

1

平成24年シーズンのインフルエンザワクチン接種後の副反応報告について

1. はじめに

本稿では平成24年10月から平成25年3月末まで（以下「平成24年シーズン」という。）に報告されたインフルエンザワクチン接種後の副反応報告の状況について紹介します。

平成24年シーズンは、インフルエンザ（H1N1）2009とインフルエンザ（A/H3N2とB型）を含む3価のインフルエンザワクチンにより、平成24年10月から接種が開始され、医療機関において副反応報告基準に該当する副反応を診断した場合は、因果関係の有無に関わらず、「インフルエンザ予防接種実施要領」（平成23年9月29日一部改正）及び「インフルエンザ予防接種における副反応報告の取扱いについて」（平成23年9月29日付け健発0929第3号、薬食発0929第8号、厚生労働省健康局長・医薬食品局長通知、平成25年3月31日付けをもって廃止）により、医療機関から厚生労働省に報告することとされていました。

医療機関から報告された副反応については、製造販売業者からの報告と合わせて、隨時、医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）において集計・評価し、死亡症例、重篤症例等については専門家の意見も聴取して因果関係評価、安全対策の必要性についての検討等を行いました。

これらの副反応報告については、定期的に厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会及び薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「合同検討会」という。）で調査、審議が行われ、安全対策の必要性について検討されています¹⁾。

2. インフルエンザワクチンの副反応報告状況について（平成24年シーズン）

平成24年シーズンのインフルエンザワクチンの副反応報告状況は以下のとおりです。平成25年6月に開催された合同検討会において、ワクチンの安全性において重大な懸念は認められないと評価されました。

（1）副反応報告数・頻度

インフルエンザワクチン接種後の副反応報告数及び同ワクチンの医療機関納入数量から算出した推定接種者数に基づく報告頻度は表1のとおりでした。

表1 副反応報告数及び推定接種者数

医療機関からの副反応報告		製造販売業者からの副反応報告 (重篤報告)*	
推定接種者数 (回分)	副反応報告数 (報告頻度)	うち重篤報告数 (報告頻度)	重篤度報告数 (報告頻度)
		うち死亡報告数	うち死亡報告数
50,240,735 (H25.3.31 現在)	301 (0.0006%)	53 (0.0001%)	4 (0.000008%)
			86 (0.00017%)
			5 (0.000012%)

* 製造販売業者からの副反応報告は、薬事法第77条の4の2に基づき「重篤」と判断された症例について報告されたものであり、医療機関から報告された症例と重複している症例が含まれている可能性がある。

(2) 性別・年齢階層別の副反応報告状況

性別・年齢別のインフルエンザワクチンの副反応報告は表2及び表3のとおりでした。

表2 性別報告数

性別	医療機関からの副反応報告数	製造販売業者からの副反応報告数
男性	133	39
女性	167 (うち妊婦0)	44 (うち妊婦0)
不明	1	3
合計	301	86

表3 年齢別報告数

年齢	副反応報告数	医療機関からの副反応報告数		製造販売業者からの副反応報告数	
		うち重篤報告数		重篤報告数	うち死亡報告数
		うち死亡報告数			
0歳	3	0	0	0	0
1～9歳	122	13	1	31	2
10～19歳	26	6	0	7	0
20～29歳	19	4	0	7	0
30～39歳	20	1	0	4	0
40～49歳	19	4	0	6	2
50～59歳	21	3	1	3	0
60～69歳	20	5	0	9	0
70～79歳	26	6	0	8	1
80歳以上	25	11	2	10	0
不明	0	0	0	1	0
合計	301	53	4	86	5

(3) 報告された副反応の内容

① 器官別大分類別副反応

平成24年シーズンのインフルエンザワクチンの器官別大分類別副反応報告の内容は表4の右欄のとおりです。平成23年シーズンの報告内容と比較して大きな変化はありませんでした。

表4 平成24年シーズン及び平成23年シーズンのインフルエンザワクチンの副反応報告状況の比較

副反応の器官別大分類*	平成23年シーズン		平成24年シーズン	
	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告
血液およびリンパ系障害	5	3	4	4
心臓障害	1	1	1	3
耳および迷路障害	0	1	0	0
眼障害	1	2	1	0
胃腸障害	5	2	2	5
一般・全身障害および投与部位の状態	32	28	19	35
肝胆道系障害	2	3	2	3
免疫系障害	17	13	10	11
感染症および寄生虫症	7	5	1	8
臨床検査	2	6	1	4
代謝および栄養障害	2	1	0	2
筋骨格系および結合組織障害	2	11	1	6
神経系障害	31	32	27	32
腎および尿路障害	0	2	3	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	11	1	4
皮膚および皮下組織障害	21	15	7	11
内分泌障害	1	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1	0	0
血管障害	1	1	1	3
傷害、中毒および処置合併症	1	0	1	0
生殖系および乳房障害	0	0	1	0
総計	146	138	83	135

* MedDRA/J Ver. 16.0 で副反応名をコード化したもの

* 医療機関からの報告については、報告医が「重篤」とした症例を集計している

② 死亡報告

接種後の死亡報告は平成25年5月14日までに9例報告されました。専門家の評価によると、うち8症例は、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、ワクチン接種と死亡との直接的な明確な因果関係が認められないとされました。特発性血小板減少性紫斑病と診断された1例については専門家より、ワクチン接種との関連があるという意見、持病で投薬中の薬剤の副作用が最も考えられるとの意見が出されました。なお、血小板減少性紫斑病は、インフルエンザワクチンの添付

文書に記載されている副反応で、副反応報告基準^{注1)}により28日以内の発生について報告することとなっています。

③ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎

ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の可能性があるものとして報告された副反応症例は36例ありましたが、このうち、専門家の評価も踏まえギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎である可能性が否定できないとされた症例は、表5のとおり、各々5例、6例でした。

表5 専門家の評価によりギラン・バレー症候群（GBS）、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）として否定できないとされた症例報告

専門家の評価	報告元	年齢	性別	基礎疾患	ワクチン接種からの日数
GBSとして否定できないとされた症例	医療機関	40代	男	ネフローゼ症候群、高脂血症、高尿酸血症、骨壊死	10日後
	製造販売業者	60代	女	高血圧、脂質異常症、耐糖脳障害	4日後
		50代	男	高血圧、糖尿病	21日後
		20代	女	甲状腺新生物	1日後
		60代	女	乳癌	13日後
ADEMとして否定できないとされた症例	医療機関	10歳未満	男	なし	17日後
		10代	男	再生不良性貧血、心筋炎	12日後
		50代	女	なし	19日後
		60代	男	なし	18日後
	製造販売業者	10歳未満	男	四肢損傷、肺炎	28日後
		60代	女	なし	26日後

ギラン・バレー症候群の初期症状は、両足の筋力低下や歩行障害、両手・腕の筋力低下、両側の顔面筋の筋力低下、物が二重に見える、食べ物が飲み込みにくいなどです。経過は、どの部位ではじまつても、発症1日～2週で急速に筋力低下が進行して全身に及びます。医薬品が原因の場合は、投与後2週以内の発症が多くみられますが、時には数ヶ月以上経てから発症することもあります。インフルエンザワクチンでは、ワクチン接種後2週目がピークで、6週間以内の発症がほとんどです³⁾。

急性散在性脳脊髄炎は、ワクチン接種後1～4週間以内の発生が多くみられます。発症は急性であり、頭痛・発熱・嘔吐からはじまり、意識障害を伴うことが多く、意識障害の重症度はさまざま、軽度の傾眠傾向から深い昏睡まで認められます。また、痙攣の合併も多く、項部硬直などの髄膜刺激症状も認められます。発症までの期間は多くの場合1ヶ月内です。発生頻度は、1000万回のワクチン接種に対して1～3.5人であり、この頻度で中枢神経系あるいは視神経炎の合併症が生じるといわれています。後遺症状を残さない軽症例も含めると頻度は多くなる可能性があり、一過性の急性脱髓病変は10万回の接種で1回以下の発症であるという推計もあります⁴⁾。

ギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎の副反応は、インフルエンザワクチンの添付文書に記載されている副反応であり、副反応報告基準により28日以内の発生について報告することとなっています。

④アナフィラキシー

アナフィラキシーの可能性があるものとして報告された副反応症例^{注2)}は25例でしたが、このうち、ブライトン分類評価がレベル3以上でアナフィラキシーと評価された報告数は7例（うち重篤7例）でした。ブライトン分類レベル3以上の報告頻度は100万接種当たり1例でした。

なお、各社のロットごとの報告数については、アナフィラキシーが特定のロットに集中しているということはありませんでした。

注1) 「定期の予防接種による副反応報告の取扱いについて」平成25年3月30日付け健発0330第3号・薬食発0330第1号、厚生労働省健康局長・医薬食品局長通知

注2) 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も含む。

3. 今後の安全対策について

医療機関においては、副反応報告基準に該当する副反応を診断した場合は、「定期の予防接種等による副反応の報告等の取扱いについて」(平成25年3月30日付け健発0330 第3号・薬食発0330 第1号厚生労働省健康局長・医薬食品局長通知)²⁾のとおり、因果関係が必ずしも明確でない場合であっても速やかな報告をお願いします。

また、平成25年シーズンも引き続きアナフィラキシーの発生に関しては以下の点にご留意ください。

- ①接種後30分程度は、被接種者の状態を十分に観察すること
- ②アナフィラキシーと思われる症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと
- ③接種後に異常が認められた場合には、速やかに医師に連絡し、診察を受けるよう被接種者・保護者の方に伝えること

今後とも、インフルエンザワクチンの副反応報告等の安全性に関する情報を収集し、安全対策を行っていきます。

〈参考文献〉

- 1) 厚生労働省：平成25年度第2回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成25年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）配付資料 1-3「インフルエンザワクチンの副反応報告等の状況について」
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034lcq-att/2r98520000034lsl.pdf>
- 2) 「定期の予防接種等による副反応の報告等の取扱いについて」平成25年3月30日付け健発0330第3号・薬食発0330第1号、厚生労働省健康局長・医薬食品局長通知
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp250330-1.html>
- 3) 重篤副作用疾患別対応マニュアル「ギラン・バレー症候群」
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0905002.pdf>
- 4) 重篤副作用疾患別対応マニュアル「急性散在性脳脊髄炎」
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm1104009.pdf>

参考 副反応報告基準

<定期接種>

アナフィラキシー	4 時間
肝機能障害	28 日
間質性肺炎	28 日
急性散在性脳脊髄炎	28 日
ギラン・バレー症候群	28 日
けいれん	7 日
血管炎	28 日
血小板減少性紫斑病	28 日
喘息発作	24 時間
ネフローゼ症候群	28 日
脳炎又は脳症	28 日
皮膚粘膜眼症候群	28 日
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予防接種との関連性が高いと医師が認める期間	予防接種との関連性が高いと医師が認める期間

「その他の反応」を除き、それぞれ定められている時間までに発症した場合は、因果関係の有無に問わず、国に報告することが予防接種法等で義務付けられています。

<任意接種>

任意接種における報告対象となる情報は、予防接種ワクチンの使用による副作用、感染症の発生について、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止する観点から報告の必要があると判断した情報（症例）であり、具体的には以下の事項（症例）を参考とすること。なお、ワクチンとの因果関係が必ずしも明確でない場合であっても報告の対象となり得ること。

- (1) 死亡
- (2) 障害
- (3) 死亡につながるおそれのある症例
- (4) 障害につながるおそれのある症例
- (5) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症状 ((3) 及び (4) に掲げる症例を除く。)
- (6) (1) から (5) までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- (7) 後世代における先天性の疾病又は異常
- (8) 当該医薬品の使用によるものと疑われる感染症による症例等の発生
- (9) (1) から (8) までに示す症例以外で、軽微ではなく、かつ、添付文書等から予測できない未知の症例等の発生