

GBS, ADEMの可能性がある症例※1	0	GBS	0
		ADEM	0

※1選択基準

- GBS/ADEMの副反応名で報告された症例
- 重篤副作用マニュアル③GBSの項に基づき、副反応名として「しびれ、脱力感、神経障害、筋力低下、物が飲み込みにくい」といったタームで報告された症例
- 上記タームが経過欄に記載のある症例

(2011年1月31日現在)

プレベナー

アナフィラキシーとして報告のあった副反応症例※

・前回報せ以降の症例はない。

※【選択基準】

副反応名が、「アナフィラキシー」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」として報告された症例

2010年11月1日～2011年1月31日入手分まで

No.	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転滞	ブライトン分類レベル(企業評価)	ブライトン分類レベル(専門家評価)	専門家の意見
1	4カ月・女性	食物アレルギー	ワクチン接種4ヶ月前出生。 出生時の体重:3.2kg。 分娩時の異常:無 出生後の異常:無 乳児検診時の異常:無 ワクチン接種1ヶ月前BCG接種 ワクチン接種日 近医(期薬医)で肺炎球菌髄膜炎性感染症の予防にて本剤0.5mL接種。 接種時の体温:不明。 その後、発熱(明らかな症状はなし)。 ワクチン接種12時間30分後ぐずり出し、ミルクの飲みが悪くなる。熱出てきたため病院へ。 ワクチン接種13時間後 当院救急外来受診。 熱39.1℃、不機嫌、全身発赤、頻脈あり。 アナフィラキシーと考え、ネブロンテープ後、サクシゾン50mg静注投与、入院。 抗アレルギーに対しボラタミンシロップ0.04% 1mL×2回/日経口投与(～ワクチン接種2日後まで)。 ワクチン接種18時間後 症状改善傾向。母乳栄養で母乳経由による食物アレルギーと本剤によるアレルギーが疑われていた。 入院中に母乳栄養開始したが症状の再発はなかった。 ワクチン接種42時間後 アナフィラキシー症状は回復、再発なく退院。 ワクチン接種7日後 外来で採血。 牛乳、小麦、卵、サバのRASTを調べたところ、卵白が2+で陽性。 母の卵摂取歴は不明。これまで母乳栄養のみで離乳食はまだ。	アナフィラキシー様反応	09H01A	回復	2	4	○ 発熱に伴う全身発赤を皮膚のmajor症状としても、症例定義に合致しない ○ ワクチンには関連があると思いますが、副反応としての発熱なのか、アレルギーなのかは、全身発赤が尋常なのか、発熱にもなるものなのか？詳細情報が望まれます。 ○ 発熱があり、アナフィラキシーではないと思われる。因果関係不明。
2	3カ月・女性	報告なし	本剤0.5mLおよび三種混合ワクチン0.5mLを同時予防接種。 20分後くらいから下肢を中心に全身の発赤、不機嫌となり、再受診した。 不機嫌、顔色不良もあり、ボスミンを筋注した。 その後、30分ほどで全身の発赤等の症状が回復、全身状態良好で治癒と考えた。 ワクチン接種2時間後 帰宅した。 ワクチン接種7日後 DLST検査実施。 【結果】 三種混合ワクチン:1045cpm、S1143%、陰性。 肺炎球菌ワクチン:1057cpm、S1144%、陰性。 CONTROL: 729cpm。 皮内反応テストにて三種混合陰性でプレベナー陽性反応。原因は不明。 今回のお子さんに限っては、三種混合のみを接種する予定。	アナフィラキシー様反応	09L01A	回復	4	4	○ 下肢を中心とした全身発赤を皮膚のmajor症状としても、診断の必須条件を満たさない ○ ブライトン分類の症状について、追加情報が望まれます。 ○ アナフィラキシーではない。因果関係はあるが、どちらのワクチンによるかは不明。

-87-
-88-

No.	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	プライトン分類レベル(企業評価)	プライトン分類レベル(専門家評価)	専門家の意見
3	1歳・女性	喘息(乳児ぜん息)、喘息(気管支喘息)、副鼻腔炎	ワクチン接種1分前 DPTワクチン 追加の接種(1年前に3回接種済み)、左上腕。 ワクチン接種 本剤(0.5mL/日) 右上腕に接種。 ワクチン接種約10分後 観察中の待ち会い室にて数回の嘔吐を来す。呼びかけに反応あり。顔面蒼白の為、診察にただちに移動した。 その時点で発疹、泣きあり。しばらくして徐脈、冷感が発生した。 この時点では、バイタル 血圧90/60、脈拍90/分、SpO2 96% 意識もうろう。顔面蒼白、冷汗を認めアナフィラキシーショックと診断し、ボスミン0.1mgを左上腕に皮下注(診察室に入室後5分経過) その数分後(3~5分)顔色不良、冷汗、意識もうろうが持続した。 2回目のボスミン0.1mgを左大腿部に皮下注した。その分後に発疹を認めた。 診察室に移動した。嘔吐は認めず。顔色は不良であるが、動き出し、室内を歩き出した。 アナフィラキシーショックを来した。約20分後から、口唇色もどりはじめた。冷汗は認めず。顔色不良は持続した。 ワクチン接種30分後 全身状態は回復するも24時間の経過観察が必要と考え、A病院に入院を依頼した。A病院へ「経過観察入院」を勧め、未入院したが、子供が元気に回復したため帰宅した。 ワクチン接種翌日 院長より母様へ連絡し、元気であることを確認した。アナフィラキシーショックが回復した。	アナフィラキシーショック	09H03A	回復	4	4	○嘔吐を消化器のminor症状、発疹の性状が不明であり皮膚症状の定義に合致するか判断できない。十分な情報が得られていないため、症例定義に合致すると判断できない ○詳細がはっきりしない部分もありますが、アナフィラキシーと思われます。 ○どちらのワクチンによるかは不明であるが、因果関係はある。発疹の詳細がわからず、アナフィラキシーかどうかは不明である。

プレベナー症例報告数について

資料2-3
(参考)

アナフィラキシーの可能性のある症例※2	3	0
---------------------	---	---

※2【選択基準】

副反応名が、「アナフィラキシー」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」として報告された症例

子宮頸がん予防ワクチンの失神に関する 注意喚起について

医療関係者の皆様

グラクソ・スミスクライン株式会社

謹啓 平素は、弊社製品につきまして格別なご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

サーバリックス®は2009年10月に承認を取得し、2009年12月より販売を開始しておりますが、本剤を接種する際に特にご注意頂きたい点を下記の通りまとめましたので、これまでと同様に適正使用をお願い申し上げます。

今後ともよろしくご配慮賜りますよう、お願い申し上げます。

謹白

サーバリックス®を接種する際にご注意頂きたい点

① **接種後には疼痛が発生します。**

サーバリックス®も他のワクチンと同様に、接種後に疼痛が高頻度に発生します。また、人によっては疼痛が長引くこともあります。これらのことを、接種前に必ず説明願います。

② **針は垂直に深く刺してください。注射部位は揉まないようにお願いします。**

針は皮下ではなく、三角筋肉に十分達するよう刺入してください。また、一般的に注射部位を揉むことにより疼痛が増強する可能性が知られています。注射部位は揉まないようにお願いします。注射部位を揉まないことについては、看護師などの医療従事者にも徹底して頂くと共に、ワクチン接種を受けた人（保護者）にも必ずお伝えください。

③ **臥位で接種する方法もごございます。接種後も座らせるなどした上で被接種者の状態を観察してください。**

特に若い女性は、注射による血管迷走神経反射によって失神や転倒を起こす可能性があります。サーバリックス®の市販後におきましても、接種後に失神、失神寸前の状態、意識消失、神経原性ショックなどが報告されており、その中には失神後に転倒し打撲、コブができる等の報告もございました。

過去に注射によって気分が悪くなった経験がある人や接種前に緊張しているような人については、臥位で接種することもご考慮ください。

また、接種後におきましても、失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で、被接種者に異常が無いことを確認してから帰宅して頂くようお願い致します。

以上

接種上の注意改訂のお知らせ

2011年2月

グラクソ・スミスクライン株式会社

ウイルスワクチン類

サーバリックス®

(生物学的製剤基準)

組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来)

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**サーバリックス**の【接種上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

1. 主な改訂内容 (自主改訂)

項目	内容
重要な基本的注意 【一部改訂】	「失神」内容について、より注意喚起内容が分かりやすくなるよう記載整備しました。
その他の副反応 【一部改訂】	「リンパ節症」を追記しました。
臨床成績 【一部改訂・追記】	海外臨床成績についてデータを更新しました。 さらに、HPV-16型及びHPV-18型以外の癌原性HPVに対する有効性について追記しました。

- 7頁以降に改訂後の「接種上の注意」全文を記載していますので、ご参照下さい。
また、ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://www.glaxosmithkline.co.jp>) でもご覧になれます。

2. 改訂内容と改訂理由

(1) 「重要な基本的注意」の項 (自主改訂)

改訂後 (下線部: 追記部分)	改訂前
【接種上の注意】 2. 重要な基本的注意 (4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。 <u>失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。</u>	【接種上の注意】 2. 重要な基本的注意 (4) ワクチン接種後に血管迷走神経反射として失神があらわれることがあるので、接種後30分程度は被接種者の状態を観察することが望ましい。

<改訂理由>

2010年2月に重要な基本的注意の項に「失神・血管迷走神経反応」を追記し、接種後30分程度は被接種者を観察することが望ましい旨の注意喚起を行ってまいりましたが、その後も失神・血管迷走神経反応に関連する副作用が集積され、その中には失神後に転倒し打撲、コブができる等の報告がありました。多くの症例は、安静にさせていただくことで特に異常はみられず回復との症例でした。

失神による転倒等を避けるため、「失神・血管迷走神経反応」内容について詳細に記載し、接種時には座らせるなどの状態で被接種者の状態を観察していただくよう、更なる注意喚起を行うこととしました。

(2) 「副反応」の項 (自主改訂)

改訂後 (下線部: 追記部分)					改訂前				
【接種上の注意】					【接種上の注意】				
4. 副反応					4. 副反応				
(2) その他の副反応					(2) その他の副反応				
	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明 (注1)		10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明 (注1)
その他	疲労	発熱(38℃以上を含む)、上気道感染		リンパ節症	その他	疲労	発熱(38℃以上を含む)、上気道感染		
注1) 自発報告又は海外のみで認められている副反応については頻度不明とした。					注1) 海外のみで認められている副反応については頻度不明とした。				

<改訂理由>

国内外において副反応の報告が集積されたことに基づき、「リンパ節症」を追記いたしました。

(3)「臨床成績」の項(自主改訂)

改訂後(下線部:改訂部分)	改訂前																																						
<p>【臨床成績】 1.予防効果 <海外臨床成績> (1)15~25歳の女性 18665例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-008試験)において、有効性を対照(HAV:不活化A型肝炎ワクチン)と比較した。最終解析の主要評価項目解析で HPV-16 又は HPV-18 に起因する CIN2+(CIN グレード 2 以上)は、本剤群で 4 例に対して対照群は 56 例(VE=92.9%(96.1%CI:79.9%, 98.3%, p<0.0001, 両側 Fisher 直接確率検定)、追加補足解析で CIN3+(CIN グレード 3 以上)は本剤群で 2 例に対して対照群で 10 例(VE=80.0%(96.1%CI:0.3%, 98.1%, p=0.0221, 両側 Fisher 直接確率検定)であり、統計的に有意な有効性が得られた。なお、数例では子宮頸部に事前に検出されていない型を含む、新たな複数の癌原性 HPV が病変部位に検出された。そのため病変の原因である可能性が最も高い型と、単に一時的に存在している型とを区別するため HPV 型判定アルゴリズムを適用した。このアルゴリズムを適用し病変部位に検出された HPV の型及び PCR 検査で検出された HPV の型を検討し、HPV-16/18 以外が病変形成に深く関与していると考えられる CIN2± の 6 例(本剤群 3 例、対照群 3 例)、CIN3+ の 4 例(本剤群 2 例、対照群 2 例)を除外した。アルゴリズム適用後の組織病変に対する有効性を表-2 に示した。また、持続感染に対する有効性を表-3 に示した。²⁾</p>	<p>【臨床成績】 1.予防効果 <海外臨床成績> (1)15~25歳の女性 18665例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-008試験)において、有効性を対照(HAV:不活化A型肝炎ワクチン)と比較した。中間解析(CIN2+が 23 例発生)時点の主要評価項目解析で HPV-16 又は HPV-18 に起因する CIN2+(CIN グレード 2 以上)は、本剤群で 2 例に対して、対照群は 21 例であり、統計的に有意な有効性が得られた(VE=90.4%(97.9%CI:53.4%, 99.3%), p<0.0001, 両側 Fisher 直接確率検定)。なお、数例では子宮頸部に事前に検出されていない型を含む、新たな複数の癌原性 HPV が病変部位に検出された。そのため病変の原因である可能性が最も高い型と、単に一時的に存在している型とを区別するため HPV 型判定アルゴリズムを適用した。このアルゴリズムを適用し病変部位に検出された HPV の型及び PCR 検査で検出された HPV の型を検討し、HPV-16/18 以外が病変形成に深く関与していると考えられる CIN2 の 3 例(本剤群 2 例、対照群 1 例)を除外した。アルゴリズム適用後の組織病変に対する有効性を表-2 に示した。また、持続感染に対する有効性を表-3 に示した。¹⁾</p>																																						
<p>表-2 組織病変に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート^{注1)}/HPV 型判定アルゴリズム)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HPV-16/18 に起因するエンドポイント</th> <th colspan="2">本剤</th> <th colspan="2">対照</th> <th rowspan="2">有効性 (%) (96.1%CI)</th> </tr> <tr> <th>被験者数</th> <th>発症例数</th> <th>被験者数</th> <th>発症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CIN2+</td> <td>7344</td> <td>1</td> <td>7312</td> <td>53</td> <td>98.1 (88.4, 100)</td> </tr> <tr> <td>CIN3+</td> <td>7344</td> <td>0</td> <td>7312</td> <td>8</td> <td>100 (36.4, 100)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) ワクチンを3回接種し、プロトコールに準拠した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0ヵ月目)に血清抗体陰性、かつ0ヵ月目及び6ヵ月目に HPV DNA が陰性の被験者集団について解析した。</p>	HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性 (%) (96.1%CI)	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数	CIN2+	7344	1	7312	53	98.1 (88.4, 100)	CIN3+	7344	0	7312	8	100 (36.4, 100)	<p>表-2 組織病変に対する有効性(総ワクチン接種コホート^{注1)}/HPV 型判定アルゴリズム)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HPV-16/18 に起因するエンドポイント</th> <th colspan="2">本剤</th> <th colspan="2">対照</th> <th rowspan="2">有効性 (%) (97.9%CI)</th> </tr> <tr> <th>被験者数</th> <th>発症例数</th> <th>被験者数</th> <th>発症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CIN2+</td> <td>7788</td> <td>0</td> <td>7838</td> <td>20</td> <td>100 (74.2, 100)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) ワクチン接種前に HPV 感染の有無を検査せず、過去に癌原性 HPV への感染歴がない者に加え、過去又は現在に HPV に曝露(感染)している者を含む一般的な集団を被験者集団としてワクチンを接種した。ワクチンを1回以上接種した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0ヵ月目)に細胞診の結果が正常又は軽度異常で、HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性であった被験者集団について解析した。</p>	HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性 (%) (97.9%CI)	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数	CIN2+	7788	0	7838	20	100 (74.2, 100)
HPV-16/18 に起因するエンドポイント		本剤		対照			有効性 (%) (96.1%CI)																																
	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数																																			
CIN2+	7344	1	7312	53	98.1 (88.4, 100)																																		
CIN3+	7344	0	7312	8	100 (36.4, 100)																																		
HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性 (%) (97.9%CI)																																		
	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数																																			
CIN2+	7788	0	7838	20	100 (74.2, 100)																																		

改訂後(下線部:改訂部分)	改訂前																																												
<p>表-3 持続感染^{注1)}に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HPV-16/18 に起因するエンドポイント</th> <th colspan="2">本剤</th> <th colspan="2">対照</th> <th rowspan="2">有効性 (%) (96.1%CI)</th> </tr> <tr> <th>被験者数</th> <th>発症例数</th> <th>被験者数</th> <th>発症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>持続感染(6ヵ月定義)</td> <td>7177</td> <td>29</td> <td>7122</td> <td>488</td> <td>94.3 (91.5, 96.3)</td> </tr> <tr> <td>持続感染(12ヵ月定義)</td> <td>7035</td> <td>20</td> <td>6984</td> <td>227</td> <td>91.4 (86.1, 95.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 持続感染の6ヵ月定義は最低5ヵ月間に少なくとも2検体で同型の HPV が陽性、12ヵ月定義は最低10ヵ月間に少なくとも2検体で同型の HPV が陽性と定義</p> <p>【主要文献】 2) Paavonen J, et al.: Lancet, 374, 301-314 (2009) 3) The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group: Lancet, 374, 1975-1985 (2009)</p>	HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性 (%) (96.1%CI)	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数	持続感染(6ヵ月定義)	7177	29	7122	488	94.3 (91.5, 96.3)	持続感染(12ヵ月定義)	7035	20	6984	227	91.4 (86.1, 95.0)	<p>表-3 持続感染^{注1)}に対する有効性(総ワクチン接種コホート)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HPV-16/18 に起因するエンドポイント</th> <th colspan="2">本剤</th> <th colspan="2">対照</th> <th rowspan="2">有効性 (%) (97.9%CI)</th> </tr> <tr> <th>被験者数</th> <th>発症例数^{注2)}</th> <th>被験者数</th> <th>発症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>持続感染(6ヵ月定義)</td> <td>6344</td> <td>38</td> <td>6402</td> <td>193</td> <td>80.4 (70.4, 87.4)</td> </tr> <tr> <td>持続感染(12ヵ月定義)</td> <td>3386</td> <td>11</td> <td>3437</td> <td>46</td> <td>75.9 (47.7, 90.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 持続感染の6ヵ月定義は最低5ヵ月間に少なくとも2検体で同型の HPV が陽性、12ヵ月定義は最低10ヵ月間に少なくとも2検体で同型の HPV が陽性と定義 注2) 本剤群の持続感染(6ヵ月定義)例のうち29例及び持続感染(12ヵ月定義)の11例は初回感染が3回目のワクチン接種完了前にみられた。</p> <p>【主要文献】 1) Paavonen J, et al.: Lancet, 369, 2161-2170 (2007) 2) The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group: Lancet, 374, 1975-1985 (2009)</p>	HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性 (%) (97.9%CI)	被験者数	発症例数 ^{注2)}	被験者数	発症例数	持続感染(6ヵ月定義)	6344	38	6402	193	80.4 (70.4, 87.4)	持続感染(12ヵ月定義)	3386	11	3437	46	75.9 (47.7, 90.2)
HPV-16/18 に起因するエンドポイント		本剤		対照			有効性 (%) (96.1%CI)																																						
	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数																																									
持続感染(6ヵ月定義)	7177	29	7122	488	94.3 (91.5, 96.3)																																								
持続感染(12ヵ月定義)	7035	20	6984	227	91.4 (86.1, 95.0)																																								
HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性 (%) (97.9%CI)																																								
	被験者数	発症例数 ^{注2)}	被験者数	発症例数																																									
持続感染(6ヵ月定義)	6344	38	6402	193	80.4 (70.4, 87.4)																																								
持続感染(12ヵ月定義)	3386	11	3437	46	75.9 (47.7, 90.2)																																								
<p><改訂理由> 海外臨床試験(HPV-008試験)において、HPV-16型とHPV-18型に対する有効性について最終解析結果が得られたため、最新情報に更新しました。</p>																																													

改訂後(下線部:追記部分)				改訂前		
<p>その他の癌原性 HPV に起因する持続感染及び組織病変に対する有効性を表-4 に示した。HPV-31、HPV-33 及び HPV-45 に起因する持続感染(6ヵ月定義)に対して統計学的な有意差が認められた(HPV-31、HPV-45:p<0.0001、HPV-33:p=0.0003、両側 Fisher 直接確率検定)。さらに HPV-31、HPV-51 及び HPV-58 に起因する CIN2+ に対して統計学的な有意差が認められた(HPV-31:p<0.0001、HPV-51:p=0.0050、HPV-58:p=0.0225、両側 Fisher 直接確率検定)。</p>				その他の癌原性 HPV に関する記載なし		
表-4 癌原性 HPV に起因する持続感染及び組織病変に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート) ^{注1)}						
HPV 型	持続感染(6ヵ月定義)			CIN2+		
	本剤 発生 例数	対照 発生 例数	有効性 (%) (96.1%CI)	本剤 発生 例数	対照 発生 例数	有効性 (%) (96.1%CI)
HPV-16 に近縁の型						
HPV-31	45	199	77.5 (68.3, 84.4)	2	25	92.0 (66.0, 99.2)
HPV-33	55	100	45.1 (21.7, 61.9)	12	25	51.9 (-2.9, 78.9)
HPV-35	55	43	-28.4 (-100.3, 17.2)	1	6	83.3 (-49.1, 99.7)
HPV-52	293	315	7.4 (-9.9, 22.0)	12	14	14.3 (-108.1, 65.4)
HPV-58	111	101	-10.3 (-48.0, 17.7)	6	17	64.5 (1.5, 89.2)
HPV-18 に近縁の型						
HPV-39	147	149	1.0 (-26.7, 22.7)	3	10	69.8 (-24.2, 95.2)
HPV-45	19	79	76.1 (59.1, 86.7)	0	4	100 ^{注2)} (-67.8, 100)
HPV-59	56	59	4.8 (-42.4, 36.4)	1	4	74.9 (-178.6, 99.6)
HPV-68	138	134	-3.1 (-33.4, 20.3)	5	11	54.4 (-49.8, 88.4)
その他の HPV 型						
HPV-51	304	354	14.5 (-0.8, 27.4)	10	27	62.9 (18.0, 84.7)
HPV-56	182	174	-5.0 (-31.5, 16.1)	4	10	59.9 (-47.1, 91.5)
HPV-66	168	178	5.7 (-18.4, 24.9)	4	10	60.0 (-46.7, 91.6)
注1) ワクチンを3回接種し、0ヵ月目及び6ヵ月目に該当する HPV DNA が陰性の被験者集団について解析した。						
注2) 限定された発生例数に対する有効性の検証を実施した。						

<改訂理由>

海外臨床試験(HPV-008試験)において得られた最終解析結果において、本剤のウイルス型 HPV-16 型及び18型以外の癌原性 HPV に関して新たな知見が得られました。また、欧州においては、この HPV-008 試験の結果に基づき、本剤における適応症の記載の変更が2010年8月24日に承認されています。

日本の添付文書にも HPV-16 型及び18型以外の癌原性 HPV に対する予防効果について、臨床成績の項に追記しました。

改訂後(下線部:改訂部分)	改訂前
<p>2.免疫原性 <海外臨床成績> (2)HPV-001、HPV-007 及び HPV-023 試験において、HPV-16 及び HPV-18 に対する GMT は1回目の接種から7ヵ月目にピークに達し、以後18ヵ月目からはプラトーに達し、8.4年(101ヵ月)まで維持された。また、HPV-16 及び HPV-18 のいずれも、GMT は自然感染による抗体価の10倍以上であった。 (3)15~55歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-014試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者では年齢に関係なく、1回目の接種から18ヵ月目の HPV-16 及び HPV-18 に対する GMT は HPV-001 及び HPV-007 試験のプラトー期の GMT と同じ範囲にあった。26~55歳の年齢層では15~25歳の年齢層に比べ GMT がやや低値ではあったが、48ヵ月目の抗体価は、自然感染による抗体価に比べ高く維持された。 なお、本試験において有効性の評価は実施されていない。</p>	<p>2.免疫原性 <海外臨床成績> (2)HPV-001 及び HPV-007 試験において、HPV-16 及び HPV-18 に対する GMT は1回目の接種から7ヵ月目にピークに達し、以後18ヵ月目からはプラトーに達し、76ヵ月目まで維持された。また、HPV-16 及び HPV-18 のいずれも、GMT は自然感染による抗体価の11倍以上であった。 (3)15~55歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-014試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者では年齢に関係なく、1回目の接種から18ヵ月目の HPV-16 及び HPV-18 に対する GMT は HPV-001 及び HPV-007 試験のプラトー期の GMT と同じ範囲にあった。なお、本試験において有効性の評価は実施されていない。</p>

<改訂理由>

海外臨床試験において、新たな免疫原性の結果が得られたため、臨床成績内容を更新しました。HPV-023試験における24ヵ月時点での解析により、GMP(幾何平均抗体価)は「8.4年(101ヵ月)まで」維持される結果が得られました。

(4)「取扱上の注意」の項(自主改訂)

改訂後(下線部:追記部分)	改訂前
<p>【取扱上の注意】 1.接種前 (1)室温に戻してから注射針を取り付けること。 (2)注射針を装着する際には過度に締め込まないこと。 (3)保存中において、無色澄明な液に白色の細かな沈殿物が認められる場合がある。これは、品質の変化によるものではないので、使用に差し支えないが、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。</p>	<p>【取扱上の注意】 1.接種前 保存中において、無色澄明な液に白色の細かな沈殿物が認められる場合がある。これは、品質の変化によるものではないので、使用に差し支えないが、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。</p>

<改訂理由>

シリンジの取扱いに関して「サーバリックスの使用法」を改訂し、適正使用情報の提供を行いました。この使用法の改訂に基づき、取扱上の注意の項にも接種前の注意事項を追記しました。

「サーバリックスの使用法」改訂内容については、添付文書をご参照ください。

3. 改訂添付文書使用時期

2011年5月以降生産分より使用予定

サーバリックス® [接種上の注意] (全文)

2011年2月改訂 (_____ : 改訂箇所)

【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) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
 (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

効能・効果に関連する接種上の注意
 (1) HPV-16型及び18型以外の癌原性HPV感染に起因する子宮頸癌及びその前駆病変の予防効果は確認されていない。
 (2) 接種時に感染が成立しているHPVの排除及び既に生じているHPV関連の病変の進行予防効果は期待できない。
 (3) 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診やHPVへの曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
 (4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

用法・用量に関連する接種上の注意
 他のワクチン製剤との接種間隔：
 生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【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)
 被接種者が以下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) 血小板減少症や凝固障害を有する者〔本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。〕
 (2) 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
 (3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者
 (4) 過去に痙攣の既往のある者
 (5) 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
 (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への接種〕の項参照
2. 重要な基本的注意
 (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期的予防接種実施要領」を参照して使用すること。
 (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
 (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
 (4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。
 (5) 本剤シリンジのキャップ及びプランジャーには天然ゴム(ラテックス)が含まれている。ラテックス過敏症のある被接種者においては、アレルギー反応があらわれる可能性があるため十分注意すること。
3. 相互作用
 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・増殖方法	機序・危険因子
免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。	免疫抑制剤の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十分得られないおそれがある。

4. 副反応
 国内臨床試験において、本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある612例のうち、局所(注射部位)の特定

した症状の副反応は、疼痛606例(99.0%)、発赤540例(88.2%)、腫脹482例(78.8%)であった。また、全身性の特定した症状の副反応は、疲労353例(57.7%)、筋痛277例(45.3%)、頭痛232例(37.9%)、胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)151例(24.7%)、関節痛124例(20.3%)、発疹35例(5.7%)、発熱34例(5.6%)、蕁麻疹16例(2.6%)であった。
 海外臨床試験において、本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある症例のうち、局所(注射部位)の特定した症状の副反応は7870例中、疼痛7103例(90.3%)、発赤3667例(46.6%)、腫脹3386例(43.0%)であった。また、全身性の特定した症状の副反応は、疲労、頭痛、胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)、発熱、発疹で7871例中それぞれ2826例(35.9%)、2341例(29.7%)、1111例(14.1%)、556例(7.1%)、434例(5.5%)、筋痛、関節痛、蕁麻疹で7320例中それぞれ12563例(35.0%)、985例(13.5%)、226例(3.1%)であった。
 局所の上記症状は大部分が軽度から中等度で、3回の本剤接種スケジュール遵守率へ影響はなかった。また全身性の上記症状は接種回数の増加に伴う発現率の上昇はみられなかった。(承認時)

- (1) 重大な副反応
 ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注1)})：
 ショック又はアナフィラキシー様症状を含むアレルギー反応、血管浮腫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) その他の副反応

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症	痒疹	発疹、蕁麻疹		
局所症状(注射部位)	疼痛、発赤、腫脹	硬結	知覚異常	
消化器	胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)			
筋骨格	筋痛、関節痛			
精神神経系	頭痛	めまい		失神・血管迷走神経反応 ^{注2)}
その他	疲労	発熱(38℃以上を含む)、上気道感染		リンパ節症

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副反応については頻度不明とした。
 注2) 血管迷走神経反応として、ふらふら感、冷や汗、血圧低下又は悪寒等の症状が発現する。
 注3) 失神・血管迷走神経反応は強直間代性運動を伴うことがある。

5. 高齢者への接種
 高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種
 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への接種は妊娠終了まで延期することが望ましい。〔妊娠中の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。〕
 (2) 授乳中の接種に関する安全性は確立していないので、授乳中には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。〔ラットにおいて、抗HPV-16抗体あるいは抗HPV-18抗体が乳汁中に移行することが報告されている。〕
7. 小児等への接種
 10歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。
8. 接種時の注意
 (1) 接種経路
 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。
 (2) 接種時
 本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していないので、他の薬剤とは混合しないこと。
 (3) 接種部位
 接種部位は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。

グラクソ・スミスクライン株式会社
 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

血漿分画製剤の核酸増幅検査結果等について

1. 血漿分画製剤の核酸増幅検査結果について
(3/8 合同開催資料1-1、1-2)

(別紙1)

【1ページ】

2. 第一回合同会議資料の一部修正等について
(3/8 合同開催資料2-1、2-2)

(別紙2)

【19ページ】

厚生労働科学研究費補助金（レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

過去の血漿分画製剤に対する核酸増幅法による

HCV 遺伝子検査に関する研究

報告書(案)

研究代表者 岡田 義昭

国立感染症研究所 血液・安全性研究部

(研究の概要)

これまでに、フィブリノゲン製剤等によるC型肝炎ウイルス (HCV) の感染については、「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法」が制定されているところである。フィブリノゲン製剤以外の過去の血漿分画製剤に対しては、製造販売業者に対し、ウイルス性肝炎又はその可能性のあった症例の提出を求めるなど、平成19年11月から厚生労働省により調査が行われた。この調査の結果については、平成22年6月23日に薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会と同医薬品等安全対策部会安全対策調査会の合同開催において、過去の血漿分画製剤の製造方法や症例報告の情報に基づいて評価された。

この際、企業から提出されたウイルス安全性のデータを評価するのみならず、別途現存する過去の血漿分画製剤に対し、核酸増幅検査 (NAT) により、C型肝炎ウイルス遺伝子の検査を行う必要性について検討された。

その結果、

客観的にリスクの高いもの (血液凝固因子製剤、生体接着剤等)

少なくとも製造方法の種類ごと

過去のもので、原料血漿のNAT検査が行われていない時期のもの

について、調査を行う必要性が指摘された。

本研究班では、原料血漿のNATが実施されていない時期の製剤ではあるが、製造工程でHCVは除去・不活化されており製品に混入するHCVは、混入していても極めて微量な量であると推定された。そのため、通常の血漿からのHCV検出法を用いての検出は感度的に困難であると考え、下記のような大容量からの核酸抽出法と組み合わせることで「超高感度検出法」を考案し、最終製剤からのHCV遺伝子の検出を行った。

(血漿分画製剤からのHCV検出法の概要)

1. 抽出法

HCV検出感度を向上させるために、QIAamp Circulating Nucleic Acidキット (QIAGEN社) を使用した。このキットは、試料をグアニジンによるタンパク変性とタンパク分解酵素 (proteinase K) を組み合わせてタンパクを除き、これを核酸と親和性のある膜に吸着させ、洗浄液で洗浄することによって核酸以外の夾雑物を取り除くことができ、さらにDNaseを作用させることによってDNAを除去し、高純度のRNAを得ることができる。

このキットは最大5mLの血漿から核酸抽出できる性能があるため、検査対象の血漿分画製剤を用法通りに溶解し、5mLを検査に用いた。なお、2mLの製剤は、PBSを添加して5mLとして抽出を行った。それぞれの製剤から55 μ LのRNAを抽出し、その50 μ Lを下記の増幅・検出に用いた。抽出に際しては、抽出の工程とその後の増幅・検出工程をモニターするために、コバスアンプリスクリーンHCV v2.0キット (Roche社) に添付されている internal control (IC) をQIAGEN社の抽出バッファーに添加して一連の操作を行った。

2. 増幅・検出法

HCV-RNAの増幅・検出には、血液のHCVスクリーニング検査に用いられているコバスアンプリスクリーンHCV v2.0キットを使用した。核酸を増幅するためのバッファーに上記で抽出

した 50 μL の RNA 溶液を添加し、増幅・検出を行った。

原理：抽出した HCV-RNA と IC はビオチン標識された HCV 増幅用のプライマー（IC を増幅するためのプライマーを含む）により増幅される。増幅された産物は、変性後にそれぞれ自動的に HCV の検出系と IC 検出系とに分けられ、それぞれの検出系で、磁気ビーズが付いたプローブと hybridization することによって増幅産物のみトラップされる。これに酵素を結合させたアビジンを添加すると増幅産物のプライマー部分と結合する。洗浄後に基質を加え、増幅産物と酵素と基質の反応によって発色するため、その吸光度を測定することによって HCV-RNA と IC の増幅産物の有無をそれぞれ定性するものである。

(判定)

判定は、下記のようにコバスアンプリスクリーン HCV v2.0 キットに準じる。

HCV 陽性：HCV-RNA 陽性、

HCV 陰性：HCV-RNA 陰性、IC 陽性

判定保留：HCV-RNA 陰性、IC 陰性

結果

検査を実施した 65 ロットのうち、試験が成立した 58 ロットからは HCV 遺伝子は検出できなかった。

製剤	製造所	HCV 陽性ロット/ 検査成立ロット数	感度 (IU/5ml)	備考
ティシール (フィブリノゲン (トロンビン))	日本臓器	0/7 0/14	3 3	7 ロット 判定保留
クリスマン-M	ベネシス	0/12	3	
コンコエイト-HT	ベネシス	0/6	10	
トロンビン	ベネシス	0/33	3	

- 5mL の血漿及びフィブリノゲンに HCV 国内標準品を添加し、検出感度を評価した。その結果、検出感度は 3 IU/5mL とし、その 3 倍の 10IU/5mL を試験成立の条件とした。
- 予備検査として、現在市販されている製品を指定されている容量に溶解後、5mL に 3 IU と 10IU の HCV をそれぞれ添加し、感度を評価した。その後、古い製剤の検査を実施した。
- ティシールは、日本での販売が中止されているため感度評価のための製品が入手できなかった。そのため、日本で市販されている静注用フィブリノゲンをティシールと同濃度 (90mg/mL) に溶解して感度評価を実施した。7 ロットで判定保留となったのは、ティシールのフィブリノゲンには界面活性剤が添加されており、これが添加した IC の核酸 (短い RNA) の回収を抑制したため IC が陰性となったと推定している。
- コンコエイトの検査では、ランコントロールの 3 IU が陰性のため感度は 10IU とした。

1 販売名：ティシール (ロット各 1 検体ずつ)

日本臓器製薬株式会社

(1) フィブリノゲン	試験実施日	平成 23 年 2 月 16 日 (抽出) 平成 23 年 2 月 17 日 (検出)
(2) トロンビン	試験実施日	平成 23 年 2 月 2 日 (抽出) 平成 23 年 2 月 10 日 (検出)

コントロール

No.	規格	製剤成分	HCV	IC
1.	陰性コントロール	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性
2	ランコントロール 3 IU/5 mL	フィブリノゲン トロンビン	陽性 陽性	陽性 陽性
3	陽性コントロール 10 IU/5 mL	フィブリノゲン トロンビン	陽性 陽性	陽性 陽性
4	システムコントロール (フィブリノゲン)	-ACH +ACH	陰性 陽性	- -
5	システムコントロール (トロンビン)	-ACH +ACH	陰性 陽性	- -

ティシール

No.	規格	ロット番号 (製造日)	製剤成分	HCV	IC	判定
1	5.0mL	D001 (1994.11)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陰性 陽性	判定保留 陰性
2	5.0mL	D002 (1995.1)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性	陰性 陰性

3	2.0mL	C042 (1994.5)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陰性 陽性	判定保留 陰性
4	2.0mL	C043 (1994.6)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性	陰性 陰性
5	2.0mL	C044 (1994.7)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陰性 陽性	判定保留 陰性
6	2.0mL	C045 (1994.8)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性	陰性 陰性
7	2.0mL	C046 (1994.11)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性	陰性 陰性
8	2.0mL	C047 (1994.12)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陰性 陽性	判定保留 陰性
9	2.0mL	C048 (1995.2)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陰性 陽性	判定保留 陰性
10	2.0mL	C049 (1995.4)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性	陰性 陰性
11	2.0mL	C050 (1995.4)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陰性 陽性	判定保留 陰性
12	2.0mL	C051 (1995.6)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陰性 陽性	判定保留 陰性
13	2.0mL	C052 (1995.10)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性	陰性 陰性
14	2.0mL	C053 (1995.10)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性	陰性 陰性

2 販売名：クリスマシン-M (献血由来)
株式会社ベネシス

試験実施日

平成23年2月14日 (抽出)

平成23年2月15日 (検出)

コントロール

No.	規格	製剤成分	HCV	IC
1	陰性コントロール	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性
2	ランコントロール 3 IU/5 mL	血液凝固 第IX因子	陽性	陽性
3	陽性コントロール 10 IU/5 mL	血液凝固 第IX因子	陽性	陽性
4	システムコントロール	-ACH +ACH	陰性 陽性	- -

No.	規格	ロット番号 (製造日)	製剤成分	HCV	IC	判定
1	1000U	B006MXB (1997.10)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
2	1000U	B007MXB (1998.1)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
3	1000U	C008MXB (1998.3)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
4	1000U	C010MXB (1998.12)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
5	1000U	D011MXB (1999.3)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
6	1000U	D012MXB (1999.10)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
7	1000U	E013MXB (2000.5)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
8	1000U	E014MXB (2000.10)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
9	1000U	E015MXB (2001.1)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
10	1000U	F016MXB (2001.4)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
11	1000U	F017MXB (2001.8)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性

1 2	1000U	F018MXB (2001.12)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
-----	-------	----------------------	---------------	----	----	----

3 販売名：コンコエイト-HT (献血由来)
株式会社ベネシス

試験実施日 平成23年2月25日 (抽出)
平成23年2月25日 (検出)

コントロール

No.	規格	製剤成分	HCV	IC
1	陰性コントロール	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性
2	ランコントロール 3 IU/5 mL	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性
3	陽性コントロール 10 IU/5 mL	血液凝固 第IX因子	陽性	陽性
4	システムコントロール	-ACH +ACH	陰性 陽性	- -

No.	規格	ロット番号 (製造日)	製剤成分	HCV	IC	判定
1	500U	B001SXB (1997.11)	血液凝固 第VIII因子	陰性	陽性	陰性
2	500U	C002SXB (1998.10)	血液凝固 第VIII因子	陰性	陽性	陰性
3	500U	D003SXB (2000.2)	血液凝固 第VIII因子	陰性	陽性	陰性
4	500U	F004SXB (2001.8)	血液凝固 第VIII因子	陰性	陽性	陰性
5	500U	G005SX (2002.7)	血液凝固 第VIII因子	陰性	陽性	陰性
6	500U	G006SX (2002.7)	血液凝固 第VIII因子	陰性	陽性	陰性

4 販売名：トロンビンミドリ (献血由来)
株式会社ベネシス

試験実施日： 平成23年1月26日 (抽出)：ロットB005VX～F021VX (17ロット)
平成23年1月27日 (抽出)：ロットF022VX～J019HX (16ロット)
平成23年1月27日 (検出)：ロットB005VX～F021VX (17ロット)
平成23年1月28日 (検出)：ロットF022VX～D008HX (9ロット)
平成23年2月3日 (検出)：ロットD009HX～G014HX (5ロット)
平成23年2月10日 (検出)：ロットG015HX～J019HX (2ロット)

コントロール (第1回目：平成23年1月27日 (検出)：ロットB005VX～F021VX)

No.	規格	製剤成分	HCV	IC
1	陰性コントロール	トロンビン	陰性	陽性
2	ランコントロール 3 IU/5 mL	トロンビン	陽性	陽性
3	陽性コントロール 10 IU/5 mL	トロンビン	陽性	陽性
4	システムコントロール	-ACH +ACH	陰性 陽性	- -

コントロール (第2回目：平成23年1月28日 (検出)：ロットF022VX～D008HX)

No.	規格	製剤成分	HCV	IC
1	陰性コントロール	トロンビン	陰性	陽性
2	ランコントロール 3 IU/5 mL	トロンビン	陽性	陽性
3	陽性コントロール 10 IU/5 mL	トロンビン	陽性	陽性
4	システムコントロール	-ACH +ACH	陰性 陽性	- -

コントロール (第3回目：平成23年2月3日 (検出)：ロットD009HX～G014HX)

No.	規格	製剤成分	HCV	IC
1	システムコントロール	-ACH +ACH	陰性 陽性	- -

コントロール (第4回目：平成23年2月10日 (検出)：ロットG015HX～J019HX)

No.	規格	製剤成分	HCV	IC
1	システムコントロール	-ACH +ACH	陰性 陽性	- -

No.	規格	ロット番号 (製造日)	製剤成分	HCV	IC	判定
1	1万U	B005VX (1998.9)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
2	1万U	C006VXA (1999.2)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
3	1万U	C007VX (1999.3)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
4	1万U	C008VX (1999.4)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
5	1万U	C009VX (1999.5)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
6	1万U	C010VX (1999.8)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
7	1万U	C011VX (1999.10)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
8	1万U	D012VX (1999.12)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
9	1万U	D013VX (2000.3)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
10	1万U	D014VX (2000.6)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
11	1万U	D015VX (2000.8)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
12	1万U	D016VX (2000.9)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
13	1万U	E017VX (2001.2)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
14	1万U	E018VX (2001.5)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
15	1万U	E019VX (2001.8)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
16	1万U	E020VX (2001.10)	トロンビン	陰性	陽性	陰性

17	1万U	F021VX (2002.1)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
18	1万U	F022VX (2002.2)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
19	1万U	F023VX (2002.6)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
20	1万U	F024VX (2002.9)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
21	1万U	F025VX (2002.11)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
22	1万U	G026VX (2003.1)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
23	1万U	H029VX (2004.1)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
24	1万U	C006HX (1999.6)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
25	1万U	C007HX (1999.11)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
26	1万U	D008HX (2000.6)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
27	1万U	D009HX (2000.9)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
28	1万U	E011HX (2001.6)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
29	1万U	E012HX (2001.11)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
30	1万U	F013HX (2002.6)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
31	1万U	G014HX (2003.1)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
32	1万U	G015HX (2003.8)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
33	1万U	J019HX (2005.4)	トロンビン	陰性	陽性	陰性

血漿分画製剤のHCV核酸増幅検査結果について

○試験検体

販売名：ペリプラスPコンビセット

製造年月：2006年7月

主なHCV安全対策：原料血漿へのHCV-NAT検査及び液状加熱処理(60℃、10時間)

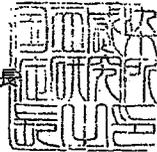
感染研行第07068号
平成23年2月-3日

感染研行第07068号

試験検査成績書

厚生労働省医薬食品局安全対策課長 殿

国立感染症研究所長



血漿分画製剤に係るC型肝炎ウイルスの核酸増幅検査の実施について (回答)

平成22年7月14日付薬食安発0714第3号をもって依頼のありました
標記について、別添のとおり報告いたします。

1. 依頼者：厚生労働省医薬食品局安全対策課
2. 試験検査の名称
「ベリプラスPコンビセット」製造番号 6K018C6F01
上記血漿分画製剤からの核酸増幅法を用いたC型肝炎ウイルス遺伝子の
検出
3. 検体の種類と数量
「ベリプラスPコンビセット」製造番号 6K018C6F01
3mL製剤（フィブリノゲンとトロンビン各1本から構成）計4キット
4. 試験法
3mL製剤2キットを溶解し、フィブリノゲン5mL、及びトロンビン5mL
からC型肝炎ウイルス遺伝子の検出を行なった。
試験法の概要は別紙2参照。
5. 試験検査成績
1回目：陰性（3IU/5mLを検出できる測定系において感度未満）
2回目：陰性（3IU/5mLを検出できる測定系において感度未満）
詳細は別紙1参照。



別紙1 試験結果

1. 1回目(平成23年1月21日実施)

製剤	HCV 遺伝子	IC	
陰性コントロール	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性
ランコントロール (3IU/5mL)	フィブリノゲン トロンビン	陽性 陽性	陽性 陽性
陽性コントロール (10IU/5mL)	フィブリノゲン トロンビン	陽性 陽性	陽性 陽性
検体 (6K018C6F01)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性

IC: インターナルコントロール

2. 2回目(平成23年1月24日実施)

製剤	HCV 遺伝子	IC	
陰性コントロール	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性
ランコントロール (3IU/5mL)	フィブリノゲン トロンビン	陽性 陽性	陽性 陽性
陽性コントロール (10IU/5mL)	フィブリノゲン トロンビン	陽性 陽性	陽性 陽性
検体 (6K018C6F01)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性

IC: インターナルコントロール

別紙2

ベリプラストPコンビセットに関するHCV検出法の概要

(始めに)

本試験法は、ベリプラストPコンビセット(以下「ベリプラスト」という。)の最終製品からRT-PCR法により高感度にHCV-RNAを検出するために構築し、ベリプラストを構成するフィブリノゲン末とトロンビン末にそれぞれ希釈したHCV国内標準品(日本輸血学会雑誌、第51巻.515-519.2005)を添加して検出感度を評価した方法である。試験法は、RNAの抽出法と遺伝子の増幅・検出法の2つから構成され、製品中のHCV-RNAの検出を行うものである

(抽出法)

HCV検出感度を向上させるために、QIAamp Circulating Nucleic Acidキット(QIAGEN社)を使用した。このキットは、試料をグアニジンによるタンパク変性とタンパク分解酵素(proteinase K)を組み合わせてタンパクを除去、これを核酸と親和性のある膜に吸着させ、洗浄液で洗浄することによって核酸以外の夾雑物を取り除くことができ、さらにDNaseを作用させることによってDNAを除去し、高純度のRNAを得ることができる。

このキットは最大5mLの血漿から核酸抽出できる性能があるため、ベリプラスト製剤のフィブリノゲン末とトロンビン末をそれぞれ用法通りに溶解した5mLの検体から、それぞれ55μLのRNA溶液を抽出し、その50μLを下記の増幅・検出に用いる。抽出に際しては、抽出の工程とその後の増幅・検出工程をモニターするために、コバスアンプリスクリーンHCV v2.0キット(Roche社)に添付されているinternal control(IC)を添加した抽出バッファーを用いて行なう。

(増幅・検出法)

HCV-RNAの増幅・検出には、血液のHCVスクリーニング検査に用いられているコバスアンプリスクリーンHCV v2.0キットを使用した。核酸を増幅するためのバッファーに上記で抽出した50μLのRNA溶液を添加し、装置にセットすると自動的に増幅・検出が行なわれる。

原理は、抽出したHCV-RNAとICはビオチン標識されたHCV増幅用のプライマー(ICを増幅するためのプライマーを含む)により増幅される。増幅された産物は、変性後にそれぞれ自動的にHCVの検出系とIC検出系とに分けられ、

それぞれの検出系で、磁気ビーズが付いたプローブと hybridization することによって増幅産物のみトラップする。これに酵素を結合させたアビジンを添加すると増幅産物のプライマー部分と結合する。洗浄後に基質を加え、増幅産物と酵素と基質の反応によって発色するため、その吸光度を測定することによって HCV-RNA と IC の有無をそれぞれ定性する。

(判定)

判定は、下記のようにコバスアンプリスクリーン HCV v2.0 キットに準じる。

HCV 陽性：HCV-RNA 陽性

HCV 陰性：HCV-RNA 陰性、 IC 陽性

判定保留：HCV-RNA 陰性、 IC 陰性

判定保留の場合は、試験不成立のため再試験とする。

(試験)

1) 1回の試験に必要な検体及びコントロールの本数

陰性コントロール-1 (陰性フィブリノゲン末1本)

陰性コントロール-2 (陰性トロンビン末1本)

ランコントロール-1 (陰性フィブリノゲン末に 3 IU の HCV を添加した物 1本)

ランコントロール-2 (陰性トロンビン末に 3 IU の HCV を添加した物 1本)

陽性コントロール-1 (陰性フィブリノゲン末に 10 IU の HCV を添加した物 1本)

陽性コントロール-2 (陰性トロンビン末に 10 IU の HCV を添加した物 1本)

HCV 検査を行う製剤-1 (フィブリノゲン末 2本) *

HCV 検査を行う製剤-2 (トロンビン末 2本) *

陰性コントロールは、本検出法で陰性を確認したベリプラストと同一ロットを使用し、ランコントロールと陽性コントロールは陰性を確認したベリプラストと同一ロットに希釈した HCV 国内標準品を添加したもの。

*：検査検体は 3mL 製剤であるため、1回実施のために各 2本使用した。

2) 抽出および増幅・検出

抽出：QIAamp Circulating Nucleic Acid キット (QIAGEN 社)

増幅・検出：HCV コバスアンプリスクリーン HCV v2.0 キット (Roche 社)

3) 判定

陽性：HCV が陽性

陰性：HCV が陰性、IC が陽性、陽性コントロールが陽性

判定保留：HCV が陰性、IC が陰性

又は、IC が陽性であっても陽性コントロール陰性

判定保留の場合は、試験不成立のため再試験を実施する。

以上の試験を日を変えて 2回実施し、それぞれの結果を報告した。

(参考資料)

上記検査法の実施にあたり、血漿とベリプラストでは組成が異なることから、ベリプラスト及び静注用フィブリノゲン 5mL にそれぞれ 1~30IU に希釈した HCV 国内標準品を添加し、検出感度を求めた。

1) フィブリノゲンにおける感度評価

市販されている静注用フィブリノゲン (ベリプラストのフィブリノゲンと同じ 80mg/mL に溶解したもの) に希釈した HCV 国内標準品を添加し、検出感度を求めた。

静注用フィブリノゲン：3 IU 100%陽性

(IC 4 μ L と HCV 3 IU を添加した場合：10回の試験で 10回陽性)

IC 6 μ L と HCV 3 IU を添加した場合：10回の試験で 10回陽性)

2) ベリプラストにおける感度評価

市販されているベリプラスト (5mL 規格) のフィブリノゲンとトロンビンを 5mL に溶解し、HCV 国内標準品を添加して検出感度を求めた。(各濃度 1回ずつ測定した)

フィブリノゲン：0 IU	陰性	トロンビン：0 IU	陰性
1 IU	陰性	1IU	陽性
3 IU	陽性	3IU	陽性
10 IU	陽性	10IU	陽性
30 IU	陽性	30IU	陽性

資料 2-1

資料 2-1 第一回合同会議資料の一部修正等について

1. エタノール分画以外の製造方法の記載不備について

○平成 22 年 6 月 23 日合同会議 資料 1-8 製造工程等一覧において、一部製剤で胎盤由来製造方法の記載を追記

- ・13 アルブミン - ヨシトミ/アルブミン - W f (1971 - 1990 年に胎盤血由来を追記)
- ・29 ヴェノグロブリン (1976-1983 年に胎盤血由来を追記)
- ・グロブリン - W f の追記 (同じく 1965-1989 年に胎盤血由来を使用していたため一覧に追記)

2. その他修正について

○平成 22 年 6 月 23 日合同会議 資料 1-2 企業、医薬食品局が保有していた血漿分画製剤とウイルス性肝炎症例等に関する調査結果の精査について (説明資料)

・資料 5 頁

誤	正
1978～1979年のドイツ及びアイルランドで見られたコーン分画法ではない製造方法での筋注用抗D免疫グロブリン使用による HCV 感染事例と、1994年に回収措置のとられたガンマガードによる HCV 感染事例～	1978～1979年のドイツ及びアイルランドで見られたコーン分画法ではない製造方法での静注用抗D免疫グロブリン使用による HCV 感染事例と、1994年に回収措置のとられたガンマガードによる HCV 感染事例～

○平成 22 年 6 月 23 日合同会議 資料 1-8 副作用等報告のあった製剤の製造工程等一覧

- ・ 46 サングロポールに関するHBV血清学的検査実施時期について、HBs抗原検査実施時期 1983 年を 1985 年に訂正

以上

※上記修正に係る資料を以降に添付。2. の製造工程一覧の守勢箇所は太枠罫線で枠囲み
 ※参考記事を最終 24 ページに添付

**企業、医薬食品局が保有していた血漿分画製剤と
ウイルス性肝炎症例等に関する調査結果の精査について
(説明資料)**

1. 特定製剤以外の血漿分画製剤の精査の経緯・内容について

平成20年4月30日に厚生労働省医薬食品局より標題の調査結果について公表(資料1-1)したところであるが、この調査は、

I 企業が医療機関から収集・保有していた症例に関する調査について

II 医薬食品局が医療機関から報告を受けて保有していた症例情報に関する調査について
から構成されていた。精査を行うとした内容については次のとおりである。

I について

(1) 特定製剤以外の血漿分画製剤を投与していたところ、投与された製剤と肝炎症状との関連は薄い、或いは不明ではあるが(1例を除く)、ウイルス性肝炎又はその可能性のある症例として企業が医療機関から収集したもの135例が報告されている。

これら症例については、症状の経過、投与製剤の肝炎ウイルス安全対策(ドナースクリーニング、ウイルス除去・不活化処理等)及び投与製剤と同一ロット製剤での報告の有無等を踏まえ、製剤投与と肝炎ウイルス感染との関連について整理結果を示しているが、当該整理結果を専門家に内容精査いただくとしていた。

(2) 上記(1)の135例以外に川崎病治療やCIDP(慢性炎症性脱髄性多発神経炎)治療に対する免疫グロブリンの大量投与による肝機能検査値上昇等の報告など、当該製剤による副作用として一般的に知られているものや、肝炎ウイルス安全対策が施されている製剤に係る報告が相当数含まれるものではあるが、血漿分画製剤投与後の肝機能検査値(GOT、GPT等)上昇等の症例が1,502例報告されている。

これらの製剤に係る肝炎ウイルス安全対策の現状等を踏まえれば、多くの症例は、肝炎ウイルス感染の可能性は低いのではないかと考えられるが、報告症例の一部に古い時期の症例もあることから、念のため、それらの報告について専門家に内容を精査いただく予定としていた。

II について

(1) 特定製剤以外の血漿分画製剤の投与例であって、投与製剤との関連は不明ではあるが、ウイルス性肝炎又はその可能性のある症状に関する記載があったもの5例。

これら製剤の投与とウイルス性肝炎との関連について、専門家に内容を精査いただく予定としていた。

(2) 特定製剤以外の血漿分画製剤を投与していたところ肝機能検査値上昇等がみられたとの記載があったもの7例。

I(2)に示す症例と同様、専門家により精査いただく予定としていた。

今般、上記の内容について、精査を行ったところ以下の通り。

2. 精査について

I (1) の135例について(資料1-4)

平成20年4月の整理結果は資料1-1に記載があるが、概要は次のとおり。

[1] 血漿分画製剤の投与と肝炎ウイルス感染との関連が否定できないと考えられる症例…1(0)

「コーナインHT」(1986年 不適切な製法の製剤 B型肝炎事例)

[2] 血漿分画製剤の投与と肝炎ウイルス感染との関連が極めて薄いと考えられる症例…79(63)

アルブミン製剤、グロブリン製剤、トロンピン製剤、アンチトロンピン製剤、ハプトグロビン製剤、血液凝固XIII因子製剤、生体組織接着剤

[3] 血漿分画製剤の投与と肝炎ウイルス感染との関連が認められないと考えられる症例…28(25)

アルブミン製剤、グロブリン製剤、血液凝固XIII因子製剤、生体組織接着剤

[4] 報告情報からは当該製剤と肝炎ウイルス感染との関連の評価が困難と考えられる症例…27(22)

コンコエイトHT、ヘモフィルM、コーエイト、アルブミン製剤、グロブリン製剤

注()内は、C型肝炎(疑いを含む。)と報告された症例数で、C型肝炎ウイルス抗体検査陽性の症例のみならず、単にC型肝炎との症例や、非A非B肝炎(又はその疑い)と報告された症例を含む。

これらについて、整理を行った際の、個別の症例毎の製剤とウイルス性肝炎の関連に

については、資料14のとおりである。

[1][2][3]の症例については、精査の結果、上記の整理結果を変更すべきと考えられる症例は見当たらなかった。

また、[4]として、関連評価が困難とされる27症例については、さらにI(2)の1,498例の精査における血漿分画製剤とウイルス性肝炎との安全性評価と併せ、改めて評価すると、さらに次のように分類可能と考えられた。分類の結果、なお製剤との関連評価が困難とされた製剤は、ガンマガードの識別番号84、85を除き、いずれも既に受診勧奨の対象とされ、納入医療機関の公表を実施している製剤であった。

1) 血漿分画製剤投与と肝炎ウイルス感染との関連が極めて薄いと考えられる症例

- ・液状加熱処理により製造された血液凝固第Ⅷ因子(1例) 識別番号7
- ・SD処理により製造された血液凝固第Ⅷ因子(3例) 識別番号10, 11, 12
- ・アルブミン製剤(3例) 識別番号31, 34, 35
- ・グロブリン製剤(9例) 識別番号47, 53, 55, 61, 65, 76, 79, 83, 86

..... 16例

※アルブミン製剤、ガンマガードを含むグロブリン製剤の評価については後に述べる。

2) 製剤との関連評価が困難と考えられる症例 9例

(1) コンコエイトHT(8例)

肝炎ウイルス不活化に一般に効果が高いと考えられる液状加熱処理(60℃/10時間)が1988年に導入される以前の製剤については、乾燥加熱処理(60℃/72時間)が行われていたものである。乾燥加熱処理によるウイルス不活化については、温度・時間のみならず、対象物の含湿度やタンパク質濃度、安定剤の添加等により効果に大きな差が生じることが知られている。例えばミドリ十字社により製造されていたフィブリノゲンの乾燥加熱処理(60℃/96時間)では、現在HCVのモデルウイルスとして主に用いられるBVDVに対し、ウイルス低減率(Log Reduction Factor)は1.8、60℃、72時間では0.0と報告(平成15年7月25日三菱ウェルファーマ報告書)されており、それら乾燥加熱によるHCV不活化効果は限定的と考えられる。一方、コンコエイトHTの乾燥加熱処理(60℃/72時間)では、BVDVに対して5.3以上、BHVに対して5.0のウイルス低減率が得られるとされており、当該乾燥加熱処理製剤における感染リスクは相当に減じられていたものと考えられる。ただし、第Ⅷ因子製剤はクリオプレシビテートを原材料としておりコーンの低温エタノール分画によるウイルス除去・不活化効果は期待できない。また、液状加熱が導入される1988年までの使用者数は各年毎の累計で約5,000人程度とされるが、多くの患者は反復使用され、また、本剤の承認前から他の血液凝固因子製剤が使用されるなどしていることから、疫学的な安全性評価も困難であり、本剤投与とウイルス性肝炎の関連については評価不能と考えられた。なお、乾燥加熱処理によるコンコエイトHTは、既に肝炎ウイルス検査に係る受診勧奨の対象として、納入医療機関の公表を行っている。

(2) コーエイト(1例)

1985年には製造が中止されている製剤であり、原料血漿や製品でのHBs抗原検査は実施されているものの、それ以外に有効な肝炎ウイルスの除去・不活化処理は行われておらず、ウイルス感染リスクを否定できないと考えられるが、使用患者においては輸血、本剤投与前の他の血液凝固因子製剤投与などの可能性もあり、評価不能とした。なお、本剤は、既に肝炎ウイルス検査に係る受診勧奨の対象として、納入医療機関の公表を行っている。

I(2)について

企業から提出された資料のうち、ウイルス性肝炎又はその可能性があると考えられた135例以外のものであり、川崎病治療やCIDP(慢性炎症性脱髄性多発神経炎)治療に対する免疫グロブリンの大量投与による肝機能検査値上昇等の報告など、当該製剤による副作用として一般的に知られているものや、肝炎ウイルス安全対策が施されている製剤に係る報告が相当数含まれるものではあるが、一部に古い時期の症例もあることから、念のため精査を行うとしたものである。

資料1-1にも述べられているように、これらの副作用報告例は、ウイルス性肝炎メーカーが投与を挟んで陽転化した症例ではなく、肝機能検査値異常の症例がほとんどである。多くの血漿分画製剤については、肝機能検査値異常の副作用が一般的に認められており、これら血漿分画製剤が投与される病態において肝機能検査値異常はまれな所見ではない。また、通常的一般検診者(人間ドック受診40歳以上の男女)においても、10%内外のGPT異常が見られるとされる報告もあること、さらに、投与前後の詳細な検査値の推移等がない症例がほとんどであり、臨床検査値や肝炎、肝機能異常等の副作用名だけでは、ウイルス性肝炎の判断は極めて困難であった。このため、先の135例の整理と同様、副作用報告が行われている血漿分画製剤の製造方法を踏まえて肝炎ウイルスに対する安全性の評価を行うことにより、精査を実施した。

なお、製剤毎の報告症例の多寡については、そもそもの販売数量、使用成績調査等の積極的調査の実施有無や実施規模によっても大きく異なるため、一概に症例数の多寡でのウイルス安全性評価は困難である。

1) コーンの低温エタノール分画法を基にウイルス安全性評価を行い得る製剤

一部の例外を除いて、血漿分画製剤は、別添1-1、別添1-2に示すようなコーン分画法により製造されることが一般的である。

この製造方法は、必要な画分/上清を得るためにアルコールによる分離処理を繰り返し実施するものであり、この分画工程において一定のウイルス除去・不活化効果が得られる。コーン分画法と血漿分画製剤のウイルス安全性については、これまでも様々な報告があることから、当該製法との関連により血漿分画製剤の分類毎に一定の安全性評価が可能と考えられる。

このような知見に基づき、コーン分画法により製造されるアルブミン及びグロブリン製剤に関する安全性評価について以下のように考察した。

(1) アルブミン製剤 (資料 1-8 の 11~22 の製剤)

アルブミン製剤については、コーン分画法により、最下流の画分である画分VまたはIVから製造されるものである。

アルブミン製剤は本製造工程により、分画工程のみでもウイルス除去が行われる他、熱安定性も高いことから、当初より液状加熱処理 (60℃/10時間) も行われている。コーン分画法と液状加熱処理により製造されたアルブミン製剤に関しては、肝硬変、熱傷、ネフローゼなどの疾患に広く使用されているが、ウイルス性肝炎の感染を生じたとの報告は確認されておらず、B型及びC型肝炎に対する感染リスクは極めて低いと考えられる。

(2) 免疫グロブリン製剤 (資料 1-8 の 23~50 の製剤)

免疫グロブリン製剤については、筋注用グロブリン、静注用グロブリンともに、コーン分画法により画分II又は画分II+IIIから製造される。静注用グロブリンはこれらの画分からポリエチレングリコール処理やスルホ化処理、ペプシン処理などの工程を経て製造される。

製品毎に、製造条件、試験条件等が異なるため、ウイルスクリアランスの数値が異なるが、通常、画分IIにいたるまでにBVDVで4程度以上のウイルス低減率が得られる他、製品によって、PEG処理やイオン交換クロマトグラフィー処理等のウイルスリダクション効果が得られる工程が組み合わされる。さらに、現在は通常、ウイルス除去膜処理、SD処理、加熱処理等のウイルスの除去・不活化を目的とした工程が含まれる。

免疫グロブリン製剤は古くから、無又は低ガンマグロブリン血症や、重症感染症一般、麻しんやA型肝炎に使用されており、製品によって、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) や川崎病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) やギランバレー症候群等にも使用される他、B型肝炎や破傷風など特定の抗体投与を目的とした製剤も使用されており、免疫グロブリン製剤のウイルス性肝炎感染リスクに関する文献報告なども多く公表されている。それらの広範で長年の使用実績の中で、これまでに市販された免疫グロブリン製剤でのHCV感染は、1978~1979年のドイツ及びアイルランドで見られたコーン分画法ではない製造方法での静注用抗D免疫グロブリン使用によるHCV感染事例と、1994年に回収措置のとられたガンマガードによるHCV感染事例とされており、これら以外には、過去に、市販された免疫グロブリンで一般にHCV感染は確認されておらず、免疫グロブリン製剤の肝炎ウイルス感染リスクについては、極めて低いと考えられる。

《 「ガンマガード」 について 》

静注用免疫グロブリン製剤であるガンマガードについては、1994年に海外でHCV

感染報告が見られたため、全世界で回収措置が講じられており、わが国でも1994年2月に自主回収措置が講じられている。

わが国で使用された免疫グロブリン製剤のうち、HCV感染が確認されたとされる唯一の製品でもあることから、改めて、当時の状況、報告を確認したところ、本剤については、1994年の自主回収の際に、全納入医療機関に対し自主回収措置が講じられ、13ロット8,000本余りが回収されるとともに、医療機関への感染疑い者の有無の調査、一部医療機関ではHCV抗体検査の実施、保管製剤でのHCV-PCR検査が行われ、それらの状況は当時の厚生省にも報告された。当該報告によれば、国内では感染者は確認されず、また、保管製剤に対するHCV-PCR検査では全ロットでウイルスは検出されなかったとされている。

ただし、今回の肝炎関連症例調査において、135例中のNo.84、85が回収時期に合致する症例であり、特にNo.84は、投与前末検査から投与後抗HCV抗体陽性が確認されている症例であるため、当時の調査状況を確認したところ、回収当時の厚生省 (当時) への調査報告には含まれていなかった。これについて報告企業は、「投与3年前の抗HCV抗体検査の陰性結果は偽陰性であり、従来からの感染である」との医師見解が確認された症例No.85と同一症例であり、No.84の詳細調査結果がNo.85と考えられたが、社内記録では確認できないため今回の症例調査への報告に含めたとされており、改めて、該当すると考えられる医療機関への調査も行ったが、医療機関の診療記録も処分されており、状況が確認できないとのことであった。

当時のガンマガードのHCV感染についてはその後、詳細に調査・評価されている。当該詳細調査によれば、ドナーの抗HCV抗体スクリーニングを第2世代抗体検査により実施した製剤ロットの一部でHCV感染が発生したとされており、当時のドナーのうち、その後の追跡により、HCV感染が判明したドナー由来の血漿が含まれる製剤3ロットの特定等の調査も行われていることから、再度、国内供給ロットとの関係を確認したところ、第2世代抗HCV抗体スクリーニングによるガンマガードは1993年8月以降、国内に3ロット供給されているが、うち1ロットは原料血漿プールがその3ロットの1つと共通していることが判明した。(原料血漿はそれぞれ2つのプール血漿から製造されており、共通するのはうち1プール血漿のみ。また、最終製品に関し、プール血漿の1つが国内製品と共通し、海外で感染が発生したとされるロットにHCV-RNAが検出される一方、国内のロットでは、製品中にHCV-RNAは検出されていない。)

当時回収の対象としたロット (抗体検査法に関係なく) について、国内ではあわせて約80,000本が使用され、そのうち、上記の原料血漿プールが共通する第2世代抗HCV抗体スクリーニングによる1ロットの使用は約5,000本、その他の第2世代抗HCV抗体スクリーニングによる2ロットの使用は約6,000本と推定されている。当時の全納入機関への調査によって、国内感染例の報告はなかったとされているが、投与患者に対する抗体検査が一部機関にとどまっており、また、製剤中にHCVが検出され、感染事例が確認された海外のロットと原料血漿が一部共通していた国内の1ロットを含め、国内に流通した3ロットはHCV-PCRで陰性が確認されていることか

ら、海外で HCV 感染が確認されたロットに比較して感染リスクは低いと考えられ、あるいは、リスクがない可能性も考えられるが、完全に否定することはできず、その一部にのみ感染が生じていたような場合、当時の調査では十分に確認できていなかった可能性もある。また、No.84、85 の症例での本剤による感染を否定する症例の経過や医師所見が正確なものか現時点では記録上確認できない状況となっている。

これらの状況から当該製剤については、第 2 世代抗体スクリーニング導入前の製剤に関しては、ウイルスクリアランス数値は低いものの、従来よりウイルス性肝炎に対し安全とされるとともに、第 1 世代抗体スクリーニング導入前の製品に対しても感染調査等によって安全性評価がなされた上で、感染が第 2 世代抗体スクリーニング製品に由来すると報告されていることから、それら製剤の感染リスクは低いと考えられるが、No.84、85 の症例に関しては、第 2 世代抗体検査の海外での感染報告のある製剤と共通する原料血漿プールが使用された 1 ロット、あるいは、その他の第 2 世代抗体スクリーニングによるロットの投与の可能性も否定できず、現在確認できる状況からは、評価が不能と言わざるを得ない。

以上のように、当時の調査、検査結果から感染が生じていない可能性も高いが、第 2 世代抗体スクリーニングによるロットの使用者の一部に感染が発生していた可能性も明確に否定できないこと。そのような場合には、当時の調査では十分把握しきれていない可能性もある。(平成 6 年当時の回収は約 700 施設を対象に行われているが、第 2 世代抗体検査製品の国内納入先は 427 施設とされている)

【念のための、受診勧奨の必要性があるか】

2) アルブミン、グロブリン以外の製剤

(1) 血液凝固Ⅷ、Ⅸ因子製剤 (資料 1-8、1~7 の製剤)

資料 1-8 に一覧を示したとおりであり、副作用報告のあったもののうち、液状加熱処理 (60℃/10 時間)、SD 処理、ウイルス除去膜処理が行われているもののウイルス性肝炎感染リスクは極めて低いと考えられるが、次に挙げる製剤については、これまでもウイルス性肝炎検査の受診勧奨が行われているものである。

コンコエイト HT については、2. I. 2) (1) に述べた通り、肝炎ウイルスの不活化に有効な乾燥加熱処理 (60℃/72 時間) が行われており、感染リスクは相当に減じられていたものと考えられる。

コンファクト F については、乾燥加熱処理 (65℃/96 時間) が行われており、BVDV で 5.2 以上のウイルス低減率が得られている他、この乾燥加熱処理条件はチンパンジーを用いた NANB 肝炎感染実験によって、肝炎ウイルスの不活化に有効であることが確認されており、本製剤の感染リスクは相当に低いと考えられるものである。

また、参考であるが、コーナイン HT についても乾燥加熱処理 (68℃/72 時間) が行われており、Sindbis ウイルスにおいて、4.0 以上のウイルス低減率が確認されている他、チンパンジーを用いた NANB 肝炎感染実験により、肝炎ウイルスの不活化に有効であることが確認されている。

以上から、下記の 5 製剤の中でも、加熱処理により一定の不活化が推定されるコン

コエイト HT、コンファクト F 及びコーナイン HT と、有効な不活化処理が行われていないプロフィレート及びコエイトでは感染リスクは異なると考えられるが、これら製剤の効能・効果を踏まえると使用患者数は限られており、使用状況、報告状況からこれらの相違を把握することも困難である。なお、本剤は、既に肝炎ウイルス検査に係る受診勧奨の対象として、納入医療機関の公表を行っている。

- ア) コンコエイト HT・・・液状加熱処理 (60℃/10 時間) 導入前の製剤 (11 例)
- イ) コンファクト F・・・ウイルス除去膜 (35nm) 処理導入前の製剤 (1 例)
- ウ) コーナイン HT・・・(参考 I (1) の 1 例のみ)
- エ) プロフィレート・・・(1 例)
- オ) コエイト・・・(2 例)

(2) その他の血液凝固因子製剤 (資料 1-8、8~10 の製剤)

資料 1-8 に一覧を示したとおり、副作用報告のあったもののうち、ウイルス除去膜処理、SD 処理、蒸気加熱処理 (60℃/1190mb/10 時間) 等が行われているもののウイルス安全性は高いと考えられるが、次に挙げる製剤については、肝炎ウイルス感染リスクを十分には否定できないと考えられ、既に肝炎ウイルス検査に係る受診勧奨の対象として、納入医療機関の公表を行っている。

- ア) ファイバ「イムノ」・・・蒸気加熱処理 (60℃/1190mb/10 時間) 導入前の製剤 (2 例※蒸気加熱処理の可能性も高い)

(3) アンチトロンビン製剤 (資料 1-8、51~54 の製剤)

資料 1-8 に一覧を示したとおり、アンチトロンビン製剤に関しては、コーン分画法による上清 I 又はそれ以降の上清/画分から製造され、各種クロマトグラフィー処理、ウイルス除去膜処理、加熱処理等を経て製造されており、初期のアンスロビン P 以外には BVDV に対して 9 以上のウイルス低減率が確認されている。また、初期のアンスロビン P (ベアリング) についても、上清 I から製造され、液状加熱処理 (60℃/10 時間) が行われていることから、肝炎ウイルス感染リスクは極めて低いと考えられる。

(4) その他の血漿分画製剤 (資料 1-8、55~59 の製剤)

資料 1-8 に一覧を示したとおり、アフィニティクロマトグラフィー処理、ウイルス除去膜処理、加熱処理等により、BVDV に対し、9 以上のウイルス低減率が確認されている。また、資料 1-8 の 58、59 のリゾチーム注、セルロプラスミンに関しては、使用時期が極めて古く、具体的なウイルス低減率の算出、推計は困難とのことであったが、リゾチーム注ではウイルス不活化に有効な液状加熱処理 (60℃/10 時間) が行われていること、セルロプラスミンではコーン分画による画分 IV-I から製造され、BPL +UV 処理が行われていることから、肝炎ウイルス感染リスクは低いと考えられる。なお、リゾチーム、セルロプラスミン共に治験での使用のみで、一般に販売されるには至っていない。

(5) 生体接着剤等（資料 1-8、60～70 の製剤）

資料 1-8 に一覧を示したとおりであり、副作用報告のあった製剤のうち、液状加熱処理（60℃/10 時間）、乾燥加熱処理、ウイルス除去膜処理等により、BVDV に対するウイルス低減率が 9 以上とされるものについては、ウイルス性肝炎感染リスクは低いと考えられる。

それら以外のものについては、以下に考察した。

7) ティシール

当該製剤の副作用症例はいずれも治験中の 3 例とされており、この治験（1980～84 年）では、556 例に加熱処理等のウイルス不活化処理を実施していない非加熱製剤のフィブリノゲンを用いた製剤が使用されている。当該製剤の治験報告書においては、NANB 肝炎の発生が見られたとの記載はなく、また、治験参加者に対してこれまでも HIV 感染調査が実施されており、それに伴う一部の健康状況調査の実施においても肝炎報告はないとされている。さらに、非加熱製剤の海外での使用においても、NANB 肝炎の発生は確認されていないとされている。

しかしながら、当時の治験報告書等では、被験者に対する観察期間が不明な報告もあり、全ての症例に対して十分な観察が行われていたことは確認できないこと、また、その後の HIV 感染調査でも、明示的に肝炎検査の実施は行われていなかった。一方で、海外でも非加熱製剤について 50 万人相当の使用実績があることが確認されている。

以上のように、当時の調査や海外での同一製品の使用状況から勘案し、感染が生じていない可能性もあるが、当時は明示的に肝炎検査が行われておらず、当時の調査では十分把握しきれていない可能性もある。

【念のための、受診勧奨の必要性があるか】

また、治験の途中段階から乾燥加熱処理が導入されており、承認を取得した 1988 年から 1991 年までは乾燥加熱処理フィブリノゲンが使用されていた。当該乾燥加熱条件（60℃/30 時間）については、当時、耐熱性モデルウイルスとして Sindbis ウイルスによりウイルスクリアランス試験が行われており、4.7 以上のウイルス低減率が確認されている。乾燥加熱処理は液状加熱処理に比べて処理時の組成等の条件により、不活化効果に差が出ることが知られているが、当該製剤における加熱条件においては、安定剤としてのクエン酸ナトリウムやショ糖の添加は行われておらず、それらを使用した場合より比較的安定した不活化効果が推定されるものの、当時、BVDV を用いたウイルスクリアランス試験は行われておらず、当時のウイルスクリアランス試験成績のみで十分な肝炎ウイルスへの安全性が確保されていたと評価することは難しい。

一方で、本剤は乾燥加熱製剤となって以降、日本国内の他、ドイツ、イタリ

ア、デンマーク、アイルランド、カナダ等、海外でも使用され、それらの国でも、乾燥加熱処理製剤として、早い国（ドイツ）で 1985 年 2 月に認可、また、蒸気加熱処理は早い国（ドイツ）で 1989 年 3 月に認可され、最も遅い国（ベルギー）では 1997 年 1 月に至って認可されたとされており、その間企業によれば、欧州で少なくとも数十万例に使用されたとされるが、ウイルス性肝炎の感染を確認する報告はないとのことである。また、国内では、蒸気加熱処理導入が 1991 年 3 月に行われるまでに約 4 万本（推定使用者数 4 万人）の販売が行われたとされている。当時、本剤は使用成績調査を実施しており、同調査の計 5,593 例中、4,805 例が乾燥加熱製剤に対して調査されているが、これら症例において、肝炎の報告は見られていないとされている。

以上のことから、乾燥加熱処理製剤のウイルスクリアランス試験のみでは、当時、試験の対象とされるウイルスは現在よりも限定的であったことから、十分な安全性の確認には至らないものの、当時、国内外で広く使用されている際に肝炎の報告はなく、ウイルス性肝炎の感染が確認された事例もないとされていることから、乾燥加熱処理による本剤の使用によりウイルス肝炎感染リスクが増加していた状況にはないと考えられる。

なお、1991 年 3 月に蒸気加熱処理が導入されたフィブリノゲンの製造工程におけるウイルス低減率は TBEV による評価で 8.2 以上である。この際に BVDV を用いた評価は実施されていないが、後に申請されたティシールデュオにおけるウイルスクリアランス試験データにおいて、本剤の凍結乾燥・蒸気加熱処理工程と同一条件で、BVDV に対しても、加熱蒸気化処理の 3 時間までに、検出限界以下となる 4.6～5.1 以上のクリアランスが確認されており、ウイルス性肝炎感染リスクは非常に低いと考えられる。また、1994 年以降ウシ由来からヒト由来に切り替えられているトロンビンの蒸気加熱処理についても同様である。

4) フィプロガミン

本剤は 1980 年に承認されており、胎盤を由来とし、有効なウイルス不活化工程としては、リパノール沈殿、塩化セチルピリジニウム（CPC）処理が行われていたものである。当時においては、HCV ウイルスの同定は行われておらず、BVDV でのクリアランス評価は実施されていない。しかしながら、同処理においても、HIV のウイルス安全性評価が実施されており、CPC 処理により、HIV-2 で 5.2 以上のウイルス低減効果が確認されている。また、リパノール沈殿処理工程は計 2 回行われているが、同工程の 1 回処理で HIV-2 に 5.8 以上のウイルス低減効果が確認されている。CPC 処理は同成分の界面活性作用によるものであり、ウイルスのエンベロープの破壊作用によるもので、SD 処理と同作用であること、SD 処理は通常、HIV と BVDV で近似した不活化効果が得られることがわかっている。また、リパノールに関しても、直接的な試験結果はないが、reo ウイルスや IBRV に不活化作用を有するとの報告があり、

また、リバノールが分類されるアクリジン誘導体では、BVDV、IBRV、あるいは、HIV と BVDV で同程度の不活化が得られるとのデータもあり、これらの点から、製造元からは、両工程により直接的なデータはないものの、BVDV に対しても 9 以上のクリアランス値が得られることが推計しうとの考えが示された。リバノールによる HCV への具体的な推計は困難な部分もあるが、SD 処理と同様の作用である CPC による HCV 不活化効果が同程度に得られると考えることは、一定の合理性が認められ、これに加えて、リバノール処理効果の寄与も考えられること、当時の海外での使用は、1973 年以降、ドイツ、イギリス、オーストリア等で承認・販売されているが、製造元によれば、本剤によるウイルス性肝炎が確認された報告がないとされていること等から、本剤の使用によりウイルス肝炎感染リスクが増加していた状況にはないと考えられる。なお、1986 年以降は、これら処理に加え液状加熱処理 (60℃/10 時間) が追加されていることから、より安全性が向上しているものと考えられる。

カ) ペリプラスト P

本剤については、フィブリノゲンについては当初から BVDV でクリアランス 9 以上のウイルス不活化工程が行われていたほか、製剤中の第 XⅢ 因子に関しては、フィプロガミンと同様であるが、当初より液状加熱処理 (60℃/10 時間) が行われていることから、ウイルス性肝炎感染可能性は低いと考えられる。

イ) ジーティーサーティーン

本剤は、食道静脈瘤硬化剤として治験に用いられた製剤であり、第 XⅢ 因子 (フィプロガミン) とウシ由来のトロンビンの組み合わせ製剤である。第 XⅢ 因子に関しては、フィプロガミンと同様の評価と考えられる。

オ) ケレス

本剤も、第 XⅢ 因子とトロンビンの組みあわせ製剤であり、いずれもベーリングヘルケ社からの導入とされており、フィプロガミン及び、ペリプラストに用いられるトロンピンと同様と考えられる。

Ⅱ (1) の 5 例について (資料 1-5)

これら 5 例については、資料 1-5 に一覧を示したが、いずれも原料血漿スクリーニング、不活化・除去処理工程等から、製剤投与と肝炎ウイルス感染との関連は極めて低いと考えられる。

Ⅱ (2) の 7 例について (資料 1-6)

これら 7 例については、資料 1-6 に一覧を示したが、上記 I (2) の 1,498 例についてのガンマグロブリンの項で既に述べたように、製剤投与と肝炎ウイルス感染との関連は

極めて低いと考えられる。

3. 日本赤十字社から提出された輸血と血漿分画製剤併用 39 症例の調査について (資料 1-7)

2008 年 4 月 30 日の調査整理結果において、日本赤十字社より、輸血用血液製剤を投与していたところ、ウイルス性肝炎又はその可能性のある症例として、医療機関から同社が収集した症例のうち、併用薬として血漿分画製剤が投与された症例 39 例が報告されており (22 例については B 型肝炎*、17 例については C 型肝炎との報告*)、これらの症例については、併用薬として投与された血漿分画製剤の製造販売業者に対し、当該血漿分画製剤について、必要な調査を行うよう指示するとしていたところである。

これら 39 例の調査結果は資料 1-7 のとおりであり、製剤としては 55 製剤あるが、そもそも報告医が分画製剤との関連を否定している、あるいは、分画製剤投与前からウイルスマーカーが陽転している等の事例が 29 製剤の評価として見られている他、報告医は血漿分画製剤とウイルス性肝炎の関連を否定していない症例についても、製剤のウイルス安全対策からは、関連は極めて低いと考えられた。

なお、うち 1 例、調査によっても具体的製品が特定できないフィブリン糊とされるものがあったが、特定製剤の可能性のある旨が医療機関にお知らせされている。

【 参 考 】

HCV キャリア推計：

2000 年時点の年齢換算で HCV に関し、16-19 歳で 0.13%、20-29 歳で 0.21%、30-39 歳で 0.77%、40-49 歳で 1.28%、50-59 歳で 1.80%、60-69 歳で 3.38% と推計されている。

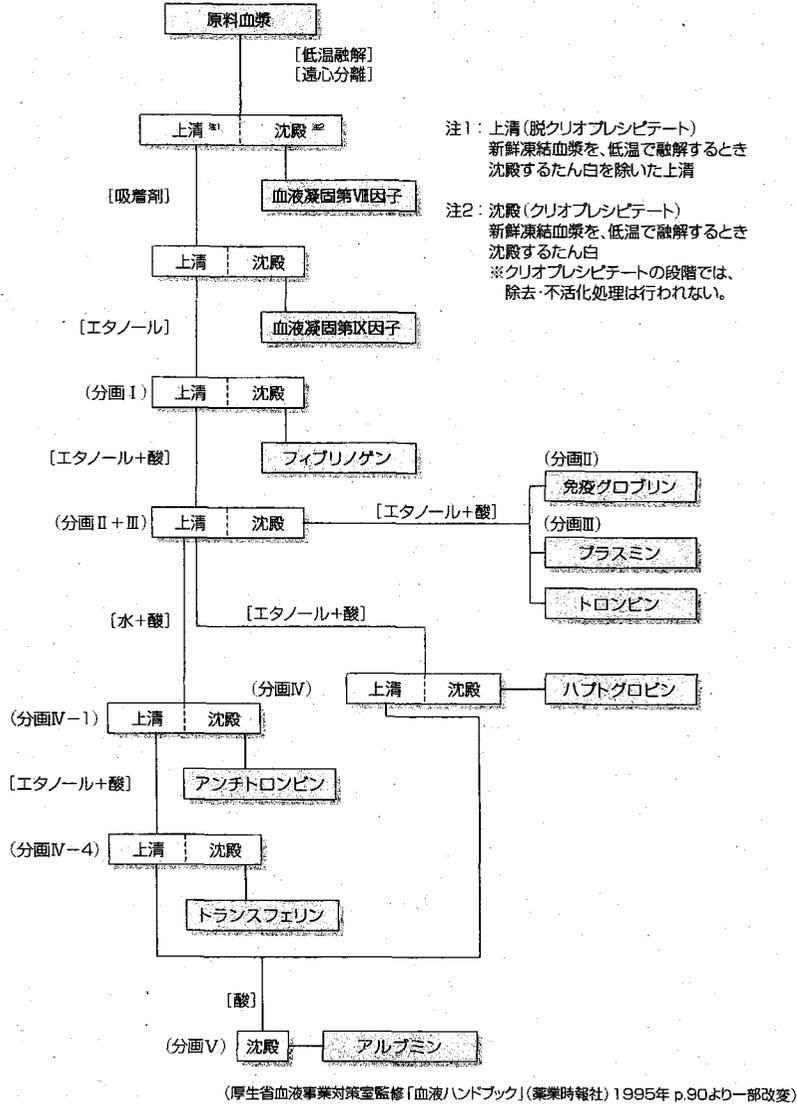


図3-22 コーン分画法の一例

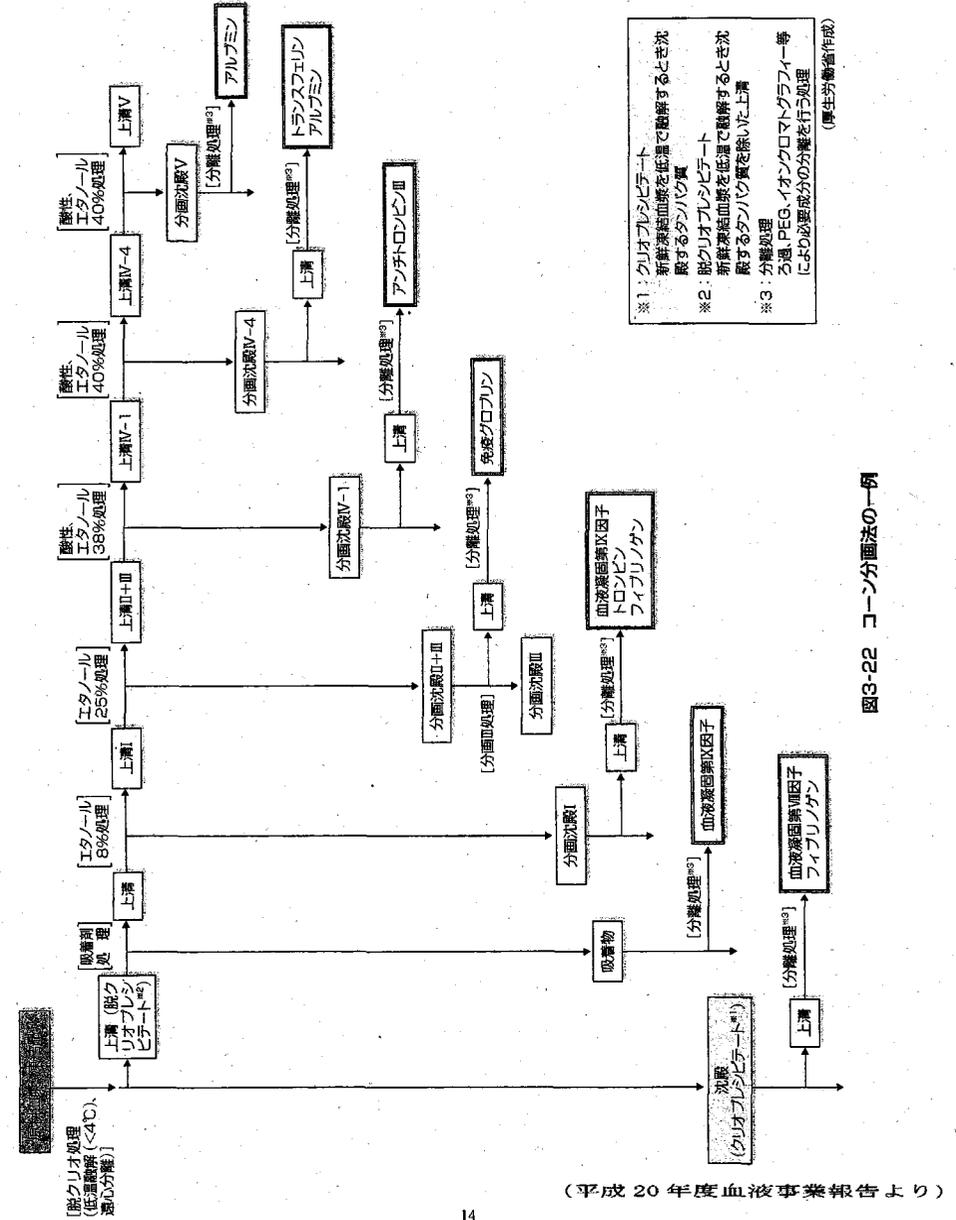


図3-22 コーン分画法の一例

販売名	報告企業名*	許容・許容 限度等 制作用 回数	ラシウイルス 許容 濃度 135例 使用例	ラシウイルス 許容 濃度 135例 使用例	販売期間 (始発期)†	製造方法										ウイルス クリアランス 指数†	備考
						ヒト由来有効成分	原料スク リーニング ※	ウイルス除去工程			ウイルス不活化工程				その他の処理工程		
						出発原料 (ユニット分)‡	90% エタノール 処理	SD処理	液状加熱	蒸気加熱	乾燥加熱						
17) プラズマ-35	ハクスター	-	-	-	1984-1997	アルブミン	a	画分V					60°C/10h			8.3以上 (BVDV)	1991年HCV抗体スクリーニング導入
		3	3	0	1997-1998	アルブミン	bc-an	画分V					60°C/10h			9.3以上 (BVDV)	
		1	1	0	1998-	アルブミン	bc-bnon	画分V					60°C/10h			9.3以上 (BVDV)	
18) プラズマ-35B	ハクスター	4	0	0	1983-1991	アルブミン	b	画分V					60°C/10h			8.3以上 (BVDV)	1981年HCV抗体スクリーニング導入
		1	1	0	1997-1999	アルブミン	bc-an	画分V					60°C/10h			9.3以上 (BVDV)	
		2	2	0	1999-	アルブミン	bc-bnon	画分V					60°C/10h			9.3以上 (BVDV)	
19) アルブミン-25% (ノバスター)	ハクスター	1	1	0	1989-2005	アルブミン	bc-bnon	画分V					60°C/10h			11.2以上 (BVDV)	2005年3月販売中止
20) アルブミン-5% (ノバスター)	CSLベーリン	-	-	-	1982-1991	アルブミン	b	画分V					60°C/10h			9以上 (BVDV, PRV)	
21) アルブミン-8%	CSLベーリン	1	0	0	1991-1997	アルブミン	bc	画分V					60°C/10h			9以上 (BVDV, PRV)	1997年HCV-HCV-NATスクリーニング導入
22) アルブミン-25%	CSLベーリン	3	3	0	1987-1997	アルブミン	b	画分V					60°C/10h			9以上 (BVDV, PRV)	1981年HCV抗体スクリーニング導入
22) アルブミン-25%	CSLベーリン	1	1	0	1988-1991	アルブミン	bc-bnon	画分V					60°C/10h			9以上 (BVDV, PRV)	
22) アルブミン-25%	CSLベーリン	1	1	0	1991-1997	アルブミン	bc	画分V					60°C/10h			9以上 (BVDV, PRV)	1997年HCV-HCV-NATスクリーニング導入

5. 免疫グロブリン製剤

販売名	報告企業名*	許容・許容 限度等 制作用 回数	ラシウイルス 許容 濃度 135例 使用例	ラシウイルス 許容 濃度 135例 使用例	販売期間 (始発期)†	製造方法										ウイルス クリアランス 指数†	備考
						ヒト由来有効成分	原料スク リーニング ※	ウイルス除去工程			ウイルス不活化工程				その他の処理工程		
						出発原料 (ユニット分)‡	90% エタノール 処理	SD処理	液状加熱	蒸気加熱	乾燥加熱						
23) シンチグロブリン-ニチヤク	日本製薬	1	1	0	1970-1989	グロブリン	b	画分II								5.0以上 (BVDV)	1989年HCV抗体スクリーニング導入 1988年HCV-HCV-NATスクリーニング導入、ウイルス除去導入
24) グロミン	日本製薬	22	0	0	1975-1989	ヘパシ地帯グロブリン	b	画分II	イオン交換						ペプシン処理	5.00以上 (BVDV)	1989年HCV抗体スクリーニング導入 1988年製造中止
25) グロミン-1	日本製薬	86	3	0	1983-1983	PEG処理グロブリン	b	画分II	イオン交換						PEG処理	9以上 (BVDV)	ラシ3併治症例
		3	1	0	1983-1988	PEG処理グロブリン	bc	画分II	イオン交換						PEG処理	9以上 (BVDV)	
		-	-	-	1989-1998	PEG処理グロブリン	bc-an	画分II	イオン交換	○					PEG処理	9以上 (BVDV)	1998年HCV-HCV-NATスクリーニング導入 1999年製造中止
26) 純化グロブリン-1 ニチヤク	日本製薬	18	0	1	1992-1998	PEG処理グロブリン	bc	画分II	イオン交換						PEG処理	9以上 (BVDV)	
		83	0	0	1998-1998	PEG処理グロブリン	bc	画分II	イオン交換	○					PEG処理	9以上 (BVDV)	
		161	1	0	1998-	PEG処理グロブリン	bc-bnon	画分II	イオン交換	○					PEG処理	9以上 (BVDV)	
27) HBグロブリン-ニチヤク	日本製薬	2	1	0	1980-1992	抗Hbグロブリン	b	画分II	イオン交換							5.00以上 (BVDV)	1992年HCV抗体スクリーニング導入 1994年製造中止
28) 免疫グロブリン-ニチヤク	日本製薬	-	-	-	1970-1998	破傷風抗毒素	-	画分II								5.00以上 (BVDV)	1971年HCV抗体スクリーニング導入 1992年HCV抗体スクリーニング導入 1988年ウイルス除去導入
		1	1	0	1998-	破傷風抗毒素	bc-bnon	画分II		○						9以上 (BVDV)	

販売名	報告企業名*	許容・許容 限度等 制作用 回数	ラシウイルス 許容 濃度 135例 使用例	ラシウイルス 許容 濃度 135例 使用例	販売期間 (始発期)†	製造方法										ウイルス クリアランス 指数†	備考	
						ヒト由来有効成分	原料スク リーニング ※	ウイルス除去工程			ウイルス不活化工程				その他の処理工程			
						出発原料 (ユニット分)‡	90% エタノール 処理	SD処理	液状加熱	蒸気加熱	乾燥加熱							
グロブリン-W	ベネシス	-	-	-	1957-1985	グロブリン	-	画分II+III								2.4 (BVDV)		
		-	-	-	1985-1974	グロブリン (動物由来)	-	画分II								6.4以上 (BVDV) 4.0 (HCV)	1972年HCV抗体スクリーニング導入 (動物由来)	
		-	-	-	1974-1979	グロブリン (動物由来)	-	画分II								6.4以上 (BVDV) 4.0 (HCV)	1985年から1989年の間、動物由来血漿を原料として製造	
		-	-	-	1979-1989	グロブリン (動物由来)	-	画分II								6.4以上 (BVDV) 9.0以上 (HCV)		
		-	-	-	1989-1993	グロブリン	b(c)	画分II									8.4以上 (BVDV)	1992年HCV抗体スクリーニング導入
		-	-	-	1993-1998	グロブリン	bc	画分II		○							13.0以上 (BVDV)	
29) ヴェングロブリン	ベネシス	4	0	0	1978-1979	グロブリン (動物由来)	-	画分II							リノール分画	4.2 (HCV)		
		-	-	-	1979-1983	グロブリン (動物由来)	-	画分II							リノール分画、PEG分画	6.4以上 (BVDV)		
		-	-	-	1983-1993	グロブリン	b	画分II								8.4以上 (BVDV)	1992年7月承認受理	
30) ヴェングロブリン-1	ベネシス	9	0	0	1978-1982	PEG処理グロブリン	b	画分II+III							PEG処理	11.8以上 (BVDV)	治験症例	
		16	2	0	1980-1998	PEG処理グロブリン	b	画分II+III							PEG処理	11.8以上 (BVDV)	1992年HCV抗体スクリーニング導入 2003年10月承認受理	
31) ヴェングロブリン-H	ベネシス	11	0	0	1989-1992	PEG処理グロブリン	b	画分II+III					60°C/10h			13.4以上 (BVDV)	治験症例	
		40	2	0	1991-1998	PEG処理グロブリン	b(c)	画分II+III					60°C/10h			13.4以上 (BVDV)	1992年HCV抗体スクリーニング導入	
		6	1	0	1998-2008	PEG処理グロブリン	bc-bnon	画分II+III		○			60°C/10h			18.3以上 (BVDV)		
		95	1	0	1991-1998	PEG処理グロブリン	bc	画分II+III					60°C/10h			13.4以上 (BVDV)		
32) 純化ヴェングロブリン-H	ベネシス	91	1	0	1998-	PEG処理グロブリン	bc-bnon	画分II+III		○			60°C/10h			18.3以上 (BVDV)	2008年HIVインキュベーション導入	
		1	0	0	1994-1995	破傷風抗毒素	bc	画分II+III					60°C/10h			13.4以上 (BVDV)	治験症例 市販製剤は1998.3発売、1998.5HCV-HCV-NATスクリーニング導入、1998.11ウイルス除去導入	
34) 抗HIV抗体グロブリン ヨシタ/WHO人免疫グロブリン-W	ベネシス	-	-	-	1972-1998	抗HIVグロブリン	-	画分II								6.4以上 (BVDV)	1977年HCV抗体スクリーニング導入 1992年HCV抗体スクリーニング導入 1993年ウイルス除去導入	
		2	2	0	1998-	抗HIVグロブリン	bc-bnon	画分II		○						11.8以上 (BVDV)		
35) H-BK	ベネシス	1	1	0	1982-1998	抗Hbグロブリン	b	画分II								6.4以上 (BVDV)	1988年10月承認受理	
36) ヘプスグロブリン	ベネシス	-	-	-	1985-1998	抗Hbグロブリン	b	画分II								6.4以上 (BVDV)	1982年HCV抗体スクリーニング導入 1993年ウイルス除去導入	
		1	0	0	1998-	抗Hbグロブリン	bc-bnon	画分II		○						11.8以上 (BVDV)		
37) ヘプスグロブリン-1	ベネシス	-	-	-	1989-1989	PEG処理抗Hbグロブリン	b	画分II							PEG処理	7.8以上 (BVDV)	1992年HCV抗体スクリーニング導入 1998年製造中止	
		1	1	0	1998-2001	PEG処理抗Hbグロブリン	bc-bnon	画分II		○					PEG処理	13.3以上 (BVDV)	2003年10月承認受理	
38) 許容期ヘプスグロブリン-H	ベネシス	1	1	0	2001-	PEG処理抗Hbグロブリン	bc-bnon	画分II+III		○			60°C/10h			18.3以上 (BVDV)		
39) ヒスタグロブリン	日本製薬	-	-	-	1987-1993	グロブリン	(b)	画分II	イオン交換							8.8 (PRV) 7.4以上 (BVDV) 8.4 (PRV)	Hb抗原検査開始時期不明	
		-	-	-	1993-1998	グロブリン	bc	画分II	イオン交換							7.4以上 (BVDV)		
		1	0	0	1998-2002	グロブリン	bc-bnon	画分II	イオン交換							8.8 (PRV) 7.4以上 (BVDV)	2002年化血研に準拠 (輸入一国内製造)	
ヒスタグロブリン	化血研血液製法研究所	2	0	0	2002-	グロブリン	bc-bnon	画分II		○						10.5以上 (BVDV)		

販売名	製造企業名*	肝臓・肝臓 他臓器等 副産物 含有率	35℃ ウイルス 検出 回数	35℃ ウイルス 検出 回数	販売期間 (始末期間)**	ヒト由来有効成分	ウイルス除去工程				製造方法			ウイルス不活化工程	その他の処理工程	ウイルス クリアランス 指数**	備考					
							原料スク リーニング ※3	出展原料 (コンシメ)※4	ウイルス 除去法	SD処理	液状加熱	蒸気加熱	乾燥加熱					ウイルス 除去法	SD処理	液状加熱	蒸気加熱	乾燥加熱
インフルエンザ	日本製薬製薬	-	-	-	1982-1983	フィリレン (X抗原含有)	b	クリオ										冷感症例				
					1988-1991	フィリレン (X抗原含有)	b	クリオ							60℃/30h					4.7以上(SIN)		
					1991-1993	フィリレン	b	クリオ								60℃/10h /1180hPa					8.2以上(TBEV)	
						X抗原	b	画分I								60℃/10h /1180hPa		凍結分離、PEG処理、加熱 沈殿(56℃/10min)			12.8以上(TBEV)	
					1993-1994	フィリレン	bc	クリオ								60℃/10h /1180hPa					8.2以上(TBEV)	
						X抗原	bc	画分I								60℃/10h /1180hPa		凍結分離、PEG処理、加熱 沈殿(56℃/10min)			12.6以上(TBEV)	
					1994-1996	フィリレン	bc	クリオ								60℃/10h /1180hPa					8.2以上(TBEV)	
						NDM	bc	脱クリオ血液	イオン交換							60℃/10h /1180hPa					8.4以上(TBEV/BVDV)	
					X抗原	bc	画分I									60℃/10h /1180hPa		凍結分離、PEG処理、加熱 沈殿(56℃/10min)			12.8以上(TBEV)	
						フィリレン	bc+bn	クリオ								60℃/10h /1180hPa					8.2以上(TBEV)	
					NDM	bc+bn	脱クリオ血液	イオン交換								60℃/10h /1180hPa					8.4以上(TBEV/BVDV)	2000年12月スター社に承認 2005年販売中止
					X抗原	bc+bn	画分I									60℃/10h /1180hPa		凍結分離、PEG処理、加熱 沈殿(56℃/10min)			12.8以上(TBEV)	
インフルエンザ	日本製薬製薬	-	-	-	1996	フィリレン	bc+bn	クリオ									5.9以上 (TBEV/BVDV) 蒸気加熱処理3hまで に抽出限界以下	冷感症例 2003年承認 2006年承認整理 販売実績無し				
						NDM	bc+bn	脱クリオ血液	イオン交換							60℃/10h /1180hPa			8.4以上 (TBEV/BVDV)			
						X抗原	bc+bn	画分I								60℃/10h /1180hPa		凍結分離、PEG処理、加熱 沈殿(56℃/10min)		12.2以上 (TBEV)		
インフルエンザ	CSLベールン	-	-	-	1980-1986	X抗原(脱脂由来)	-	-									リソール沈殿(1回凍 結)HV2.8 CPC沈殿(2回)					
						X抗原(脱脂由来)	-	-								60℃/10h				リソール沈殿×2回 CPC沈殿		
						X抗原(脱脂由来)	-	-								60℃/10h				リソール沈殿×2回 CPC沈殿	2002年9月承認整理	

-41-
-42-

販売名	製造企業名*	肝臓・肝臓 他臓器等 副産物 含有率	35℃ ウイルス 検出 回数	35℃ ウイルス 検出 回数	販売期間 (始末期間)**	ヒト由来有効成分	ウイルス除去工程				製造方法			ウイルス不活化工程	その他の処理工程	ウイルス クリアランス 指数**	備考	
							原料スク リーニング ※3	出展原料 (コンシメ)※4	ウイルス 除去法	SD処理	液状加熱	蒸気加熱	乾燥加熱					ウイルス 除去法
フィロバクテリヤ	CSLベールン	-	-	-	1994-1997	X抗原	bc	画分I									9以上(BVDV)	
					1997-	X抗原	bc+bn	画分I										
ペリプラスTP	CSLベールン	-	-	-	1988-1991	フィリレン	b	クリオ									9以上(BVDV)	
					X抗原(脱脂由来)	-	-											
ペリプラスTP	CSLベールン	-	-	-	1991-1996	NDM	bc	脱クリオ血液	イオン交換								9以上(BVDV)	1996年7月承認整理
					X抗原(脱脂由来)	-	-											
ペリプラスTP	CSLベールン	-	-	-	1985-1997	フィリレン	bc	クリオ									9以上(BVDV)	
					X抗原	bc	脱クリオ血液	イオン交換										
ペリプラスTP	CSLベールン	-	-	-	1997-2007	フィリレン	bc+bn	クリオ									9以上(BVDV)	2007年10月承認整理
					X抗原	bc+bn	脱クリオ血液	イオン交換										
ペリプラスTP	CSLベールン	-	-	-	2003-	NDM	bc+bn	脱クリオ血液	イオン交換								9以上(BVDV)	
					X抗原	bc+bn	画分I											
ゴコンプ	CSLベールン	-	-	-	1992.6-1993.3	フィリレン	bc	クリオ									9以上(BVDV)	冷感症例
					1993.4-1997	フィリレン	bc	クリオ										
ボルヒール	化学及血液 療法研究所	-	-	-	1997-	フィリレン	bc+bn	クリオ									9以上(BVDV)	
					1991.11-1992	NDM	b	脱クリオ血液	イオン交換									
ボルヒール	化学及血液 療法研究所	-	-	-	1992-1998	X抗原	b	画分I	イオン交換								9以上(BVDV)	
					1998-	フィリレン	bc	クリオ	イオン交換									
ボルヒール	化学及血液 療法研究所	-	-	-	1998-	NDM	bc	脱クリオ血液	イオン交換								9以上(BVDV)	
					X抗原	bc	画分I	イオン交換										
ボルヒール	化学及血液 療法研究所	-	-	-	1998-	フィリレン	bc+bn	クリオ									9以上(BVDV)	
					X抗原	bc+bn	脱クリオ血液	イオン交換										
ボーリー	ユニテカ	-	-	-	1988.10-1991.3	X抗原(脱脂由来)	-	-									4.9(BVDV) 5.4(HCV)	冷感症例
					X抗原(脱脂由来)	-	-											

注1: 本表は肝臓又は肝臓他臓器等の肝臓に関する副産物含有率について、当該産物に使用された製剤のウイルス安全性に関する情報を製造方法の変更の経緯を基き整理したものである。
 注2: 本表に示したウイルスクリアランス指数については、当該産物(ウイルス製剤等)に於ける管理される場合があること、必ずしも全製造工程のクリアランスを指したるものではないこと、本表における数値の大小がその基準を製剤の製造工程のウイルス不活化能力の高低を示すものではない、一般の過去に製造されていた製剤については、同等の製造工程のウイルスクリアランスからの推計値を記載している。
 ※1 今回、報告が行われた企業であり、販売当時の社名とは必ずしも一致しない。
 ※2 製造販売に係る出荷時期が明確なものは月を記載している。
 ※3 トナーのスクリーニングの記載
 a: トナーのスクリーニングを実施
 b: トナーの脱HCV抗体検査を実施
 c: トナーの脱HCV抗体検査を実施
 d: トナーのスクリーニングを実施
 e: トナーのスクリーニングを実施
 f: トナーのスクリーニングを実施
 g: トナーのスクリーニングを実施
 h: トナーのスクリーニングを実施
 i: トナーのスクリーニングを実施
 j: トナーのスクリーニングを実施
 k: トナーのスクリーニングを実施
 l: トナーのスクリーニングを実施
 m: トナーのスクリーニングを実施
 n: トナーのスクリーニングを実施
 o: トナーのスクリーニングを実施
 p: トナーのスクリーニングを実施
 q: トナーのスクリーニングを実施
 r: トナーのスクリーニングを実施
 s: トナーのスクリーニングを実施
 t: トナーのスクリーニングを実施
 u: トナーのスクリーニングを実施
 v: トナーのスクリーニングを実施
 w: トナーのスクリーニングを実施
 x: トナーのスクリーニングを実施
 y: トナーのスクリーニングを実施
 z: トナーのスクリーニングを実施
 ※4 コーン分離の記載
 a: コーン分離を実施
 b: コーン分離を実施
 c: コーン分離を実施
 d: コーン分離を実施
 e: コーン分離を実施
 f: コーン分離を実施
 g: コーン分離を実施
 h: コーン分離を実施
 i: コーン分離を実施
 j: コーン分離を実施
 k: コーン分離を実施
 l: コーン分離を実施
 m: コーン分離を実施
 n: コーン分離を実施
 o: コーン分離を実施
 p: コーン分離を実施
 q: コーン分離を実施
 r: コーン分離を実施
 s: コーン分離を実施
 t: コーン分離を実施
 u: コーン分離を実施
 v: コーン分離を実施
 w: コーン分離を実施
 x: コーン分離を実施
 y: コーン分離を実施
 z: コーン分離を実施
 ※5 クロマトグラフィーの記載
 a: クロマトグラフィーを実施
 b: クロマトグラフィーを実施
 c: クロマトグラフィーを実施
 d: クロマトグラフィーを実施
 e: クロマトグラフィーを実施
 f: クロマトグラフィーを実施
 g: クロマトグラフィーを実施
 h: クロマトグラフィーを実施
 i: クロマトグラフィーを実施
 j: クロマトグラフィーを実施
 k: クロマトグラフィーを実施
 l: クロマトグラフィーを実施
 m: クロマトグラフィーを実施
 n: クロマトグラフィーを実施
 o: クロマトグラフィーを実施
 p: クロマトグラフィーを実施
 q: クロマトグラフィーを実施
 r: クロマトグラフィーを実施
 s: クロマトグラフィーを実施
 t: クロマトグラフィーを実施
 u: クロマトグラフィーを実施
 v: クロマトグラフィーを実施
 w: クロマトグラフィーを実施
 x: クロマトグラフィーを実施
 y: クロマトグラフィーを実施
 z: クロマトグラフィーを実施
 ※6 モデルウイルスの記載
 BVDV: ブルセラウイルス
 ECHO: エコーウイルス
 PRV: 豚痘ウイルス
 TBEV: タニシ寄生性脳炎ウイルス
 HSV: 単純ヘルペスウイルス
 SFV: サルモネラウイルス
 HIV: ヒト免疫不全ウイルス

エタノール分画以外の製法によるアルブミン・グロブリン製剤に関する安全性評価
株式会社ベネシス

アルブミン-ミドリ、ヴェノグロブリン、グロブリン-ミドリについては、2010年6月23日の合同調査会で出発原料が静脈血漿由来と報告していた。しかしながら、アルブミン-ミドリは1971年から1990年の間、ヴェノグロブリンは1975年から1983年の間、グロブリン-ミドリは1965年から1997年の間、胎盤血漿を原料に製造できる承認も取得しており、その製造方法がエタノール分画とは異なることからこれら3製剤について追加のウイルス試験等を行い(別添表1及び別添表2の通り)、安全性評価について以下のように考察した。

(1) アルブミン-ミドリ

本剤については、静脈血漿の場合はコーン分画法の画分Vから製造されるが、胎盤血漿を使用した場合でも硫酸分画後に静脈血漿由来の上清II+IIIに混合しコーン分画による画分Vを経て、液状加熱処理が施されていることから(別添図1)、ウイルス肝炎感染リスクは十分に低いと考えられる。

(2) ヴェノグロブリン

本剤は、静脈血漿の場合はコーン分画法の画分IIから製造されるが、胎盤血漿を使用した場合は硫酸分画やアクリノール分画などの工程を経て製造される(別添図2の製法B及び製法C)。製法B,Cに共通のアクリノール分画では4以上のウイルス低減率が得られ、さらに製法CにおいてはPEG分画法が追加されている。このことから、本剤については、ウイルス肝炎感染リスクは十分に低いと考えられる。

(3) グロブリン-ミドリ

本剤については、静脈血漿の場合は1957年から1965年の間はコーン分画法の画分II+IIIから、1965年以降はコーン分画法の画分IIから製造されている。一方、1965年以降1989年までは原料に胎盤血漿を用いる製法も存在し、硫酸分画法を主とした製法A(1965年~1974年)、製法B(1974年~1979年)及び製法C(1979年~1989年、1990年以降は製造実績なし)を用いて原画分(グロブリン画分)が製造されている(別添図2)。現存する製造記録によれば、静脈血漿由来のグロブリン画分に対して胎盤血漿由来のグロブリン画分を4~10%程度混合するか、もしくは静脈血漿由来のグロブリン画分のみで製剤化している。

上記製法A,B,Cのうち製法B及び製法Cについては、ヴェノグロブリンと同様に工程中に4以上のウイルス低減率が得られるアクリノール分画法が採用されており、

グロブリンに感染力

血液製剤 C型肝炎ウイルス陽性

はじめてのウイルス検査で陽性反応を示した。これは、日本の厚生労働省が実施した調査の結果、血液製剤にC型肝炎ウイルス(C型肝炎ウイルス)が検出されたことが明らかになった。この結果、血液製剤の安全性が改めて確認された。

らC型肝炎ウイルスが感染力を維持したまま混入していることを示す陽性反応が出たことがわかった。

同製剤は製造段階のアルコール処理により、ウイルスが混入しても死滅するとされ、因に感染の危険性を認めていない。同製剤は経口投与の検査で陽性反応を示した。大分市の男性が同法服用を求め、陽性を認めており、陽性を認めたのは初めてである。

厚生労働省は、今回の結果について、血液製剤の安全性を改めて確認する必要があると見做している。

リキチンが1970年代に製造した製剤。77年に同社の製剤担当者から繰り返し受けた密封状態を指摘していた。2006年に同大を退職した後に実験を始め、翌07年には、製剤中にウイルスの遺伝子が存在することを示す結果を得た。

08年以降、ウイルスが生きたままなのか、死んで感染力を失った状態かを検証する実験を継続。ビロの肝細胞に製剤を4時間触れさせた後、ウイルスを蛍光色素で標識する蛍光抗体法を用いたところ、肝細胞が感染したことを示す反応が表れた。実験は複数回行った。いずれも陽性反応が出たという。

厚生労働省は、今回の結果について、ウイルスの断片が含有される可能性を改めて調査する必要があると見做している。

会では「米国の動物実験では感染力は確認されなかったものの、ウイルスが死んだ状態でも感染の危険性を否定しては」研究の結果については「研究の過程を確認してはいない」とコメントしている。

1/16 読者朝刊 38面

さらに製法 C については PEG 分画法が追加されている。このことから、製法 B 及び製法 C により製造する本剤はウイルス肝炎感染リスクは十分に低いと考えられる。

これに比して、製法 A では硫安分画は行われているが顕著なウイルス低減を示す工程が含まれていなかった。しかしながら、次の点で本剤の使用によりウイルス肝炎感染リスクが増加していた状況にはないと考えられる。

【副作用報告による安全性評価】

製法 A による胎盤血漿由来のグロブリン画分が混合された製剤は、1965 年から 1974 年の間に延べ 200 万人以上に投与されたと推定される（下表参照）。一般的に、血漿分画製剤はそのロットに感染性のウイルスが混入した場合、集団的な感染症例が顕在化すると考えられる。本剤については 1967 年以降現在までに 10 例の副作用報告を入手しているが、肝炎ないし肝機能異常に関する副作用報告はない。

表、グロブリンミドリの推定製造本数と推定使用患者数

期間	推定製造本数 ¹⁾ (15%, 10mL 製剤換算) (万本)	推定使用患者数 ²⁾ (万人)
1964 年以前	不明 (資料なし)	不明 (資料なし)
1965 年～1974 年 (製法 A)	141	219
1975 年～1979 年 (製法 B)	108	167
1980 年～1989 年 (製法 C)	94	146

¹⁾：販売記録がない 1979 年以前のものについては、人免疫グロブリン国家検定合格数量にドリン十字の市場占有率 (70%とした) を乗じたものから推定した。

1980 年以降については販売記録に基づいた。

²⁾：成人には 10mL 製剤を 1 本、小児には 3mL 製剤を 1 本投与するとして推定した。したがって、推定使用患者数は推定製造本数よりも多くなる。

また、1965 年から 1983 年に報告された本剤を使用したと明記した論文は 15 報、総症例数は 735 例あった。15 報のうち輸血後肝炎予防目的での使用が 4 報で、うち 2 報 (179 例) が製法 A の製剤を使用した報告であると推定された。そのうち 1 報は、術後 6 か月にわたり月に 1-2 回肝機能検査を行って肝炎発生の有無を観察した研究であり、もう 1 報は厚生省研究班の輸血後肝炎の診断基準に基づいた研究で、いずれも十分な観察の上で本剤の投与により肝炎の発生及び黄疸の発現を低下させることができたというものであった。さらに、輸血後肝炎予防目的以外の 11 報 (355 例) においても、肝炎伝播に関する記述はなかった。これらのことから、当時のグロブリンミド리는肝炎感染リスクを増大させることはなく、原料に胎盤血漿由来のグロブリン画分が含まれていた製剤においても肝炎感染リスクは低いものであったと考えられる。

【参考文献】

1) 松岡伊津夫、水痘の疫学的観察及び二、三のウイルス疾患との重感染、小児科, 1982;23(4),359-369

- 2) 橋本良一、閉鎖集団における麻疹ワクチンの予防効果、第 2 編 麻疹流行時、緊急接種としてのワクチン及びγ-グロブリンの効果、日本小児科学会雑誌, 1977; 81(12), 1291-98
- 3) 側見鶴彦ほか、グロブリンによる血清肝炎の予防、Medical Postgraduates, 1967;5(1),35-38
- 4) 佐藤隆平ほか、γ-globulin 大量投与による血清肝炎予防に関する研究、Medical Postgraduates, 1967;5(1),24-34
- 5) 清水力ほか、輸血後肝炎予防としてのγ-グロブリンの使用経験、Medical Postgraduates, 1970;8(2),31-34
- 6) 細馬静昭ほか、最近 3 年間の輸血後肝炎の現況、広島医学, 1976;29(2),127-133
- 7) 田中博美ほか、小児感染症に対するγ-globulin の使用経験、Medical Postgraduates, 1966;4(10),7-10
- 8) 須貝哲郎、帯状疱疹とγ-グロブリン療法、皮膚, 1968;10(1),91-97
- 9) 須貝哲郎、帯状疱疹に対するγ-グロブリン療法の治験、診療と新薬, 1970;7(5),955-961
- 10) 船橋俊行ほか、帯状疱疹に対するγ-globulin の治験、新薬と臨床, 1968;17(4),519-524
- 11) 大石正夫ほか、ヘルペス性角膜炎に対するγ-Globulin 結膜下注射療法、眼科臨床医報, 1968;62(9),848-851
- 12) 倉田和夫ほか、骨髄炎に対する抗生物質とγ-グロブリンの投与、整形外科, 1965;16(14),1253-7
- 13) 世山邦彦、小児科領域におけるγ-globulin の使用経験について、Medical Postgraduates, 1966;4(10),11-13
- 14) 笠野幸司ほか、小児気管支喘息のガンマ・グロブリン微量投与療法、小児科診療, 1967;30(5),738-740
- 15) 西田勝ほか、小児喘息性疾患に対するγ-グロブリン治療成績、小児科臨床, 1967;20(2),237-240

【筋注用グロブリン製剤の安全性に関する報告】

1960 年代の WHO の報告においては、胎盤血漿由来グロブリンを含む筋注用グロブリン製剤による肝炎伝播症例は報告されておらず、当時からそのリスクは低いものと認識されていた。さらに、WHO のテクニカルレポート (1967 年) には、筋注用グロブリンの製造に汎用されていたと考えられる硫安分画法についても、血清肝炎の伝播に関して安全な製剤を製造できる製法である旨の記載がある。

一方では、静注用グロブリン製剤の開発初期の 1980 年代に、イギリス、アメリカ、スウェーデンで肝炎発生の報告があった。そのうちのイギリスでの事例では、静注用グロブリン製剤の治験において、同一の原料から製造された筋注用グロブリン製剤と治験品の静注用グロブリン製剤を先天性低ガンマグロブリン血症の患者に投与したところ、静注用グロブリン製剤を投与された患者 12 例全例で肝炎の発生があったが、筋注用グロブリン製剤を投与された患者 12 例には肝炎の発生がなかった。また、筋注用及び静注用グロブリン製剤を介した HCV 感染について、投与ルートがウイルス伝播に影響を与えることが Piazza により指摘されている。

1990 年代に発生したガンマガードによる HCV 感染事例では、製造法を変更していないにもかかわらず、HCV 抗体検査を第一世代から第二世代に切り替えた後に肝炎が発生したことから、第一世代の検査では排除されなかった抗体が、原料に混入していたウイルスを中和し、製剤による肝炎伝播を防御していたことが示唆された。さらに、ヴェノグロブリン 250mg (IgG として) を輸血液 1 単位 (230mL) ごとに混合してから輸血するという 1970 年代の研究報告 (ヴェノグロブリン投与群 380 例、非投与群 378 例) によれば、ヴェノグロブリンをあらかじめ混合しておく輸血後肝炎の発生が抑えられるという結果 (輸血後肝障害の発生率: 投与群 5% vs 非投与群 13.7% ($p < 0.01$), 発黄発生率: 投与群 1.3% vs 非投与群 5.5% ($p < 0.01$)) であった。同様の傾向がグロブリンミド리를を用いた研究報告でも報告されている。また、約 200 人の抗 HCV 抗体陽性のドナーから実験的に調製された静注用グロブリンとインキュベ

一時的に感染性の HCV を含む血漿がチンパンジーに感染を起こさなかったのに対し、その感染性の血漿を 1000 人以上の抗 HCV 抗体陰性のドナーから製した市販の静注用グロブリンとインキュベートしたものでは感染を引き起こしたという報告がある。これらの結果は、製剤中に含まれた中和抗体が肝炎の防止効果に寄与していたことを示唆するものである。

これらのことから、HCV 抗体検査が行われる以前（概ね 1990 年以前）の本剤については、投与ルートが筋注であったこと及び製剤中の中和抗体の存在が安全性に大きく寄与していたと考えられる。

以上のように、製法 A によるグロブリン画分を混合した本剤については 1965 年から 1974 年の間に延べ 200 万人以上に投与されていたと推定されるが肝炎の発生は報告されていないこと、投与ルートの違いにより静注用グロブリン製剤よりも筋注用グロブリン製剤の方が肝炎発生リスクが少ないことが示唆されていること、さらに、製剤中の中和抗体が作用することでグロブリン製剤の感染リスクを低減させたと考えられることから、製法 A においてもウイルス肝炎感染リスクが増加していた状況にはないと考えられる。また、その他の製法についても、製法 A よりも何らかのウイルス低減率を有する工程を経て製造されていることから、ウイルス肝炎感染リスクは十分に低いと考えられる。

【参考文献】

- 1) World Health Organization. WHO Expert Committee on Hepatitis second edition. WHO Technical Report Series 285. 1964 : 1-25
- 2) World Health Organization. The Use of Human Immunoglobulin: Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 327. 1966: 1-29
- 3) World Health Organization. WHO Expert Committee on Hepatitis nineteenth edition. WHO Technical Report Series 361. 1967 : 41-56
- 4) Lane RS. Non-A, non-B hepatitis from Intravenous Immunoglobulin. Lancet 1983;ii: 974-975.
- 5) Lever AML, Webster ADB, Brown D, et al: Non-A, non-B hepatitis occurring in agammaglobulinaemic patients after intravenous immunoglobulin. Lancet 1984;ii:1062-1064.
- 6) Ochs HD, Fischer SH, Virant FS, et al: Non-A, non-B hepatitis and intravenous immunoglobulin. Lancet 1985;i:404-405
- 7) Bjorkander J, Cunningham-Rundles C, Lundin P, et al: Intravenous immunoglobulin prophylaxis causing liver damage in 16 of 77 patients with hypogammaglobulinemia or IgG subclass deficiency. Am J Med 1988;84:107-111.
- 8) Piazza M.: Immunoglobulin transmits hepatitis C. True or false, Hepatology 1999; 29(1):299-300.
- 9) Mey-ying W.Yu, et al: Neutralizing antibodies to hepatitis C virus (HCV) in immune globulins derived from anti-HCV-positive plasma. PNAS 2004: 101(20): 7705-7710.
- 10) 菊池金男ほか, 静注用ヒトγ-globulin(Venoglobulin)による血清肝炎予防の試み. 日本輸血学会誌 1978 :24(1-2): 2-8

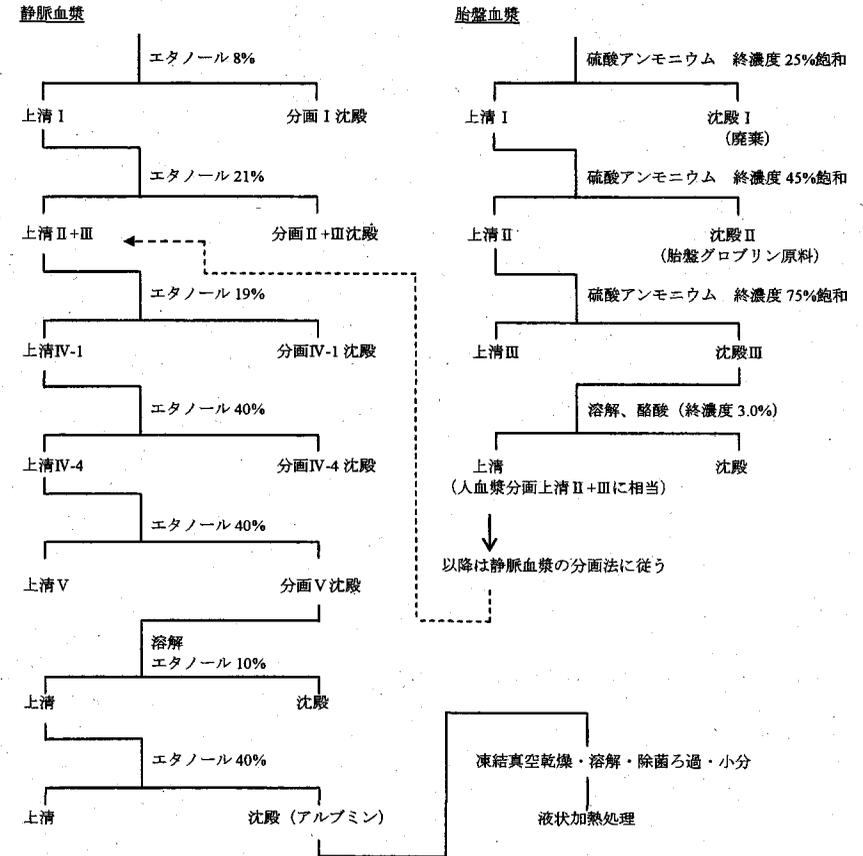


図 1. アルブミンミドリの製造フロー

表 1 アルブミンミドリ製造法のウイルス不活化/除去の評価

ステップ	HCV	BVD
分画 IV-1 + 分画 IV-4	ND	3.6
60°C 10 時間 (25%製剤)	ND	≥6.9
(5%製剤)	ND	≥6.0

BVD : Bovine Viral Diarrhoea Virus

HCV : Hepatitis C Virus

ND : Not done (実施せず)

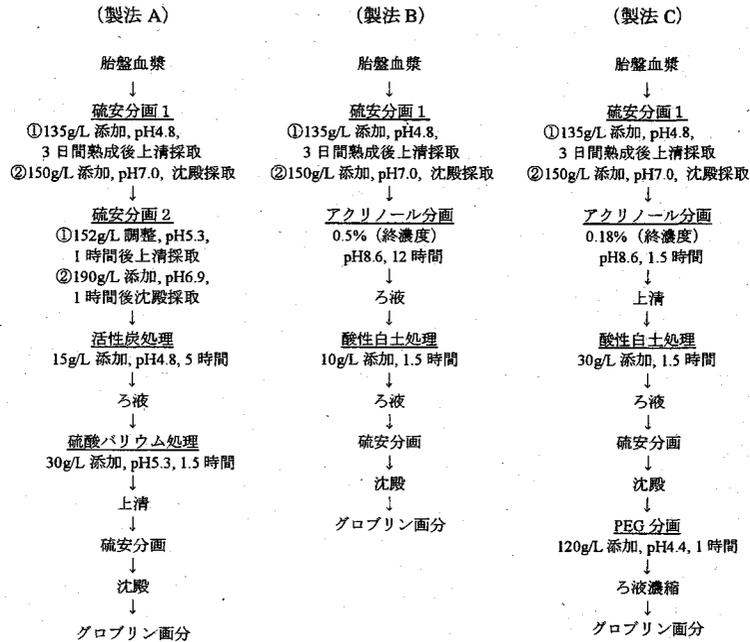


図 2. 胎盤血漿由来グロブリン画分の製造法

表 2. 胎盤血漿由来グロブリン画分の製法ごとのウイルス不活化/除去の評価

ステップ	製法 A		製法 B			製法 C		
	HCV	BVD	HCV ¹⁾	HCV ²⁾	BVD	HCV ¹⁾	HCV ²⁾	BVD
硫酸分画 1	<1.0 ³⁾	ND	<1.0	ND	<1.0	<1.0	ND	<1.0
硫酸分画 2								
活性炭処理	<1.0	ND	—	—	—	—	—	—
硫酸バリウム処理	<1.0	ND	—	—	—	—	—	—
アクリノール分画	—	—	≥4.0	4.2	≥2.2 ⁴⁾	≥4.0	4.2	≥2.2 ⁴⁾
酸性白土処理	—	—	<1.0	ND	—	<1.0	ND	—
PEG 分画	—	—	—	—	—	≥5.5	≥4.8	<1.0

HCV : Hepatitis C Virus

BVD : Bovine Viral Diarrhoea Virus

ND : Not done (実施せず)

— : 該当工程なし

1) : 抗 HCV 抗体の影響を排除した評価系で実施

2) : 抗 HCV 抗体の影響を含めた評価系で実施

3) : 硫酸分画 1 + 硫酸分画 2 を 1 工程として評価

4) : アクリノール分画 + 酸性白土処理を 1 工程として評価

小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全性について

1. 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンを含む同時接種後の死亡報告と接種の一時的見合わせについて(3/4 報道発表資料)(別紙1)【1ページ】
2. 小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全性について(3/8 合同開催のとりまとめ)(別紙2) 【2ページ】
3. 「小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全性の評価結果について」(3/24 合同開催にて)(別紙3) 【3ページ】
4. 接種再開に伴うリーフレット(3/31 合同開催資料1) (別紙4) 【7ページ】
5. 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についてのQ&A(3/31 合同開催資料2) (別紙5)【9ページ】
6. 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業に関するQ&A(自治体向け)(3/31 合同開催資料3) (別紙6) 【13ページ】
7. 「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の実施について」の一部改正について(3/31 合同開催資料4) (別紙7) 【16ページ】
8. 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの「使用上の注意」の改訂について(3/31 合同開催資料5) (別紙8) 【33ページ】
9. 報告された死亡症例について(3/24 合同開催資料1) (別紙9) 【35ページ】
10. 諸外国の死亡例の状況について(3/24 合同開催資料2-1) (別紙10) 【51ページ】
11. 同時接種の状況及び安全性の評価について(3/24 合同開催資料3-1) (別紙11) 【54ページ】

Press Release

平成23年3月4日
健康局結核感染症課予防接種係
電話・代表 03-5253-1111
内線 2377(2383)
医薬食品局安全対策課
電話・代表 03-5253-1111
内線 2749・2756

報道関係者 各位

小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンを含む 同時接種後の死亡報告と接種の一時的見合わせについて

小児用肺炎球菌ワクチン（販売名：プレベナー水性懸濁皮下注）及びヒブワクチン（販売名：アクトヒブ）を含む、ワクチン同時接種後の死亡例が、3月2日から本日まで4例報告されました。（概要は別添）

ワクチン接種と死亡との因果関係は、報告医によればいずれも評価不能または不明とされており、現在詳細な調査を実施しています。

このような状況から、「小児用肺炎球菌ワクチン（販売名：プレベナー水性懸濁皮下注）」及び「ヒブワクチン（販売名：アクトヒブ）」については、因果関係の評価を実施するまでの間、念のため、接種を一時的に見合わせることにし、自治体及び関係製造販売業者に連絡しました。

なお、今回のワクチン接種と死亡との因果関係の評価は、医薬品等安全対策部会安全対策調査会と、子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会を、早急に合同で開催し、詳細な検討を実施する予定です。

小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全性について

平成23年3月8日
安全対策調査会
子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会

1. 報告された5例の症例評価について

平成23年3月2日以降、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンを含むワクチン同時接種後の乳幼児において5例の死亡例が報告されており、これらについて評価を行った。

- (1) 5例は0歳から2歳代の乳幼児で、基礎疾患を有するものが3例、基礎疾患が明確でないものが2例であった。
- (2) 接種から死亡までの期間は、翌日死亡が3例、2日後死亡が1例、3日後死亡が1例であった。
- (3) 現在得られている各症例の経過や所見に基づいて評価したところ、報告された5例については、現段階の情報において、いずれもワクチン接種との直接的な明確な因果関係は認められないと考えられるが、さらに入手可能な情報を次回までに収集する。
- (4) なお、例えば先天性の心疾患などの基礎疾患を有する患者は、その状態によっては、十分な注意が必要である。

2. ワクチンの検定結果について

国立感染症研究所が実施したワクチンの検定においても、これらのワクチンの死亡報告のあった症例に投与されたロットについての試験結果は、全て変動域内にとどまり、逸脱は認められなかった。なお、宝塚例と西宮例で肺炎球菌ワクチンのロットが同一であったことについては、製造工程等の逸脱等について確認する必要がある。

その他、諸外国での状況や同時接種の安全性、接種者数等の情報について、早急に情報を収集し、次回検討することとする。また、死亡例とワクチンの関連性の検証のためには、関係者の協力を得て、今後、積極的疫学調査を行う仕組みを構築すべきである。

小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全性の評価結果について

平成23年3月24日

医薬品等安全対策部会安全対策調査会

子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会

1 報告された7例の症例評価について

平成23年3月2日以降、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンを含むワクチン同時接種後の乳幼児において7例の死亡例が報告されている。平成23年3月8日の合同会議以降報告された6・7例目の死亡例を含め、解剖所見、カルテ等から疾病の経過や疾病の重篤度について詳細な情報を入手し、改めてこれらについて評価を行った。

- (1) 7例は0歳から2歳代の乳幼児で、基礎疾患を有するものが3例、基礎疾患が明確でないものが4例であった。
- (2) 接種から死亡までの期間は、翌日死亡が3例、2日後死亡が1例、3日後死亡が2例、7日後が1例であった。
- (3) 7例の死亡例の経過等の概要及び死因等についての専門家の評価は別紙のとおりである。
- (4) 現在得られている各症例の経過や所見に基づいて評価したところ、報告された7例については、現段階の情報において、いずれもワクチン接種との直接的な明確な因果関係は認められないと考えられる。なお、例えば重い先天性の心疾患などの重篤な基礎疾患を有する患者は、その状態によっては、十分な注意が必要である。

2 諸外国の状況について

- ① 小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンのいずれにおいても、米国での使用成績に関する論文や企業が収集した副反応報告からみて、接種後に一定頻度の死亡例が報告されている。
- ② 海外での死亡例の報告頻度は、小児用肺炎球菌ワクチンでは概ね対10万接種で0.1～1程度、ヒブワクチンでは概ね対10万接種で0.02～1程度である。
- ③ 諸外国の死亡報告の死因では、感染症や乳幼児突然死症候群が原因の大半を占めており、いずれもワクチンとの因果関係は明確ではない。国内で今回見られている死亡報告の頻度（両ワクチンとも対10万接種当

り0.1～0.2程度）及びその内容からみて、諸外国で報告されている状況と大きな違いは見られず、国内でのワクチン接種の安全性に特段の問題があるとは考えにくい。

（参考）国内においては、平成23年以降、接種者数の増加傾向が見られている。

3 同時接種について

- ① 厚生労働省が実施した電子メールによる調査（866医療機関から回答）によると、平成23年2月の1か月間では、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの接種のうち、何らかのワクチンとの同時接種が約75%以上を占めている。また、製造販売業者の調査でも、同様の傾向が見られている。
- ② 製造販売業者の国内での市販後調査／臨床試験では、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンそれぞれとDPTワクチンの同時接種、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンの同時接種において、副反応発現率は単独接種に比べ高い傾向がある。一方、鹿児島大学の調査では、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンの同時接種と単独接種の副反応発現率に有意差はない。
いずれの調査でも、同時接種により重篤な副反応の発現は増加していない。
- ③ 現時点までの国内での基礎疾患を有する患者に対する接種実績等からみても特に安全性上の懸念は報告されていない。
- ④ 欧米においては、小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの同時接種において、局所副反応や発熱を増加させるが、重篤な副反応は単独接種と比べて差はみられないとする報告があるなど、同時接種の安全性については問題はないとされ、推奨されている。

以上からみて、今回調査した国内外のデータからは、小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの同時接種における副反応の発現率は、単独接種に比べて高い傾向があるとする報告もあるが、重篤な副反応の増加は認められておらず、特に安全性上の懸念は認められない。

4 ワクチンの検定結果と品質管理について

国立感染症研究所が実施したワクチンの検定においても、これらのワクチンの死亡報告のあった症例に投与されたロットについての試験結果は、全て変動域内にとどまり、逸脱は認められなかった。宝塚例と西宮例で小児用肺炎球菌ワクチンのロットが同一であったことについては、製造工程等の逸脱

等について確認した結果、問題となる点は認められなかった。

また、ヒブワクチンの異物混入問題については、懸念される安全性の問題は局所刺激程度であり、回収対象ロットが接種された死亡例では異物混入はなかったと報告されており、死亡症例との関連性はないと考えられる。

5 今後の対応について

- (1) これまでに収集した症例に関する情報、国内外の情報を踏まえると、現時点では、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの接種と死亡例との間に、直接的な明確な死亡との因果関係は認められないと考えられる。
- (2) 両ワクチンの同時接種に関する情報等からは、安全性上の懸念はないと考えられる。そのうえで、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの使用に際して、慎重を期して、下記の事項に留意することが適当である。
 - ① 小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンについては、同時接種により、短期間に効率的に予防効果を獲得できるメリットが期待されると同時に、それぞれ単独接種が可能であることを示した上で、同時接種を行う場合には、その必要性を医師が判断し、保護者の同意を得て実施する。
 - ② また、重篤な基礎疾患、例えば重篤な心疾患のある乳幼児については、髄膜炎等の重症感染症予防のためにワクチン接種が望まれるものであり、状態を確認して慎重に接種する。その際、単独接種も考慮しつつ、同時接種が必要な場合には、医師の判断により実施する。
- (3) 小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの接種事業の副反応報告は、報告者からワクチン接種との「関連なし」「評価不能」の場合でも有害事象を報告することを明示しているなど従来の副反応報告制度よりも、ワクチンとの因果関係がない場合でも実質的に広く報告を求めるしくみとなっている。
- (4) したがって、今後もワクチン接種後数日以内の死亡例が報告されることが想定されるが、ワクチン接種後の死亡例が報告された場合には、引き続き可能なかぎり詳細な情報を収集し、ワクチン接種との関連性について専門家による評価を速やかに行っていくことが適当である。
- (5) その場合、諸外国でのワクチン接種後の死亡例の報告状況を勘案し、例えば6カ月の対10万接種あたり死亡報告数が、因果関係の有無に関わ

らず0.5を超えた場合に、専門家による調査会等の評価を行い、対応を速やかに検討することが適当である。

- (6) また、死亡や重篤な有害事象とワクチンの関連性の検証のためには、関係者の協力を得て、今後、積極的疫学調査を行う仕組みを構築すべきである。

平成 23 年 4 月 1 日(金)から

小児用肺炎球菌ワクチンと ヒブワクチンの接種を再開します

小児用肺炎球菌ワクチン(プレベナー)と
ヒブワクチン(アクトヒブ)の接種について、
接種後の死亡事例が複数報告されたことから、
念のため、平成 23 年 3 月 4 日から
一時的に見合わせていましたが、
専門家の会議で評価を行った結果、
安全性上の懸念はないとされたため、
平成 23 年 4 月 1 日から接種を再開します。

■ これらのワクチンの接種は安全ですか？

専門家の評価によると、以下のような理由から、現在得られている知見の範囲では、これらのワクチンの安全性について、心配はないとされています。

- 接種と一連の死亡との間に、現時点では直接的な明確な因果関係は認められない。
- 接種後の死亡事例で、接種との因果関係が分からないものは、海外でもある程度報告されている。
- これまでの国内外の調査では、小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンあるいはこれらと DPT(3 種混合)ワクチンなどの複数のワクチンを同時に接種しても、重い副反応の増加は報告されていない。

なお、予防接種を受けた後、ある程度の頻度で発熱や注射したところの発赤などの軽い副反応が生じたり、ごく稀ですが重篤な副反応が生じたり、あるいはたまたま別の病気になったりすることがあります。体調などを医師とよく相談して接種を受けることが大切です。

平成 23 年 4 月 1 日(金)から
小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの接種を再開します。

■ 接種の予定から遅れてしまったのですが、どうすればいいですか？

接種の間隔が、予定より多少開いたとしても、ワクチン接種を受けた後の免疫への効果には問題がないとされています。

病気から身体を守る免疫をつけるためには、間隔が多少ずれたとしても、なるべく早く接種を受けましょう。

- なお、ヒブワクチンは、異物混入により製品の一部が回収された影響で、地域によっては一時的に供給量が不足している可能性があります。接種を希望する際には医療機関にご確認ください。

■ 同時に複数のワクチンを接種できますか？ 接種しても大丈夫ですか？

小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンや、DPT(3 種混合)ワクチンなどのワクチンは、それぞれ別々の日に接種できますが、医師の判断と保護者の方の同意によって、同時に複数のワクチンを接種することができます。同時接種は、早く免疫をつけたり、受診の回数を少なくするために行われます。

これらのワクチンを複数同時に接種すると、1つのワクチンを接種するより、発熱や注射したところの発赤などの軽い副反応が起こりやすいという研究報告もありますが、差がないとする報告もあります。重い副反応が起こりやすくなるという報告はありません。

- 別の日に接種するには、原則として、小児用肺炎球菌・ヒブ・DPT(3 種混合)などの不活化ワクチンの接種後は 6 日以上、BCG・ポリオなどの生ワクチンの接種後は 27 日以上の間隔をおくことになっています。

■ 基礎疾患(持病)がある子どもは接種しないほうがよいのでしょうか？

基礎疾患のある方は、疾患によっては、感染症にかかるリスクが高くなるため、髄膜炎や敗血症などの重い感染症を早くから防ぐことが大切ですが、ワクチンによる副反応についても、より注意が必要です。

例えば重い心疾患など、重い基礎疾患のある子どもへの予防接種は、日頃から基礎疾患の状態についてよく知っている主治医や、主治医と連携して予防接種の経験のある医師などが、子どもの体調をよく確認して慎重に行う必要があります。

複数のワクチンの同時接種は、単独接種も考慮しつつ、医師が慎重に判断しますので、主治医とよくご相談ください。

- 複数のワクチンの同時接種は、早く免疫をつけたり、受診回数を少なくする等を考慮して行われますが、同時接種で重篤な副反応が増えるわけではありません。万一重い副反応が生じた際などに、単独接種の方が、どのワクチンの接種後に起こったのかが分かりやすくなることなども考慮されます。

より詳しい情報は、厚生労働省ホームページ

「ワクチン接種緊急促進事業について」でご案内しています。

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/index.html>

小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の

再開についてのQ&A

平成23年3月29日版
健康局結核感染症課
医薬食品局安全対策課

問1 なぜ、小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの接種を一時的に見合わせたのですか。

平成23年3月2日から4日までの間に、報告医によれば因果関係は評価不能又は不明とされていますが、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンを含むワクチン同時接種後の死亡例が4例報告されました。また、その後に、3件の死亡例が報告されました。（これらの7例には、過去に生じた例を含みます。）

情報を収集し専門家による因果関係の評価等を実施するまでの間、念のため接種を一時的に見合わせることにし、3月4日から3月31日の間、接種を一時的に見合わせました。

※その後、平成23年4月1日から、接種を再開することとしています（【問2、3】を参照）

問2 どのような根拠に基づいて、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの接種が再開されたのでしょうか。

3月24日の専門家の会議においては、今回の死亡例や、国内外の様々な情報を集めて検討が行われ、【問3】に示す理由から、安全性上の懸念はないとの評価がなされました。この評価に基づいて、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの接種を再開することとなりました。

問3 小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの接種は安全なのでしょうか。

これらのワクチンは、海外で広く用いられているワクチンであり、我が国でも発売以来それぞれ100万人から150万人程度の子供に接種されたと推定されています。国内においても、接種後の死亡例について報告がありました。3月24日の専門

家の会議においては、今回の死亡例や、国内外の様々な情報を集めて検討が行われ、以下のような理由から、安全性上の懸念はないとの評価がなされました。

- ・ 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの接種と一連の死亡との間に、現時点では、直接的な明確な因果関係は認められないと考えられる
- ・ 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの接種後の、国内での死亡報告の頻度については、諸外国で報告されているものと大きな違いはみられず、国内でのワクチン接種の安全性に特段の問題があるとは考えにくい
- ・ 国内外の調査研究によれば、これらのワクチンを含む複数のワクチンを同時に接種した場合、発熱や注射した部位の腫れなどの軽い副反応が増加するという報告もみられるが、重篤な副反応の増加は報告されていない。

なお、一般に、予防接種にはある程度の割合で発熱や注射した部位の腫れなどの軽度な副反応が、極めてまれに重篤な副反応が発生することがあることから、接種に当たっては【問4】に示す点について注意をお願いします。

問4 小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの接種の際には、どのような点に気をつければよいですか。

一般に、ワクチンの接種は、発熱がなく、急性疾患にかかっていないときに行うべきものであり、医師による問診・診察や検温などを受けた上で行う必要があります。普段からお子さんをよく知っているかかりつけの医師がいれば、その医師から接種を受けたり、その医師に相談するとよいでしょう。

複数のワクチンの同時接種の安全性については【問5】、基礎疾患（持病）を有する方への注意については【問6】、接種を受けた後の注意については、【問8】をお読みください。

問5 小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンとの同時接種や、これらのワクチンと、DPT（ジフテリア、百日せき、破傷風）3種混合ワクチンなどの、他のワクチンとの同時接種は安全なのでしょうか。

国内外の調査研究によれば、小児用肺炎球菌ワクチンやヒブワクチンを含む複数のワクチンを同時に接種した場合、発熱や注射した部位の腫れなどの軽い副反応が増加するという報告もみられますが、差がないとする報告も見られます。同時接種による重篤な副反応の増加は報告されていません。欧米においても同時接種の安全性については問題ないとされ、同時接種は通常の方法として広く行われています。

このため、同時接種について、現在の知見からは、安全性についての問題はないと考えられます。

資料 2

ワクチンの同時接種は、早く免疫をつけたり、接種を受けるための受診回数を少なくするために行われ、医師の判断と保護者の方の同意によって行うことができます。

なお、それぞれのワクチンを一つずつ単独で接種することもできます。別の日に接種するには、原則として、小児用肺炎球菌・ヒブ・DPT（3種混合）などの不活化ワクチンの接種後は6日以上、BCG・ポリオなどの生ワクチン接種後は27日以上の間隔をおくことになっています。

問6 子どもは基礎疾患（持病）を持っています。ワクチンの接種はやめた方がよいのですか。ワクチンの接種をすることができますか。

基礎疾患を持っているお子さんは、一般に、健康な乳幼児よりも感染症にかかるリスクが高く、髄膜炎や敗血症などの重い感染症を早期に防ぐことが重要である一方、ワクチンによる副反応についても、より注意が必要です。

例えば重い心疾患など、重い基礎疾患のある子どもへの予防接種は、日頃から基礎疾患の状態についてよく知っている主治医や、主治医と連携し予防接種の経験のある医師などが、子どもの体調をよく確認して、接種を受けるのに適した時期を判断し、慎重に接種を行います。

複数のワクチンの同時接種は、単独接種も考慮しつつ、医師が慎重に判断しますので、主治医とよくご相談ください。複数のワクチンの同時接種は、早く免疫をつけたり、受診回数を少なくする等を考慮して行われるものですが、同時接種で重篤な副反応が増えるわけではありません。万一重い副反応が生じた際などに、単独接種の方がどのワクチンの接種後に起こったのかが分かりやすくなることなども考慮されます。

問7 接種の見合わせの期間中に、2回目（3回目）の接種予定日が過ぎ、接種の間隔が空いてしまいましたが、接種できますか。

接種の一時的な見合わせのため、接種の予定の日が過ぎてしまったり、決められた接種間隔を守れなくなったりした場合も、ワクチン接種を受けた後の免疫への効果には問題がないとされています。

病気から身体を守る免疫をつけるためには、間隔が多少ずれたとしても、なるべく早く接種を受けましょう。

※ なお、ヒブワクチンは、異物混入により製品の一部が回収された影響で、地域によっては、一時的に供給量が不足している可能性があります。接種を希望する際には医療機関にご確認ください。

資料 2

問8 ワクチンの接種を受けた後は、どのくらいの期間、どのようなことに気をつけたらよいですか。

ワクチンの接種を受けた後、軽い発熱や注射した部位の腫れなどが、起きることがあり、ごく稀ですが重篤な副反応が生じたり、あるいはたまたま別の病気になったりすることがあります。ヒブワクチンや肺炎球菌ワクチンなどの不活化ワクチンによる発熱・腫れなどの副反応は、たいていは接種当日から数日以内に起こり、自然に治ります。血小板減少性紫斑病など、極めてまれな副反応が、接種から3週間までにあらわれることがあるとされています。

もし、高熱、ぐったりしている、けいれん・ひきつけ、意識がないなどの重い症状がみられる場合は、医師の診察を受けてください。

問9 接種を受けた後に、もし病気になった場合には、どうしたらよいですか。また、その病気がワクチンの副作用かもしれないと思ったときには、どうしたらいいですか。

ワクチンの接種を受けた後は、【問8】に示すような副反応が起こることがあります。

もし、高熱、ぐったりしている、けいれん・ひきつけ、意識がないなどの重い症状がみられる場合は、医師の診察を受けてください。

万が一、ヒブワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンの接種によって重い副反応や障害が残ったような場合には、ワクチン緊急接種促進事業を実施している市町村は健康被害に関する保険に加入していますので、市町村にご相談ください。また、「医薬品副作用被害救済制度」の対象になることもあります。

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業に関するQ&A (自治体向け)

(平成23年3月29日)

●小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの接種一時的見合わせと再開について

	質問内容	回答
1	接種の一時的見合わせにより、2回目以降の接種が遅れた場合には、どのように接種すればよいですか。また、事業の対象となりますか。	<ul style="list-style-type: none"> ワクチンの接種見合わせなどやむを得ない事情で標準的な接種間隔から遅れた場合は、接種ができるようになった時点で速やかに接種してください。 4月1日付で実施要領の改正を行い、この場合でも、事業の対象とすることとします。
2	接種の一時的見合わせにより、平成24年3月末までに接種を終えることができなくなってしまった場合、平成24年4月以降に接種した分は、事業の対象となりますか。	接種の一時的見合わせは短期間であったことから、このことを理由に、平成24年3月末までに接種できなくなるという状況は、想定していません。
3	接種の一時的見合わせにより、通常と異なる接種間隔で接種した場合でも、ワクチン接種の効果はありますか。	ワクチン接種後の免疫への効果については、仮に接種が多少遅れたとしても、一般に、大きな差はないとされています。
4	3月24日のとりまとめでは、「重篤な基礎疾患、例えば重篤な心疾患のある乳幼児については、状態を確認して慎重に接種する。その際、単独接種も考慮しつつ、同時接種が必要な場合には、医師の判断により実施する。」とされているが、具体的にどのような点に気をつけた対応をすればよいのか。それ以外の乳幼児と比較してどこが異なるのか。	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な基礎疾患のある子どもは、感染症にかかるリスクもより高く、ワクチンの接種により、髄膜炎等の重い感染症を防ぐ効果が期待されますが、ワクチンの接種においても、体調などを踏まえ慎重に行うことが求められます。 このため、重篤な基礎疾患のある乳幼児では、当該疾患の診察を行う主治医自らが接種の判断を行うか、主治医の意見を聞くなどにより、乳幼児の状態を確認して慎重に接種することが必要です。 このような乳幼児にも同時接種はできますが、単独接種も考慮しつつ、医師が慎重に判断することとなります。 なお、同時接種により重篤な副反応が増えるわけではなく、単独接種を考慮するのは、接種により副反応が生じた際に、後から原因を調べやすいな
5	重篤な基礎疾患のある乳幼児とは、具体的にどのような乳幼児か。	接種する医師が、重篤な心疾患など、重篤な基礎疾患があると判断する乳幼児を意味します。
6	同時接種を行うにあたって、「それぞれ単独接種が可能であることを示した上で」とされているが、具体的にどのように対応すればよいのか。書面等での説明が必要なのか。	書面の交付は必要ありませんが、適切な説明をお願いいたします。
7	複数のワクチンの同時接種を行う際に保護者の同意を求めるとされていますが、同時接種に対する同意書は必要ですか。	同時接種に対する同意書を求めるものではありませんが、複数のワクチンを同時接種する際には、それぞれのワクチンの単独接種が可能であることを説明した上で同時接種を希望するかどうか確認する必要があります。

8	接種の一時的見合わせの間に、本事業に基づくワクチン接種を行った場合の健康被害救済はどのようにになりますか。	接種の一時的見合わせの期間中に、何らかの理由で接種が行われた場合であっても、そのことを理由として健康被害救済の対象から外れることはありません。
9	接種の一時的見合わせによって、通常と異なる接種間隔で接種する場合がありますが、その場合の健康被害救済はどのようにになりますか。	接種の一時的見合わせによって通常の接種間隔から遅れ、接種ができるようになった時点で速やかに接種する場合には、そのことを理由として健康被害救済の対象から外れることはありません。
10	接種の再開に伴う、医療機関等関係機関への周知はどのように行われますか。	市町村から契約医療機関への周知をお願いいたします。厚生労働省としては、都道府県にご案内するほか、ホームページへの掲載、日本医師会等への周知等を行います。
11	再開に当たって、担当者向けの説明会等の実施を考えているのか。	実施要領やQ&A、リーフレットの発出・公表等により周知することとしており、説明会の実施は予定していません。
12	ヒブワクチンに異物が混入し自主回収をしたと聞いているが、その後の状況如何。	<ul style="list-style-type: none"> 3月24日の専門家の会議において異物の混入の原因について報告がされており、接種後の死亡事例とは関係がないとされています。 ヒブワクチンの異物混入に伴う回収のため、地域によって、一時的に供給量が不足する可能性が考えられます。
13	ヒブワクチンの異物混入に伴う回収により供給量が不足している場合の対応如何。	ヒブワクチンの異物混入に伴う回収のため、地域によって、一時的に供給量が不足する可能性が考えられることについて、混乱が生じないよう、併せて周知をお願いします。このために接種が遅れた場合の対応については、一時的見合わせにより接種が遅れた場合の対応に準ずることとします。

●子宮頸がんワクチンの供給不足について

	質問内容	回答
1	平成22年度に高校1年生を事業の対象としていなかった場合にも、平成23年度に高校2年生を対象として事業を行うことはできますか。	今般の措置は、平成23年3月にワクチンの供給量が不足したことによるものであり、平成22年度に高校1年生相当の者を事業の対象としていなかった場合には、平成23年度に高校2年生相当の者を対象として事業を行うことはできません。
2	いつ頃になったら、新たな1回目の接種ができるようになりますか。	<ul style="list-style-type: none"> 新たな1回目の接種を行うことのできる時期は定まっていますが、夏頃までには順次このためのワクチンが供給される見込みです。 なお、製造販売業者からは、現時点で供給できるのは、3月に1回目の接種を差し控えるようお願いする以前に1回目の接種を行った方々への2回目、3回目の接種分に限られていると聞いており、引き続き1回目の接種を差し控えるようお願いいたします。
3	事務連絡において、当分の間、高校2年生でも事業対象とできる、とされていますが、当分の間とは、いつまでですか。	平成22年度に高校1年生相当の者を事業の対象としていた市町村において、ワクチンの不足により平成22年度中に接種が開始できず、平成23年度に高校2年生相当となった者については、平成23年9月末日までに接種を開始した場合に事業の対象とできることとします。
4	供給量不足により、2回目以降の接種が遅れた場合でも、事業の対象となりますか。	4月1日付で実施要領の改正を行い、供給量の不足などやむを得ない事情で標準的な接種間隔から遅れた場合は、接種ができるようになった時点で速やかに接種する場合も、事業の対象とすることとします。

5	・接種の一時的見合わせにより、平成24年3月未 までに接種を終えることができなくなってしまった 場合、平成24年4月以降に接種した分は、事業の 対象となりますか。	・現時点では、事業の実施期間は平成23年度末 までです。
6	・供給量不足により、2回目以降の接種が遅れた 場合には、どのように接種すればいいですか。	・接種ができるようになった時点で、なるべく速や かに接種してください。
7	・供給量不足により、2回目以降の接種が遅れた 場合でも、ワクチン接種の効果はありますか。	・ワクチン接種後の免疫への効果については、仮 に接種が多少遅れたとしても、一般に、大きな差 はないとされていますが、2回目以降の接種はで きるだけ遅れないよう、1回目の接種よりも優先し て実施するようお願いしています。
8	・1回目の接種差し控えを行っている間に、1回目 の接種を受けた場合、事業の対象となりますか。	・事業の対象となります。
9	・1回目の接種差し控えを行っている間に、ワクチ ン接種を行った場合の健康被害救済はどのよう になりますか。	・取り扱いは通常と変わりません。
10	・供給量不足によって、通常と異なる接種間隔で 接種する場合がありますが、その場合の健康被 害救済はどのようになりますか。	・接種の一時的見合わせによって通常の接種間 隔から遅れ、接種ができるようになった時点で速 やかに接種する場合に、そのことのみを理由とし て健康被害救済の対象から外れることはありません。
11	・供給量不足により、基金事業の対象期間に接種 が完了しないことが想定されますが、その場合に 基金の延長は行われますか。	・現時点では、事業の実施期間は平成23年度末 までです。年間を通じての供給量は確保されてい ると聞いていますが、事業の期間内に十分なワク チンの供給が行われるよう、製造販売業者に引き 続き要請しています。

●平成23年東北地方太平洋沖地震への対応について

	質問内容	回答
1	・被災地の自治体からの避難者が接種を希望す る場合、住民票がなくとも、避難先の自治体にお いて事業の対象とすることができますか。	・事業の対象とすることができます。なお、民間保 険を活用した健康被害救済の対象になることを明 確にするため、避難先の市町村において、避難者 が、避難先の市町村が実施する行政措置接種の 対象者に含まれることを明記した文書「〇〇市予 防接種実施要領または要綱等」が必要です。
2	・被災地の自治体において、2回目以降の接種を 受けられず、接種間隔が空いてしまうことが想定 されますが、通常と異なる接種間隔で接種した場 合でも、事業の対象となりますか。	・事業の対象とすることができます。
3	・被災地の自治体において、接種を受けることが できず、平成24年3月未までに接種を終えること ができなくなってしまった場合、平成24年4月以降 に接種した分は、事業の対象となりますか。	・現時点では、事業の実施期間は平成23年度末 までです。
4	・震災により事業開始が遅れる場合に、接種対象 者の拡大など、何らかの特例的配慮はあります か。	・現時点で実施することとしている特例は、上記の 1および2です。

(案)

健発 第 号
薬食発 第 号
平成 23 年 月 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省健康局長

厚生労働省医薬食品局長

「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の実施について」の一部改正について

標記については、平成22年11月26日健発1126第10号、薬食発1126第3号厚
生労働省健康局長、医薬食品局長連名にて通知しているところであるが、今般、当
該通知の別紙「ワクチン接種緊急促進実施要領」を新旧対照表のとおり一部改定し、
平成23年4月1日から適用することとしたので通知する。

なお、本通知については、速やかに管下市区町村に通知されたい。

ワクチン接種緊急促進事業実施要領(新旧対照表)

新	旧
第1 (略)	第1 (略)
<p>第2</p> <p>1 ヒトパピローマウイルスワクチン(以下「子宮頸がん予防ワクチン」という。): 13歳となる日の属する年度の初日から16歳となる日の属する年度の末日までの間にある女性。 ただし、例外として、12歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある女性も対象とすることができる(この場合、本事業における接種範囲は4学年内までとする)。 なお、平成22年度において16歳となる日の属する年度の末日までの間にある者のうち、以下に該当するものについては、17歳となる日の属する年度においても、接種を受けることができる。 ①平成22年度に本事業に基づき1回目若しくは2回目の接種を行ったもの又は明らかな発熱を呈している若しくは急性の疾患にかかっていることにより子宮頸がん予防ワクチンの接種を受けることが適当でないとされたもの。 ②平成22年度に当該者を本事業の対象としていた市町村において、当該者が子宮頸がん予防ワクチンの供給量の不足により平成22年度に本事業に基づき1回目の接種を行うことができなかったもの(平成23年9月30日までの間に1回目の接種を行うものに限る。))。</p> <p>2~3 (略)</p> <p>第3~第4 (略)</p>	<p>第2</p> <p>1 ヒトパピローマウイルスワクチン(以下「子宮頸がん予防ワクチン」という。): 13歳となる日の属する年度の初日から16歳となる日の属する年度の末日までの間にある女性。 ただし、例外として、12歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある女性も対象とすることができる(この場合、本事業における接種範囲は4学年内までとする)。 なお、平成22年度において、16歳となる日の属する年度の末日までの間にある者で、本事業に基づき1回目若しくは2回目の接種を行ったもの又は明らかな発熱を呈している若しくは急性の疾患にかかっていることにより子宮頸がん予防ワクチンの接種を受けることが適当でないとされたものについては、17歳となる日の属する年度においても、接種を受けることができる。</p> <p>2~3 (略)</p> <p>第3~第4 (略)</p>

新	旧
<p>第5</p> <p>1 (略)</p> <p>2 <u>予防接種に関する説明</u> 予診の際は、予防接種の効果、予防接種後の通常起こり得る副反応及びまれに生じる重い副反応並びに健康被害救済について、被接種者の保護者がその内容を理解し得るよう、接種するワクチンの種類に応じて適切な説明を行う。 また、複数のワクチンを同時に同一の被接種者に対して接種する場合は、それぞれ別の日に単独で接種することができる旨の説明を予め行う。</p> <p>3 (略)</p> <p>4 (1)~(3) (略)</p> <p>(4) <u>重篤な基礎疾患に罹患している被接種者への同時接種は、単独接種も考慮しつつ、被接種者の状態を確認して慎重に行うこと。</u></p> <p>(5) <u>子宮頸がん等ワクチンの予防接種後、他の予防接種を行う場合は、6日以上の間隔を置いてから行う。</u></p> <p>5 (1) (略)</p> <p>(2)ア(ア)~(ウ) (略)</p> <p>(エ) <u>やむを得ない事情で接種間隔から遅れた場合の接種</u> 接種の見合わせ、供給量の不足などやむを得ない事情で上記(ア)から(ウ)の接種間隔が</p>	<p>第5</p> <p>1 (略)</p> <p>2 <u>予防接種後副反応等に関する説明</u> 予診の際は、予防接種の効果、予防接種後の通常起こり得る副反応及びまれに生じる重い副反応並びに健康被害救済について、被接種者の保護者がその内容を理解し得るよう、接種するワクチンの種類に応じて適切な説明を行う。</p> <p>3 (略)</p> <p>4 (1)~(3) (略)</p> <p>(4) <u>子宮頸がん等ワクチンの予防接種後、他の予防接種を行う場合は、6日以上の間隔を置いてから行う。</u></p> <p>5 (1) (略)</p> <p>(2)ア(ア)~(ウ) (略)</p>

ワクチン接種緊急促進事業実施要領

新	旧
ら遅れた場合は、接種ができるようになった時点で速やかに接種する。	
(2)イ～(4) (略)	(2)イ～(4) (略)
6 (略)	6 (略)
第6～第10 (略)	第6～第10 (略)

第1 目的

「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金の運営について」（平成22年11月26日健発1126第8号当職通知）に基づき都道府県に造成されたワクチン接種緊急促進基金を活用し、ワクチン接種緊急促進事業を行う市町村長（特別区の区長を含む。以下単に「市町村長」という。）の当該事業の適正な実施を確保することを目的とする。

第2 接種対象者

予防接種の対象者は、次に掲げるとおりとする。

- 1 ヒトパピローマウイルスワクチン（以下「子宮頸がん予防ワクチン」という。）
：13歳となる日の属する年度の初日から16歳となる日の属する年度の末日までの間にある女性。

ただし、例外として、12歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある女性も対象とすることができる（この場合、本事業における接種範囲は4学年内までとする）。

なお、平成22年度において16歳となる日の属する年度の末日までの間にある者のうち、以下に該当するものについては、17歳となる日の属する年度においても、接種を受けることができる。

①平成22年度に本事業に基づき1回目若しくは2回目の接種を行ったもの又は明らかな発熱を呈している若しくは急性の疾患にかかっていることにより子宮頸がん予防ワクチンの接種を受けることが適当でないと言われたもの。

②平成22年度に当該者を本事業の対象としていた市町村において、当該者が子宮頸がん予防ワクチンの供給量の不足により平成22年度に本事業に基づき1回目の接種を行うことができなかったもの（平成23年9月30日までの間に1回目の接種を行うものに限る。）。

- 2 ヘモフィルスインフルエンザ菌b型ワクチン（以下「ヒブワクチン」という。）

：2か月齢以上5歳未満の者

- 3 小児用肺炎球菌ワクチン：2か月齢以上5歳未満の者

第3 予防接種に関する周知

市町村長は、子宮頸がん予防ワクチン、ヒブワクチン及び小児用肺炎球菌ワクチン（以下「子宮頸がん等ワクチン」という。）の予防接種を行う際は、あらかじめ、子宮頸がん等ワクチンの予防接種は、接種を受ける法律上の努力義務はな

いことを明らかにし、予防接種の種類及び接種費用、予防接種を受ける期日又は期間及び場所、受けるに当たって注意すべき事項、予防接種を受けることが適当でない者、予防接種の効果及び副反応、健康被害救済のしくみ、接種に協力する医師その他必要な事項が十分周知されるよう、広報その他の適当な措置を行う。

また、ヒブワクチン及び小児用肺炎球菌ワクチンの予防接種の周知を行う際には、接種時に母子健康手帳を持参するよう併せて周知する。

第4 接種の場所

子宮頸がん等ワクチンの予防接種の実施については、適正かつ円滑な予防接種事業を推進するため、市町村長の要請に応じて予防接種に協力する旨を承諾した医師が医療機関で行う個別接種を原則とする。

ただし、予防接種を実施する際の事故防止対策及び副反応対策等、一定の安全性の要件を満たした上で、予防接種の実施に適した施設において集団を対象にして行う集団接種によることも差し支えない。この場合においては、「第6 集団を対象にして行う集団接種の際の留意事項」に基づき実施する。

第5 予防接種の実施

子宮頸がん等ワクチンの予防接種については、次に掲げる事項に基づき実施する。

1 予診並びに予防接種不適当者及び予防接種要注意者

(1) 予診票

ア 予防接種の実施に関しては、「定期の予防接種の実施について」（平成17年1月27日付け健発第0127005号当職通知）の別紙「定期（一類疾病）の予防接種実施要領」（以下「定期の予防接種実施要領」という。）を参考にして予診票を作成する。

イ 子宮頸がん予防ワクチンの予診票に、妊娠の事実あるいは可能性に関する質問事項を作成する。

ウ 市町村長は、接種後に予診票を回収し、文書管理規程等に従い適正に管理・保存する。なお、予診票は予防接種実施後5年間保存する。

(2) 予診

ア 医師は、問診、検温、視診、聴診等の診察を接種前に行い、予防接種を受けることが適当でない者又は予防接種の判断を行うに際して注意を要する者に該当するか否かを確認する（以下「予診」という。）。

イ ヒブワクチン及び小児用肺炎球菌ワクチンの予防接種を行う場合は、保護者に対し、接種前に母子健康手帳の提示を求める。

ウ 子宮頸がん予防ワクチンの予防接種について、保護者が同伴しないで行う場合においては、被接種者本人が予防接種不適当者又は予防接種要注意者か否かを確認するために、予診票に記載されている質問事項に対する回答に関する本人への問診とともに、診察等を実施した上で、必要に応じて保護者に連絡するなどして接種の不適当要件の事実関係等を確認する。

(3) 予防接種不適当者及び予防接種要注意者

ア 医師は、予診の結果、接種対象者が次に掲げるものに該当すると判断した場合は、その者に対して、子宮頸がん等ワクチンの予防接種を行ってはならない。

(7) 明らかな発熱を呈している者

(4) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

(7) 子宮頸がん等ワクチンの種類に応じて次に掲げる者

① 子宮頸がん予防ワクチン

子宮頸がん予防ワクチンの成分に対して過敏症を呈したことがある者

② ヒブワクチン

ヒブワクチンの成分又は破傷風トキソイド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

③ 小児用肺炎球菌ワクチン

小児用肺炎球菌ワクチンの成分又はジフテリアトキソイド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

(1)、(7)から(7)までに掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

イ 子宮頸がん予防ワクチンの予防接種においては、妊娠中の接種に関する有効性及び安全性並びに授乳中の接種に関する安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある者には接種を行わないこと

が望ましく、また、授乳中の者への接種は予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ行う。(なお、接種時に感染が成立しているヒトパピローマウイルスの排除及び既に生じているヒトパピローマウイルス関連の病変の進行予防効果は期待できないことに留意する。)

ウ 予防接種を行うに際して注意を要する者(各ワクチンの添付文書を参照。)については、被接種者の健康状態及び体質を勘案し、慎重に予防接種の適否を判断する。

特に、子宮頸がん予防ワクチンの接種においては、妊娠している者等であるか否かに注意する必要があることから、医師は、入念な予診が尽くされるよう、予診票に記載された内容だけで判断せず、必ず被接種者本人に、口頭で記載事実の確認を行う。また、その際、被接種者本人が事実を話しやすいような環境づくりに努めるとともに、本人のプライバシーに十分配慮すること。

2. 予防接種に関する説明

予診の際は、予防接種の効果、予防接種後の通常起こり得る副反応及びまれに生じる重い副反応並びに健康被害救済について、被接種者の保護者がその内容を理解し得るよう、接種するワクチンの種類に応じて適切な説明を行う。

また、複数のワクチンを同時に同一の被接種者に対して接種する場合は、それぞれ別の日に単独で接種することができる旨の説明を予め行う。

3. 接種意思の確認

(1) 保護者の同伴要件

原則、保護者の同伴を必要とする。

ただし、子宮頸がん予防ワクチンの接種において、あらかじめ、接種することの保護者の同意を予診票上の保護者自署欄により確認できた者(12歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある女性を除く。)については、保護者の同伴を要しないものとする。

(2) 接種する意思の確認

ア 医療機関は、予防接種を行うに際し、上記2の説明を行い、予防接種の実施に関して文書により同意を得た場合に限り接種を行う。

イ 子宮頸がん予防ワクチンの接種において、保護者が同伴しない場合には、予防接種の効果、予防接種後の通常起こり得る副反応及びまれに生じる重い副反応並びに健康被害救済の説明を事前に理解する必要があるため、説明に関する情報を含む予診票を作成した上で、事前に保護者に配布し、保

護者がその内容に関する説明を適切に理解したこと及び予防接種の実施に同意することを当該予診票により確認できた場合に限り接種を行うものとする。

4. 他の予防接種との関係

(1) 子宮頸がん等ワクチンの予防接種の実施前に、生ワクチンの接種を受けた者については、接種した日から27日以上、不活化ワクチン又はトキソイドの接種を受けた者については、原則として、接種した日から6日以上の間隔を置いてから子宮頸がん等ワクチンの予防接種を行う。

(2) ヒブワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンを混合して接種してはならない。なお、これらの予防接種を同時に同一の被接種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。

(3) 子宮頸がん等ワクチンを他のワクチンと混合してはならない。なお、これらの予防接種を同時に同一の被接種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。

(4) 重篤な基礎疾患に罹患している被接種者への同時接種は、単独接種も考慮しつつ、被接種者の状態を確認して慎重に行うこと。

(5) 子宮頸がん等ワクチンの予防接種後、他の予防接種を行う場合は、6日以上の間隔を置いてから行う。

5. 接種時の注意

(1) 遵守事項

医療機関は、子宮頸がん等ワクチンの予防接種を行うに当たっては、次に掲げる事項を遵守する。

ア 予防接種に従事する者は、手指を消毒する。

イ 接種液は、次に掲げるとおり適切に取り扱う。

(7) 接種液の貯蔵は、生物学的製剤基準の定めるところによるほか、適切な温度管理がなされることが確認できた冷蔵庫等を使用して行う。

(4) 接種液の使用に当たっては、接種を行おうとするワクチンであること、有効期限内であること及び異常な混濁、着色、異物の混入その他

の異常がない等均質であることを確認する。

(ウ) バイアル入りの接種液は、栓及びその周囲をアルコール消毒した後、栓を取り外さないで吸引する。

ウ 接種用器具の滅菌等については、次に掲げるとおり適切に実施する。

(7) 接種用器具は、乾熱、高圧蒸気、煮沸、エチレンオキシドガス又はコバルト 60 から放出されるガンマ線によって滅菌されていなければならない。

(イ) 注射筒及び注射針は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種の方法

ア 接種の方法

(7) 子宮頸がん予防ワクチンの接種

0、1、6か月後に3回筋肉内に接種するものとし、1回につき接種量は0.5mLとする。

(イ) ヒブワクチンの接種

① 標準的な接種

a 初回免疫として、2か月齢以上7か月齢未満の者に対して、4週間から8週間（医師が必要と認めた場合は3週間）の間隔で3回皮下に接種するものとし、1回につき接種量は0.5mLとする。

b 追加免疫として、3回目の接種後おおむね1年の間隔で1回皮下に接種するものとし、接種量は0.5mLとする。

② 接種機会を逃した者への接種

標準的な接種機会を逃した者については、次のとおりとすることができる。

a 7か月齢以上12か月齢未満の者

(a) 初回免疫として、7か月齢以上12か月齢未満の者に対して、4週間から8週間（医師が必要と認めた場合は3週間）の間隔で2

回皮下に接種するものとし、1回につき接種量は0.5mLとする。

(b) 追加免疫として、2回目の接種後おおむね1年の間隔で1回皮下に接種するものとし、接種量は0.5mLとする。

b 12か月齢（1歳）以上5歳未満の者

1回皮下に接種するものとし、接種量は0.5mLとする。

(ウ) 小児用肺炎球菌ワクチンの接種

① 標準的な接種

a 初回免疫として、2か月齢以上7か月齢未満の者に対して、27日以上の間隔で3回皮下に接種するものとし、1回につき接種量は0.5mLとする。ただし、3回目の接種は、12か月齢未満までに完了する。

b 追加免疫として、3回目の接種後60日以上の間隔で1回皮下に接種するものとし、接種量は0.5mLとする。当該接種は、標準として12か月齢から15か月齢の間に行う。

② 接種機会を逃した者への接種

標準的な接種機会を逃した者については、次のとおりとすることができる。

a 7か月齢以上12か月齢未満の者

(a) 初回免疫として、7か月齢以上12か月齢未満の者に対して、27日以上の間隔で2回皮下に接種するものとし、1回につき接種量は0.5mLとする。

(b) 追加免疫として、2回目の接種後60日以上の間隔で12か月齢後に1回皮下に接種するものとし、接種量は0.5mLとする。

b 12か月齢（1歳）以上24か月齢（2歳）未満の者

60日以上の間隔で2回皮下に接種するものとし、1回につき接種量は0.5mLとする。

c 24か月齢（2歳）以上5歳未満の者

1回皮下に接種するものとし、接種量は0.5mLとする。

(I) やむを得ない事情で接種間隔から遅れた場合の接種

接種の見合わせ、供給量の不足などやむを得ない事情で上記(7)から(9)の接種間隔から遅れた場合は、接種ができるようになった時点で速やかに接種する。

イ 接種前には接種部位をアルコール消毒し、接種に際しては、注射針の先端が血管内に入っていないことを確認する。

ウ 同一部位へ反復しての接種は避ける。

(3) 医師は、被接種者又はその保護者に対して、次に掲げる事項を要請する。

ア 接種後は、接種部位を清潔に保ち、接種当日は過激な運動を避けるよう注意し、又は注意させる。

イ 接種後、接種部位の異常反応や体調変化を訴える場合は、速やかに医師の診察を受け、又は受けさせる。

ウ 保護者は、イの場合において、医師の診察を受けたときは、速やかに当該予防接種を行った市町村担当部局に連絡する。

(4) 医療機関には、予防接種直後の副反応の発生に対応するために必要な医薬品及び用具等を整える。

6 予防接種後の措置

(1) 医療機関は、アレルギー・ぜんそくの既往のある者等基礎疾患を有する者については、接種した後短時間のうちに被接種者の体調に異変が起きた場合においても適切に対応できるよう、接種後一定時間は接種を実施した場所に留まらせ、被接種者の状態に注意する。

(2) 子宮頸がん予防ワクチンの接種後に血管迷走神経反射として失神があらわれることがあるので、接種後30分程度座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

(3) 予防接種済証の交付

ア 市町村長は、被接種者に対し、予防接種済証を交付する。

イ 乳児又は幼児については、アに代え母子健康手帳に予防接種の種類、

接種年月日その他の証明すべき事項を記載する。

第6 集団を対象に行う集団接種の際の留意事項

1 実施計画の策定

(1) 市町村長は、関係機関との協議の上、あらかじめ、接種対象者数、接種場所、接種日時等についての実施計画を策定する。

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

2 接種場所

(1) 冷蔵庫等の接種液の貯蔵設備を有するか、又は接種液の貯蔵場所から短時間で搬入できる位置に確保する。

(2) 二種類以上の予防接種を同時に行う場合は、それぞれの接種場所が明瞭に区別され、適正な実施が確保されるよう配慮する。

3 接種用具等の準備

接種用具等、特に注射筒及び注射針並びに体温計等多数必要とするものは、市町村が準備する。

4 予防接種の実施に従事する者

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

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

5 安全基準の遵守

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

(1) 経過観察措置

市町村長は、接種が終了した後、短時間のうちに、被接種者の体調に変化が起きた場合においても、その場で応急治療等の迅速な対応ができるよう、被接種者の身体を落ち着かせ、医療機関の医師等が被接種者の身体の状態を観察できるように、接種後一定時間、接種場所に留まらせる。

(2) 応急治療措置

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

(3) 救急搬送措置

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

6 予防接種不適当者及び予防接種要注意者への注意事項

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

7 その他

その他集団を対象にして行う集団接種を実施する場合においては、医療機関で行う個別接種に準じて適正に実施する。

第7 副反応の報告

1 副反応の報告

(1) 市町村長は、医師が子宮頸がん等予防ワクチンの接種後に副反応を診断した場合における副反応報告書の提出について、委託契約書等に記載し、接種を行う医療機関からの適切な報告体制を確保する。

(2) 市町村長は、市町村長の要請に基づき子宮頸がん等ワクチンの接種を行う医療機関以外の医療機関に対して、予防接種後の副反応を診断した場合において、速やかに厚生労働省に報告するよう、協力を求める。

(3) 市町村長は、管内のすべての医療機関が、副反応の発生について、速やかに厚生労働省（フリーダイヤルFAX番号 0120-510-355）に報告できるよう、あらかじめ別紙様式1の「子宮頸がん予防ワクチン、ヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン予防接種後副反応報告書」を配布する。

2 薬事法等に基づく報告との関係

上記1に基づいて報告された予防接種後副反応報告については、厚生労働省において、薬事法第77条の4の2第2項の報告とみなして取り扱うこととするため、それぞれに報告する必要はない。

また、子宮頸がん等ワクチンの予防接種に併せて、予防接種法に基づく定期の予防接種を同時に行った場合に生じた予防接種後副反応報告については、「定期の予防接種実施要領」の15の規定にかかわらず、上記1により報告する。

3 製造販売業者等への情報提供及び情報収集に対する医療機関の協力

厚生労働大臣は、安全対策のため、予防接種後副反応報告を子宮頸がん等ワクチンの製造販売業者等に対し情報提供することがある。医療機関は、薬事法第77条の3第1項に基づき、製造販売業者等から副反応等に関する情報収集の協力依頼がなされた際には、同条第2項に基づき、製造販売業者等の当該情報収集の協力を努める。

4 厚生労働省等による副反応事例等の調査

上記3のほか、厚生労働省自ら、又は厚生労働省の依頼を受けた専門家若しくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）等により、調査を実施する場合があるので、その際には、予防接種後副反応報告を行った医療機関においては協力する。

5 評価及び情報提供

厚生労働大臣が報告事項に関して検討を加えた結果については、都道府県知事を通じて市区町村長あて通知することがあるので、この場合においては、市区町村長は、管内の関係機関への周知を図るものとする。

第8 健康被害の救済

1 保険の加入

市町村長は、子宮頸がん等ワクチンの接種により生じた健康被害について適切に救済するため、保険に加入する。なお、加入する保険は、医療機関（医療機関以外で集団により接種した場合を含む。次の2において同じ。）において

接種を行った医師等の接種行為により生じた健康被害もその救済の対象となる保険でなければならない。

2 健康被害の救済

市町村長は、被接種者が市町村長の要請に応じて予防接種に協力する旨を承諾した医師の属する医療機関において予防接種を受け、障害の状態になり、又は死亡した場合等において、当該健康被害が当該子宮頸がん等ワクチンの予防接種を受けたことによるものであると認めた場合は、その健康被害の状況に応じた給付を行う。

3 医薬品副作用被害救済制度の周知

市町村長は、医療機関及び接種対象者に対し、医薬品の副作用による健康被害については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が実施する医薬品副作用被害救済制度があることを周知する。

第9 予防接種の実施の報告

1 都道府県への報告

市町村長は、予防接種を行った毎月初日から末日までの分のワクチンの種類ごとの被接種者数について、翌月17日（当該日が土曜日、日曜日又は祝日にあたる場合は、その翌日とする。以下同じ。）までに、別紙様式2の「被接種者数報告書（市町村用）」により都道府県知事に提出する。

2 厚生労働大臣への報告

都道府県知事は、管内の市町村における予防接種を行った毎月初日から末日までの分のワクチンの種類ごとの被接種者数について、翌月24日までに、別紙様式3の「被接種者数報告書（都道府県用）」により厚生労働大臣に提出する。

第10 経過措置など

1 第3から第6までの規定関係

市町村が実施主体となって当該予防接種を行う事業（当該市町村と医療機関との間に、当該予防接種を行う事業に関する契約が締結等されているものに限る。）であって、第3から第6までの規定におおむね準じて、当該予防接種が適切に行われるために必要な措置が講じられているものについての当該規定の適用については、別に定める日までの間であって、当該規定による実施が可能となるまでの間は、当該規定に適合するものとして取り扱うことができる。

2 第7の規定関係

第7の1の(2)及び(3)並びに第7の2の規定によることが困難な場合における当該規定の適用については、別に定める日までの間であって当該市町村において当該規定によることができるまでの間は、次に該当するものは、当該規定に適合するものとして取り扱うことができる。

- (1) 当該予防接種を行う事業において、医療機関から当該市町村に対する副反応に係る措置（様式1の別表に定める基準におおむね準ずる内容であるなど、適切に副反応の報告を受けるために必要な措置）が講じられているものであり、かつ、当該市町村が報告を受けた当該副反応に係る報告書の写しを直ちに厚生労働大臣宛提出するものであること。
- (2) この場合の当該報告書の厚生労働大臣への報告については、当該個人を特定できる部分を除き、当該報告書の写しを厚生労働大臣宛に提出するものであること。

3 その他

その他必要な措置については別に定める。



事務連絡
平成23年3月29日

日本製薬団体連合会
安全性委員会 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

「使用上の注意」の改訂について

別紙に掲げる医薬品について、「使用上の注意」の改訂を行うことが適当であると
考えます。

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

別紙

631 ワクチン類

【医薬品名】沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン
(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)
乾燥ヘモフィルスb型ワクチン
(破傷風トキソイド結合体)

【措置内容】以下のように接種上の注意を改めること。

[重要な基本的注意]の項に

「本剤と他のワクチンを同時に同一の被接種者に対して接種する場合は、そ
れぞれ単独接種することができる旨の説明を行うこと。特に、被接種者が
重篤な基礎疾患に罹患している場合は、単独接種も考慮しつつ、被接種者
の状態を確認して慎重に接種すること。」

を追記する。

報告された死亡症例評価について

平成23年3月2日以降、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンを含むワクチン同時接種後の乳幼児において5例の死亡例が報告されている。平成23年3月8日の合同会議以降、報告された6・7例目の死亡例を含め、死亡の解剖所見、カルテ等からの接種までの症例の経過や疾病の重症度について詳細な情報を入力し、改めてこれらについて評価を行った。

- (1) 7例は0歳から2歳代の乳幼児で、基礎疾患を有するものが3例、基礎疾患が明確でないものが4例であった。
- (2) 接種から死亡までの期間は、翌日死亡が3例、2日後死亡が1例、3日後死亡が2例、7日後が1例であった。
- (3) 7例の死亡例の経過等の概要は死因等についての専門家の評価は別紙のとおりである。
- (4) 現在得られている各症例の経過や所見に基づいて評価したところ、報告された7例については、現段階の情報において、いずれもワクチン接種との直接的な明確な因果関係は認められないと考えられる。なお、例えば先天性の心疾患などの重い基礎疾患を有する患者は、その状態によっては、十分な注意が必要である。

症例一覧表

No	ワクチン① ロット	ワクチン② ロット	ワクチン③ ロット	年齢・性別・基礎疾患(持病)	接種日・経過	調査の結果	報告日 自治体 調査会評価
1 ※	プレベナー (1回目) 10G03A	アクトヒブ (1回目) E1235		2歳代・男	2月28日 接種翌日死亡。うつぶせで 心肺停止状態で発見。	解剖所見から死因は肺炎による呼吸不全と推定されているが、ワクチン接種と死亡との因果関係は不明。	3月2日 宝塚市 3/8 調査会
2 ※	プレベナー (1回目) 10G03A		DPT(北里) (4回目) AC014D	1歳代・女 基礎疾患なし	3月1日 接種翌日死亡。深夜から高熱。 翌日昼寝中、うつぶせで呼吸停止状態で発見。	解剖所見からは死因もワクチン接種との因果関係も不明であったが、患者の咽頭ぬぐい液からヒトメタニューモウイルスがPCRにより同定され、急性感染症による死亡の可能性が示唆された。	3月3日 西宮市 3/8 調査会
3	プレベナー (2回目) 10E02A	アクトヒブ (2回目) E1065	DPT(北里) (1回目) AM009B	6ヶ月未満・女 基礎疾患なし	2月17日 接種3日後死亡。朝、呼吸停止状態で発見。	解剖は行われており、死因はSIDSとされているが、ワクチン接種と死亡との因果関係は不明。吐物誤嚥による窒息の疑いもある。	3月4日 川崎市 3/8 調査会
4 ※	プレベナー (2回目) 10H01A	アクトヒブ (2回目) E1234	DPT(北里) (2回目) AM009B	6ヶ月以上1歳未満・女 右胸心、内臓逆位、単心室症、 肺動脈弁狭窄	3月3日 接種翌日死亡。昼、顔色異常・ 眼球上転・意識消失。	解剖所見からは死因もワクチン接種との因果関係も不明。	3月4日 京都市 3/8 調査会
5 ※		アクトヒブ (1回目) E0770	BCG(1回目) KH128	6ヶ月未満・男、出生時チアノーゼ、 心腫瘍(3ヶ月検診にて異常なし)、 右心室肥大等	2月4日 接種2日後死亡。朝、呼吸停止状態で発見。	解剖は行われておらず、死因もワクチン接種との因果関係も不明。	3月5日 都城市 3/8 調査会
6 ※		アクトヒブ (1回目) E1201	DPT(北里) (2回目) AC014D	6ヶ月以上1歳未満・男 基礎疾患なし	2月15日 接種7日後死亡。朝、うつぶせで 心肺停止状態で発見。	解剖所見からは死因は乳幼児突然死症候群とされている。搬入時に採取された便から、 ノロウイルスがPCRにより同定されているが、 ノロウイルス感染症に合致する症状は報告されておらず、 関連は不明。ワクチン接種と死亡との因果関係も不明。	3月9日 熊本市

7	アクトヒブ (1回目) E0558	DPT(微研会) 3E12A	6ヶ月未満・女 基礎疾患なし	昨年7月26日 接種3日後死亡。接種2日 後夜より頻呼吸を認め、接 種3日後深夜、呼吸の異常 を認めたのち、自宅にて呼 吸停止。	解剖所見からは死因は急性循環不全とされたが、ワ クチン接種との因果関係は不明。	3月23日
---	-------------------------	-------------------	-------------------	---	--	-------

※子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業を実施している自治体における副反応報告。事業を実施している自治体でも、実施前に接種されたものは※をつけていない

<参考(2/28調査会にて公表済)>

No	ワクチン① ロット	ワクチン② ロット	ワクチン③ ロット	年齢・性別・基礎疾患(持病)	接種日・経過	調査の結果	報告日 自治体 調査会評価
		アクトヒブ (2回目) E0770		6ヶ月未満・男 基礎疾患なし	昨年11月25日 接種翌日死亡。朝、呼吸停 止状態で発見。	死因は急性肺水腫の疑い、誤嚥の疑いとされている が、解剖は行われておらず、ワクチン接種との因果 関係は不明。	昨年11月1 日 2/28 調査会

(症例2) (下腹部 追加情報)

1. 報告内容

(1) 事例

1歳代の女性。

平成23年3月1日16時30分、沈降7種肺炎球菌結合型ワクチン(1回目)、沈降精
製百日せきジフテリヤ破傷風混合ワクチン(4回目)を同時接種。

3月2日午前11時頃、保護者が発熱に気づいた。最高39.0℃まで発熱し、接種翌日
午前10時、医療機関受診。体温38℃、軽度の咽頭痛、発赤を認めたが、心音等
に異常は認めなかった。ウイルス感染症並びに細菌による二次感染を考慮し、
セフジニルが2日処方されたが、服用せず。医療機関からの帰宅時は特に異常
なく、自力で帰宅した。帰宅後、発熱は持続していた様子であったが、ボール
遊びをしていた。

午前11時頃悪寒をした。同日13時30分、保護者が抱しにいくと、普段どおりう
つ伏せ寝をしていたが、肩が動いておらず呼吸が停止していることに気がつき、
救急要請。13時40分、搬送時、意識JCS300、呼吸・心音なく、血圧は測定不能。
心マッサージによる心肺蘇生を実施したところ、ピンク色の泡沫痰を大量に認
めた。14時09分頃、搬送先の医療機関にて挿管。口の周囲に血液が付着してお
り、挿管時には気道内に多量の赤色泡沫痰を認めた。気道閉塞なし。エビネ
フリンを気管内投与し、その後蘇生も行うも、変化なし。14時18分、血液検査
結果は、血中K値が10.6mEq/Lと高値、pH6.559、PaCO₂ 131.0mmHg、PaO₂ 4.6
mmHg、ABE -33.1mmol/L、HCO₃ 11.0 mmol/L、乳酸21.0 mmol/Lであった。
14時53分、蘇生処置に反応なく死亡確認。

CTの結果、著明な脳浮腫及び著明な両肺浸潤影が認められているが、急性心不
全を起因とした急性肺水腫によるものか、急速に進行した肺炎によるものかは
不明。

司法解剖の結果、肉眼所見として、腸間膜のリンパ節、脾臓のリンパ節に腫
大を認めたが、肺・心臓・脳には肉眼的病変は認めなかった。組織所見につい
ては現在調査中。

死亡後、ウイルス同定のために、咽頭拭い液及び便採取を行った。咽頭拭い液
からはヒトメタニューモウイルスがPCRにて同定された。

また、細菌については、咽頭拭い液から、PCRにより肺炎球菌、及びインフルエン
ザウイルスが検出されたが、細菌培養では検出されなかった。この理由としては、
咽頭拭い液を採取した綿棒がベンシリン等の抗菌薬の入ったウイルス検体採取
用の保存溶液に浸されており、その影響を受けた可能性があるとされている。
便培養については、赤痢菌、サルモネラ、コレラ、腸炎ビブリオは検出されな
かった。

(2) 接種されたワクチンについて

沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（ファイザー 10G03A）
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（北里研 AC014D）

(3) 接種時までの治療等の状況

基礎疾患は特になし。ワクチン接種同日、市の乳幼児検診を受診しており、異常の指摘はされていない。接種時の身長約80cm、体重12kg。沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンはこれまで3回接種しており、副反応は見られなかった。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、ワクチン接種から24時間以内に死亡した事例のため、因果関係は否定できないものの、死因が特定されていないことから評価不能としている。

3. 専門家の意見

○A先生：基礎疾患のない児に沈降7価肺炎球菌結合型ワクチンと沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンを同時接種したところ、翌日発熱し、その後死亡が発見された事例。発熱の原因として死後のPCR検査が陽性であったことから、ヒトメタニューモウイルスによる感染症による可能性が高い。死亡とワクチン接種との因果関係は完全に否定はできないが、臨床経過、検査結果や解剖結果を総合的に判断すると、ヒトメタニューモウイルス感染が死因となった可能性が高い。

○B先生：血液検査結果と脳浮腫は死後の変化、あるいは二次的所見と考えられるが、救急隊到着時の口腔内泡沫上の血性痰と肺浮腫が直接の死因になった可能性は十分考えられる。心肺停止後の時間が経っていれば、これも死後変化と考えられなくはないが、20分前後の所見なのでやはり死因として考慮しておくべきと考える。ただし、この肺浮腫がワクチンによって引き起こされたのか、感染症によるものかはこの情報では判断できない。臨床所見は必ずしもヒトメタニューモウイルスによる細気管支炎や気管支肺炎とは一致していないが、発熱の原因となった可能性は十分考えられる。そうなると、発熱に伴う脳症や心筋炎、あるいはショックを来すような急性副腎不全等の病態が組織学的に検出されれば、ワクチンより感染との因果関係が濃厚になるかと思われる。しかし、現時点では組織学的な所見

は得られていないことから、ヒトメタニューモウイルス感染が確認できたものの、ワクチンとの因果関係は否定できないと考える。

○C先生：ワクチン接種21時間後の死亡例だが、咽頭拭い液のウイルス分析からヒトメタニューモウイルスが同定されている。過去にヒトメタニューモウイルス感染症による急性脳症や肺炎（肺炎での死亡は主に高齢者とされている）等での死亡例の報告もある。従って、現段階ではヒトメタニューモウイルス感染症による死亡の可能性もあるが、ワクチン接種と死亡との因果関係について否定も肯定もできない。

(症例4) (下線部 追加情報)

1. 報告内容

(1) 事例

6ヶ月以上1歳未満の女性。

平成23年1月19日、心雑音あるものの、全身状態良好。体温35.8℃。沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン、乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンを1回目同時接種。

3月3日午前中、体温35.9℃、全身状態良好のため1月19日と同じ3ワクチンを2回目同時接種。同日、BTシャント術実施医療機関を定期受診。心エコーにて特段異常所見は認めなかった。(やや心臓の動きが悪い状態であったが、これまでと著変は認めなかった。)血液検査にて、PT INR 1.5。

3月4日午前、熱はないが、不機嫌でぐずったりしていた。13時35分、顔色異常、眼が上転、その後意識消失したため救急要請。13時44分、救急隊到着するも、心停止状態、SpO₂30%、チアノーゼあり。13時47分、蘇生開始。心電図上で波形は認めるが、血圧は測定不能。14時10分、救急外来へ搬入、心マッサージ継続。14時14分、気管内挿管。SpO₂測定不能。心拍数150前後と測定できるが、心エコー上、収縮不良であり、血圧測定不能。血液検査結果は、K値5.9mmol/Lとやや高値。エピネフリン、炭酸水素ナトリウム投与するも反応なし。硫酸アトロピンに一過性に反応し、心拍上昇するが、徐々に低下し、15時51分、蘇生処置に反応せず死亡確認。

行政解剖所見 (肉眼的診断)

右室型単心室、単心房、共通房室弁(不完全三尖弁)、肺動脈結紮後、右腕頭動脈-右肺動脈に人工血管シャント(直径4mm)あり。シャント内血栓形成なし、腕頭動脈、肺動脈閉塞なし、血管吻合良好。心室後壁に層状の変色域あり。内臓完全逆位。

肝、腎、消化管漿膜、腸間膜にうっ血があり、結腸粘膜出血が認められた。脳内出血なし。

肉眼的には、シャント内に凝血塊(4×2mm)をみるも死後の凝血と考えられ、明らかな閉塞性の血栓形成はなく、右腕頭動脈、右肺動脈の閉塞もみられなかった。心筋の変色域に関しては、組織学的検索が必要。脳には表面から観察する限り、硬膜外出血、硬膜下出血、くも膜下出血、脳ヘルニアなど突然死の原因になるような病変はみられなかった。以上より、少なくとも心・肺急性循環不全の原因となる所見は見いだせず、突然死の原因は明らかではなかった。

(2) 接種されたワクチンについて

沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン (ファイザー 10H01A)

乾燥ヘモフィルスb型ワクチン (サノフィバストール E1234)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (北里研 AM009B)

(3) 接種時までの治療等の状況

38週1日で帝王切開にて出生。出生時の体重は2974g。右胸心、内臓逆位、単心室症、肺動脈弁狭窄と診断され、β-ブロッカーにて治療されていた。平成22年12月17日、BTシャント術施行。術後は、不整脈等なく、体重増加も良好であり、経過は順調であった。フロセミド、ワルファリンカリウム0.25g、スピロラクトン、バリビズマブ(遺伝子組換え)、アスピリン、ベラプロストナトリウム、エナラプリルマレイン酸を投与されていた。低酸素血症治療のため、在宅で酸素療法にて管理していたが、コントロールはやや不安定で、就寝時は安定するものの、起きている時は酸素濃度の低下がみられていた。平成23年1月14日、血液検査にてPT INR1.55。ワクチン接種時の体重は6.7kg。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

接種医：もともと基礎疾患があったため、ワクチンとの因果関係があるとは言いにくい。死亡例が続けて報告されており、死亡時期が近いことから偶発的に起きた可能性も否定できない。本症例は、兵庫県の症例が報道されていなかったら報告されていなかったのではないかと。

搬送先の担当医：死亡前日の定期受診の際、心エコーにて、やや心臓の動きが弱かったようだが、正常の範囲内であった。心不全があったかもしれないが可能性は少なく、死亡原因は不明。ワクチンとの因果関係も不明。

3. 専門家の意見

○A 先生：右胸心単心室肺動脈閉鎖があり治療中の児に、肺炎球菌・Hib・DPTを同時接種し、児は翌日死亡された。心疾患の増悪による死亡も否定できない。従って、ワクチン接種と死亡との間に前後関係はあるが、因果関係は否定も肯定もできない。

○B 先生：基礎に心疾患があり、接種日の心エコーでやや心臓の動きが悪かったと報告されている。心疾患に基づく死亡の可能性は否定できないが、シャントは開存しており、急死にいたった心臓の原因が特定できない。一

方、ワクチン接種翌日に不機嫌となり、状態悪化をきたしたことは、これまでの報告例と似た経過であり、ワクチンとの因果関係も否定できない。ただし、生体で何が起こったかは全く不明である。結論としては、ワクチンとの因果関係は否定できないということになる。

○C先生：時間的要素（接種翌日）からは、死亡とワクチンとの因果関係は否定も肯定もできない。しかし、本児は右胸心等の内臓逆位、単心室、肺動脈弁狭窄を基礎疾患として持っていること、普段から低酸素状態が見られていた様子であること等から、これら基礎疾患や状態による死亡とも考えられる。剖検では死因不明であり、前述のとおり現段階ではワクチンとの因果関係は肯定も否定もできない。

(症例5)

1. 報告内容

(1) 事例

6ヶ月未満の男性。

平成23年1月7日、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン2回目接種、1月28日、3回目接種。

平成23年2月4日、乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（1回目）、乾燥BCGワクチン（1回目）を同時接種。

2月6日午前7時、入眠していることを母親が確認。午前9時、横に嘔吐した形跡があり、呼吸がなかったため救急要請。9時22分、搬送先の病院に到着するも、その時点で心肺停止状態であった。気管内挿管時、気道に嘔吐物は認めず。心肺蘇生処置が行われたが、反応なく死亡。

解剖は行われておらず、死因は不明。

死亡後の心腔内採血結果では、血清K値が7.1mEq/Lと高値であった。また、死亡後のCT検査では、上矢状洞の高吸収域がやや目立ち、循環停止後の変化の可能性があるとされている。また肺野にすりガラス影が認められているが、肺炎や循環停止後の変化の可能性が考えられる。肝内の門脈に認められたairも循環停止後の変化と考えられている。

(2) 接種されたワクチンについて

乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（サノフィパスツール E0770）

乾燥BCGワクチン（日本ビーシージー製造 KH128）

(3) 接種時までの治療等の状況

生後チアノーゼあり、心腫瘍の疑い、右心室肥大ありといわれたが、その後の受診ではほぼ正常化しており、3ヶ月検診の時点では異常なしと言われていた。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

接種医、及び搬送先の担当医は、死因も不明でありワクチン接種との因果関係も不明としている。

3. 専門家の意見

○A先生：原病（心腫瘍の疑い、右心室肥大など）の詳細も不明な上に、死亡時・後の検査所見も情報不足である。剖検もされていない。ワクチン接種と死亡との間に前後関係はあるが、因果関係は否定も肯定もできない。

OB先生：以前に指摘された心臓腫瘍、右心室肥大は3ヶ月時点で消失していることから、基礎疾患のない乳児と判断してよいだろう。ワクチン接種2日後に、嘔吐の痕跡を残し死亡しているのが確認されたことから、誤嚥による窒息死の可能性が高い。蘇生時（気管内挿管時）に気道内に吐物があったかどうかの情報が必要と思われる。CTによる脳の所見や肺の所見は死後の二次変化の可能性が高く、死因は特定できない。また、ワクチン接種と2日後に生じた嘔吐は因果関係を強く示唆しないとされるが、完全に否定もできない。

結論として、ワクチンとの因果関係を強く示唆する症例ではないが、死因が不明であり完全に否定することはできない。

OC先生：時間的要素（接種2日後）からは、死亡とワクチンの因果関係は否定も肯定もできない。剖検が実施されておらず、臨床経過や死亡状況の様子からも死因を特定できていないため、現時点ではいわゆる分類不能の乳幼児突然死に該当するものと考えられる。

(症例6)

1. 報告内容

(1) 事例

6ヶ月以上・1歳未満の男性。

平成23年2月15日、乾燥ヘモフィルスb型ワクチン1回目、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン2回目接種。接種前の体温は36.8℃、鼻汁が以前より少し出ていたが全身状態良好であった。接種後は、2月22日まで、特段異常なし。

2月22日の午前7時頃、自宅にて布団にくるまりうつぶせ寝の状態（普段はうつぶせ寝ではないとのこと）で、全く反応がないことに保護者が気づいた。嘔吐物なし。直ちに救急要請し、保護者により心肺蘇生処置を開始。7時34分、救急隊到着。意識レベルJCSⅢ-300、瞳孔径8mmで対光反射なく、心肺停止を確認、蘇生処置継続。7時48分、医療機関到着し、気管内挿管、エピネフリン投与等の蘇生処置を行うも、反応なく、9時13分死亡確認。8時30分時点での血液検査結果では、血清K値12.3mEq/L、血糖値247mg/dL、AST 4428IU/L、ALT 2901IU/L、AL-P 1124 IU/L、LDH 8066 IU/L、CK 2010IU/L、CRP 0.16 mg/dLであった。

蘇生中のCT検査結果では、頭部に出血や浮腫性変化なし。両側肺野中脳側低位にスリガラス影を認め、肺水腫の所見と考えられた。心不全による変化か心停止後の変化かは判断できず。縦隔に明らかな異常所見なし。胸水なし。腹部も、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓に異常所見なく、腹水もなかった。死因を特定できる特異的所見は見当たらず、死因は乳幼児突然死症候群疑いとされた。

搬入時に採取した便から、PCR検査にてノロウイルスが検出されたが、ノロウイルス感染症に合致する症状は把握されていない。また、死亡後ウイルス検査を実施しているが、パラインフルエンザ1、2、3型、エコーウイルス3、7、11、12型、コクサッキーA9、B1、B2型についてはいずれも検出されていない。

承諾解剖結果

死因は乳幼児突然死症候群（SIDS）の疑い。

左右頬に微細な表皮剥脱。心外膜・肺・胸腺に溢血点。心臓内少量の豚脂様凝血を含む流動性血液。肺水腫様。心臓48g、左心室やや肥大様。小腸内一部充えい高度、小腸内容の一部出血様赤褐色粘液。胃内容は粘液付着のみ。その他、死因となりうる損傷および病変を認めない。

乳幼児突然死症候群の可能性が高い。ただし、心臓内に少量の豚脂様凝血を認めており、死亡までに時間が経過していた可能性も否定できない。左心室はやや肥大様であるが、明らかに心肥大などの疾病とまではいえない。小腸内容は一部出血様赤褐色粘液となっており腸炎の可能性もあるが、搬送先病院での検

査では血液中のCRPは上昇しておらず、やや考えにくい。病理組織学的検査実施後に最終的に判断する。

(2) 接種されたワクチンについて

乾燥ヘモフィルスb型ワクチン (サノフィパスツール E1201)
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (北里研 AC014D)

(3) 接種時までの治療等の状況

基礎疾患は特になし。出生体重3780g。ワクチン接種時の身長70.2cm、体重9505g、発育の程度は普通か大きめ。

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、および乾燥BCGワクチンの1回目の接種歴があるが、副反応は見られなかった。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

接種医：組織診断の結果がでていないため、ワクチンとの因果関係は不明。SIDSの可能性もあると考えている。ワクチン同時接種後の死亡例が報道されていることから、本事例もご家族と相談して報告することとした。

搬送医：ワクチン接種との因果関係は不明であるが、ワクチン接種から1週間後に突然死していることから、時間的要素の観点からの考慮が必要であり、組織所見（肉眼的解剖診断はSIDS）などの詳細結果をあわせての検討が待たれるところである。

3. 専門家の意見

○A先生：Hibワクチンと沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンを同時接種後7日目に突然死した乳児。ワクチン接種後に異常所見なく、死亡時うつぶせ寝であった。CTでは肺水腫がみられており、剖検では特段の異常なく、便のPCR検査でノロウイルスが陽性であった。提供された情報を現時点で総合的に評価すると本児はSIDSであった可能性が最も高い。従って、ワクチンとの因果関係はないと判断する。

○B先生：発見時の状況から、SIDSが疑われる。ノロウイルスが死亡とどう関与したかが不明であるが、医師のコメントどおりワクチン接種後7日経過しているため、ワクチンとの因果関係はないと判断する。剖検所見でも、明らかな死因と思われるものがなく、発見時の状況と合わせてSIDSが疑わしいことには変わりはない。唯一、可能性が残るとすれば急性心筋炎だが、ワクチン接種後7日目にワクチンが原因で致死的な急性心筋炎に伴う心不

全を来すことが起こりうるかどうかは疑問。現時点では、SIDSの可能性が最も高いと考えられ、ワクチンとの因果関係は心筋炎が証明されないかぎり、「ない」と考える。

○C先生：最初は今までに報告がないのに①急に4例（宝塚、西宮、川崎、京都）が出たこと、②4例中3例が関西の事例であること、③ウイルス感染の多い期間であることから、ウイルス感染の関与があるのではと考えていた。しかし、本症例を見ると、接種前の体温は正常であり感染症の関与は否定できると思われる。

便のPCR検査にてノロウイルスが検出されているが、ノロウイルス感染は一般に軽症であり、死亡例は嘔吐による誤嚥・窒息が考えられるが、剖検結果からはミルクの詰まりなどはなく、誤嚥は否定的と思う。

そのため、残るはSIDSとなる。①突然死する基礎疾患がない、②剖検で呼吸器や神経の器質的疾患が見られていない、③嘔吐物は無く、ミルクの詰まりなど誤嚥の所見はない、④うつ伏せに寝ていた、以上のことから、喫煙に関しての情報はないもののSIDSの要件は備えているように思う。

接種医はワクチンとの因果関係は不明としているが、私はSIDSが第一に考えられるのではないかと思っている。また、解剖結果をみて、SIDSの疑いがより強くなったと考えている。

(症例7)

1. 報告内容

(1) 事例

6ヶ月未満の女性。

平成22年7月26日、乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（1回目）、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンを同時接種。接種時、体温37.1℃、咽頭に異常所見なく、その他も異常なかった。

7月28日午後9時頃より、頻呼吸を認めた。7月29日午前2時頃、呼吸の異常に両親が気づき、医療機関に連れて行こうとしたところ、玄関先で心肺停止となった。午前2時32分、救急隊到着時、心肺停止状態であり、心肺蘇生を行いながら医療機関に搬送され、医療機関にてアドレナリン投与による心肺蘇生を続けたが、心拍再開なく午前3時12分、死亡確認。

司法解剖を実施した結果、諸臓器の急性うっ血、脳腫脹が認められ、死因は急性循環不全とされた。また、軽度の脱水傾向あり。重大な先天奇形、器質的病変は認められなかった。

(2) 接種されたワクチンについて

乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（サノフィバストール E0558）

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（微研会 3E12A）

(3) 接種時までの治療等の状況

出生時の体重は2560g。基礎疾患は特になし。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

接種医：死亡原因は不明であり、他の死亡例が因果関係不明とされているため、本症例についても因果関係を否定する根拠は見あたらず、ワクチン接種との因果関係は不明。

搬送先担当医：搬送先医療機関ではワクチン接種をされていた旨の情報を得ていない。

3. 専門家の意見

○A先生：乾燥ヘモフィルスb型ワクチンと沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの同時接種を受けた乳児が、接種3日後に過呼吸・意識障害を呈して夜間に突然死した症例。臨床経過や司法解剖の詳細も不明であり、前後関係はあるものの因果関係については肯定も否定もできない。

○B先生：接種後2日以上経過しているため、ワクチン接種が死亡の直接の原因になっているとは言い難いところがある。しかし、急性循環不全が心筋炎や何らかの免疫反応の異常で生じている可能性があるのなら、先行感染がない限りワクチンとの因果関係は否定できない。組織で急性あるいは劇症型心筋炎を思わせる所見や急性副腎皮質不全の所見はなかったのだろうか。以前に報告された症例と同様、このような症例も明らかな死因が特定できない限り、どうしてもワクチンとの因果関係は否定できないことになる。早急に海外の全死亡例の経過を調査し、国内の症例と似た点がないか検討すべき。

○C先生：情報が乏しく、十分な検討が行えない。

①ワクチン接種時には感染所見がない（接種時体温は37.1℃だが、乳児では代謝が盛んなので発熱とまでは言えない）、②発症3日目の発現なので即時型のアレルギーは考えにくい、③解剖所見の脳腫脹からウイルス感染（年齢から考えるとインフルエンザ、RSウイルス）によるサイトカインストーム、ライ様症候群、またはワクチン接種後のADEMが考えられるが、報告内容からは判断できない、④ヒブワクチンに関して、異物混入があったが、そのロットにも該当しない、⑤最終的にSIDSも考えられるが情報不足。

結果として、現時点ではワクチン接種との因果関係を否定することは出来ないと考える。

諸外国の死亡例の状況について

調査概要

- ① 米国での使用成績に関する論文や製造販売業者が収集した副作用報告からみて、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンのいずれにおいても、ワクチン接種後には一定頻度の死亡例が報告されている。
- ② 海外での死亡例の報告頻度は、小児用肺炎球菌では概ね対10万接種で0.1~1程度、ヒブワクチンでは概ね対10万接種で0.02~1程度である。
- ③ 死亡報告の死因としては、感染症や乳幼児突然死症候群が大半を占めており、いずれもワクチンとの因果関係は明確ではない。
- ④ 国内での死亡報告の集積の状況は、
 - 小児用肺炎球菌ワクチンの場合、267万接種のうち、死亡例4例の報告であり、対10万接種当たり0.2例。(海外 10万接種当たり平均0.1、最大0.6)
 - ヒブワクチンについては、451万接種のうち、死亡例7例の報告であり、対10万接種当たり0.2例。(海外 10万接種当たり平均0.04、最大1.0)

(1) 米国での使用成績に関する論文・・・資料2-2
(JAMA 2004;292:1702-1710)

米国では、小児用肺炎球菌ワクチンの発売後2年間で3150万回分の接種が行われ、4154例の有害事象報告があり、うち117例が死亡例であった(死亡報告の頻度は10万接種当たり0.37)。死亡例117例のうち、73例(62.4%)では死因は不明とされ、44例は死因が特定されている。

- ・ 死因不明73例のうち、59例が乳幼児突然死症候群(SIDS)又はその疑いと診断。
- ・ 死因の特定された44例のうち、22例が感染症、13例が先天異常等の出生時の状態、8例が痙攣等とされている。

(2) 製造販売業者から報告された海外死亡症例の状況

① 小児用肺炎球菌ワクチンの接種状況及び同時接種について
ファイザー株式会社提出資料・・・資料4-1

平成17年(2005年)8月~平成22年(2010年)5月までに登録されたデータ(資料4-1のp28の表2-12)によれば、小児用肺炎球菌ワクチン接種後の死亡報告は世界で166例。同期間の出荷数量は1億5852万接種分であり、10万接種当たり平均0.1であった。国別での10万接種当たりの死亡頻度をみると、高い国はオランダ(0.6)、ドイツ(0.5)、スイス(0.4)であった。

平成17年8月から平成22年5月までの
小児用肺炎球菌ワクチン接種後の死亡報告状況

内訳(死亡原因)	件数
肺炎球菌疾患	58
乳幼児突然死症候群	53
その他	25
分類できないもの/不明	30
合計(総接種数 1.58億回)	166 (対10万接種当たり0.10)

② ヒブワクチンの接種状況及び同時接種について
サノフィ・パスツール株式会社提出資料・・・資料4-2

平成18年(2006年)1月~平成23年(2011年)3月までに収集されたデータ(資料4-2のp15の表16)によれば、ヒブワクチン接種後の死亡報告は世界で21例。同期間の出荷数量は5304万接種分であり、10万接種当たり平均0.04であった。国別での10万接種当たりの死亡頻度をみると、高い国はカナダ(1.0)、スウェーデン(0.3)、ベルギー(0.1)であった。

平成18年1月1日から平成23年3月9日までの
ヒブワクチン接種後の死亡報告状況

内訳(死亡原因)	件数
乳幼児突然死症候群	4
各1件の死亡原因*	11
不明	6
合計(総接種数 5,300万回)	21 (対10万接種当たり0.04)

※ 突然死、脱水、中毒性脳症、ヘモフィルス性髄膜炎、心肺停止、ウイルス性上気道感染、アナフィラキシーショック、心停止、心不全、ランゲルハンス細胞組織球症、ウイルス性下痢

※ 欧米においては、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの同時接種が一般的に行われており、その中で一定数の死亡症例が報告されている。

(3) 国内での死亡報告の集積の状況

- ① 小児用肺炎球菌ワクチンの場合、267万接種のうち、死亡例4例の報告であり、対10万接種当たり0.2例。(海外 10万接種当たり平均0.1、最大0.6)
- ② ヒブワクチンについては、451万接種のうち、死亡例7例の報告であり、対10万接種当たり0.2例。(海外 10万接種当たり平均0.04、最大1.0)

(参考) 最近の接種回数の増加傾向について

資料3-2に示した866の医療機関のうち、平成22年から23年2月までの期間を通じて小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンを接種していた546医療機関については、平成22年度は、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンいずれも、月平均8000接種回数程度であったが、平成23年1月は月間で2万接種を超え、2月は月間で3万接種を超えており、接種事業開始以降の接種数の増加傾向が見られている。

(単位：回)

	報告のあった866医療機関のうち、546医療機関*		
	平成22年 1月～12月	平成23年1月	平成23年2月
小児用肺炎球菌ワクチン	98,592	22,398	36,845
ヒブワクチン	105,073	21,229	32,069

※平成22年1月～12月及び平成23年1月の接種回数を把握ができた546医療機関でみた場合の接種回数

※報告のあった866医療機関における平成23年2月の接種回数は、小児用肺炎球菌ワクチンは46,594回、ヒブワクチンは40,861回となっている。

同時接種の状況及び安全性の評価について

調査概要

- ① 日本医師会及び日本小児科学会のご協力を得て、予防接種を積極的に実施している医療機関に、平成23年3月10日～12日に電子メールにより調査をしたところ、866医療機関から回答があり、平成23年2月の1か月間では、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンの同時接種が、全体の75%以上を占めている。また、製造販売業者の調査でも、同様の傾向が見られている。
- ② 製造販売業者の国内での市販後調査/臨床試験では、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンそれぞれとDPTワクチンの同時接種、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンの同時接種において、副反応発現率は同時接種の方が単独接種よりも高い傾向がある。
- ③ 鹿児島大学の調査では、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンの同時接種と単独接種の有害事象発現率に有意差はない。いずれの調査でも、同時接種により重篤な有害事象の発現は増加していない。(製造販売業者の実施した使用成績調査では単独・同時各1例、臨床試験においては単独4例・同時3例の重篤な有害事象(うち単独4例・同時2例については関連性は否定)が認められている。)
- ④ 欧米においては、小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの同時接種において、局所反応や発熱を増加させるが、重篤な副反応は単独接種と比べて有意な差はみられないとされている。また、諸外国においては、同時接種が定期接種となっているが、単独、同時接種いずれの場合でも、死亡例の報告はなされていない。

以上からみて、今回調査した国内のデータからは、ヒブワクチンと肺炎球菌ワクチンの同時接種における副反応の発現率は、単独接種に比べて高い傾向があるが、重篤な副反応の増加は認められていない。

(1) 接種数

- ① 資料3-2「小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンを含むワクチン同時接種の実施状況について」

日本医師会及び日本小児科学会のご協力を得て、予防接種を積極的に実施している医療機関に、平成23年3月10日～12日に電子メールにより調査をしたところ、866医療機関から回答があった。このうち、平成23年2月時点で子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業に基づき、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンの接種事業の接種を行った医療機関は70.9%、ヒブワクチンの接種を行った医療機関は72.9%であった。

それぞれのワクチンの接種回数は下表のとおりであり、昨年1年間の接種数に比べて、本年1月以降の接種数は増加傾向にあった。

(単位：回)

	報告のあった866医療機関のうち、546医療機関*		
	平成22年 1月～12月	平成23年1月	平成23年2月
小児用肺炎球菌ワクチン	98,592	22,398	36,845
ヒブワクチン	105,073	21,229	32,069

※平成22年1月～12月及び平成23年1月の接種回数を把握ができた546医療機関でみた場合の接種回数

※報告のあった866医療機関における平成23年2月の接種回数は、小児用肺炎球菌ワクチンは46,594回、ヒブワクチンは40,861回となっている。

(2) 同時接種の実態

① 資料3-2「小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンを含むワクチン同時接種の実施状況について」

メールでの調査に回答のあった866医療機関において、平成23年2月の1か月間で、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの総接種回数のうち、他のワクチンとの同時接種が行われた割合はそれぞれ75.4%、88.0%であり、両ワクチンが同時接種された割合は、全体の75%以上を占めている。

ア ワクチンごとの同時接種回数

	総接種回数	同時接種回数
小児用肺炎球菌ワクチン	46,594回	35,139回
割合	100.0%	75.4%
ヒブワクチン	40,861回	35,970回
割合	100.0%	88.0%

イ 同時接種したワクチンの組み合わせの状況

	DPT	DPT+その他(DPT以外)のワクチン	BCG又はBCG+その他(DPT、BCG以外)のワクチン	その他(DPT、BCG以外)のワクチン	小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンのみの同時接種	合計
小児用肺炎球菌ワクチン	1,547回	139回	81回	1,548回	—	3,315回
割合	3.9%	0.4%	0.2%	3.9%	—	8.4%
ヒブワクチン	3,509回	139回	59回	439回	—	4,146回
割合	8.9%	0.4%	0.2%	1.1%	—	10.6%
小児用肺炎球菌ワクチン+ヒブワクチン	8,998回	115回	170回	925回	21,616回	31,824回
割合	22.9%	0.3%	0.4%	2.4%	55.0%	81.0%
合計	14,054回	393回	310回	2,912回	21,616回	39,285回
割合	35.8%	1.0%	0.8%	7.4%	55.0%	100.0%

② 製造販売業者の調査・・・資料4-1、4-2

製造販売業者(サ社)の調査では、平成21年8月1日から平成23年2月5日までの1723回接種を抽出し、また、製造販売業者(フ社)の調査では、平成22年9月1日から平成23年2月28日までの1099回接種を抽出し、その中の同時接種の割合は以下のとおりであった。

	ヒブワクチン+DPT	小児用肺炎球菌ワクチン+DPT	ヒブワクチン+小児用肺炎球菌ワクチン	ヒブワクチン+小児用肺炎球菌+DPT	ヒブワクチン単独接種	小児用肺炎球菌ワクチン単独接種
サ社調査 1723回接種	772回 44.8%	—	88回 5.1%	50回 2.9%	764回 44.3%	—
フ社調査 1099回接種	—	210回 19.1%	230回 20.9%	523回 47.6%	—	118回 10.7%

サ社の調査では、ヒブワクチンの単独接種の割合が高いが、ヒブワクチンは小児用肺炎球菌ワクチンの導入以前から使用されているため、サ社の調査は、①の調査よりも時期が早いことに留意が必要である。①②の調査結果と併せて考えると、特にワクチン接

種事業の開始以降、ヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン、DPTワクチンのうち2つ又は3つのワクチンの同時接種が、広く行われるようになっていいることが考えられる。

(3) 製造販売業者の国内での市販後調査／臨床試験・・・資料4-1、4-2

① 製造販売業者が実施した市販後の使用成績調査における副反応発現頻度

	ヒブワクチン+DPT	小児用肺炎球菌ワクチン+DPT	ヒブワクチン+小児用肺炎球菌ワクチン	ヒブワクチン+小児用肺炎球菌ワクチン+DPT	ヒブワクチン単独接種	小児用肺炎球菌ワクチン単独接種
サ社調査 1723回接種	213人 /772回 27.6%	—	35人/88回 39.8%	21人/50回 42.0%	247人 /764回 32.3%	—
フ社調査 1099回接種	—	23件/210回 11.0%	15件 /230回 6.5%	51件/523回 9.8%	—	6件 /118回 5.1%

※サ社の調査では重篤な副反応の報告はない。

※フ社の調査では、小児用肺炎球菌ワクチン単独接種で1例、ヒブワクチン-小児用肺炎球菌ワクチン-DPT同時接種で1例の重篤な副反応の報告がある。

② 製造販売業者が実施した市販後の臨床試験による副反応発現頻度

ア サ社のヒブワクチンに関する調査

	DPT単独接種		ヒブワクチン-DPT同時接種	
	被験者数	接種回数 (4回合計)	被験者数	接種回数 (4回合計)
被験者数/接種回数	173回	673回	191回	746回
局所反応	143回 (82.7%)	348回 (51.7%)	165回 (86.4%)	473回 (62.6%)
全身性反応	100回 (57.8%)	168回 (25.0%)	134回 (70.2%)	260回 (34.4%)
局所+全身	159回 (91.9%)	418回 (62.1%)	179回 (93.7%)	567回 (75.0%)

※サ社の調査では、ヒブワクチン-DPT同時接種で1例(アナフィラキシー)の重篤な副反応が報告されている。

イ フ社の小児用肺炎球菌ワクチンに関する調査(平成23年3月10日までの途中結果)

	DPT単独接種		小児用肺炎球菌ワクチン-DPT同時接種	
	被験者数	接種回数 (3月10日までの合計)	被験者数	接種回数 (3月10日までの合計)
被験者数/接種回数	158回	408回	159回	394回
局所反応 (例数/解析対象数)	78例/158回 (49.4%)	121例/384回 (31.5%)	126例/159回 (79.2%)	251例/377回 (66.6%)
全身性反応 (例数/解析対象数)	98例/158回 (62.0%)	163例/384回 (42.4%)	117例/159回 (73.6%)	195例/374回 (52.1%)

※フ社の調査では、PCV7-DPT同時接種で2例(ウイルス性胃腸炎、RSウイルス気管支炎)、DPT単独接種で4例(RSウイルス気管支炎2、腸重積症、ウイルス感染)の重篤な有害事象の報告があるが、いずれも因果関係は否定されている。

(4) 鹿児島大学の調査・・・資料3-3

ヒブワクチンと小児肺炎球菌ワクチンの同時接種後の有害事象の発現は、単独接種と差は見られていない。

※ ヒブワクチンの有害事象は単独接種群5,656例中で31例(0.55%)、同時接種群(DPT77%、小児用肺炎球菌13%、乾燥弱毒麻しん風しん5%、インフルエンザ3%、水痘0.9%、ムンプス0.7%、日本脳炎0.5%、BCG0.5%)5,509例中で45例(0.82%)みられ、同時接種群でやや高い出現率でしたが、統計学的に有意な関連は認められていない(p=0.11)。

※ 小児用肺炎球菌ワクチンの有害事象は、単独接種群1,244例中で11例(0.88%)、同時接種群(ヒブ44%、DPT30%、インフルエンザ11%、MR6.4%、日本脳炎3.5%、ムンプス2.3%、BCG1.7%、水痘1.3%)1,802例中では17例(0.94%)みられ、出現率はほぼ同じで、有意な関連は認められませんでした(p=0.98)。

(5) 外国での同時接種のスケジュール

米国、カナダ、フランス、ドイツ、英国、豪州を含む27ヶ国でヒブワクチンを含む混合ワクチン及び小児用肺炎球菌ワクチンの同時接種が行われている。ヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン及びDPTの同時接種が行われているのは、米国を含む11ヶ国である。

(6) 接種医療機関に対する調査による、国内での医療機関の基礎疾患を有する乳幼児への同時接種の考え方・・・資料3-2

	健常児より積極的に実施	健常児と同様の考え方により実施	健常児より慎重に実施	同時接種は行っていない	基礎疾患を有する者への接種を行っていない	未回答	合計
医療機関数	63 か所	412 か所	110 か所	49 か所	55 か所	25 か所	714 か所
割合	8.8%	57.7%	15.4%	6.9%	7.7%	3.5%	100.0%

※同時接種を行っているとは回答した医療機関の状況