

2

平成23年シーズンのインフルエンザ 予防接種後副反応報告のまとめについて

1. はじめに

平成23年10月から平成24年3月末までに報告されたインフルエンザ予防接種後副反応の報告状況について紹介します。

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の接種が平成23年10月から開始され、「副反応報告基準」¹⁾に該当する副反応であると診断した場合は、因果関係の有無に関わらず、厚生労働省に報告することとされました。報告された副反応については、随時、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インフルエンザ予防接種後副反応検討会の合同開催の会議で調査、審議が行われ、安全対策の必要性について検討されており、本稿ではその結果を報告します。

また、平成21年4月1日以降平成24年3月31日までに集積されたインフルエンザワクチンの副反応報告についてPMDAにおいて整理、調査し、添付文書の改訂等の注意喚起の必要性についての検討を実施したので、その安全対策の内容についても紹介します。

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23年10月1日～平成24年3月31日)

(1) 副反応報告数・頻度

インフルエンザワクチンによる副反応報告数及び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（単位：例）

推定接種者数 （回分）	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）*	
	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	うち死亡報告数	うち死亡報告数
50,325,537 (H24. 3.31 現在)	554 (0.0011%)	96 (0.00019%)	7 (0.000014%)	83 (0.00016%)	1 (0.000002%)

* 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・基礎疾患有無別等の副反応報告状況

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（単位：例）

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	291	41
女性	261（うち妊婦0）	39（うち妊婦1）
不明	2	3
合計	554	83

表3 年齢別報告数（単位：例）

年齢	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	
	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	うち死亡報告数	うち死亡報告数
0～9歳	263	37	0	28	0
10～19歳	33	4	0	11	0
20～29歳	39	6	0	5	0
30～39歳	38	4	0	10	0
40～49歳	42	5	0	6	0
50～59歳	20	3	0	2	0
60～69歳	35	10	1	3	0
70～79歳	46	11	1	6	1
80歳以上	35	15	5	8	0
不明	3	1	0	4	0
合計	554	96	7	83	1

(3) 報告された副反応の内容

平成23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の最右欄のとおりです。平成22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。

また、接種後の死亡報告は平成24年5月21日までに9例報告されましたが、専門家の評価によると、いずれの症例も、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た症例はないとされました。

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^{注1)}は60例ありましたが、このうち、専門家の評価もふまえギラン・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、各々1例、8例でした。

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^{注2)}は51例ありましたが、このうち、ブライトン分類評価²⁾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35例（うち重篤23例）でした。ブライトン分類レベル3以上の報告頻度は10万接種当たり0.3でした。

なお、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51例のうち43例は、一般財団法人化学及血清療法研究所（以下、「化血研」という。）が製造したワクチンを接種した症例であり、ブライトン分類レベル3以上の症例のロット毎の報告頻度は最高10万接種当たり1.4と他社の報告頻度（最高10万接種当たり0.4）と比べて高かったことから、その原因について調査を行いました。その結果、化血研の製品において国家検定並びに製造販売業者が行う自家試験成績において問題は確認されず、製造工場での製造管理・品質管理についても特段の問題は確認されませんでした。一方で、化血研のインフルエンザワクチンにのみ保存剤としてフェノキシエタノール（以下、「PE」という。）が含有されていることから、PEがアナフィラキシー発生に及ぼす影響について調査を行った結果、特にアナフィラキシーを起こした患者の血液を用いた好塩基球活性化試験において、PE単独刺激によるCD203cの発現量の増加はなかったものの、PE入りインフルエンザワクチンで刺激するとCD203cの発現量が増加する症例が認められました。一方PEを含まない化血研のインフルエンザワクチンとチメロサルを含む他社のインフルエンザワクチンで刺激したところCD203cの発現に差は認められませんでした。以上のことから、念のための対応として平成24年シーズンについては化血研のインフルエンザワクチンは保存剤をPEからチメロサルに変更することになりました。

また、インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーの発現については、すべての製剤について平成24年シーズンも引き続き、以下の点に留意が必要とされました。

- 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

注1) 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も含む。

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。

表4 平成22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(単位:例)

	平成22年シーズン		平成23年シーズン	
	3価インフルエンザワクチン (季節性2価及びH1N1)		3価インフルエンザワクチン (季節性2価及びH1N1)	
副反応の器官別大分類*	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	2	8	5	3
心臓障害	3	3	1	1
耳および迷路障害	0	0	0	1
眼障害	1	3	1	2
胃腸障害	5	2	5	2
一般・全身障害および投与部位の状態	48	31	32	28
肝胆道系障害	5	6	2	3
免疫系障害	21	5	17	13
感染症および寄生虫症	11	6	7	5
臨床検査	4	2	2	6
代謝および栄養障害	1	4	2	1
筋骨格系および結合組織障害	6	5	2	11
神経系障害	51	35	31	32
精神障害	1	1	0	0
腎および尿路障害	2	5	0	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	13	15	11
皮膚および皮下組織障害	16	23	21	15
内分泌障害	0	0	1	0
妊娠、産褥および周産期の状態	2	0	0	1
血管障害	3	6	1	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1	0
総計	193	158	146	138

* MedDRA / J Ver. 15.0 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

3. 安全対策に関する検討結果について

平成21年4月1日以降平成24年3月31日までにPMDAに報告されたインフルエンザHAワクチンの副反応の報告状況についてPMDAにおいて、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いました。

副反応報告集積状況及び因果関係評価の結果より、注意喚起の検討が必要と考えられた事象は、ネフローゼ症候群及び間質性腎炎でした。

ネフローゼ症候群については、因果関係が否定できない国内症例（直近3年度）が3例集積していることから、専門家の意見もふまえ使用上の注意に記載することが適切であると判断され、平成24年7月10日に使用上の注意の改訂を指示しました。間質性腎炎については、根拠となる症例が少なく、因果関係が明確に判断できないことから、現時点では改訂しないと判断され³⁾、今後の集積状況等に引き続き注視することとしました。

4. 今後の安全対策について

医療機関においては、平成24年シーズンも引き続きアナフィラキシーの発生に際しては以下の点をご留意ください。

- 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

また、アナフィラキシー以外でも「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していきますので、副反応報告をお願いします。

〈参考文献〉

- 1) 厚生労働省：新型インフルエンザ予防接種後副反応報告について
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/inful_05.html
- 2) 厚生労働省：平成24年度第1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及び第1回インフルエンザ予防接種後副反応検討会及び第1回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会 参考資料1-2
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002c06s-att/2r9852000002c0c4.pdf>
- 3) 医薬品医療機器総合機構：インフルエンザHAワクチンの「接種上の注意」の改訂に関する調査結果概要
<http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/file/20120710frepno3.pdf>