

小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全性の評価結果について

平成23年3月24日

医薬品等安全対策部会安全対策調査会

子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会

1 報告された7例の症例評価について

平成23年3月2日以降、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンを含むワクチン同時接種後の乳幼児において7例の死亡例が報告されている。平成23年3月8日の合同会議以降報告された6・7例目の死亡例を含め、解剖所見、カルテ等から疾病の経過や疾病の重篤度について詳細な情報を入手し、改めてこれらについて評価を行った。

- (1) 7例は0歳から2歳代の乳幼児で、基礎疾患を有するものが3例、基礎疾患が明確でないものが4例であった。
- (2) 接種から死亡までの期間は、翌日死亡が3例、2日後死亡が1例、3日後死亡が2例、7日後が1例であった。
- (3) 7例の死亡例の経過等の概要及び死因等についての専門家の評価は別紙のとおりである。
- (4) 現在得られている各症例の経過や所見に基づいて評価したところ、報告された7例については、現段階の情報において、いずれもワクチン接種との直接的な明確な因果関係は認められないと考えられる。なお、例えば重い先天性の心疾患などの重篤な基礎疾患を有する患者は、その状態によっては、十分な注意が必要である。

2 諸外国の状況について

- ① 小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンのいずれにおいても、米国での使用成績に関する論文や企業が収集した副反応報告からみて、接種後に一定頻度の死亡例が報告されている。
- ② 海外での死亡例の報告頻度は、小児用肺炎球菌ワクチンでは概ね対10万接種で0.1～1程度、ヒブワクチンでは概ね対10万接種で0.02～1程度である。
- ③ 諸外国の死亡報告の死因では、感染症や乳幼児突然死症候群が原因の大半を占めており、いずれもワクチンとの因果関係は明確ではない。国内で今回見られている死亡報告の頻度（両ワクチンとも対10万接種当た

り0.1～0.2程度)及びその内容からみて、諸外国で報告されている状況と大きな違いは見られず、国内でのワクチン接種の安全性に特段の問題があるとは考えにくい。

(参考) 国内においては、平成23年以降、接種者数の増加傾向が見られている。

3 同時接種について

- ① 厚生労働省が実施した電子メールによる調査(866医療機関から回答)によると、平成23年2月の1か月間では、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの接種のうち、何らかのワクチンとの同時接種が約75%以上を占めている。また、製造販売業者の調査でも、同様の傾向が見られている。
- ② 製造販売業者の国内での市販後調査/臨床試験では、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンそれぞれとDPTワクチンの同時接種、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンの同時接種において、副反応発現率は単独接種に比べ高い傾向がある。一方、鹿児島大学の調査では、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンの同時接種と単独接種の副反応発現率に有意差はない。
いずれの調査でも、同時接種により重篤な副反応の発現は増加していない。
- ③ 現時点までの国内での基礎疾患を有する患者に対する接種実績等からみても特に安全性上の懸念は報告されていない。
- ④ 欧米においては、小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの同時接種において、局所副反応や発熱を増加させるが、重篤な副反応は単独接種と比べて差はみられないとする報告があるなど、同時接種の安全性については問題はないとされ、推奨されている。

以上からみて、今回調査した国内外のデータからは、小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの同時接種における副反応の発現率は、単独接種に比べて高い傾向があるとする報告もあるが、重篤な副反応の増加は認められず、特に安全性上の懸念は認められない。

4 ワクチンの検定結果と品質管理について

国立感染症研究所が実施したワクチンの検定においても、これらのワクチンの死亡報告のあった症例に投与されたロットについての試験結果は、全て変動域内にとどまり、逸脱は認められなかった。宝塚例と西宮例で小児用肺炎球菌ワクチンのロットが同一であったことについては、製造工程等の逸脱

等について確認した結果、問題となる点は認められなかった。

また、ヒブワクチンの異物混入問題については、懸念される安全性の問題は局所刺激程度であり、回収対象ロットが接種された死亡例では異物混入はなかったと報告されており、死亡症例との関連性はないと考えられる。

5 今後の対応について

- (1) これまでに収集した症例に関する情報、国内外の情報を踏まえると、現時点では、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの接種と死亡例との間に、直接的な明確な死亡との因果関係は認められないと考えられる。
- (2) 両ワクチンの同時接種に関する情報等からは、安全性上の懸念はないと考えられる。そのうえで、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの使用に際して、慎重を期して、下記の事項に留意することが適当である。
 - ① 小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンについては、同時接種により、短期間に効率的に予防効果を獲得できるメリットが期待されると同時に、それぞれ単独接種が可能であることを示した上で、同時接種を行う場合には、その必要性を医師が判断し、保護者の同意を得て実施する。
 - ② また、重篤な基礎疾患、例えば重篤な心疾患のある乳幼児については、髄膜炎等の重症感染症予防のためにワクチン接種が望まれるものであり、状態を確認して慎重に接種する。その際、単独接種も考慮しつつ、同時接種が必要な場合には、医師の判断により実施する。
- (3) 小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの接種事業の副反応報告は、報告者からワクチン接種との「関連なし」「評価不能」の場合でも有害事象を報告することを明示しているなど従来の副反応報告制度よりも、ワクチンとの因果関係がない場合でも実質的に広く報告を求めるしくみとなっている。
- (4) したがって、今後もワクチン接種後数日以内の死亡例が報告されることが想定されるが、ワクチン接種後の死亡例が報告された場合には、引き続き可能なかぎり詳細な情報を収集し、ワクチン接種との関連性について専門家による評価を速やかに行っていくことが適当である。
- (5) その場合、諸外国でのワクチン接種後の死亡例の報告状況を勘案し、例えば6カ月の対10万接種あたり死亡報告数が、因果関係の有無に関わ

らず0.5を超えた場合に、専門家による調査会等の評価を行い、対応を速やかに検討することが適当である。

- (6) また、死亡や重篤な有害事象とワクチンの関連性の検証のためには、関係者の協力を得て、今後、積極的疫学調査を行う仕組みを構築すべきである。

症 例 一 覧 表

No	ワクチン① ロット	ワクチン② ロット	ワクチン③ ロット	年齢・性別・基礎疾患（持病）	接種日・経過	調査の結果	報告日 自治体 調査会評価
1 ※	プレベナー (1回目) 10G03A	アクトヒブ (1回目) E1235		2歳代・男	2月28日 接種翌日死亡。うつぶせで 心肺停止状態で発見。	解剖所見から死因は誤嚥による呼吸不全と推定されているが、ワクチン接種と死亡との因果関係は不明。	3月2日 宝塚市 3/8 調査会
2 ※	プレベナー (1回目) 10G03A		DPT（北里） (4回目) AC014D	1歳代・女 基礎疾患なし	3月1日 接種翌日死亡。深夜から高 熱。翌日昼寝中、うつぶせ で呼吸停止状態で発見。	解剖所見からは死因もワクチン接種との因果関係も不明であったが、患者の咽頭ぬぐい液からヒトメタニューモウイルスがPCRにより同定され、急性感染症による死亡の可能性が示唆された。	3月3日 西宮市 3/8 調査会
3	プレベナー (2回目) 10E02A	アクトヒブ (2回目) E1065	DPT（北里） (1回目) AM009B	6ヶ月未満・女 基礎疾患なし	接種3日後死亡。朝、呼吸 停止状態で発見。		3月4日 3/8 調査会
4 ※	プレベナー (2回目) 10H01A	アクトヒブ (2回目) E1234	DPT（北里） (2回目) AM009B	6ヶ月以上1歳未満・女 右胸心、内臓逆位、単心室症、 肺動脈弁狭窄	3月3日 接種翌日死亡。昼、顔色異 常・眼球上転・意識消失。	解剖所見からは死因もワクチン接種との因果関係も不明。	3月4日 京都市 3/8 調査会
5 ※		アクトヒブ (1回目) E0770	BCG(1回目) KH128	6ヶ月未満・男、出生時チアノ ーゼ、心腫瘍(3ヶ月検診にて 異常なし)、右心室肥大等	2月4日 接種2日後死亡。朝、呼吸 停止状態で発見。	解剖は行われておらず、死因もワクチン接種との因果関係も不明。	3月5日 都城市 3/8 調査会
6 ※		アクトヒブ (1回目) E1201	DPT（北里） (2回目) AC014D	6ヶ月以上1歳未満・男 基礎疾患なし	2月15日 接種7日後死亡。朝、うつ ぶせで心肺停止状態で発見。	解剖所見からは死因は乳幼児突然死症候群とされている。搬入時に採取された便から、ノロウイルスがPCRにより同定されているが、ノロウイルス感染症に合致する症状は報告されておらず、関連は不明。ワクチン接種と死亡との因果関係も不明。	3月9日 熊本市

7		アクトヒブ (1回目) E0558	DPT(微研会) 3E12A	6ヶ月未満・女 基礎疾患なし	昨年7月26日 接種3日後死亡。接種2日 後夜より頻呼吸を認め、接 種3日後深夜、呼吸の異常 を認めたのち、自宅にて呼 吸停止。	解剖所見からは死因は急性循環不全とされたが、ワ クチン接種との因果関係は不明。	3月23日
---	--	-------------------------	-------------------	-------------------	---	--	-------

※子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業を実施している自治体における副反応報告。事業を実施している自治体でも、実施前に接種されたものは※をつけていない

<参考(2/28調査会にて公表済)>

No	ワクチン① ロット	ワクチン② ロット	ワクチン③ ロット	年齢・性別・基礎疾患(持病)	接種日・経過	調査の結果	報告日 自治体 調査会評価
		アクトヒブ (2回目) E0770		6ヶ月未満・男 基礎疾患なし	昨年11月25日 接種翌日死亡。朝、呼吸停 止状態で発見。	死因は急性肺水腫の疑い、誤嚥の疑いとされている が、解剖は行われておらず、ワクチン接種との因果 関係は不明。	昨年11月1 日 2/28 調査会