

新型インフルエンザワクチンの添付文書

※ 2009年10月改訂 第2版
2009年10月作成 第1版

生物由来製品
製薬
株式会社
タカノバイオ

ウイルスワクチン類
日本製薬株式会社 生物学的製剤部

A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)

製 定 名 A型インフルエンザHAワクチンH1N1〔S北研〕シリンジ
貯 法 冷蔵して10℃以下に凍結を避けて保存 【取扱上の注意】
有効期間 検定合格日から10月1日 最終有効年月日は外箱等に表示

※注意→医師等の処方箋により使用すること

本剤は、A型 H1N1 (ノ運型)、A型 H3N2 (香港型)、B型の3株混合で製造されている季節性インフルエンザワクチンと同じく生物学的製剤基準「インフルエンザHAワクチン」に準拠し、新型インフルエンザA型(H1N1)ウイルスの単抗原HAワクチンとして製造されたものである。
新型インフルエンザA型(H1N1)ワクチンとしては使用経験がなく、添付文書中の副反応、臨床成績、薬効薬理等の情報については季節性インフルエンザワクチンとしての成績を記載している。新型インフルエンザA型(H1N1)ワクチンとしての成績等に関しては、最新の情報を随時参照すること。

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルスのA型株を含有鶏卵の卵黄腔内に接種して培養し、増殖したウイルスを含有卵黄液をとり、ソルビトール心臓を用いた超密度勾配遠心法により精製濃縮後、ブドウ糖を加えてウイルス粒子を分散してHA分散液を採取する。この分散液を凍結して不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて株のウイルスのHAが規定量となるように希釈調整した液剤である。

2. 組成

本剤は、0.5ml中に下記の成分・分量を含有する。

成分	成分	分量
有効成分 抗原性	A型インフルエンザウイルス(H1N1)	HA含有量相当 値は15μg以上
安定剤	ホウマリン	0.05ml以下
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	1.25mg
	リン酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム	9.30mg 115mg
分散剤	ホリスコール SR	0.05ml以下

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのハムレット株をHAを含有液中にあらかじめ自溶した液剤である。
pH 6.8～8.0、透過圧比（生理食塩液に対する比）約1

日本標準品番号 分類番号	SP303
承認番号	22000ANX0102S
有効期限	適用外
販売開始	2008年10月

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

95歳以上未満、11歳以上14歳未満の間隔を空けて4回接種する。14歳から16歳未満のものには0.5ml、17歳から19歳未満のものには0.2ml、20歳未満のものには0.1ml、21歳以上接種する。

※用法・用量に関連する接種上の注意

- ① 接種回数
2回接種を行う場合の接種回間は、免疫効果を高めるために1週間空けることが望ましい。
- ② 他のワクチン・製剤との接種間隔
インフルエンザの接種を受けた者は、通常、3日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、3日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することとなる。なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種意向の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有効性について十分な説明を行い、同意を確立した上で、注意して接種すること。
① 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
② 予防接種で接種後2日以内に発熱のみならず及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
③ 過去にアレルギーの既往のある者
④ 過去に免疫不全の診断がなされている者及びその親族に先天性免疫不全症の者がいる者
⑤ 気管支喘息のある者
⑥ 本剤の成分又は鶏卵、鶏卵その他動物由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

※2. 重要な基本的注意

- ① 本剤は、「予防接種実施規則」及び「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」に準拠して使用すること。
- ② 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- ③ 被接種者又はその保護者に、接種当日は過度な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係
免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副作用

①以上又は②未満、ときに③④⑤未満、副反応

(1) 重大な副作用

- ① ショック、アナフィラキシー様症状（まれにショック、アナフィラキシー様症状（呼吸麻痺、呼吸困難、血圧浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- ② 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（まれに急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

- ③ ギラン・バレー症候群：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- ④ けいれん：けいれん（熱性けいれんを含む）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。

- ⑤ 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- ⑥ 喘息発作：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、発作があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

- ① 過敏症：まれに接種直後から数日中に、発疹、発赤、湿疹、紅斑、多形性紅斑、痒疹等があらわれることがある。
- ② 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、過労の意識消失、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 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、この他感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、手洗等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

※6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。なお、小規模ながら、接種により先天性異常の発生率は自然発生率より高くなるおそれる報告がある。

7. 接種時の注意

(1) 接種用器具

- 【A型インフルエンザHAワクチンH1N1〔S北研〕シリンジの使用法】に使い接種準備を行うこと。
① 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたガラス製・プラスチック製を用いる。
② 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えを怠るべきでない。（開封後の使用は1回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。）

(2) 接種時

- ① 本剤の使用に際しては、雑菌が侵入しないよう注意する。また、本剤を他の容器に移し使用してはならない。
 - ② 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- ③ 接種部位
接種部位は、通常、上腕伸側と、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することはないこと。

【臨床成績】

1. 有効性

15～17歳の青年男性377名を178名と200名の2群に分け、前者には対照薬として破傷風トキソイドを、後者には既存の予想されるA型インフルエンザウイルスのインフルエンザ不活化ワクチンを接種した。その冬における対照群は、同じ抗原型のA型インフルエンザに27.5%の感染率を示したのに対し、ワクチン接種群においては、約1/5程度の感染率であった。この時のワクチンの有効率は80%と算定された。
1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所・入院している高齢者（65歳以上）を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった。98シリンジにおける結果から、発病阻効果は51～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者198人、非接種者（対照群）101人であった。

2. 安全性

インフルエンザHAワクチン接種後の主な副反応は、発赤等の局所反応（1日）及び発熱等の全身反応であった。高齢者（65歳以上）に対するインフルエンザHAワクチンの

日本標準品番号	S7019
承認番号	15790PZ2010(199)
薬価収載	高用特
販売開始	2010年9月

生物由来製品 ウイルスワクチン類
製法 日本製薬方法 生物学的製剤等
処方方式 薬品

A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)

販売名：A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ビケン」
貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存【取扱上の注意】
有効期間：検定合格日から1年（最終有効年月日は外箱等に表示）
注意：医師等の処方方式により使用すること

本剤は、A型 H1N1(ソ連型)、A型 H3N2(香港型)、B型の3株混合で製造されている季節性インフルエンザワクチンと同じく生物学的製剤基準「インフルエンザHAワクチン」に準拠し、**新型インフルエンザA型(H1N1)ウイルスの単抗原HAワクチンとして製造されたものである。**
新型インフルエンザA型(H1N1)ワクチンとしては使用経験がなく、添付文書中の副反応、臨床成績、薬効薬理等の情報については季節性インフルエンザワクチンとしての成績を記載している。新型インフルエンザA型(H1N1)ワクチンとしての成績等に関しては、最新の情報を随時参照すること。

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
4. 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型株を発育培卵で培養し、増殖したウイルスを含む原液をフーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理して分解・不活化したHA画分に、リン酸緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に調整した液剤である。

2. 組成

本剤は、1ml中に次の成分を含有する

成分	分量
有効成分 抗原性	HA含量 相当量は、30mg以上
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 3.53mg リン酸二水素ナトリウム 0.51mg
等張化剤	塩化ナトリウム 8.52mg
保存剤	チメロサル 0.008mg

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのA型ワクチン（HA）を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH：6.8～8.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0～0.3

【効能又は効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法及び用量】

0.5mlを皮下に、1回又はおおよそ1～2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、それぞれ2回注射する。

※用法及び用量に関連する接種上の注意

1. 接種間隔
2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると1週間おきことが望ましい。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる。なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことのある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者

- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 気管支喘息のある者
- (6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他動物由来のものに対して、アレルギーを呈するおそれのある者

*2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「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」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるため、問診を十分にを行い、接種後は観察を十分にすること。
- (4) 被接種者又はその保護者が、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高热、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との併用は免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるため、併用に注意すること。

4. 副反応（まれに10.1%未満、ときに10.1～5%未満、副詞なしは5%以上又は頻度不明）

(1) 重大な副反応

- ① ショック、アナフィラキシー様症状：まれにショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるため、接種後は観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- ② 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）：まれに急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- ③ キラン・バレー症候群：キラン・バレー症候群があらわれることがあるため、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

- ④ けいれん：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるため、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- ⑤ 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇等を行う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるため、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- ⑥ 喘息発作：喘息発作を誘発することがあるため、観察を十分にを行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- ① 過敏症：まれに接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
- 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 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

*6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。

なお、小規模なから、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある。

7. 接種時の注意

(1) 接種時

- ① 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたチメロサル品を用いる。
- ② 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては細菌が混入しないよう注意する。
- ③ また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- ④ 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- ⑤ 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 有効性

15～17歳の青年男性377名を178名と199名を2群に分け、前者には対照薬として破傷風トキソイドを、後者は流行の予想されるA型志原性ジフテリア菌を不活化ワクチンを接種した。冬季には対照薬組は、同じ抗原型A型志原性ジフテリア菌感染を示したものの対して、ワクチン接種群は対して、前15か月の感染率は低かった。この時のワクチン有効率は80%と算定された。

1997～2000年に、7歳未満施設・病院に入院した1歳未満高齢者（65歳以上）を対象にジフテリア・百日咳ワクチン（1回接種）の有効性を評価した。有効性（正確な解析が可能な）は98.99%、死亡率の結果から、発病阻止効果は31～55%、死亡抑制率は要約して死亡阻止効果は82%と算定した。ジフテリア・百日咳ワクチンによる化学的個人防護に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1,198人、非接種者（対照組）601人であった。

2. 安全性

1歳～17歳未満の百日咳ワクチン接種者（1回接種）は、発熱等の局所反応（1日以内）及び発熱等の全身反応は稀であった。高齢者（65歳以上）1回接種（ジフテリア・百日咳ワクチン）の安全性は、国内（対照ワクチン）を用いた調査から1204例の対象者（計306回）の接種後5日間の副反応を把握し、接種後5日間の被接種者が有事象として認められた症例を調査方法にて、調査した。その結果、全被接種者（副反応は）発熱等による全身反応が1日以内、発熱等による局所反応が1日以内であった。

【薬効薬理】

ジフテリア菌と百日咳ワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1か月後には被接種者の77%が有効予防水準に達した。

接種後5か月、有効予防水準が78.8%と算定された。5か月後には50.8%と減少した。効果が持続し、流行の予測されたワクチンに容易に感染するA型抗原型が一致した時に3回接種が有効であることを明らかにし、高い基礎免疫維持（高い場合は、ワクチン接種前に既に有効予防水準に達している）と維持率が高い場合、基礎免疫がない場合（1回）効果の持続期間が5か月程度と推定される。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

① 破傷風に感染させないためには品質が変化していないことを見ることが必要である。

② 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

① 破傷風から取り出す薬品を、必ず、必ず取り混ぜ均等にして使用する。

② 吸引針を交換する際は、吸引中は使用する。

・【包装】

瓶入 1ml、2本

・【主要文献】

- 1) Verstruis, D. J. et al. : *Antiviral Res.* (suppl. 1) : 289 (1985)
- 2) *Birth Defects and Drugs in Pregnancy* (1977)
- 3) Sugumura, A. et al. : *J. Infect. Dis.* **122** : 472 (1970)
- 4) 神谷一浩（他）：「ジフテリア・百日咳ワクチンの効果に関する研究」厚生科学研究費補助金（基礎・再現医学研究事業）報告研究報告書平成9年度版（1997）
- 5) 根路信一（他）：「ジフテリア・百日咳ワクチンとパステルワクチン」国立予防衛生研究所学会誌編：130（1991）
- 6) 船内一浩（他）：「高齢者65歳以上のジフテリア・百日咳ワクチンの安全性に関する検討」予防接種制度に関する文献集（30）「子どもの接種」第3巻（1997）編：113（2000）

・【文献請求先】

啓明印刷法 大阪微生物病研究会（空街課）

〒565-0871 堺市山田丘3番1号

電話：0120-280380

田辺製薬株式会社（1）4番 相談センター

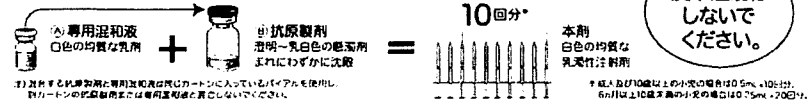
〒511-8505 大阪市中央区北浜2-6-18

電話：0120-7733280

アレパンリックス(H1N1)筋注の使用法

本剤は筋注用です
用時調製

抗原製剤1バイアルを下記の手順に従い、専用混和液1バイアルと混合することにより、10回接種分のワクチンが調製できます。



皮下注射はしないでください。

- 1. 準備するもの**
 - (A) 専用混和液(小さいバイアル)……………1本
 - (B) アレパンリックス(H1N1)筋注用抗原製剤(大きいバイアル)……………1本
 - (C) 混合用注射剤(注射針)……………1本
 - (D) 接種用注射剤(注射針)……………20本
 - (E) 専用用アルコール……………適量
 - (F) 予添紙……………必要人数分のロットシール……………1枚(接種あたり3枚)
- 2. 混合**

混合前にバイアルを室温に戻します(15分以上室温におく)。抗原製剤および専用混和液を混合前によく振り混ぜ、外観に異常がないこと、また、ガラス片やゴム片等の動かなる異物を含まないことを確認します。異常が見られた場合は使用せずにグラクサスマスクライン社に連絡してください。
- 3. バイアルBの側面に最初に取り付ける目印および時間を記載してください。その後、バイアルのキャップをはずします。**

- 1. 混合用注射剤(注射針)の準備**

バイアルに注射針を刺す前に、バイアルの栓をアルコールで消毒し、乾燥させてください。乳濁した専用混和液の入った小さいバイアルの内部を専用用注射剤(注射針)で吸引します。吸引した後の本剤は必ず「調製済」として廃棄してください。この2と同時に行ってください。
- 2. 混合用注射剤(注射針)の準備**

吸引した専用混和液を抗原製剤の入った大きいバイアルに加えます。加えた後、混合用注射剤(注射針)は、廃棄用廃棄物として廃棄してください。
- 3. 混合物をよく振り混ぜます。(混ぜないでください)**

調製した接種液は白色の均質な乳濁性注射剤です。異常がみられた場合は使用せずにグラクサスマスクライン社に連絡してください。

- 1. 接種部位**

三角筋、大胸筋、外側部

● 接種部位
三角筋：肩峰先端から3横指下の三角筋中央。ただし、成人未満は大胸筋外側部(上前腕骨幹と肩胛骨を結ぶ中点付近で、横よりやや外側)。
- 2. 注射法**

● 接種法
① 注射針を2本の指で握ること、大きくつまみ、5分以内、皮膚面に押し90度の角度で75度で斜め45度程度、針を刺します。
② 系先のしびれ、放熱感がないことを確認して、準備を注入します。
③ 針入部と同じ角度ですばやく抜針します。

- 1. 吸引する前に以下の点を確認してください。**
 - 異物等の外観確認
 - 開封日時が24時間以内であること
 - バイアルの栓をアルコール綿で拭き取り、乾燥させること
- 2. 接種用の注射剤(注射針)で、1回接種分に相当する0.5mL(成人及び10歳以上の小児)または0.25mL(6歳以上10歳未満の小児)を吸引します。吸引した接種液に異物が含まれていないことを確認してください。また、本剤は接種前に室温に戻してください(15分以上室温におく)。**
- 3. 接種用の注射剤(注射針)は、接種患者ごとに取り替えてください。**

(注) 接種後の注射剤(注射針)は、1回毎に悉く廃棄物として廃棄してください。

※ 接種したワクチンの記録を残すため、ロットシールを予添紙・カルテに貼布してください。

(取扱いの注意)

1. 誤って凍結させたものは使用しないでください。
2. 本剤の混合(1)回目の接種前に行ってください。
3. 混合した後のバイアルは凍結を避けて冷蔵又は常温で保存して、24時間以内で使用してください。

※2010年4月改訂(第2版)
2010年1月作成

日本ワクチン協会 承認済

用法：
避光し、凍結を避け、
2-8℃に保存すること
有効期限：
包装に表示の最終有効
年月日までに使用すること

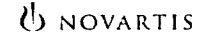
注意—特例承認医薬品

ウイルスワクチン類

承認番号	ZZZ0AMN021000
支那産品	適用外
販売開始	2010年2月
有効期限	2010年11月

乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン (H1N1株)

販売名：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



本剤は特例承認医薬品であり、国内における使用経験は限られているため、各付添書中の副反応、臨床成績等の情報については国内臨床成績に加え、海外での臨床成績及び他のインフルエンザワクチン製剤との比較に関する記載を行っています。なお、臨床成績等については、最新の情報を随時更新すること。

- 【接種不適当者 (予防接種を受けることが適当でない者)】**
 接種者が以下に該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
1. 明らかな発熱を呈している者
 2. 重症な急性疾患にかかっていることが明かな者
 3. 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明かな者
 4. 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

- 1. 製法の概要**

本剤は、A/ウタリ/ウィルソン/02/99 (H1N1) 全HAHA2株(株)「Main Embry」を腎臓由来細胞(2次培養)で増殖し、得られたウイルスを採取し、ガラスビーズ法で不活化した後、臭化チオソルチンでウイルスを不活化し、70%セブチルアルコールで表面抗原を不活化し、0.5%ブドウ糖を含む2成分の緩衝液に混合調製した製剤である。
- 2. 組成**

本剤は1)と2)の2成分中に次の成分を含有する。

成分	成分名	含有量
1) 緩衝液	ブドウ糖	0.500g
	チオソルチン	0.050g
	チオソルチン	0.050g
	チオソルチン	0.050g
2) 表面抗原	ウイルス	0.050g
	ウイルス	0.050g
	ウイルス	0.050g
	ウイルス	0.050g

- 3. 性状**

本剤は白色の均一な乳濁性である。

【効能又は効果】

新型インフルエンザ (H1N1) の予防

【用法及び用量】

- 18歳以上50歳未満
0.25mLを筋肉内に1回注射する
- 3歳以上18歳未満及び50歳以上
0.25mLを少なくとも3週間の間隔を置いて筋肉内に2回注射する。

【用法及び用量に関連する接種上の注意】

- (1) 接種経路
本剤は筋肉内注射にのみ使用し、皮下注射、口静脈内注射など使用しない。皮下注射は有効性、安全性に確信が得られていない。
- (2) 他のワクチンと接種上の接種間隔
生ワクチンとの接種を必要とする者(肺炎球菌ワクチン、麻疹、他の不活化ワクチン)との接種を必要とする者(肺炎球菌ワクチン)の間隔を避けて接種する。

【接種上の注意】

- 1. 接種要注意者 (接種の判断を行うに際し、注意を要する者)**
 接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、接種要注意及び注意を要する。接種要注意者の判断は接種者の判断による。
 - (1) 心臓血管系疾患、胃腸疾患、肝臓疾患、血液疾患、免疫不全等の基礎疾患を有する者
 - (2) 小児(1)と重要な基礎疾患(1)との重複
 - (3) 予防接種(接種後)24時間以内に発熱のみならず及び全身性発疹等の副反応(1)を有する既往を呈したことがある者
 - (4) 過去、希望の既往のある者
 - (5) 過去、免疫不全の診断を受けている者及び免疫抑制薬(免疫不全を誘発するもの)を服用している者
 - (6) 気管支喘息のある者
 - (7) 本剤の成分(1)と(2)にアレルギー反応を示している者

- 2. 重要な基本的注意**
 - (1) 本剤は、予防接種実施規則(及び)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)に従って使用する。
 - (2) 接種者については、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)を行い、接種要注意者(1)と判断する。
 - (3) 接種者(1)と(2)の予防接種の必要性、副反応、有効性、安全性を十分説明を行い、同意を確保し、得た上で、注意して接種する。
 - (4) 基礎疾患を有する者及び小児(1)との接種に当たっては、危険性(有効性)を評価し、本剤接種の妥当性を慎重に検討し、必要に応じて接種の必要と判断された場合は、接種後の観察を十分に行う。



平成21年11月21日

新型インフルエンザワクチンに関する安全性評価について

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

新型インフルエンザワクチンの接種が10月19日より開始され、実施医療機関より厚生労働省に副反応について報告されている。11月19日までに877例が報告され、うち、重篤な症例が68例（13例の死亡を含む）であった。また、20日までの死亡例の報告は21例である。

現時点で国産ワクチンにおいて得られた情報に基づき、新型インフルエンザワクチン自体の安全性、接種事業の継続及びワクチン接種にあたって注意すべき点等の安全対策についての検討を行い、次のような意見として取りまとめるものである。

1. ワクチンの基本的な安全性

- 医療従事者2万例コホートの健康状況調査では、安全性の特性からみて、季節性インフルエンザワクチンと差はなく、期待する利益からみて、十分であったと考えられる。重篤な副反応発生についても、死亡や後遺障害に至る転帰のものはない。
- 医療従事者を中心に接種が行われた10月中の接種の現状においても、2万例コホートの調査と同様に、発生している副反応の特徴に、現時点では重大な懸念は示されていない。
- 新型インフルエンザワクチンは、副反応報告頻度が、季節性ワクチンに比較して高い傾向にあることは、次の点に留意が必要である。
 - 新型インフルエンザワクチンの接種事業は、予防接種実施要領等に基づき、「死亡、臨床症状の重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの」に該当すると判断されるものは、因果関係の如何にかかわらず報告対象とし、契約により、接種医療機関に対して報告を求めていること
 - 季節性ワクチンの副反応データは、「副反応によると疑われる疾病」を報告する薬事法の下での数値であること
 - 社会的な関心が高い等の理由
- 以上からみて、現時点で、医療従事者への接種を中心とした評価においては、ワクチンの安全性において重大な懸念を有するものではないが、今後接種規模を広げた場合での評価を継続すべきである。

2. 基礎疾患を有する高齢者の死亡について

- 11月以降の接種者において、死亡症例の報告が増加している傾向にあるのは、優先接種対象者として、呼吸器、心臓、腎臓等の基礎疾患（重度の基礎疾患）を有する患者への接種が11月から開始していることと関連した事象であると考えられる。
- 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。
- 個々の死亡事例についても、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、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現時点ではない。
- これらのことと、健康な医療従事者における実績を併せて考えれば、ワクチン自体に安全性上の明確な問題があるとは考えにくい。
- 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繋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。
- また、感染リスクは低いものの、高齢者で基礎疾患を有する者はインフルエンザに罹患した場合に重篤な転帰をたどる可能性が高く、新型インフルエンザワクチンにおいて見られているリスクと比較して、相対的に接種のメリットは大きいと考えられる。

3. 今後の対応について

- 重度の基礎疾患を有する高齢者におけるワクチン接種後の死亡であって、ワクチンと明らかな関連がないものとして主治医等が報告したものについては、個別事例の評価以外に、集積した情報の中から、問題や注意を要する情報を抽出することに重点を置いて評価すること。
- 実施要領において、心臓、じん臓又は呼吸器の機能に自己の身の日常生活が極度に制限される程度の障害を有する者等への接種に当たっては、接種を行うことの適否を慎重に判断するよう、接種を担当する医師に求めているが、これを徹底すること。また、そのような者に接種した場合には、接種後短時間のうちに被接種者の体調に異変が起きた場合でも適切に対応できるよう、接種後一定時間、被接種者の状態を観察すること等について、行政は医療関係者に注意喚起すべきこと。また、ワクチン接種は個々人の判断により行うべきものであることを考慮し、現在の感染状況やワクチンの安全性情報の提供を行政は徹底させること。

事務連絡
平成21年12月1日

都道府県
各 政 令 市 新型インフルエンザ対策担当課 御中
特 別 区

厚生労働省
新型インフルエンザ対策推進本部事務局

基礎疾患を有する者への適切な接種の実施について

新型インフルエンザ対策の推進については、平素より御支援御協力を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、今般、新型インフルエンザワクチンの接種後の副反応報告において、基礎疾患を有する高齢者の死亡事例が報告されたことから、これらの者に対して適切な接種が実施されるよう医療関係団体あて別添のとおり通知したので、御了知いただくとともに、受託医療機関等に対する説明の機会等を利用して周知徹底を図っていただけるようよろしくお願い致します。

(別添)

事務連絡
平成21年12月1日

(社) 日本私立医科大学協会
(社) 全国自治体病院協議会
(社) 全日本病院協会
(社) 日本医療法人協会
(社) 日本病院協会
国立大学付属病院長会議
(独) 国立病院機構
全国公私病院連盟
(社) 日本精神科病院協会
日本慢性期医療協会
(独) 労働者健康福祉機構
(社) 日本医師会

御中

厚生労働省
新型インフルエンザ対策推進本部事務局

基礎疾患を有する者への適切な接種の実施について

基礎疾患を有する者への接種に当たっては、「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21年10月13日付け厚生労働省発健1013第4号厚生労働事務次官通知。以下「接種実施要領」という。)において、被接種者の健康状態及び体質を勘案し、接種の適否を慎重に判断するとともに、「新型インフルエンザワクチン接種に係る副反応の報告状況について」(平成21年10月23日付け新型インフルエンザ対策推進本部事務局事務連絡。以下「10月23日付け事務連絡」という。)において、アレルギー・ぜんそくの既往のある者への接種については、接種後の健康状態を確認するよう受託医療機関に求めているところです(別紙1)。

今般、基礎疾患を有する高齢者等の死亡事例が報告(平成21年11月20日までで21例、11月26日までで計31例)され、平成21年11月21日の薬事・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において、11月20日までに得られた情報に基づき、

- ・ 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こと、
- ・ 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繋がる可能性も完全に否定できないことから、接種及び接種後の処置等において留意する必要があること、
- ・ また、感染リスクは低いものの、高齢者で基礎疾患を有する者はインフルエンザに罹患した場合に重篤な転帰をたどる可能性が高く、新型インフルエンザワクチンにおいて見られているリスクと比較して、相対的に接種のメリットは大きいと考えられること等の評価がされ、今後の対応について別紙2のとおり取りまとめられたところであり、11月30日の同調査会及び検討会においても、11月26日までに得られた情報に基づき検討された結果、別紙2の見解を維持するとされたところであり、

これらを受け、厚生労働省として、基礎疾患を有する者への接種については、従来どおり行うこととしております。

については、基礎疾患を有する者への接種に当たっては、これまでも接種実施要領等に基づき適切に実施されているものと認識していますが、同調査会及び検討会からの意見を踏まえ、下記について、再度、管下受託医療機関に対し周知徹底方よろしくお願いいたします。

記

1. 接種実施要領に基づき、接種を行うに際しては、厚生労働省ホームページを適宜参照いただき、新型インフルエンザの年齢別の感染状況やワクチンの副反応の状況を確認の上、接種を希望する者に対して、ワクチン接種は個々人の判断により行うべきものであることを周知し、ワクチン接種の効果や限界、安全性等について十分説明のうえ、説明に基づく同意を確実に得るようにすること。なお、その際、積極的な接種勧奨にわたることのないよう、特に留意すること。
2. 接種実施要領に基づき、心臓、じん臓又は呼吸器の機能に自己の身の日常生活が極度に制限される程度の障害を有する者及びヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害を有する者等の基礎疾患を有する者については、必要に応じて、主治医及び専門性の高い医療機関の医師に対し、接種の適否について意見を求め、接種の適否を慎重に判断すること。特に、基礎疾患を有する者のかかりつけ医療機関以外の受託医療機関については、優先接種対象者証明書により基礎疾患である疾病を有することを確認した上で十分な予診を行うとともに、必要に応じて、基礎疾患を有する者のかかりつけ医療機関に確認する等、接種の適否を慎重に判断すること。
3. 10月23日付け事務連絡に基づき、受託医療機関は、アレルギー・ぜんそくの既往のある者等の基礎疾患を有する者については、接種した後短時間のうちに被接種者の体調に異変が起きた場合においても適切に対応できるよう、接種後一定期間は接種を実施した場所に留っていただき、被接種者の状態に注意すること。

(参考)

新型インフルエンザワクチンの安全性について

厚生労働省ホームページ：http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou04/infu_vaccine.html

新型インフルエンザ患者の国内発生状況について

厚生労働省ホームページ：<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/houdou.html>

(別紙1)

○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21年10月13日付け厚生労働省発健1013第4号厚生労働事務次官通知）〈抜すい〉

6 予防接種の実施

(3) 予診並びに予防接種不相当者及び予防接種要注意者

ア 予診

(ア) 受託医療機関は、別紙様式2から4の「新型インフルエンザ予防接種予診票」（以下「予診票」という。）をあらかじめ優先接種対象者等ごとの区分に応じた配付し、各項目について記入を求める。

(イ) 受託医療機関の医師は、問診、検温、視診、聴診等の診察を接種前に行い、新型インフルエンザの予防接種を受けることが適当でない者又は新型インフルエンザの予防接種の判断を行うに際して注意を要する者に該当するか否かを確認する（以下「予診」という。）。

イ 予防接種を受けることが適当でない者

受託医療機関の医師は、予診の結果、下記のような、新型インフルエンザの予防接種を受けることが適当でない者に該当すると判断した場合は、その優先接種対象者等に対して、新型インフルエンザの予防接種を行ってはならない。

- ① 明らかな発熱を呈している者
- ② 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- ③ 当該疾病に係る予防接種の接種液の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- ④ ①から③までに掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

ウ 予防接種要注意者

(ア) 新型インフルエンザの予防接種を行うに際して注意を要する者については、被接種者の健康状態及び体質を勘案し、慎重に新型インフルエンザの予防接種の適否を判断するとともに、接種を行うに際しては、接種を希望する意思を確認した上で、説明に基づく同意を確実に得る。その際、積極的な接種勧奨にわたることのないよう、特に留意する。

(イ) 心臓、じん臓又は呼吸器の機能に自己の身の日常生活が極度に制限される程度の障害を有する者及びヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害を有する者については、新型インフルエンザの予防接種を行うに際して注意を要する者として、主治医及び専門性の高い医療機関の医師に対し、必要に応じて、接種の適否について意見を求め、接種の適否を慎重に判断する。

エ 基礎疾患を有する者

基礎疾患を有する者のかかりつけ医療機関以外の受託医療機関については、優先接種対象者証明書により基礎疾患である疾病を有することを確認した上で十分な予診を行うとともに、必要に応じて、基礎疾患を有する者のかかりつけ医療機関に確認する等、接種の適否を慎重に判断する。

(4) 予防接種後副反応等に関する説明

予診の際は、新型インフルエンザワクチンの効果や限界、リスク、製品特性（製

造法、アジュバントの有無、チメロサル等防腐剤の含有の有無等)、新型インフルエンザの予防接種後の通常起こり得る反応及びまれに生じる重い副反応並びに健康被害救済制度について、優先接種対象者等又はその保護者がその内容を理解し得るよう、別紙2「新型インフルエンザワクチンの接種に当たって」を用いて適切な説明を行う。

(5) 接種意思の確認

ア 保護者の同伴要件

16歳未満の者又は成年被後見人の優先接種対象者等については、原則、保護者(親権を行う者又は後見人をいう。以下同じ。)の同伴が必要である。

イ 接種する意思の確認

(ア) 受託医療機関は、新型インフルエンザの予防接種を行うに際し、優先接種対象者等又はその保護者が自らの意思で接種を希望する旨の同意をしたことを別紙様式2から4の予診票により認められる場合に限り接種を行う。

(イ) 優先接種対象者等又はその保護者の意思を確認できない場合は、接種してはならない。

○新型インフルエンザワクチン接種に係る副反応の報告状況について平成21年10月23日付け新型インフルエンザ対策推進本部事務局事務連絡)〈抜すい〉

2 留意事項

- ① アレルギー・ぜんそくの既往のある方への接種については、適切な準備と対応をして接種に当たるよう注意をお願いいたします。
- ② アレルギー・ぜんそくの既往のある方への接種については、ワクチン接種後、少なくとも30分後までは、病院に待機させ、健康状態をご確認下さい。

○新型インフルエンザワクチンの接種後副反応報告及び推定患者数について(平成21年11月26日公表資料)〈抜すい〉

2 留意事項

- ① アレルギー・ぜんそくの既往のある方への接種については、適切な準備と対応をして接種に当たるよう注意をお願いいたします。
- ② アレルギー・ぜんそくの既往のある方への接種については、ワクチン接種後、少なくとも30分後までは、病院に待機させ、健康状態をご確認下さい。
- ③ 実施要領に記載されているとおり、心臓、じん臓又は呼吸器の機能に自己の身の日常生活が極度に制限される程度の障害を有する方及びヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不覚な程度の障害を有する方への接種に際しては、主治医及び専門性の高い医療機関の医師に対し、必要に応じて、接種の適否について意見を求め、接種の適否を慎重に判断してください。

新型インフルエンザワクチンに関する安全性評価について

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

新型インフルエンザワクチンの接種が10月19日より開始され、実施医療機関より厚生労働省に副反応について報告されている。11月19日までに877例が報告され、うち、重篤な症例が68例(13例の死亡を含む)であった。また、20日までの死亡例の報告は21例である。

現時点で国産ワクチンにおいて得られた情報に基づき、新型インフルエンザワクチン自体の安全性、接種事業の継続及びワクチン接種にあたって注意すべき点等の安全対策についての検討を行い、次のような意見として取りまとめるものである。

1. ワクチンの基本的な安全性

- 医療従事者2万例コホートの健康状況調査では、安全性の特性からみて、季節性インフルエンザワクチンと差はなく、期待する利益からみて、十分であったと考えられる。重篤な副反応発生についても、死亡や後遺障害に至る転帰のものはなかった。
- 医療従事者を中心に接種が行われた10月中の接種の現状においても、2万例コホートの調査と同様に、発生している副反応の特徴に、現時点では重大な懸念は示されていない。
- 新型インフルエンザワクチンは、副反応報告頻度が、季節性ワクチンに比較して高い傾向にあることは、次の点に留意が必要である。
 - ・ 新型インフルエンザワクチンの接種事業は、予防接種実施要領等に基づき、「死亡、臨床症状の重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの」に該当すると判断されるものは、因果関係の如何にかかわらず報告対象とし、契約により、接種医療機関に対して報告を求めていること
 - ・ 季節性ワクチンの副反応データは、「副反応によると疑われる疾病」を報告する薬事法の下での数値であること
 - ・ 社会的な関心が高い等の理由
- 以上からみて、現時点で、医療従事者への接種を中心とした評価においては、ワクチンの安全性において重大な懸念を有するものではないが、今後接種規模を広げた場合での評価を継続すべきである。

2. 基礎疾患を有する高齢者の死亡について

- 11月以降の接種者において、死亡症例の報告が増加している傾向にあるのは、優先接種対象者として、呼吸器、心臓、腎臓等の基礎疾患(重度の基礎疾患)を有する患者への接種が11月から開始していることと関連した事象であると考えられる。
- 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。

- 個々の死亡事例についても、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、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現時点ではない。
- これらのことと、健康な医療従事者における実績を併せて考えれば、ワクチン自体に安全性上の明確な問題があるとは考えにくい。
- 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繋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。
- また、感染リスクは低いものの、高齢者で基礎疾患を有する者はインフルエンザに罹患した場合に重篤な転帰をたどる可能性が高く、新型インフルエンザワクチンにおいて見られているリスクと比較して、相対的に接種のメリットは大きいと考えられる。

3. 今後の対応について

- 重度の基礎疾患を有する高齢者におけるワクチン接種後の死亡であって、ワクチンと明らかな関連がないものとして主治医等が報告したものについては、個別事例の評価以外に、集積した情報の中から、問題や注意を要する情報を抽出することに重点を置いて評価すること。
- 実施要領において、心臓、じん臓又は呼吸器の機能に自己の身の日常生活が極度に制限される程度の障害を有する者等への接種に当たっては、接種を行うことの適否を慎重に判断するよう、接種を担当する医師に求めているが、これを徹底すること。また、そのような者に接種した場合には、接種後短時間のうちに被接種者の体調に異変が起きた場合でも適切に対応できるよう、接種後一定時間、被接種者の状態を観察すること等について、行政は医療関係者に注意喚起するべきこと。また、ワクチン接種は個々人の判断により行うべきものであることを考慮し、現在の感染状況やワクチンの安全性情報の提供を行政は徹底させること。

アレルギー・ぜんそくの既往のある方や 重い基礎疾患をお持ちの患者さんへの 接種の際の注意事項について



新型インフルエンザワクチンを安全に接種いただくために



一般的な注意

- アレルギー・ぜんそくの既往のある方への接種については、適切な準備と対応をして接種に当たるよう注意をお願いいたします。
- アレルギー・ぜんそくの既往のある方への接種については、ワクチン接種後、少なくとも30分後までは、健康状態をご確認ください。



重い基礎疾患をお持ちの患者さんは、風邪やワクチン接種などの刺激により、病気の状態が悪化する可能性がありますので、接種の適否を慎重に判断していただくよう、お願いします。

- 実施要領に記載されているとおり、呼吸器、心臓又はじん臓の機能に自己の身の日常生活が極度に制限される程度の障害を有する方及びヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害を有する方への接種に際しては、主治医及び専門性の高い医療機関の医師に対し、必要に応じて、接種の適否について意見を求め、接種の適否を慎重に判断してください。

これらの注意事項に関しては、平成21年12月1日付事務連絡「基礎疾患を有する者への適切な接種の実施について」もご参照ください。

アナフィラキシーの分類評価

出典: Rüggeberg JU et al. Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2007 Aug 1;25(31):5675-84. Epub 2007 Mar 12.

5681頁より

※ アナフィラキシーの5カテゴリー

症例定義と合致するもの

- カテゴリー(1) レベル1: 《アナフィラキシーの症例定義》参照
- カテゴリー(2) レベル2: 《アナフィラキシーの症例定義》参照
- カテゴリー(3) レベル3: 《アナフィラキシーの症例定義》参照

症例定義に合致しないもの (分析のための追加分類)

- カテゴリー(4) 十分な情報が得られておらず、症例定義に合致すると判断できない
- カテゴリー(5) アナフィラキシーではない(診断の必須条件を満たさないことが確認されている)

5679頁 2.より

《アナフィラキシーの症例定義》

(注意) 随伴症状を考慮した上、報告された事象に対して他に明らかな診断がつかない場合に適応される。

◆ 全てのレベルで確実に診断されているべき事項(診断の必須条件)

- 突然発症 AND
- 徴候及び症状の急速な進行 AND
- 以下の複数(2つ以上)の器官系症状を含む

レベル1:

- <1つ以上の(Major)皮膚症状基準> AND
- <1つ以上の(Major)循環器系症状基準 AND/OR 1つ以上の(Major)呼吸器系症状基準>

レベル2:

- 1つ以上の(Major)循環器系症状基準 AND 1つ以上の(Major)呼吸器系症状基準
- OR
- 1つ以上の(Major)循環器系症状基準 OR 1つ以上の(Major)呼吸器系症状基準 AND
- 1つ以上の異なる器官(循環器系もしくは呼吸器系以外)の1つ以上の(Minor)症状基準
- OR
- (1つ以上の(Major)皮膚症状基準) AND
- (1つ以上の(Minor)循環器系症状基準 AND/OR (Minor)呼吸器系症状基準)

レベル3:

- <1つ以上の(Minor)循環器系症状基準 OR 呼吸器系症状基準> AND
- <2つ以上の異なる器官/分類からの1つ以上の(Minor)症状基準>

《Major 基準》

皮膚症状 / 粘膜症状

- 全身性蕁麻疹 もしくは 全身性紅斑
- 血管浮腫(遺伝性のものを除く)、局所もしくは全身性
- 発疹を伴う全身性掻痒感

循環器系症状

- 測定された血圧低下
- 非代償性ショックの臨床的な診断(少なくとも以下の3つの組み合わせにより示される)

- 頻脈
- 毛細血管再充満時間(3秒より長い)
- 中枢性脈拍微弱
- 意識レベル低下 もしくは 意識消失

呼吸器系症状

- 両側性の喘鳴(気管支痙攣)
- 上気道性喘鳴
- 上気道腫脹(唇、舌、喉、口蓋垂、喉頭)
- 呼吸窮迫—以下の2つ以上
 - 頻呼吸
 - 補助的な呼吸筋の使用増加(胸鎖乳突筋、肋間筋等)
 - 陥没呼吸
 - チアノーゼ
 - 喉音発生

《 Minor 基準 》

皮膚症状

粘膜症状

- 発疹を伴わない全身性掻痒感
- 全身がちくちくと痛む感覚
- 接種局所の蕁麻疹
- 有痛性眼充血

循環器系症状

- 末梢性循環の減少(少なくとも以下の2つの組み合わせにより示される)
 - 頻脈 and
 - 血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間(3秒より長い)
 - 意識レベルの低下

呼吸器系症状

- 持続性乾性咳嗽
- 嘔声
- 喘鳴もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難
- 咽喉閉塞感
- くしゃみ、鼻汁

消化器系症状

- 下痢
- 腹痛
- 悪心
- 嘔吐

臨床検査値

- 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇

Appendix A 症例定義-診断基準レベルを適切に判断するための参考資料

代替様式として、下に示すアルゴリズムはアナフィラキシーが疑われる症例の症例定義-診断基準レベルの適切な判断の一助となる。

ステップ1) 発現している臨床症状およびアナフィラキシーが疑われる兆候から、診断基準のカテゴリー(分類)を選択

Major基準		Minor基準	
<input type="checkbox"/>	皮膚症状&粘膜症状	<input type="checkbox"/>	皮膚症状&粘膜症状
<input type="checkbox"/>	循環器系症状	<input type="checkbox"/>	循環器系症状
<input type="checkbox"/>	呼吸器系症状	<input type="checkbox"/>	呼吸器系症状
		<input type="checkbox"/>	消化器系症状
		<input type="checkbox"/>	臨床検査値

ステップ2) 表から最も高い診断基準分類に該当するカラム・列(縦軸)を選択 (major>minor, 皮膚所見>臨床検査値)

ステップ3) 2番目に高い診断基準(分類)に該当する行(横軸)を選択

ステップ4) 縦横の交差値がブライトン定義に基づいた症例定義-診断基準レベルを示す
空欄はいずれの症例定義-診断基準レベルをも満たさない。

アナフィラキシーが疑われる症例に対する診断基準を計算するためのアルゴリズム

		症状1				
		DERM	CVS	RESP	Cvs	Resp
症状 2	CVS	1	-	2	-	2
	RESP	1	2	-	2	-
	Derm	-	2	2	3*	3*
	Cvs	2	-	2	-	3*
	Resp	2	2	-	3*	-
	GI	-	2	2	3*	3*
	Lab	-	2	2	3*	3*

- ・大文字: 1つまたは1つ以上のMAJOR基準
- ・小文字: 1つまたは1つ以上のminor基準
- ・大文字の行・列: 診断基準分類の中で1つまたは1つ以上のMAJOR基準が存在する
- ・小文字の行・列: 診断基準分類の中で1つまたは1つ以上のminor基準が存在する
- ・レベル3の診断基準において、2つまたは2つ以上の行において "cvs" もしくは "resp" いずれかのminor基準のカラム・列が存在すること

1-診断基準レベル1

2-診断基準レベル2

3*-診断基準レベル3においては、本カラム・列に2つまたは2つ以上のminor基準が存在すること

新型インフルエンザワクチンの安全性に関する疫学研究

(平成22年度厚生労働科学研究費特別研究事業 研究代表者:山縣 然太郎)

研究概要

昨年度の新型インフルエンザワクチンの接種において、基礎疾患を有する者のワクチン接種後の死亡が報告された。ワクチン接種が症状増悪のリスク要因であるかどうかについて、副作用報告による解析には限界があり、疫学調査を実施する必要性があることが専門家からも指摘されている。これらを踏まえ、昨年冬シーズンの診療記録等を用いたケースコントロール研究を行い、来期の接種事業に向けた安全対策について助言、提言する。

研究方法

- ・呼吸器の基礎疾患を対象に、死亡群と対照群について、各種要因をマッチングさせた対照群との比較による1000例程度の疫学研究を実施
- ・腎臓の基礎疾患を対象に、死亡群と対照群について、各種要因をマッチングさせた対照群との比較による1000例程度の疫学研究を実施
- ・これらの研究により、インフルエンザワクチンの接種が呼吸器疾患や腎疾患のリスク増加の要因となっているか検討

期待される成果

- ・インフルエンザワクチンの安全性の検証
- ・来期に向けた安全対策への助言と提言



原 著

妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性

¹⁾ 国立成育医療研究センター母性医療診療部, ²⁾ 同 妊娠と葉情報センター, ³⁾ 同 周産期診療部, ⁴⁾ 同山口 晃史¹⁾²⁾ 久野 道¹⁾ 堀谷まどか³⁾ 渡邊 典芳³⁾久保 隆彦³⁾ 加藤 達夫⁴⁾ 村島 温子¹⁾²⁾

(平成 22 年 4 月 7 日受付)

(平成 22 年 5 月 11 日受理)

Key words: pregnancy, influenza, vaccine

要 旨

米国疾病予防管理センター (Center for Disease Control ; CDC) やアメリカ産婦人科学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists ; ACOG) は過去の世界的大流行における調査から、妊婦はインフルエンザ感染症に対しハイリスクグループとし、1999 年より妊娠初期を除く妊婦に対してのインフルエンザワクチン接種の推奨を開始、2004 年には妊娠初期を含む全期間での妊婦に対する接種へ対象を拡大している。本邦でも妊娠中のインフルエンザワクチン接種は少しずつ推奨されてきており、その安全性を評価した。2007 年～2009 年に季節性インフルエンザワクチン接種を行った 182 症例に対し、妊娠初期、中期、後期の接種時期別に調査を行い、各時期での安全性を妊婦への副反応、胎児への影響を評価した結果、ワクチン接種時の妊娠週数にかかわらず、接種に関連する有意な母体の副反応、児の流・早産、奇形は認められず、ワクチン接種の安全性が確認された。

〔感染症誌 84 : 449～453, 2010〕

序 文

現在までのインフルエンザ感染症の歴史的な世界的大流行 (pandemic) としては 1918～1919 年 (スペイン風邪 ; H1N1), 1957～1958 年 (アジア風邪 ; H2N2), 1968～1969 年 (香港風邪 ; H3N2) があるが、前 2 回の pandemic 時の統計では通常の集団より妊婦の超過死亡が報告されている^{1)～4)}。近年でも、妊娠中のインフルエンザ罹患は重症化し肺炎を併発しやすく、入院するリスクは非妊娠時と比較して 14～20 週で 1.4 倍、妊娠 37～42 週で 4.7 倍であるとの報告がなされており妊婦はインフルエンザ感染症に対しハイリスクグループであることが示唆されている^{5)～8)}。

CDC を中心に米国では 1999 年に胎児の器官形成期にあたる妊娠初期をできるだけ避け、14 週以降の妊婦全例へのインフルエンザワクチン接種を推奨しており、加えて、呼吸器疾患、心疾患や糖尿病などの基礎疾患があり、インフルエンザ感染により合併症を伴う危険性が高い場合には、妊娠時期にかかわらず接種を受けるべきであるとしている。さらに 2004 年の CDC

の勧告にはインフルエンザワクチン接種推奨群には妊娠初期を含むすべての妊娠週数の妊婦が対象と変更されている^{9)～11)}。接種のリスクに関しては、接種した妊婦の 2,000 例以上の情報があるが、妊婦への副反応や胎児への影響は認められておらず、その安全性は高く評価されている¹²⁾¹³⁾。従って、国際的には、妊娠中のインフルエンザワクチン接種は安全で、接種による有益性が危険性を上回るとの認識のもとに積極的に推奨している国が多い。

一方、本邦では我々の妊婦に対するインフルエンザワクチンの有効性についての報告に次ぎ 2009～2010 年のインフルエンザ (A/H1N1) の流行より妊婦へのワクチン接種が行われるようになってきたが、国内での調査成績が少ないことより、まだ妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の積極的な推奨は行われていない¹⁴⁾。この研究では本邦での妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性を評価し、報告する。

対象と方法

1. 対象

2007 年 10 月から 2009 年 1 月までに国立成育医療センターで妊娠管理中に不活化インフルエンザ HA ワクチンを接種した妊娠初期を含む 182 例 (双胎 8 例)

別刷請求先 : (〒157-8535) 世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療研究センター母性医療診療部膠原病・一般内科医長 山口 晃史

平成 22 年 7 月 20 日

Table 1 Study population summary.

trimester	Vaccination timing	First (n = 13)	Second (n = 97)	Third (n = 72)	All (n = 182)
	Maternal age (years) (average \pm SD)	34.2 \pm 4.1	34.6 \pm 3.8	34.2 \pm 3.9	34.4 \pm 3.9
	Parity (1/ \geq 2)	6/7	63/37	41/31	110/182
	Number of fetuses (1/2/3)	13/0/0	93/4/0	68/4/0	174/8/0
	Weeks of gestation at vaccination (average \pm SD)	12.9 \pm 1.4	22.5 \pm 3.9	32.4 \pm 2.6	25.7 \pm 6.8

Table 2 Vaccination timing and maternal outcomes.

trimester	Vaccination timing	First (n = 13)	Second (n = 97)	Third (n = 72)	All (n = 182)
	Fever (number of cases)	0	3	0	3
	Abortion (%)	0	-	-	0
	Preterm (%)	7.6	7.2	6.9	7.1
	Weeks of gestation at delivery (average \pm SD)	38.8 \pm 1.5	38.9 \pm 1.0	39.0 \pm 1.0	39.0 \pm 1.1

Table 3 Vaccination timing and neonatal outcomes.

trimester	Vaccination timing	First (n = 13)	Second (n = 101)	Third (n = 76)	All (n = 190)
	Malformation (case)	0	4 (3.9%)	2 (2.6%)	6 (3.2%)
	Apgar score at 5 min (average \pm SD)	9.2 \pm 0.4	9.2 \pm 0.5	9.1 \pm 0.6	9.1 \pm 0.5
	Birth weight (g)	3,026.7 \pm 345.6	3,097.0 \pm 332.2	3,094.3 \pm 320.0	3,090.9 \pm 326.8
	Actual weight/median weight* (average \pm SD)	100.3 \pm 11.9	100.8 \pm 11.4	100.1 \pm 10.5	100.5 \pm 11.0

*Median birth weight at gestational age in Japan

の妊婦。その中でみられた合併症は、橋本病もしくは甲状腺機能低下症9例、バセドウ病もしくは甲状腺機能亢進症8例、気管支喘息8例、子宮筋腫3例、卵巣のう腫2例、抗SS-A抗体陽性2例、特発性血小板減少性紫斑病2例、抗リン脂質抗体症候群2例、炎症性腸疾患1例、子宮頸部上皮内がん1例、脳下垂体腺腫1例、うつ病1例、てんかん1例、メニエール病1例、ベーチェット病1例、総胆管拡張症1例であった。

2. 方法

インフォームドコンセントの上、同意を得た患者に対し3種の株(2007年度はA/Solomon/3/2006(H1N1), A/Hiroshima/52/2005(H3N2)およびB/Malaysia/2506/2004, 2008年度はA/Brisbane/59/2007, A/Uruguay/716/2007, およびB/Florida/4/2006)を含んだ不活化インフルエンザHAワクチンであるフルビックHA(阪大微研)を用い、0.5mLの皮下注射を1回施行した。接種後、母体のワクチン接種による副反応(発熱)の有無、流・早産の有無と分娩時の妊娠週数、新生児の奇形の有無、アプガースコア、出生時体重の調査を行い、妊娠中の不活性化インフル

エンザHAワクチン接種(アジュバントなし)の安全性に関し妊娠期別に評価した。

3. 倫理面への配慮

成育医療センター倫理委員会で2007年に承認された(受付番号259)。

成 績

2007年10月から2009年1月の期間に妊娠全期間の妊婦を対象にインフォームドコンセントを行い、同意を得た患者に対しインフルエンザワクチンの接種を行った(Table 1)。初期での研究参加者は中期以降に比べ少なかったが、その理由として、当院初診時に既に初期を過ぎている場合が多いことと、初期のワクチン接種希望者はまだ少ないことが影響した。

母体において接種時の副反応では、発熱が3例(1.6%)みられたが、37度以下の発熱であり、その他、接種部位の著しい腫脹、疼痛、頭痛、めまい、全身倦怠感、消化器症状など外来受診が必要となる程度の重篤な症状はみられず、非妊婦と同様もしくはそれ以下の発生率であった(局所反応が10%程度、全身反応が1%以下)¹⁵⁾。また、各妊娠期における比較評価は

Table 4 Preterm delivery.

Vaccination timing		Weeks of gestation at delivery	Delivery	Complications**	Birth weight (g)	Actual weight/median weight*
Trimester	Weeks of gestation					
First	14	36	Caesarian	After myomectomy	2,672	108.4
	17	36	Vaginal	None	2,410	94.5
	18	36	Caesarian	Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic)	2,440, 2,586	99.0, 104.9
	19	35	Vaginal	None	2,375	104.3
Second	22	36	Vaginal	Anti-SSA antibody positive	2,750	107.9
	24	36	Caesarian	Antiphospholipid antibody syndrome	2,136	83.8
	25	34	Caesarian	Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic)	2,360, 1,962	100.9, 76.9
	27	36	Vaginal	None	2,620	110.3
	29	36	Caesarian	Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic) Congenital biliary dilatation (post operative)	2,168, 1,906	91.3, 77.3
	31	36	Caesarian	Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic)	2,062, 2,706	86.8, 109.8
Third	32	36	Vaginal	None	2,665	104.6
	32	36	Caesarian	Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic)	3,240, 2,862	131.4, 116.1
	34	36	Caesarian	Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic)	2,336, 2,176	94.7, 88.4

*Median birth weight at gestational age in Japan.

**No malformations were seen.

Table 5 Description of malformations.

Vaccination timing		Maternal age	Weeks of gestation at delivery	Complications	Malformations
Trimester	Weeks of gestation				
First	20	40	38	None	Syndactyly (hypoplastic left digits)
	27	32	39	None	Polydactyly (rudimentary right sixth digit)
Second	28	40	40	Hashimoto disease	Bilateral accessory ear
	29	37	37	Basedow disease	Syndactyly (left hypoplastic digits)
Third	35	39	39	None	Clinodactyly (left fourth toe)
	35	34	39	None	Myogenic torticollis (right)

対象症例数が少ないため有意な差はみられなかった (Table 2).

流産症例は無く、この調査内では初期の接種でも流産への関与はなかったと判断できる。また、早産は各妊娠期間の接種群に約7%ずつみられ、発症率に接種時期の偏りは無く、ワクチン接種者の全妊娠期間での早産率は一般的な統計と合致し、ワクチン接種との関連性は無いと思われた¹⁶⁾。

早産を除く症例での分娩週数、アプガースコア、出生体重においても標準範囲内であり、各妊娠期間でのワクチン接種間での差もみられなかった (Table 3)。早産に関して、その内容の詳細を Table 4 に記す。早

期の出産へ至った理由の多くは双胎妊娠で母体適応が主であり、他の症例も自然分娩もしくは予定帝王切開術による分娩で、ワクチン接種との関連性はなかった。

胎児発育不全 (標準体重の90%未満) は早産例の中の4例でみられたが、双胎妊娠が3例、抗リン脂質抗体症候群合併妊娠が1例で、健常単胎妊娠では1例もみられなかった。この抗リン脂質抗体症候群症例では、不育症 (習慣性流産) の治療に低用量アスピリン、プレドニゾン、ヘパリンを併用していた。プロドニゾンによる軽度の胎児発育抑制はみられるが、主に血流の低下によると思われる胎盤機能不全から子宮内胎児発育停止がみられたため出産へ至っており、早産

ならびに胎児発育不全がみられた。従って、双胎妊娠や抗リン脂質抗体症候群がその原因として最も考えられ、ワクチン接種との関連性はないと評価できる。

奇形に関しては第2三半期に4例、第3三半期に2例の計6例で見られ、その内訳は合指症2例、多指症1例、斜指症1例、副耳1例、筋性斜頸1例であった (Table 5)。妊娠期別に有意に高い発生率の時期としての偏りはみられず、それぞれの妊娠期の症例数に依存している。全妊娠期における発生率では3.2%と自然発生的な確率の範囲内であり、妊娠初期の接種例にはみられず、過去の文献からもインフルエンザワクチンによる特異的な奇形は報告されていないことから、ワクチン接種による因果関係はないと考えられた¹²⁾¹³⁾¹⁷⁾。

考 察

今回の我々の調査では、アジュバントを含まない不活化インフルエンザ HA ワクチンの妊娠中の接種による副反応の増強、早・流産率の増加、催奇形率の上昇、アプガースコアの低下、出生体重の減少などの母体や児への影響は認められず、すでに諸外国で行われた安全性の評価の結果と合致した。また、これらの重篤な母体、胎児への影響がみられないことはアジュバントを含まない不活性化ワクチンにおける有利な点と思われる。生インフルエンザワクチンの鼻粘膜接種は不活化ワクチンよりも明らかに有効であると考えられているが、他の生ワクチンと同様に妊婦への接種は禁忌であり、妊婦のインフルエンザ感染症に対する唯一安全な予防対策は不活化ワクチンの接種であると考えられる。この研究で用いられた不活化インフルエンザ HA ワクチンは孵化鶏卵由来のアジュバントを含まないスプリットワクチンであるが、今後、この孵化鶏卵由来のスプリットワクチンだけではなく MDCK 細胞 (イヌの腎臓由来の細胞) もしくは Velo 細胞 (アフリカミドリザルの腎臓由来の細胞) 由来の HA ワクチンや孵化鶏卵由来の全粒子ワクチンなど、蛋白産生のための由来細胞の違いや産生されたウイルス構築・抗原の違いに加え、独自のアジュバントを添加しているワクチンが登場し、妊婦へ対する使用にあたってはその安全性の十分な評価も必要となってくるであろう。

本邦では妊婦へのワクチン接種に関しては調査成績がまだ十分に集積されておらず、安全性に関するデータも不足している。この調査研究とそれに続く今後の調査結果の集積により諸外国同様、積極的な接種の方針へ導き、より多くの施設で妊娠中のインフルエンザワクチン接種が行われるようになるよう貢献したい。

謝辞：この研究は予防接種リサーチセンター調査研究費補助金研究事業、成育医療委託研究事業の一部として遂行されました。ご協力いただいた国立成育医療研究センター

の周産期診療部、看護部の方々に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Harris JW : Influenza occurring pregnant women : a statistical study of thirteen hundred and fifty cases. JAMA 1919 ; 72 : 978—80.
- 2) Greenberg M, Jacobziner H, Pakter J, Weisl BA : Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza, New York City, 1957. Am J Obstet Gynecol 1958 ; 76 : 897—902.
- 3) Freeman DW, Barno A : Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1959 ; 78 : 1172—5.
- 4) Widelock D, Csizmas L, Klein S : Influenza, pregnancy, and fetal outcome. Public Health Rep 1963 ; 78 : 1—11.
- 5) Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF : Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. Public Health Rep 1986 ; 101 : 205—11.
- 6) Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR : Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol 1998 ; 148 : 1094—102.
- 7) Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, et al. : Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy : a clinical and seroepidemiological study. BJOG 2000 ; 107 : 1282—9.
- 8) Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, Mitchel EF, Snowden MS, Wood LB, et al. : Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 189 : 1705—12.
- 9) Harper SA, Fukud K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB : Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2004. Prevention and control of influenza : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 53 : 1—40.
- 10) ACOG Committee on Obstetric Practice : ACOG committee opinion number 305, November 2004. Influenza vaccination and treatment during pregnancy. Obstet Gynecol 2004 ; 104 : 1125—6.
- 11) Advisory Committee on Immunization Practices, Smith NM, Bressee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA : Prevention and Control of Influenza : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 55. 2006 ; p. 1—42.
- 12) Black SB, Shinefield HR, France EK, Fireman BH, Platt ST, Shay D : Vaccine Safety Datalink Workgroup. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in

- pregnant women and their infants. *Am J Perinatol* 2004 ; 21 : 333—9.
- 13) Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, Mouzoon ME, Hoyle JC, Smith FA, *et al.* : Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 1098—106.
- 14) Yamaguchi K, Hisano M, Isojima S, Irie S, Arata N, *et al.* : Relationship of Th1/Th2 cell balance with the immune response to influenza vaccine during pregnancy. *J Med Virol* 2009 ; 81 : 1923—8.
- 15) 岡部信彦. 総説. インフルエンザ, 疾患別情報, 国立感染症研究所感染症情報センター, <http://idsc.nih.gov/disease/influenza/intro.html>.
- 16) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY : *Williams Obstetrics* (23rd edition). McGraw Hill, inc., 2009.
- 17) Schardein JL : *Chemically Induced Birth Defects* (Third Edition, Revised and Expanded). Mercei Dekker, Inc., 2000.

Influenza Vaccination Safety during Pregnancy

Koushi YAMAGUCHI, Michi HISANO, Madoka HORIYA, Noriyoshi WATANABE,
Takahiko KUBO, Tatsuo KATO & Atsuko MURASHIMA
National Center for Child Health and Development

Increased morbidity and mortality in pregnant women were reported following three major historical influenza pandemics. To prevent influenza infection during pregnancy, the Centers for Disease Control (CDC) and the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommend that all pregnant women and those intending to get pregnant during the influenza season be vaccinated. In 2004, they advised expanding vaccination guidelines from the second and third trimester to all three trimesters. We evaluated the safety of influenza vaccination during pregnancy in 182 subjects from 2007-2009. No adverse events were seen in pregnancy or fetal medical condition regardless of the pregnancy stage at which vaccine was administered.

豪州における 2010 年 3 価のインフルエンザワクチン接種後の小児の副反応について

豪州において、本年4月にCSL社が製造する H1N1 を含む3価の季節性ワクチン「Influvac」の南半球での 2010 シーズンでの接種後に、熱性痙攣の副作用の発現が多いとされた問題について、豪州医薬品庁(TGA) が7月2日に報告をまとめるとともに、5歳未満への7月30日付けで接種の再開について勧告したので、以下に紹介する。

1. 豪州のこれまでの経緯(豪州医薬品庁(TGA)発表の概要)

(1) 2010年4月23日

- 西オーストラリア州(生後6ヶ月～5歳に無償でのワクチン提供を行っている地域)における季節性インフルエンザワクチンに関する副反応報告で、熱性痙攣等の副反応の発現が高いことから、その原因等が判明するまでの間、5歳未満の小児の3価の季節性インフルエンザワクチンの接種をしないよう通知。
- 西オーストラリアで使用された製造バッチのワクチンの検査等を行うこととした。
- H1N1 の1価の新型インフルエンザワクチンでは、このような熱性痙攣等はみられていない。

(2) 平成22年4月30日

- これまでに TGA に報告された、季節性インフルエンザワクチン接種後の5歳以下での痙攣を伴う発熱の症例数は、合計77例であり、このうち、西オーストラリア州は57例であった。

(3) 平成22年6月1日

- 5歳以下の小児に対する季節性インフルエンザワクチンの接種の中断は継続しつつ、TGA ほか複数の組織が協力して調査を実施。調査の中間結果について公表。
- 過去に比べ、2010年の季節性インフルエンザワクチン接種後の5歳未満の小児の発熱や熱性痙攣の発生率は高くなっている。西オーストラリア州で発熱及び熱性痙攣の頻度が高いのは、他の地域よりも多くのワクチンが接種されているためであるが、すべての区域で熱性けいれんの発生率は同様に上昇している
- 他の要因(ほとんどの場合は感染)による発熱に続く痙攣は、5歳未満の小児 100人について2から3人発生する。これまでの研究によれば、5歳未満の小児に季節性ワクチンを接種したのちに発熱に関連して起こる痙攣の発生頻度は1000ドーズに対して1未満である。
- 2010年の季節性ワクチンに関連したほとんどの熱性痙攣は、「Fluvax」及び「Fluvax junior」(CSL社製季節性3価ワクチン)の接種後に発生している。「Fluvax」及び「Fluvax junior」の熱性痙攣の発生頻度は、1000人に約9人。他の2つの季節性ワクチン「Influvac」及び「Vaxigrip」についても情報を収集中。
- 生物学的、臨床的、疫学的な原因は特定されていない。ワクチンの試験においても、異常は認められていないが、さらなる調査を計画中であり、米国 CDC と協力して実施予定。
- 5歳未満には、代替として、「Panavax」(H1N1 の1価ワクチン)を接種することや、季節性ワクチンとして、「Influvac」(ソルベイ社製季節性3価ワクチン)、「Vaxigrip」(サノフィ社製季節性3価ワクチン)を優先的に接種することも考慮してよい。

2. 7月2日の発表内容

TGAは、「Fulvax 2010」及び「Fluvax Junior 2010」に関してこれまでの疫学調査において生後6ヶ月から5歳未満の小児で発熱及び熱性けいれんが過剰にみられたが、両製品のリスクベネフィットバランスは依然として良好であると結論づけた。

しかしながら疫学調査で示されたシグナルを考慮して、両製品（「Fluvax」及び「Fluvax junior」）の製品情報に以下の修正を加えた。

- ・ 使用上の注意の項において、2010年の南半球でのインフルエンザシーズンで小児の発熱及び熱性けいれんに関する報告が増加したことを明記し、5歳未満の小児での「Fluvax」の使用においてはリスクベネフィットバランスを慎重に検討すること。
- ・ 市販後有害事象の項において、2010年に報告された発熱および熱性けいれんの発生率について記載すること。

現在まで、大規模な解析にもかかわらず、発熱及び熱性けいれんの過剰な症例に関する生物学的な原因は依然として明らかになっていない。このため、いまのところ5歳未満の小児で、けいれんのリスクの可能性があり、またはワクチンのベネフィットよりも他のAEFIが上回る場合には3価インフルエンザワクチン(trivalent influenza vaccination, TIV)の使用を留保するのが適切であると考えられる。

NSW 病院により実施されたコホートスタディによると、「Fluvax」による発熱リスクのオッズ比は、「Panvax」(H1N1の1価ワクチン)との比較でおよそ3 (CI 1.8-4.3)、「Influvac」(ソルベイ社製季節性3価ワクチン)との比較でおよそ6.5 (CI 3.1-13.9)であった。

有害事象の発生状況からみて、「Fluvax」のリスクの上昇は明確であったが、他のワクチン、「Influvac」(ソルベイ社製季節性3価ワクチン)、「Vaxigrip」(サノフィ社製季節性3価ワクチン)では同様の有害事象の状況となっているような根拠は得られていない。ただし、「Influvac」の「Vaxigrip」の販売量は少ないため、この事象が「Fluvax」に限定された問題とも結論づけられない。

3. 7月30日の勧告内容

オーストラリアや他国での調査結果により、「Fluvax」以外の季節性インフルエンザワクチンである「Influvac」(ソルベイ社製季節性3価ワクチン)、「Vaxigrip」(サノフィ社製季節性3価ワクチン)では、熱性けいれんの発生が多くはない可能性が示唆されている。当分の間、5歳未満の小児に季節性インフルエンザワクチンを接種したい場合には、「Influvac」又は「Vaxigrip」の使用について医師に相談すべきである。

(参考)平成22年7月29日及び8月5日開催の米国CDCの諮問委員会ACIPの勧告

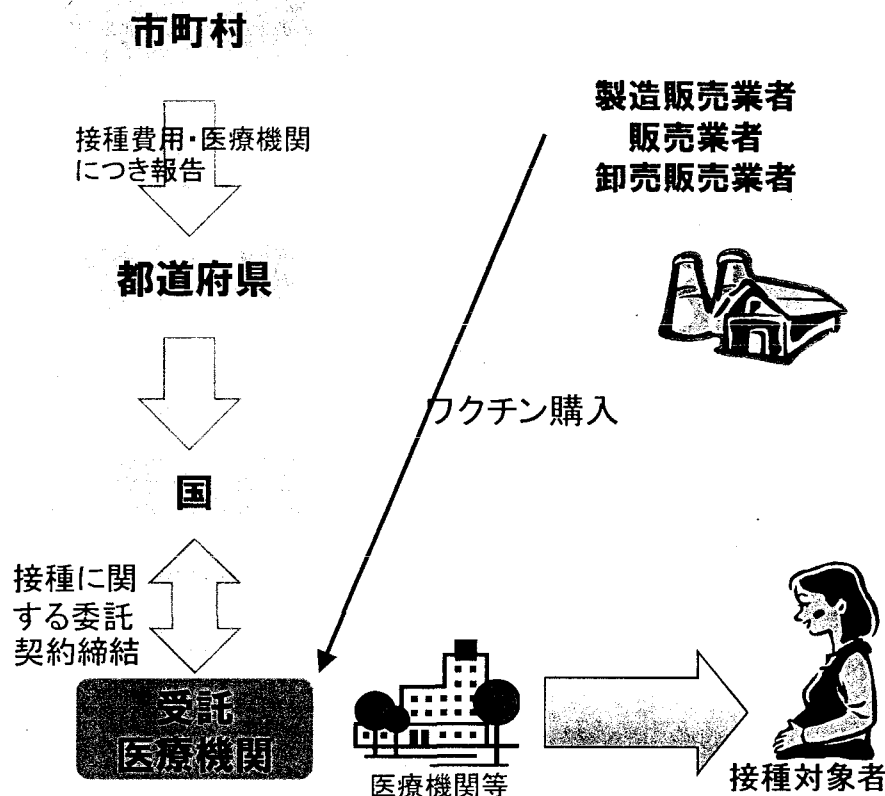
- 平成22年7月29日
 - オーストラリアとニュージーランドで、CSL社が製造した2010年南半球用のインフルエンザワクチンの一つに、発熱と熱性けいれんの発生率が主に5歳未満の小児に高かった。そこで

CSL 社が製造し、米国で承認した北半球向けの Afluria の Warning and Precaution 項にこれらの事象が発生する旨、追記した。

- 入手可能なデータによると、5 歳未満の小児に見られた発熱と熱性けいれんの発生率上昇は南半球向けの CSL 社ワクチンにだけ、関連が見られる。南半球で用いられた小児用の他のインフルエンザワクチンでは発生率の上昇が見られなかった。
- 平成 22 年 8 月 5 日
 - 豪州・ニュージーランドでの報告に基づき、CSL 社製のワクチンインフルワクチンは生後 6 ヶ月から 8 歳には一般的に使うべきではないとの勧告が出された。

10月以降の新型インフルエンザワクチン接種体制(案)

参考資料 1-10



- 国は、10月から接種事業の実施。
- 市町村は、接種費用を設定し、接種実施医療機関への協力を依頼。
- 都道府県は、市町村が設定した上記の内容を国に報告。
- 国は、市町村が設定した内容で接種実施医療機関と契約。
- 医療機関は、国との契約により、ワクチンの接種を希望する接種対象者に対しワクチンを接種。

※市町村は、接種を受ける低所得者に対して、負担軽減措置を実施(国庫補助事業について調整中)

10月以降の新型インフルエンザワクチン接種事業の概要(案)

下線部が昨年度との変更点

- 1 実施主体 国
※新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチンの接種に関する事業実施要綱に基づく
- 2 対象者 すべての国民(優先接種対象者は定めない)
- 3 接種期間 10月1日～新臨時接種開始時(別途厚生労働大臣が指示)
- 4 接種費用 市町村が設定(新臨時接種に移行するという前提であること、高齢者の二類定期接種の実施主体であることから、市町村が設定)
- 5 接種実施医療機関 国が接種実施医療機関と契約
※4と同様の理由から、接種実施医療機関の選定は市町村が行う。
- 6 ワクチン流通 市場流通
- 7 低所得者負担軽減措置 国庫補助事業
※平成22年度新型インフルエンザワクチン接種助成臨時補助金【関係省庁と調整中】
 - 実施主体 市町村
 - 補助単価
 - ・1回目の接種の場合 3,600円(1,800円)
 - ・2回目の接種であって、1回目の接種と同一医療機関で接種する場合 2,550円(2,550円)
 - ・2回目であって、1回目の接種と異なる医療機関で接種する場合 3,600円(3,600円)
 - ・発熱等により接種を行えなかった場合 1,790円(900円)

※()は、予防接種法に基づく二類定期接種の対象者の額
- 負担割合 国1/2、都道府県1/4、市町村1/4
- 8 健康被害救済 新型インフルエンザ予防接種による健康被害の救済等に関する特別措置法による(国10/10)
- 9 副反応報告 医療機関から国に直接報告