

1

小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全対策について

1. はじめに

小児用肺炎球菌ワクチン、ヘモフィルスインフルエンザ菌b型ワクチン（以下「ヒブワクチン」という。）及び子宮頸がん予防のヒトパピローマウイルスワクチンの3ワクチンについては、平成22年11月から、ワクチン接種緊急促進事業が開始されており、本事業でのワクチン接種後の副反応については、「ワクチン接種緊急促進事業実施要領」¹⁾に基づき、因果関係を問わず厚生労働省に報告することとされている。

平成23年3月2日から3月4日までの間に、本事業の対象とされる小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンを含む複数のワクチン同時接種後の乳幼児の死亡例が4例報告されたことから、3月4日、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの接種を一時的に見合わせた²⁾。

3月4日以降に報告された死亡例も含め、3月8日及び24日に、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子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会を合同で開催し（以下「合同会議」という。）、ワクチン接種と死亡との因果関係評価、同時接種時の安全性等について検討を行い、3月24日に評価結果をとりまとめ³⁾、4月1日より接種を再開した。本稿では、接種再開に至る検討状況、安全対策の内容について紹介する。

2. 死亡症例の評価について

平成23年3月2日から3月24日までに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た。死亡とワクチン接種との因果関係を評価するため、解剖所見、カルテ等から疾病の経過や基礎疾患の重篤度等について可能な限り詳細な情報を入手し、3月8日及び24日に開催した合同会議でこれらについて評価を行った結果は以下のとおりであった（表1）。

- (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日後死亡が1例であった。
- (3) 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

考えられる。なお、死亡例には基礎疾患として心疾患を有する症例も報告されており、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。

表1 死亡症例の概要

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
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。
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	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。	
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。
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。

6	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。
7	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. 諸外国の状況と国内状況の比較について

(1) 米国における使用成績に関する論文⁴⁾

米国では、小児用肺炎球菌ワクチンの販売後2年間で3150万回分の接種が行われ、4154例の有害事象が報告された。うち、117例が死亡例であり、死亡報告の頻度は10万接種あたり0.37であった。117例の死亡例のうち、73例（62.4%）で死因は不明とされており、うち59例が乳幼児突然死症候群（SIDS）又はその疑いと診断された。死因の特定された44例のうち22例は感染症、13例が先天異常等の出生時状態によるもの、8例が痙攣等とされている。

(2) 海外における死亡報告の状況

1) 小児用肺炎球菌ワクチン

平成17年8月～平成22年5月までに製造販売業者が収集したデータによれば、海外における小児用肺炎球菌ワクチン接種後の死亡報告は166例であった（表2）。同期間の出荷数量は1億5852万接種分であり、死亡報告の頻度は10万接種あたり0.1であった。国別での10万接種あたりの死亡頻度をみると、死亡頻度の高い順に、オランダ（0.6）、ドイツ（0.5）、スイス（0.4）であった。

表2 平成17年8月～平成22年5月までの小児用肺炎球菌ワクチン接種後の死亡報告状況

内訳（死因）	例数
肺炎球菌性疾患	58
乳幼児突然死症候群	53
その他	25
分類できないもの/不明	30
合計（総接種数 1.58億回）	166（対10万接種あたり0.1）

2) ヒブワクチン

平成18年1月～平成23年3月までに製造販売業者が収集したデータによれば、海外におけるヒブワクチン接種後の死亡報告は21例であった（表3）。同期間の出荷数量は5304万接種分であり、10万接種あたり0.04であった。国別での10万接種あたりの死亡頻度をみると、死亡頻度の高い順に、カナダ（1.0）、スウェーデン（0.3）、ベルギー（0.1）であった。

表3 平成18年1月～平成23年3月9日までのヒブワクチン接種後の死亡報告状況

内訳（死因）	例数
乳幼児突然死症候群	4
その他	11
不明	6
合計（総接種数 5300万回）	21（対10万接種あたり0.04）

以上より、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチン接種後には一定頻度の死亡例が報告されており、死亡例の報告頻度は、小児用肺炎球菌ワクチンでは対10万接種で0.1～1程度、ヒブワクチンでは対10万接種で0.02～1程度であった。また、海外での死亡例の死因は、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。

（3）国内における死亡報告の状況

国内における平成23年3月までの死亡報告の状況については、小児用肺炎球菌ワクチンの場合、267万接種のうち、死亡例は4例であり、対10万接種あたりの死亡頻度は0.2であった。また、ヒブワクチンについては、451万接種のうち、死亡例は7例であり、対10万接種あたり0.2であった。

合同会議においては、これらの国内における死亡報告の頻度及びその内容は、諸外国で報告されている死亡報告の状況と大きな違いはみられず、国内でも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と評価された。

4. ワクチンの同時接種について

(1) 同時接種の実施状況

1) 厚生労働省による同時接種の実施状況調査について

日本医師会及び日本小児科学会の協力の下、予防接種を積極的に実施している医療機関に対し平成23年3月10日～12日に電子メールにより調査を行った。

メールでの調査に回答のあった866医療機関において、平成23年2月の1ヶ月間で、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの総接種回数のうち、他のワクチンとの同時接種が行われた割合は、それぞれ75.4%, 88.0%であり(表4)、両ワクチンが同時接種された割合は、全体の75%以上を占めていた。

表4 ワクチン毎の同時接種回数

	総接種回数(割合)	同時接種回数(割合)
小児用肺炎球菌ワクチン	46,594回(100%)	35,139回(75.4%)
ヒブワクチン	40,861回(100%)	35,970回(88.0%)

2) 製造販売業者の実施した国内市販後の使用成績調査／臨床試験について

①それぞれのワクチンの製造販売業者が実施した市販後の使用成績調査における同時接種の割合及び副反応発現頻度は表5のとおりであった。

表5 市販後の使用成績調査における同時接種の割合及び副反応発現頻度

	Hib + DPT	PCV7 + DPT ^{*3}	Hib + PCV7	Hib + PCV7 + DPT	単独接種	
					Hib	PCV7
小児用肺炎球菌ワクチン (PCV7) (1,099回接種) ^{*1}	—	210回	230回	523回	—	118回
	同時接種の割合	—	19.1%	20.9%	47.6%	— 10.7%
	副反応発現頻度	—	11.0% (23件)	6.5% (15件)	9.8% (51件)	— (6件)
ヒブワクチン (Hib) (1,723回接種) ^{*2}	772回	—	88回	50回	764回	—
	同時接種の割合	44.8%	—	5.1%	2.9%	44.3% —
	副反応発現頻度	27.6% (213例)	—	39.8% (35例)	42.0% (21例)	32.3% (247例)

*1 平成22年9月1日～平成23年2月28日までの接種回数

*2 平成21年8月1日～平成23年2月5日までの接種回数

*3 DPT：百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

②それぞれのワクチンの製造販売業者が実施した製造販売後の臨床試験による副反応発現頻度は表6, 7のとおりであった。

表6 小児用肺炎球菌ワクチンの製造販売後臨床試験における副反応発現頻度
(平成23年3月10日までの途中結果)

	DPT単独接種		PCV7+DPT	
	被験者数	接種回数	被験者数	接種回数
被験者数/接種回数	158例	408回	159例	394回
局所反応 (例数/解析対象数)	78例/158回 (49.4%)	121例/384回 (31.5%)	126例/159回 (79.2%)	251例/377回 (66.6%)
全身性反応 (例数/解析対象数)	98例/158回 (62.0%)	163例/384回 (42.4%)	117例/159回 (73.6%)	195例/374回 (52.1%)

表7 ヒブワクチンの製造販売後臨床試験における副反応発現頻度

	DPT単独接種		Hib + DPT	
	被験者数	接種回数 (4回合計)	被験者数	接種回数 (4回合計)
被験者数/接種回数	173例	673回	191例	746回
局所反応	143回 (82.7%)	348回 (51.7%)	165回 (86.4%)	473回 (62.6%)
全身性反応	100回 (57.8%)	168回 (25.0%)	134回 (70.2%)	260回 (34.4%)
局所+全身性	159回 (91.9%)	418回 (62.1%)	179回 (93.7%)	567回 (75.0%)

3) 鹿児島県におけるヒブ・肺炎球菌ワクチン安全性調査

鹿児島大学の西ら⁵⁾は、鹿児島県内の29医療機関 1万1165例を対象としたヒブワクチン・肺炎球菌ワクチンの安全性調査を実施し、その結果について公表している。

調査対象とした有害事象は、アナフィラキシー、脳炎・脳症、痙攣などの神経症状、前記症状に伴う後遺症、肘を越える局所の異常腫脹、全身の発疹やじんましん、39度以上の発熱（接種2日以内）、その他入院を必要とする疾患であり、観察期間は2週間とされている。

平成23年1月31日時点の結果の概要は下記のとおりである。

小児用肺炎球菌ワクチンの有害事象は、単独接種群1244例中11例（0.88%）、同時接種群（ヒブワクチン44%、DPT30%、インフルエンザ11%、MRワクチン6.4%、日本脳炎3.5%、ムンプス2.3%、BCG1.7%、水痘1.3%）1802例中17例（0.94%）であり、有害事象の発現率はほぼ同程度で、有害事象と同時接種には統計学的に有意な関連は認められなかった（p=0.98）。

ヒブワクチンの有害事象は、単独接種群5656例中31例（0.55%）、同時接種群（DPT77%、小児用肺

炎球菌ワクチン13%, MRワクチン5%, インフルエンザ3%, 水痘0.9%, ムンプス0.7%, 日本脳炎0.5%, BCG0.5%) 5509例中45例 (0.82%) であり、同時接種群での有害事象発現率がやや高かったものの、有害事象と同時接種には統計学的に有意な関連は認められなかった ($p=0.11$)。

以上のとおり、厚生労働省が実施した同時接種の実施状況調査では、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75%以上を占めており、製造販売業者の調査でも、同様の傾向がみられている。

製造販売業者による製造販売後調査／臨床試験では、同時接種において副反応発現頻度は単独接種に比べ高い傾向がある。一方で、鹿児島大学の調査では、同時接種と単独接種の副反応発現頻度に有意差は認められなかった。いずれの調査でも、同時接種によって重篤な副反応が増加する傾向はみられなかった。

3月24日の合同会議では上記の他、国内での基礎疾患有する患者に対する接種実績や欧米の状況等も評価した上で、同時接種における副反応発現頻度は、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ておらず、特に安全性上の懸念は認められないと評価された。

5. 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、これらのワクチンの死亡報告のあった症例に接種されたロットについての検定結果は、全て変動域内にとどまり、逸脱は認められなかった。

また、ヒブワクチンについては、一部の製品に異物混入が発見されたとして、平成23年3月11日より対象ロットの回収が行われた。混入した異物については、ナイロンに類似の化学物質（ポリアリルアミド）とガラス纖維の混合物と特定されている。注射筒と針を接合する工程において、注射筒を支える器具が熱で溶け、注射筒内に付着（混入）したものとされている⁶⁾。この異物により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いることからも、死亡症例との関連性はないと考えられた。

6. 安全対策について

これらの合同会議における評価の結果、両ワクチンの接種と死亡との間に、直接的な明確な因果関係は認められないと考えられるとされ、また、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とされた。その上で、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、慎重を期して下記の事項に留意することが適当であるとされた。

- (1) 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こと。
- (2) 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こと。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こと。

これら2点を医療機関に周知するため、平成23年3月29日にQ&A⁷⁾を発出するとともに、使用上の注意の改訂⁸⁾を指示し、3月31日の合同会議を経て、同日、「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業

の実施について」の一部改正¹⁾を実施し、4月1日より小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの接種を再開した。

なお、今後もワクチン接種数日以内の死亡例が報告されることが想定されることから、合同会議においては、このような場合には、引き続き可能な限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うこと、また、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、6ヶ月の対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とされた。

〈参考文献〉

- 1) ワクチン接種緊急促進事業実施要領（平成23年3月31日一部改正）（厚生労働省）
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakku-kansenshou28/pdf/110331-1.pdf>
- 2) 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンを含む同時接種後の死亡報告と接種の一時的見合わせについて（厚生労働省）
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000013zvg.html>
- 3) 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）
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r985200000167mx.html>
- 4) Wise RP, Iskander J, Pratt RD, et al. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004; 292: 1702-10
- 5) 合同検討会資料「鹿児島県におけるヒブ・肺炎球菌ワクチン安全性調査」（平成23年3月24日）
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001dn2t-att/2r9852000001dn97.pdf>
- 6) ヒブワクチン（商品名「アクトヒブ」）自主回収に関するQ&A（厚生労働省）
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakku-kansenshou28/pdf/110404.pdf>
- 7) 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についてのQ&A（厚生労働省）
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakku-kansenshou28/pdf/110329-1.pdf>
- 8) 使用上の注意改訂情報（平成23年3月29日指示分）
<http://202.248.180.17/kaitei/kaitei20110329.html#1>