

平成 20 年度の安全対策について(まとめ)

1. 副作用等の報告数の推移

医薬品、医療機器等の製造販売業者等は、医薬品、医療機器等の副作用・感染症・不具合報告、研究報告等を知ったときは、薬事法第 77 条の 4 の 2 第 1 項の規定に基づき報告することが義務づけられている。

また、医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者についても、医薬品、医療機器等の副作用、不具合等について、薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項の規定に基づき必要があると認めるときは、国へ直接報告することが義務づけられている。

過去 5 年間（平成 16 年度～平成 20 年度）の副作用等の報告数を下表に示す。

(1) 医薬品

(単位：件)

年度	製造販売業者からの報告				医薬関係者からの副作用報告
	副作用報告	研究報告	外国措置報告	感染症定期報告	
16 年度	25,142	1,311	420	1,093	4,594
17 年度	24,523	971	563	1,077	3,992
18 年度	26,309	818	485	1,076	3,669
19 年度	28,500	858	695	1,092	3,891
20 年度	31,455	855	869	1,074	3,839

(2) 医療機器

(単位：件)

年度	製造販売業者からの報告				医薬関係者からの不具合報告
	不具合報告 ^(注1)	研究報告	外国措置報告	感染症定期報告	
16 年度	15,714	157	287	126	622
17 年度	11,234	37	436	95	445
18 年度	12,190	36	482	62	424
19 年度	16,550	15	525	52	434
20 年度	6,351	10	748	77	410

注1) 医療機器の不具合報告には、外国症例も含む。

2. 安全対策上の措置数の推移

過去5年間の厚生労働省が実施した安全対策上の措置数を下表に示す。

年度(平成)	医 薬 品					医 療 機 器				
	16	17	18	19	20	16	17	18	19	20
承認の取り消し(注1)										
効能・効果の制限(注1)										
用法・用量の制限(注1)	3									
厚生労働省緊急FAX										
緊急安全性情報 (ドクターレター)の 配布指示			1							
「医薬品・医療機器等 安全性情報」への情報 掲載(注2)	38	31	26	24	12	3	6	2	5	1
使用上の注意の改訂	161	250	135	132	144	13	6	1	6	4
動物実験等の実施指示		1		1						
臨床試験等の実施指示				1						
その他				1 ^(注3)						
合計	202	282	162	159	156	16	12	3	11	5

(注1) 再審査・再評価に伴うものを除く。

(注2) 原則として毎月発行している「医薬品・医療機器等安全性情報」に、重要な安全対策に関する情報として掲載したもの。なお、「重要な副作用等に関する情報」として症例の概要を紹介したものも含む。

(注3) 禁忌に係る改訂について掲載した。

3. 平成20年度の安全対策について

(1) 「医薬品・医療機器等安全性情報」への情報掲載について

号数	年月	掲 載 記 事
246	H20.5	なし
247	H20.6	なし
248	H20.7	なし
249	H20.8	1. 重要な副作用等に関する情報（臭化チオトロピウム水和物）
250	H20.9	1. インターフェロン製剤（「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の効能効果を有する製剤）による間質性肺炎について
251	H20.10	1. 医薬品副作用被害救済制度・生物由来製品感染等被害救済制度について 2. 加温加湿器の併用による人工鼻の閉塞について
252	H20.11	1. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について 2. 重要な副作用等に関する情報（アゼルニジピン）
253	H20.12	なし
254	H21.1	1. 「医薬品医療機器情報配信サービス」について 2. 重要な副作用等に関する情報（経腸成分栄養剤（エレンタール、他）、ロルノキシカム）
255	H21.2	1. 重要な副作用等に関する情報（ソラフェニブトシル酸塩、エタネルセプト（遺伝子組換え）、テモゾロミド、リツキシマブ（遺伝子組換え））
256	H21.3	1. 塩酸ヒドロキシジン（注射剤）による注射部位の壊死・皮膚潰瘍等について 2. 重要な副作用等に関する情報（トシリズマブ（遺伝子組換え））

(2) その他について

- ①ヘパリンナトリウム製剤、ヘパリンカルシウム製剤、ダルテパリンナトリウム製剤、パルナパリンナトリウム製剤、レビパリンナトリウム製剤及びエノキサパリンナトリウム製剤について、品質管理（原料として使用される精製ヘパリン等について、ロット毎に不純物の含有の有無の確認等）の徹底、ショック等の副作用に関する情報提供・注意喚起及び情報収集等の徹底を指示した。（平成20年4月28日：平成20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）

- ②ゲフィチニブの使用等について、引き続き、1又は2レジメンの化学療法歴（少なくとも1レジメンは白金製剤を含む。）を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先して本剤の投与を積極的に選択する根拠はない旨について、国内第Ⅲ相試験の結果とともに、患者に十分な説明が行われるよう、医薬関係者に情報提供するよう指示した。併せて、この情報提供のため、国内第Ⅲ相試験の結果（概要）を添付文書の「その他の注意」欄に記載するよう指示した。（平成20年8月1日：平成20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）

医薬品等の使用上の注意の改訂について

資料No. 2-2

No.	一般名	薬効分類	改訂内容
平成21年4月24日発出			
09-001	イソフルラン	111 全身麻酔剤	[副作用]の「重大な副作用」の項に、「ショック、アナフィラキシー様症状」、「肝炎、肝機能障害」を追記した。
09-002	トレミフェンクエン酸塩	429 その他の腫瘍用薬	[禁忌]の項に「QT延長又はその既往歴のある患者(先天性QT延長症候群等)」、「低カリウム血症のある患者」、「クラスIA(キニジン、プロカインアミド等)又はクラスIII(アミオダロン、ソタロール等)の抗不整脈薬を投与中の患者」を追記し、 [慎重投与]の項に「重度の徐脈等の不整脈、心筋虚血等の不整脈を起こしやすい心疾患のある患者」を追記し、 [重要な基本的注意]の項に、本剤投与によりQT延長がみられていることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意を払う旨を追記し、 [相互作用]の項に新たに「併用禁忌」の項目を設け「クラスIA抗不整脈薬(キニジン、プロカインアミド等)、クラスIII抗不整脈薬(アミオダロン、ソタロール等)」を追記した。
09-003	オルメサルタンメドキシミル	214 血圧降下剤	[副作用]の「重大な副作用」の項に、「血小板減少」、「低血糖」を追記した。
09-004	酸化セルロース	332 止血剤	[禁忌]の項に「骨孔の周り、骨の境界、脊髄周辺、視神経や視束交叉の周囲への留置」を追記し、「骨折面又は椎弓切除術創」を「骨折面又は椎弓切除術創への留置」と改め、 [用法・用量に関連する使用上の注意]の項を新たに設け、止血が達成された後、本剤を取り除く旨を追記し、 [副作用]の「重大な副作用」の項の骨再生抑制に関する記載を、骨折面に留置された場合、骨再生を妨げ、嚢胞を形成することがある旨に記載整備をし、 神経障害に関する記載を、本剤の膨潤による圧迫に伴う神経障害を起こすことがある旨に記載整備をし、視力障害に関する記載を、本剤の膨潤による圧迫に伴う視力障害を起こすことがある旨に記載整備をした。
09-005	ソラフェニブトシル酸塩	429 その他の腫瘍用薬	[重要な基本的注意]の項の「手足症候群、剥脱性皮膚炎、多形紅斑」に関する記載を「手足症候群、剥脱性皮膚炎、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑」に関する記載に改め、 「リンパ球減少」に関する記載を「白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血」に関する記載に改め、出血傾向等の発現に留意する旨を追記した。 [副作用]の「重大な副作用」の項の手足症候群、剥脱性皮膚炎、多形紅斑に関する記載に皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)に関する記載を追記し、 「白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血」を追記した。
平成21年5月8日発出			
09-006	塩酸セルトラリン	117 精神神経用剤	[慎重投与]の項の「躁病の既往歴のある患者」を「躁うつ病患者」と改め、「脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者」、「衝動性が高い併存障害を有する患者」を追記し、 [重要な基本的注意]の項の自殺企図に関する記載に、うつ症状を呈する患者において、不安、焦燥及び興奮等があらわれることが報告されており、因果関係は明らかではないが、これらの症例において、基礎疾患の悪化又は他害行為等が報告されているため、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察する旨を追記し、 家族等への指導に関する記載に、興奮、攻撃性、易刺激性等のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導する旨を追記した。

No.	一般名	薬効分類	改訂内容
09-007	パロキセチン塩酸塩水和物	117 精神神経用剤	<p>[慎重投与]の項の「躁病の既往歴のある患者」を「躁うつ病患者」と改め、「脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者」、「衝動性が高い併存障害を有する患者」を追記し、</p> <p>[重要な基本的注意]の項の自殺企図に関する記載に、うつ症状を呈する患者において、不安、焦燥及び興奮等があらわれることが報告されており、因果関係は明らかではないが、これらの症例において、基礎疾患の悪化又は他害行為等が報告されているため、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察する旨を追記し、</p> <p>家族等への指導に関する記載に、興奮、攻撃性、易刺激性等のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導する旨を追記した。</p>
09-008	フルボキサミンマレイン酸塩 ミルナシプラン塩酸塩	117 精神神経用剤	<p>[慎重投与]の項の「躁病の既往歴のある患者」を「躁うつ病患者」と改め、「脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者」、「衝動性が高い併存障害を有する患者」を追記し、</p> <p>[重要な基本的注意]の項の自殺企図に関する記載に、うつ症状を呈する患者において、不安、焦燥及び興奮等があらわれることが報告されており、因果関係は明らかではないが、これらの症例において、基礎疾患の悪化又は他害行為等が報告されているため、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察する旨を追記し、</p> <p>家族等への指導に関する記載に、興奮、攻撃性、易刺激性等のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導する旨を追記した。</p>
09-009	リン酸二水素ナトリウム一水和物・無水リン酸水素二ナトリウム	799 他に分類されない治療を主目的としない医薬品	<p>[重要な基本的注意]の項から[警告]の項に、「急性腎不全、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）」に関する記載を移行し、</p> <p>[禁忌]の項の「胃腸管閉塞症又は胃腸管閉塞症の疑いのある患者」の記載に、リン酸ナトリウムの過度の吸収を促すおそれがある旨を追記し、</p> <p>「生検により急性リン酸腎症であることが判明している患者」を「重篤な腎機能障害、急性リン酸腎症の患者」と改め、</p> <p>[重要な基本的注意]の項の飲水量に関する記載に、検査前日から本剤服用前及び本剤服用後の飲水に関する記載を追記し、腎疾患、急性リン酸腎症に関する記載に、本剤服用後に、大腸内視鏡検査実施後においても、腎機能低下を疑わせる所見（浮腫、尿量減少、持続する全身倦怠感等）があらわれた場合には、速やかに受診するよう指導する旨を追記し、</p> <p>[副作用]の「重大な副作用」の項の「腎疾患、急性リン酸腎症」に関する記載を「急性腎不全、急性リン酸腎症」に関する記載に改めた。</p>
09-010	プロナンセリン	117 精神神経用剤	[副作用]の「重大な副作用」の項に、「無顆粒球症、白血球減少」を追記した。
09-011	エタネルセプト（遺伝子組換え）	399 他に分類されない代謝性医薬品	[副作用]の「重大な副作用」の項に「心不全」を追記した。
09-012	アムルピシン塩酸塩	423 抗腫瘍性抗生物質製剤	<p>[警告]の項の間質性肺炎に関する記載に、死亡に至った例が報告されているので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う旨を追記し、</p> <p>[慎重投与]の項に、「間質性肺炎又は肺線維症の患者」を追記し、</p> <p>[重要な基本的注意]の項の感染症・出血傾向及び間質性肺炎に関する記載に、本剤投与開始前に、胸部X線及び胸部CTの検査で間質性肺炎等の有無を確認し、投与の可否を慎重に判断し、投与後は臨床症状を十分に観察し、定期的に胸部X線検査等を行い、間質性肺炎の発現に十分注意する旨を追記し、</p> <p>[高齢者への投与]の項に、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨を追記した。</p>
09-013	エルロチニブ塩酸塩	429 その他の腫瘍用薬	<p>[慎重投与]の項に、「消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者」を追記し、</p> <p>[重要な基本的注意]の項の「間質性肺疾患、発疹、下痢」に関する記載に「角膜穿孔、角膜潰瘍等」に関する記載を追記し、</p> <p>[副作用]の「重大な副作用」の項に、「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、多形紅斑」、「消化管穿孔」、「角膜穿孔、角膜潰瘍」を追記した。</p>
09-014	ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え）	639 その他の生物学的製剤	[副作用]の「重大な副作用」の項の〈本剤単独の場合〉の汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少に関する記載に貧血を追記した。

No.	一般名	薬効分類	改訂内容
平成21年7月3日 発出			
09-015	フェニトイン フェニトイン・フェノバルビタール フェニトイン・フェノバルビタール・ 安息香酸ナトリウムカフェイン フェニトインナトリウム	113 抗てんかん剤	〔副作用〕の「重大な副作用」の項に、「横紋筋融解症」、「急性腎不全、間質性腎炎」を追記した。
09-016	アミトリプチリン塩酸塩 アモキサピン イミプラミン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩（経口剤） セチプチリンマレイン酸塩 ドスレピン塩酸塩 トラゾドン塩酸塩 トリミプラミンマレイン酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 マプロチリン塩酸塩 ミアンセリン塩酸塩 ロフェプラミン塩酸塩	117 精神神経用剤	〔慎重投与〕の項の「躁病の既往歴のある患者」を「躁うつ病患者」と改め、「脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者」、「衝動性が高い併存障害を有する患者」を追記し、 〔重要な基本的注意〕の項の自殺企図に関する記載に、うつ症状を呈する患者において、不安、焦燥及び興奮等があらわれることが報告されており、因果関係は明らかではないが、これらの症例において、基礎疾患の悪化又は他害行為等が報告されているため、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察する旨を追記し、 家族等への指導に関する記載に、興奮、攻撃性、易刺激性等のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導する旨を追記した。
09-017	クロミプラミン塩酸塩（注射剤）	117 精神神経用剤	〔慎重投与〕の項の「躁病の既往歴のある患者」を「躁うつ病患者」と改め、「脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者」、「衝動性が高い併存障害を有する患者」を追記し、 〔重要な基本的注意〕の項の自殺企図に関する記載に、うつ症状を呈する患者において、不安、焦燥及び興奮等があらわれることが報告されており、因果関係は明らかではないが、これらの症例において、基礎疾患の悪化又は他害行為等が報告されているため、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察する旨を追記し、 家族等への指導に関する記載に、興奮、攻撃性、易刺激性等のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導する旨を追記した。
09-018	テルミサルタン	214 血圧降下剤	〔副作用〕の「重大な副作用」の項に、「間質性肺炎」を追記した。
09-019	臭化カリウム 臭化カルシウム 臭化ナトリウム アセチルフェネトライド エトスクシミド エトトイン スルチアム トリメタジオン 柴胡加竜骨牡蛎湯（てんかんの効能を有する製剤）	112 催眠鎮静剤、抗不安剤 113 抗てんかん剤 520 漢方製剤	〔その他の注意〕の項を新たに設け、「海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。」を追記した。
09-020	ニトラゼパム フェノバルビタール フェノバルビタールナトリウム（皮下・筋肉内用注射剤） クロナゼパム クロバザム フェニトイン フェニトイン・フェノバルビタール フェニトイン・フェノバルビタール・ 安息香酸ナトリウムカフェイン フェニトインナトリウム プリミドン アセタゾラミド アセタゾラミドナトリウム	112 催眠鎮静剤、抗不安剤 113 抗てんかん剤 213 利尿剤	〔その他の注意〕の項に「海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。」を追記した。

No.	一般名	薬効分類	改訂内容
09-021	ガバペンチン カルバマゼピン ゾニサミド（てんかんの効能を有する製剤）	113 抗てんかん剤	【その他の注意】の項に、「海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。」を追記した。
09-022	トピラマート バルプロ酸ナトリウム	113 抗てんかん剤	【その他の注意】の項を新たに設け、「海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。」を追記した。
09-023	ラモトリギン	113 抗てんかん剤	【その他の注意】の項の本剤を含む複数の抗てんかん薬における臨床試験の検討結果に関する記載を、「海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。」と改めた。
09-024	トスフロキサシントシル酸塩水和物 （点眼剤）	131 眼科用剤	【副作用】の項に新たに「重大な副作用」の項目を設け、「ショック、アナフィラキシー様症状」を追記した。
09-025	アゼルニジピン	214 血圧降下剤	【副作用】の「重大な副作用」の項に、「房室ブロック、洞停止、徐脈」を追記した。
09-026	レボノルゲストレル	254 避妊剤	【重要な基本的注意】の項の装着・除去に関する記載のうち、「除去」を「除去に関する注意」と記載整備し、「除去に関する注意」に除去後の本剤の外形確認に関する記載として、除去後に本剤の外形の異常又は欠損がないかを確認する旨を追記した。
09-027	ダルテパリンナトリウム	333 血液凝固阻止剤	【原則禁忌】の項の「本剤に過敏症状又は過敏症の既往歴のある患者」の記載を「本剤の成分又はヘパリン、他の低分子量ヘパリンに対し過敏症の既往歴のある患者」と改めた。
09-028	モキシフロキサシン塩酸塩（経口剤）	624 合成抗菌剤	【慎重投与】の項に、「重症筋無力症の患者〔症状を悪化させることがある。〕」を追記し、【副作用】の「重大な副作用」の項に、「重症筋無力症の悪化」を追記し、「皮膚粘膜眼症候群」に関する記載に、「中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）」に関する記載を追記した。

No.	一般名	薬効分類	改訂内容
平成21年8月7日発出			
09-029	バレニクリン酒石酸塩	799 他に分類されない治療を主目的としない医薬品	<p>【警告】の項を新たに設け、禁煙は治療の有無を問わず様々な症状を伴い、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を伴うことがあり、因果関係は明らかではないが、抑うつ気分、不安、攻撃的行動及び自殺が報告されているため、患者の状態を十分に観察すること旨を追記し、</p> <p>【慎重投与】の項に「統合失調症、双極性障害、うつ病等の精神疾患のある患者」を追記し、</p> <p>【重要な基本的注意】の項の精神症状に関する記載に、</p> <p>「抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動又は思考の変化、自殺念慮及び自殺が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、攻撃的行動及び敵意等の症状があらわれることがあること、本剤中止後もこれらの症状があらわれることがある旨を追記し、</p> <p>【副作用】の項に新たに「重大な副作用」として「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑」、「血管浮腫」を追記した。</p>
09-030	シベンゾリンコハク酸塩（経口剤）	212 不整脈用剤	<p>【重要な基本的注意】の項の心電図検査等に関する記載に、心停止に至ることがある旨を追記し、</p> <p>【副作用】の「重大な副作用」の項の催不整脈作用に関する記載に、心停止に至る場合もある旨を追記した。</p>
09-031	シベンゾリンコハク酸塩（注射剤）	212 不整脈用剤	<p>【重要な基本的注意】の項の心電図検査等に関する記載に、心停止に至ることがある旨を追記し、</p> <p>【副作用】の「重大な副作用」の項の催不整脈作用に関する記載に、心停止に至る場合もある旨を追記した。</p>
09-032	エストリオール（腔用剤）	252 生殖器官用剤	<p>【禁忌】の項に、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を追記し、</p> <p>【副作用】の「重大な副作用」の項に「ショック、アナフィラキシー様症状」を追記した。</p>
09-033	シロスタゾール	339 その他の血液・体液用薬	<p>【慎重投与】の項の「重篤な腎障害のある患者」の記載を「腎障害のある患者」と改め、</p> <p>【副作用】の「重大な副作用」の項に、「急性腎不全」を追記した。</p>
09-034	ミコフェノール酸モフェチル	399 他に分類されない代謝性医薬品	<p>【副作用】の「重大な副作用」の項の「汎血球減少、好中球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、貧血」に関する記載に、「赤芽球癆」を追記した。</p>
09-035	イマチニブメシル酸塩	429 その他の腫瘍用薬	<p>【副作用】の「重大な副作用」の項に、「横紋筋融解症」を追記した。</p>
09-036	メシル酸ガレノキサシン水和物	624 合成抗菌剤	<p>【副作用】の「重大な副作用」の項に、「幻覚、せん妄等の精神症状」、「痙攣」を追記した。</p>
09-037	一般用医薬品 テストステロンを含有する外用製剤 メチルテストステロンを含有する外用製剤	その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬 毛髪用薬	<p>【してはいけないこと】の項に、使用者以外へ付着させないこと及び使用後塗布部等を十分に洗浄する旨を追記した。</p>
平成21年9月28日発出			
09-038	カンレノ酸カリウム	213 利尿剤	<p>【禁忌】の項に、「アジソン病の患者」を追記した。</p>
09-039	ロスバスタチンカルシウム	218 高脂血症用剤	<p>【副作用】の「重大な副作用」の項に、「血小板減少」を追記した。</p>
09-040	エベロリムス グスパリムス塩酸塩 シクロスポリン（経口剤、注射剤） タクロリムス水和物（経口剤、注射剤） ミコフェノール酸モフェチル	399 他に分類されない代謝性医薬品 639 その他の生物学的製剤	<p>【副作用】の「重大な副作用」の項に、「進行性多巣性白質脳症（PML）」、「BKウイルス腎症」を追記した。</p>
09-041	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	422 代謝拮抗剤	<p>【副作用】の「重大な副作用」の項に、「心不全」を追記した。</p>
09-042	スニチニブリンゴ酸塩	429 その他の腫瘍用薬	<p>【副作用】の「重大な副作用」の項に、「播種性血管内凝固症候群（DIC）」を追記した。</p>
09-043	ソラフェニブトシル酸塩	429 その他の腫瘍用薬	<p>【副作用】の「重大な副作用」の項に、「腎不全」を追記した。</p>

No.	一般名	薬効分類	改訂内容
09-044	ベバシズマブ (遺伝子組換え)	429 その他の腫瘍用薬	[副作用]の「重大な副作用」の項に、「間質性肺炎」を追記した。
09-045	シプロフロキサシン 塩酸シプロフロキサシン	624 合成抗菌剤	[副作用]の「重大な副作用」の項の「肝機能障害、黄疸(肝壊死等)」の記載に、劇症肝炎を追記した。
09-046	バシリキシマブ (遺伝子組換え)	639 その他の生物学的製剤	[副作用]の「重大な副作用」の項に、「進行性多巣性白質脳症(PML)」、「BKウイルス腎症」を追記した。
09-047	イベルメクチン	642 駆虫剤	[副作用]の「重大な副作用」の項に、「肝機能障害、黄疸」を追記した。
09-048	パンクロニウム臭化物 ベクロニウム臭化物 ロクロニウム臭化物	122 骨格筋弛緩剤	[副作用]の「重大な副作用」の項に、「気管支痙攣」を追記した。
09-049	アミオダロン塩酸塩 (経口剤)	212 不整脈用剤	[重要な基本的注意]の項の諸検査に関する記載の検査項目の「胸部レントゲン」に関する記載に、「胸部CT検査」を追記し、 [副作用]の「重大な副作用」の項の「間質性肺炎、肺線維症、肺炎」に関する記載に、胸部CT検査に関する記載を追記した。
09-050	アミオダロン塩酸塩 (注射剤)	212 不整脈用剤	[副作用]の「重大な副作用」の項の間質性肺炎に関する記載に、注射剤でも間質性肺炎があらわれることがあること、胸部CT検査に関する記載を追記した。
09-051	レビパリンナトリウム	333 血液凝固阻止剤	[原則禁忌]の項の「本剤に過敏症状又は過敏症の既往歴のある患者」の記載を「本剤の成分又はヘパリン、他の低分子量ヘパリンに対し過敏症の既往歴のある患者」と改めた。
09-052	ブホルミン塩酸塩	396 糖尿病用剤	[重要な基本的注意]の項に、ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止し、ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないようにする旨を追記し、 [相互作用]の「併用注意」の項のヨード造影剤に関する記載に、本剤の投与を一時的に中止する旨を追記した。
09-053	ドリベネム水和物	613 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	[副作用]の「重大な副作用」の項に、「皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)」、「間質性肺炎」を追記し、「無顆粒球症、白血球減少」に関する記載に、「汎血球減少症、血小板減少」を追記した。
平成21年10月27日発刊			
09-054	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)	631 ワクチン類	[用法・用量に関連する接種上の注意]の項の「他のワクチン製剤との接種間隔」に関する記載に、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旨を追記し、 [妊婦、産婦、授乳婦等への接種]の項を、「妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、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にのみ接種すること。なお、小規模ながら、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。」と改めた。
平成21年10月27日発刊			
09-055	サラズスルファピリジン	621 サルファ剤	[副作用]の「重大な副作用」の項の「肝炎、肝機能障害、黄疸」に関する記載に、「劇症肝炎」を追記した。
09-056	ペチジン塩酸塩 ペチジン塩酸塩・レバロルフアン酒石酸塩	821 合成麻薬	[副作用]の「重大な副作用」の項に、ショック、アナフィラキシー様症状に関する記載を追記した。
09-057	インドメタシン (経口剤)	114 解熱鎮痛消炎剤	[副作用]の「重大な副作用」の項の「消化性潰瘍、S状結腸病変部位における穿孔、胃腸出血、潰瘍性大腸炎」の記載を「消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、腸管の狭窄・閉塞、潰瘍性大腸炎」に記載整備をした。
09-058	インドメタシン (坐剤)	114 解熱鎮痛消炎剤	[副作用]の「重大な副作用」の項の「消化性潰瘍、S状結腸病変部位における穿孔、胃腸出血、潰瘍性大腸炎」の記載を「消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、腸管の狭窄・閉塞、潰瘍性大腸炎」に記載整備をした。
09-059	インドメタシンファルネシル	114 解熱鎮痛消炎剤	[副作用]の「重大な副作用」の項の「消化性潰瘍、胃腸出血、出血性大腸炎、S状結腸病変部位における穿孔」に関する記載を「消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、出血性大腸炎、腸管の狭窄・閉塞、潰瘍性大腸炎」に記載整備した。

No.	一般名	薬効分類	改訂内容
09-060	プログルメタシンマレイン酸塩	114 解熱鎮痛消炎剤	【副作用】の「重大な副作用」の項の「消化性潰瘍、胃腸出血」に関する記載を「消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍」に、「重大な副作用（活性代謝物）」の項の「S状結腸病変部位における穿孔、潰瘍性大腸炎」の記載を「腸管の狭窄・閉塞、潰瘍性大腸炎」に記載整備した。
09-061	リシノプリル水和物	214 血圧降下剤	【副作用】の「重大な副作用」の項に、「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）」を追記した。
09-062	炭酸ランタン水和物	219 その他の循環器官用薬	【用法・用量に関連する使用上の注意】の項の服用に関する記載に、十分に噛み砕くことを指導すること、噛み砕くことが困難な患者には、粉碎して投与することが望ましい旨を追記し、【適用上の注意】の項に、本剤を口中で十分に噛み砕いて服用させる旨を追記した。
09-063	パルナパリンナトリウム	333 血液凝固阻止剤	【副作用】の「重大な副作用」の項に、「ショック、アナフィラキシー様症状」を追記した。
09-064	ザナミビル水和物	625 抗ウイルス剤	【副作用】の「重大な副作用」の項に「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群もしくはtoxic epidermal necrolysis：TEN）、多形紅斑」を追記した。

薬食安発0904第4号
平成21年9月4日

中外製薬株式会社
代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

リン酸オセルタミビルの使用上の注意に関する注意喚起の徹底について

標記の注意喚起については、平成19年3月20日薬食安発第0320001号及び同年4月13日薬食安発第0413001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、使用上の注意について医療関係者に対し注意喚起等を行うよう指示しているところである。

今般、新型インフルエンザ感染の拡大が見られ、抗インフルエンザウイルス薬の処方が行われる機会も増えることが予想されることから、貴社におかれては、速やかに医療関係者に対し注意喚起の徹底を図るとともに、その対応の結果を御報告願いたい。

薬食安発0904第5号
平成21年9月4日

グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

ザナミビル水和物の使用上の注意に関する注意喚起の徹底について

標記の注意喚起については、平成19年12月26日薬食安発第1226003号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、使用上の注意について医療関係者に対し注意喚起等を行うよう指示しているところである。

今般、新型インフルエンザ感染の拡大が見られ、抗インフルエンザウイルス薬の処方が行われる機会も増えることが予想されることから、貴社におかれては、速やかに医療関係者に対し注意喚起の徹底を図るとともに、その対応の結果を御報告願いたい。

薬食安発0904第6号
平成21年9月4日

株式会社イセイ
キョーリンリメディオ株式会社
沢井製薬株式会社
全星薬品工業株式会社
大洋薬品工業株式会社
辰巳化学株式会社
鶴原製薬株式会社
日医工株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社

代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

アマンタジン塩酸塩の使用上の注意に関する注意喚起の徹底について

標記の注意喚起については、平成19年12月26日薬食安発第1226004号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、使用上の注意について医療関係者に対し注意喚起等を行うよう指示しているところである。

今般、新型インフルエンザ感染の拡大が見られ、抗インフルエンザウイルス薬の処方が行われる機会も増えることが予想されることから、貴社におかれては、速やかに医療関係者に対し注意喚起の徹底を図るとともに、その対応の結果を御報告願いたい。

薬食安発0904第1号
平成21年9月4日

中外製薬株式会社
代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

新型インフルエンザ感染流行時における抗インフルエンザウイルス薬の
安全対策等について

今般、新型インフルエンザ感染の拡大が見られ、妊婦等の新型インフルエンザに対してリスクが高いと考えられる患者への抗インフルエンザウイルス薬の投与が行われる機会も増えることが予想される。このような状況を踏まえ、従前からの安全対策に加え、これまで使用経験が少なく、リスクが高い患者にリン酸オセルタミビルの投与を行う場合の有効性及び安全性等に関する下記の事項について調査及び安全性確保を行い、その結果を御報告願いたい。

記

1. 新型インフルエンザに対してリスクが高い患者として想定され、かつ、これまでリン酸オセルタミビルの使用経験が十分ではない患者群（例えば、妊婦、乳幼児、高齢者、身体機能が低下している者等）に関して、安全性の問題を早期にとらえ、客観的に評価・分析するための調査等の対策を実施すること。特に、妊婦に関するリン酸オセルタミビルの影響を客観的に評価できるよう患者の登録等の仕組みを検討すること。
2. 1に掲げる患者に関するこれまでの国内外での使用経験及び安全性に関する情報を整理し、速やかに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部に提出するとともに、適切な情報提供の方法について検討すること。
3. 透析患者等の腎機能が特に低下している者に関する薬物動態学的な知見の集積に努め、また、安全管理方策について速やかに検討すること。
4. 安全性に関する定期的な報告を行うこととし、今後、国内外で発生した副作用及び有害事象についてとりまとめ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部に二週間毎に報告すること。
5. 以上の対応に関する実施計画について、速やかに安全対策課あてに提出すること。

グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

新型インフルエンザ感染流行時における抗インフルエンザウイルス薬の
安全対策等について

今般、新型インフルエンザ感染の拡大が見られ、妊婦等の新型インフルエンザに対してリスクが高いと考えられる患者への抗インフルエンザウイルス薬の投与が行われる機会も増えることが予想される。このような状況を踏まえ、従前からの安全対策に加え、これまで使用経験が少なく、リスクが高い患者にザナミビル水和物の投与を行う場合の有効性及び安全性等に関する下記の事項について調査及び安全性確保を行い、その結果を御報告願いたい。

記

1. 新型インフルエンザに対してリスクが高い患者として想定され、かつ、これまでザナミビル水和物の使用経験が十分ではない患者群（例えば、妊婦、幼児、高齢者、身体機能が低下している者等）に関して、安全性の問題を早期にとらえ、客観的に評価・分析するための調査等の対策を実施すること。特に、妊婦に関するザナミビル水和物の影響を客観的に評価できるよう患者の登録等の仕組みを検討すること。
2. 1に掲げる患者に関するこれまでの国内外での使用経験及び安全性に関する情報を整理し、速やかに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部に提出するとともに、適切な情報提供の方法について検討すること。
3. 透析患者等の腎機能が特に低下している者に関する安全管理方策について速やかに検討すること。
4. 安全性に関する定期的な報告を行うこととし、今後、国内外で発生した副作用及び有害事象についてとりまとめ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部に二週間毎に報告すること。
5. 以上の対応に関する実施計画について、速やかに安全対策課あてに提出すること。

株式会社イセイ
キョーリンリメディオ株式会社
沢井製薬株式会社
全星薬品工業株式会社
大洋薬品工業株式会社
辰巳化学株式会社
鶴原製薬株式会社
日医工株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社

代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

新型インフルエンザ感染流行時における抗インフルエンザウイルス薬の
安全対策等について

今般、新型インフルエンザ感染の拡大が見られ、新型インフルエンザに対してリスクが高いと考えられる患者への抗インフルエンザウイルス薬の投与が行われる機会も増えることが予想される。新型インフルエンザはアマンタジン塩酸塩には耐性であると報告されているが、状況によっては新型インフルエンザも含めて使用される可能性があることから、従前からの安全対策に加え、これまで使用経験が少なく、リスクが高い患者にアマンタジン塩酸塩の投与を行う場合の有効性及び安全性等に関する下記の事項について安全性確保を行い、その結果を御報告願いたい。

記

1. アマンタジン塩酸塩の出荷量等が急激に変化する等の状況が発生した場合には、速やかに安全対策課に連絡すること。
2. 新型インフルエンザに対してリスクが高い患者として想定され、かつ、これまでアマンタジン塩酸塩の使用経験が十分ではない患者群（例えば、乳幼児、高齢者、腎不全患者等）に関して、安全性の問題を早期にとらえ、客観的に評価・分析するための調査等の対策を必要に応じて実施すること。
3. 2に掲げる患者に関するこれまでの国内外での使用経験及び安全性に関する情報を整理し、速やかに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部に提出するとともに、適切な情報提供の方法について検討すること。

厚生労働省発健 1013 第 4 号
平成 21 年 10 月 13 日

都道府県知事
各 政令市市長 殿
特別区区长

厚生労働事務次官

「受託医療機関等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」の策定について

今般の新型インフルエンザワクチン接種事業が円滑に行われるよう、接種を実施する医療機関において遵守すべき事項等について、別添のとおり「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」を策定したので通知する。
については、貴管内の関係機関及び市町村へ周知徹底を図るとともに、その実施に遺漏なきを期するようお願いしたい。

(別添)

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

- 1 目的
- 2 本実施要領の位置付け
- 3 優先接種対象者等
 - (1) 優先接種対象者等
 - (2) 優先接種対象者等の選択
- 4 接種の場所
 - (1) 接種の場所
 - (2) 受託医療機関以外で行う予防接種
- 5 接種の時期及び期間
- 6 予防接種の実施
 - (1) 接種の予約等
 - (2) 対象者の確認
 - (3) 予診並びに予防接種不相当者及び予防接種要注意者
 - (4) 予防接種後副反応等に関する説明
 - (5) 接種意思の確認
 - (6) 他の予防接種との関係
 - (7) 接種時の注意
 - (8) 予防接種後の措置
- 7 受託医療機関以外で行う予防接種の留意事項
 - (1) 実施計画の策定
 - (2) 接種場所
 - (3) 接種用具等の準備
 - (4) 予防接種の実施に従事する者
 - (5) 安全基準の遵守
 - (6) 予防接種を受けることが適当でない状態の者への注意事項
 - (7) 市町村に対する報告
 - (8) その他
- 8 副反応の報告
- 9 接種費用の徴収
- 10 予防接種の実施の報告
- 11 その他

1 目的

新型インフルエンザ（A/H1N1）については、① 感染力は強いが、多くの感染者は軽症のまま回復しており、② 抗インフルエンザウイルス薬の治療が有効であるなど、季節性インフルエンザと類似する点が多い。しかしながら、基礎疾患を有する者等において重症化する可能性が高いこと、国民の大多数に免疫がないことから、今後秋冬に向けて、季節性のインフルエンザの感染者を大きく上回る感染者が発生し、医療を始め、我が国の社会経済に深刻な影響を与えるおそれがある。

このため、今回のウイルスの特徴等も踏まえ、政府の基本的対処方針において、新型インフルエンザ対策の目標を①国民生活や経済への影響を最小限に抑えつつ、感染拡大を防ぐとともに、②基礎疾患を有する者等を守る、とし、様々な対策を講じている。この「基礎疾患を有する者等を守る」とは、すなわち直接的、間接的に死亡や重症化を防ぐことを意味する。

インフルエンザワクチンは、一般的には、重症化予防、死亡数減少を主な目的として使用されており、今回の新型インフルエンザに対する予防接種も、死亡者や重症者の発生をできる限り減らすこと及びそのために必要な医療を確保することをその目的とする。

2 本実施要領の位置付け

「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（厚生労働省発健 1013 第3号平成 21年 10月 13日付け厚生労働事務次官通知。以下「事業実施要綱」という。）は、新型インフルエンザのワクチンの確保、流通、接種等に係る事業が円滑に行われるよう、国、都道府県及び市町村等に求められる事務を規定したものであるが、本実施要領は、上記1のような目的の下実施される今般の新型インフルエンザワクチン接種事業が円滑に行われるよう、受託医療機関において、ワクチンを接種する医師のために接種対象者や接種場所、副反応等に関する報告、その他実施に係る留意点などについて定めるものである。

3 優先接種対象者等

新型インフルエンザのワクチンを優先的に接種する対象者及びその他の者（以下「優先接種対象者等」という。）は、次に掲げるとおりである。

(1) 優先接種対象者等

ア 優先接種対象者

- ① インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者（救急隊員を含む。

以下同じ。)

○ 「新型インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者」の範囲は、原則として、医業をなす病院又は診療所において新型インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者とする。また、診療科及び職種については、次のとおりとする。

- ・診療科は、内科、小児科、救急科等、新型インフルエンザ患者の診療を行う診療科を基本とするが、その他の診療科であっても、新型インフルエンザ患者の診療を行う場合は、対象として差し支えない。
- ・職種は、医師、看護師、准看護師等、新型インフルエンザ患者の診療に直接従事する職種を基本とするが、その他の職種であっても、新型インフルエンザ患者の診療を行う場合は、対象として差し支えない。

② 基礎疾患を有する者

基礎疾患を有する者とは、別紙1「新型インフルエンザワクチンの優先接種の対象とする基礎疾患の基準 手引き」に示す疾患・状態に当てはまり、当該疾病・状態で入院中又は通院中の者をいう。その中でも、「1歳～小学校3年生に相当する年齢の者」の接種を最優先する。次いで上記の手引きに記載した「最優先対象基準」に当てはまる者を優先し、最終的に優先接種の対象とする基礎疾患に当てはまる者すべてに接種する。

③ 妊婦

④ 1歳から小学校3年生に相当する年齢までの者

⑤ 1歳未満の小児の保護者及び優先接種対象者のうち、身体的な理由により予防接種が受けられない者の保護者等

イ その他の者

① 小学校4年生から6年生まで、中学生、高校生に相当する年齢の者

② 65歳以上の者

(2) 優先接種対象者等の選択

ア 受託医療機関は、国と委託契約を締結したことをもって、すべての優先接種対象者等に対する接種を行うことが求められるわけではなく、その判断において、接種を行う優先接種対象者等の範囲を選択することができる。

イ 受託医療機関は、選択する接種の範囲によって、以下の4つに分類されるものと考えられる。

	受託医療機関 パターン1	受託医療機関 パターン2	受託医療機関 パターン3	受託医療機関 パターン4
医療従事者	○	○	○	○
自院に入院する者	×	○	○	○
自院に通院する者	×	×	○	○
上記以外の者	×	×	×	○

ウ 妊婦や基礎疾患を有する者に対しては、その体質や症状等を正確に把握し接種の可否を適切に判断でき、かつ、接種後も体調の変化を見守りやすい主治医において、接種を行うことが望ましい。

エ 自院に入院又は通院している者に対しワクチンの接種を行わないこととした受託医療機関（パターン1及びパターン2）については、これらの者がワクチンの接種を希望した場合には、周辺の受託医療機関を紹介することとする。なお、紹介の際には、受託医療機関同士で連絡を取り合い、ワクチンの在庫状況等を確認するものとする。

4 接種の場所

(1) 接種の場所

新型インフルエンザの予防接種の実施については、適正かつ円滑な予防接種事業を推進するため、事業実施要綱に基づき、厚生労働大臣と新型インフルエンザワクチンの接種に係る接種等の契約を締結した医療機関で行う個別接種を原則とする。

(2) 受託医療機関以外で行う予防接種

ア 受託医療機関以外において予防接種を実施する場合は、予防接種を実施する際の事故防止対策及び副反応対策等、一定の安全性の要件を満たす必要がある。

イ 受託医療機関以外で行う予防接種を行う場合は、「7 受託医療機関以外で行う予防接種の留意事項」に基づき実施する。

ウ 保健所又は保健センター等で接種を行う場合にあっても、「7 受託医療機関以外で行う予防接種の留意事項」に基づき実施する。

5 接種の時期及び期間

受託医療機関は、都道府県が、国において示す優先接種対象者等ごとの開始時期の目安等を参考にして、新型インフルエンザワクチンの流通状況等を踏まえ決定した開始時期及び接種期間に従い、接種を行う。

6 予防接種の実施

受託医療機関における新型インフルエンザの予防接種を実施する場合は、次に掲げる事項に基づき実施する。

(1) 接種の予約等

受託医療機関においては、インフルエンザ患者も多数通院していることが予想されることから、接種を行う場合は予約制とし、ワクチン接種を行う時間と他の患者の診療時間とを別にすることやパーテーション等により他の患者と空間的に分離することなどにより、優先接種対象者等の感染リスクの軽減を図る。

(2) 対象者の確認

ア 受託医療機関は、接種前に、新型インフルエンザの予防接種の優先接種対象者等であることを、優先接種対象者等ごとに次に掲げる公的な書類等により確実に確認する。なお、年齢は接種時点のものとする。

① 基礎疾患を有する者：優先接種対象者証明書（別紙様式1）

※かかりつけ医が接種する場合はこの限りではない。

② 妊婦：母子健康手帳

③ 1歳から小学校3年生に相当する年齢の小児：母子健康手帳又は被保険者証等年齢を確認できる書類

④ 1歳未満の小児の保護者：母子健康手帳、被保険者証又は住民票等、1歳未満の小児と同一世帯であることを確認できる書類

⑤ 優先接種対象者のうち、身体上の理由により予防接種が受けられない者の保護者等：優先接種対象者証明書（別紙様式1）及び被保険者証、住民票等、優先接種対象者のうち、身体上の理由により予防接種が受けられない者と同一世帯であることを確認できる書類

⑥ 小学校4年生以上、中学生、高校生に相当する年齢の者：被保険者証、学生証又は住民票等、年齢を確認できる書類

⑦ 65歳以上の者：被保険者証、運転免許証又は住民票等、年齢を確認できる書類

イ 受託医療機関は、都道府県が優先接種対象者等ごとに定めた接種開始時期より前には、当該優先接種対象者等以外の者に接種しない。

ウ 受託医療機関は、都道府県が優先接種対象者等ごとに設定した接種時期の開始前に、他の優先接種対象者等が接種を希望した場合は、当該優先接種対象者の接種時期まで接種を待つよう説明する。

エ 受託医療機関は、都道府県が優先接種対象者等ごとに設定した接種期間の経過後に、当該優先接種対象者等が接種を希望した場合は接種する。

オ 基礎疾患を有する者のかかりつけ医療機関は、受託医療機関とならなかった場合、又は受託医療機関であるが基礎疾患を有する者に対し接種を行わない場合において、基礎疾患を有する者が他の受託医療機関で接種を希望した場合は、別紙様式1の「優先接種対象者証明書」を交付する。

(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て配付し、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。)

(ウ) 受託医療機関は、接種後に予診票を回収し、適正に管理・保存する。
なお、受託医療機関は、予診票を新型インフルエンザの予防接種の実施後5年間保存する。

(エ) 高校生に相当する年齢の者に対する接種においては、必要に応じて保護者に連絡するなどして、適切な予診を行う。

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。

オ 妊婦

妊婦に対する接種について、これまで季節性インフルエンザワクチンの接種により先天異常の発生頻度増加等は知られていないが、バイアル製剤には、保存剤（チメロサル 0.004～0.008mg/mL 又は 2-フェノキシエタノール 0.0045mL/mL）が使用されている。なお、チメロサルはエチル水銀に由来する防腐剤であるが、過去に指摘された発達障害との関連性について、最近の疫学研究では関連性は示されていない。

一方、今回接種可能となるワクチンのうち、プレフィルドシリンジ製剤[※]には、保存剤の添加は行われていないことから、保存剤の添加されていないワクチン接種を希望する妊婦には、プレフィルドシリンジ製剤が使用できるよう、流通等において配慮を行うこととしているので留意されたい。

なお、諸外国の状況や日本産科婦人科学会の提言も踏まえ、今般の新型インフルエンザワクチンの接種に当たっては、妊婦を優先接種の対象としている。今後、添付文書においても当該措置と整合を図る予定である。

※) あらかじめ注射器に注射液が充填されている製剤（11月上旬以降に出荷が開始される予定）

(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。

(6) 他の予防接種との関係

ア 新型インフルエンザの予防接種の実施前に、生ワクチンの接種を受けた者については、接種した日から27日以上、不活化ワクチン又はトキソイドの接種を受けた者については、原則として、接種した日から6日以上の間隔を置いてから新型インフルエンザの予防接種を行う。

イ 新型インフルエンザの予防接種に併せて、他の予防接種を同時に同一の優先接種対象者等に対して実施する場合は、医師が特に必要と認めた場合に限り行うことができる。

ウ 新型インフルエンザの予防接種後、他の予防接種を行う場合は、当該ワクチンの添付文書に基づき、適切な間隔を置く。

(7) 接種時の注意

ア 遵守事項

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当たっては、次

に掲げる事項を遵守する。

(ア) 優先接種対象者等の感染リスクを防止するため、他の患者と分離する等の措置を講じる。

(イ) 予防接種に従事する者は、手指を消毒する。

(ウ) 接種液

- ① 接種液は、薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 43 条第 1 項に規定する検定に合格し、かつ、同法第 42 条第 1 項の規定に基づく厚生労働大臣の定める基準に現に適合している新型インフルエンザワクチンの接種液を用いなければならない。
- ② 接種液の使用に当たっては、新型インフルエンザワクチンであること、有効期限内であること及び異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がない等均質であることを確認する。
- ③ 接種液の貯蔵は、生物学的製剤基準の定めるところによるほか、適切な温度管理がなされることが確認できた冷蔵庫等を使用する。
- ④ バイアル入りの接種液は、栓及びその周囲をアルコール消毒した後、栓を取り外さないで吸引する。特に、10ml バイアルの管理には十分留意する。
- ⑤ 接種後に、余った接種液入りのバイアルは、その場に放置せず、冷蔵庫等に適切に保管すること。特に、10ml バイアルの管理には十分留意する。
- ⑥ 余った接種液入りのバイアルは、最初の吸引から 24 時間を経過した場合は使用せず、適切に廃棄する。特に、10ml バイアルの管理には十分留意する。
- ⑦ バイアル製剤は複数回の投与が可能であり、有効利用に努める。ただし、医療安全の観点から、汚染や不適切な管理があった場合、若しくはそのおそれがある場合には使用せず、適切に廃棄する。特に小児の接種に当たっては、1 本のバイアルからの接種回数が多くなることから、医療事故が生じないように、その管理及び使用には十分留意する。

(エ) 接種用具の滅菌

- ① 接種用器具は、乾熱、高圧蒸気、煮沸、エチレンオキシドガス又はコバルト 60 から放出されるガンマ線によって滅菌されていなければならない。
- ② 注射筒及び注射針は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(オ) 受託医療機関において、新型インフルエンザの優先接種対象者等が他の患者から感染を受けることのないよう、十分配慮する。

イ 接種の方法

(ア) 新型インフルエンザの予防接種は、A 型インフルエンザ HA ワクチン(H

1 N 1 株) を 1 回、又は 1 週間から 4 週間 (4 週間おくことが望ましい。) の間隔をおいて 2 回注射するものとし、接種量は当該ワクチンの添付文書による。

※) 接種回数については、臨床試験を行い、専門家による検討の結果、1 回による接種の可能性もある。

- (イ) 国内産ワクチンを接種する場合は、原則として、上腕伸側に皮下接種により行う。
- (ウ) 接種前には接種部位をアルコール消毒し、接種に際しては、注射針の先端が血管内に入っていないことを確認する。
- (エ) 同一部位へ反復しての接種は避ける。

ウ 受託医療機関の医師は、被接種者又はその保護者に対して、次に掲げる事項を要請する。

- (ア) 接種後は、接種部位を清潔に保ち、接種当日は過激な運動を避けるよう注意し、又は注意させる。
- (イ) 接種後、接種部位の異常反応や体調変化を訴える場合は、速やかに医師の診察を受け、又は受けさせる。

エ 受託医療機関には、予防接種直後の副反応の発生等に対応するために必要な薬品及び用具等を備える。

(8) 予防接種後の措置

ア 予防接種に関する記録及び予防接種済証の交付

- (ア) 新型インフルエンザの予防接種を行った際は、別紙様式 5 の「新型インフルエンザ予防接種済証」を交付する。
- (イ) 予防接種を行った際、母子健康手帳に係る幼児については、当該手帳に、予防接種の種類、接種年月日等、新型インフルエンザ予防接種済証の記載事項を当該母子健康手帳に記載することができる場合は、当該母子健康手帳に記載することをもって、新型インフルエンザ予防接種済証の交付に代えることができる。なお、当該母子健康手帳に新型インフルエンザ予防接種済証の事項を記載することができない場合は、新型インフルエンザ予防接種済証を交付し、母子健康手帳に貼付するよう説明する。

イ 被接種者に対する接種が 1 回目の接種の場合は、受託医療機関の医師は、1 週間から 4 週間 (4 週間おくことが望ましい。) の間隔をおいて 2 回目の接種を行うよう、説明する。また、1 回目の接種の記録が示されている「新型

インフルエンザ予防接種済証」を持参することを説明する。

※) 接種回数については、臨床試験を行い、専門家による検討の結果、1回による接種の可能性もある。

ウ 2回目の接種は、1回目の接種した受託医療機関と同一の機関で実施することが望ましい。

7 受託医療機関以外で行う予防接種の留意事項

(1) 実施計画の策定

ア 受託医療機関は、受託医療機関以外で行う場合は、関係機関との協議の上、あらかじめ、優先接種対象者数、接種場所、接種日時等についての実施計画を策定する。

イ 予防接種の実施計画の策定に当たっては、接種を受けることが適当でない者を確実に把握するため、十分な予診の時間を確保する。

(2) 接種場所

ア 冷蔵庫等の接種液の貯蔵設備を有するか、又は接種液の貯蔵場所から短時間で搬入できる位置にあることを確保する。

イ 新型インフルエンザワクチン以外の予防接種を同時に行う場合は、それぞれの接種場所が明瞭に区別され、適正な実施が確保されるよう配慮する。

(3) 接種用具等の準備

ア 接種用具等、特に注射針及び体温計等は、受託医療機関が準備する。

イ 注射器は、2 c c以下のものを使用する。

(4) 予防接種の実施に従事する者

ア 新型インフルエンザの予防接種を行う者は、受託医療機関の医師とする。

イ 予防接種を行う際は、予診を行う医師1名及び接種を行う医師1名を中心とし、これに看護師、保健師等の補助者2名以上及び事務従事者若干名を配して班を編制し、各班員が行う業務の範囲をあらかじめ明確に定めておく。

ウ 班の中心となる医師は、あらかじめ班員の分担する事務について必要な指示及び注意を行い、各班員はこれを遵守する。

(5) 安全基準の遵守

受託医療機関は、被接種者に副反応が起こった際に適切な応急対応が行えるよう、次に掲げる安全基準を確実に遵守する。

ア 経過観察措置

受託医療機関は、接種が終了した後、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、その場で応急治療等の迅速な対応ができるよう、被接種者の身体を落ち着かせ、受託医療機関の医師等が被接種者の身体の症状を観察できるように、接種後一定時間、接種場所に留まらせる。

イ 応急治療措置

受託医療機関は、接種後、被接種者にアナフィラキシーショックやけいれん等の重篤な副反応が見られた場合においても、応急治療等の迅速な対応ができるよう、救急処置物品（血圧計、静脈路確保用品、輸液、エピネフリン・抗ヒスタミン剤・抗けいれん剤・副腎皮質ステロイド剤等の薬液、喉頭鏡、気管チューブ、蘇生バッグ等）を準備する。

ウ 救急搬送措置

受託医療機関は、被接種者に重篤な副反応が見られた場合、速やかに医療機関において適切な治療が受けられるよう、医療機関への搬送手段を確保するため、接種場所の管理者が保有する車両を活用するか、事前に緊急車両を保有する消防署及び近隣医療機関等と接種期日等に関する情報を共有すること等、十分な連携を図る。

(6) 予防接種を受けることが適当でない状態の者への注意事項

予診を行う際は、接種場所に予防接種を受けることが適当でない状態等の注意事項を掲示し、又は印刷物を配布して、優先接種対象者等又はその保護者から優先接種対象者等の健康状態、既往症等の申出をさせる等の措置をとり、接種を受けることが不適当な者の発見を確実にを行う。

(7) 市町村に対する報告

受託医療機関は、受託医療機関以外の場で接種を行った場合は、実施日時、場所、優先接種対象者等の範囲及び人数、安全防止対策等について、別紙様式6の「受託医療機関以外の場での新型インフルエンザの予防接種の実施について」により速やかに市町村に届け出る。

(8) その他

その他受託医療機関以外の場合での接種を実施する場合には、受託医療機関で行う接種に準じて適正に実施する。

8 副反応の報告

(1) 受託医療機関における副反応の報告

受託医療機関は、別紙様式7の「新型インフルエンザワクチン予防接種後副反応報告書」に併せて示す「副反応報告基準」に該当する予防接種後の副反応を診断した場合、同報告書を用い、速やかに厚生労働省（フリーダイヤルFAX番号0120-510-355）に報告する。

(2) 受託医療機関以外の医療機関での副反応の報告

受託医療機関以外の医療機関においても、上記(1)と同様の副反応を診断した場合は、同様に厚生労働省に報告する。また、各都道府県及び市町村は、受託医療機関以外の医療機関に対しても、本実施要領の周知に努め、予防接種後副反応報告に協力を求める。

(3) 薬事法に基づく医療機関報告との関係

上記(1)、(2)に基づいて報告された予防接種後副反応報告については、厚生労働省において、薬事法第77条の4の2第2項の報告とみなして取り扱うこととするため、同条同項に基づいて二重の報告を行う必要はない。

(4) 製造販売業者への情報提供及び受託医療機関等への情報収集への協力

厚生労働省において、安全対策のため、予防接種後副反応報告を新型インフルエンザワクチンの製造販売業者等に対し情報提供することがある。医療機関においては、薬事法第77条の3第1項に基づき、製造販売業者等から副反応等に関する情報収集の協力依頼がなされた際には、同条第2項に基づき、製造販売業者の当該情報収集の協力を努める。

(5) 厚生労働省等による副反応事例等の調査

上記(4)のほか、厚生労働省自ら、又は厚生労働省の依頼を受けた専門家等により、調査を実施する場合があるので、その際には、予防接種後副反応報告を行った医療機関等においては協力する。

9 接種費用の徴収

(1) 実費の徴収

受託医療機関は、被接種者又はその保護者から、実費を徴収する。

(2) 費用負担の軽減等

市町村が経済的理由により接種費用を負担することができない、又は困難であると認めた者に対し接種費用の減免措置を行う場合、受託医療機関は、被接種者又はその保護者から、その軽減後の額を徴収するか、又は接種費用を徴収しない。

また、受託医療機関に従事する優先接種対象者である医療従事者及び受託医療機関以外の場所でワクチンの接種を行った場合においては、実費相当額を徴収しないことができる。

10 予防接種の実施の報告

(1) 市町村への報告

受託医療機関は、新型インフルエンザの予防接種を行った毎月初日から末日までの分（10月分については、接種を開始した日から末日までとする。以下同じ。）を取りまとめ、翌月10日（当該日が土曜日、日曜日又は祝日にあたる場合は、その翌平日とする。以下同じ。）までに、別紙様式8の「新型インフルエンザワクチン接種者数報告書（医療機関用）」を当該受託医療機関の所在地を管轄する市町村へ提出する。

(2) 都道府県への報告

市町村は、管内の受託医療機関における新型インフルエンザの予防接種を行った毎月初日から末日までの分について、翌月17日までに、別紙様式9の「新型インフルエンザワクチン接種者数報告書（市町村用）」により都道府県に提出する。

(3) 厚生労働省への報告

都道府県は、管内の市町村における新型インフルエンザの予防接種を行った毎月初日から末日までの分について、翌月24日までに、別紙様式10の「新型インフルエンザワクチン接種者数報告書（都道府県用）」により厚生労働省に提出する。

11 その他

新型インフルエンザワクチンについて、新しい知見が得られた場合、外国から輸入されたワクチンを使用する場合については、当該実施要領を見直す。

(別紙様式7)

新型インフルエンザ予防接種後副反応報告書

厚生労働事務次官 殿

患者 (被接種者)	イニシャル		性別	1男 2女	年齢	歳 月	妊娠	<input type="checkbox"/> 無 (妊娠)	<input type="checkbox"/> 有 (週)	
	住所	都道府県							区市町村	
報告者 (作成者)	氏名 (名称)	1 接種者 2 主治医 3 本人又は保護者 4 その他()								
	施設名									
	住所	都道府県				区市町村				
接種場所	施設名				住所					
	接種日	平成 年 月 日			午前・午後		時 分			
接種の状況	ワクチン (本剤)	製造所名			ロット番号					
		接種部位	皮下・筋肉内		接種側		右・左			
		接種量	mL		接種回数*		1回目・2回目			
	同時接種	1 なし 2 あり (ワクチン名:)								
	ワクチン (同時接種)	製造所名			ロット番号					
		接種経路	皮下・筋肉内・その他		接種側		右・左			
		接種量	mL							
接種前の体温	度 分	家族歴								
予診票での留意点(アレルギー・基礎疾患・発育・最近1ヵ月以内のワクチン接種や病気等) 1. あり () 2. なし ()										
副反応の概要	副反応名				副反応報告基準の番号					
	発生時刻	平成 年 月 日			午前・午後		時 分			
	本剤との 因果関係	1 関連有り 2 関連無し 3 評価不能			他疾患等の可能性の有無		1 有 () 2 無			
	概要(症状・徴候・臨床経過・診断・検査)									
副反応の重篤度	1 重篤→	1 死亡 2 障害 3 死亡につながるおそれ 4 障害につながるおそれ 5 治療のために入院又は入院期間の延長 (病院名 ; 医師名) 平成 年 月 日入院/平成 年 月 日退院 6 上記1~5に準じて重篤 7 後世代における先天性の疾病又は異常								
	2 非重篤									
副反応の転帰	転 帰 日	平成 年 月 日								
	1 回復 2 軽快 3 未回復 4 後遺症(症状) 5 死亡 6 不明									
報告回数	1 第1報 2 第2報 3 第3報以後									

厚生労働省記入欄

受付日	平成 年 月 日	受理印	
-----	----------	-----	--

この報告書は、予防接種後、別表の A 型インフルエンザ (H1N1) 予防接種後副反応報告書報告基準に該当する場合又は該当する者を診断した場合に、必要事項を記載の上、直ちに厚生労働省に提出すること。

＜記載上の注意＞

1. 用紙の大きさは A 列 4 番にすること。
2. 算用数字は、該当するものを○で囲むこと。
3. 本報告書は予防接種後副反応報告として厚生労働省において予防接種事業の安全確保及びワクチンの安全対策に利用することとしています。当該報告については、薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項の医療機関報告とみなして取り扱うため、医療機関から二重の報告は不要です。
4. 報告された情報のうち重篤な症例については、原則として、厚生労働省から独立行政法人医薬品医療機器総合機構を通じて当該製品を供給する製造販売業者へ情報提供させていただきますので、当該業者から詳細調査のための連絡がいく場合があります。
5. 報告された情報について、安全対策の一環として広く情報を公表することがありますが、その場合には、施設名及び被接種者のプライバシー等に関する部分は除きます。
6. 患者住所は市区町村名までの記載で差し支えありません。
7. 「副反応報告基準の番号」欄は報告対象となる副反応の、別表報告基準の該当する番号を御記入ください。
* 接種回数は、今シーズンの新型インフルエンザワクチンの接種回数として何回目か御記入ください。

【別表】

副反応報告基準

臨床症状	接種後症状発生までの時間
(1) アナフィラキシー	24 時間
(2) 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	21 日
(3) その他の脳炎・脳症	7 日
(4) けいれん	7 日
(5) ギランバレー症候群	21 日
(6) その他の神経障害	7 日
(7) 39.0℃以上の発熱	7 日
(8) 血小板減少性紫斑病	28 日
(9) 肝機能異常	28 日
(10) 肘を超える局所の異常腫脹	7 日
(11) じんましん	3 日
(12) じんましん以外の全身の発疹	3 日
(15) 血管迷走神経反射	30 分
(16) その他の通常の接種では見られない異常反応	*
(17) 上記症状に伴う後遺症	*

注 1 表に定めるもののほか、予防接種後の状況が次に該当すると判断されるものは報告すること。

- (1) 死亡したもの
- (2) 臨床症状の重篤なもの
- (3) 後遺症を残す可能性のあるもの

注 2 接種から症状の発生までの時間を特定しない項目 (*) についての考え方

- (1) 後遺症は、急性期に呈した症状に係るものを意味しており、数ヶ月後から数年後に初めて症状が現れたものは含まれないこと。
- (2) その他通常の接種ではみられない異常反応は、予防接種と医学的に関連があるか、又は時間的に密接な関連があると判断されるものであること。

注 3 本基準は予防接種後に一定の症状が現れた者の報告基準であり、予防接種との因果関係や副作用等の被害救済と直接結びつくものではない。

平成 21 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会
安全対策調査会について

日時：平成 21 年 10 月 18 日（日） 16：00－18：00

場所：厚生労働省専用第 18～20 会議室（17 階）

議題：

1. インフルエンザワクチンについて
2. 肺炎球菌ワクチンについて
3. その他

資料：

10 月 19 日からの接種開始前に、接種に係る下記事項を調査審議する。

（1）新型及び季節性インフルエンザワクチンの同時接種について
安全性に関するデータはないが、米国の新型・季節性いずれのワクチンの使用上の注意を踏まえ、医師が必要と認めた場合に別の腕に同時接種できるよう、国産ワクチンの使用上の注意を改訂する。

（2）新型及び季節性インフルエンザワクチンの妊婦への投与について

妊婦における国内外の使用実績や諸外国のインフルエンザワクチンの使用上の注意を踏まえ、「原則接種しない」記載を削除し、医師が必要と認めた場合に使用できるよう、国産ワクチンの使用上の注意を改訂する。

(3) インフルエンザワクチンに含まれる保存剤（チメロサル）の安全性評価について

90年代に自閉症との関連が疑われたが、2004年の米国 IOM 報告や WHO 勧告において、疫学研究から自閉症との関連は否定されたが、それらの研究やその後の研究をレビューし、安全性について改めて確認する。

(4) 肺炎球菌ワクチン「ニューモバックス NP」の複数回接種等について

70年代に局所の重篤な反応が見られ、再接種を禁忌とした。接種後5年以降では初回と同程度との外国での知見が得られ、米国で1997年に解除された。日本での接種実績データが得られたため、日本でも再接種禁忌を解除する。

(5) 新型インフルエンザワクチンの副反応モニタリング体制について

「副反応モニタリング体制の検討に関する研究班」（主任研究者：加藤達夫成育医療センター総長）の検討状況報告

- ※ 接種事業開始後に伴い、逐次的に副反応報告を評価し、必要な安全対策及び接種事業の継続の可否等について審議するため、薬事・食品衛生審議会安全対策調査会は、健康局の専門家会議と合同で開催される予定

担当：医薬食品局安全対策課
堀内、野坂（内線2753）

事 務 連 絡
平成 2 1 年 1 0 月 1 9 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

「使用上の注意」の改訂について

平成 2 1 年 1 0 月 1 8 日に開催された平成 2 1 年度第 3 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の審議結果を踏まえて、インフルエンザ HA ワクチン及び A 型インフルエンザ HA ワクチン（H 1 N 1 株）について、別紙のとおり、「使用上の注意」の改訂を行うことが適当であると考えます。

つきましては、貴委員会において、関係業者に対し、添付文書の改訂をできるだけ早い時期に実施するとともに、改訂内容に基づき必要な措置を講じるよう周知徹底方お願いいたします。

【医薬品名】 インフルエンザH A ワクチン
A型インフルエンザH A ワクチン (H1N1株)

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

〔用法・用量に関連する接種上の注意〕の項の「他のワクチン製剤との接種間隔」に関する記載を

「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）。」

と改め、〔妊婦、産婦、授乳婦等への接種〕の項を

「妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、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にのみ接種すること。
なお、小規模ながら、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。」

と改める。

〈参考〉 Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977

生物由来製品 ウイルスワクチン類
劇薬 日本薬局方 生物学的製剤基準
処方せん医薬品^(注)

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〕参照）

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）注意－医師等の処方せん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。

【接種不相当者（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型株を発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾ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、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に調製した液剤である。

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 (製造株)	A/カリフォルニア/7/2009(H1N1) HA含量(相当値) は、30μg以上	
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム	3.53mg 0.54mg
等張化剤	塩化ナトリウム	8.50mg
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ヘムアグルチニン(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回又はおよそ1～4週間の間隔において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。

* 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4週間おくことが望ましい。
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がある者
- (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、その他鶏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ので、問診を十分にいき、接種後は観察を十分に行うこと。

(4)被接種者又はその保護者に、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¹⁾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. 副反応（まれに：0.1%未満、ときに：0.1～5%未満、副詞なし：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ので、接種後は観察を十分にいき、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、観察を十分にいき、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ので、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ので、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にのみ接種すること。

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くならないとする報告がある²⁾。

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ディスポーザブル品を用いる。

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雑菌が迷入しないよう注意する。

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。

3) 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。

4) 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。

1. 有効性

15～17歳の青年男性377名を178名と199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、後者には流行の予想されるA香港型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香港型ウイルスに27.5%の感染率を示したのに対し、インフルエンザワクチン接種群においては、約1/5の5.5%の感染率であり、この時のワクチンの有効率は80%と算定された³⁾。

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所(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98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は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1,198人、非接種者(対照群)1,044人であった⁴⁾。

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(11.4%)及び発熱等の全身反応であった⁵⁾。

高齢者(65歳以上)に対するインフルエンザHAワクチンの安全性を、国内5社のワクチンを用いて調査した。1,204例の対象者に2,306回の接種が行われ、副反応の発現頻度を、接種後3日間に被接種者が有害事象として認めた症状を記入する調査方法により調査した。その結果、全被接種者の副反応は、発熱などの全身反応が11.3%、発赤などの局所反応が11.6%であった⁶⁾。

【薬効薬理】⁵⁾

インフルエンザHAワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1カ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。

接種後3カ月で有効予防水準が78.8%であるが、5カ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致した時において3カ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効予防水準は、3カ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1カ月近く短縮される。

1. 接種前

- (1)誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (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)冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
- (2)一度針をさしたものは、当日中に使用する。

*【包装】

瓶入 1mL 2本

*【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al : Antiviral Res., (suppl. 1) : 289(1985)
- 2) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 3) Sugiura, A. et al : J. Infect. Dis., 122 : 472(1970)
- 4) 神谷 齊 他：インフルエンザワクチンの効果に関する研究、厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)、総合研究報告書(平成9～11年度)
- 5) 根路銘 国昭：インフルエンザワクチン、ワクチンハンドブック、国立予防衛生研究所学会編：130(1994)
- 6) 堀内 清 他：高齢者(65才≦)におけるインフルエンザ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)、(財)予防接種リサーチセンター編：113(2000)

【文献請求先】

財団法人 阪大微生物病研究会 学術課
〒565-0871 吹田市山田丘3番1号
電話 0120-280-980

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280

製造販売元
財団法人**阪大微生物病研究会**
香川県高松市八幡町二丁目9番41号
M-82221

販売元
 **田辺三菱製薬株式会社**
大阪府中央区北浜2-6-18

事 務 連 絡
平成 21 年 10 月 19 日

万有製薬株式会社 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

肺炎球菌ワクチンの添付文書記載事項一部改訂に係る要望について（回答）

平成 21 年 10 月 14 日付けで、御社代表取締役社長から厚生労働省医薬食品局安全対策課長あて提出のあった「肺炎球菌ワクチン（ニューモバックス NP）に関する添付文書記載事項一部改訂検討についての要望」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における検討結果を踏まえ、下記のとおり回答します。なお、添付文書改訂後の安全対策方針に関して、平成 21 年 10 月 31 日までに当課宛て御報告いただきますようお願いいたします。

記

添付文書の「使用上の注意」について、提出文書（別添）のとおり改訂して差し支えない。

○ 別添として、万有製薬（株）が提出した改訂案を添付する。

なお、本事務連絡は、こちらが能動的に指示したのではなく、あくまで要望に対する回答なので、日薬連等には連絡しない。

【改訂案】 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（ニューモバックス®NP）

現 行	改 訂 案
<p>【接種不相当者（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。</p> <p>(1) 過去に、含有莢膜型の組成のいかんにかかわらず多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種により著しい副反応（注射部位の疼痛、紅斑、硬結等）が起こるので、接種を行ってはならない。同様の理由で本剤の追加免疫や再接種を行ってはならない。</p> <p>(2) 2歳未満の者では、含有される莢膜型抗原の一部に対して十分応答しないことが知られており、また本剤の安全性も確立していないので投与しないこと。</p> <p>(3) 放射線、免疫抑制剤等で治療中の者又は接種後間もなくそのような治療を受ける者では、十分な免疫応答が得られないことが知られているので投与しないこと。</p> <p>(4) 明らかな発熱を呈している者</p> <p>(5) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</p> <p>(6) 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</p> <p>(7) 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</p>	<p>【接種不相当者（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。</p> <p>(1) 過去に、含有莢膜型の組成のいかんにかかわらず多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種により著しい副反応（注射部位の疼痛、紅斑、硬結等）が起こるので、接種を行ってはならない。同様の理由で本剤の追加免疫や再接種を行ってはならない。</p> <p>(2) 2歳未満の者では、含有される莢膜型抗原の一部に対して十分応答しないことが知られており、また本剤の安全性も確立していないので投与しないこと。</p> <p>(3) 放射線、免疫抑制剤等で治療中の者又は接種後間もなくそのような治療を受ける者では、十分な免疫応答が得られないことが知られているので投与しないこと。</p> <p>(4) 明らかな発熱を呈している者</p> <p>(5) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</p> <p>(6) 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</p> <p>(7) 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</p>

(——部：削除、____部：追記)

【改訂案】 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド (ニューモバックス®NP)

現 行	改 訂 案
<p>【用法・用量】 1回 0.5mL を筋肉内又は皮下に注射する。</p> <p><用法・用量に関連する接種上の注意> 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。</p>	<p>【用法・用量】 1回 0.5mL を筋肉内又は皮下に注射する。</p> <p><用法・用量に関連する接種上の注意> 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。<u>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)。</u></p>

() 部：追記

【改訂案】 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（ニューモバックス®NP）

現 行	改 訂 案
<p>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）</p> <p>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定を慎重に行い、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。</p> <p>(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</p> <p>(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がある者</p> <p>(3) 過去に痙攣の既往のある者</p> <p>(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</p> <p>(5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者</p> <p>(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕</p>	<p>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）</p> <p>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定を慎重に行い、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。</p> <p>(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</p> <p>(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がある者</p> <p>(3) 過去に痙攣の既往のある者</p> <p>(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</p> <p>(5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者</p> <p>(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕</p> <p>(7) <u>過去に、多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者〔「重要な基本的注意」の項参照〕</u></p>

(_____ 部：追記)

【改訂案】 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド (ニューモバックス®NP)

現 行	改 訂 案
<p>2. 重要な基本的注意 (1)～(3) 略</p>	<p>2. 重要な基本的注意 (1)～(3) 略 (変更なし) (4) <u>過去5年以内に、多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種により注射部位の疼痛、紅斑、硬結等の副反応が、初回接種よりも頻度が高く、程度が強く発現すると報告されている。本剤の再接種を行う場合には、再接種の必要性を慎重に考慮した上で、前回接種から十分な間隔を確保して行うこと。</u></p>

(_____ 部 : 追記)

(参考文献)

- 1) Borgono JM, et al. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 157 : 148, 1978

【改訂案】 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド (ニューモバックス®NP)

現 行			改 訂 案														
<p>3. 相互作用 〔併用禁忌〕 併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射線 免疫抑制剤</td> <td>本剤を接種しても十分な抗体産生が得られないと考えられる。</td> <td>本剤は、生体内に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。放射線や免疫抑制剤では、免疫機能が低下することから併用では十分な免疫応答が得られないことが知られている。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	放射線 免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られないと考えられる。	本剤は、生体内に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。放射線や免疫抑制剤では、免疫機能が低下することから併用では十分な免疫応答が得られないことが知られている。	<p>3. 相互作用 〔併用禁忌〕 併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射線 免疫抑制剤</td> <td>本剤を接種しても十分な抗体産生が得られないと考えられる。</td> <td>本剤は、生体内に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。放射線や免疫抑制剤では、免疫機能が低下することから併用では十分な免疫応答が得られないことが知られている。</td> </tr> </tbody> </table> <p>〔併用注意〕 (併用に注意すること)</p> <p><u>免疫抑制剤等との関係</u> 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。</p>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	放射線 免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られないと考えられる。	本剤は、生体内に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。放射線や免疫抑制剤では、免疫機能が低下することから併用では十分な免疫応答が得られないことが知られている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
放射線 免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られないと考えられる。	本剤は、生体内に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。放射線や免疫抑制剤では、免疫機能が低下することから併用では十分な免疫応答が得られないことが知られている。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
放射線 免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られないと考えられる。	本剤は、生体内に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。放射線や免疫抑制剤では、免疫機能が低下することから併用では十分な免疫応答が得られないことが知られている。															

(_____ 部：追記、——部：削除)

細菌ワクチン類

生物由来製品
 劇薬
 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せん
 により使用すること

ニューモバックス®NP

承認番号	21800AMY10131000
薬価収載	1992年8月 (健保等一部限定適用)
販売開始	2006年11月

貯法：遮光、8℃以下、凍結を避けること
 (「取扱い上の注意」の項参照)
 有効期間：1年
 最終有効年月日：外箱に表示

Pneumovax®NP
 生物学的製剤基準
 肺炎球菌ワクチン

※※【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) 2歳未満の者では、含有される莢膜型抗原の一部に対して十分応答しないことが知られており、また本剤の安全性も確立していないので投与しないこと。
 (2) 明らかな発熱を呈している者
 (3) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
 (4) 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
 (5) 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

※※〈用法・用量に関連する接種上の注意〉
 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）。

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、肺炎球菌中で高頻度にみられる下記23種類の莢膜型の肺炎球菌を型別に培養・増殖し、殺菌後に各々の型から抽出、精製した莢膜ポリサッカライドを混合した液剤である。なお、本剤は肺炎球菌の莢膜由来成分である。また、種菌を調製する前段階でウシ由来成分（ヘミン）を使用し、製造工程に用いる酵素の製造にウシの乳由来成分（カザミノ酸）を使用している。

※※2. 組成・性状

販売名	ニューモバックス®NP
剤形	バイアル
有効成分の名称	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
容量	0.5mL
含量： 1バイアル中	次の23種類の肺炎球菌の莢膜中に存在するポリサッカライドを各型あたり25μgずつ（総計575μg）含有する。 肺炎球菌莢膜型（デンマーク式命名法）： 1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33F
添加物	フェノール 1.25mg、塩化ナトリウム 4.5mg
pH	6.0～7.4
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	無色澄明な水性注射剤

【効能・効果】

投与対象：2歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人及び患者

1. 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防
2. 肺炎球菌による感染症の予防
 - 1) 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全である患者
 - 2) 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者
 - 3) 高齢者
 - 4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも14日以上余裕のある患者

【用法・用量】

1回0.5mLを筋肉内又は皮下に注射する。

【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）
 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定を慎重に行い、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がある者
 (3) 過去に痙攣の既往のある者
 (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) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
 (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕
 (7) 過去に、多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- ※※2. 重要な基本的注意
 (1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期的予防接種実施要領」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、さらに高熱、痙攣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。
 (4) 過去5年以内に、多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種により注射部位の疼痛、紅斑、硬結等の副反応が、初回接種よりも頻度が高く、程度が強く発現すると報告されている¹⁾。本剤の再接種を行う場合には、再接種の必要性を慎重に考慮した上で、前回接種から十分な間隔を確保して行うこと。
- ※※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. 副反応
 臨床試験（治験）
 臨床試験（治験）
 本剤の最近実施された臨床試験では65例中49例（75.4%）96件の副反応が認められた。その主なものは注射部位疼痛47件（72.3%）、注射部位発赤17件（26.2%）、注射部位腫脹15件（23.1%）、頭痛4件（6.2%）、腋窩痛3件（4.6%）、注射部位痒感2件（3.1%）であった。



※ (1) 重大な副反応¹⁾

- 1) アナフィラキシー様反応 (頻度不明)²⁾: 呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹、発汗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) 血小板減少 (頻度不明)³⁾: 小児期にある特発性血小板減少性紫斑病患者において血小板減少の再燃がみられたことが報告されているので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 3) 知覚異常、ギランバレー症候群等の急性神経根障害 (頻度不明)⁴⁾: 知覚異常、ギランバレー症候群等の急性神経根障害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、適切な処置を行うこと。
- 4) 蜂巣炎・蜂巣炎様反応 (いずれも頻度不明)⁵⁾: 本剤接種後、一過性の主として注射部位を中心とした蜂巣炎・蜂巣炎様反応 (発赤、腫脹、疼痛、発熱等) があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

注) 自発報告あるいは海外において認められている。

† 新製剤及び旧製剤で認められた副反応を記載

※ (2) その他の副反応¹⁾

種類/頻度	頻度不明 ²⁾	5%以上	1~5%未満	1%未満
全身症状	無力症		倦怠感、違和感、悪寒、発熱	ほてり
筋・骨格系	関節痛、関節炎		筋肉痛	
局所症状 (注射部位)	可動性の低下	疼痛、熱感、腫脹、発赤	硬結	痒痒感
精神神経系	感覚異常、熱性痙攣		頭痛	
呼吸器				咽頭炎、鼻炎
消化器	嘔吐			悪心
血液	リンパ節症、リンパ節炎、白血球数増加			
皮膚	蕁麻疹			皮疹
その他	血清病、血清C-反応性蛋白(CRP)上昇		ALT (GPT) 上昇	腋窩痛

注) 自発報告あるいは海外において認められている。

† 新製剤及び旧製剤で認められた副反応を記載

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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、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にのみ接種すること。〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。〕

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ディスプレイ用品を用いる。
- 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、雑菌が迷入しないよう注意する。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。
- 3) 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。
- 4) 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。

(3) 筋肉内注射時:

筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- 1) 神経走行部位を避けること。
- 2) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

8. その他の注意

- (1) 本剤は、含有する荚膜型以外の型の肺炎球菌による感染に対しては予防効果がない。
- (2) 頭蓋骨骨折あるいは脳脊髄液の外部疎通に起因する肺炎球菌の感染の予防には効果がないと考えられる。
- (3) 肺炎球菌の感染の著しいおそれのある者に対してペニシリン等の抗生物質の予防投与が行われている場合は、本剤の接種後も抗生物質の投与を中止しないことが望ましい。

【臨床成績】

〈免疫原性〉

国内2施設で総計130例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。65名の成人に本剤を接種し、23種類すべての荚膜型に対する接種前及び接種後の抗体価をELISA法で測定した。

接種後の幾何平均抗体価は接種前の2.3~15.3倍(中央値8.6倍)の上昇を示し、2倍以上の抗体反応を示した率は各型別に51.6~96.9%(中央値92.2%)であった。

〈有効性〉

肺炎球菌性肺炎や侵襲性肺炎球菌性疾患に対する有効性が、無作為化比較試験で検討されている。以下に6つの試験成績を示す。これらの試験成績では健康成人に対して予防効果が示されているが、高齢者又は免疫能の低下している患者においてすべての肺炎あるいは肺炎球菌性肺炎に対する効果は一貫して示されていない。

このように一定の評価が得られない要因としては以下の可能性が考えられる。

- 1) 統計的な検出力が十分でない(ワクチンの予防効果を検出するためには試験集団が小規模である)。
- 2) 非肺炎球菌性肺炎やワクチンに含まれていない荚膜血清型の肺炎球菌による肺炎等、すべての肺炎を含めて評価している。

肺炎球菌性肺炎と菌血症の発症率が高い金鉱山の若年健康労働者を対象として、6種類又は12種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果について2つの比較試験が行われた(表1及び表2)^{3), 7)}。ワクチン接種後2週目から約1年目まで、ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎の発症例数を観察した。これらの2つの試験では、ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎に対する予防効果はそれぞれ76%及び92%であった。

表1 6種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果(南アフリカ)

	発症例数/総症例数		オッズ比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎	9/983	78/2036	0.23 [0.12, 0.46]
推定診断されたすべての肺炎球菌性肺炎*	18/983	98/2036	0.37 [0.22, 0.61]
X線で診断された肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	37/983	121/2036	0.62 [0.42, 0.90]

*: 接種後2週間未満の発症例を含む

表2 12種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果(南アフリカ)

	発症例数/総症例数		オッズ比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎	1/540	25/1135	0.08 [0.01, 0.61]
推定診断されたすべての肺炎球菌性肺炎*	5/540	33/1135	0.31 [0.12, 0.80]
X線で診断された肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	9/540	28/1135	0.67 [0.31, 1.43]

*: 接種後2週間未満の発症例を含む



肺炎球菌性肺炎と菌血症の発症率が高い金鉱山の若年健康労働者を対象として、13種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果について比較試験が行われた(表3)^{3),7)}。ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎/肺炎球菌性菌血症の予防効果は79%、ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性菌血症の予防効果は82%であった。

表3 13種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果(マラウィ・モザンビーク)

	発症例数/総症例数		オッズ比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎/肺炎球菌性菌血症	17/1493	160/3007	0.20 [0.12, 0.34]
ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性菌血症	10/1493	113/3007	0.17 [0.09, 0.33]
すべての肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	85/1493	359/3002	0.44 [0.35, 0.57]

55歳以上の慢性疾患を有する患者を対象とした比較試験において、14種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果が検討された(表4)^{4),7)}。この試験では、推定診断された肺炎球菌性肺炎に対するワクチンの有効性を示すことができなかった。

表4 14種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果(米国)

	発症例数/総症例数		オッズ比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
推定診断されたワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎	7/1145	6/1150	1.17 [0.39, 3.50]
推定診断されたすべての肺炎球菌性肺炎	16/1145	15/1150	1.07 [0.53, 2.18]
すべての肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	48/1175	38/1179	1.28 [0.83, 1.97]

市中肺炎での入院の既往を持つ中・高齢者(50~85歳)を対象とした比較試験が実施され、従来の製法で製造されたニューモバックス[®]の予防効果が検討された(表5)^{5),7)}。推定診断されたワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎、推定診断された肺炎球菌性肺炎又はすべての肺炎に対する予防効果は証明されなかったが、ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎の発症例数は非接種群が接種群を数値的に上回った。

表5 23種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果(スウェーデン)

	発症例数/総症例数		オッズ比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
推定診断されたワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎	2/339	2/352	1.04 [0.15, 7.42]
推定診断されたすべての肺炎球菌性肺炎	19/339	16/352	1.25 [0.63, 2.47]
すべての肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	63/339	57/352	1.18 [0.80, 1.75]
ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎(血液培養陽性)	1/339	5/352	0.21 [0.02, 1.77]

23種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する他社の肺炎球菌ワクチンの予防効果が、HIV感染者(15~55歳)を対象とした比較試験で検討された(表6)⁸⁾。この試験は1995年から1998年に実施され、被験者がレトロウイルスに対する治療を受けていたかどうかについての情報は報告中に示されていない。すべての肺炎球菌性疾患、すべての肺炎及び侵襲性肺炎球菌性疾患に対する予防効果は示すことができなかった。

表6 23種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果(ウガンダ)

	発症例数 (1000人年あたり)		ハザード比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
推定診断されたすべての肺炎球菌性疾患	20	14	1.40 [0.71, 2.78]
すべての肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	40	21	1.89 [1.12, 3.21]
ワクチンに含まれる荚膜血清型による侵襲性肺炎球菌性疾患	15	10	1.47 [0.66, 3.27]

【薬効薬理】

肺炎球菌は、その荚膜によって体内での食菌作用から保護されており、肺炎球菌荚膜の構成成分であるポリサッカライド(多糖体)に対する抗体が菌体荚膜と結合すると、食菌作用が著しく増強され、菌は食食される。本剤は抗原として23種類の肺炎球菌荚膜血清型ポリサッカライドを含む肺炎球菌ワクチンであり、本剤を接種することにより23種類の肺炎球菌荚膜血清型ポリサッカライドに対する抗体価が上昇し、感染防御能を増強すると考えられる⁹⁾。

一般に、荚膜血清型特異的防御抗体レベルの上昇は、ワクチン接種後第3週までに生じる⁹⁾。

細菌荚膜血清型ポリサッカライドは、主にT細胞非依存性メカニズムによって抗体を誘発する。そのため、ほとんどの肺炎球菌荚膜血清型に対する抗体応答は、免疫系が未熟な2歳未満の幼児では一般に乏しいか又は不安定である⁹⁾。23価肺炎球菌ワクチンを用いた臨床試験により、これらの荚膜血清型に対する免疫原性が示された。また、12価、14価及び23価の肺炎球菌ワクチンを2歳以上の小児及び成人に投与した臨床試験により、これらの荚膜血清型に対する免疫原性が示された^{1), 2), 10), 11)}。

【取扱上の注意】

1. 接種前

- (1) 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (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) 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用する。
- (2) 一度針を刺したものは、当日中に使用すること。

【包装】

1バイアル0.5mL:1バイアル

【保険給付上の注意】

本剤は「2歳以上の脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

【主要文献】

- 1) Borgono, J. M. et al. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 157: 148, 1978
- 2) Smit, P. et al. : JAMA 238: 2613, 1977
- 3) Austrian, R. et al. : Trans. Assoc. Am. Physicians 89: 184, 1976
- 4) Simberkoff, M. S. et al. : N. Engl. J. Med. 315: 1318, 1986
- 5) Örtqvist, Å. et al. : Lancet 351: 399, 1998
- 6) French, N. et al. : Lancet 355: 2106, 2000
- 7) Dear KB. G. et al. : Cochrane Collaboration: 2006
- 8) Austrian, R. : "The role of immunological factors in infectious, allergic and autoimmune processes", New York, Raven Press: 79, 1976
- 9) Morbidity and Mortality Weekly Report 46 (RR-8) : 1, 1997
- 10) Hilleman, M. R. et al. : Bull. WHO. 56: 371, 1978
- 11) Weibel, R. E. et al. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 156: 144, 1977

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

万有製薬株式会社 情報サービスセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961
保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962
<受付時間>9:00~18:00(土日祝日・当社休日を除く)



製造販売元 萬有製薬株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

® : Registered Trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
7539-7

調査結果報告書

平成 21 年 10 月 16 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

1. 妊婦への接種について

インフルエンザ HA ワクチンは、現行、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦への接種」の項において「妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、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にのみ接種すること」と記載されており、新型インフルエンザワクチンにおいても、同様に記載されている。

一方、平成21年10月1日には厚生労働省より「新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種の基本方針」において、新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンの優先接種対象者として、インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者に次いで妊婦へワクチン接種を開始することが発表され、その後「新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種に関する事業実施要綱」（平成21年10月13日付厚生労働省発健1013第3号）が示されている。

また、平成21年10月2日には「新型インフルエンザワクチンQ&A」が厚生労働省より示され、インフルエンザワクチンは一般的に妊娠中の全ての時期において接種可能である旨が記載されている。

2. 他のワクチンとの同時接種について

現行のインフルエンザ HA ワクチンの添付文書において、「用法および用量に関連する接種上の注意」の項に「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」と記載されており、新型インフルエンザワクチンにおいても、同様に記載されている。本記載は、「予防接種の実施について」（平成6年8月25日付健医発第962号）の「予防接種実施要領」に記載されている「混合ワクチンを使用する場合を除き、二種類以上の予防接種を同時に同一対象者に対して行う同時接種は、医師が必要と認めた場合に限り行うことができること」に基づいて平成 11

年に添付文書に追記されているが、医師が必要と認めた場合の接種に関しては、添付文書へ明記されていない。なお、「定期のインフルエンザ予防接種の実施について」（平成17年6月16日付健発第0616002号）の「インフルエンザ予防接種実施要領」では、「インフルエンザの予防接種の実施前に、生ワクチンの接種を受けた者については、接種した日から27日以上、不活化ワクチン又はトキソイドの接種を受けた者については、接種した日から6日以上の間隔を置いてインフルエンザの予防接種を行うこと。また、インフルエンザの予防接種後、法律に基づかない他の予防接種を行うときは接種した日から6日以上の間隔を置くこと」と記載されている。

理由は明確ではないものの、上記のとおり添付文書や行政通知等の内容において取扱いが異なっている。

III. 機構における調査

1. 妊婦への接種について

(1) 国内外のガイドライン等の状況

国内の学会のガイドラインⁱⁱや、国立感染症研究所ⁱⁱⁱ、国立成育医療センター^{iv}による情報提供において、妊婦は接種不適合者とはせず、ワクチン接種を希望する者において有益性が上回ると考えられた場合には投与することができる、あるいは妊娠中のインフルエンザワクチン接種は母子共に有用なワクチン接種であると記載されている。

一方、米国では、Centers for Disease Control and Prevention (CDC)^vや The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)^{vi}において、①妊婦はインフルエンザに罹患すると重篤な合併症や入院のリスクが高まること、②不活化ワクチンは、理論的に妊婦・胎児に対して感染のリスク等の影響を及ぼさないこと、③妊婦約2000例の調査において児に異常を認めていないこと^{vii}から季節性インフルエンザワクチンのうち、不活化ワクチンの接種が推奨されている。

新型インフルエンザワクチンについては、欧州^{viii}、米国^{ix}、豪州^x及び World Health Organization (WHO)^{xi}では、新型インフルエンザに罹患した妊婦が重症化しやすいこと、新型インフルエンザワクチンは季節性ワクチンと同様の製造方法を用いて製造されていることを踏まえ、優先接種者にあげられている。一方、米国の A/H1N1 ワクチンの添付文書においては「Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine should be given to a pregnant woman only if clearly needed.」（サノフィ・パスツール社及びノバルティス社）とされている。

(2) 根拠データ等

季節性インフルエンザワクチンにおいても、妊婦への使用に関する安全性情報は限られており、また、古い論文も多く必ずしも根拠として十分であるとはいえないが、国立成育医療センター^{iv}からは次の知見が紹介されており、参考とすることが可能である。

○ 妊娠4ヶ月までにインフルエンザ不活化ワクチン接種を受けた母親から生まれた650人

の児において、大奇形、小奇形の発生率は増加しなかったとの報告

- 第 1 三半期に不活化インフルエンザワクチン接種を受けた子どもにおいて先天奇形発生率の増加は認められなかったとの小規模な研究による報告
- 国立成育医療センターにおいて、2002 年の開設以来シーズンあたり 150 人前後の妊婦がワクチン接種を受けているが、副反応、胎児への影響もみられていないこと^{xii}

また、インフルエンザ HA ワクチンの国内副作用（副反応）報告状況について、市販開始から 2009 年 9 月末までに製造販売業者が入手した副作用（副反応）症例のうち、妊婦へ投与された症例は 1 例であり、「悪心、嘔吐、発疹」が認められたが、いずれも非重篤であった。なお、妊娠中にインフルエンザ HA ワクチンを接種し、児の異常に関する報告はなかった。

以上のような国内外での医療上の情報提供及び安全性の根拠情報に係る状況について調査を実施した結果、機構は以下の通り考える。

現段階において、海外においては妊婦への季節性及び新型インフルエンザワクチンの接種が推奨されており、妊婦を接種不相当とする根拠も見あたらない。よって、一律に妊婦へのインフルエンザワクチンの接種ができないと解されるような「原則、妊婦へ接種しない」とする現行添付文書の記載は適当ではない。ワクチン接種を希望する者に対して、リスクを上回るベネフィットがあると考えられた場合にはインフルエンザワクチンを接種できることを理解しやすい記載とすることが適切と判断した。

なお、国産の新型インフルエンザワクチンについても、季節性ワクチンと同じ製法により製造され、HA 抗原量も同じであることから、季節性インフルエンザワクチンにおける知見や情報が同様に活用できるものと考えられる。

2. 他のワクチンとの同時接種について

国内のインフルエンザ予防接種ガイドライン^{xiii}、細菌製剤協会による情報提供^{xiv}では他のワクチン接種を受ける場合には、副作用（副反応）の鑑別の観点等から他のワクチンの接種を一定期間あけることが推奨されているが、医師が必要と認めた場合は、同時に接種を行うことができる旨が記載されており、実務的にも、必ずしも同時接種が禁止されるべきものとされていない。なお、定期一類の予防接種実施要領や国内ワクチンの乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（不活化ワクチン）の添付文書では、「用法及び用量に関連する接種上の注意」の項に「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 日以上間隔をお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。）」と記載されている。

一方、米国においては、CDC からインフルエンザワクチンは他のワクチンと同時接種可能である旨が示されている^{xv,xiv}。また、以下のとおり、米国の新型及び季節性インフルエンザワクチンの添付文書においては、同時接種についてデータはないものの、同時接種する際には接種部位を変えることを記載している製剤がある。なお、米国において、新たに承認さ

れた新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンのうち不活化スプリットワクチンについては、季節性ワクチンと同じ製法であり免疫補助剤 (アジュバント) を含まないが、欧州で新型インフルエンザ用に承認されたワクチンには免疫補助剤 (アジュバント) が含まれているなど、諸外国の情報の評価にはワクチンの種類も考慮する必要がある。

季節性インフルエンザワクチン	
Fluvirin® (ノバルティス社)	7.1 Concomitant Administration with Other Vaccines There are no data to assess the concomitant administration of FLUVIRIN® with other vaccines. If FLUVIRIN® is to be given at the same time as another injectable vaccine(s), the vaccines should always be administered at different injection sites. FLUVIRIN® should not be mixed with any other vaccine in the same syringe or vial.
FLULAVAL® (グラクソ・スミスクライン社)	7.1 Concomitant Administration With Other Vaccines There are no data to assess the concomitant administration of FLULAVAL with other vaccines. If FLULAVAL is to be given at the same time as another injectable vaccine(s), the vaccines should always be administered at different injection sites. FLULAVAL should not be mixed with any other vaccine in the same syringe or vial.
FLUARIX® (グラクソ・スミスクライン社)	Concomitant Administration With Other Vaccines: There are insufficient data to assess the concurrent administration of FLUARIX with other vaccines.
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)	7.1 Concomitant Administration with Other Vaccines There are no data to assess the concomitant administration of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine with other vaccines. If Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine is to be given at the same time as another injectable vaccine(s), the vaccines should always be administered at different injection sites. Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine should not be mixed with any other vaccine in the same syringe or vial.
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine (サノフィ・パスツール社)	7.1. Concomitant Administration with Other Vaccines There are no data on the concomitant administration of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine with seasonal trivalent influenza vaccines. Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine should not be mixed with any other vaccine in the same syringe or vial. If Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine is to be given at the

same time as another injectable vaccine(s), the vaccine(s) should always be administered at different injection sites.
--

インフルエンザ HA ワクチンの国内副作用（副反応）報告状況について、市販開始から2009年9月末までに製造販売業者が入手した副作用（副反応）症例報告のうち、同時接種の症例はなかった。

以上より、機構は以下の通り考える。米国では、季節性ワクチン及び新型インフルエンザワクチンともに免疫補助剤（アジュバント）を含まない不活化スプリットワクチンについては同時接種が可能であり、国内でも季節性ワクチン及び国産の新型インフルエンザワクチンは、米国と同様に不活化スプリットワクチンであることから、現時点では同時接種を不可とする根拠は見あたらない。よって、米国でのインフルエンザワクチンの使用上の注意や国内の他の不活化ワクチンの使用上の注意等と同様に、医師が必要と認めた場合は、同時に接種を行うことができる記載とすることが適当と判断した。

IV. 総合評価

季節性及び新型インフルエンザワクチンの妊婦への接種と他のワクチンとの同時接種に関して、機構は、以下の通り判断した。

妊婦への接種については、国内外の情報を調査した結果、①国内の妊婦についても、米国等の妊婦への接種と異なる状況は見受けられないこと、また、②米国で販売されている不活化の季節性及び新型のインフルエンザワクチンと国産の季節性及び新型ワクチンは同等のHA ワクチンであり、接種抗原量も同じであることから、国内の妊婦に対する季節性及び新型インフルエンザワクチン接種を否定する根拠はなく、ワクチン接種を希望する者に対し、有益性が上回ると考えられた場合には投与することができるものとする。

他のワクチンとの同時接種についても、現時点では同時接種を不可とする根拠は見あたらないことから、国内外のガイドライン等を踏まえ、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旨を添付文書に明記することが適切であると判断した。

以上より、インフルエンザ HA ワクチン及び新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンともに、添付文書の接種上の注意を改訂することが適切であると判断した。なお、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判断した。

- ⁱ 厚生労働省「新型インフルエンザワクチン Q&A 平成 21 年 10 月 2 日時点」
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091002-01.pdf>
- ⁱⁱ 社団法人 日本産科婦人科学会、社団法人 日本産婦人科医会『産婦人科診療ガイドラインー産科編 2008』 <http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/FUJ-FULL.pdf>
- ⁱⁱⁱ 国立感染症研究所 感染症情報センター「インフルエンザ Q&A 2008 年度版」
<http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/fluQA/QAdoc04.html#q21>
- ^{iv} 国立成育医療センター「妊娠中のおくすりに関する基本的な考え方」
<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/tamiflu2.html>
- ^v Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP),Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines, Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports July 31, 2009 / Vol. 58 / No. RR-8
- ^{vi} The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion, Influenza Vaccination and Treatment During Pregnancy, Number 305, November 2004
- ^{vii} Int J Epidemiol 1973;2:229-35
- ^{viii} the European Union Health Security Committee and the Early Warning and Response authorities (HSC/EWRS),Influenza A (H1N1): EU Health Security Committee agrees statement on target and priority groups for vaccination
<http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/09/1252>
- ^{ix} Center for Faith-based and Neighborhood Partnerships at the U.S. Department of Health and Human Services with support from the Centers for Disease Control and Prevention,H1N1 FLU A GUIDE FOR COMMUNITY AND FAITH-BASED ORGANIZATIONS
<http://www.flu.gov/professional/community/cfboguidance.pdf>
- ^x Australian Government Department
[http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/19ED5F7CE6A1C30BCA25763C001A8EA2/\\$File/H1N1%20Brochure.pdf](http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/19ED5F7CE6A1C30BCA25763C001A8EA2/$File/H1N1%20Brochure.pdf)
- ^{xi} The Strategic Advisory Group of Experts, WHO recommendations on pandemic (H1N1) 2009 vaccines http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/en/index.html
- ^{xii} J Med Virol 2009, in press
- ^{xiii} 予防接種ガイドライン等検討委員会『インフルエンザ予防接種ガイドライン 2009 年度版』
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp1107-1e.html>
- ^{xiv} 社団法人 細菌製剤協会『2009 予防接種に関する Q&A 集』
- ^{xv} Centers for Disease Control and Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Questions & Answers 2009 H1N1 Influenza Vaccine October 15
http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/public/vaccination_qa_pub.htm
- ^{xvi} Centers for Disease Control and Prevention,H1N1 Clinicians Questions and Answers October 8
http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/clinicians_qa.htm

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)			

平成 21 年 10 月 16 日
(独) 医薬品医療機器総合機構

調査結果報告書

I. 品目の概要

[販 売 名] (該当せず)
[一 般 名] チメロサル
[承認取得者] (該当せず)
[効能・効果] (該当せず)
[用法・用量] (該当せず)
[調査担当部] 安全第二部

II. 国内におけるこれまでの経緯

チメロサルは、抗菌作用のある水銀化合物であり、世界各国でワクチンの保存剤として古くから用いられてきた物質である。病原体が混入したワクチン接種を受けた多数の小児が死亡するなどの事例が過去にある等、病原体に汚染されたワクチンの使用による感染症の危険性がよく知られていることから、複数回接種用のバイアル等に対してチメロサルが添加されてきている。

チメロサルは、体内でエチル水銀とチオサリチレートに分解される。

エチル水銀は、水俣病の原因となり神経系障害を引き起こすことが知られているメチル水銀と同じ有機水銀であるが、血中濃度半減期はメチル水銀と比較して短いとの報告もあり、体内からの消失はメチル水銀より速やかであると考えられる。

1990 年代にワクチン中のチメロサルと自閉症等の発達障害との因果関係が指摘されたことなどから、その後、自閉症等の発達障害とチメロサルとの因果関係を明確にするための種々の研究が行われ、WHO、米国、欧州などの規制当局でも関連について検討がなされてきている。現在では各国の規制当局においては自閉症等との因果関係について否定する見解が主流であるが、この時期を境に日本を含め各国で、チメロサルの除去、あるいは減量が進められるようになってきている。

しかしながら、複数回使用バイアル等においては、汚染のリスクが想定されることから、多くの国でチメロサルがワクチンに使用されている現状にある。日本においても、チメロサルのインフルエンザワクチンでの含有量は、1990 年代に比較して 10 分の 1 以下と大幅に減量 (0.004 ~ 0.008mg/mL) されており、接種時の曝露量は相当に低減されているが、一部を除き、完全な除去には至っていない。新型インフルエンザ (A/H1N1) に対するワクチンも一部の製剤を除いてチメロサルが添加されている。

新型インフルエンザワクチン (A/H1N1) の流行に伴い、平成 21 年 10 月 1 日に厚生労働省が発表した新型インフルエンザワクチン接種の優先対象者の中には、妊婦・小児への接種が他の層に優先して行なわれることとなっている。このような状況下、機構は、チメロサル添加ワクチ

ンと自閉症等の発達障害との因果関係を踏まえた安全性について現時点での評価をまとめるため調査を行った。

III. 機構における調査

(1) 関連文献の評価

チメロサルと自閉症等発達障害との関連については種々の研究報告があるが、主要なものについては、米国 IOM (Institute of Medicine) の 2004 年の調査報告書ⁱⁱにおいて網羅的に評価されており、下記の通り結論されている。

- ・ チメロサル含有ワクチンと自閉症との因果関係は、得られている根拠からは否定されるものである。
- ・ チメロサルと自閉症が関係するという生物学的メカニズムに関する仮説は単なる仮説にすぎない。

IOM の調査報告では、対照を置いた観察学的研究 (Controlled Observational Study) や生態学的研究 (Ecological study) など数カ国 (デンマーク、スウェーデン、米国等) における研究報告につき、それぞれの報告の方法論的な長所や問題点を詳細に評価し、因果関係の根拠としての重み付けを行なって結論を得ており、各評価の内容を含め、この結論は支持し得るものと判断した (チメロサル含有ワクチンと自閉症との因果関係について IOM の調査報告で評価されている公表文献の一覧と概要、IOM における評価は別表 1 のとおり)。

また、当該 IOM の評価以降の関連文献を検索し、チメロサルのヒトへの投与と自閉症等の発達障害との関係性を評価した結果、4 報の論文^{iii,iv,v}が抽出された (検索条件及び各論文の概要については別表 2 参照)。

Singh VK ら及び Fombonne E らの報告は、チメロサルと自閉症等発達障害との因果関係を支持しないと結論しているものであり、これらの報告における主張は IOM における因果関係評価に新たな知見をもたらすものではない。Geier DA らによる 2 報は著者が因果関係を示唆する考察を行っているものであるが、1 報は、自閉症の 8 症例においてチメロサルからの水銀曝露量と重症度が高い相関があったとするものであり、症例の選択が一般化可能性を持つものではなく、チメロサルと自閉症との因果関係評価への貢献度は極めて限定的なものである。もう一報に関しては、同じ著者が過去に同様の手法によるデータ解析を行っているが、それらの過去の論文については用いた手法等に関して IOM が論拠を示して信頼性が乏しいという評価を行っているにも関わらず、その批判を覆す論拠を提示することなく本報告においても同様なデータ解析を行ったものである。そのため、これは因果関係についての新たな知見をもたらすものとはなっていないと判断した (別表 2)。

以上より、2004 年の IOM 調査報告書以後に公表された文献等も含めてチメロサル含有ワクチンと自閉症との因果関係について検討した結果、文献的評価からは、IOM の結論と異なる知見は得られていないと判断した。

(2) 国内の副作用 (副反応) 報告状況について

チメロサル含有ワクチンにおける自閉症関連の副作用・感染症報告を検討するため、平成16年4月1日より平成21年9月30日までに報告された副作用報告について、MedDRAのSystem Organ Class (SOC) が「精神神経系」に該当する副作用（副反応）について検討を行った。その結果、チメロサル含有の有無にかかわらず、自閉症等発達障害と関連する副作用（副反応）報告は認められなかった。

(3) 各国規制当局等の評価、対応状況等

1) WHO

WHOでは、Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)が2000年8月に最初にチメロサルと自閉症の関係について評価を行っており、その後も評価が継続されているが、最も新しい2006年の評価においても、「チメロサル含有のワクチンに曝露された乳幼児、小児、成人における毒性のエビデンスはない」との2000年に得られた結論が再確認されている。

2) 米国

「(1) 関連文献の評価」で述べたように、チメロサル含有ワクチンと自閉症に関しては、FDAの委託を受けたIOMが2004年に因果関係を否定する報告を出している。

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)に設置されているAdvisory Committee on Immunization Practices (ACIP)においても、2009年のMMWR「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines」に下記が記載されている。

- ・ インフルエンザワクチンを含むワクチンに含有されるチメロサルが時に見られる局所における過敏性反応を除いて、何らかの副作用（副反応）の原因となることを示す科学的根拠は存在しないこと
- ・ チメロサル含有ワクチンを妊娠中に接種された女性から生まれた子供における副反応の原因となることを示す科学的根拠は存在しないこと
- ・ 蓄積された根拠からはチメロサル含有ワクチンへの曝露が神経発達障害のリスクを高めることは示唆されないこと
- ・ ワクチン接種により重篤なインフルエンザ、続いて起こる合併症などが予防できるため、妊婦や小児も含めて接種が推奨されるグループにおけるインフルエンザワクチンの有益性は、ワクチン接種によるチメロサル曝露の仮説的なリスクに基づく懸念をはるかに上回るものであること

以上のように、米国においては、CDCなど政府機関も含め、チメロサルと自閉症等発達障害との因果関係を否定する見解を示しているが、水銀への曝露を低減する方策の一つとしてワクチンへのチメロサル添加の除去もしくは減量の努力が行われている。2009年9月15日に公表されたFDAの新型インフルエンザワクチンに関するQ&A（「InfluenzaA(H1N1)2009 Monovalent Vaccines Questions and Answers」）^{viii}によれば、ワクチン中の保存料としてのチメロ

サルは安全であるとしているが、「2001年以降、新しくFDAに承認された小児用のワクチンでチメロサルを含有するものはない。6歳以下の小児に対してCDCが定期接種を推奨するすべてのワクチンは、インフルエンザワクチンのいくつかの製剤を除いては、チメロサルを含まない、または含むとしても痕跡程度の量である。」としている。

また、2009年10月2日に公表されたCDCの新型インフルエンザワクチンの妊婦への接種のQ&A^{viii}でも、「チメロサルが妊婦や胎児に有害であるという根拠はない」としているが、チメロサルの妊娠中の使用を心配する人もいるため、チメロサルを含有しない製剤も供給されていることに触れ、CDCは、妊婦に対してチメロサルを含有するワクチンと含有しないワクチンのいずれかを選択して接種するようアドバイスしている。

3) EU

EMEAでは、当初1999年にチメロサル含有医薬品の安全性に関する声明^{ix}を出しており、下記が述べられている。

- ・ 乳幼児に関しては、ワクチンからの曝露レベルでは害を及ぼすという根拠はないが、特に単回投与量のワクチンにおいてはチメロサルや他水銀含有保存剤の添加されていないワクチンの使用を推進することが適切であること
- ・ 引き続きワクチン中の有機水銀の保存剤を除去するために関係各者と努力を続けるが、チメロサルを含有する医薬品で有害な作用があるとの根拠はなく、あくまでも予防的な対策として行うものであること

またその後、2000年^x、2004年^{xi}、2006年^{xii}及び2007年^{xiii}にもチメロサル含有ワクチンの安全性に関連する声明、ポジションペーパーを公表しているが、チメロサルと自閉症等の発達障害に関する最新の見解は2004年のものであり、新たに報告された多くの疫学調査の結果や乳幼児におけるエチル水銀の半減期がメチル水銀の半減期よりはるかに短いとの調査結果を踏まえ、下記のとおり述べている。

- ・ 最新の疫学的研究ではチメロサル含有ワクチンと特定の神経発達障害との関連は示されていないこと
- ・ EMEAのCommittee for Proprietary Medical Products (CPMP)はチメロサル含有ワクチンの接種は乳幼児を含めて顕著な有益性があることを再度強調する。チメロサル含有ワクチンによる何らかのリスクが仮にあるとしても有益性はそのリスクをはるかに上回ること
- ・ 水銀への曝露を削減するという全世界的な目標に沿って、チメロサルを含まないもしくはできるだけ低減したワクチンの開発が促進されるべきであること
- ・ 複数回使用製剤などのように、保存剤を必要とする場合は、チメロサルの使用を考慮してもよいこと

4) オーストラリア

豪州政府のDepartment of Health and Agingの発表している「Q&As on pandemic vaccine」

^{xiv}では、以下の通り述べられている。

- ・ 世界的に見ても発達異常や神経系の異常がワクチンに含まれるチメロサルで起こるといふ根拠はないこと
- ・ オーストラリアでは小児用ワクチンからチメロサルが除去されているが、乳幼児、特に出生時体重の低い乳幼児での水銀への曝露による仮説的なリスクを低減するための予防的措置として行われているに過ぎないこと

また、同 Q&A によれば、The Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI : 予防接種に関するオーストラリア技術諮問委員会)においてチメロサルの安全性について調査した結果、チメロサルを含有するインフルエンザワクチンは乳幼児、小児、若年者、成人（妊婦を含む）に安全であると勧告している。

5) カナダ

カナダ保健省に対して予防接種に関する科学的、公衆衛生学的な観点からの助言を行う The National Advisory Committee on Immunization (NACI)の 2007 年の声明^{xv}によれば、水銀の健康影響について、高用量での健康影響の報告はあるものの、ワクチンに含有されるチメロサルの量はわずかであり、過敏症以外の副反応との関連性を示唆する報告は見られないとし、自閉症等の神経発達障害との関係についても否定している。しかしながら、チメロサルをワクチンから除去することによる水銀曝露の低減は食物や環境からの曝露低減より容易であるため、NACI は複数回用バイアルの無菌性を保持できる安全な代替物が得られる場合にワクチンからチメロサルを除去するという長期的目標を引き続き支持するとしている。

また、カナダ保健省が公表している「Thimerosal in Vaccines and Autism」^{xvi}では、NACI の検討結果を踏まえ、得られている科学的知見においてはチメロサルと自閉症あるいはその他の行動障害との因果関係は示されていないとの見解を示している。

(4) 日本の関連学会の見解

自閉症と水銀・チメロサルの関係については、2004 年 6 月に日本小児神経学会、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会が、共同で下記の声明^{xvii}を公表している。

- ・ 自閉症の原因が水銀中毒であるということを積極的に肯定する根拠は乏しい。
- ・ 自閉症とチメロサル含有ワクチンとの間に明確な関連性は見出されていない。
- ・ 自閉症に対する水キレート療法の有効性を支持できる根拠は乏しい。ただし、環境汚染物質や環境ホルモンと発達障害との関連性については、現状では客観的なデータが不十分であり、今後、正しい方法論による研究を蓄積していくことが重要である。

(5) その他

国内外で供給される新型インフルエンザワクチン (A/H1N1) におけるチメロサルの状況として得られている情報は別紙 (参考資料) のとおりである。

IV. 総合評価

以上の関連文献の評価、諸外国における評価、国内における関連症例報告の状況、関連学会の見解等を踏まえ、これまでの知見ではチメロサル含有ワクチンと自閉症等との因果関係を示す根拠は得られていないと判断した。

また、臨床的には局所における過敏反応などが時にみられるものの、自閉症等との因果関係に関する評価や他の規制当局における対応状況等を鑑みると特に複数回接種用のワクチンにおいては、チメロサルを添加しない場合の病原体汚染によるリスクに比較するとチメロサルにより起こるかもしれない有害反応のリスクは妊婦、小児等を含めて相当に低いものと考えられる。

一方で、予防的観点から日本でも、チメロサルについては除去ないし減量の方向で努力が続けられており、例えば国産のインフルエンザワクチンでは、チメロサルの含量は2000年代前半には従来の10分の1以下に大幅に減量されている。ワクチンのチメロサル除去については、国民の水銀への暴露量を低減させる観点から望ましいと考えられるため、引き続きチメロサルの除去・低減に向けた努力を続けることが適切である。

ⁱ World Health Organization(WHO), Global Advisory Committee on Vaccine Safety; Statement on thiomersal, July 2006

http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement_jul2006/en/index.htm

ⁱⁱ Institute of Medicine (IOM) 2004, Immunization Safety Review: Vaccines and Autism, Washington, DC: National Academy Press

ⁱⁱⁱ Geier DA, Geier MR., A case series of children with apparent mercury toxic encephalopathies manifesting with clinical symptoms of regressive autistic disorders, J Toxicol Environ Health A. 2007;15;70(10):837-51

^{iv} Singh VK, Rivas WH., Detection of untiuclear and antilaminin antibodies in autistic children who received thimerosal-containing vaccines., J Biomed Sci. 2004;11(5): 607-10

^v Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L., Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations., Pediatrics. 2006;118(1):e139-50

^{vi} Geier DA, Geier MR., A meta-analysis epidemiological assessment of neurodevelopmental disorders following vaccines administered from 1994 through 2000 in the United States., Neuro Endocrinol Lett. 2006;27(4):401-13

^{vii} Food and Drug Administration, Influenza A(H1N1)2009 Monovalent Vaccines Questions and Answers, Sept. 15, 2009

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/QuestionsaboutVaccines/ucm182335.htm>

^{viii} Center for Disease, 2009 H1N1 Influenza Shots and Pregnant Women: Questions and Answers for Patients, October 2, 2009,

http://www.cdc.gov/H1N1flu/vaccination/pregnant_qa.htm

^{ix} The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) : EMA public statement on thiomersal containing medicinal products, London, 8 July 1999; Doc. Ref: EMA/20962/99

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/2096299EN.pdf>

^x The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) : EMA POSITION STATEMENT-Recent developments concerning thiomersal in vaccines, London, 29 June 2000;Doc.Ref:EMA/CPMP/1578/00

^{xi} The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) : EMA public statement on thiomersal in vaccines for human use-Recent evidence supports safety of thiomersal-containing vaccines, London, 24 March 2004;Doc.Ref:EMA/CPMP/VEG/1194/04/Adopted

^{xii} The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) : CHMP Position Paper on Thiomersal, Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitization, London, 23 Feb 2006; Doc.Ref:CPMP/2612 /99

- ^{xiii} The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) : CHMP Position Paper on Thiomersal, Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitization, London, 11 Jan 2007;Doc.Ref:EMA/CHMP/VWP/19541/2007
- ^{xiv} Australian Government, Dept. of Health and Aging: Q&As on Pandemic Vaccine;
<http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/pandemic-vaccine-qa-toc>
- ^{xv} National Advisory Committee on Immunization: Thimerosal:Updated Statement. Canada Communicable Disease Report Vol.33 ACS-6 , 1 July 2007, An Advisory Committee Statement.
<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07vol33/acs-06/index-eng.php>
- ^{xvi} Public Health Agency of Canada: Thimerosal in Vaccines and Autism; Questions and Answers
http://www.phac-aspc.gc.ca/im/q_a_thimerosal-eng.php
- ^{xvii} 日本小児神経学会、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会、「自閉症における水銀・チメロサールの関与に関する声明」 <http://child-neuro-jp.org/visitor/iken2/4.html>

調査結果報告書

平成 21 年 10 月 16 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] ニューモバックス NP
- [一般名] 肺炎球菌ワクチン
- [承認取得者] 萬有製薬株式会社
- [効能・効果] 投与対象：2歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人及び患者
- (1) 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防
 - (2) 肺炎球菌による感染症の予防
 - 1) 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全である患者
 - 2) 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者
 - 3) 高齢者
 - 4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも14日以上の余裕のある患者
- [用法・用量] 1回 0.5mL を筋肉内又は皮下に注射する。
- [調査担当部] 安全第二部

II. 国内におけるこれまでの経緯

本邦の肺炎球菌ワクチンについては、再接種不可とされており、また、他の不活化ワクチン接種との投与間隔については、6日以上あけることと設定されている。

今般、社団法人（以下、(社)）日本感染症学会、(社)日本化学療法学会、(社)日本呼吸器学会、日本環境感染学会より、「肺炎球菌ワクチンの添付文書記載事項の一部改訂について」の要望書が平成21年9月25日に厚生労働大臣宛に提出されたことから、医薬品医療機器総合機構安全第二部（以下「機構安全第二部」）は、「肺炎球菌ワクチンの再接種時の安全性について」（薬食安発1009第5号、平成21年10月9日）を受け、肺炎球菌ワクチン再接種不可を継続する必要性並びにインフルエンザワクチン等、他の不活化ワクチンとの同時接種の可能性について検討を行った。

1. 再接種について

(1) 本邦の状況

本剤は23価肺炎球菌ワクチンである。本邦においては、本剤に先行し、23価肺炎球菌ワ

クチン（販売名：ニューモバックス。以下、旧製剤）が承認・販売されていたが、製造方法、規格及び試験方法等を変更した本剤が平成18年10月20日に承認され、旧製剤から本剤への切り替えがなされた。

本剤の審査過程において、国内外のガイドラインで高齢者への再接種が推奨されていることから、申請者に対し、再接種に関する情報の提出が求められた。しかしながら、申請者から提出された資料は、14価肺炎球菌ワクチン接種後に本剤の投与を行った外国試験成績（004試験）および旧製剤の再接種について検討した外国試験成績の中間報告（007試験）の概略のみであり、本剤が再接種された際の情報は不十分であると結論されている¹⁾。

(2) 海外の状況

当時販売されていた14価肺炎球菌ワクチンを2年以内に再接種された成人の注射部位に初回接種時と比べて強い局所反応（Arthus様反応）が発現した²⁾ことから、当初は米国においても再接種不可とされていた。しかし、その後の試験^{3),4)}において、4年以上経過後に再接種した場合には初回接種時と比べて副反応の発現率は増加しないことが確認された³⁾ことから、1997年にCenters for Disease Control and Prevention（CDC）より、初回接種から5年以上が経過している者については、再接種を推奨する旨¹⁾が公表され、その旨が米国の添付文書に記載されるに至っている⁵⁾。

欧州については、米国で上記の添付文書の変更がなされた後に、添付文書の改訂がなされ、公的な勧告に基づき、再接種の接種時期や必要性について検討することとされている。

なお、海外で販売されているPneumovax II（欧州）やPneumovax23は、本剤と同一の製剤である。

2. インフルエンザワクチンとの同時接種について

(1) 本邦の状況

本剤承認時には、下記の理由から、本剤とインフルエンザワクチンの同時接種については引き続きの検討が必要と判断されている¹⁾。

- ・ 23価肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用については、双方の抗体価上昇が認められ、安全性についても問題なかったとする報告がある一方、両ワクチンを併用しても肺炎予防効果は単剤使用時と同様であり、肺炎予防効果としては、インフルエンザワクチン単独接種時と相違は認められないとする報告や、忍容性に問題は認められなかったもののインフルエンザワクチン単独投与時よりも局所性及び全身性の副反応が多く認められたとの報告もあり、一定の見解が得られていないこと
- ・ 本邦において、本剤とインフルエンザワクチンの同時接種に関する情報がないこと

その結果、現在の添付文書においては、「用法・用量に関連する接種上の注意」の項に「他のワクチン製剤との接種間隔として、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。」と記載されるに至っている。

(2) 海外の状況

米国添付文書では、ACIPの提言等を基に、インフルエンザワクチンと同時接種（別の腕に個別に接種）しても、各々の副作用（副反応）の増加や抗体産生の低下が認められないことが記載されている。

III. 機構における調査

1. 再接種について

機構は、本剤再接種時の安全性及び有効性にかかる情報として、以下の情報を基に検討を行った。

(1) 本剤再接種に関する研究報告について

(社)日本感染症学会等からの要望書に引用された本剤再接種にかかる国内情報は下記の通りであった。

1) 大石ら（平成20年度厚生労働科学研究）

日本呼吸器学会及び日本感染症学会の理事・評議員等を対象としたアンケート調査の結果は下記の通りであった。

- ・ 接種後5-6年経過後には特異抗体価が低下していること
- ・ 再接種により抗体価が上昇すること
- ・ 再接種を受けた患者49例のうち、4例の副反応が報告されたものの、いずれも軽症であったこと

2) 高山ら⁶⁾

初回接種5年後に再接種を実施した12例中1例に局所の発赤、腫脹、疼痛が認められたものの特記すべき副反応の報告はなかった。

3) 川上らの報告（平成19年度厚生労働科学研究）

再接種33例中3例に副反応がみられたが、いずれも接種部位の腫脹のみであった。初回接種例24例と再接種例17例について、接種後の血清型6B、14、19F、23Fに対する血清抗体濃度の比較を行ったところ両群間に差は認められなかった。

(2) 国内の副作用（副反応）報告状況について

平成16年4月1日より平成21年9月30日までに報告された本剤の副作用（副反応）報告643例1,466件のうち、51例111件が再接種時の副作用（副反応）であり、うち重篤とされたものは3例5件（左上腕皮膚炎、肺炎、発赤、腫脹、痛み、各1件）であった。いずれの症例も回復しているものの、うち2例については、前回接種時から5年以上経過した症例であった。なお、これらの副作用（副反応）は、いずれも初回接種時にも報告がある副作用（副反応）であった。

(3) ガイドライン等の本剤再接種に関する記載について

- 1) Prevention of Pneumococcal Disease, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices⁷⁾

1997年に発表された **Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)** の肺炎球菌性疾患の予防に関する勧告では、肺炎球菌ワクチンの再接種について下記のように述べられている。

血清型特異抗体レベルは、肺炎球菌ワクチン接種から5～10年後には低下するが、中には通常よりも速く低下する集団があるため、防御効果を持続するために再接種が必要であることが示唆されている。再接種が推奨されている集団は以下の通りである。

- ・ 重篤な肺炎球菌感染症のリスクが極めて高い⁸⁾2歳以上の者、及び肺炎球菌抗体レベルが急速に低下する可能性のある2歳以上の者のうち、初回接種から5年が経過した者に1回の再接種
- ・ 重度の肺炎球菌感染症のリスクが極めて高い小児のうち、初回接種時の年齢が10歳以下であった場合、以前の接種から3年後に再接種
- ・ 初回接種時の年齢が65歳未満であった現在65歳以上の者に初回接種から5年以上経過した後に再接種

その他、下記の旨が記載されている。

- ・ 肺炎球菌ワクチンを3回以上接種した場合の安全性については十分なデータが得られていないため、通常、2回目以降の再接種は推奨されないこと
- ・ 再接種後の副反応については、初回接種後2年以内に再接種した成人では局所反応が初回接種時よりも重症化することが報告されているが、4年以上の間隔をあけて再接種すれば、副作用の発現率の上昇とは関連しないことが示唆されたこと
- ・ 肺炎球菌ワクチンの2回目の接種後には、重度の局所反応が生じることがあるが、副作用（副反応）の発現率は初回接種時よりも高くないこと

以上の情報より、機構は、本剤再接種について以下の通り考える。

本剤承認時より、旧製剤においては、再接種の安全性及び有効性が確認されており、また、米国ACIPのガイドラインにて本剤再接種の必要性が説かれている状況にあった。しかしながら、本製剤での再接種の安全性・有効性に関する情報が得られていないことから、本剤の再接種については、引き続き検討すべきであると審査報告書¹⁾に結論されている。今般、本剤承認後に得られた情報について検討を行ったところ、本剤再接種時の日本人における安全性・有効性に関する報告があり、いずれの報告においても本剤の安全性・有効性に問題が無いと結論されており、本剤再接種について、問題となる点は報告されていなかった。しかしながら、機構に報告されている副作用（副反応）報告を検討した結果においては、初回接種より5年以上経過した症例においても注射部位反応の副反応が報告されていたことから、一定の割合の患者で注射部位反応が認められる可能性に留意する必要があると考える。よって、機構は、本剤再接種のベネフィットが注射部位反応発現等のリスクを上回ると考える場合には、本剤を再接種しても差し支えないと判断した。また、本剤の添付文書上、接種不適当者として、放射線、免疫抑制剤等で治療中の者又は接種後まもなくそのような治療を受ける者が挙げられているが、ACIPのガイドラインでは、これらも再接種の対象とされていることから、今般、本剤既接種者を接種不適当者から削除するに際し、これらについても接種不適当

者から削除することが適切と考える。なお、今般、接種不相当者より削除したいいずれの対象についても、本剤投与に際しては、リスク・ベネフィットバランスを勘案した上で、投与の要否等を検討することが必要と考える。

2. インフルエンザワクチンとの同時接種について

機構は、本剤とインフルエンザワクチン同時接種時の安全性及び有効性にかかる情報として、以下の情報を基に検討を行った。

(1) 本剤とインフルエンザワクチン同時接種に関する研究報告について

本邦における本剤の承認後に肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン同時投与にかかる報告として下記2報が公表されていた。

1) Li Hua et al. Simultaneous vaccination of Chinese applicants for a United States immigrant visa⁹⁾

中国において、肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザワクチンを含む種々のワクチンを同時接種した際の安全性が検討された。その結果、本剤の接種をうけた者（65歳以上）61.2%（63/103名）に接種部位の疼痛が認められたが、アレルギー様反応はみられなかった。他のワクチンと比較して、本剤による投与部位反応の発現率は高かったものの、副作用（副反応）は大半が中等度であり、72時間以内には消失する一時的なものであるため、同時接種については実行可能であると判断されている（本剤とインフルエンザワクチンを併用した例数については明記されていない）。

2) Jeffrey L. Kaine, et al. Immune Responses Following Administration of Influenza and Pneumococcal Vaccines to Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Adalimumab.¹⁰⁾

アダリムマブ投与中の関節リウマチ患者に対して、本剤とインフルエンザワクチンを同時接種した際の免疫応答が検討された。関節リウマチのプラセボ治療をうけている対象者（52% 57/109例）と比較して、アダリムマブ投与患者においても同程度（53% 52/99例）の抗体価が得られたことから、本剤とインフルエンザワクチンの同時接種による有効性と安全性が得られたとしている。

(2) ガイドライン等の本剤とインフルエンザワクチンの同時接種に関する記載について

1) General recommendation on immunization recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)¹¹⁾

ACIPの提言において、肺炎球菌ポリサッカライドワクチンと不活化インフルエンザワクチンを同時接種しても副反応の発生率や重症度が増大することなく、十分な効果が得られることから、双方のワクチン接種が必要と考えられる者に対しては、同時接種することが推奨されている。

2) (社)日本感染症学会提言「一般医療機関における新型インフルエンザへの対応について」

上記のACIPの提言等を根拠として作成されており、下記を根拠に本剤とインフルエ

ンザワクチンの同時接種が許容されることが望まれている。

- ・ 本剤とインフルエンザワクチンを併せて接種することにより更なる効果が期待できること
- ・ 諸外国では、インフルエンザワクチンとの同時接種が広く行われており、安全であることが知られていること

3) H1N1 Clinicians Questions and Answers¹²⁾

不活化 H1N1 ワクチンと肺炎球菌ワクチンとの同日接種が提言されている。

国内では同時接種に関するガイドラインはないが、一方、同時接種を不可とするような根拠もなかった。

(3) 国内の副作用（副反応）報告状況について

副反応報告に、本剤とインフルエンザ HA ワクチンとの同時接種された症例は、重篤 1 例、非重篤 1 例の計 2 例 2 件（感染性心内膜炎、適用部位疼痛、各 1 件）であった。感染性心内膜炎を発症した症例は、僧帽弁狭窄症のため僧帽弁交連切開術施行後の症例であり、本剤投与 2 ヶ月後に感染性心内膜炎を発症したが本剤との因果関係は不明とされている。

機構は、これらの情報を踏まえ、以下の通り考える。

承認審査時に不足しているとされた本邦における本剤とインフルエンザワクチンとの同時接種に関する情報については確認できなかったものの、下記の理由により、本剤とインフルエンザワクチンの同時投与を不可とする理由は見当たらないと判断した。

- ・ 海外データではあるものの、新たな 2 報の論文が公表され、安全性及び有効性にかかる大きな問題点は指摘されていないこと
- ・ 本剤承認審査時に既に検討されている文献も含め、これまでに報告されている海外データにおいて、本剤とインフルエンザワクチンの同時接種は有益であるとの報告が複数確認出来たこと
- ・ 安全性上の懸念が記載されている報告についても処置を必要とするような重篤な副反応については、併用時と非併用時で差が認められていないこと

VI. 総合評価

以上のような調査の結果、機構は、下記を遵守した上で本剤の再接種を可能として差し支えないと判断した。また、放射線、免疫抑制剤等で治療中の者又は接種後まもなくそのような治療を受ける者についても ACIP のガイドライン等で再接種の対象とされていることから、併せて、接種不相当者より削除することが適切と判断した。

- ・ 初回接種から十分な時間を空けること（十分な時間を空けずに再接種を実施すると注射部位反応のリスクが増大するため）
- ・ 全ての者に対して、本剤の再接種が必要とは考えられないことから、国内外のガイドライン等を参考にしつつ、リスクを上回るベネフィットが得られると考えられる者に

のみ投与すること

- ・ 承認取得者は、関連学会等と協力した上で、本剤の再投与が推奨される患者について、エビデンスに基づいて適切に情報提供すること

また、本剤とインフルエンザワクチンとの同時接種については、国内データの集積は確認できなかったものの、今般のH1N1新型インフルエンザ対策のガイドライン等においてもその同時投与が推奨されていることから、リスクベネフィットを考慮した上で、医師が必要と判断する場合には同時投与して差し支えないと判断した。

なお、総合機構に報告されている副作用（副反応）をみても、5年以上経過後に本剤の再投与を行った場合においても、注射部位反応が一定の割合で発生する可能性が想定されることから、その旨の情報提供、並びに、局所反応の対処方法等について、関連学会と協力し、適切に情報提供していくことが重要であると考えます。

1) ニューモバックス審査報告書

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g061003/63015300_21800AMY10131_A101_1.pdf

2) Borgono JM, McLean AA, Vella PP, et al. Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978;157:148-54.

3) Mufson MA, Krause HE, Schiffman G. Reactivity and antibody responses of volunteers given two or three doses of pneumococcal vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984;177:220-5

4) Rigau-Perez JG, Overturf GD, Chan LS, Weiss J, Powars D. Reactions to booster pneumococcal vaccination in patients with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:199-202

5) Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. Vol. 46/ No. RR-8. 1997

6) 感染症学雑誌 83(2): 183, 2009

7) Prevention of Pneumococcal Disease, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices *MMWR*, Vol.46/No.RR-8, 1997

8) 機能的または解剖学的無脾症（例えば、鎌状赤血球症、脾摘出）の者、HIV感染、白血病、リンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、全身性悪性腫瘍、慢性腎不全、ネフローゼ症候群の者、他の免疫抑制状態（例えば臓器移植、骨髄移植の状態）にある者、免疫抑制化学療法を受けている者等

9) Li Hua et al. Simultaneous vaccination of Chinese applicants for a United States immigrant visa. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 6, 130-6.2008

10) Jeffrey L. Kaine, et al. Immune Responses Following Administration of Influenza and Pneumococcal Vaccines to Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Adalimumab. *J Rheumatol* ;34:272-9.2007

11) General recommendation on immunization recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006; 55(RR-15): 1-48 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/r5515a1.htm>

12) H1N1 Clinicians Questions and Answers http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/clinicians_qa.htm

平成 21 年 10 月 23 日

新型インフルエンザ対策推進本部事務局

(医薬食品局安全対策課)

課長 ; 森(内 2747)

安全使用推進室長 ; 佐藤(内 2755)

電 話 ; 03(5253)1111(内 2749)

夜間直通 ; 03(3595)2435

報道関係者 各位

新型インフルエンザワクチン接種後の 副反応の報告状況について

平成21年10月19日(月)から22日(木)までに入手した新型インフルエンザワクチン接種後の副反応の報告状況をとりとめましたので公表します。

【報告状況のポイント】

○初期 2 万例コホート調査における副反応症例報告(速報)は 7 例

医療機関からの副反応症例報告は 25 例

○みられている副反応は季節性と同様で、いずれも回復又は軽快

○接種に当たっての留意点

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、健康状態をご確認ください。

新型インフルエンザワクチン接種後の副反応の報告状況について

1. 副反応の報告状況

平成21年10月19日(月)から22日(木)までに入手した新型インフルエンザワクチン接種後の副反応については、以下の通りであった。

(1) 初期2万例コホート調査における副反応症例(速報)

国立病院機構67病院の医療従事者を登録し、接種初期の重大な安全性の問題を捉える等のために、接種後の詳細な健康状況の調査を実施しているもの。

(重篤な副反応)	4例
両下肢筋肉痛	1例
嘔吐	1例
動悸(洞性頻脈)	1例
嘔吐・発熱・意識低下	1例
いずれも、回復又は軽快	
(非重篤の副反応)	3例
アナフィラキシー	1例
発熱	2例
	(合計7例)

接種者数の総数 22,112例

* 報告の際の副反応の重篤度の基準:

治療のために入院又は入院期間の延長、障害、障害につながるおそれ、死亡、死亡につながるおそれ、これらに準じて重篤、後世代における先天性の疾病又は異常

(2)「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」に基づき医療機関から厚生労働省宛に報告された副反応症例

(重篤な副反応)	2例
アナフィラキシーショック	1例
吐気	1例
いずれも、回復又は軽快	
(非重篤の副反応)	23例
じんましん	9例
アナフィラキシー	2例
アナフィラキシーショック	1例
全身の発疹	2例
局所の異常腫脹	2例
動悸・気分不良・血圧上昇	1例
発熱	1例
インフルエンザ様症状	1例
呼吸困難・SpO ₂ 低下	1例
顔面の搔痒	1例
意識消失・吐気	1例
頭痛	1例
(合計25例)	

※ 医療機関納入数及び医療機関における接種数は別途集計予定。

※ 報告における副反応の重篤度の基準は上記のとおり。

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、健康状態をご確認ください。

(背景情報)

1. 今回報告された32症例のうち、アレルギーの既往歴のある方は16例でした。
この16例に発現した副反応は、じんましん5例、アナフィラキシー2例、アナフィラキシーショック1例、全身の発疹2例、局所の腫脹1例、呼吸困難・SpO₂低下1例、両下肢筋肉痛1例、発熱1例、吐気1例、頭痛1例、でした。
2. 今回報告のあったアナフィラキシー、アナフィラキシーショックの報告4例について、アレルギーの既往歴（気管支喘息、食物、薬剤アレルギー等）のある方が3例。接種から発症までの時間は10～15分が3例、30分が1例、でした。

(参考) 重篤症例の経過

1. 初期2万例コホート調査における副反応症例（速報）

(症例1) 両下肢筋肉痛（軽快）

20代 女性

既往歴：薬剤（不明）による蕁麻疹

経過：午後2時頃ワクチン接種

当日夕方より下肢の倦怠感出現

午後8時より下肢痛出現

翌日下肢痛持続

夕刻より下肢痛増強し歩行困難あり、精査と経過観察のため入院

ソセゴン筋注後疼痛改善するが、翌日朝より再度増強

内服薬にて様子を見ているが、軽快。

因果関係：因果関係不明

(症例2) 嘔吐（回復）

20代 女性

既往歴：無

経過：午後2時半ワクチン接種

午後5時頃より吐気

午後6時から9時嘔吐数回

午後9時頃外来受診し、ソリタT3、プリンペラン1A点滴

翌日午前11時 朝食摂取後、吐気軽快しているが継続

因果関係：因果関係不明

(症例3) 動悸(洞性頻脈) (回復)

20代 女性

既往歴: 無

経過: 午後4時頃ワクチン接種

接種2時間後動悸があり、経過観察(脈拍126)

本人の不安が強くあり、経過観察のため入院(入院時バイタル: 血圧117/63、脈拍109、体温37.2℃)

同日9時時点では動悸の訴えは消失(覚醒中脈拍90~100、睡眠時60~70、体温37.2℃)

翌日心電図検査にて、循環器科医師より「洞性頻脈」との診断

その後症状が軽快し、退院

因果関係: 因果関係不明

(症例4) 嘔吐・発熱・意識低下(軽快)

20代 女性

既往歴 無

経過: 接種日夜より発熱・吐気・水溶性嘔吐・頭痛出現

翌日受診するものインフルエンザA/B(-)

翌日昼頃39℃発熱・嘔吐・呼びかけに反応低下、救急搬送

入院時37.6℃、BP102/50 質問に回答有、頭部CT異常なし

症状は解熱とともに改善

因果関係: 評価中

2. 「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」に基づき医療機関から厚生労働省宛に報告された副反応症例

(症例1) アナフィラキシー(軽快)

30代 女性

既往歴: さばアレルギー

経過: 接種10~15分後、全身痒み、咳

30分後 呼吸困難、血圧低下、悪寒あり

エピネフリン、ステロイド、ネオフィリン、酸素投与

当日中に軽快

因果関係: 否定できない

(症例2) 吐気 (軽快)

20代 女性

既往歴：薬剤アレルギー

経過：接種直後より吐気出現

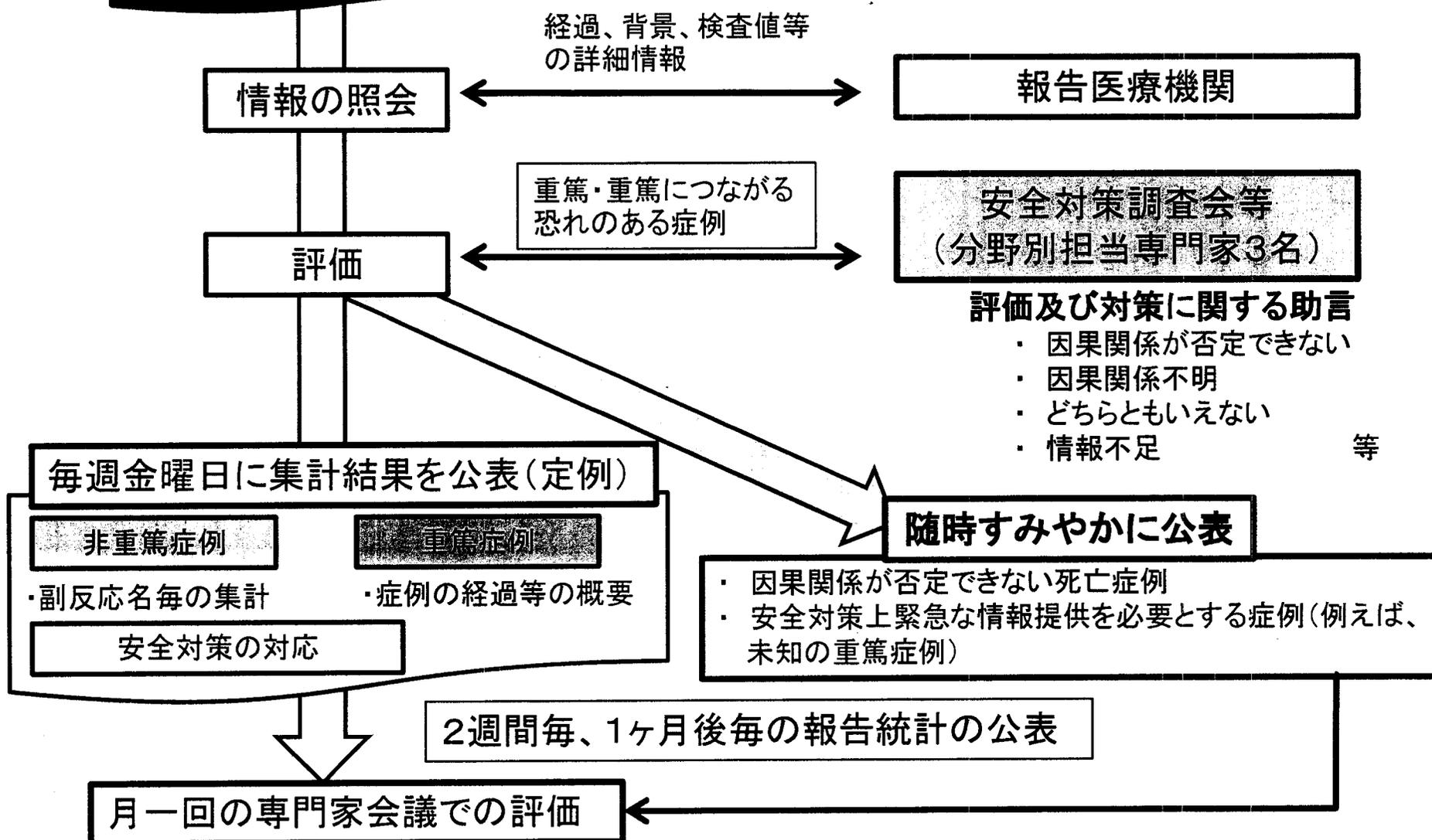
歩行困難となり安静にて加療

24時間後、軽快

因果関係：因果関係不明

副反応報告から公表までの流れ

副反応報告の受理



副反応報告の公表に関する対応について

1. 公表における留意点

- 正確に解釈される情報の提供を期すため、特に、死亡・重篤症例については、医療機関から収集した情報に基づき、専門家(薬食審等)による評価を得て公表することとする。
- 情報の公表にあたっては、個人の特定につながらないよう、報告された副反応名と件数等の情報を提供するものとし、特に、死亡・重篤症例については、簡潔な症例経過を添付する。

2. 副反応状況は1週間に1回まとめたの公表(毎週金曜日)

副反応の公表においては、これ以外に統計として

- 2週間毎(水曜日)の報告頻度
- 1月毎の接種区分毎の報告頻度

3. 特に、重要な副反応報告は、受理後評価し、随時すみやかに公表(症例概要)

- 因果関係が否定できないと専門家が評価した死亡事例等
- 安全対策上緊急な情報提供を必要とする症例(例えば、未知の重篤症例等)

(参考)ワクチンの副反応報告の特徴

ワクチンの接種後の副反応報告は、

- ① 他の原因による有害事象も含め、因果関係の有無を問わず報告される。
- ② 季節性インフルエンザワクチンでは、平成20年度において、4,740万人の推定接種者のうち、2例の因果関係不明の死亡例が報告されている。

平成 21 年 10 月 28 日

新型インフルエンザ対策推進本部事務局

(医薬食品局安全対策課)

課長 ; 森(内 2747)

安全使用推進室長 ; 佐藤(内 2755)

電 話 ; 03(5253)1111(内 2749)

夜間直通 ; 03(3595)2435

報道関係者 各位

新型インフルエンザワクチンの医療機関納入数量 及び接種後副反応報告について

【報告のポイント】

- ① 接種開始第 1 週 (10 月 19 日～10 月 23 日) の医療機関納入数量は 85 万人分であり、推定接種者は最大 85 万人と考えられる (国立病院機構の安全性調査を除く)。
- ② 接種開始第 1 週 (10 月 19 日～10 月 23 日) に接種を受けた者における、現時点までの報告に基づく副反応報告頻度は、推定接種者数の 0.009%、うち重篤症例は 0.0007% と計算された。副反応の報告内容は前回公表時と同様であり、変化はない。
- ③ 接種医療機関の協力をいただき、積極的に報告いただいていることから、重篤症例の報告頻度は例年の季節性インフルエンザワクチンよりも高いものと考えられる。

【注意点】 副反応は時間が経ってから報告される事例があることや、実際の接種者数は医療機関納入数量に基づく推定接種者数を下回ること等から、現時点での頻度は暫定的な数字にならざるを得ず、時間とともに変化することに留意が必要である。医療機関での正確な接種者数は 1 月単位で集計し、それに基づく副反応報告頻度を公表する予定。

新型インフルエンザワクチンの医療機関納入数量 及び接種後副反応報告について

平成21年10月19日(月)より接種が開始された新型インフルエンザワクチンについて、医療機関納入量と副反応報告に関する情報は以下のとおりです。

1. 医療機関納入数量(10月19日~23日)

(注意点) 実際の接種者数は下表の推定接種者数を下回る見込み。

- (1) 10mLバイアルを18人に接種し、1mLバイアルを2人に接種したと仮定した場合の推定接種者数である。
- (2) 納入分が、全て接種されたとは限らないため、推定接種者数は最大数である。
- (3) 医療機関から報告される正確な接種者数については1ヶ月毎に集計し、公表の予定。

	10/19-23分 本数	累積	推定接種者数
1mLバイアル	259,763	259,763	519,526
10mLバイアル	18,523	18,523	333,414
計			852,940

2. 副反応の報告頻度(26日時点までの副反応報告に基づく暫定値)

- (1) 正確な接種者数に基づく、確定値は、1ヶ月後毎に公表の予定。
- (2) 実施要領や契約において接種医療機関に報告を求めていることから、薬事法に基づく従来の自発報告よりも報告率は高いことが予想される。
- (3) 副反応報告数は、観察期間の観点等から今後報告されるものもあるため、暫時増加する可能性がある。

国立病院機構2万人コホート調査	0.07%	うち重篤例	0.02%
自発報告例(10/19~23接種分) (対医療機関納入数量からの推定値)	0.009%	うち重篤例	0.0007%

(参考) 平成20年度の季節性ワクチン重篤副作用報告※症例頻度 0.0003%

※ 薬事法に基づき、重篤な副作用として、医療関係者から厚生労働大臣に報告されるもの

3. 副反応の報告状況

平成21年10月19日(月)から26日(月)までに入手した新型インフルエンザワクチン接種後の副反応については、以下の通りであった。

(1) 初期2万例コホート調査（26日夜報告分までの速報）

国立病院機構67病院の医療従事者を対象に、接種初期の重大な安全性の問題を捉える等のために、接種者全員から接種後の詳細な健康状況の報告を収集しているもの。
(接種者数の総数 22,112例)

(重篤な副反応) 副反応は因果関係の有無を問わず収集	4例
両下肢筋肉痛（軽快）	1例
嘔吐（回復）	1例
動悸（洞性頻脈（回復）	1例
嘔吐・発熱・意識低下（回復）	1例
(非重篤の副反応)	11例
アナフィラキシー	1例
発熱（39℃以上）	7例
全身倦怠感、咽頭痛、前胸部痛	1例
全身発疹	1例
じんましん	1例

(合計15例)

※その他、接種4日後、歩行時に後方から追突された交通事故による死亡例が1例報告されているが、主治医は関連性なしとしている。

※ 報告の際の副反応の重篤度の基準：

治療のために入院又は入院期間の延長、障害、障害につながるおそれ、死亡、死亡につながるおそれ、これらに準じて重篤、後世代における先天性の疾病又は異常

※ 国立病院機構の報告については、現時点では治療を要する副反応のみの集計である（速報）。非重篤と判断された副反応については、調査研究報告に集計される予定（11月中旬）。

(2) 「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」に基づき医療機関から報告されたもの（自発報告例）（26日夜報告分まで）

(重篤な副反応)	6例
アナフィラキシーショック（回復及び軽快）	2例
アナフィラキシー（軽快）	1例
吐気（軽快）	1例
発熱、発疹、肝機能異常（調査中）	1例
発熱（軽快）	1例

(非重篤の副反応) 括弧内は件数 ※2件以上報告があったものについて記載	75例
じんましん(23)、頭痛(8)、嘔吐(8)、吐気(7)、39℃以上の発熱(7)、アナフィラキシー(6)、発熱(6)、発疹(4)、下痢(4)、局所の痛み(3)、めまい(3)、神経障害(2)、悪寒(2)、緊張型頭痛(2)、倦怠感(2)、呼吸困難(2)、湿疹(2)、搔痒感(2)、動悸(2)、微熱等(2)	

(合計81例)

※10月19日から23日までに接種された症例

平成 21 年 10 月 30 日

新型インフルエンザ対策推進本部事務局

(医薬食品局安全対策課)

課長 ; 森(内 2747)

安全使用推進室長 ; 佐藤(内 2755)

電 話 ; 03(5253)1111(内 2749)

夜間直通 ; 03(3595)2435

報道関係者 各位

新型インフルエンザワクチンの副反応報告について

平成21年10月23日(金)から29日(木)までに入手した新型インフルエンザワクチン接種後の副反応の報告状況をとりとめましたので公表します。

【報告状況のポイント】

○初期 2 万例コホート調査における重篤な副反応報告(速報)は1例(報告全体17例)

医療機関からの副反応の自発報告では、重篤な副反応は11例(報告全体157例)

○副反応の内容は季節性と同様で、前週の報告と同じ傾向であり特段の変化はない。

○接種に当たっての留意点

- 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、健康状態をご確認ください。

新型インフルエンザワクチンの副反応報告について

平成21年10月19日(月)より接種が開始された新型インフルエンザワクチンについて、10月23日～29日に報告された副反応報告に関する情報は以下のとおりです。

1. 副反応の報告状況

平成21年10月23日(金)から29日(木)までに入手した新型インフルエンザワクチン接種後の副反応については、以下の通りであった。

(1) 初期2万例コホート調査(速報)

国立病院機構67病院の医療従事者を対象に、接種初期の重大な安全性の問題を捉える等のために、接種者全員から接種後の詳細な健康状況の報告を収集しているもの。
(接種者数の総数 22,112例)

(重篤な副反応) 副反応は因果関係の有無を問わず収集	1例
嘔吐(回復)	1例
(非重篤の副反応)	16例
発熱(39℃以上)	8例
全身倦怠感、咽頭痛、前胸部痛	1例
全身発疹	1例
じんましん	4例
頭痛・食欲不振	1例
頭痛・下痢・嘔吐	1例

(合計17例)

※その他、接種4日後、歩行時に後方から追突された交通事故による死亡例が1例報告されているが、主治医は関連性なしとしている。

※ 報告の際の副反応の重篤度の基準:

治療のために入院又は入院期間の延長、障害、障害につながるおそれ、死亡、死亡につながるおそれ、これらに準じて重篤、後世代における先天性の疾病又は異常

※ 国立病院機構の報告については、現時点では治療を要する副反応のみの集計である(速報)。治療を要さず非重篤と判断された副反応については、調査研究報告に集計される予定(11月中旬)。

(2) 初期2万例コホート調査の累積症例数

	非重篤	重篤	合計
10月19日～10月22日	3	4	7
10月23日～10月29日	16	1	17
合計	19	5	24

(3) 「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」に基づき医療機関から報告されたもの(自発報告例)(29日夜報告分まで)

(重篤な副反応)	11例
アナフィラキシー(軽快又は回復)	3例
発熱(軽快又は回復)	2例
発熱、発疹、肝機能異常(調査中)	1例
動悸(回復)	1例
両上目瞼発赤腫脹、両下肢しびれ(回復)	1例
下痢、関節痛、倦怠感、頭痛(軽快)	1例
上腹部痛、下痢、倦怠感(軽快)	1例
しびれ(両手～両肘下)(回復)	1例

(非重篤の副反応) 括弧内は件数※5件以上報告があったものについて記載 146例

じんましん(28)、吐気(12)、発熱(12)、39.0℃異常の発熱(11)、頭痛(11)、じんましん以外の全身の発疹(9)、アナフィラキシー(7)、倦怠感(5)、

合計157例

(4) 自発報告の累積症例数

	非重篤	重篤	合計
10月19日～10月22日	23	2	25
10月23日～10月29日	146	11	157
合計	169	13	182

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、健康状態をご確認ください。

(参考1) 平成21年10月23日(金)から29日(木)に報告された重篤症例の経過

1. 初期2万例コホート調査における副反応症例(速報)

(症例1) 嘔吐(回復)

20代 女性

既往歴: アレルギー性鼻炎、花粉症

経過: ワクチン接種4時間半後より吐気出現し、5時間後より嘔吐を認める
7時間後までに6回嘔吐を来したため、経過観察目的で入院
翌日退院

因果関係: 評価中

2. 「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」に基づき医療機関から厚生労働省宛に報告された副反応症例

(症例1) アナフィラキシー(回復)

40代 女性

既往歴: 蕁麻疹

経過: ワクチン接種後、全身の皮疹、呼吸苦出現、入院
ステロイド点滴、補液、抗アレルギー剤内服により症状軽減したため、翌日退院

因果関係: 評価中

(症例2) アナフィラキシー(軽快)

60代 女性

既往歴: ペンタゾシン、ブチルスコポラミン臭化物製剤で発疹、ショック症状。インドメタシンナトリウムで呼吸苦

経過: ワクチン接種1時間後より、全身性蕁麻疹出現(ショック症状はなし)。

翌日、立ちくらみ、食思不振を認め、入院。

翌々日、退院。

因果関係: 否定できない

(症例3) 発熱(軽快)

20代 女性

既往歴: サワシリン、コーヒー、チョコレートで蕁麻疹の既往あり

経過: ワクチン接種後、一過性に吐気が生じたが自然消滅

翌日、吐気、関節痛、37°Cの発熱があり、アセトアミノフェン、メクロプラミドの内服薬処方
3日目13時悪寒、戦慄が生じ、40.2°Cまで熱発。白血球 7100/ml(好中球 91%)、

CRP2.72mg/dl、尿潜血(2+)、蛋白(1+)、白血球(±)。補液とアセトアミノフェン内服のみで、4日目に37.8°C、5日目に36.2°Cに解熱し、症状消失。なお、簡易検査でインフルエンザA(-)、B(-)。

因果関係: 評価中

(症例4) 発熱、発疹、肝機能異常 (調査中)

30代 女性

既往歴: 無

経過: 風邪が治まった所であったが、本人の希望により接種。

ワクチン接種約2時間後より、後頸部から頭にかけて痛みがあり、次第に悪化。

体温 38.2°C~39°C。

翌日、医療機関を受診し、克林ダマイシン点滴、クラリスロマイシン経口投与。解熱剤、鎮痙剤の処方を受ける。

その2日後、医療機関を受診し、検査にて GOT: 653、GPT: 291 にて入院。

因果関係: 情報不足

(症例5) アナフィラキシー (回復)

30代 女性

既往歴: 無

経過: ワクチン接種約30分後より、悪心、嘔吐、顔面紅潮、呼吸苦出現。

医療機関を受診し、SpO₂: 93%であった。

因果関係: 否定できない

(症例6) 動悸 (回復)

40代 女性

既往歴: 無

経過: 季節性インフルエンザワクチン同時接種。

ワクチン接種約2時間後より、動悸、頭痛、発熱(最高38.0°C)、咽頭痛、両季肋部を中心とした全身痛が出現し、徐々に悪化。動悸は推定脈拍100~120/分程度。アセトアミノフェンを服用したが、動悸は継続。安定剤を内服して入眠。翌朝には動悸回復。その他の症状は徐々に改善。ワクチン接種より6日目には完全に回復。

因果関係: 否定できない。

(症例7) 両上眼発赤腫脹、両下肢しびれ (回復)

20代 男性

既往歴: 無

経過: ワクチン接種5分後より、両上眼発赤腫脹が出現。両下肢しびれ感も発現、脱力様症状

で体位保持困難となり、臥床。両頬部まで発赤、腫脹感波及あり。
ワクチン接種 1 時間後に、サクシゾン投与するも症状変わらず入院。

因果関係: 否定できない

(症例8)下痢、関節痛、倦怠感、頭痛(軽快)

30代 女性

既往歴: 無

経過: 本ワクチン接種より 9 日前に季節性インフルエンザワクチン接種。
ワクチン接種 5 時間後より、腹痛、下痢。
ワクチン接種 8 時間後には関節痛と倦怠感出現。
翌日、下痢回復、頭痛出現。
翌々日、関節痛と倦怠感は消失するも頭痛は継続。
その翌日、頭痛は軽くなったが、まだ継続。

因果関係: 因果関係不明

(症例9)上腹部痛、下痢、倦怠感(軽快)

20代 女性

既往歴: 無

経過: 本ワクチン接種より 1 週間前に季節性インフルエンザワクチン接種。
ワクチン接種 1.5 時間後より、上腹部痛と倦怠感出現。
ワクチン接種 2.5 時間後には下痢。この後、上腹部痛は軽減傾向にあるも、倦怠感とともに投与 3 日後まで継続。倦怠感は 4 日後も継続。

因果関係: 因果関係不明

(症例10)しびれ(両手～両肘下)(回復)

40代 女性

既往歴: 高血圧、高コレステロール血症

経過: ワクチン接種約 10 分後、両手のしびれ(両手から両肘下まで拡大)、動悸あり。
翌朝には症状消失。

因果関係: 否定できない

(症例 1 1) 39℃以上の高熱(回復)

10代 女性

既往歴: 無

経過: ワクチン接種 5 時間後、発熱、咽頭痛、上肢と下肢のしびれ出現。頭痛、めまい、呼吸苦あり。

因果関係: 否定できない

(参考2) 平成21年10月19日(月)から22日(木)に報告された重篤症例の経過

1. 初期2万例コホート調査における副反応症例(速報)

(症例1) 両下肢筋肉痛(軽快)

20代 女性

既往歴: 薬剤(不明)による蕁麻疹

経過: 午後2時頃ワクチン接種

当日夕方より下肢の倦怠感出現

午後8時より下肢痛出現

翌日下肢痛持続

夕刻より下肢痛増強し歩行困難あり、精査と経過観察のため入院

ソセゴン筋注後疼痛改善するが、翌日朝より再度増強

内服薬にて様子を見ているが、軽快。

因果関係: 情報不足

(症例2) 嘔吐(回復)

20代 女性

既往歴: 無

経過: 午後2時半ワクチン接種

午後5時頃より吐気

午後6時から9時嘔吐数回

午後9時頃外来受診し、ソリタT3、プリンペラン1A点滴

翌日午前11時 朝食摂取後、吐気軽快しているが継続

因果関係: 因果関係不明

(症例3) 動悸(洞性頻脈)(回復)

20代 女性

既往歴: 無

経過: 午後4時頃ワクチン接種

接種2時間後動悸があり、経過観察(脈拍126)

本人の不安が強くあり、経過観察のため入院(入院時バイタル: 血圧117/63、脈拍109、体温37.2°C)

同日9時時点では動悸の訴えは消失(覚醒中脈拍90~100、睡眠時60~70、体温37.2°C)

翌日心電図検査にて、循環器科医師より「洞性頻脈」との診断

その後症状が軽快し、退院

因果関係: 因果関係不明

(症例4) 嘔吐・発熱・意識低下(回復)

20代 女性

既往歴 無

経過: 接種日夜より発熱・吐気・水溶性嘔吐・頭痛出現

翌日受診するものインフルエンザAB(-)

翌日昼頃39℃発熱・嘔吐・呼びかけに反応低下、救急搬送

入院時37.6℃、BP102/50 質問に回答有、頭部CT異常なし

症状は解熱とともに改善

因果関係: 因果関係不明

2. 「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」に基づき医療機関から厚生労働省宛に報告された副反応症例

(症例1) アナフィラキシー(軽快)

30代 女性

既往歴: さばアレルギー

経過: 接種10~15分後、全身痒み、咳

30分後 呼吸困難、血圧低下、悪寒あり

エピネフリン、ステロイド、ネオフィリン、酸素投与

当日中に軽快

因果関係: 否定できない

(症例2) 吐気(軽快)

20代 女性

既往歴: 薬剤アレルギー

経過: 接種直後より吐気出現

歩行困難となり安静にて加療

24時間後、軽快

因果関係: 評価中

新型インフルエンザワクチン 副反應對応の方針

安全対策調査会資料

副反応モニタリングに関する研究班(厚生労働科学研究・特別研究班)

1

新型インフルエンザ(A/H1N1)の特徴について

○季節性インフルエンザと類似した点が多い。

- ①感染力は強いが、多くの感染者は軽症のまま回復
- ②治療薬(タミフル、リレンザ)が有効

○しかしながら、

- ①基礎疾患(糖尿病、ぜん息等)を有する者、妊婦等は、重症化する可能性が高い
- ②国民の大多数に免疫がなく、感染が拡大するおそれ大きい

優先的に接種する対象者について

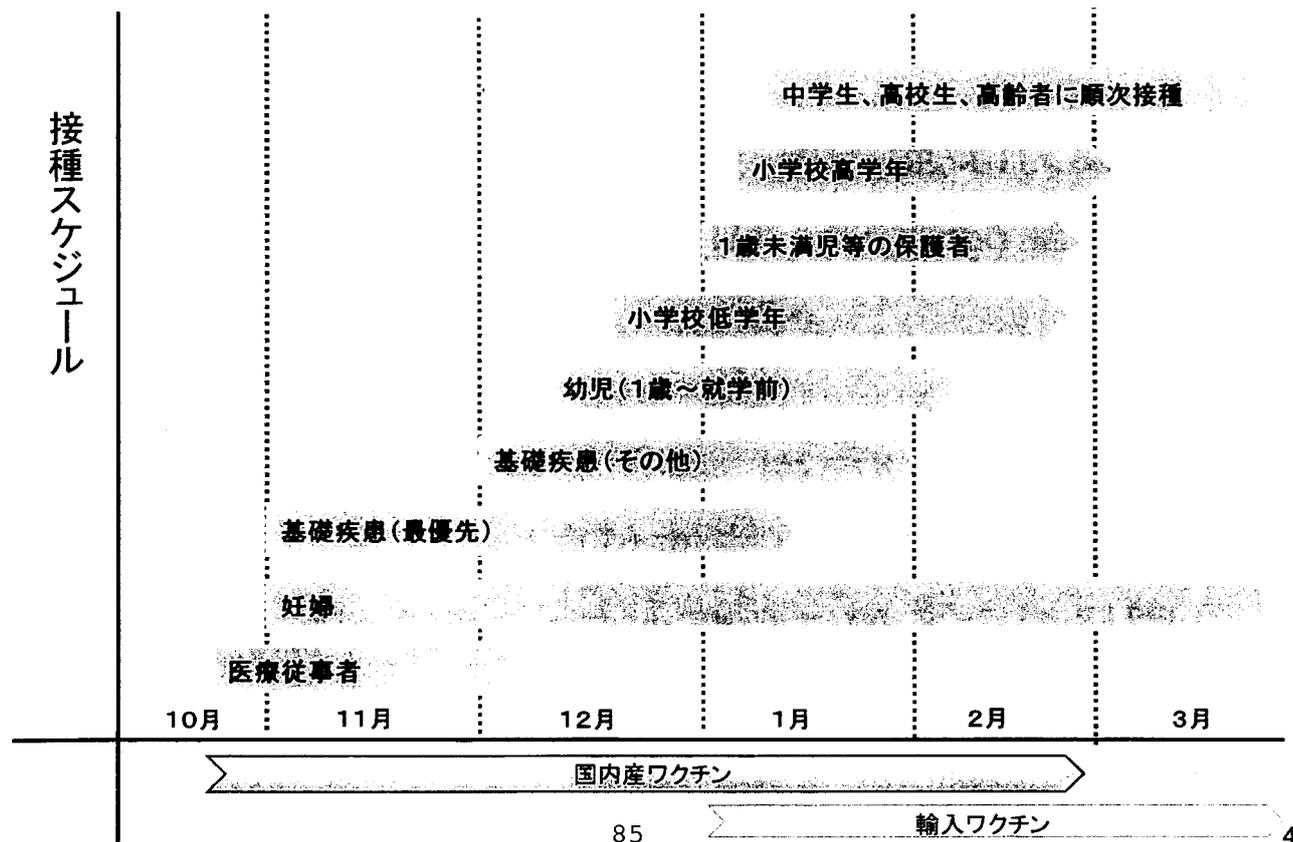
対象者		人数	
優先接種対象者	①インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者(救急隊員含む。)	約100万人	
	②	妊婦	約100万人
		基礎疾患を有する者	約900万人
	③1歳～小学校3年生に相当する年齢の小児	約1,000万人	
④・1歳未満の小児の保護者 ・優先接種対象者のうち、身体上の理由により予防接種が受けられない者の保護者等	約200万人		
その他	小学校4～6年生、中学生、高校生に相当する年齢の者	約1,000万人	
	高齢者(65歳以上)(基礎疾患を有する者を除く)	約2,100万人	
		約5,400万人	

➡ 上記以外の者に対する接種については、上記の者への接種状況等を踏まえ、対応。

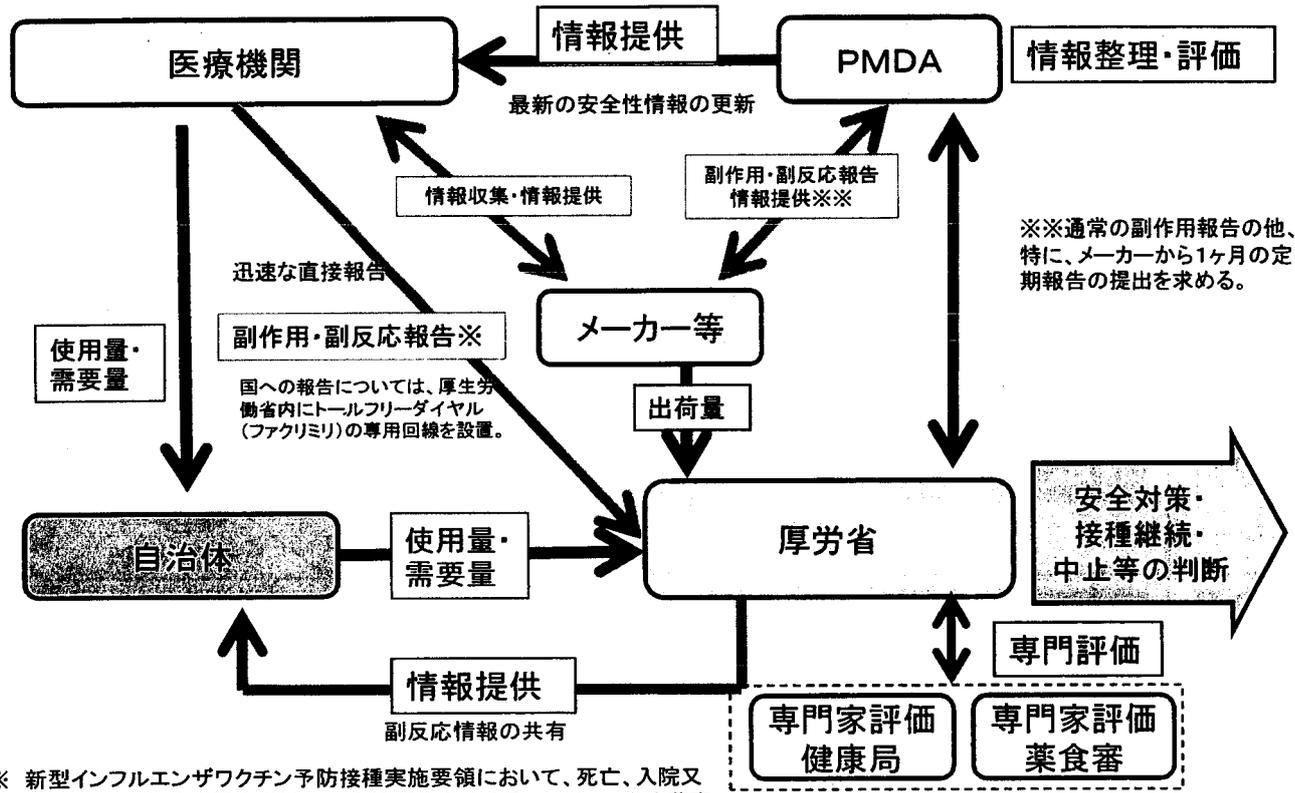
3

接種スケジュールの目安

※ 地域によって、若干異なる可能性がある。



新型インフルエンザワクチンにおける副反応報告の取り扱いについて



※※通常の副作用報告の他、特に、メーカーから1ヶ月の定期報告の提出を求める。

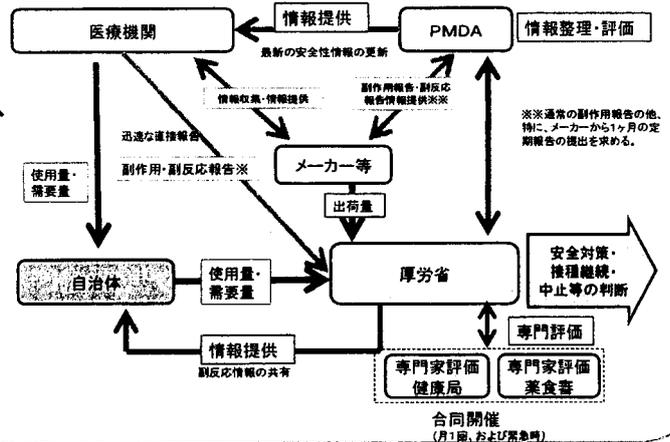
※ 新型インフルエンザワクチン予防接種実施要領において、死亡、入院又は重篤な副反応報告を厚生労働省へ直接報告を求めることとし、これを薬事法に基づく医療機関からの副作用報告と見なすことにより、制度的な重複を避け、迅速かつ機動的な報告体制とする。

合同開催
(月1回、および緊急時)

副反応への対応の体制について(概要)

合同検討会(専門家による評価体制)

- ・重篤な副反応が発生した際の安全対策、新型インフルエンザワクチン接種事業の継続の是非等について検討を行う。
- ・報告された副反応等について、迅速に助言・提言が行われるよう機動的に開催できるようにする必要がある。



調査結果等を報告

初期2万例コホート調査

初期2万例における中等度以上の副反応についてすべてを報告してもらい、迅速で精度の高い副反応発現割合を把握する。

厚生労働科学研究

国内外の副反応のベースラインデータの収集等を行う。

接種スケジュールと副反応報告、調査報告

接種対象毎開始時期		累積接種ドーズ(回分)	供給数量が即時消費されたとした場合		
10月 下	医療従事者	118	↓		10月下旬までの副反応発生状況の把握のため
11月 上	基礎疾患(優先)	277		10月下旬までの速報	日々副反応報告
11月 下	妊婦 0.5mLシリンジの使用を想定	662	2万例コホート(国立病院)の評価 健康成人のコントロールデータ 初期2万人で重大な安全性の懸念がないか確認	10月下旬までの確定 11月上旬までの速報	日々副反応報告
12月 上	基礎疾患(その他)	1,237	30万供給時副反応頻度の評価 初期30万人で低頻度の安全性の懸念がないか確認	11月下旬までの速報	日々副反応報告
12月 下	～未就学児 ～小学校低学年	1,857	その後頻度評価の評価	11月下旬までの確定 12月上旬までの速報	日々副反応報告
1月 上	1歳未満保護者	2,697	その後頻度評価の評価	12月下旬までの速報	日々副反応報告

輸入ワクチン接種開始(高校生、高齢者)

1. 評価可能な副反応の発現率の情報を短期間で把握できる体制

- ① 発生頻度分析を速やかに把握(Rapid Cycle Monitoring)ー重篤副反応。
 - (1) 毎週副反応発現頻度(概況速報)を確認
 - ・ 実施医療機関からの国への直接副反応報告の集計(本部トールフリーFAX)
 - ・ 供給数量(卸の医療機関納入データ)(精度の低いデータ)
 - (2) 1ヶ月毎に副反応発現頻度(確定報)を確認
 - ・ 実施医療機関からの副反応報告の集計
 - ・ 医療機関からの接種人数(自治体集計により報告)(精度の高いデータ)
- ② 国立病院機構病院での初期2万例コホートの副反応調査(接種事業開始2週間の重大状況の有無の把握、健康成人のコントロールデータ)

【実施医療機関での対応(予防接種実施要領及び医療機関との契約)】

- (1) 実施医療機関は、実施要領に示す報告基準を把握した場合、予防接種後副反応報告を行う。→報告基準は新基準(参考資料)
- (2) 予防接種後副反応報告に関し、厚生労働省及び製造販売業者等の追加調査があった場合、協力に応じる。
- (3) 年齢階層・背景別の接種者数の1月単位の報告(卸の医療機関納入データは14日毎)
- (4) トールフリー FAX報告番号の設置

2. 副反応発現情報を公表し、専門家が適時に評価

- ① 副反応報告(Rapid Cycle Monitoring)での発現割合の結果を公表
- ② ワクチン製造販売企業からのSPSUR(1月毎の安全性定期報告)



- ③ 副反応発生割合から、安全対策、接種事業の継続の可否等を評価を速やかに行う(専門家評価※ 月一回及び緊急時適時)
 - (1) 注目すべき副反応の発現割合を継続的にモニターし、発生頻度のベースラインと比較する。
 - (2) 初期2万例コホートの副反応調査により、接種事業開始後に緊急に中止等を判断しなければならぬものがあるか、すみやかに評価。
 - (3) 初期30万例供給時点での副反応報告(Rapid Cycle Monitoringによる)で、1/10万程度の頻度で重篤な副反応が発生していないか、すみやかに評価。
- ③ 評価結果は、速やかに公表するとともに、都道府県等、接種医療機関に対して情報提供する。
- ④ 評価結果による安全対策として医療機関に対する「緊急安全性情報」等の配布が必要な場合、ワクチン製造販売業者等、都道府県もこれに協力する

※ 安全対策調査会及び健康局の予防接種関係の検討会と合同で行うことを想定。

9

3. その他の課題について

- ① 低頻度の重篤な副反応の把握について
 - ギランバレー症候群等の神経症状は、実施要領において、接種後症状発生までの時間を21日までとしている。また、接種医療機関以外の医療機関に対しても、副反応報告の協力を要請している。
- ② 妊婦・先天異常に関する情報の把握について
 - (1) 日本産婦人科医会先天異常モニタリングの日本全国の331の分娩施設からの先天異常調査により、情報を得る。
 - (2) 「妊娠と薬情報センター」協力機関による被接種者の妊婦のレジストリーから、ワクチン接種で母親に治療を必要とする副反応の情報を得る。
- ③ 副反応評価のため、2万例調査、季節性ワクチンの副反応、新型インフルエンザの疾患等のベースライン・データ(発生頻度等)を収集・整理し、副反応発生の評価に用いる。
※副反応モニタリングに関する研究班(厚生労働科学研究・特別研究班)

10

副反応への対応の体制について(まとめ)

1. 副反応発現割合(頻度)の情報を短期間で把握し、重大な副反応や発生頻度の変化に対応できる体制を構築。
 - 初期2万例での有害事象の迅速な把握。
 - 初期30万供給段階での低頻度(ギランバレー等)の副反応の発現状況の確認。
 - 2週間毎に副反応報告/接種人数(供給量)による副反応発現割合の把握し、以降も数十、数百万人等の段階毎に発現状況を確認。
2. 副反応発現情報を公表し、合同検討会の専門家が定期及び適時に評価。
 - 1の副反応発現割合と自然発生等のベースラインを比較して評価。
 - 安全対策(情報提供等)と接種事業の継続の可否の判断を行う。
3. 死亡等の重篤な副反応等が発生した際に、必要に応じて現地に専門家のチームを派遣し、その詳細を迅速に把握する。
4. 別途、研究班を設置し、外国のモニタリング体制の情報を含めた副反応の収集・評価体制のあり方の研究、副反応評価のためのベースラインデータを収集する。

参考資料

(参考) インフルエンザワクチンによる副作用等について

○薬事法に基づくワクチン接種の副作用報告件数および、定期の予防接種における副反応報告件数は以下のとおり

		区分	単位	2005年度	2006年度	2007年度	2008年度
薬事法に基づく 副作用報告 件数※1)	内数	後遺症あり※4)	症例	4(4)	8(5)	5(2)	5(4)
		死亡※4)	症例	3(0)	5(0)	4(0)	2(0)
	副作用報告数		症例	102	107	122	121
	推定使用量		万本※6)	1,932	1,877	2,257	2,451
	(参考) 推定接種人数※3)		万人	3,755	3,559	4,164	4,740
予防接種後 副反応報告 制度に基づく 件数※2)	接種者数		万人	1,293	1,306	1,480	1,553
	副反応症例数※5)		人	56	26	40	55
	内数	死亡※5)	人	3	0	2	2

※1) 資料:「医薬品・医療機器等安全性情報」医薬品医療機器総合機構, No.228, No240, No251, No261

※2) 資料「予防接種後副反応報告書」厚生労働省健康局結核感染症課

※3) インフルエンザワクチン需要検討会(厚生労働省医薬食品局), 第10回~12回資料A「インフルエンザワクチンの需要に関する研究」より引用

※4) 後遺症あり、死亡例のうち、()内の人数はワクチン接種との因果関係が否定できないとされたもの

※5) 副反応症例数は因果関係の有無にかかわらず報告件数

※6) In1バイアル

13

新型インフルエンザワクチン副反応報告基準

臨床症状	接種後症状発生までの時間
(1) アナフィラキシー	24時間
(2) 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	21日
(3) その他の脳炎・脳症	7日
(4) けいれん	7日
(5) ギランバレー症候群	21日
(6) その他の神経障害	7日
(7) 39.0℃度以上の発熱	7日
(8) 血小板減少性紫斑病	28日
(9) 肝機能異常	28日
(10) 肘を超える局所の異常腫脹	7日
(11) じんましん	3日
(12) じんましん以外の全身の発疹	3日
(15) 血管迷走神経反射	30分
(16) その他の通常の接種では見られない異常反応	*
(17) 上記症状に伴う後遺症	*

注1 表に定めるもののほか、予防接種後の状況が次に該当すると判断されるものは報告すること。

- (1) 死亡したもの
- (2) 臨床症状の重篤なもの
- (3) 後遺症を残す可能性のあるもの

注2 接種から症状の発生までの時間を特定しない項目(*)についての考え方

- (1) 後遺症は、急性期に呈した症状に係るものを意味しており、数ヶ月後から数年後に初めて症状が現れたものは含まれないこと。
- (2) その他通常の接種ではみられない異常反応は、予防接種と医学的に関連があるか、又は時間的に密接な関連があると判断されるものであること。

注3 本基準は予防接種後に一定の症状が現れた者の報告基準であり、予防接種との因果関係や副作用等の被害救済と直接結びつくものではない。

初期2万例コホートの副反応調査 (接種事業開始2週間の重大状況の有無の把握)

国立病院機構病院で実施

(目的) ワクチン接種事業開始後の早期の段階で、迅速かつ精度の高い副反応発現割合等の状況の把握を行うとともに、健康成人の副反応発生動向のベースラインとする。安全対策及び接種事業の継続可否の判断の参考情報とする。

(事務局) 国立病院機構本部

(目標症例) 参加施設は国病機構67病院。2万例程度の協力を目標とする。

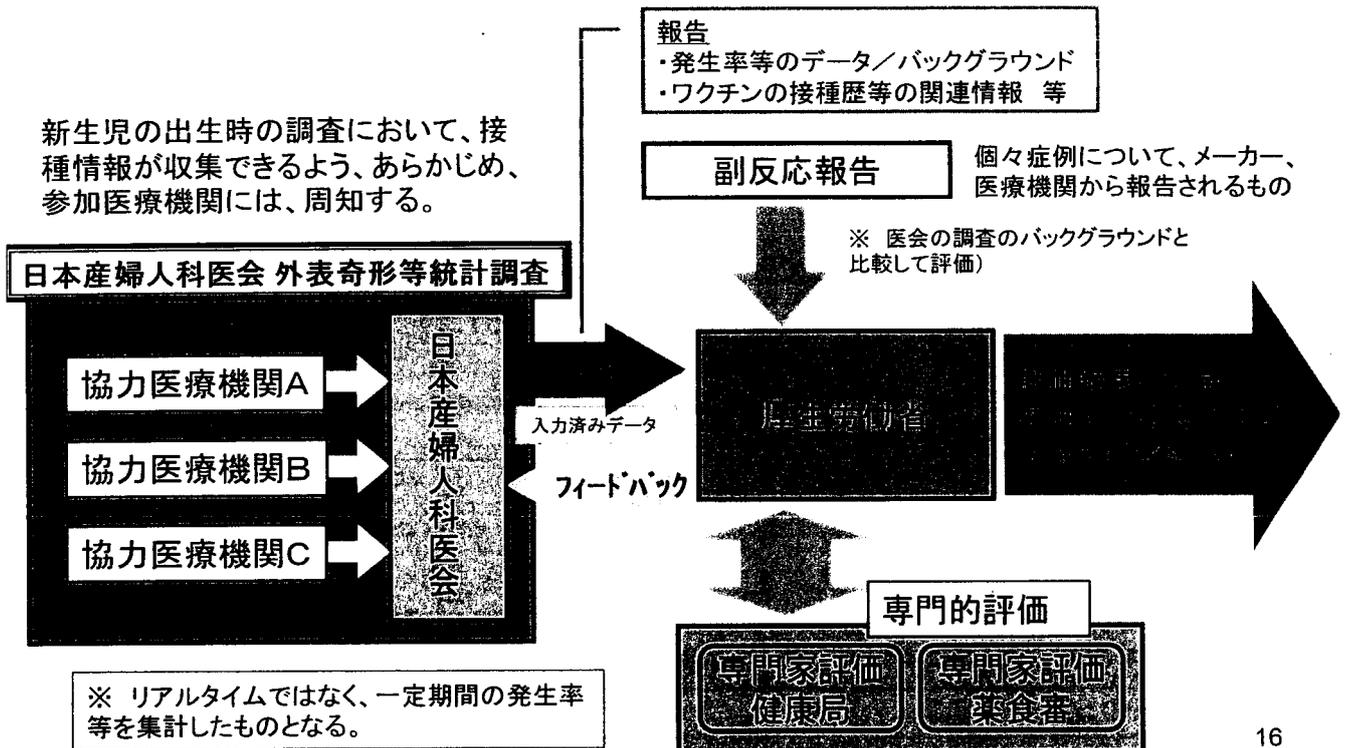
(調査期間) 平成21年10月下旬から11月上旬。目標症例数に達し次第終了。

(実施方法) 被接種者の任意の協力により、同意を得て、副反応の有無の確認及び副反応が発現した場合の様式(重篤な副反応については予防接種後副反応報告の様式に準拠。局所反応等の軽微副反応も収集)への記入により、被接種者の母数における副反応の発現頻度をモニターする。

15

新型インフルエンザワクチンの 先天異常モニタリング体制について

新生児の出生時の調査において、接種情報が収集できるよう、あらかじめ、参加医療機関には、周知する。



16

妊娠と薬情報センター事業

