

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

日時：平成21年10月18日（日）16：00～

場所：厚生労働省第18～20会議室

議事次第：

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

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

委員・参考人一覧

【委員】

- 五十嵐 隆 国立大学法人東京大学医学部小児科講座教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
- 土屋 文人 東京医科歯科大学歯学部附属病院薬剤部長
- 松本 和則 独協医科大学特任教授

【参考人】

- 稲松 孝思 東京都老人医療センター 感染症科・研究検査科部長
- 庵原 俊昭 国立病院機構三重病院院長
- 岩本 愛吉 東京大学医科学研究所 教授
先端医療研究センター・感染症分野 附属病院・感染免疫内科
- 内山 真 日大医学部精神医学教授
- 岡部 信彦 国立感染症研究所 感染症情報センター
- 神田 隆 山口大学大学院医学系研究科脳神経病態学、神経内科教授
- 工藤 宏一郎 国立国際医療センター国際疾病センター長
- 埜中 征哉 国立精神・神経センター武蔵病院名誉院長
- 林 昌洋 虎の門病院薬剤部長
- 名取 道也 国立成育医療センター研究所 研究所長
- 村島 温子 国立成育医療センター妊娠と薬情報センター長
- 桃井 真里子 自治医科大学小児科学教室教授
- 渡辺 彰 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門教授

(五十音順)

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

配布資料一覧

<資料1 インフルエンザワクチンにおける妊婦投与と他のワクチンとの同時接種関連資料>

資料1 インフルエンザワクチンにおける妊婦投与と他のワクチンとの同時接種に関する調査結果について

- 参考資料1-1 インフルエンザワクチンの添付文書改訂案
- 参考資料1-2 国内におけるインフルエンザワクチンの添付文書
- 参考資料1-3 米国のインフルエンザワクチンの添付文書記載状況
- 参考資料1-4 参考とした文献等の概要

<資料2 インフルエンザワクチンに含有されるチメロサールの安全性関連資料>

資料2 インフルエンザワクチンに含有されるチメロサールの安全性に関する調査結果について

- 参考資料2-1 チメロサールの安全性評価に関する関連文献等（米国科学アカデミー医学研究所（Institute of Medicine (IOM)）の評価レポート等）^注
- 参考資料2-2 国内外ワクチンのチメロサール含有量に関する状況
- 参考資料2-3 参考とした文献等の概要

<資料3 肺炎球菌ワクチンの再接種について関連資料>

資料3 肺炎球菌ワクチンの再接種に関して

- 参考資料3-1 社団法人 日本感染症学会等からの肺炎球菌ワクチンの添付文書一部改訂についての要望
- 参考資料3-2 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（別添 企業提出関連資料^注）
- 参考資料3-3 ニューモバックスの審査報告書

<資料4 新型インフルエンザワクチン副反応対応の方針関連資料>

資料4 新型インフルエンザワクチン副反応対応の方針

参考資料4-1 新型インフルエンザワクチン（H1N1）に関する小児及び市販後の有効性及び安全性の評価について（協力依頼）（平成21年10月6日付け 新型インフルエンザ対策推進本部事務局長事務連絡）

参考資料4-2 新型インフルエンザワクチン及び抗インフルエンザウイルス薬の先天異常モニタリングについて（平成21年10月7日付け薬食安発1007第1号 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）

参考資料4-3 A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）の安全対策等について（平成21年10月9日付け薬食安発1009第1号 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）

<その他の参考資料>

参考資料5-1 新型インフルエンザ予防接種実施要領

参考資料5-2 新型インフルエンザワクチンQ&A（厚生労働省ホームページ公表資料）

参考資料5-3 国産ワクチン臨床試験の中間報告（速報）（10月16日開催 新型インフルエンザワクチンに関する意見交換会資料抜粋）

参考資料5-4 「新型インフルエンザワクチン（A/H1N1）の接種について（素案）」に関する意見募集時資料

参考資料5-5 新型インフルエンザワクチンの接種スケジュール

注）資料が大部のため、配布は一部または全部省略

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、妊婦は接種不相当者とはせず、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。

商品名	関連記載
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

季節性並びに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—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.gov/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/bog/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「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 株)	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)		

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 (H1N1 株) 改訂案

現行	改訂案
<p>【用法及び用量に関連する接種上の注意】</p> <p>1.接種間隔</p> <p>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。</p> <p>2.他のワクチン製剤との接種間隔</p> <p>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>【用法及び用量に関連する接種上の注意】</p> <p>1.接種間隔</p> <p>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。</p> <p>2.他のワクチン製剤との接種間隔</p> <p>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>
<p>【接種上の注意】</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種</p> <p>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。</p>	<p>【接種上の注意】</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種</p> <p>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。</p>

国内におけるインフルエンザワクチンの添付文書

- インフルエンザ HA ワクチン・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 頁
- A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) ・・・・・・・・・・ 1 4 頁

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[※]

インフルエンザHAワクチン

販売名: **Flu-シリンジ「生研」**
Flu-Syringe “SEIKEN”

貯 法: 遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存 (【取扱い上の注意】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。

承認番号	21500AMZ00472000
薬価収載	適用外
販売開始	2003年10月

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

3. 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。

【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

【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型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、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HA画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

2. 組成[※]

本剤は、0.5mL中に次の成分・分量を含有する。

	成 分	分 量
有効成分 (製造株)	A/プリズベン/59/2007(H1N1)株 (Aソ連型)	各株のHA含量 (相当値)は、1株 当たり15 μ g以上
	A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)株 (A香港型)	
	B/プリズベン/60/2008株	
添加物	ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)	0.0026w/v%以下
	チメロサル	0.002mg
	塩化ナトリウム	4.25mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	0.863mg
	リン酸二水素カリウム	0.125mg

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): 約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

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歳未満の者には0.3mL、1歳から6歳未満の者には0.2mL、1歳未満の者には0.1mLずつ2回注射する。

【用法・用量に関連する接種上の注意】

- 本剤の使用
本剤は0.5mLシリンジ製剤である。
- 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. 重要な基本的注意

- 本剤は、「予防接種実施規則」及び「インフルエンザ予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 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。
- 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、掻痒等) があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- 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。
- 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

- 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行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 2) 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) : まれに急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
 - 3) ギラン・バレー症候群: ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 - 4) けいれん: けいれん (熱性けいれんを含む) があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 - 5) 肝機能障害、黄疸: AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - 6) 喘息発作: 喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、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、痒疹等があらわれることがある。
 - 2) 全身症状: 発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。
 - 3) 局所症状: 発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。

5. 高齢者への接種

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、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。

7. 接種時の注意

Flu-シリンジ「生研」の使用法に従い接種準備を行うこと。

(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イスボーズ製品を用いる。
- 2) 本剤の使用に際しては雑菌が迷入しないよう注意する。また、本剤を他の容器に移し使用してはならない。
- 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) 本剤は1人1回限りの使用とすること。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 有効性

15~17歳の青年男性377名を178名と199名の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²⁾。

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1198人、非接種者 (対照群) 1044人であった³⁾。

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⁴⁾。

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。1204例の対象者に2306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られ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⁵⁾。

【薬効薬理】

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箇月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3箇月で有効予防水準が78.8%であるが、5箇月では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箇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箇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、効果の持続期間がさらに1箇月近く短縮される⁶⁾。

【取扱い上の注意】

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。
- (3) 本品には、接種用注射針が付属されていないので、予防接種用の注射針を使用すること。

2. 接種時**

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってからシリンジ (注射器) を2~3回反転し、泡立っていないようにして接種液を均等にする。
- (2) トップキャップを上に向けて、シリンジ胴体を指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。
- (3) シュリンクの開封口をミシン目に沿って矢印方向に破断し、シュリンク部を取り外す。
- (4) トップキャップをねじり (30~45°)、真つすぐ上に外す。注射針を誤刺に注意し、速やかにしっかりと装着する。注射針のキャップは回さずに引いて外す。
- (5) 注射針を少し傾けて (20~30°)、プランジャーロッド (押し子) をゆっくり押し当て気泡を抜きエンドストッパー (ゴム栓) の前端をシリンジの液量線 (青色線) に合わせた後使用する。
- (6) 一度トップキャップのシュリンクを取り外したものは直ちに使用する。

【包装】

シリンジ入 0.5mL 2本

【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al. : Antiviral Res., suppl. 1, 289-292 (1985).
- 2) Sugiura, A. et al. : J. Infect. Dis., 122 (6), 472-478 (1970).
- 3) 神谷 齊ら: 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).
- 4) 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, 130-141 (1994).
- 5) 堀内 清ら: 高齢者 (65才 \leq) 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), 113-118 (2000).

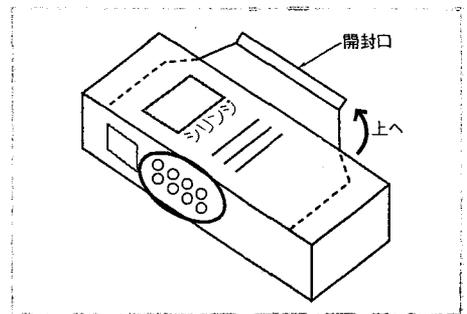
【文献請求先】*

デンカ生研株式会社 学術営業推進部
〒103-0025 東京都中央区日本橋茅場町三丁目4番2号
TEL 03-3669-9091
FAX 03-3664-1023

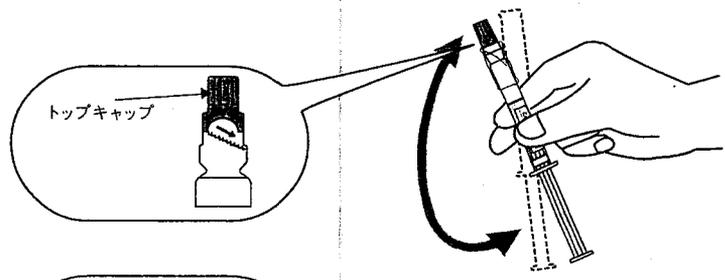
Flu-シリンジ「生研」の使用方法**

「本剤は0.5mLシリンジ製剤である」

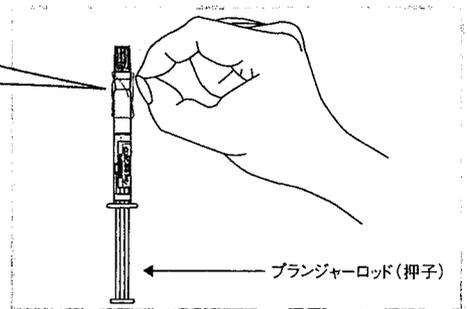
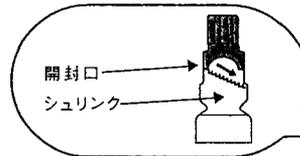
- 1 予防接種用の注射針を用意する。
- 2 ワクチン名、識別色（水色）、製造番号、最終有効年月日を確認し、包装箱を開封する。
 - ・シリンジが2本入っていることを確認する。
 - ・最終有効年月日が過ぎたものは使用しない。
- 3 シリンジを取り出し、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。



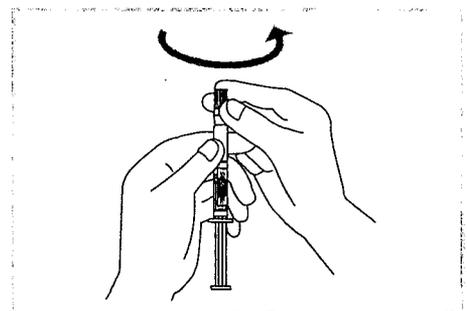
- 4 シリンジ（注射器）を2～3回反転し、泡立てないようにして接種液を均等にする。
 - ・冷蔵庫から取り出し室温になってから反転させ、接種液を均等にする。



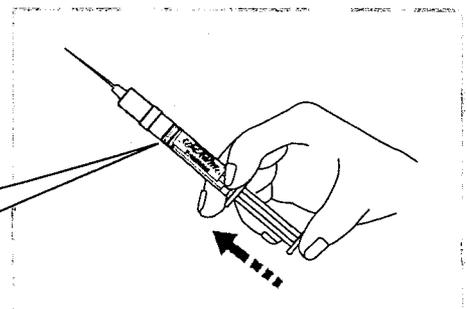
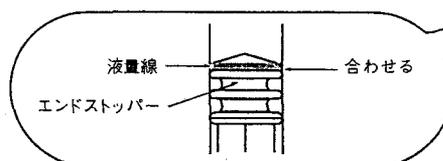
- 5 シュリンク包装してあるトップキャップを上に向けて、シリンジ胴体を指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。シュリンクの開封口をミシン目に沿って矢印方向に破断し、シュリンク部を取り外す。
 - ・一度トップキャップのシュリンクを取り外したものは直ちに使用する。



- 6 トップキャップをねじり（30～45°）、そのまま真っすぐ上に外し、あらかじめ用意しておいた注射針を誤刺に注意し、速やかにしっかりと装着する。注射針のキャップは回さずに引いて外す。
 - ・シリンジと注射針との接続後、針先の切面の方向を確認すること。



- 7 注射針を少し傾けて（20～30°）、プランジャーロッド（押し子）をゆっくり押し込んで気泡を抜き、エンドストッパー（ゴム栓）の前端をシリンジの液量線（青色線）に合わせた後使用する。
 - ・用量（1回0.5mL）を確認し直ちに使用すること。



製造販売元

デンカ生研株式会社
新潟県五泉市南本町一丁目2番2号

** 2009年7月改訂 (第14版)
* 2008年7月改訂

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	15700EZZ01004000
薬価収載	適用外
販売開始	1972年9月

**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^{註)}

インフルエンザHAワクチン

販売名:「ビケンHA」

貯法: 遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存(【取扱い上の注意】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

【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型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、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混合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型株 A/ブリスベン/59/2007(H1N1) ※ A/ウルグアイ/716/2007(H3N2) ※※ B型株 B/ブリスベン/60/2008	各株のHA含量 (相当値)は、 1株当たり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'

※ Aノ連型
※※ A香港型

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。

【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「インフルエンザ予防接種実施要領」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)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、問診を十分に行い、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行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2)急性散在性脳脊髄炎（ADEM）：まれに急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3)ギラン・バレー症候群：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失

等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

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

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イ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。

【臨床成績】

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²⁾。

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³⁾。

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⁴⁾。

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⁵⁾。

【薬効薬理】⁴⁾

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。

【取扱い上の注意】

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、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 1本

瓶入 1mL 2本

【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al. : Antiviral Res., (suppl 1) : 289(1985)
- 2) Sugiura, A. et al. : J. Infect. Dis., 122 : 472(1970)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

製造販売元
財団法人大阪微生物病研究会
番川黒鷲寺市八幡町二丁目9番41号

販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

M-80127

ウイルスワクチン類
 日本薬局方 生物学的製剤基準

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

インフルエンザHAワクチン

インフルエンザHAワクチン“化血研”TF
 Influenza HA Vaccine “KAKETSUKEN” TF

承認番号	21900AMX00942
薬価収載	適用外
販売開始	2007年11月

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】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）

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

用法・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。

【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型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をしょ糖密度勾配遠心法等により精製濃縮後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してヘムアグルチニン（以下HA）画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調製する。

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/ブリスベン/59/2007(H1N1)株* A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)株** B/ブリスベン/60/2008株
添加物	ホルマリン (ホルムアルデヒドとして) 0.01w/v%以下 フェノキシエタノール 0.0045mL 塩化ナトリウム 8.1mg リン酸水素ナトリウム水和物 2.5mg リン酸二水素カリウム 0.4mg

* Aソ連型
 ** A香港型

3. 製剤の性状

本剤は、インフルエンザウイルスの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）：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

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。

【接種上の注意】

1. 接種要注者（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「インフルエンザ予防接種実施要領」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、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免疫機能が低下しているため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を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

※※



- 2)急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) : まれに急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3)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、AI-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6)喘息発作 : 喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、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。

7. 接種時の注意

(1)接種用器具

- 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)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)接種時

- 1)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。
- 2)注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3)接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 有効性

377名の15~17歳の少年を178名と199名に分け、前者には対照として破傷風トキソイドを、後者には流行の予想される香港型ウイルスの不活化ワクチンを接種した。その冬になって対照群 (ワクチン非接種) では、同じ抗原型の香港ウイルスに27.5%の少年が感染したのに対し、ワクチン接種群においては、約1/5の5.5%の罹患率が算定され、この時のワクチンの有効率は80%であった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³⁾

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⁴⁾

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⁵⁾

【薬効薬理】⁴⁾

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ヵ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。

接種後3ヵ月で有効抗体水準が78.8%であるが、5ヵ月では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ときにおいて3ヵ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な抗体水準は、3ヵ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ヵ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 保存時

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. 接種前

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。

3. 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、貯法 (遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存) に従って保存し、当日中に使用する。

【包装】

瓶入 1mL : 1本

【主要文献】

- 1)Versluis, D.J.et al.:Antiviral Res. suppl. 1 289,1985
- 2)Sugiura, A.et al.:J. Infect. Dis. 122(6) 472,1970
- 3)神谷 齊ほか : 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年~11年度), インフルエンザワクチンの効果に関する研究
- 4)根路銘国昭 : ワクチンハンドブック (国立予防衛生研究所学友会編) p.130,1994
- 5)堀内清ほか : 予防接種制度に関する文献集 30 113, 2000

【文献請求先】

財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部
〒860-8568 熊本市大窪一丁目6番1号
☎096(345)6500

製造販売  財団法人 化学及血清療法研究所
熊本市大窪一丁目6番1号

* 2009年7月改訂 (第2版)
2008年8月作成 (第1版)

日本標準商品分類番号	
876313	
承認番号	22000AMX01668
薬価収載	適用外
販売開始	2008年10月

* 生物由来製
劑 薬
処方せん医薬品※

ウイルスワクチン類
日本薬局方 生物学的製剤基準

インフルエンザHAワクチン

販売名：インフルエンザHAワクチン「S北研」シリンジ
貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（〔取扱い上の注意〕参照）
有効期間：検定合格日から6箇月（最終有効年月日は外箱等に表示）

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

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

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルスをそれぞれ個別に発育鶏卵の尿膜腔内に接種して培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をとり、ゾーナル遠心機を用いたしよ糖密度勾配遠心法により精製濃縮後、エーテルを加えてウイルス粒子を分解してHA画分浮遊液を採取する。これをホルマリンにより不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調整した液剤である。

* 2. 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
有効成分 (製造株)	A型株 A/ブリスベン/59/2007 (H1N1)※ A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)※※	各株のHA含有量(相当値)は、1株当たり15μg以上
	B型株 B/ブリスベン/60/2008	
安定剤	ホルマリン	0.05μL以下
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	1.255mg
	リン酸二水素カリウム	0.204mg
	塩化ナトリウム	4.15mg
分散剤	ポリソルベート80	0.05μL以下

※Aソ連型 ※※A香港型

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）：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

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。

用法・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。

【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「インフルエンザ予防接種実施要領」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、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行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）：まれに急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、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、痒疹等があらわれることがある。
- 2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、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のみ接種すること。

7. 接種時の注意

(1) 接種用器具

【インフルエンザHAワクチン「S北研」シリンジの使用
方法】に従い接種準備を行うこと。

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ用品を用いる。
- 2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。（開封後の使用は1回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。）

(2) 接種時

- 1) 本剤の使用に際しては、雑菌が迷入しないよう注意する。また、本剤を他の容器に移し使用してはならない。
- 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3) 接種部位

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

【臨床成績】

1. 有効性

15～17歳の青年男性377名を178名と199名の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、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。²⁾
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1198人、非接種者（対照群）1044人であった。³⁾

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。⁴⁾
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。1204例の対象者に2306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、発熱等の全身反応が11.3%、発赤等の局所反応が11.6%であった。⁵⁾

【薬効・薬理】

インフルエンザHAワクチンを3週間間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3ヶ月で有効予防水準が78.8%であるが、5ヶ月では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ヶ月続くことが



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ヶ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ヶ月近く短縮される。⁴⁾

【取扱い上の注意】

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) ピロー包装は開封口からゆっくり開けること。
- (3) ピロー包装から取り出す際、押子を持って無理に引き出さないこと。
- (4) シリンジなどに破損等の異常が認められるときには使用しないこと。
- (5) 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) シリンジのトップキャップをはずした後に、シリンジ先端部に触れないこと。
- (3) 一度トップキャップをはずしたものは、速やかに使用すること。
- (4) 注射針を接続する際は誤刺に注意し、ルアーロックにしっかりと固定すること。

【包装】

シリンジ 0.5mL 5本

【主要文献】

- (1) Versluis DJ. et al. Antiviral Res ; Suppl 1 : 289-92 (1985)
- (2) Sugiura A. et al. J Infect Dis ; 122(6) : 472-8 (1970)
- (3) 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年~11年度)
- (4) 根路銘国昭, 国立予防衛生研究所学友会編. ワクチンハンドブック : 130-41 (1994)
- (5) 堀内 清 他, 予防接種リサーチセンター編. 予防接種制度に関する文献集 ; 30 : 113-8 (2000)

【文献請求先】

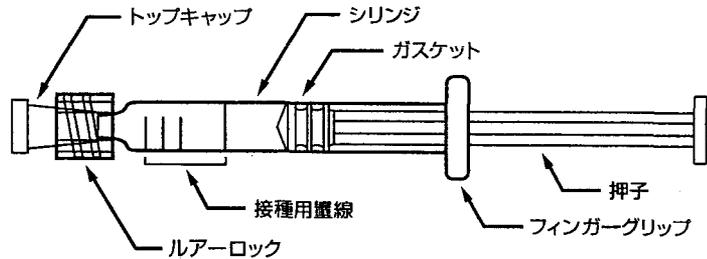
〒364-0026 埼玉県北本市荒井六丁目111番地
学校法人 北里研究所
生物製剤研究所 安全管理部門

【製品情報お問い合わせ先】

北里薬品産業株式会社 学術部
電話 : 03-5427-3940

【インフルエンザHAワクチン「S北研」シリンジの使用方法】

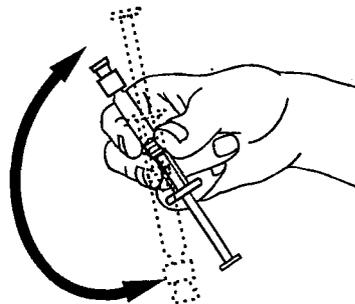
構成と各部名称



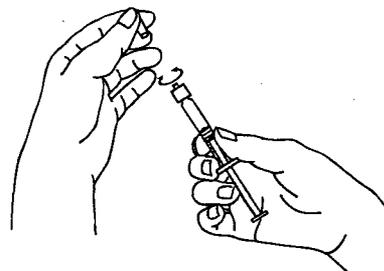
①準備

接種に使用する注射針を用意する。

- ②シリンジをピロー包装より取り出し、接種液を均等にする。**
接種液が泡立たないようにシリンジを上下に反転し均等にする。



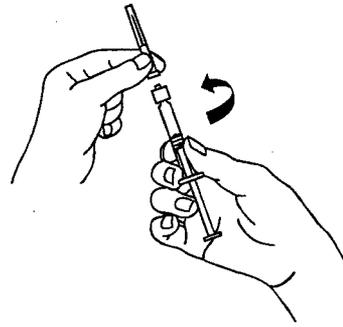
- ③トップキャップをはずす**
気層を上部に集めてからシリンジとトップキャップを指でつまみ、トップキャップをゆっくり回転させながらシリンジからはずす。
(トップキャップをはずす際、接種液が漏れないように注意する)



【インフルエンザHAワクチン「S北研」シリンジの使用法】続き

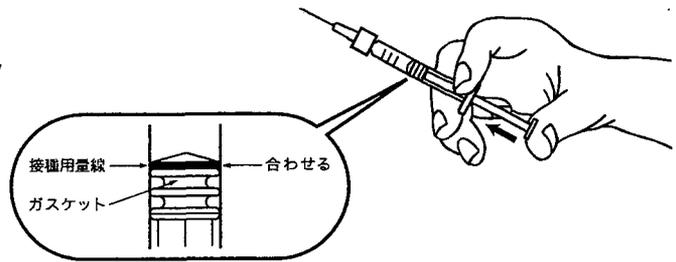
④ 注射針を取り付ける

使用する注射針をルアーロックにねじ込みながら、速やかにしっかりと取り付ける。
(シリンジ先端に触れないように注意する)



⑤ 気泡抜き、接種量合わせ

気泡を上部に集めてから押子をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。その後、ガスケットの先端を接種用量線に合わせて使用する。
(【用法・用量】に従い、接種用量を合わせる)



【製造販売元】

 学校法人北里研究所
埼玉県北本市荒井六丁目111番地

【販売元】

 北里薬品産業株式会社
東京都港区三田五丁目4番3号

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[※]

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「生研」**

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】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。

承認番号	16100EZZ01207000
薬価収載	適用外
販売開始	1972年9月

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

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型株を鶏卵で培養し、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HA画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

2. 組成

本剤は、1mL中に次の成分・分量を含有する。

	成分	分量
有効成分（製造株）	A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	HA含量（相当値）は、30μg以上
添加物	ホルマリン （ホルムアルデヒド換算）	0.0026w/v%以下
	チメロサル	0.004mg
	塩化ナトリウム	8.5mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	1.725mg
	リン酸二水素カリウム	0.25mg

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアググチニン（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）：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

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歳未満の者には0.3mL、1歳から6歳未満の者には0.2mL、1歳未満の者には0.1mLずつ2回注射する。

用法・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。

【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「インフルエンザ予防接種実施要領」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）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、掻痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、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
 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行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）：まれに急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

- 3) ギラン・バレー症候群：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、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、痒疹等があらわれることがある。
- 2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 3) 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予防等を慎重に行い、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のみ接種すること。

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製品を用いる。
- 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。

【臨床成績】

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²⁾。

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1198人、非接種者（対照群）1044人であった³⁾。

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⁴⁾。

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。1204例の対象者に2306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られ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⁵⁾。

【薬効薬理】

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箇月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3箇月で有効予防水準が78.8%であるが、5箇月では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箇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箇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、効果の持続期間がさらに1箇月近く短縮される⁶⁾。

【取扱い上の注意】

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、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 1 mL 1本

【主要文献】

- 1) Verluise, D. J. et al. : *Antiviral Res.*, suppl. 1, 289-292 (1985).
- 2) Sugiura, A. et al. : *J. Infect. Dis.*, 122 (6), 472-478 (1970).
- 3) 神谷 齊ら：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）。
- 4) 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, 130-141 (1994)。
- 5) 堀内 清ら：高齢者（65才 \leq ）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), 113-118 (2000)。

【文献請求先】

デンカ生研株式会社 学術営業推進部
〒103-0025 東京都中央区日本橋茅場町三丁目4番2号
TEL 03-3669-9091
FAX 03-3664-1023

製造販売元

 **デンカ生研株式会社**
新潟県五泉市南本町一丁目2番2号

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	15700EZZ01004000
薬価収載	適用外
販売開始	1972年9月

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（【取扱い上の注意】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。

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

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

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型株を発育鶏卵で培養し、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
等張化剤	塩化ナトリウム
保存剤	チメロサル

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。

【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「インフルエンザ予防接種実施要領」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)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、問診を十分に行い、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）等との関係で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行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2)急性散在性脳脊髄炎（ADEM）：まれに急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

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

4)けいれん：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれ

た場合には適切な処置を行うこと。

5)肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

6)喘息発作：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、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。

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。

【臨床成績】

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²⁾。

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³⁾。

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⁴⁾。

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⁵⁾。

【薬効薬理】⁴⁾

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。

【取り扱い上の注意】

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、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

瓶入 10mL 1本

【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al.: Antiviral Res., (suppl. 1): 289(1985)
- 2) Sugiura, A. et al.: J. Infect. Dis., **122**: 472(1970)
- 3) 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)
- 4) 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友会編: 130(1994)
- 5) 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
香川県観音寺市八幡町二丁目9番41号
M-8222

 販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18

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

ウイルスワクチン類
日本薬局方 生物学的製剤基準

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「化血研」

承認番号	21900AMX00942
薬価収載	適用外
販売開始	2007年11月

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）

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ついては、最新の情報を随時参照すること。

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

用法・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。

【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型株を鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をしょ糖密度勾配遠心法等により精製濃縮後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してヘムアグルチニン（以下HA）画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸緩衝塩化ナトリウム液を用いてHAが規定量含まれるよう希釈調製する。

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1μl (相当値) は、30μg以上
添加物	ホルマリン (ホルムアルデヒドとして)	0.01w/v%以下
	フェノキシエタノール	0.0045mL
	塩化ナトリウム	8.1mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	2.5mg
	リン酸二水素カリウム	0.4mg

3. 製剤の性状
本剤は、インフルエンザウイルスの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）：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

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。

【接種上の注意】

- 1. 接種要注意事項（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「インフルエンザ予防接種実施要領」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、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免疫機能が低下しているため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行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 2)急性散在性脳脊髄炎(ADEM)：まれに急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3)ギラン・バレー症候群：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4)けいれん：けいれん(熱性けいれんを含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、AI Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6)喘息発作：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、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、尋麻疹、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、予防等を慎重に行い、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のみ接種すること。

7. 接種時の注意

(1)接種用器具

- 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品を用いる。
- 2)注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2)接種時

- 1)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。
- 2)注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3)接種部位

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

【臨床成績】

1. 有効性

377名の15～17歳の少年を178名と199名に分け、前者には対照として破傷風トキソイドを、後者には流行の予想される香港型ウイルスの不活化ワクチンを接種した。その冬になって対照群(ワクチン非接種)では、同じ抗原型の香港型ウイルスに27.5%の少年が感染したのに対し、ワクチン接種群にお

いては、約1/5の5.5%の罹患率が算定され、この時のワクチンの有効率は80%であった。²⁾

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。³⁾

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。⁴⁾

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。⁵⁾

【薬効薬理】⁴⁾

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ヵ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。

接種後3ヵ月で有効抗体水準が78.8%であるが、5ヵ月では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ときにおいて3ヵ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な抗体水準は、3ヵ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ヵ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 保存時

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. 接種前

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。

3. 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、貯法(遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存)に従って保存し、当日中に使用する。

【包装】

瓶入 10mL：1本

【主要文献】

- 1) Versluis, D.J. et al.: Antiviral Res. suppl. 1 289, 1985
- 2) Sugiura, A. et al.: J. Infect. Dis. 122(6) 472, 1970
- 3) 神谷齊ほか：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年～11年度)、インフルエンザワクチンの効果に関する研究
- 4) 根路銘国昭：ワクチンハンドブック(国立予防衛生研究所学友会編) p.130, 1994
- 5) 堀内清ほか：予防接種制度に関する文献集 30 113, 2000

【文献請求先】

財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部
〒860-8568 熊本市大窪一丁目6番1号
☎096(345)6500



日本標準商品分類番号	
876313	
承認番号	(61E)1183
薬価収載	適用外
販売開始	1986年10月

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※

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「北研」

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。

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルスのA型株を発育鶏卵の尿膜腔内に接種して培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をとり、ゾーナル遠心機を用いたしょ糖密度勾配遠心法により精製濃縮後、エーテルを加えてウイルス粒子を分解してHA画分浮遊液を採取する。これをホルマリンにより不活化した後、リン酸緩衝塩化ナトリウム液を用いて株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調整した液剤である。

2. 組成

本剤は、1mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分	分量	分量
有効成分 (製造株)	A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)	HA含有量(相当値)は、30μg以上
安定剤	ホルマリン	0.1μL以下
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	2.51mg
	リン酸二水素カリウム塩化ナトリウム	0.408mg 8.3mg
分散剤	ポリソルベート80	0.1μL以下
保存剤	チメロサル	0.005mg

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）：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

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。

用法・用量に関連する接種上の注意

- 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。
- 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。

【接種上の注意】

- 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。

- 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
- 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
- 過去にけいれんの既往のある者
- 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
- 気管支喘息のある者
- 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

- 本剤は、「予防接種実施規則」及び「インフルエンザ予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 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。
- 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、痒痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- 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

- 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行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 喘息発作：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、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、痒疹等があらわれることがある。
- 2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 3) 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

5. 高齢者への接種

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、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のみ接種すること。

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イスボ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。

【臨床成績】

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、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。²⁾ 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1198人、非接種者(対照群)1044人であった。³⁾

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。⁴⁾ 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。1204例の対象者に2306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、発熱等の全身反応が11.3%、発赤等の局所反応が11.6%であった。⁵⁾

【薬効・薬理】

インフルエンザHAワクチンを3週間間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3ヶ月で有効予防水準が78.8%であるが、5ヶ月では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ヶ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ヶ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ヶ月近く短縮される。⁶⁾

【取扱い上の注意】

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、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 1本

【主要文献】

- (1) Versluis DJ. et al. Antiviral Res ; Suppl 1 : 289-92 (1985)
- (2) Sugiura A. et al. J Infect Dis ; 122(6) : 472-8(1970)
- (3) 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年～11年度)
- (4) 根路銘国昭, 国立予防衛生研究所学友会編. ワクチンハンドブック: 130-41(1994)
- (5) 堀内 清 他, 予防接種リサーチセンター編. 予防接種制度に関する文献集; 30: 113-8(2000)

【文献請求先】

〒364-0026 埼玉県北本市荒井六丁目111番地
学校法人 北里研究所
生物製剤研究所 安全管理部門

【製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社 製品情報部
電話: 0120-189-132

【製造販売元】

 学校法人北里研究所
埼玉県北本市荒井六丁目111番地

【販売元】

 第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1



米国のインフルエンザワクチンの添付文書記載状況

	日本 (季節性：インフルエンザ HA ワクチン) (新型：A 型インフルエンザ HA ワクチン(H1N1 株))	米国 (季節性：AFLURIA 等) (新型：Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine)
同時接種関連	<p>【用法及び用量に関連する接種上の注意】</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>【DRUG INTERACTIONS】</p> <p>○Concurrent Use With Other Vaccines There are no data to assess the concomitant administration of AFLURIA® with other vaccines. If AFLURIA® is to be given at the same time as another injectable vaccine(s), the vaccine(s) should be administered at different injection sites. AFLURIA® should not be mixed with any other vaccine in the same syringe or vial.</p> <p>(他のワクチンとの同時接種に関するデータはないが、同時投与する場合は異なる部位に投与すること。同じシリンジ、バイアルには他のワクチンを混合するべきでない。)</p>
妊婦投与関連	<p>【接種上の注意】</p> <p>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。</p>	<p>【USE IN SPECIFIC POPULATIONS】</p> <p>○Pregnancy Pregnancy Category C: Animal reproduction studies have not been conducted with AFLURIA®. It is also not known whether AFLURIA® can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. AFLURIA® should be given to a pregnant woman only if clearly needed.</p> <p>(動物繁殖毒性試験の成績は得られていない。しかし、妊婦に投与した場合、致命的な影響や出産に影響するという情報はない。妊婦へ使用は、必要性が明らかな場合にのみとすべきである。)</p>

参考とした文献等の概要

調査結果 引用文献	出典	記載内容
1	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」	<p>(問1) 妊婦に対してもワクチンを接種することができるのですか？催奇形性はないのですか？</p> <p>日本で使用されるインフルエンザワクチンは、生ワクチンではないので妊婦に対して特別に重篤な副作用は起こらないと考えられ、一般的に妊娠中の全ての時期において接種可能であるとされています。</p> <p>また、妊娠初期に従来のインフルエンザワクチンを接種しても奇形のリスクがないという研究結果もあります。</p> <p>なお、新型インフルエンザワクチンの複数回接種用のバイアル製剤（小瓶に注射液が充てんされている製剤）には季節性インフルエンザ用の製剤と同様にチメロサル等の保存剤が使用されています。今回の新型インフルエンザワクチンでは、プレフィルドシリンジ製剤（あらかじめ注射器に注射液が充てんされている製剤）には保存剤の添加は行われておらず、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は、プレフィルドシリンジ製剤が使用できることとしています。</p>
2	『産婦人科診療ガイドライン…産科編2008』 ¹ 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	<p>CQ102</p> <p>1. インフルエンザワクチンの母体および胎児への危険性は妊娠全期間を通じてきわめて低いと説明し、ワクチン接種を希望する妊婦には接種して良い。(推奨レベル：B 勧められる)</p>
3	『インフルエンザQ&A 2008年度版』 ² 国立感染症研究所 感染症情報センター	<p>インフルエンザワクチンはウイルスの病原性をなくした不活化ワクチンであり、胎児に影響を与えるとは考えられていないため、妊婦は接種不适当者には含まれていません。インフルエンザワクチンは不活化ワクチンであり、ワクチンの中でインフルエンザウイルスは生きていません。そのため、胎児に直接影響を与えることはありません。妊婦は接種不适当者（いわゆる接種禁忌）には含まれていませんが、国内では、妊婦または妊娠している可能性の高い女性に対するインフルエンザワクチン接種に関して、調査成績が十分に集積されていないため、米国のように勧奨の対象にはなっていません。ただし、妊婦がインフルエンザにかかると、重症になる場合が多く、使える薬も限られています。</p>

¹ <http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/FUJ-FULL.pdf>

² <http://idsc.nih.gov/disease/influenza/fluQA/QAdoc04.html#q21>

		<p>ワクチンによって重症化を予防した方が利益があると考えられた場合には、ワクチンを接種しておかれると良いと思います。</p> <p>インフルエンザワクチンの接種とは関係なく、一般的に妊娠初期は自然流産が起こりやすい時期であり、この時期の予防接種は避けた方がよいと考えられます。一方米国では、「予防接種の実施に関する諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practices)」の提言により、妊娠期間がインフルエンザシーズンと重なる女性は、ワクチンを接種するのが望ましいとされています (Prevention and Control of Influenza. MMWR 2008 ; 57(RR-7) : 1-59 参照)。</p> <p>これまでのところ、妊婦にワクチンを接種した場合に生ずる特別な副反応の報告は無く、また、妊娠初期にインフルエンザワクチンを接種しても胎児に異常の出る確率が高くなったというデータも無いことから、予防接種直後に妊娠が判明しても、胎児への影響を心配して人工妊娠中絶を考慮する必要はありません。同様に、ワクチン接種による精子への影響もありませんので、妊娠を希望しているカップルの男性の接種にも問題はありません。</p>
4	<p>妊娠中のおくすりに関する基本的な考え方³</p> <p>国立成育医療センター</p>	<p>〈一般の方〉</p> <p>日本で使用されるインフルエンザワクチンは、生ワクチンではないので重篤な副作用は起こらないと考えられ、一般的に妊娠中のすべての時期において安全であるとされています。</p> <p>妊娠初期に従来のインフルエンザワクチンを接種しても奇形のリスクがないという研究結果もあります。</p> <p>〈医療関係者〉</p> <p>現在日本で使用されているインフルエンザワクチンは不活化ワクチンです。</p> <p>妊娠初期のインフルエンザワクチン接種の催奇形性に関する大規模な疫学研究はひとつあります。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報告されています (Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977)。他にも第 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があります (J Infect Dis 140(2):141-146, 1979, Am J Obstet</p>

³ <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/tamiflu2.html>

		<p>Gynecol 140:240-245, 1981)。 生ワクチンではないので重篤な副作用は起こらないと考えられ、一般的に妊娠中のすべての時期において安全であるとされています。</p> <p>妊娠中のインフルエンザウイルス感染は、重度の合併症や入院のリスクを高めるとの報告があります (Am J Epidemiol 1998;148:1094-102, Br J Obstet Gynaecol 2000;107:1282-9.)。アメリカの予防接種諮問委員会 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) による勧告では、インフルエンザシーズン中に妊婦である女性のインフルエンザワクチン接種を妊娠週数に関わらず推奨しています (MMWR 2009, Vol. 58 RR-8)。</p> <p>妊娠中は胎児を免疫学的に寛容するために、母体の免疫機能は低下傾向にあり易感染性です。さらに、妊娠初期では悪阻による体力低下、中期以降は子宮の増大による他臓器への圧排所見の 1 つとして横隔膜の挙上による肺活量の低下、循環血漿量の増大による心への負荷が加わり心肺機能の低下がみられます。これらのことから、妊婦はインフルエンザ感染症に関しては感染しやすくさらに重症化しやすい身体状況にあると考えられ、積極的なワクチン接種が世界的に勧められております。</p> <p>国立成育医療センターでは、妊娠中のワクチン接種による母体の免疫獲得能力、出産までの免疫持続力、赤ちゃんへの免疫移行に関し研究させていただいております。前述のとおり母体の免疫機能は低下傾向にあり、ワクチンによる免疫獲得能力が妊娠していない時より低下することが心配されておりましたが、現在までの当院での研究の結果からは、不活化インフルエンザワクチンは妊娠中の免疫の変動に関係なく約 90%が免疫を獲得することが可能で、全ての時期でワクチン接種は免疫獲得に有効であることが想定されました。ワクチン接種後に獲得された免疫は少しずつ低下しますが、出産時にはまだ感染防御に十分とされる免疫力が残っており、さらに母体の免疫が胎盤を介して児へ移行することにより、出産した赤ちゃんも出生時に既に感染防御に十分な免疫を獲得していることが証明されました。また、2002 年の開設以来シーズンあたり 150 人前後の妊婦さんがワクチン接種を受けていますが、副反応、胎児への影響もみられておりません。従って、妊娠中のインフルエンザワクチン接種は母子ともに有用なワクチン接種と考えられます (J Med Virol 2009, in press)。</p>
5	Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports July	<p>Pregnant Women Pregnant women and newborns are at risk for influenza complications, and all women who are pregnant or will be pregnant during influenza season should be vaccinated. The American College</p>

	31, 2009 / Vol. 58 / No. RR-8 『Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines』 ⁴ Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP)	of Obstetricians and Gynecologists and the American Academy of Family Physicians also have recommended routine vaccination of all pregnant women . No preference is indicated for use of Trivalent inactivated influenza vaccine that does not contain thimerosal as a preservative (see Vaccine Preservative [Thimerosal] in Multidose Vials of Trivalent inactivated influenza vaccine) for any group recommended for vaccination, including pregnant women. Live, attenuated influenza vaccine is not licensed for use in pregnant women. However, pregnant women do not need to avoid contact with persons recently vaccinated with Live, attenuated influenza vaccine.
6	Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices 『Guidelines for Vaccinating Pregnant Women』	Influenza (Inactivated) · Vaccination with inactivated influenza vaccine is recommended for the following persons who are at increased risk for severe complications from influenza: . . . Women who will be pregnant during the influenza season. ⁵ · One study of influenza immunization of approximately 2,000 pregnant women demonstrated no adverse fetal effects associated with influenza vaccine; similar results were observed in a study of 252 pregnant women who received inactivated influenza vaccine within 6 months of delivery. ⁵ Influenza (LAIV) · Persons who should not be vaccinated with LAIV . . . pregnant women. . . . These persons should receive inactivated influenza vaccine.
7	『Influenza A (H1N1): EU Health Security Committee agrees statement on target and priority groups for vaccination』 ⁵ the European Union Health Security Committee and the Early Warning and Response authorities (HSC/EWRS)	On the basis of current scientific evidence and taking into account guidance by the European Centre for Disease Control and the World Health Organisation, the HSC/EWRS statement recommends the following groups as constituting the first priority groups for A H1N1 vaccination: - All persons from 6 months old with underlying chronic conditions (e.g. Chronic respiratory diseases; chronic cardiovascular diseases and persons with congenital or acquired immunodeficiency) starting with those with most severe symptoms - Pregnant women - Health care workers
8	Center for Faith-based and Neighborhood Partnerships at the U.S. Department of Health and Human Services with support from	2009 H1N1 Vaccine Target Groups • Pregnant women • Household contacts and caregivers for children · younger than 6 months old; • Healthcare and emergency medical services (EMS) · personnel;

⁴ <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5808.pdf>

⁵ <http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/09/1252>

	the Centers for Disease Control and Prevention, H1N1 FLU A GUIDE FOR COMMUNITY AND FAITH-BASED ORGANIZATIONS	<ul style="list-style-type: none"> All people aged 6 months to 24 years People aged 25 through 64 years with chronic health conditions (see Appendix A for a list of these medical conditions).
9	Australian Government Department ⁶	<p>Panvax® H1N1 vaccine and pregnancy</p> <p>Pregnant women are more susceptible to complications with the pandemic (H1N1) 2009 flu than most other people. Some women who have caught this disease have miscarried or gone into premature labour.</p> <p>The vaccine does not contain any 'live' flu virus and is not a risk to unborn babies. It is safe to get influenza vaccines at any stage of pregnancy, and it is normally recommended. Even if you have had the seasonal flu vaccine during your pregnancy, it is still recommended that you get this additional vaccine. The seasonal vaccine gives no protection against this new influenza strain.</p>
10	『WHO recommendations on pandemic (H1N1) 2009 vaccines』 ⁷ The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE)	All countries should immunize their health-care workers as a first priority to protect the essential health infrastructure. As vaccines available initially will not be sufficient, a step-wise approach to vaccinate particular groups may be considered. SAGE suggested the following groups for consideration, noting that countries need to determine their order of priority based on country-specific conditions: pregnant women; those aged above 6 months with one of several chronic medical conditions; healthy young adults of 15 to 49 years of age; healthy children; healthy adults of 50 to 64 years of age; and healthy adults of 65 years of age and above.
11	『インフルエンザ予防接種ガイドライン 2009年度版』 ⁸ 予防接種ガイドライン等検討委員会	<p>12.他の予防接種を受けている場合の接種間隔</p> <p>インフルエンザワクチン接種前に受けた予防接種の有無、種類を確認し、最近受けた予防接種が生ワクチンであった場合には接種した日の翌日から起算して27日以上、不活化ワクチン又はトキシイドの場合には接種した日の翌日から起算して6日以上、の間隔をおく。</p> <p>ただし、二種類以上の予防接種を同時に同一の接種対象者に対して行う同時接種は、医師が特に必要と認めた場合に行うことができる。</p>
12	『2009 予防接種に関する Q&A 集』	<p>5.3)ワクチンの接種間隔</p> <p>あらかじめ混合されていない2種類以上のワクチンを接種する場合には、通常不活化</p>

⁶ [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)

⁷ http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/en/index.html

⁸ <http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp1107-1e.html>

	社団法人 細菌製剤協会	ワクチン及びトキソイド接種の場合は、6日以上（いわゆる1週間以上）の間隔をあけます。これは1週間経てばワクチンによる反応がほぼなくなるためです。また、生ワクチン接種の場合は、ウイルスの干渉を防止するため、あるいは副反応が起こるかもしれない時期をはずすため27日以上（いわゆる4週間以上）の間隔をあけて次のワクチンを接種します。ただし、同じ種類のワクチンを複数回接種する場合には、ワクチン毎に推奨される接種間隔が定められていますので、そのスケジュールに沿って接種します。また、あらかじめ混合されていない2種類以上のワクチンについて、医師が必要と認めた場合には、同時に（接種部位は別々に）接種を行うことができます。
13	『Questions & Answers 2009 H1N1 Influenza Vaccine』 ⁹ 10月15日 Centers for Disease Control and Prevention	Can the seasonal vaccine and the 2009 H1N1 vaccine be given at the same time? Inactivated 2009 H1N1 vaccine can be administered at the same visit as any other vaccine, including pneumococcal polysaccharide vaccine. Live 2009 H1N1 vaccine can be administered at the same visit as any other live or inactivated vaccine EXCEPT seasonal live attenuated influenza vaccine.
14	『H1N1 Clinicians Questions and Answers』 ¹⁰ 10月8日 Centers for Disease Control and Prevention	Can seasonal influenza vaccine and 2009 H1N1 vaccine be given at the same visit? Both seasonal and 2009 H1N1 vaccines are available as inactivated and live attenuated (LAIV) formulations. The simultaneous and sequential administration of seasonal and 2009 H1N1 inactivated vaccines is currently being studied. However, existing recommendations are that two inactivated vaccines can be administered at any time before, after, or at the same visit as each other (General Recommendations on Immunization, MMWR 2006;55[RR-15]). Existing recommendations also state that an inactivated and live vaccine may be administered at any time before, after or at the same visit as each other. Consequently, providers can administer seasonal and 2009 H1N1 inactivated vaccines, seasonal inactivated vaccine and 2009 H1N1 LAIV, or seasonal LAIV and inactivated 2009 H1N1 at the same visit, or at any time before or after each other. Live attenuated seasonal and live 2009 H1N1 vaccines should NOT be administered at the same visit until further

⁹ http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/public/vaccination_qa_pub.htm

¹⁰ http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/clinicians_qa.htm

		<p>studies are done. If a person is eligible and prefers the LAIV formulation of seasonal and 2009 H1N1 vaccine, these vaccines should be separated by a minimum of four weeks.</p> <p>Can 2009 H1N1 vaccine be administered at the same visit as other vaccines?</p> <p>Inactivated 2009 H1N1 vaccine can be administered at the same visit as any other vaccine, including pneumococcal polysaccharide vaccine. Live 2009 H1N1 vaccine can be administered at the same visit as any other live or inactivated vaccine EXCEPT seasonal live attenuated influenza vaccine.</p>
--	--	--

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¹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ⁱⁱⁱ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（「Influenza A(H1N1)2009 Monovalent Vaccines Questions and Answers」）^{vii}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う根拠はないこと
- ・ 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>

【チメロサールの安全性評価に関する関連文献等】

- Immunization Safety Review: Vaccines and Autism
(米国 IOM (Institute of Medicine) のワクチンと自閉症に関する評価レポート) ^{注)}

- Statement on thiomersal
The Global Advisory Committee on Vaccine Safety concludes that there is no evidence of toxicity in infants, children or adults exposed to thiomersal (containing ethyl mercury) in vaccines. (WHO におけるチメロサールに係る声明) ^{注)}

- ATAGI advice regarding the use of influenza vaccines containing thiomersal
(オーストラリアにおけるチメロサールのガイドライン) ^{注)}

注) 配布省略(厚生労働省ホームページで会議後公表)

国内外ワクチンのチメロサル含有量に関する状況

＜国内製品に含有される保存剤の種類(有無)と濃度＞

会社名	チメロサル含有の有無	他の保存剤含有の有無	製剤別の添加剤含有量と種類
化学及血清療法研究所	無	2-フェノキシエタノール(2-PE)	10mLバイアル製剤(0.0045ml/ml、2-PE)
			1mLバイアル製剤(0.0045ml/ml、2-PE)
北里研究所	有	無	10mLバイアル製剤(0.005mg/ml、チメロサル)
			1mLバイアル製剤(0.005mg/ml、チメロサル)
	無	無	0.5mLシリンジ製剤(保存剤なし)
阪大微生物病研究会	有	無	10mLバイアル製剤(0.008mg/ml、チメロサル)
			1mLバイアル製剤(0.008mg/ml、チメロサル)
デンカ生研	有	無	10mLバイアル製剤(0.004mg/ml、チメロサル)
			1mLバイアル製剤(0.004mg/ml、チメロサル)

＜米国の製品に含有される新型インフルエンザワクチンの保存剤の種類(有無)と濃度＞

会社名	種類(有無)と濃度	他の保存剤含有の有無	製剤別の添加剤含有量と種類
CSL Limited	有	無	5mLバイアル製剤(0.100mg/ml、チメロサル)
	無	無	0.5mLシリンジ製剤(保存剤なし)
Novartis	有	無	0.5mLシリンジ製剤(0.004mg/ml、チメロサル)
			5mLバイアル製剤(0.100mg/ml、チメロサル)
Sanofi Pasteur	有	無	5mLバイアル製剤(0.100mg/ml、チメロサル)
			0.25mLシリンジ製剤(保存剤なし)
	無	無	0.5mLシリンジ製剤(保存剤なし)
			0.5mLバイアル製剤(保存剤なし)
Medimmune	無	無	0.2mL製剤(保存剤なし)

＜その他の国の新型インフルエンザワクチンの保存剤の状況＞

豪州： インフルエンザワクチン(A/H1N1)は、迅速な供給体制とするため、チメロサル(0.100mg/ml)含有の5mL又は10mLの複数回接種用バイアルが、第一義的に供給されている。

(豪州CSL社: <http://www.h1n1vax.com.au/s1/cs/auvx/1247066992847/content/1247066992754/content.htm>)

カナダ： チメロサルを含有する複数回接種用バイアルのみが供給される予定。

(カナダ・公衆衛生局 http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/faq_rg_h1n1-eng.php#vac)

＜海外の製品に含有される季節性インフルエンザワクチンの保存剤の種類(有無)と濃度＞

会社名	チメロサル含有の有無	他の保存剤含有の有無	製剤別の添加剤含有量と種類	使用国
CSL Limited	有	無	5mLバイアル製剤(0.100mg/ml、チメロサル)	米、豪
	無	無	0.5mLシリンジ製剤(保存剤なし)	
Novartis	有	無	0.5mLシリンジ製剤(0.004mg/ml、チメロサル)	米、欧州
			5mLバイアル製剤(0.100mg/ml、チメロサル)	
Sanofi Pasteur	有	無	5mLバイアル製剤(0.100mg/ml、チメロサル)	米、欧州
			0.25mLシリンジ製剤(保存剤なし)	
	無	無	0.5mLシリンジ製剤(保存剤なし)	
			0.5mLバイアル製剤(保存剤なし)	
GSK	無	無	0.5mLシリンジ製剤(保存剤なし)	米、欧州
Baxter	無	無	5mLバイアル製剤(保存剤なし)	欧州

参考とした文献等の概要

国内の新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン製剤に含有される保存剤の種類、有無と濃度

会社名	チメロサル ル含有の有 無	他の保存剤含 有の有無	製剤別の添加剤含有量と種類
化血研	無	2-フェノキシエタノール (2-PE)	10mL バイアル製剤 (0.0045ml/ml、2-PE) 1mL バイアル製剤 (0.0045ml/ml、2-PE)
北里	有	無	10mL バイアル製剤 (0.005mg/ml、チメロサル) 1mL バイアル製剤 (0.005mg/ml、チメロサル) 0.5mL シリンジ製剤 (保存剤なし) *
阪大微研	有	無	10mL バイアル製剤 (0.008mg/ml、チメロサル) 1mL バイアル製剤 (0.008mg/ml、チメロサル)
デンカ	有	無	10mL バイアル製剤 (0.004mg/ml、チメロサル) 1mL バイアル製剤 (0.004mg/ml、チメロサル)

参考とした他国規制当局における評価結果、声明、勧告等

- (1) Institute of Medicine (IOM) 2004, Immunization Safety Review: Vaccines and Autism, Washington, DC: National Academy Press
- (2) World Health Organization (WHO) , Safety of thiomersal –containing vaccines, Global Advisory Committee on Vaccine Safety, Weely Epidemiological Record 22 Nov 2002; 77:390
- (3) World Health Organization (WHO) , Safety of thiomersal –containing vaccines, Global Advisory Committee on Vaccine Safety, Weely Epidemiological Record 7 Jan 2005; 80:3-4
- (4) World Health Organization (WHO) , Thiomersal, Global Advisory Committee on Vaccine Safety, Weekly Epidemiological Record 15 July 2005 ; 28 :244-45
- (5) 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.html
- (6) World Health Organization (WHO) , Thiomersal and vaccines: questions and answers, July 2006
http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/questions/en/print.html
- (7) 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
- (8) 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>
- (9) 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>

- (1 0) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) : EMEA POSITION STATEMENT-Recent developments concerning thiomersal in vaccines, London, 29 June 2000;Doc.Ref:EMEA/CPMP/1578/00
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pos/157800en.pdf>
- (1 1) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) : EMEA public statement on thiomersal in vaccines for human use-Recent evidence supports safety of thiomersal-containing vaccines, London, 24 March 2004;Doc.Ref:EMEA/CPMP/VEG/1194/04/Adopted
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/119404en.pdf>
- (1 2) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) : CHMP Position Paper on Thiomersal, Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitization, London, 23 Feb 2006; Doc.Ref:CPMP/2612 /99
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pp/261299en.pdf>
- (1 3) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) : CHMP Position Paper on Thiomersal, Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitization, London, 11 Jan 2007;Doc.Ref:EMEA/CHMP/VWP/19541/2007
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pos/1954107en.pdf>
- (1 4) Australian Government, Dept. of Health and Aging: Q&As on Pandemic Vaccine;
<http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/pandemic-vaccine-qna-toc>
- (1 5) 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
- (1 6) 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>

別表1 IOM 調査報告書 (2004) において評価されているチメロサル含有ワクチンと自閉症に関する公表文献*

No.	文献名	概要 (各文献に対する IOM の評価を「→」の後に太字で示した)
1	Hviid A et al., Association between thimerosal-containing vaccine and autism. JAMA 2003;290(13):1763-6	<p>デンマークの調査</p> <p>1990年1月1日～1996年12月31日に生まれた467450例の子供を対象としたコホート研究 (子供に関する情報は Danish Civil Registration System から得られた)。自閉症及びその他の自閉性障害 (ASD) の比率をチメロサル含有ワクチンを受けた子供とチメロサル非含有ワクチンを受けた子供とで比較した。自閉症の診断の情報は Danish Psychiatric Central Register から入手。446695人が全菌体の百日咳ワクチン接種を少なくとも1回受けた。全菌体の百日咳ワクチンの接種日情報は National Board of Health から入手。1992年6月1日以前に投与された全菌体の百日咳ワクチンはチメロサルを含み、それ以降に投与されたワクチンはチメロサルを含まないとみなして解析を行っている。年齢、性別、出生地、出生時体重等の因子で調整した率比 (Rate ratio) は自閉症で 0.85 (95% CI:0.60-1.20)、自閉性障害で 1.12 (95% CI:0.88-1.43) であった。著者らは、1992年6月1日を境にしてチメロサルの有無を区分したことによる誤分類のバイアスの可能性、頑強性、欠損値の影響について再解析により検討をしているが、その結果は当初の解析の結果と同様であった。調査の結果、チメロサル含有ワクチンと自閉症あるいは ASD との関連は見られず、チメロサルからのエチル水銀量と自閉症あるいは ASD との間に用量-反応関係は示されなかった。</p> <p>→チメロサル含有ワクチンと自閉症との関連は示されていない。</p>
2	Verstraeten T et al., Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization database., Pediatrics 2003; 112(5):1039-48.	<p>米国の調査</p> <p>Vaccine Safety Datalink (VSD : 米国の人口の約 2.5% をカバーするデータベース) のデータを用いた研究。研究は2相に分けて行われ、第 I 相では、チメロサル含有ワクチンからの水銀曝露と自閉症を含む特定の神経発達障害との関連性を検出するためにデザインされた。第 II 相は第 I 相で得られた仮説を検証するためにデザインされた。第 I 相で自閉症との関連が示されなかったため、第 II 相では自閉症の解析は行われていない。</p> <p>2つの HMO (health maintenance organization) のいずれかに生後1年の間登録があり、1才までに少なくとも2回のポリオワクチンの接種をした子供 (HMOA : 13337名、HMO B:11,083名) を対象としたレトロスペクティブなコホート研究。チメロサル含有を生後1ヶ月、3ヶ月、7ヶ月において算出し、自閉症のリスクを水銀曝露レベルごとに推定した。自閉症の診断を受けた例数は HMO A では 21 例 (HMO A では予め定めた 50 例以上</p>

		<p>の要件を満たしていないため、リスクの算出は行われなかった)、HMOB では 202 例であり、Cox proportional hazard モデルを用いて HMOB のデータについて算出された 12.5 μg の水銀曝露増加による相対危険度 (RR) は 1 ヶ月で 1.16 (95%CI:0.78-1.71)、3 ヶ月で 1.06 (0.88-1.28)、7 ヶ月で 1.00(0.90-1.09)であった。低出生体重児の解析からの除外などの除外基準、診断の信頼性、チメロサールの曝露の有無に関する誤分類等による解析結果への影響等のいくつかの本研究の限界が論じられ、検討されている。本研究のワクチン接種に関する情報は個人レベルで得られるものであること、診断については診療録のレビューを行って信頼性を調査しているという点が本研究の長所である。</p> <p>→チメロサル含有ワクチンと自閉症との関連は示されていない。</p>
3	<p>Madsen KM et al., Thimerosal and occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data., Pediatrics. 2003;112(3 Pt 1):604-6</p>	<p>デンマークの調査</p> <p>生態学的研究 (Ecological Study)。デンマークの 2-10 歳で 1971 年 1 月 1 日~2000 年 12 月 31 日までの間に自閉症と診断された子供が対象。1971 年から 2000 年までの各年毎に発病率を算出した。算出においては、デンマークの性別・年齢別の人口を分母として用いている。発病率は 1991 年に増加し始めたが、チメロサールの使用中止後も増加し続けた。</p> <p>→チメロサル含有ワクチンと自閉症との関連は示されていない。デザインの問題からこの研究の因果関係評価への貢献度は限定的なものである。</p>
4	<p>Stehr-Green et al., Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. Am J Prev Med 2003;25(2):101-6</p>	<p>デンマークとスウェーデンで調査を行って比較している。いずれもチメロサールの使用が中止される前後で自閉症の発症率を比較したもの。</p> <p>・デンマークの調査</p> <p>生態学的研究 (Ecological Study)。Danish National Centre for Register - Based Research (神経系障害の診断を受けた小児に関する外来及び入院情報が含まれている)から自閉症の症例情報を入手し、1983 年~2000 年の各年について 2 歳~10 歳で自閉症の診断を受けた症例数を合計した。</p> <p>2~10 歳の自閉症症例は、1990 年以前は、10 例/年未満で変化がなかったが、1999 年にはピークの 181 例/年となった。2000 年末には自閉症の有病率は 8.1 例/10000 例と推定された。これに対し、生後 10 ヶ月までに全菌体の百日咳ワクチンにより 125 μg のエチル水銀に曝露した小児の割合は 1970 年~1991 年まで横ばいだったが、1991 年から 1993 年にかけて同ワクチンからのチメロサールの除去により減少している。これらの結果から、著者は、チメロサル含有ワクチンが自閉症の増加の原因であるとの仮説を支持しないと結論している。</p>

		<p>・スウェーデンの調査</p> <p>生態学的研究 (Ecological Study)。1980年～1996年にスウェーデンで生まれた子供を対象としている。スウェーデンでワクチンに使われたチメロサルルの量とそれらの使用された期間についてのデータは Swedish Institute for Infectious Disease Control から得られた。早期幼児自閉症あるいは非定型自閉症と診断された入院患者数を、対象期間中の人-年で割り算して発症率を求めたところ、1980年代の半ば～後半で増加しており、1985年以前の発症率 (5～6例/10万人-年) から1993年の発症率 (9.2例/10万人-年) に上昇した。→チメロサルル含有ワクチンと自閉症との関連は示されていない。デザインの問題からこの研究の因果関係評価への貢献度は限定的なものである。</p>
5	<p>Geier DA, Geier MR., A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism, Med Sci Monit. 2004;10(3):133-9</p>	<p>米国の研究</p> <p>生態学的研究 (Ecological Study)。</p> <p>1981年～1985年の出生年のコホートと1990年～1996年の出生年のコホートの自閉症の有病率を推定している。</p> <p>ワクチンの摂取量データは BSS(CDC's Biologic Surveillance Summaries)(ワクチンの出荷量と返品量についての製造業者からの報告)、自閉症で特殊教育プログラムに登録している子供のデータは DOE 報告 (米国教育省の報告) から、それぞれのコホートでの生存出生児数は CDC の annual live birth surveillance data から得ている。1984年の出生年のコホートを基準として1985年のコホートと1990年～1996年のコホートの有病率を用いて算出したオッズ比が有意に増加したとしている。</p> <p>→DOE のデータは断面的データであり、自閉症として報告すべき対象の定義が変わってくる可能性があり、これを有病率の算出に用いていること、BSS のデータは個々人の水銀曝露レベルの評価には使えず、また年齢別の投与量がわかるデータではなく、どのように曝露群と非曝露群を区分したのかが不明であるなどの重大な方法論的な問題がある。また、解析手法の記載が明確ではなく、重要な詳細部分が省略されている。このような限界があるため、結果の解釈が不可能であり、因果関係評価には貢献しないものである。</p>
6*	<p>Geier DA, Geier MR., An assessment of the impact of thimerosal on childhood neurodevelopmental disorders., Periatr Rehabil. 2003;6(2):97-102</p>	<p>米国の研究</p> <p>生態学的研究 (Ecological Study) 及び受動的報告データ (VAERS) を用いた研究。</p> <p>・ DOE データを用いた生態学的調査</p> <p>1984年～1985年の出生年のコホートと1990年～1994年の出生年のコホートの自閉症、言語障害等の障害の有病率を算出し、個々の児が投与された水銀量と自閉症等の障害の有病率との関連を調査している。</p>

		<p>DOE 報告（米国教育省の報告）における自閉症、言語障害、整形外科的障害、視覚障害等の経年的な報告数と、CDC の annual live birth surveillance data から得た各年の生存出生児数が有病率の算出に用いられ、水銀曝露量のデータは BSS(CDC' s Biologic Surveillance Summaries)(ワクチンの出荷量と返品量についての製造業者からの報告)のデータから得ている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ VAERS（米国のワクチンに関する副作用自発報告データベース）を用いた研究 自閉症、人格障害、精神遅滞等の有害事象報告を VAERS から入手し、1997 年～2001 年間のチメロサル含有 DTaP ワクチン、DTwP ワクチンの投与回数と、チメロサルを含有しない DTaP ワクチンを投与された回数を BSS データから推定し、水銀曝露量に応じて曝露群を 2 群（平均 37.5 μg と平均 87.5 μg）に分けてそれぞれの群の有害事象の数を推定した。著者は、チメロサル含有ワクチン投与後の有害事象とチメロサル非含有ワクチン投与後の有害事象の発症率を比較し、オッズ比を算出している。また、曝露量群別にオッズ比が算出されている。自閉症のオッズ比は 2.6 であり、水銀 1 μg ごとにオッズ比が 0.029 増加するとしている。 <p>→(DOE データを用いた生態学的研究については、)DOE のデータは断面的データであり、自閉症として報告すべき対象の定義が変わってくる可能性があり、これを有病率の算出に用いていること、BSS のデータは個々人の水銀曝露レベルの評価には使えず、また年齢別の投与量がわかるデータではなく、どのように曝露群と非曝露群を区分したのかが不明であるなどの重大な方法論的な問題がある。また、解析手法の記載が明確ではなく、重要な詳細部分が省略されている。このような限界があるため、結果の解釈が不可能であり、因果関係評価には貢献しないものである。</p> <p>(VAERS を用いた研究については、)受動的報告システムである VAERS のデータを用いているため、レポーティングバイアス、診断の信頼性、バイアスのない比較対照群がないこと、アンダーレポーティングなどの問題があり、BSS データを用いる際に適切な調整を行わず、個々の対象者のワクチン接種歴について種々の仮定を置いていること、曝露群と非曝露群をどうやって区分しているかが不明であること、用いた解析手法について明確に述べていないことなどの限界があり、結果の解釈が不可能なため、因果関係評価には貢献しないものである。</p>
--	--	---

*注 1) IOM の調査報告書においては公表済み文献のみならず、未公表文献もいくつか評価されているが、評価において重視されているのは公表文献である。

*注 2) IOM の調査報告では、VAERS データと BSS データを用いた同著者による類似の研究の文献が他に 2 報引用されているが、同様の解析手法上の重大な欠陥があり、因果関係評価には貢献しないと評価されている。

別表2 IOM 調査報告書 (2004) 以降の関連文献

医学文献データベース (PUBMED) で下記の条件 1~3 で 2004 年以降の文献を検索し、チメロサー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研究報告を抽出した (IOM で評価済の文献は除いた)

条件 1 : "thimerosal" and "vaccine" and "autism"、Type of Article: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Case Reports, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Humans or Animals : Humans

条件 2 : "thimerosal" and "vaccine" and "development" and "disorders"で検索

Type of Article : Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Case Reports, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Humans or Animals : Humans

条件 3 : "thimerosal" and "vaccine" and "neurotoxicity"で検索 (2009/09/28)

Type of Article : Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Case Reports, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Humans or Animals : Humans

No.	文献名	概要 (各文献に対する評価を「→」の後に太字で示した)
1	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	<p>自閉性障害 (ASD) の要因としては遺伝的因子が重要であることは明らかだが、水銀への曝露が ASD を引き起こすことがありうる。The Genetic Centers of America を受診した 9 例の症例のうち Rett 症候群による ASD 1 例を除く 8 例については、いずれも退行性 ASD であり、アンドロゲンレベルが高く、キレート剤投与後に相当量の水銀を排出し、グルタチオン代謝経路の機能低下、チメロサルを含有するワクチンあるいは Rho(D)免疫グロブリン製剤以外に相当量の水銀曝露がないと考えられ、その他の考えうる退行性 ASD の原因が見当たらなかった。ASD の重症度とチメロサル含有製剤との間に有意な相関が見られた。</p> <p>→本報告における新たな主張は、自閉症の 8 症例においてチメロサルから摂取された水銀量と自閉症の重症度の間に高い相関があるということであるが、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。</p>
2	Singh VK, Rivas WH., Detection of untinuclear and	<p>自閉症は自己免疫が病因となっている可能性がある。水銀は自己免疫性を引き起こすリスクファクターとなる可能性があるため、チメロサルを投与された自閉症児 (60 人) と</p>

	<p>antilaminin antibodies in autistic children who received thimerosal-containing vaccines., J Biomed Sci. 2004;11(5): 607-10</p>	<p>健康児 (46 人) において、水銀で誘導される抗核抗体及び抗ラミニン抗体を測定した。これらの自己免疫性のマーカーの値は自閉症児と健康児で有意な差がなかった。チメロサル含有ワクチンは自閉症における自己免疫的症状に関連がないと思われる。 →本報告における新たな主張は、チメロサルを投与された自閉症児とチメロサルを投与された健康児との間で、2つの免疫性マーカーに統計的な差が認められないということであるが、サロゲートエンドポイントを使用した横断研究であり、デザインの問題からこの研究の因果関係評価への貢献度は限定的なものである。</p>
3	<p>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</p>	<p>本研究はカナダのモントリオールにおいて1987年から1998年に生まれた児のコホートにおいて広汎性発達障害の有病率を推定すること、及び、広汎性発達障害の割合の経時的動向と①小児の予防接種スケジュールの変更により起こったチメロサールの累積曝露量の変化との関係、②MMR ワクチン使用割合の変動と研究対象期間中に導入された MMR ワクチンの2回接種スケジュールとの関係の評価することを目的としたもの。1987年～1998年に生まれた27749名のコホートにおける研究。チメロサルからのエチル水銀曝露量は1987～1991年生まれでは100-125 μg、1992年～1995年では200～225 μg、1996以降は0であり、MMR ワクチン接種スケジュールについては、1995年までは12ヶ月における1回接種、1996年以降は18ヶ月における追加接種を受けている。広汎性発達障害の児童は180人であり、その有病率(1万人当たり)はチメロサル非曝露出生コホートでは82.7、チメロサル曝露出生コホートでは59.5であった。有病率をロジスティック回帰モデルを用いて分析した結果、連続変数、カテゴリカル変数のいずれを用いた場合もチメロサールの曝露は有意な影響を示さなかった。MMR ワクチンについては、接種割合の有意な減少に伴って有病率が有意に増加しているという結果であった。また、2回接種の導入前後で有病率の増加率は変化がなく、MMR ワクチン2回接種の有病率への影響はないと考えられた。生態学的な曝露情報の把握の問題や誤分類の問題についての検討を行った上で、研究の結果、広汎性発達障害とエチル水銀の曝露あるいはMMR ワクチンとの関連は見られなかった。 →チメロサールの曝露と自閉症など発達障害との因果関係は見られないとするデータであり、因果関係に新たな知見をもたらしたものではない。</p>
4	<p>Geier DA, Geier MR., A meta-analysis epidemiological assessment of neurodevelopmental disorders following vaccines administered</p>	<p>1994年～1997年のDTP ワクチン投与群とDTPH ワクチン投与群、1997年～2000年のチメロサル含有DTaP ワクチン投与群とチメロサル非含有DTaP ワクチン投与群を対比し、ワクチン投与後にVAERSに報告された神経発達障害(ND)の副反応を疫学的に評価した。その結果、交絡因子(性別、年齢、ワクチンタイプ、ワクチン製造業者)で調整</p>

<p>from 1994 through 2000 in the United States., Neuro Endocrinol Lett. 2006;27(4):401-13</p>	<p>した自閉症等の神経発達障害の副作用のリスクがチメロサル曝露により有意に増大した。</p> <p>→DTP(1994-1997)投与群とチメロサル含有 DTap(1997-2000)投与群を曝露群、DTPH(1994-1997)投与群とチメロサル非含有 DTap(1997-2000)投与群を非曝露群と区分し、分母に米国全土での各ワクチンの投与回数を用い、VARs に報告された自発報告数を分子として発生率を計算し、相対リスクを算出している。正確な分母のデータがないため、報告率の推定値である。また、分子としての VAERS については、過小報告、レポーティングバイアス、データ欠測、診断の不確実性などの限界があると考えられ、VAERS のこれらの限界については、IOM の報告においても述べられているところである。この著者の過去の論文については、自発報告率を計算するときの分子の評価についてのバイアス、非曝露群と曝露群の分類の妥当性、等について IOM が論拠を示して、信頼できないという評価を下している。それにもかかわらず、その批判を覆す論拠を提出することなく、過去の論文と同様なデータ解析を行ったものであり、因果関係についての新たな知見をもたらしたものとはなっていない。</p>
---	--