た各年の生存出生児数が有病率の算出に用いられ、水銀曝露量のデータは BSS(CDC' s Biologic Surveillance Summaries)(ワクチンの出荷量と返品量についての製造業者からの報告)のデータから得ている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ VAERS（米国のワクチンに関する副作用自発報告データベース）を用いた研究 <ul style="list-style-type: none"> 自閉症、人格障害、精神遅滞等の有害事象報告を VAERS から入手し、1997 年～2001 年間のチメロサル含有 DTaP ワクチン、DTwP ワクチンの投与回数と、チメロサルを含有しない DTaP ワクチンを投与された回数を BSS データから推定し、水銀曝露量に応じて曝露群を 2 群（平均 37.5 μg と平均 87.5 μg）に分けてそれぞれの群の有害事象の数を推定した。著者は、チメロサル含有ワクチン投与後の有害事象とチメロサル非含有ワクチン投与後の有害事象の発症率を比較し、オッズ比を算出している。また、曝露量群別にオッズ比が算出されている。自閉症のオッズ比は 2.6 であり、水銀 1 μg ごとにオッズ比が 0.029 増加するとしている。 →(DOE データを用いた生態学的研究については、)DOE のデータは断面的データであり、自閉症として報告すべき対象の定義が変わってくる可能性があり、これを有病率の算出に用いていること、BSS のデータは個々人の水銀曝露レベルの評価には使えず、また年齢別の投与量がわかるデータではなく、どのように曝露群と非曝露群を区分したのかが不明であるなどの重大な方法論的な問題がある。また、解析手法の記載が明確ではなく、重要な詳細部分が省略されている。このような限界があるため、結果の解釈が不可能であり、因果関係評価には貢献しないものである。 (VAERS を用いた研究については、)受動的報告システムである VAERS のデータを用いているため、レポーティングバイアス、診断の信頼性、バイアスのない比較対照群がないこと、アンダーレポーティングなどの問題があり、BSS データを用いる際に適切な調整を行わず、個々の対象者のワクチン接種歴について種々の仮定を置いていること、曝露群と非曝露群をどうやって区分しているかが不明であること、用いた解析手法について明確に述べていないことなどの限界があり、結果の解釈が不可能なため、因果関係評価には貢献しないものである。
--	--	---

*注 1) IOM の調査報告書においては公表済み文献のみならず、未公表文献もいくつか評価されているが、評価において重視されているのは公表文献である。

*注 2) IOM の調査報告では、VAERS データと BSS データを用いた同著者による類似の研究の文献が他に 2 報引用されているが、同様の解析手法上の重大な欠陥があり、因果関係評価には貢献しないと評価されている。

別表2 IOM 調査報告書（2004）以降の関連文献

医学文献データベース（PUBMED）で下記の条件1～3で2004年以降の文献を検索し、チメロサー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研究報告を抽出した（IOMで評価済の文献は除いた）

条件1：“thimerosal” and “vaccine” and “autism”、Type of Article: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Case Reports, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Humans or Animals : Humans

条件2：“thimerosal” and “vaccine” and “development” and “disorders”で検索

Type of Article : Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Case Reports, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Humans or Animals : Humans

条件3：“thimerosal” and “vaccine” and “neurotoxicity”で検索（2009/09/28）

Type of Article : Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Case Reports, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Humans or Animals : Humans

No.	文献名	概要（各文献に対する評価を「→」の後に太字で示した）
1	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	<p>自閉性障害（ASD）の要因としては遺伝的因子が重要であることは明らかだが、水銀への曝露がASDを引き起こすことがありうる。The Genetic Centers of Americaを受診した9例の症例のうち Rett 症候群による ASD 1例を除く 8例については、いずれも退行性 ASD であり、アンドロゲンレベルが高く、キレート剤投与後に相当量の水銀を排出し、グルタチオン代謝経路の機能低下、チメロサルを含有するワクチンあるいは Rho(D)免疫グロブリン製剤以外に相当量の水銀曝露がないと考えられ、その他の考えうる退行性 ASD の原因が見当たらなかった。ASD の重症度とチメロサル含有製剤との間に有意な相関が見られた。</p> <p>→本報告における新たな主張は、自閉症の 8 症例においてチメロサルから摂取された水銀量と自閉症の重症度の間に高い相関があるということであるが、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。</p>
2	Singh VK, Rivas WH., Detection of unlinuclear and	<p>自閉症は自己免疫が病因となっている可能性がある。水銀は自己免疫性を引き起こすリスクファクターとなる可能性があるため、チメロサルを投与された自閉症児（60人）と</p>

	antilaminin antibodies in autistic children who received thimerosal-containing vaccines., J Biomed Sci. 2004;11(5): 607-10	健康児 (46 人) において、水銀で誘導される抗核抗体及び抗ラミニン抗体を測定した。これらの自己免疫性のマーカーの値は自閉症児と健康児で有意な差がなかった。チメロサル含有ワクチンは自閉症における自己免疫的症状に関連がないと思われる。 →本報告における新たな主張は、チメロサルを投与された自閉症児とチメロサルを投与された健康児との間で、2つの免疫性マーカーに統計的な差が認められないということであるが、サロゲートエンドポイントを使用した横断研究であり、デザインの問題からこの研究の因果関係評価への貢献度は限定的なものである。
3	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	本研究はカナダのモントリオールにおいて1987年から1998年に生まれた児のコホートにおいて広汎性発達障害の有病率を推定すること、及び、広汎性発達障害の割合の経時的動向と①小児の予防接種スケジュールの変更により起こったチメロサルの累積曝露量の変化との関係、②MMR ワクチン使用割合の変動と研究対象期間中に導入された MMR ワクチンの2回接種スケジュールとの関係の評価することを目的としたもの。1987年～1998年に生まれた27749名のコホートにおける研究。チメロサルからのエチル水銀曝露量は1987～1991年生まれでは100-125 µg、1992年～1995年では200～225 µg、1996以降は0であり、MMR ワクチン接種スケジュールについては、1995年までは12ヶ月における1回接種、1996年以降は18ヶ月における追加接種を受けている。広汎性発達障害の児童は180人であり、その有病率(1万人当たり)はチメロサル非曝露出生コホートでは82.7、チメロサル曝露出生コホートでは59.5であった。有病率をロジスティック回帰モデルを用いて分析した結果、連続変数、カテゴリカル変数のいずれを用いた場合もチメロサルの曝露は有意な影響を示さなかった。MMR ワクチンについては、接種割合の有意な減少に伴って有病率が有意に増加しているという結果であった。また、2回接種の導入前後で有病率の増加率は変化がなく、MMR ワクチン2回接種の有病率への影響はないと考えられた。生態学的な曝露情報の把握の問題や誤分類の問題についての検討を行った上で、研究の結果、広汎性発達障害とエチル水銀の曝露あるいはMMR ワクチンとの関連は見られなかった。 →チメロサルの曝露と自閉症など発達障害との因果関係は見られないとするデータであり、因果関係に新たな知見をもたらしたのではない。
4	Geier DA, Geier MR., A meta-analysis' epidemiological assessment of neurodevelopmental disorders following vaccines administered	1994年～1997年のDTP ワクチン投与群とDTPH ワクチン投与群、1997年～2000年のチメロサル含有DTaP ワクチン投与群とチメロサル非含有DTaP ワクチン投与群を対比し、ワクチン投与後にVAERSに報告された神経発達障害(ND)の副反応を疫学的に評価した。その結果、交絡因子(性別、年齢、ワクチンタイプ、ワクチン製造業者)で調整

<p>from 1994 through 2000 in the United States., Neuro Endocrinol Lett. 2006;27(4):401-13</p>	<p>した自閉症等の神経発達障害の副作用のリスクがチメロサル曝露により有意に増大した。 →DTP(1994-1997)投与群とチメロサル含有 DTap(1997-2000)投与群を曝露群、DTPH(1994-1997)投与群とチメロサル非含有 DTap(1997-2000)投与群を非曝露群と区分し、分母に米国全土での各ワクチンの投与回数を用い、VARs に報告された自発報告数を分子として発生率を計算し、相対リスクを算出している。正確な分母のデータがないため、報告率の推定値である。また、分子としての VAERS については、過小報告、レポーティングバイアス、データ欠測、診断の不確実性などの限界があると考えられ、VAERS のこれらの限界については、IOM の報告においても述べられているところである。この著者の過去の論文については、自発報告率を計算するときの分子の評価についてのバイアス、非曝露群と曝露群の分類の妥当性、等について IOM が論拠を示して、信頼できないという評価を下している。それにもかかわらず、その批判を覆す論拠を提出することなく、過去の論文と同様なデータ解析を行ったものであり、因果関係についての新たな知見をもたらしたものとはなっていない。</p>
---	--