

2

平成21年シーズンの新型インフルエンザ 予防接種後副反応報告のまとめについて

1. はじめに

新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンは、平成21年シーズンの流行に対応し、平成21年10月13日付けで厚生労働省より通知された「受託医療機関における新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種実施要領¹⁾（以下、「実施要領」という。）」に基づき、国による接種事業として、その接種が行われた。

このワクチンの安全性確保については、政府の新型インフルエンザ対策本部「新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種の基本方針」（平成21年10月1日）においても、「今回の新型インフルエンザに対して初めて製造されたものであり、安全性や有効性に関しては十分に検証されていないことから、今後データ収集、分析を行うなど、十分に安全性や有効性の確保に努めるとともに、その安全性や有効性について、医療関係者、国民等に幅広く情報提供する」ものとされ、重点的な安全性情報の収集が行われることとなった。これを受けて、上記実施要領においては「副反応報告基準」に該当する副反応を診断した場合は、因果関係を問わず、厚生労働省に報告することとされ、接種事業を実施する医療機関との契約においても副反応報告を行うことが明記された。

実施要領¹⁾に基づき、報告された副反応は、随時、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）において因果関係評価等の検討を行い、死亡症例、重篤症例等については専門委員の意見を聴取した上で、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会及び新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会（合同開催）（以下、「合同検討会」という。）で調査、審議を行い、安全対策の必要性について検討がなされてきたところである。

今般、平成22年6月30日までの新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンの副反応状況の報告が取りまとめられたので、その概要について紹介する。

また、平成22年3月31日までに集積された季節性インフルエンザワクチンの副反応報告も整理・調査し、今般の新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンについて集積した副反応報告と併せて、添付文書の改訂等、注意喚起の必要性についての検討が行われたので、その安全対策の内容についても紹介する。

2. 受託医療機関等における新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種実施要領に基づく新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンの副反応状況について（平成21年10月19日～平成22年6月30日）

（1）副反応報告数・頻度

医療機関からの新型インフルエンザワクチン（A/H1N1）による副反応報告数及びワクチンの医療機関納入数量から推定される推定接種者数に基づく報告頻度は表1のとおりであった。

表1

	推定接種者数 (回分)	副反応報告数 (報告頻度)	副反応報告数 (報告頻度)	
			うち重篤報告数 (報告頻度)	うち死亡報告数 (報告頻度)
国産ワクチン	22,833,137 (H22.7.5現在)	2,428 (0.01%)	416 (0.002%)	133 (0.0006%)
乳濁A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）	5,000 (H22.7.5現在)	1 (0.02%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）	2,550 (H22.7.5現在)	4 (0.16%)	1 (0.04%)	0 (0.0%)

(単位：例（人）)

（2）性別・年齢階層別・基礎疾患有無別等の副反応報告状況

性別・年齢別の新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンの医療機関からの副反応報告は表2、3のとおりであった。

表2

性別	副反応報告数
男性	769
女性	1,658 (うち妊婦39)
不明	6
合計	2,433

(単位：例（人）)

表3

年齢	副反応報告数	うち重篤報告数	うち死亡報告数（割合）
0～9歳	412	53	3 (2.2%)
10～19歳	96	13	1 (0.8%)
20～29歳	293	25	0 (0.0%)
30～39歳	427	35	3 (2.2%)
40～49歳	332	32	1 (0.8%)
50～59歳	248	29	4 (3.0%)
60～69歳	195	46	17 (12.8%)
70～79歳	243	90	38 (28.6%)
80歳以上	181	94	66 (49.6%)
不明	6	0	0 (0.0%)
合計	2,433	417	133 (100%)

(単位：例（人）)

年齢階層別、基礎疾患の有無別等による推定接種者数、副反応報告数、報告頻度は表4のとおりであった。なお、推定接種者数は、受託医療機関から報告のあった接種者数から推定したものである。

表4

報告期間	平成21年10月19日～平成22年6月30日接種分		全報告* (報告頻度)	うち重篤* (報告頻度)
推定接種者数	単位：万接種			
医療従事者 1歳未満の小児の保護者 優先以外の者等	65歳未満の者	208.1 43.1 169.1	1,128 0.03%	59 0.001%
医療従事者 その他の65歳以上の者等	65歳以上の者	11.2 270.4	181 0.006%	17 0.0006%
基礎疾患を有する者	1歳～小学校3年生	90.1	116 0.01%	28 (うち死亡2) 0.003%
	小学校4年生～6年生	16.4	10 0.01%	2 0.001%
	中学生及び高校生の年齢該当者	12.2	19 0.02%	2 0.002%
	高校卒業以上相当～65歳未満の者	181.1	271 0.01%	84 (うち死亡14) 0.005%
	65歳以上の者	429.6	343 0.008%	193 (うち死亡116) 0.004%
	計	729.4	759 0.01%	309 0.004%
妊婦		45	38 0.0084%	6 0.0013%
1歳～小学校3年生		516.6	308 0.006%	26 (うち死亡1) 0.0005%
小学校4年生～6年生		62.3	13 0.002%	0 0.000%
中学生及び高校生の年齢該当者		74.6	33 0.004%	5 0.0007%
その他		11.4		
合計		2,133.5	2,428 0.01%	416 (うち死亡133) 0.002%

* 国産ワクチンによる副反応報告

(単位：例(人))

(3) 報告された副反応の内容

ギラン・バレー症候群，急性散在性脳脊髄炎の可能性のあるものとして報告された副反応症例（重篤副作用疾患別対応マニュアル（ギラン・バレー症候群）²⁾を参考として，「しびれ，脱力感，神経障害，筋力低下，物が飲み込みにくい」といった副反応名で報告された症例を対象とした）は151例であり，うち，専門家の評価によりギラン・バレー症候群，急性散在性脳脊髄炎が否定できないとされた報告数は，それぞれ10例，5例であった。

また、アナフィラキシーの可能性のあるものとして報告された副反応症例（副反応名に、「アナフィラキシー、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応」として報告された症例）は121例であり、うち、ブライトン分類評価³⁾がレベル3以上の報告数は55例（うち重篤30例）であった（アナフィラキシーの報告頻度は、0.2/10万接種）。

更に、間質性肺炎の増悪の可能性があると報告された副反応症例（予診表での留意点、症例経過、副反応名中に間質性肺炎の記載があった症例）は19例であり、うち、専門家の評価により間質性肺炎（の増悪）が否定できないとされた報告数は、7例であった。

なお、季節性インフルエンザワクチンと新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンの副反応報告の器官別大分類に基づく比較は表5のとおりであり、両者の副反応が類似したものであることが示されている。

表5

副反応の器官別大分類*	副反応件数	
	季節性インフルエンザ ワクチン (平成18～20年度)	新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン
血液およびリンパ系障害	15	4
心臓障害	5	40
耳および迷路障害	3	6
眼障害	6	6
胃腸障害	14	32
全身障害および投与局所様態	87	132
肝胆道系障害	23	17
免疫系障害	32	58
感染症および寄生虫症	27	21
傷害、中毒および処置合併症	1	0
臨床検査	15	12
代謝および栄養障害	2	4
筋骨格系および結合組織障害	16	14
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	0
神経系障害	153	120
精神障害	4	2
腎および尿路障害	6	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33	68
皮膚および皮下組織障害	36	31
内分泌障害	0	1
妊娠、産褥および周産期の状態	0	2
血管障害	24	12
総計	503	586

* MedDRA/J Ver. 12.1で副反応名をコード化したもの

また、接種後の死亡報告は133例であるが、死亡例のほとんどが重い持病のある高齢者で11月～12月接種者であった（表3）。

個々の死亡例についても、限られた情報の中で因果関係は評価できないものもあるが、専門家の評価によれば、大部分は、基礎疾患の悪化や再発による死亡の可能性が高いと考えられ、死亡とワクチン接種との直接の明確な関連が認められた症例はないとの評価であった。人口動態統計から見ても、基礎疾患を有する高齢者の死亡は高い頻度で見られるものであり、今回報告された事例はいずれも重度の基礎疾患を有する者であり、ワクチン接種と死亡が偶発的に重なった可能性は否定できない。しかしながら、重度の基礎疾患を有する患者においては、ワクチンの副反応が重篤な転帰につながる可能性も完全には否定できないことから、接種時及び接種後の処置等において留意する必要があるとされた。

3. 安全対策に関する検討結果について

平成21年10月19日の接種開始以降、平成22年3月31日までに厚生労働省に報告された国産新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンの副反応、及び平成19年4月1日以降平成22年3月31日までに機構に報告された季節性インフルエンザワクチンの副反応の報告状況について整理・調査を行い、使用上の注意の改訂の必要性について検討を行った。

副反応報告集積状況及び因果関係評価の結果より、間質性肺炎、血小板減少性紫斑病・血小板減少、アレルギー性紫斑病については、以下の理由等から、添付文書を改訂し注意を喚起する必要があると考えられた。

間質性肺炎に関する副反応報告については、投与前後の画像所見の収集等評価を行う上で十分な情報が得られない症例、ワクチン接種に伴う発熱や偶発的な感染等が間質性肺炎増悪の契機となった可能性を否定できない症例など、インフルエンザワクチン接種と間質性肺炎（増悪を含む）の関係が明確とは言えないものが多かったが、ワクチン接種と副反応の発現との時間的關係から因果関係が否定できない症例が集積しており、また増悪例も複数例認められている。したがって、ワクチン接種後に間質性肺炎の発症や増悪が起こる可能性を視野に入れた経過観察を行い、早期発見に努めることが重要であるため、使用上の注意を改訂し、間質性肺炎（増悪を含む）についての情報提供を行うこととした。

血小板減少性紫斑病・血小板減少、アレルギー性紫斑病については、因果関係の否定できない症例の集積があることから、使用上の注意を改訂することが適切であると考えられた。

なお、これらの事象について、直近3年間に因果関係が否定できないと評価された副反応の報告例数は、表6のとおりであった。

表6

	新型インフルエンザ（A/H1N1） ワクチン （平成21年10月19日 ～平成22年3月31日）	季節性インフルエンザワクチン （平成19年4月1日 ～平成22年3月31日）
間質性肺炎	5例（増悪例4例を含む）	2例（増悪例1例を含む）
血小板減少性紫斑病 血小板減少	0例	9例
アレルギー性紫斑病	1例	5例

また、これら以外の国内での集積症例数の少ない副作用のうち、海外の不活化インフルエンザワクチンにおいて注意喚起されているものについては、海外の不活化ワクチンは国産ワクチンや輸入ワクチンとは製法・成分の異なるものがあるが、国内においても注意喚起の必要性を検討すべきと考え、米国で販売されている主な不活化インフルエンザワクチンの添付文書の記載状況について調査を行った。

その結果、脳炎・脳症、脊髄炎については、直近3年間に因果関係が否定できないと評価された報告が、新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンで2例、季節性インフルエンザワクチンで6例あり、海外添付文書においても注意喚起がなされている状況であることも踏まえ、国内添付文書においても同様に注意を喚起することが適切と考えられた。

なお、輸入ワクチンに関する改訂については、2製品とも平成22年1月に承認されてから、現在まで、国産ワクチンと比較して接種者数が極めて少なく、重篤な副反応の報告も1例のみであり、また、製法や添加物も国産ワクチンと異なっているため、副反応発生傾向が同等であるかどうか等は現時点では明らかではない。しかしながら、インフルエンザウイルス由来の抗原を用いた不活化ワクチンであることは共通しており、国産ワクチンで見られた今回追記に係る副反応は、輸入ワクチンでは発生の危険性がないと考えるよりは、今後接種者数が増加すれば同様に生じ得るものとして、今回、併せて注意喚起を行うことが適切であると考えられた。

これらを踏まえ、新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン及び季節性インフルエンザワクチンの添付文書に間質性肺炎、血小板減少性紫斑病・血小板減少、アレルギー性紫斑病、脳炎・脳症、脊髄炎を追記し、注意喚起を行うこととし、平成22年8月25日に合同検討会での評価検討を経て、関係企業に対し、平成22年8月26日に使用上の注意の改訂指示を行った⁴⁾。

4. 今後の安全対策について

平成22年10月より、22年シーズンの新型インフルエンザワクチン接種事業が実施要領¹⁾に基づき開始されたところであり、接種実施医療機関においては、新型インフルエンザワクチンによる副反応の発生に引き続き注視いただくとともに、「副反応報告基準」に該当する副反応を診断した場合は、速やかな報告をお願いします。

今後とも、これらの副反応報告等の安全性に関する情報を収集し、引き続き安全対策の必要性を検討する必要があると考えられる。

〈参考文献〉

- 1) 厚生労働省：受託医療機関における新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種実施要領（平成22年10月1日改正）
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou04/pdf/youryou.pdf>
- 2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル（ギラン・バレー症候群）
- 3) 厚生労働省：平成22年度薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第4回）及び新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会（第1回）（第1回合同開催）配布資料（参考資料1-6 アナフィラキシーの分類評価）
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000n6tv-att/2r9852000000n7l3.pdf>
- 4) 使用上の注意改訂情報（平成22年8月26日指示分）
<http://202.248.180.17/kaitei/kaitei20100826.html>