

調査結果報告書

平成 22 年 8 月 24 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[販売名]	別添 1 のとおり
[一般名]	別添 1 のとおり
[承認取得者]	別添 1 のとおり
[効能・効果]	別添 1 のとおり
[用法・用量]	別添 1 のとおり
[調査担当部]	安全第二部

II. 国内におけるこれまでの経緯

新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンについては、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 (以下、「実施要領」)」に基づき、平成 21 年 10 月 19 日より接種が開始された。副反応報告の取り扱いに関して、実施要領において、「副反応報告基準」に該当する副反応を診断した場合は、因果関係を問わず、厚生労働省に報告することとされた。

平成 22 年 3 月 31 日現在、受託医療機関等から新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンに関しては、国産ワクチンについて 2435 例、輸入ワクチンについて 4 例の副反応が報告されている。また、製造販売業者からも薬事法施行規則第 253 条に基づき、副反応が報告されている。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」) 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」) 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。

一方、季節性インフルエンザワクチンの副反応報告は、例年、機構において、薬事法施行規則第 253 条に基づき報告された前年度シーズンにおける集積状況等をまとめ、安全対策の必要性について検討している。

今般、平成 21 年 10 月 19 日より平成 22 年 3 月 31 日までに集積された新型インフルエンザワクチン、および平成 18 年 4 月 1 日より平成 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症例について評価を行い、添付文書の改訂の必要性について検討を行った結果を報告する。

III. 機構における調査

1. 新型並びに季節性インフルエンザワクチンの副反応報告の状況

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) ワクチンの副反応のうち、重篤とされたものの報告状況、並びに平成 18 年 4 月 1 日以降平成 22 年 3 月 31 日までに薬事法施行規則第 253 条に基づき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は表 1 及び 2 のとおりであった。なお、輸入新型インフルエンザワクチンによる重篤な副反応として報告された症例は、交通事故の 1 例 (乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)) のみであった。

これらの副反応のうち、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機構が考えた事象は、血小板減少性紫斑病、血小板減少、アレルギー性紫斑病、間質性肺炎、ぶどう膜炎であり (表 3-1)、専門委員の評価により因果関係が否定できないと判断された症例は下表のとおりであった。

	新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン	季節性インフルエンザワクチン
血小板減少性紫斑病 血小板減少	0 例	21 例
アレルギー性紫斑病	1 例	9 例
間質性肺炎	5 例 (増悪例 4 例を含む)	4 例 (増悪例 2 例を含む)
ぶどう膜炎	2 例	0 例

間質性肺炎については、副反応として報告された症例に対し、投与前後の画像所見の収集等、十分な評価を行うための情報収集に努めたが、評価を行うに十分な情報が得られない症例が多かった。また、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も多く、インフルエンザワクチン接種と間質性肺炎 (増悪を含む) の関係を明らかにするためには、疫学的な調査が必要である旨が合同検討会においても指摘されている。さらに、海外添付文書においても間質性肺炎に関する注意喚起は記載されていない状況であるが、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いること、また増悪例も複数例認められていることから、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。したがって、重大な副反応の項における注意喚起を追記するのみならず、接種要注者の項においても注意喚起を行い、間質性肺炎の増悪についての情報提供が必要と機構は考えた。

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も、因果関係の否定できない症例の集積があることから、機構は、添付文書に追記することが適切であると考えた。なお、ぶどう膜炎については、季節性インフルエンザワクチンでは因果関係が否定できない症例の報告はないものの、新型インフルエンザワクチンにおいて専門委員より因果関係が否定できないと評価された症例が 2 例報告されていることから、新型並びに季節

性インフルエンザワクチンの添付文書に追記することが適切であると考えた。

2. 海外における添付文書の記載状況

機構は、表1及び2に挙げた事象のうち、集積症例数は少ないものの、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事象については、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ところ、下表の通りであり、脳炎・脳症、脊髄炎、顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー、腹痛について検討が必要と考えた。

商品名	関連記載抜粋
新型インフルエンザワクチン	
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine (ノバルティス社)	6 ADVERSE REACTIONS 6.2 Postmarketing Experience <i>Digestive disorders: abdominal pain</i> <i>Blood and lymphatic disorders: transient thrombocytopenia</i> <i>Nervous system disorders:</i> myelitis (including encephalomyelitis and transverse myelitis); neuropathy (including neuritis); paralysis (including Bell's Palsy)
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine (サノフィ・パスツール社)	6 ADVERSE REACTIONS 6.2 Postmarketing Experience <i>Blood and Lymphatic System Disorders: Thrombocytopenia</i> <i>Nervous System Disorders: myelitis (including encephalomyelitis and transverse myelitis), facial palsy (Bell's palsy), optic neuritis/neuropathy</i>
季節性インフルエンザワクチン	
Fluvirin® (ノバルティス社)	6 ADVERSE REACTIONS 6.3 Postmarketing Experience <i>Blood and lymphatic disorders: transient thrombocytopenia.</i> <i>Digestive disorders: abdominal pain.</i> <i>Nervous system disorders: myelitis (including encephalomyelitis and transverse myelitis); neuropathy (including neuritis); paralysis (including Bell's Palsy).</i>
FLUARIX® (グラクソ・スミスクライン社)	6 ADVERSE REACTIONS 6.2 Postmarketing Experience <i>Gastrointestinal Disorders: Abdominal pain</i> <i>Nervous System Disorders: encephalomyelitis, facial palsy, facial paresis,</i>

	<p>myelitis, neuropathy</p> <p><i>Vascular Disorders:</i> Henoch-Schonlein purpura</p> <p>6.3 Adverse Events Associated With Influenza Vaccines</p> <p>Neurological disorders temporally associated with influenza vaccination such as encephalopathy, optic neuritis/neuropathy, partial facial paralysis, and brachial plexus neuropathy have been reported.</p>
--	--

国内で報告された副反応のうち、表 3-2 に示した通り、脳炎・脳症、脊髄炎、顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー、腹痛については、報告数は少ないものの、専門委員により因果関係が否定できないと評価された症例があり、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から、機構は、国内添付文書においても注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、機構は、別添 2 の通り、添付文書の使用上の注意を改訂することが適切と判断した。なお、事象の重篤性を考慮し、血小板減少性紫斑病、血小板減少、アレルギー性紫斑病、間質性肺炎、脳炎・脳症、脊髄炎については重大な副反応の項に、腹痛、顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー、ぶどう膜炎についてはその他の副反応の項に記載することが妥当と考えた。

以上の見解について、専門委員に意見を伺ったところ、以下の意見が述べられた。不活化ワクチンにおいて、間質性肺炎等、今回の検討の俎上に載せた各々の副反応について、発現機序が明確とは言えないものの、症例の集積状況や米国でのインフルエンザワクチンの使用上の注意への記載状況を鑑みて、本邦においても、添付文書の使用上の注意への反映を否定する根拠は見当たらない。しかしながら、副反応の発現頻度についても情報を収集し、情報提供を行うべきである。

機構は、以下の通り考えた。これまでも新型インフルエンザワクチン及び季節性インフルエンザワクチンの接種者数や推定使用数量を把握し、副反応の発現頻度の検討を行っているが、得られている情報は限られているため、引き続き発現頻度に関する情報の収集、評価を行った上で、情報提供を行うこととしたい。

IV. 総合評価

以上のような評価の結果、新型並びに季節性インフルエンザワクチンの添付文書について、機構は、別添 2 の通り変更することが適切であると判断した。

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極めて接種者数が少なく、重篤な副反応の報告も、うち 1 製品での 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、国産ワクチンでみ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と機構は判断した。

ただし、機構は、いずれもこれまでに集積しているデータが限られていることから、今後も情報収集を継続することが必要であると考えます。

調査対象医薬品一覧

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量	
インフルエンザ HA ワクチン	インフルエンザ HA ワクチン「北研」 インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」 インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」シリンジ	(学) 北里研究所	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。	0.5mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。ただし、6 歳から 13 歳未満のものには 0.3mL、1 歳から 6 歳未満のものには 0.2mL、1 歳未満のものには 0.1mL ずつ 2 回注射する。	
	インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF	(財) 化学及血清療法研究所			
	フルービック HA フルービック HA シリンジ 「ビケン HA」	(財) 阪大微生物病研究会			
	インフルエンザ HA ワクチン「生研」 Flu-シリンジ「生研」	デンカ生研 (株)			
	A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「北研」 A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「S 北研」 シリンジ			(学) 北里研究所
		A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「化血研」			(財) 化学及血清療法研究所
A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「ビケン」		(財) 阪大微生物病研究会			
A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「生研」		デンカ生研 (株)			
乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	アレパンリックス (H1N1) 筋注	グラクソ・スミスクライン (株)	新型インフルエンザ (H1N1) の予防	成人及び 10 歳以上の小児 抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、そ	

				<p>の0.5mLを1回、筋肉内に注射する。</p> <p>6ヵ月以上10歳未満の小児</p> <p>抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その0.25mLを1回、筋肉内に注射する。</p>
<p>乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン (H1N1株)</p>	<p>乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン H1N1「ノバルティス」筋注用</p>	<p>ノバルティスファーマ(株)</p>	<p>18歳以上50歳未満</p> <p>0.25mLを筋肉内に1回注射する。</p> <p>3歳以上18歳未満及び50歳以上</p> <p>0.25mLを少なくとも3週間の間隔をおいて筋肉内に2回注射する。</p>	

インフルエンザ HA ワクチン/ A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)

下線部追記

現行	改訂案
<p>接種要注意者</p> <p>(6) 気管支喘息のある者</p> <p>重大な副反応</p> <p>関連記載なし</p>	<p>接種要注意者</p> <p>(6) <u>間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者</u></p> <p>重大な副反応</p> <p>7) <u>血小板減少性紫斑病、血小板減少</u> <u>血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>8) <u>アレルギー性紫斑病</u> <u>アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</u></p> <p>9) <u>間質性肺炎</u> <u>間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部 X 線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>10) <u>脳炎・脳症、脊髄炎</u> <u>脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、</u></p>

その他の副反応

(2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

(3) 略

異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

その他の副反応

(2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

(3) 略

(4) 神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。

(5) 眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。

現行	改訂案
<p>接種要注意者</p> <p>(6) 気管支喘息のある者</p> <p>重大な副反応</p> <p>2) 脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群</p> <p>脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群等の神経疾患があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p>	<p>接種要注意者</p> <p>(6) <u>間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者</u></p> <p>重大な副反応</p> <p>2) 脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群</p> <p>脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群等の神経疾患があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>7) <u>血小板減少性紫斑病、血小板減少</u></p> <p><u>血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>8) <u>アレルギー性紫斑病</u></p> <p><u>アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</u></p> <p>9) <u>間質性肺炎</u></p> <p><u>間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部 X 線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。</u></p>

その他の副反応

血液 血小板減少症

精神神経系

関連記載なし

10)脳炎・脳症、脊髄炎

脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

その他の副反応

血液 ~~血小板減少症~~

精神神経系 顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー

眼障害 ぶどう膜炎

現行	改訂案
<p>接種要注意者</p> <p>(6) 気管支喘息のある者</p> <p>重大な副反応</p> <p>関連記載なし</p>	<p>接種要注意者</p> <p>(6) <u>間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者</u></p> <p>重大な副反応</p> <p>9)<u>血小板減少性紫斑病、血小板減少</u> <u>血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>10)<u>アレルギー性紫斑病</u> <u>アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</u></p> <p>11)<u>間質性肺炎</u> <u>間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部 X 線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>12)<u>脳炎・脳症、脊髄炎</u> <u>脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。</u></p>

その他の副反応

精神神経系 脳脊髄炎

血液 一過性血小板減少症

その他の副反応

精神神経系 ~~脳脊髄炎~~

顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー

血液 ~~一過性血小板減少症~~

眼障害 ぶどう膜炎