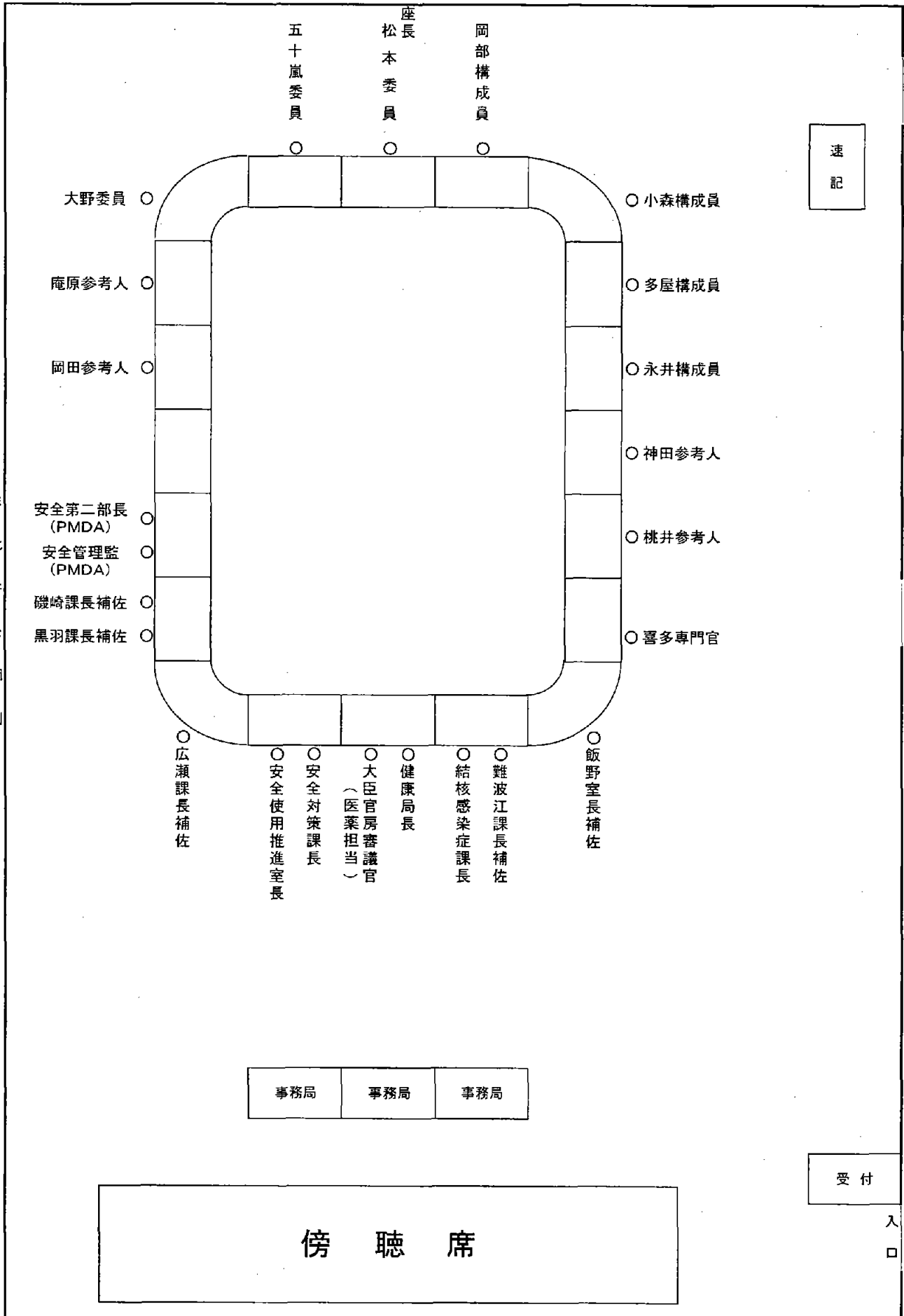


平成24年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会、
 第1回インフルエンザ予防接種後副反応検討会及び第1回子宮頸がん等ワクチン
 予防接種後副反応検討会(合同開催)

日時:平成25年5月25日(金)16:00~18:00
 会場:厚生労働省 省議室(9階)

日
比
谷
公
園
側



速記

事務局

事務局

事務局

傍聴席

受付

入口

平成24年度

第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会

第1回インフルエンザ予防接種後副反応検討会

第1回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会（合同開催）

委員・参考人一覧

平成24年5月25日（金）16:00～18:00

厚生労働省9階 省議室（中央合同庁舎第5号館）

【安全対策調査会】

<委員>

五十嵐 隆 独立行政法人国立成育医療研究センター総長
遠藤 一司 明治薬科大学医薬品安全管理学講座教授
大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所所長
松本 和則 獨協医科大学特任教授

<参考人>

庵原 俊昭 国立病院機構三重病院院長
岡田 賢司 国立病院機構福岡病院統括診療部長
神田 隆 山口大学大学院医学系研究科神経内科教授
桃井 真里子 自治医科大学小児科学教授

【○インフルエンザ予防接種後副反応検討会】

【●子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会】

<委員>

○●稲松 孝思 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター臨床診療科部長
○●岡部 信彦 川崎市衛生研究所長
○ 川名 明彦 防衛医科大学校 内科学講座第2教授
○●小森 貴 社団法人日本医師会常任理事
●鈴木 直 聖マリアンナ医科大学産婦人科 婦人科部長
○●多屋 馨子 国立感染症研究所 感染症情報センター
○ 永井 英明 独立行政法人国立病院機構東京病院 外来診療部長

（敬称略、五十音順）

平成24年度

第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会

第1回インフルエンザ予防接種後副反応検討会

第1回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会（合同開催）

日時：平成24年5月25日（金）16:00～18:00

場所：厚生労働省 9階 省議室

議事次第：

1. インフルエンザワクチンの安全性について
2. 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の安全性について
3. その他

平成24年度

第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会
第1回インフルエンザ予防接種後副反応検討会
第1回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会（合同開催）

日時：平成24年5月25日（金）16:00～18:00
場所：厚生労働省 9階 省議室（中央合同庁舎第5号館）

配付資料一覧

議題1 インフルエンザワクチンの安全性について

資料1 インフルエンザワクチンの副反応報告状況

- 参考資料1-1 インフルエンザワクチンの添付文書
参考資料1-2 アナフィラキシーに関する資料
参考資料1-3 製造販売業者の情報提供資料

議題2 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の安全性について

資料2-1 子宮頸がん予防ワクチン（サーバリックス）の副反応報告状況

資料2-2 子宮頸がん予防ワクチン（ガーダシル）の副反応報告状況

資料2-3 子宮頸がん予防ワクチン接種後の失神関連副反応について

資料2-4 Hib（ヒブ）ワクチンの副反応報告状況

資料2-5 小児用肺炎球菌ワクチンの副反応報告状況

資料2-6 ヒブワクチン及び小児用肺炎球菌ワクチンの関連資料

資料2-7 ヒブワクチン及び小児用肺炎球菌ワクチンに関する死亡報告

- 参考資料2-1 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業における副反応報告と薬事法における報告の違い

- 参考資料2-2 各ワクチンの添付文書

議題3 その他

資料3 ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る副作用報告の報告件数等について

インフルエンザワクチンの副反応報告等の状況について

1. 医療機関及び製造販売業者からの副反応報告について

- (1) 副反応報告数及び推定接種可能人数
(平成23年10月1日から3月31日報告分まで)

報告全体				(単位：例(人))	
接種日	医療機関からの副反応報告			製造販売業者からの副反応報告（重篤報告）	
	副反応報告数	うち重篤報告数		重篤報告数	
		うち死亡報告数	うち死亡報告数	うち死亡報告数	うち死亡報告数
10/1-10/31	150	23	1	15	0
11/1-11/30	302	56	6	41	1
12/1-12/31	93	16	0	17	0
1/1-1/31	8	1	0	2	0
2/1-2/29	0	0	0	1	0
3/1-3/31	0	0	0	0	0
不明・期間外	1	0	0	7	0
合計 (報告頻度)	554 (0.0011%)	96 (0.00019%)	7 (0.000014%)	83 (0.00016%)	1 (0.000002%)

(注) 注意点

- ※ 報告頻度(%)は、平成23年10月～平成24年3月までの期間において、医療機関へのワクチン納入数量から算出した推定接種可能人数(回分)50,325,537人を基に算出した(平成24年3月31日現在)。
※ 接種との因果関係の有無に関わらず、「接種後の死亡、臨床症状の重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの」に該当すると判断されるものを報告対象としている。
※ 重篤とは、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上のものをいうが、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。
※ 製造販売業者からの副反応報告は、薬事法第77条の4の2に基づき「重篤」と判断された症例について報告されたものである。なお、製造販売業者からの報告には、医療機関から報告された症例と重複している症例が含まれている可能性がある。また、その後の調査等によって、報告対象でないことが確認され、報告が取り下げられた症例が含まれる可能性がある。

(2) 副反応報告の内訳

1) 医療機関からの副反応報告のうち、関連性についての内訳

① 医療機関から「関連有り」として報告されたもの (単位: 例 (人))

接種日	副反応報告数	うち重篤報告数	
			うち死亡報告数
10/1- 10/31	95	11	0
11/1- 11/30	188	29	0
12/1- 12/31	58	7	0
1/1- 1/31	2	1	0
2/1- 2/29	0	0	0
3/1- 3/31	0	0	0
不明	0	0	0
合計 (報告頻度)	343 (0.0007%)	48 (0.00010%)	0 (0%)

② 医療機関から「関連無し」、「評価不能」として報告されたもの (単位: 例 (人))

接種日	副反応報告数	うち重篤報告数	
			うち死亡報告数
10/1- 10/31	55	12	1
11/1- 11/30	114	27	6
12/1- 12/31	35	9	0
1/1- 1/31	6	0	0
2/1- 2/29	0	0	0
3/1- 3/31	0	0	0
不明	1	0	0
合計 (報告頻度)	211 (0.0004%)	48 (0.0001%)	7 (0.000014%)

2) 性別報告数

	医療機関からの副反応報告数	製造販売業者からの副反応報告数
男	291 (52.5%)	41 (48.8%)
女	261 (47.1%) うち妊婦0	39 (46.4%)
不明	2 (0.4%)	4 (4.8%)

3) 年齢別報告数

年齢	医療機関からの副反応報告		製造販売業者からの副反応報告	
	副反応報告数	うち重篤報告数 うち死亡報告数	重篤報告数	うち死亡報告数
0~ 9歳	263	37 0	28	0
10~19歳	33	4 0	11	0
20~29歳	39	6 0	5	0
30~39歳	38	4 0	10	0
40~49歳	42	5 0	6	0
50~59歳	20	3 0	2	0
60~69歳	35	10 1	3	0
70~79歳	46	11 1	6	1
80歳以上	35	15 5	8	0
不明	3	1 0	4	0
合計	554	96 7	83	1

(参考)

(1) 従来の季節性インフルエンザワクチンの実績

シーズン	推定接種者数	副反応報告数	
		重篤報告数 (報告頻度)	うち死亡報告数 (報告頻度)
2009/2010 (平成21年~22年)	4159万人	120 0.0003% 100万人に3人	9 (明らかな関連なし) 0.00002% 1000万人に2人
2008/2009 (平成20年~21年)	4740万人	121 0.0002% 100万人に2人	2 (明らかな関連なし) 0.000004% 1億人に4人

(2) 新型インフルエンザワクチンの実績

(平成22年8月25日調査会資料より)

シーズン	推定接種可能人数(回分)	副反応報告数 (報告頻度)	うち重篤報告数	
			(報告頻度)	うち死亡報告数 (報告頻度)
2009/2010 (平成21年10月~22年6月)	22,833,137	2428 (0.01%)	416 (0.002%)	133 (0.0006%)

(3) 新型及び季節性インフルエンザワクチンの実績

(平成23年7月13日調査会資料より)

シーズン	推定接種者数	医療機関からの副反応報告		製造販売業者からの副反応報告(重篤報告)		
		副反応報告数	重篤報告数		重篤報告数	
			うち死亡報告数	うち死亡報告数	うち死亡報告数	うち死亡報告数
2010/2011 (平成22年~23年)	4517.7万人	673 (0.001%)	129 (0.0003%)	16 (0.00003%)	97 (0.0002%)	6 (0.00001%)

重篤症例一覧
(平成23年10月1日から平成24年3月31日までの報告分)

No	年齢(代)	性別	製造販売業者	ワクチン名	接種年月日	副反応発症日	副反応内容	経過	結果
1	10歳未満	男	HA107C	HA107C	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	回復
2	10歳未満	男	HA107D	HA107D	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	回復
3	10歳未満	男	HA107E	HA107E	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	回復
4	10歳未満	男	HA107F	HA107F	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	回復
5	10歳未満	女	HA107G	HA107G	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	回復
6	10歳未満	女	HA107H	HA107H	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	回復
7	10歳未満	男	HA107I	HA107I	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	回復
8	10歳未満	女	HA107J	HA107J	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	回復
9	80	女	HA107K	HA107K	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	回復
10	10歳未満	女	HA107L	HA107L	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
11	80	男	HA107M	HA107M	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
12	40	男	HA107N	HA107N	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
13	10歳未満	男	HA107O	HA107O	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
14	10	女	HA107P	HA107P	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
15	80	女	HA107Q	HA107Q	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
16	80	女	HA107R	HA107R	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
17	70	女	HA107S	HA107S	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
18	70	女	HA107T	HA107T	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
19	40	女	HA107U	HA107U	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
20	10歳未満	男	HA107V	HA107V	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
21	10歳未満	男	HA107W	HA107W	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
22	10歳未満	男	HA107X	HA107X	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
23	19	男	HA107Y	HA107Y	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
24	10歳未満	男	HA107Z	HA107Z	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
25	10歳未満	男	HA107AA	HA107AA	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
26	80	男	HA107AB	HA107AB	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
27	10歳未満	女	HA107AC	HA107AC	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
28	40	女	HA107AD	HA107AD	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
29	10歳未満	男	HA107AE	HA107AE	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
30	60	男	HA107AF	HA107AF	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
31	10歳未満	男	HA107AG	HA107AG	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
32	40	男	HA107AH	HA107AH	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
33	10歳未満	男	HA107AI	HA107AI	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
34	10歳未満	男	HA107AJ	HA107AJ	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
35	80	男	HA107AK	HA107AK	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
36	30	女	HA107AL	HA107AL	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明
37	30	男	HA107AM	HA107AM	平成23年10月11日	平成23年10月11日	アレルギー様症状	軽症	不明

No.	年齢(代)	性別	接種日	製造所名	ロット番号	同時接種	基礎疾患・他の予防接種など	副反応名	副反応発生日	因果関係	重症度	転帰日	転帰内容
38	10歳未満	男	平成23年11月12日	徳研会		無	伝染性単核球症、早産、低出生体重児	結核菌とともなう紅斑型薬疹	平成23年11月13日		重篤		軽快
39	10	男	平成23年11月14日	化血研	L71B	無	あり てんかん	嘔吐、けいれん	平成23年11月14日	評価不能	重篤	平成24年11月15日	軽快
40	10	女	平成23年11月14日	徳研会	HA114A	無	あり 1才時熱性けいれん、以後は6才まで予防薬の使用以降けいれんなし	けいれん	平成23年11月14日	評価不能	重篤	平成23年11月14日	回復
41	10歳未満	男	平成23年11月14日	北里		無	なし	(1)左上腕から背中までの腫脹 (2)発疹	(1)平成23年11月14日 (2)平成23年11月15日		重篤	(1)、(2)ともに平成23年11月18日	軽快
42	70	女	平成23年11月14日	デンカ	438-A	無	あり 糖尿病、気管支喘息	急性散在性脳脊髄炎	平成23年11月20日	関連有り	重篤		回復
43	60	女	平成23年11月15日	北里		無	なし	アナフィラキシーショック	平成23年11月15日	関連有り	重篤	平成23年11月15日	回復
44	80	女	平成23年11月15日	化血研	L68A	無	胃炎、慢性気管支炎、非定型マイコプラズマ肺炎	発熱、呼吸困難	平成23年11月15日	関連有り	重篤	平成23年11月19日	回復
45	20	男	平成23年11月15日	徳研会	HA107A	無	てんかん発作(平成20年9月20日に起こしたことがある、その後ワクチン接種は毎年しているが発作の再発はなし、服薬状態は)	けいれん(2分間)	平成23年11月16日		重篤		
46	80	女	平成23年11月15日	徳研会	HA110A	無	なし	じんましん	平成23年11月16日	関連有り	重篤	平成23年11月22日	回復
47	20	男	平成23年11月16日	徳研会	HK084	無	あり りんごアレルギー、喉の発赤、口内、咽頭の腫れ、かゆみ	咳嗽、ぜん息	平成23年11月16日	関連有り	重篤	平成23年11月17日	軽快
48	10歳未満	男	平成23年11月16日	徳研会	HA113A	無	なし	発熱、接種部位腫脹	平成23年11月16日	関連有り	重篤		
49	90	女	平成23年11月16日	デンカ		無	なし	肝臓痛	平成23年11月25日		重篤	平成23年12月14日	回復
50	50	女	平成23年11月16日	徳研会	HA108B	無	なし	発熱、頭痛	平成23年11月19日	関連有り	重篤	平成23年12月5日	回復
51	20	女	平成23年11月17日	化血研	L67A	無	あり 果物(キウイ、りんご)	嘔吐	平成23年11月17日	評価不能	重篤		
52	70	男	平成23年11月17日	徳研会		無	なし	発赤発疹、呼吸苦	平成23年11月17日	関連有り	重篤	平成23年11月17日	軽快
53	80	女	平成23年11月17日	徳研会	HA110A	無	なし	けいれん	平成23年11月17日	評価不能	重篤	平成23年12月16日	回復
54	50	男	平成23年11月17日	デンカ	438-A	無	なし	急性散在性脳脊髄炎	平成23年11月23日	評価不能	重篤	平成23年12月5日	未回復
55	80	女	平成23年11月18日	北里	FB038C	無	慢性腎不全(透析中)、DM	発熱、発赤	平成23年11月18日	評価不能	重篤	平成23年11月26日	軽快
56	20	女	平成23年11月18日	化血研	L75A	無	なし	アナフィラキシー	平成23年11月18日	関連有り	重篤	平成23年11月18日	軽快
57	40	女	平成23年11月18日	徳研会	HA113B	無	なし	アナフィラキシーショック	平成23年11月18日	関連有り	重篤	平成23年11月19日	回復
58	70	男	平成23年11月19日	徳研会	HA114B	無	なし	発疹	平成23年11月19日	関連有り	重篤	平成23年11月23日	軽快
59	10歳未満	男	平成23年11月21日	化血研	L75B	無	あり 数年前までカゼ症候群、喘息で喘息発作(気管支喘息様)が出ていた。しかし3年前 インフルエンザワクチンを選択して受診しており副作用はなし	アナフィラキシー	平成23年11月21日	関連有り	重篤	平成23年11月	軽快
60	30	女	平成23年11月21日	化血研	L73B	無	なし	注射部位不快感、注射部位そう痒症、異常熱、悪寒、悪心、発熱	平成23年11月22日	関連有り	重篤	平成23年11月29日	回復
61	80	女	平成23年11月22日	デンカ	431-A	無	あり 高血圧症内服治療中。入院歴なし	薬物性ショック	平成23年11月23日	関連有り	重篤	平成23年11月29日	軽快
62	10歳未満	男	平成23年11月22日	デンカ	437-A	無	あり 分娩時、仮死あり	血液腫瘍	平成23年11月22日	評価不能	重篤	平成23年11月24日	回復
63	70	男	平成23年11月24日	デンカ	440-B	無	なし	意識消失	平成23年11月24日	評価不能	重篤	平成23年11月24日	回復
64	70	女	平成23年11月24日	化血研	L76A	無	なし	ステイブンスジョンソン症候群(Stevens-Johnson)	平成23年11月26日	関連有り	重篤		
65	10歳未満	男	平成23年11月25日	デンカ	442-A	無	なし	けいれん(発熱)	平成23年11月26日	評価不能	重篤	平成23年12月2日	回復
66	10歳未満	男	平成23年11月26日	徳研会	HA113D	無	なし	血管迷走神経反射	平成23年11月26日	関連有り	重篤	平成23年11月27日	回復
67	10歳未満	男	平成23年11月26日	化血研	L70C	無	なし	発熱、悪寒、合併水痘、発赤	平成23年11月26日	評価不能	重篤		
68	90	女	平成23年11月28日	徳研会	HK08A	無	なし	発熱、悪寒不潔	平成23年11月28日	評価不能	重篤	平成23年12月7日	軽快
69	90	女	平成23年11月28日	徳研会	HK08A	無	なし	発熱、悪寒不潔	平成23年11月29日	評価不能	重篤	平成23年12月7日	未回復
70	10歳未満	男	平成23年11月28日	化血研	L69B	無	あり 23年11月7日 インフルエンザワクチン0.5ml 1回目接種(化血研 L65C)	急性散在性脳脊髄炎	平成23年12月12日		重篤	平成24年1月21日	回復
71	10歳未満	男	平成23年11月28日	化血研	L69B	無	なし	アナフィラキシー	平成23年11月28日	関連有り	重篤	平成23年11月28日	回復
72	20	女	平成23年11月30日	徳研会	HA111D	無	なし	意識消失、転倒	平成23年11月30日	関連有り	重篤	平成23年11月30日	回復
73	10歳未満	男	平成23年12月2日	デンカ		無	なし	発熱、左上腕全体の発赤、腫脹	平成23年12月2日		重篤	平成23年12月6日	軽快
74	50	男	平成23年12月5日	徳研会	HA108D	無	なし	左肩甲上神経障害	平成23年12月8日	関連有り	重篤		
75	70	男	平成23年12月5日	徳研会	HA108E	無	なし	発熱、悪寒不潔	平成23年12月5日	評価不能	重篤	平成24年1月30日	未回復
76	10歳未満	女	平成23年12月6日	化血研	L77C	無	なし	アナフィラキシー	平成23年12月6日	関連有り	重篤	平成23年12月6日	回復
77	50	女	平成23年12月6日	デンカ	440-B	無	なし	急性散在性脳脊髄炎	平成23年12月12日	関連有り	重篤		未回復

No.	年齢(代)	性別	接種日	製造所名	ロット番号	同時接種	基礎疾患・他の予防接種など	副反応名	副反応発生日	因果関係	重症度	転帰日	転帰内容
78	10歳未満	男	平成23年12月8日	化血研	L78A		あり 気管支ぜんそくでホクナリシテープ(1)1枚1×1 シンシラシ錠4mg1×1使用中 H18～H22当院でインフルエンザワクチン接種、副反応なし	注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位熱感、嘔吐	平成23年12月8日	関連有り	重篤	平成23年12月14日	回復
79	20	男	平成23年12月8日	化血研	L75C	無	なし	一過性ショック	平成23年12月8日	評価不能	重篤	平成23年12月9日	回復
80	10歳未満	男	平成23年12月9日	不明		無	なし	発熱	平成23年12月15日	評価不能	重篤		
81	10歳未満	男	平成23年12月10日	徳研会	HA122A	無	なし	血管迷走神経反射(軽い)、意識消失発作、ショック状態	平成23年12月10日	評価不能	重篤	平成23年12月10日	回復
82	10歳未満	男	平成23年12月13日	デンカ	440-B	無	なし	左上腕前腕腫脹	平成23年12月14日	関連有り	重篤		
83	10	男	平成23年12月16日	北里	FB038B	無	現疾患・合併症 急性散在性脳脊髄炎 既往歴 1歳内腫、2爪黒色腫	急性散在性脳脊髄炎	平成24年1月9日		重篤		軽快
84	10歳未満	女	平成23年12月20日	デンカ	447-A	無	発熱、接種部位腫脹がとれず不明	右胸膜炎	平成23年12月20日	関連有り	重篤		
85	80	女	平成23年12月20日	徳研会	HA111D	無	なし	血小板減少性紫斑病	平成23年12月30日	関連有り	重篤		
86	70	男	平成23年12月20日	徳研会	HA111E	無	なし	急性間質性肺炎、特発性血小板減少症、発疹	平成24年1月10日	評価不能	重篤		不明
87	10歳未満	男	平成23年12月27日	徳研会		無	なし	FC(熱性けいれん)	平成23年12月27日		重篤		回復
88	10歳未満	男	平成23年12月28日	化血研	L77A	無	なし	急性脳炎(急性切線系脳炎もしくは軽治療回部分発性重篤型急性脳炎)	平成23年1月4日	評価不能	重篤	平成24年2月3日	未回復
89	70	女	平成24年1月23日	デンカ	444-B	無	なし	局所の異常腫脹	平成24年1月24日	関連有り	重篤	平成24年2月15日	軽快

*死亡症例報告を除く

(MedDRA/J Version (14.0))

重篤症例一覧
(平成23年10月1日から平成24年3月31日までの報告分)

製造販売業者からの報告

No	年齢(代)	性別	接種日	製造所名	ロット番号	同時接種	基礎疾患、他の予防接種など	副反応名	重篤度	転帰日	転帰内容
1	10歳未満	男性	平成23年10月3日	化血研	L62A		ネフローゼ症候群	アナフィラキシーショック	重篤	平成23年10月4日	回復
2	10歳未満	女性	平成23年10月7日	微研会	HA107C			ショック	重篤	平成23年10月7日	回復
3	30	女性	平成23年10月12日	化血研				神経系障害	重篤		軽快
4	20	女性	平成23年10月17日	微研会	HA108C		アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎	単麻痺、倦怠感、背部痛	重篤	平成23年10月18日	後遺症(症状 右下肢違和感、 神経痛)
5	10歳未満	男性	平成23年10月18日	化血研	L62C			ネフローゼ症候群	重篤	平成23年11月8日	軽快
6	10歳未満	男性	平成23年10月18日	微研会	HA107E			胸痛、腰痛、注射部位紅斑、 注射部位熱感	重篤	平成23年11月18日	不明
7	10歳未満	男性	平成23年10月19日	化血研	L64A		食物アレルギー、マイコプラズマ感 染、気管支炎	アナフィラキシー様反応	重篤	平成23年10月20日	軽快
8	10歳未満	女性	平成23年10月19日	化血研				髄膜炎	重篤	平成23年10月26日	回復
9	80	男性	平成23年10月21日	化血研	L62C			意識消失	重篤	平成23年10月22日	回復
10	10	女性	平成23年10月24日	化血研				発熱、頭痛、関節痛	重篤	平成23年10月27日	軽快
11	40	女性	平成23年10月26日	微研会	HA110B			筋肉痛、血小板数減少、白血球 数減少、発熱、無力症	重篤	平成23年11月4日	軽快
12	10歳未満	男性	平成23年10月28日	化血研	L71A			アナフィラキシー反応	重篤	平成23年10月29日	回復
13	30	女性	平成23年10月31日	微研会	HA108E			ギラン・バレー症候群	重篤		未回復
14	70	女性	平成23年10月31日	化血研	L65A		高血圧、高脂血症、糖尿病	赤血球減少症	重篤		
15	10歳未満	男性	平成23年11月1日	化血研	L70C		食物アレルギー	リンパ節症、口唇浮腫、発熱、毒 疹	重篤	平成23年11月4日	軽快
16	10歳未満	男性	平成23年11月1日	化血研	L70B			注射部位紅斑、注射部位腫脹	重篤	平成23年11月4日	軽快
17	10歳未満	男性	平成23年11月2日	化血研	L70B		喘息、食物アレルギー	アナフィラキシー反応	重篤	平成23年11月3日	回復
18	40	女性	平成23年11月2日	化血研	L78B			子宮内胎児死亡	重篤	平成23年11月7日	回復
19	10歳未満	男性	平成23年11月4日	化血研	L72A			アナフィラキシー反応	重篤	平成23年11月5日	回復
20	60	女性	平成23年11月5日	微研会	HK07B			C-反応性蛋白増加、白血球数 増加、発熱、悪寒	重篤	平成23年11月22日	回復
21	80	男性	平成23年11月5日	微研会	HA107E			うつ血性心不全、急性心筋梗塞、心筋 梗塞、糖尿病	重篤	平成24年1月27日	軽快
22	30	男性	平成23年11月5日	微研会	HA110E			感覚鈍麻、倦怠感	重篤		未回復
23	10	男性	平成23年11月7日	化血研	L74C			発熱、紅斑、発熱	重篤	平成23年11月12日	回復
24		男性	平成23年11月7日	化血研				頭痛	重篤		不明
25	30	女性	平成23年11月7日	化血研			バセドウ病、子宮内腫瘍、虫垂炎	脊髄炎	重篤	平成23年12月5日	回復
26	70	女性	平成23年11月7日	化血研	L66A			急性心不全	重篤		不明
27	80	女性	平成23年11月7日	北里	FB034A			C型肝炎	重篤		未回復
28	80	女性	平成23年11月7日	デンカ				トロンボサミア症、高血圧、慢性心不 全、慢性腎不全	重篤		後遺症(症状 後遺症)
29	80	女性	平成23年11月8日	化血研	L64C		甲状腺機能低下症、高血圧、高脂血 症、腰部脊柱管狭窄症、骨粗鬆症、ア トピー性皮膚炎	薬疹	重篤	平成23年11月22日	回復
30	30	女性	平成23年11月8日	微研会	HA107E		金属アレルギー	感覚鈍麻、倦怠感、浮動性めま い、血圧低下、小脳性運動失 調、頭痛、悪心	重篤		未回復
31	10	女性	平成23年11月10日	北里	FB038D			肺炎	重篤	平成23年11月15日	回復
32		女性	平成23年11月10日	化血研	L65C			発疹、発熱	重篤	平成23年11月16日	回復

33	10	男性	平成23年11月11日	微研会			喘息	重篤度容状態、眼痛、四肢不全 麻痺、嚔咳	重篤	平成23年12月13日	軽快
34	40	女性	平成23年11月11日	微研会	HA108A			脳炎、発熱	重篤	平成23年11月22日	回復
35	10歳未満	男性	平成23年11月12日	デンカ			腸腸疹	発疹	重篤	平成23年11月18日	回復
36	10歳未満	男性	平成23年11月12日	化血研			腸腸疹	発疹	重篤	平成23年11月18日	回復
37	10歳未満	女性	平成23年11月12日	微研会	HA113E			特発性血小板減少性紫斑病	重篤		未回復
38	10歳未満	男性	平成23年11月14日	化血研	L68B		ロタウイルス胃腸炎、手足口病、大腸 菌性胃腸炎	アナフィラキシー反応	重篤	平成23年11月14日	回復
39	40	女性	平成23年11月14日	化血研	L75A		高血圧、糖尿病	急性散在性脳脊髄炎	重篤	平成23年12月9日	軽快
40	30	女性	平成23年11月15日	微研会	HA113E		アトピー性皮膚炎	アナフィラキシー様ショック	重篤	平成23年11月16日	回復
41	20	男性	平成23年11月15日	微研会	HA114C			ヘンツホ・シェンライン紫斑病	重篤	平成23年12月9日	回復
42	10歳未満	女性	平成23年11月16日	化血研	L48B			アナフィラキシー反応	重篤	平成23年11月16日	回復
43	30	女性	平成23年11月16日	デンカ				多形紅斑	重篤	平成23年12月15日	軽快
44	40	男性	平成23年11月16日	微研会	HK08B		アトピー性皮膚炎、気管支炎	水痘、関節痛、口唇咽喉痛	重篤		不明
45	20	女性	平成23年11月17日	北里	FM015D			てんかん、過敏症	重篤	平成23年11月17日	回復
46	10	男性	平成23年11月17日	微研会	HA110B		食物アレルギー、熱性痲疹	痲疹	重篤		回復
47	10歳未満	女性	平成23年11月17日	微研会	HA113A			急性散在性脳脊髄炎	重篤	平成23年12月19日	回復
48	40	男性	平成23年11月18日	化血研	L66A			急性汎発性発疹性腫脹症	重篤	平成24年1月13日	軽快
49	20	女性	平成23年11月19日	微研会				発熱、多形紅斑、口腔咽喉痛、 咳嗽	重篤	平成23年12月2日	軽快
50	10	男性	平成23年11月19日	化血研				脳神経痛	重篤	平成23年12月28日	軽快
51	10	男性	平成23年11月21日	化血研	L68C		足背折、過敏症、咽喉炎	注射部位壊死	重篤		後遺症(症状 皮膚潰瘍、痲痺)
52	10歳未満	女性	平成23年11月22日	化血研				急性散在性脳脊髄炎	重篤	平成24年1月	回復
53	20	男性	平成23年11月24日	化血研	L68B			ギラン・バレー症候群	重篤		不明
54	50	男性	平成23年11月29日	化血研	L77A		感情障害、糖尿病、統合失調症	筋力低下	重篤	平成23年11月30日	回復
55	60	女性	平成23年12月1日	デンカ			子宮頸部癌	肝機能異常	重篤	平成23年12月21日	軽快
56	10歳未満	男性	平成23年12月2日	デンカ				紅斑、注射部位そう痒感、注射 部位紅斑、注射部位腫脹、発熱	重篤	平成23年12月6日	軽快
57	80	女性	平成23年12月2日	微研会	HK08A			第7脳神経麻痺	重篤		未回復
58	10歳未満	男性	平成23年12月5日	化血研				ギラン・バレー症候群	重篤		軽快
59	80	女性	平成23年12月7日	デンカ			高血圧、骨粗鬆症、認知症、慢性糸球 体腎炎、糖尿病	急性肝炎	重篤	平成24年1月14日	回復
60	60	男性	平成23年12月10日	デンカ			アルコール性肝炎、アルコール中毒、 ビタミン欠乏症、横紋筋融解症、高血 圧、背部痛、喘息、横紋筋融解症、動 物アレルギー	髄膜炎、横紋筋融解症	重篤	平成24年1月4日	軽快
61	10歳未満	男性	平成23年12月10日	化血研	L77B			喘息	重篤	平成23年12月11日	回復
62	10歳未満	男性	平成23年12月13日	化血研	L69C		ネフローゼ症候群	アナフィラキシー反応	重篤	平成23年12月16日	軽快
63	10歳未満	男性	平成23年12月19日	化血研	L81A			咳嗽、口腔咽喉不快感	重篤	平成23年12月19日	回復
64	10歳未満	男性	平成23年12月19日	微研会	HA109A			てんかん、脳性麻痺	重篤		未回復
65	10歳未満	女性	平成23年12月19日	デンカ				肝機能異常	重篤		回復
66	30	女性	平成23年12月20日	化血研	L77B		アレルギー性鼻炎	急性散在性脳脊髄炎	重篤	平成24年2月3日	軽快
67	10	男性	平成23年12月26日	北里	FB039A			アナフィラキシー様反応	重篤	平成23年12月26日	回復
68	10歳未満	男性	平成23年12月28日	化血研	L77A			アナフィラキシー様反応	重篤	平成24年1月	未回復
69	90	女性	平成23年12月28日	微研会	HA112C			発熱、痲疹	重篤		未回復
70	10歳未満	女性	平成23年12月29日	化血研	L81A		心筋梗塞	間質性肺炎	重篤		未回復
71	10	女性	平成24年1月23日	デンカ				全身紅斑、喘鳴	重篤	平成23年12月29日	回復
72	10歳未満	男性	平成24年1月30日	微研会	HA111D			ギラン・バレー症候群	重篤	平成24年2月6日	軽快
73	30	女性	平成24年2月1日	微研会				強直性痲痺、咽喉紅斑、発熱	重篤	平成24年2月1日	回復
74	10	女性	平成23年12月10日	化血研				痲疹	重篤		未回復
								急性散在性脳脊髄炎	重篤		不明

No	年齢(代)	性別	接種日	製造所名	ロット番号	同時接種	基礎疾患・他の予防接種など	副反応名	重篤度	転帰日	転帰内容
75	30	女性	平成23年12月	微研会				ギラン・バレー症候群	重篤		不明
76	70	男性		北里				リウマチ性多発筋痛	重篤		不明
77	70	男性		デンカ				リウマチ性多発筋痛	重篤		不明
78	70	男性		化血研				リウマチ性多発筋痛	重篤		不明
79		男性		北里			感音性難聴	感音性難聴	重篤		不明
80	50	男性		北里				1型糖尿病	重篤		不明
81				デンカ				ギラン・バレー症候群	重篤		不明
82	10			デンカ				急性散在性脳脊髄炎	重篤		不明

※死亡虚例を除く

(MedDRA/J Version (14.0))

2011-2012 シーズンインフルエンザHA ワクチン死亡症例一覧
(平成24年5月21日までの報告分)

1. 症例一覧表

No.	年齢・性別	基礎疾患(持病)	経過・死亡原因	ロット	報告医評価	調査会評価日等
1	90代・女	子宮筋腫、胃カルテノイドのため胃全摘出、イレウス、肺塞栓症、左大腿骨頸部骨折、骨粗鬆症、逆流性食道炎、便秘症、肺塞栓後反復性肺炎	接種3日後に重篤肺炎にて死亡	微研会 HE28A	評価不能	平成24年1月 16日
2	70代・女	肺癌、背部痛、不安障害、変形性脊椎症	接種8時間後に浴槽にて死亡	化血研 L63B	因果関係は極めて低い	平成24年1月 16日
3	90代・女	多発性脳梗塞、誤嚥性肺炎	接種翌日、喀痰調音による窒息にて死亡	微研会 HA112E	不明	平成24年1月 16日
4	90代・女	虚血性心疾患、右第10,11肋骨骨折、肺挫傷、右血胸、変形性関節症、高血圧	接種3時間30分後、突然心臓停止。5時間後死亡。死因は虚血性心疾患と推定される。	微研会 HA1100	評価不能	平成24年1月 16日
5	80代・男	C型肝炎、脳出血、慢性気管支炎	ワクチン接種2日後、熱発し抗菌薬を投与開始。接種3日後、肺炎と診断され、その後酸素吸入を開始するも接種5日後死亡。	北里 FB037B	評価不能	平成24年1月 16日
6	80代・女	胃潰瘍、肺炎、甲状腺機能低下症、骨粗鬆症、不安障害、洞不全症候群	ワクチン接種日より発熱。重症肺炎の診断で加療するも接種7日後死亡。	デンカ 430-A	関連無し	平成24年1月 16日
7	60代・女	自己免疫性胆管炎、気管支喘息、左乳がん術後、高血圧、胃潰瘍	ワクチン接種5日後、感染性心内膜炎を発現。接種15日後死亡。	微研会 HA27A	評価不能	平成24年1月 16日
8	70代・男	高血圧、高尿酸血症、胃食道逆流性疾患、鼻炎	ワクチン接種3日後、発熱、咳嗽発現。接種11日後に両肺に浸潤影を認める。接種26日後に間質性肺炎の増悪を認め、接種42日後呼吸状態の悪化により死亡。	微研会 HK08B	評価不能	

No.	9	年齢・性別	70代・男	基礎疾患（持病）	狭心症、2型糖尿病	経過・死亡原因	ワクチン接種32日後咳嗽が発現。接種42日後、間質性肺炎、血小板減少を認める。接種67日後呼吸状態の悪化により死亡。	ロット	研究会 HAMIE	報告医評価	確認中	調査会評価日等	(報告日：4月26日)
-----	---	-------	-------	----------	-----------	---------	------------------------------------------------------------	-----	--------------	-------	-----	---------	-------------

(症例7)

1. 報告内容

(1) 事例

60歳代の女性。気管支喘息（平成14年～）、原発性胆汁性肝硬変（平成15年～）、自己免疫性胆管炎、高血圧、胃潰瘍の基礎疾患を有する患者。

11月10日午後4時頃 インフルエンザHA ワクチンを接種。接種前の体温は36.5°Cであったが、やや熱っぽいとの訴えあり。接種直後は特段の問題は認められなかった。

11月12日頃、全身倦怠感、眠気、食欲不振、ふらつきが出現。

11月15日、呼吸苦を訴え接種医療機関を受診。軽度の酸素欠乏症を認めたが、酸素投与で速やかに改善した。また、見当識障害、右下肢脱力を認めたため、MRIを実施。MRI結果で右大脳基底核、視床下部の広範囲に脳梗塞の多発を認め、心原性を疑い心電図、心エコーを実施した。心電図は問題なし、心エコーにて僧帽弁後尖に高輝度領域を認めた。開放制限、左心室流路に乱流flowあり。感染性心内膜炎、心原性多発脳梗塞の診断で注射用ベンジルペニシリンカリウム、ゲンタマイシン硫酸塩注射液の投与を開始した。DIC状態あり、心不全兆候なし、全身状態は極めて不良。呼吸苦、下肢脱力、意識レベルの低下（E4B4M6）、血圧129/57mmHg、体温36.2度、心拍数80/min、SpO₂100%(2L)、呼吸数40/min、AST77U/L、LDH319U/L、CK183U/L、BUN38mg/dL、Cre0.87mg/dL、WBC14,200/ μ L、Hb9.7g/dL、PLT18.8万/ μ L、CRP24.1mg/dLであった。胸聴診では両肺に喘鳴を認め、心雑音はレバインIII度で収縮期雑音を認めた。弁膜症が以前からあったのかは不明。血液培養にて *Staphylococcus simulans*、*Viridans Streptococcus G* の検出あり。

11月17日、E3V1M5。血圧113/80mmHg。右下肢は膝を立てることが困難で足を動かせない状態、体重をささえられない状態であった。エダラボン注射剤の投与を開始した（24日まで継続）。

11月18日、見当識障害、右下肢脱力、黄疸、胸部雑音（レバイン分類第III度）、左心肥大、呼吸性アルカローシスを認めた。瞳孔不同なし。血圧130/57mmHg、心拍数82/min、BUN38mg/dL、BNP4885pg/mL、CRP24mg/dL、D-ダイマー7.8 μ g/mL、FDP25.1 μ g/mLであった。心電図結果では、V5、V6にST-T低下を認め、心エコーでは僧帽弁に高輝度領域、流出に乱流flowを認めた。胸部レントゲン検査にて、CTR71%であった。握力に左右差ないが、全体として弱かった。

11月19日、収縮期血圧90~100mmHg、右上肢は手を動かせる程度、左上肢は前腕の可動が可能な状態であった。発語なし。

11月20日、収縮期血圧100-130mmHg、心拍数 60-80/min、SpO₂ 90% (カヌラ 1L)、黒色便を認めた。呼びかけに開眼し、眼で追うことができる。発語なし。発音あり。

11月21日、E4V1M4 コミュニケーション困難。収縮期血圧 90台mmHg、心拍数 80-100/min、心房細動、両側下肺野呼吸音減弱を認めた。血液培養にて、*Staphylococcus simulans*の検出(11月15日採血分)があるが、明確な感染巣は不明のため、口腔内感染症の有無を調べるため歯科口腔外科を受診。視診診察のみでは心内膜炎を引き起こすような感染巣は認められなかったが、左下3番が重度歯周病で、他の歯牙に歯石の付着があり、入院時より抗生剤投与を継続していることから、入院時には歯肉等に炎症所見を認めた可能性があった。

11月22日午後11時30分 状態悪化。顔拍呼吸が出現し、血圧 80mmHg、SpO₂ 89~91%と低下を認めた。

11月23日午前0時、酸素を3Lに増量するもSpO₂は改善せず。午前1時45分フロセミド、カルペリチドを投与した。収縮期血圧 160mmHg、心拍数 130台/min、SpO₂ 94%(カヌラ 3L)であった。午前2時、開眼有り。意識レベルが回復するも、努力呼吸のためマスクへ変更した。午前3時30分、心電図にて心房細動を8発認めた。冷汗著明、血圧 110mmHg、心拍数 140/min、SpO₂ 90% (マスク 5L)、血液ガス結果では、pO₂ 66.8mmHg、pCO₂ 29.4mmHg、pH 7.17であった。ベラパミル塩酸塩、炭酸水素ナトリウムを投与し、サルブタモール硫酸塩の吸入を開始した。午前5時、洞調律に回復し、努力呼吸も消失した。午前5時30分、リザーバーマスクに変更しSpO₂ 95~97%に上昇した。

11月24日JCS3。シベンゾリンコハク酸塩、ベラパミル塩酸塩を投与した。

11月25日午前5時、心拍数60~80/minに低下した。脈圧弱く血圧測定不能だった。午前5時20分、心静止のため、ショックを行わず心臓マッサージを開始。5時37分心室細動のため、除細動を行うも心拍は再開せず。エピネフリン、硫酸アトロピン投与、気管内挿管等の心肺蘇生処置を実施するも、午前7時10分死亡した。

死因は、感染性心内膜炎とされた。発現時、大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁狭窄を認めているが、発現前に心臓の検査は実施していない。

解剖は実施されていない。

(2) 接種されたワクチンについて

微研会 HE27A

(3) 接種時までの治療等の状況

テオフィリン、ウルソデオキシコール酸、オルメサルタンメドキシミル、アゼルニジピン、オメプラゾールを服用していた。

平成14年に、抗ミトコンドリア抗体陽性(×80)であったが、平成23年陰性化した。肝生検は実施していない。

平成11年に、乳癌にて単純乳房切除術、腋窩リンパ節郭清を実施。Stageは不明。平成23年10月17日、食欲不振あり。血圧125/71mmHg。腹部超音波検査にて、辺縁鈍、表面凹凸、左葉腫大あり。

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

自己免疫性胆管炎で易感染性状態の患者。ワクチン接種は70%イソプロパノールで通常に皮膚消毒しており接種手技やワクチンそのものが心内膜炎を発症させた可能性は極めて低い。11月21日の歯科口腔外科の所見のように歯周病があり、歯周病菌は同定されていないが11月15日の動脈血培養で *Viridans Streptococcus* G が検出されており歯周病により感染性心内膜炎、心原性脳梗塞が発症した可能性が高く、その要因としてワクチン接種も一部関連したものと考える。

3. 専門家の意見

○A 先生：死因と診断された感染性心内膜炎とインフルエンザワクチンとの因果関係を示唆するような所見はなさそう。心内膜炎の感染源は主治医から歯周病の疑いありとコメントされている。

○B 先生：全経過は感染性心内膜炎、脳塞栓でありワクチン接種の影響による発症は考えられない。

○C 先生：血液培養から *staphylococcus* が証明され細菌性心内膜炎があつて、多発性の脳梗塞をきたし死亡したと考える。ADEMは画像所見から否定できる。GBSも臨床症状、検査所見から否定できる。ワクチンとの因果関係は不明。

(症例8)

1. 報告内容

(1) 事例

70歳の男性。高血圧(平成5年～)、高尿酸血症(平成5年～)、胃食道逆流性疾患(平成18年～)、鼻炎の基礎疾患を有する患者。

平成23年11月18日、インフルエンザHAワクチンを接種。

11月21日、37℃前半の発熱、咳嗽が出現。朝には橙色の痰も認めた。自宅にあった解熱剤を使用し様子を見ていたが、改善せず。11月29日、接種病院を受診。胸部レントゲン検査にて両肺に浸潤影を認めたため入院。入院時、体温38.8度、心拍数 101/分、血圧 147/101mmHg、赤血球 $373 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球 $11100/\text{mm}^3$ 、Hb 12.0 g/dL、CRP 10.63mg/dL、KL-6 213.1U/mLであった。薬剤性を含めた間質性肺炎、感染性肺炎の両方の可能性があるため、まずセフトリアキソンナトリウムを開始しメロペネムに切り替えるも、12月5日、胸部レントゲン検査で明らかな浸潤影の悪化を認めた。血液検査結果は赤血球 $337 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球 $17700/\text{mm}^3$ 、ALP 539IU/L、CRP 18.51mg/dL、KL-6 216.6U/mLであった。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1000mgによるステロイドパルス療法、シベレスタットナトリウム持続点滴、酸素療法と非侵襲的陽圧換気を施行。しかし経時的に酸素化・画像が悪化し、12月6日、挿管し人工呼吸管理となる。血液吸着2日、エンドキサンパルス療法も施行し、ステロイドパルス後メチルプレドニゾロン80mgからの維持投与とした。12月10日、血液検査結果は、KL-6 524.6 U/mLであった。12月12日、胸部レントゲン検査結果および酸素化は改善傾向を認めた。しかし、血液検査にてアルブミン1台後半のため、アルブミン製剤を輸注するも低蛋白血症が進行し、全身の浮腫も出現。12月14日、再度画像が悪化し、CT検査結果でも間質性肺炎の再増悪と低蛋白血症による肺水腫を認め、ステロイドパルス療法を再度施行し、画像上の軽度改善を認めた。12月20日、気管切開術を施行した。12月24日頃より、十分な高カロリー輸液と頻回のアルブミン製剤を輸注にもかかわらず進行する低蛋白血症のため全身浮腫が著明となった。血液検査結果は、白血球 $11500/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン 10.4g/dL、尿素窒素 35.8mg/dL、クレアチニン 0.74mg/dLであった。12月26日の血液検査結果は、KL-6 1369.8U/mLであった。12月28日、酸素化は保たれているものの胸部レントゲン検査で徐々に画像が悪化し始め、2回目のエンドキサンパルスを再度施行した。12月29日、夕方より酸素化が徐々に悪化。12月30日、呼吸性アシドーシスとなり、腎機能障害も急激に進み、高カリウムも併発。血液検査結果は、白血球 $23500/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン 9.1g/dL、AST 55IU/L、ALT 89IU/L、尿素窒素 63.2mg/dL、クレア

チニン 1.49mg/dLであった。DICからと思われる気道出血を併発しており、再度のステロイドパルス療法を施行するも、16時10分死亡された。

インフルエンザHAワクチンのDLST結果は陰性であった。

(2) 接種されたワクチンについて

微研会 HK08B

(3) 接種時までの治療等の状況

カンデサルタンシレキセチル、アロプリノール、ドキサゾンシメシル酸塩、モサプリドクエン酸塩水和物、ランソプラゾールを服用していた。

2011年2月25日、感冒からの喘息症状を認め、接種病院を受診。胸部X線・CTで異常は認められず、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル、プレドニゾン、プラナールカスト水和物を服用し症状は1カ月程度で完治した。

2011年7月19日、再度感冒からの喘息症状で接種病院を再受診。胸部X線は施行せず、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル、プラナールカスト水和物、クラリスロマイシン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩、コデインリン酸塩を服用し症状は改善。

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

抗生剤への反応がないことから感染は否定的で、診断は間質性肺炎。2011年2月25日の時点において当科で撮影していた胸部X線・CTにて既存の間質性肺炎の所見が全く見当たらないことから、陰影の出現は2月25日～11月29日の間と思われるが、陰影の性状からは比較的急性経過の間質性肺炎と考えられる。症状の発現が2011年11月18日のワクチン接種後11月21日頃からであり、インフルエンザHAワクチンのDLSTは陰性であるものの、DLSTの薬剤性間質性肺炎の診断能は確実なものではなく否定しうるものではないことから、インフルエンザワクチン薬が原因の間質性肺炎である可能性は高いと考える。その他の被疑薬としてランソプラゾール他数剤がある。3カ月前からジェネリックに切り替えとなっているため関与の可能性は否定できないが、先発品の各々の薬剤に関する間質性肺炎の報告についてはあっても<0.1%か報告なしであり、可能性は少ないと思われる。ランソプラゾール・プロブレスのDLSTも陰性であった。

3. 専門家の意見

○A 先生：

肺炎及び抗生剤による間質性肺炎の合併と思われるが、タイミングから云って、ワクチンの関与も否定はできない。

○B 先生：

診断:ALI/ARDS (acute lung injury/acute respiratory distress syndrome)

所見:高血圧症、高尿酸血症、食道・胃逆流疾患、鼻炎を有する 70 歳代男性。2006 年 4 月 14 日の胸部 CT では右胸膜の肥厚像と右 S1 の牽引像、左 S9 の淡い結節性変化を認めるが活動性所見に乏しい。また、長期喫煙歴を思わせる気腫状変化も認めない。2011 年 11 月 18 日にインフルエンザ HA ワクチン接種、11 月 21 日発熱と咳嗽、橙色の痰が出現したために解熱薬内服するも改善せず。11 月 29 日にワクチンを接種した病院を受診したところ、薬剤性肺炎または(感染性)肺炎の診断で入院、セフトリアキソン、メロペネムの抗菌薬、メチルプレドニゾロン、シクロフォスファミド、シベレスタットナトリウムの投与を受けた。12 月 6 日、呼吸不全悪化に伴い人工呼吸器管理、ステロイドパルス療法、血液吸着、エンドキサンパルス療法を施行するも改善無く、DIC を伴って 12 月 30 日に死亡。

本経過を詳細に観察すると、11 月 29 日の胸部 CT で両側下葉の胸膜に接して汎小葉性にスリガラス陰影があり、一部は牽引性の気管支拡張像を伴っている。また、この陰影は荷重がかかっている背側に強い。以後、12 月 5 日にはこの所見が広範に及び、人工呼吸器装着後の 12 月 14 日に至っても病勢が衰える気配はない。とくに 12 月 14 日には病変は全肺野に及ぶものの商像所見は多彩である。胸部 X 線所見では、終末期に顕著な肺容積の減少を認める。以上の経過は、(細菌感染などの直接肺傷害に対する)薬剤関連性などの間接肺傷害に伴う ALI/ARDS の浸出期→器質化期→線維化期の経過として矛盾しない。ただし、このような薬剤関連 DAD(diffuse alveolar damage)に関連する報告は、MTX、GEM、Vincaalkaloids などの抗腫瘍薬、aspirin などの NSAIDs、小柴胡湯などの漢方製剤などの他、BCG や血液製剤などがみられるが、ワクチンに関連した報告は無い。また、薬剤性肺障害の DLST 陽性率は 20-86%程度と幅があり、DLST が陰性だからと言って必ずしも原因薬剤から除外できるものではない。

なお、本例をさらに詳細に検討するには、重症細菌感染にともなう敗血症性 ARDS を除外するための血液培養所見や血清プロカルシトニン値の推移、といった情報が必要である。

ワクチン接種との因果関係については時間経過から薬剤関連性

ALI/ARDS の可能性は否定できないが、その原因としてインフルエンザワクチン以外にも、感冒症状の際に内服した解熱薬があげられる。

○C 先生：

2011 年 2 月 25 日の胸部 CT にて、既存の肺疾患を認めないこと、併用薬について、ジェネリックへの変更は行われたものの、薬剤性肺障害を起こす可能性の低い薬剤であり、投与期間も長期に渡っているため、間質性肺疾患の原因として考えにくいこと、ワクチン投与と間質性肺疾患発症のタイミングから、間質性肺疾患については、ワクチンとの因果関係を否定できない。その他の副作用については、病態の悪化に付随して発症した可能性が高いと考えられるが、因果関係は不明と考える。

(症例9)

1. 報告内容

(1) 事例

70歳の男性。狭心症(平成21年～)、2型糖尿病(昭和62年～)の基礎疾患を有する患者。

インフルエンザHAワクチンを接種。接種前の体温36.2℃、血小板数 $20 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。接種後から倦怠感を認めた。

接種21日後血液検査結果にて血小板数 $9.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。

接種11日後頃、咳嗽が発現したが、自宅にて安静にしていた。

接種36日後頃、倦怠感、感冒様症状の増悪、手指のしびれ感が発現。

接種39日後、発熱が発現したため接種病院を受診。接種40日後、インフルエンザ検査の結果は陰性。撮影された胸部CTにて肺野にすりガラス陰影を認めた。

接種42日後 17:00、血痰と発熱が持続し、体動時の呼吸困難を自覚、脱水のため他院を紹介受診。血圧124/58mmHg、SpO₂はroom airで83%、脈拍120回/分、体温36.1℃(ロキソプロフェンナトリウム水和物内服後)。19:00、血小板数 $0.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ であり、CT検査結果にて高度の間質性肺炎を認めたため入院。酸素投与で呼吸状態は安定(5LマスクでSpO₂94%)。間質性肺炎に対してメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1g/日の投与を開始。CT検査結果では細菌性肺炎の合併の可能性のためメロペナム水和物を投与。インフルエンザウイルスによる急性肺障害の可能性のためペラミビル水和物を投与。レジオネラやマイコプラズマ感染の可能性もあり、アジスロマイシン水和物300mgを投与。

接種43日後 午後、酸素化は徐々に悪化(7LリザーバーマスクでSpO₂94%)。血小板減少は $1.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ と顕著。原因検索のため骨髓穿刺を行ったが有意な所見なし。

接種44日後 9:00、呼吸状態は急激に悪化し、SpO₂を95%に維持するためには15Lリザーバーマスクでの酸素投与が必要であった。血液検査結果ではCRP18 mg/dLであった。呼吸状態の悪化に伴い、気管挿管を行いICUで管理が必要となった。気管挿管時に体動が激しく、鎮静のためミダゾラムとベクロニウム臭化物を使用。急性肺障害の診断でPMX-DIIP療法を開始。血小板数 $1.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。IVHでの管理が必要となった。血圧が80mmHg以下に低下し、補液を行ったが反応が悪く、5%人血清アルブミンおよびドパミン塩酸塩の投与にて血圧を維持。気管挿管と人工呼吸を維持するための鎮静及び鎮痛はプロポフォールとフェンタニルクエン酸塩を使用。ステロイド使用および気管挿管のストレスによる消化性潰瘍を危惧し、オメプラゾール

ナトリウムを使用。

接種45日後 午前、レントゲンでも血液ガス分析でも呼吸状態の改善は認めずP/F比150前後。血小板数 $0.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで低下したため血小板輸血を施行。凝固異常も明らかにあり、D-dimerは14μg/mLまで上昇。DICの可能性もあったため、深部静脈血栓の疑いで下肢エコーを行ったが、明らかな血栓は認められなかった。

接種46日後、呼吸状態はやや改善し、人工呼吸管理でP/F比165~200程度になっていた。胸部レントゲンでも透過性の改善あり。メチルプレドニゾロンは注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムへ変更し漸減投与。鎮静が不十分となり体動が激しくなったためデクスメトミジン塩酸塩を追加。血液検査でアミラーゼ888U/L、リパーゼ1298U/Lに上昇。腹部超音波などで肺炎と診断。ガベキサートメシル酸塩600mgを投与。薬剤性肺炎の可能性も疑われた為、オメプラゾールナトリウムはファモチジンへ変更。

接種47日後、前日同様の鎮静レベルを維持。血圧は少量のドパミン投与で120/60mmHg前後に維持。呼吸状態は前日と比較して改善傾向。ステロイドによる間質性肺炎の改善および抗生剤が有効。肺炎のマーカーは低下傾向。

接種48日後、鎮静は前日と同様。呼吸状態は徐々に改善傾向にあり、P/F比でも300近くまで上昇。CT検査結果にて、両側上肺野のスリガラス影の消失、下肺野の間質影が残存しているものの入院時と比較し改善していた。血小板数は低値のままPAIgG $333\text{ng}/10^7$ であり特発性血小板減少性紫斑病と診断。血栓性血小板減少性紫斑病や溶血性尿毒症症候群は溶血所見などがなく診断基準を満たさず、血球貪食症候群も骨髄所見から否定的であった。末梢血のIPFは高値であり末梢での血小板消費が原因である事が明らかであった。低Na血症を来したため、IVHにNa製剤を加えて補正。

接種49日後、呼吸状態は改善してきた為、人工呼吸器から離脱させ抜管。麻痺や意識障害なし、会話可能。血圧は少量のドパミン投与で維持していたが、抜管後に血圧上昇のためニカルジピン塩酸塩を投与。肺炎持続の為、ランソプラゾールを静注投与。血小板減少は持続しており、ガンマグロブリン大量療法を施行開始(20g/日を5日間連続投与)。

接種50日後、呼吸状態は前日と比較して改善なし。ステロイドのみでの改善は難しいという判断で、シクロスポリンの内服投与を開始。

接種51日後、呼吸状態は急激に悪化。呼吸困難感が増悪し、呼吸回数も増加。15LリザーバーマスクでもSpO₂は90%を維持できなくなったため、人工呼吸器を使用。血圧も大きく変動し、少量のドパミンを使用。譫妄が出

現したためハロペリドールを使用。

接種52日後、呼吸状態は更に悪化したため再度気管挿管を行い、人工呼吸器を装着。鎮静を行う必要があり、以前使用した薬剤を再開。間質性肺炎に対する治療を再度強化し、メチルプレドニゾロン1g/日を3日間、シクロスポリン100mgを連日投与。血小板減少は改善せず、血小板輸血を施行。急性な呼吸状態の悪化は間質性肺炎の増悪のみならず、誤嚥などによる細菌性肺炎のためイミペネム・シラスタチン投与。またβ-Dグルカンの高値のためミカファンギンナトリウムを投与。

接種53日後、挿管管理、人工呼吸管理は安定。貧血(Hb 8.0g/dL)が発現。消化管出血が最も疑われ、スクラルファート水和物を投与。血小板減少の改善はなくガンマグロブリン大量療法を終了。

接種54日後、メチルプレドニゾロンの投与を終了。

接種55日後以降、呼吸状態は徐々に悪化し、血圧も低下傾向。痰培から *maltophilia* が検出され、感受性のあるミノサイクリン塩酸塩などに薬剤を変更したが全身状態および呼吸状態の改善は得られず、レントゲンでの間質影および浸潤影は増悪傾向。

接種67日後、死亡。

死因は、抜管後の感染による細菌性肺炎とされた。

(2) 接種されたワクチンについて

微研会 HA111E

(3) 接種時までの治療等の状況

狭心症、2型糖尿病の基礎疾患を有し、インスリンアスパルト、アスピリン、ロスバスタチンカルシウム、ワルファリンカリウムが投与されていた。

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

ワクチンとの関連性は極めて高いと考える。

間質性肺炎に対する治療中に細菌性肺炎がかさなり、死亡に至った。

死因は、抜管後の感染による細菌性肺炎であり、血小板減少症は大きな要因ではないと考える。

3. 専門家の意見

OA 先生：

診断：ALI/ARDS (acute lung injury/acute respiratory distress syndrome)、

ITP

所見：インフルエンザ HA ワクチン接種、接種後から倦怠感。接種 21 日後には血小板 $9.1 \times 10^4 \mu\text{L}$ の減少、接種 22 日後から感冒様症状、接種 39 日後に発熱、接種 42 日後には血痰と発熱を主訴に医療施設を受診。その際に SpO_2 83% (室内気) の低酸素血症と CT で背側に強く不均一に分布し air bronchogram を伴う浸潤影を、また、血小板 $0.7 \times 10^4 \mu\text{L}$ 、白血球 $13700 \mu\text{L}$ 、D-ダイマー不明、フィブリノゲン不明、TDP 不明、PT 不明であった。この時点で主治医は間質性肺炎+特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) と診断しているが、情報不足ながら私は ALI/ARDS (滲出期) + ITP の方がふさわしいと判断する。本例ではワクチン接種直後から感冒様症状が長期に持続しており、ADL は保たれていたものの患者も高齢であったことから感冒などのウイルス感染後に肺炎などの細菌感染を併発し、ARDS に至った (もしくは肺炎が重症化した) と考えるのが自然であろう。その後の急速な呼吸不全の悪化および急速に進行した低蛋白血症を伴う循環動態の悪化を踏まえても、間質性肺炎よりも ALI/ARDS という診断が妥当であろう。また、血小板減少症については、血清 PA-IgG 高値は ITP に特異的な検査所見ではなく、骨髓穿刺で有意な所見が見られなかった (巨核球からの血小板遊離が通常通りであった? = ITP) という情報のみでは何とも言えないが、接種翌日頃からの感冒様症状の後に数週間の経過を経て ITP が発症したと判断しても不自然ではない。診断について、主治医の意見と私とで異なる点はあるにせよ、本例に対する主治医の治療方針は間違っておらず、本状態にステロイドパルス療法および人工呼吸器管理を行った事は妥当であったものの、死亡となった。

本経過に及ばずインフルエンザ HA ワクチンとの因果関係は、ワクチン投与から発症までの期間が 20~30 日程度とやや長い。インフルエンザ HA ワクチンには ALI/ARDS に関して添付文書上での注意喚起は無く、ワクチン接種と ALI/ARDS との因果関係は否定できない。

(死亡との因果関係については現在調査中。)

OB 先生：

間質性肺炎、特発性血小板減少性紫斑病、倦怠感については、ワクチン接種と副反応との因果関係は否定できないが、死亡との因果関係はないと考える。

OC 先生：

血小板減少および間質性肺炎はワクチン接種との因果関係が強く疑われるが、死亡との因果関係は肯定も否定もできない。

昨シーズンのインフルエンザワクチンの副反応の報告状況との比較

昨シーズン及び今シーズンのインフルエンザワクチンの副反応の種類別報告件数は以下のとおり。
医療機関からの報告については、報告医が「重篤」としたものを集計した。

	2010-2011年シーズン※		2011-2012年シーズン※※	
	3価インフルエンザワクチン (季節性2価及びH1N1)		3価インフルエンザワクチン (季節性2価及びH1N1)	
	医療機関からの 報告	製造販売業者 からの報告	医療機関からの 報告	製造販売業者 からの報告
副反応症例数	129	97	96	93
副反応件数	193	156	146	138
推定接種可能人数(回分)	49,460,846		50,325,537	
副反応の種類の 血液および心臓系				
血液				
血小板減少性紫斑病	1		4	
* 貧血		2		1
* リンパ節症	1			1
* 自己免疫性血小板減少症		1		
* 赤芽球病		1		
* 特異性血小板減少性紫斑病		2		1
* 播種性血管内凝固		1		1
* 汎血球減少症		1		1
* 血小板減少症			1	
心臓障害				
* チアノーゼ		1		1
* 急性心不全		1		1
* 心停止	1			
* 心臓停止	2			
* 心臓発作		1		1
耳および迷路障害				
* 1 聴音性聴覚				1
眼障害				
* ブドウ膜炎		1		1
* 眼瞼浮腫	1			
* 結膜浮腫		1		1
* 視力障害		1		1
* 眼痛				1
* 眼充血				1
* 眼毛痒症			1	
胃腸障害				
* 嘔心	2			1
* 上腹部痛		1		1
* 嘔吐	1		3	
* 腹膜炎	1			1
* 口腔内出血		1		1
* 口腔粘膜疼痛				1
* 腸炎			1	
* 口唇浮腫				1
一般・全身障害および投与部位の状態				
* ワクチン接種部位硬結			1	
* ワクチン接種部位腫脹			3	
* ワクチン接種部位疼痛	1			1
* 寒寒		1		1
* 異常感		1		1
* 顔面浮腫	1			1
* 腫痛				1
* 局部不快感	1			1
* 局所腫脹	5		2	
* 倦怠感	1	3	1	3
* 口渇		1		1
* 死亡	4			1
* 腫脹		1	3	
* 状態悪化	1	1		1
* 全身症状			1	
* 多臓器不全		1		1
* 注射部位痒み	1			1
* 注射部位壊死				1
* 注射部位紅斑	1	1	1	3
* 注射部位腫脹		2		2
* 注射部位知覚消失	1			1
* 注射部位熱感		1		1
* 熱感			1	
* 発熱	22	16	14	12
* 浮腫	1			1
* 歩行障害		1		1
* 歩行不能	1			1
* 末梢性浮腫		1		1
* 無力症	2		1	

	2010-2011年シーズン※		2011-2012年シーズン※※	
	3価インフルエンザワクチン (季節性2価及びH1N1)		3価インフルエンザワクチン (季節性2価及びH1N1)	
	医療機関からの 報告	製造販売業者 からの報告	医療機関からの 報告	製造販売業者 からの報告
* 冷感			1	
* 疼痛	1	1	1	
* 頭痛				1
* 眩暈				1
* 肝臓系障害				
* 肝機能異常	4	4		2
* 肝腫瘍		2	2	
* ライソ酵素	1			1
* 急性肝炎				1
免疫系障害				
* アナフィラキシーショック		2	4	1
* アナフィラキシー反応	20	2	10	7
* アナフィラキシー様反応		1	2	3
* 過敏症	1		1	1
* アナフィラキシー様ショック			1	1
感染症および寄生虫症				
* 髄膜炎	2		1	2
* 肺炎	2		3	2
* 結核	1		2	
* 無菌性髄膜炎	1		1	
* 気管支肺炎	1			1
* 気管支炎			1	
* 鼻咽頭炎	1		2	
* 胃腸炎	1			1
* 心内膜炎	1			1
* 脳幹脳炎	1			1
* 水痘				1
腫瘍検査				
* 血圧低下	1			1
* 血小板数減少	1			1
* 白血球数減少				1
* 白血球数増加	2			1
* 肝機能検査異常			1	
* C-反応性蛋白増加				2
* 振力低下				1
* 体温上昇				1
代謝および栄養障害				
* 食欲減退		2		2
* 低血糖症	1			
* ケトアシドーシス				1
* 脱水				1
* 1型糖尿病				1
筋骨格系および結合組織障害				
* 関節痛	1			2
* 筋肉痛			1	1
* 筋力低下	2			1
* 四肢痛				1
* 背部痛	1			1
* 筋膜炎	1			1
* 横紋筋融解症			1	1
* 関節炎	1	2		1
* 反応性関節炎		1		1
* リウマチ性多発筋痛				3
* 脊髄炎				1
神経系障害				
* 脳血管梗塞			1	
* 痙攣				1
* 運動機能障害	1			
* キランハラー症様群	7	5		6
* 錯乱障害	1			1
* てんかん			1	1
* てんかん重症状態	1			1
* 意識レベルの低下	2			1
* 意識消失	3		1	4
* 意識容状悪化		2		1
* 感覚鈍麻	3		1	3
* 急性散在性脳脊髄炎	7	0	5	6
* 強直性痙攣				1
* 筋緊張低下-反応性低下発作	1			1
* 健忘	1			1
* 四肢不全麻痺				1
* 視床出血	1			1
* 視神経炎	2			1
* 失神				1
* 失神寸前の状態	4		2	
* 小脳性運動失調				1
* 神経炎			1	
* 神経系腫瘍				1
* 神経痛				1
* 舌下神経不全麻痺				1
* 第3脳神経麻痺				1
* 第6脳神経麻痺				1
* 第7脳神経麻痺	1		3	1
* 果麻痺				1
* 頭痛	4		7	2

インフルエンザワクチンの副反応報告
ギランバレー症候群(GBS)、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の可能性のある症例一覧※

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重症/非重症	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係(専門家評価)	専門家の意見
4	30代・女性	基礎疾患、既往歴なし	インフルエンザワクチンの接種直後で特段の経過はなく、ワクチンを接種し、ワクチン接種後、注射部位腫脹が出現。ワクチン接種翌日、左前腕のしびれ、痛みが出現した。ワクチン接種2日後、左前腕のしびれ、痛みが出現した。ワクチン接種10日後、しびれ、筋力低下とともに頭痛、神経内科にて経過観察、プレガバリン、メロコキシムを投与した。ワクチン接種24日後、検査でほぼ正常。ワクチン接種に伴う一時的な症状であるのではとの経過。	左前腕しびれ、疼痛、筋力低下	非重症	437-A	回復	副反応として否定できない。	<ul style="list-style-type: none"> ○ GBSの症状ではない。 ○ GBSとは言いにくい、末梢ニューロパシーなどの可能性もある。局所の腫脹に伴う筋力の低下の可能性もある。 ○ 注射部位の局所反応、末梢神経障害で説明できる。GBS、ADEMは否定できる。
5	20代・女性	なし	ワクチン接種直後に特段の経過はなく、ワクチンを接種した。ワクチン接種後1-2時間で腫脹出現。接種部位にしびれ、痛みあり。38度の発熱があり、病院を受診した。その後の経過、処置等は不明。	腫脹、しびれ、嘔吐、発熱	非重症	F60340	回復	副反応として否定できない。	<ul style="list-style-type: none"> ○ GBSの症状ではない。 ○ GBS、ADEMとは言いにくい。 ○ 局所反応として説明できる。GBS、ADEMは症状や時間的経過から否定できる。
6	70歳代・女性	糖尿病、気管支喘息の基礎疾患あり。アムロジピンベシル酸塩、イミダプリル塩酸塩、テオフィリン、モンテルカストロラム、ロソキサタンカルシウム、ジラザブリン塩酸塩を服用し、ベコメタゾンプロピオン酸エステルを吸入していた。また、プレドニゾロンを発作時に服用していた。	ワクチン接種直後には特段の問題は認められなかった。ワクチン接種6日後、両上肢挙上困難と歩行障害が出現。発熱、嘔吐、意識障害、顔面浮腫は認められなかった。MRIにて脳腫瘍を認め、神経内科の診察と診断された。血液検査では白血球増多、赤血球の減少は認められなかった。経過観察では、リンパ球有意の増加は認められなかった。経過として、ステロイド療法は3日間実施し、現在ステロイドを内服中。	急性散在性脱髄性脳脊髄炎	重症	436-A	未回復	副反応として否定できない。ADEMの可能性を否定できない。	<ul style="list-style-type: none"> ○ ADEMとして因果関係は否定できない。GBSの症状としてもよいと考えられる。 ○ 病態の判断を支持。典型例に近いADEM。 ○ ワクチン接種後6日に神経症状が出現。MRIで異常があり、ADEMの可能性が高い。
7	10歳代・男性	なし	ワクチン接種4時間後から、接種部の左上腕のしびれが出現。しびれの範囲が徐々に広がり、2日後には顔面を左半身に知覚障害と運動障害が出現した。順下麻痺や神経痛は認められなかった。CT画像でも異常は認められなかった。入院にて、神経内科を受診したが、神経内科の結果は入手できず。	神経障害(左半身のしびれ)	非重症	439-B	未回復	情報不足	<ul style="list-style-type: none"> ○ 局所症状であり、GBSの症状ではない。 ○ 注射局所のしびれが左半身全体に放射して感じられた可能性もある。局所元の神経内科の所見が判断には必要。 ○ 局所反応として説明できる。GBS、ADEMは症状や時間的経過から否定できる。

インフルエンザワクチンの副反応報告
ギランバレー症候群(GBS)、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の可能性のある症例一覧※

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重症/非重症	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係(専門家評価)	専門家の意見
8	60代・女性	脳検査の既往あり。フルファンシリン、ニチチン、酸化マグネシウムを服用していた。	ワクチン接種前日、特段の経過は認められなかった。ワクチン接種当日、全身性発熱、意識障害を呈し、ICUに入院。処置内容不明。現在は、バルプロ酸ナトリウムを服用中。	けいれん	重症	HA110A	回復	因果関係不明	<ul style="list-style-type: none"> ○ 関連性は否定できない。 ○ 脳検査に関連したけいれんの可能性もあるが、ワクチン接種の副反応の可能性もある。GBS/ADEMではない。 ○ 脳MRIは正常。脳検査かどうか不明。現在バルプロ酸を服用中であり、けいれんの発作がなくなったと思われる。 ○ ADEM、GBSは時間的関係、症状から否定できる。
9	40代・女性	なし	ワクチン接種後2日間は、接種部の発赤、腫脹を認めた。ワクチン接種6日後、突然左大腿部から全下肢のしびれ痛が出現。ワクチン接種7、8日後には、歩いても座位でも痛みあり。ワクチン接種9日後、プレドニゾロン、オクシアメタゾンホフラドール、ロキソニン塩酸塩、シアノコバミンを投与。痛みは大腿部に限らなくなった。ワクチン接種11日、プレドニゾロン、オクシアメタゾンホフラドール、ロキソニン塩酸塩、シアノコバミンの他にロキソプロフェンナトリウムを投与。ワクチン接種14日後、痛みは続いている。薬に対する反応がなく、40代女性のため骨粗鬆症によるものではないと考え、腰椎椎間軟骨ヘルニアも否定出来ないため整形外科を受診。ワクチン接種20日後、整形外科を受診するも、椎間ヘルニア等の整形外科的疾患は認められなかった。症状は、ワクチン接種14日後とほぼ同じであるが、午後になると両下肢脱力感が増えるため、神経内科を受診予定。ワクチン接種30日後、痛みは回復した。	左大腿部末梢性ポリニューロパシー	非重症	不明	回復	情報不足	<ul style="list-style-type: none"> ○ GBSとは異なる ○ GBSとは言いにくい、末梢ニューロパシーの可能性もある。 ○ 左大腿部末梢性ポリニューロパシーについては本人の訴えだけで、客観的に知覚障害があったのか、筋力低下があったのか不明であり、その診断に至るのに情報不足である。電図検査や神経経路検査がないのでADEMは否定できる。また麻痺もないのでGBSも否定できる。
10	20代・女性	なし	ワクチン接種前日、特段の問題は認められなかった。ワクチン接種後、注射が痛かったと訴えあり。その後、両腕の痛みが徐々に拡大し、同時にしびれも出現した。左腕の挙上が可能となる。経過観察にて、ワクチン接種2日後、軽快した。	左前腕と左上腕の痛みと痺れ	非重症	443-B	軽快	副反応として否定出来ない。	<ul style="list-style-type: none"> ○ GBSとは異なる ○ 局所の痛みによる左腕の挙上と不良か？GBSではない、末梢ニューロパシーの可能性は低いと否定できない。情報不足。 ○ 局所反応として説明できる。GBS、ADEMは症状や時間的経過から否定できる。
11	60代・女性	高血圧、高コレステロール血症の基礎疾患あり。	ワクチン接種前日、特段の経過は認められなかった。ワクチン接種30分後、接種側の手足のしびれが出現。痛みあり、運動障害なく、バイタルサインにも問題はなかった。ワクチン接種12日後、体のぼてり、体のいたるところがしびれるといった症状あり。接種部位腫脹あり。その後軽快。	手足異常感覚	非重症	429-A	軽快	副反応として否定出来ない。	<ul style="list-style-type: none"> ○ 直接反応と考えられ、免疫を介するものとは考えにくい。 ○ 手足のしびれは局所の反応以外の、接種による副反応の可能性もある。GBSではないが、末梢ニューロパシーの可能性もあり、体のぼてりがあり、炎症、体温上昇の可能性が高く、体の痛みはGBSとは言いにくい。 ○ ワクチン接種30分の異常感覚は局所反応として説明できる。12日後の症状は客観的なデータがなく情報不足で、判断できない。症状や時間的経過からADEM、GBSは否定できる。

インフルエンザワクチンの副反応報告
ギランバレー症候群 (GBS)、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の可能性のある症例一覧*

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重篤/ 非重篤	ロット	転帰	ワクチンと副反応との 因果関係(専門家評価)	専門家の意見
12	10歳未満 男性	基礎疾患、既往歴はないが、ワクチン接種2日前より感冒気味であった。	インフルエンザ接種7日後に左顔面神経麻痺を呈し、他院にて入院の上、ステロイドの投与等の顔面神経麻痺に対する治療をした。その後の接種後に受診時は軽快していた。	顔面神経麻痺	重篤	L85C	軽快	副反応として否定できない。	○ 投与から発症までの間隔はあっている。 ○ 顔面神経麻痺はインフルエンザHAワクチンによる免疫機構による副反応。 ○ GBS、ADEMの一症例も否定できないが、その他の症状がなく可能性は低い。特異性顔面神経麻痺の可能性が高い。
13	30代・男性	なし	インフルエンザHAワクチンを左上腕伸側下1/3の部位に接種。 ワクチン接種前後では特段の異常は認められなかった。 ワクチン接種翌日2日後に38.0度の発熱あり。ワクチン接種翌日より接種部位を中心に上記の腫脹・発赤を伸側に認め、同時に左腕力低下、左前腕しびれ感を認めた。 ワクチン接種3日後、メロキシカム投与開始。 ワクチン接種4日後、腫脹・発赤は消滅したが、腕力低下、しびれは未回復。 ワクチン接種7日後、脳血管内を穿刺し、尺骨神経麻痺疑いと診断されたが、神経内痔では、尺骨神経に異常なく、前腕および手の変色、冷感もあるため神経障害ではなく、腫脹による機能障害の診断であった。 ワクチン接種21日後、整形外科を受診し、ステロイドの内服を開始した。また冷温水を交互に繰り返すリハビリを開始した。 ワクチン接種34日後、腕力低下、しびれ感に改善は認められなかった。	左腕力低下、左前腕しびれ感	重篤	430-A	未回復	副反応として否定できない。	○ 局所症状であり、ギランバレーのような全身性のもではない。何が起きているのかが不明。 ○ GBSではない。ワクチン接種の免疫介在性神経障害というより局所の腫脹、発赤、発熱との関連でおきた可能性を考える。 ○ 接種部位の局所反応として因果関係を否定できない。症状からADEM、GBSは否定的である。
14	20代・男性	基礎疾患として、脳性麻痺、慢性副鼻腔炎あり。 新型インフルエンザワクチンになってから、3年連続で接種し、接種後から筋力低下、片側麻痺の発症あり。	ワクチン接種前、体温35.0度であった。 ワクチン接種7日後、一過性に接種した左上肢の筋力低下・麻痺あり。 発症は、自分で立ち上がった車椅子に乗れるが、ワクチンを接種して1週間後位から、自分で手を伸ばして立てなくなるそうで、その程度の筋力低下が起きている。打った側の手で起こるが、ひどいときは同じ側の下肢まで筋力低下が起きる。 麻痺以外の有害事象なし。 他のワクチン、注射では同様の事象はおきていない。 経過観察のみで病状は回復した。 ワクチン接種10日後、左上肢一過性麻痺は回復	左上肢一過性麻痺	非重篤	L02B	回復	副反応として否定できない。	○ 因果関係不明 ○ 常に、接種された側の上下肢の筋力低下がおきるといふことで、脳性麻痺の既存腫瘍との関連(例えば、痛みで運動をしなくなるなど)も検討すべきであるが、ワクチン接種による免疫介在性の持続性神経障害として2か所の麻痺(上肢と下肢)をおこした可能性も否定できない。 ○ 接種4回とも麻痺が来ているので、局所反応として因果関係を否定できない。末梢神経障害があったかどうかは、情報不足で判断が出来ない。

インフルエンザワクチンの副反応報告
ギランバレー症候群 (GBS)、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の可能性のある症例一覧*

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重篤/ 非重篤	ロット	転帰	ワクチンと副反応との 因果関係(専門家評価)	専門家の意見
15	10歳未満 男性	なし	近医でインフルエンザHAワクチンを初めて接種。 ワクチン接種翌日16:00、突然、激しい泣き声が聞こえたので、見に行くとうけひに倒れていた。抱き上げると意識は定まらず、10秒程小刻みに上肢を震わせていた。その後入浴した。急激な呼吸困難を呈した。16:22、緊急呼出、四肢運動異常なし、血酸素値を吸入、ブドウ糖注射液(500ml)を点滴を開始した。体温36.8度であった。16:57、H1N1検査を起す。右方肩視、四肢屈曲し強直しており顔色不良。1-2分でおさまったが、右手を握る動作とかなり強い泣き声あり。17:05、頭部CTにて異常は認められなかった。20:00、意識レベル清明で四肢運動異常なし。下咽障害あり。 ワクチン接種2日後、輸液を中止し、退院した。 ワクチン接種3日後、発熱(39.7度)し、高度受診。クラリスロマイシンを処方された。 ワクチン接種4日後、咽 35.8度、夜 40度であった。 ワクチン接種5日後、咽39.1度、夜 36.8度になり、以後発熱は認められなかった。 ワクチン接種8日後、軟便を3回認めた。 ワクチン接種7日後、脳波検査施行するも、異常は認められなかった。	けいれん重篤(発熱)	重篤	442-A	回復	因果関係不明	○ けいれんは、翌日すぐに起きており、原因は不明だが、脳内文書に「けいれん」として記載されている事象に相当すると考えられる。その後の意識は清明であることからも、脳炎ではないと考えられる。 ○ ADEMの可能性も否定できない。 ○ ワクチン接種後の無熱性けいれんで、ワクチンとの関係は完全に否定できないが、因果関係は明らかでない。ADEM、GBSは時間的関係、症状から否定的である。
16	70代・男性	貧血、高コレステロール血症、高尿酸血症の基礎疾患あり。	接種前の体温は35.7度であった。 ワクチン接種5時間後、顔面(物が二重に見える)が発現した。ワクチン接種翌日、やがて改善したが、ワクチン接種4日後よりつきまぎるめまい、嘔吐した。 眼科、脳外科の検査にて異常はなかったが、その後、脳外科にて外転筋麻痺の診断を受けた。症状としては視界がかわらわっている。その影響で転倒、手首の骨折をしてみえた。 その後発症がない経過は不明。外転筋麻痺の転帰は不明。	外転筋麻痺	非重篤	L/4A	未回復	因果関係不明	○ ギランバレー症候群として記載してあるものうち、フラクチャー症候群(手足運動障害と失禁を呈するもの)に似ていたが、時間経過がことなる。本例は免疫現象をベースに起こるものからするとあまりに転倒が早すぎる。本当に眼筋麻痺だったかどうか不明。 ○ ADEMやギランバレー以外の急性の副反応。脳神経部位(動眼、滑車、外転)は特定されていないが外転筋の障害というより、脳神経障害の可能性が高い。機序は免疫介在性の脳神経障害、おそらく脳神経炎(cranial neuritis)と思われが確率名は症候病名の外転筋麻痺でよいと思われる。 ○ ワクチン接種5時間後の事象で、ワクチンとの関係は否定的である。GBS、ADEMは時間的関係や症状から否定できる。
17	50代・女性	なし	発熱後、右上下肢麻痺のけいれんを認め、頭部CT、MRIを実施したが異常は認められなかった。フェニトイン、ジアゼパムの注射、カルバマゼピンの内服を開始した。血圧は異常せず。現在はカルバマゼピンのみ内服中。	発熱、けいれん	非重篤	430-A	軽快	因果関係不明	○ ほとんど何かけいれんの原因を持っていたことも考えられる。 ○ 接種後の時間経過もわからず、情報は不十分だが、ADEMの可能性は否定できない。 ○ ワクチン接種約16時間後の発熱と、部分発作であり、ワクチンとの関係は可能性が高い。ADEM、GBSは時間的、症状から否定できる。

インフルエンザワクチンの副反応報告
ギランバレー症候群 (GBS)、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の可能性のある症例一覧※

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重症/非重症	ロット	経緯	ワクチンと副反応との因果関係(専門家評価)	専門家の意見
18	40代・女性	基礎疾患、既往歴なし	ワクチン接種直前に特発の真赤は認められなかった。ワクチン接種24時間後、接種部位(上腕肘近)の腫脹、感痛、疼痛が出現した。感覚異常は腕部～手指まで広がり持続した。ワクチン接種後2週間後、軽快した。末梢神経伝導検査は実施していない。	接種部位腫脹、遠位部感覚異常	非重症	446-B	回復	副反応として否定できない。	○ 局所症状であり、ギランバレーのような全身性のものではない。 ○ ワクチン接種後の免疫学的機序による末梢神経炎と判断できる。 ○ 接種部位の局所反応として因果関係は否定できない。GBS、ADEMは時間的関係、症状から否定できる。
19	30代・女性	ランプラゾールで過疹の副作用あり。	ワクチン接種後、頭痛、嘔吐、寒気、腕のしびれが出現し夜まで持続した。ワクチン接種翌日、頭痛以外の症状は消失した。ワクチン接種2日後、全ての症状は消失した。	頭痛、嘔吐、寒気、腕のしびれ	非重症	HA108D	回復	副反応として否定できない。	○ 因果関係は否定できない。 ○ ADEMの可能性は低い。 ○ ワクチンによる局所反応と、軽度のアレルギー反応と思われる。ADEM、GBSは時間的関係、症状から否定できる。
20	10歳未満・女性	なし	ワクチン接種翌日、右大腿前痛が出現した。ワクチン接種2日後、歩行が困難となり、大学病院へ受診。イブプロフェン投与1時間後、歩行可能となる。	右大腿前筋痛、歩行困難	非重症	L67B	軽快	副反応として否定できない。	○ 全身症状としての筋痛に相当か。 ○ 身体所見、神経学的所見の情報が乏しく正確な判断はできないが、ギランバレー、ADEM以外の神経系のワクチン接種にもなる副反応の可能性は否定できない。 ○ 注射部位とも異なる部位の筋痛で、薬物に反応している、ワクチンとの因果関係は認められない。筋炎としても症状が合致しない。
21	10歳未満・男性	本年度2回目のインフルエンザワクチン接種。2回目接種の21日前、初回接種(L65C)を実施。	ワクチン接種11日後、発熱と頭痛が出現した。ワクチン接種12日後、近感を受診し、感染症と診断された。ワクチン接種13日後、40°Cの発熱、頭痛を認め、ワクチン接種15日後、症状持続し、A病棟入院。同日夕方より、意識障害を認め、B病棟へ転院した。体温40.0°C、白血球 10800/μL、CRP 3.58mg/dLであった。髄液検査結果は、総蛋白 1228 μg/L、糖 73mg/dL、蛋白 878mg/dLであった。髄液MRIにて髄膜及び小脳に散在する白質異常を認め、急性散在性脳脊髄炎との診断で、ステロイドパルス療法3日間その後プレドニゾロンの内服を開始した。ワクチン接種21日後、意識障害は改善したが、歩行障害等の神経症状は残存したため、ステロイドパルス療法2クール目を開始した。ワクチン接種17日後、体温36.9°C、白血球 12500/μL、CRP 0.08mg/dLであった。ワクチン接種19日後、ステロイド療法による水腫及び口唇カラングを認めたためアンキロゼルの内服を開始した。体温36.6°C、白血球 10300/μL、CRP 0.04mg/dLであった。ワクチン接種21日後、歩行障害等の神経症状が消失した。ワクチン接種28日後、水腫症状も改善し、退院した。ワクチン接種54日後、急性散在性脳脊髄炎は回復した。	急性散在性脳脊髄炎	重症	L69E	回復	副反応として否定できない。ADEMの可能性を否定できない。	○ 因果関係は否定できない。 ○ ADEMとしてよい。 ○ 時間的経過、症状、MRI所見からワクチンによるADEMと考えられる。

インフルエンザワクチンの副反応報告
ギランバレー症候群 (GBS)、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の可能性のある症例一覧※

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重症/非重症	ロット	経緯	ワクチンと副反応との因果関係(専門家評価)	専門家の意見
22	80代・男性	血管性痴呆、心室性期外収縮の基礎疾患を有し、高血圧、低血糖不全の既往歴あり。ファミチジン、オロパタジン塩酸塩、チオチン、プラバスタチンアトリエム、アプロキシル塩酸塩、アロプリノール、モルチカストナドリーム、ロサルタンカリウム、レバミピド、ソノプロロールファミル酸塩、リセドロン酸ナトリウムを服用し、サルメテロールギンナチン酸塩、フルチカゾンプロピオン酸エステルを吸入していた。	ワクチン接種後、1ヶ月後の発症まで特記すべきことなし。ワクチン接種28日後、顔面痛、項部痛、上肢麻痺が出現した。ワクチン接種29日後、38°Cの発熱を認めた。ワクチン接種30日後、微熱を認めた。髄膜炎疑いで、抗生剤、抗ウイルス薬投与するも、症状は増悪した。ワクチン接種31日後、麻痺、右下肢痛を認めたためステロイドパルス療法を開始した。ワクチン接種32日後、上肢麻痺、頸部痛、項部痛の改善を認めた。ワクチン接種33日後、頸部MRIにて、委縮室間部深部白質から左前頭葉皮質下白質にT2、FLAIRに高信号を認めた。ワクチン接種47日目に症状は消失した。現在、治療中。	急性散在性脳脊髄炎	重症	HA112C	未回復	副反応として否定できない。ADEMの可能性を否定できない。	○ 発症から発症までの期間が空きすぎている。 ○ ADEMとしてよい。 ○ 発症時期、臨床経過、MRI所見からワクチンによるADEMと考えられる。
23	40代・女性	なし	インフルエンザワクチンを上肢伸展位下に接種。接種時の体温は36.4°Cであった。ワクチン接種後、注射部位の腫脹が出現した。上肢全体が腫脹して疼痛がはげしくなり、上腕屈曲や左肩甲骨部、左腕屈曲まで痛みが拡大した。ワクチン接種29日後、上肢～腕部の筋痛、皮膚のしびれが発症。左前腕伸縮のしびれ、筋力の低下を認めたため、反射性交感神経ジストロフィーの可能性を考え、他院で検査を実施した。ワクチン接種36日後、軽快した。検査結果では、反射性交感神経ジストロフィーよりも、局所的な炎症による痛みと、腫脹による圧迫性末梢神経障害と診断された。	神経痛、筋痛、注射部位腫脹、注射部位疼痛	重症	HK109E	未回復	副反応として否定できない。	○ 因果関係は否定できない。 ○ 免疫介在性ではなく、局所の腫脹と反応によるものと考えられる。 ○ 注射部位の局所反応として因果関係は否定できない。ADEM、GBSは症状から否定できる。
24	50代・女性	糖尿病、高血圧の基礎疾患を有し、大腿骨骨折、貧血の既往歴あり。インスリン注射、チルミカルタン、アルファカルシドール、アスバラギン酸カルシウム水化物、メトホルミ塩酸塩、ベガブラート、ボグリボース、フマル酸第一鉄、エフェジピン、プログルチドを服用していた。	ワクチン接種9日後、ふらつきが出現した。ワクチン接種11日後、転倒し、その後起立不能になり、入院した。頭部MRIにて脊髄炎の所見を認めたが、神経内科不在で治療が困難であった。原因不明の貧血を認めた。ワクチン接種16日後、他院へ転院となりステロイドパルス療法を開始した。ワクチン接種22日後、右大腿骨骨折があり、下肢静脈血栓、肺塞栓症を認め、ワクチン接種24日後、下肢静脈血栓一部を摘出した。ワクチン接種41日後、右大腿骨骨折手術を施行した。	急性散在性脳脊髄炎	重症	440-B	未回復	情報不足	○ 画像所見があるようなので脊髄炎でよいかと考えられる。 ○ ADEMが示唆される報告。 ○ 神経症状がふらつきだけであり、またMRI所見の記載が十分でない。ADEMの可能性はあるが、現段階では結論は出せない。

インフルエンザワクチンの副反応報告
ギランバレー症候群(GBS)、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の可能性のある症例一覧*

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重篤/ 非重篤	ロット	転帰	ワクチンと副反応との 因果関係(専門家評価)	専門家の意見
25	60代・女性	高血圧症、気管支喘息、突発性難聴、骨髄腫症の基礎疾患あり、子宮頸癌の既往歴あり、フラバスタチンナトリウム、アルファカルシドールを内服していた。	インフルエンザHAワクチンを左側に接種、接種前の体温は36.3°Cであった。 ワクチン接種翌日、発熱した。 ワクチン接種8日後、右側の頭部痛が出現した。 ワクチン接種11日後、総合病院を受診。頭部MRI/MRA検査結果にて動脈瘤、甲状腺疾患も否定された。 ワクチン接種14日後、耳鼻科を受診。上咽頭腫瘍や副鼻腔炎は否定された。 ワクチン接種15日後、HMテスト、テンシロンテストは陰性で重症筋無力症は否定された。 ワクチン接種16日後、髄液に異常は認められなかった。 ワクチン接種17日後、軍神病/Toxoid-Hunt症候群疑いでステロイドを開始し、退院した。 ワクチン接種21日後、関節痛はしめる。 ワクチン接種29日後、左動脈神経痛は回復し、プレドニゾロンを減量開始。 ワクチン接種53日後、プレドニゾロン中止後も安定を確認。	左動脈神経痛	重篤	L62B	未回復	副反応として否定できない。	○因果関係は否定できない。 ○ワクチン接種による免疫介在性の脳神経炎であり、動脈神経痛を併発したと考えられる。 ○接種後8日目の時点で、ADEMとまではいかないが、それに近い病態が推測される。
26	10代・男性	本年夏2回目のインフルエンザHAワクチン接種。	インフルエンザHAワクチンを右上前額接種し、ワクチン接種10分後より、右上前額にかけてしびれ、右手指力の低下を認めた。発熱が来ると同時に、経過観察したが、症状が重くなるワクチン接種5日後、整形外科を受診した。シアノコバラミン、プレドニゾロンを内服開始するも、ワクチン接種12日後症状変わらず、しびれを開始した。プレドニゾロンは中止した。ワクチン接種26日後、徐々に症状改善傾向になった。ワクチン接種41日後、しびれ、痛みは消失し、機能的にも正常化した。シアノコバラミンを中止した。	しびれ、握力低下	非重篤	L66A	軽快	副反応として否定できない。	○前症候あり、ギランバレーのような全身性のものではない。正中神経麻痺では手の握力低下は起こらないので、正中神経麻痺に類似したものであろうか不明。 ○検査医の意見から、ワクチン接種に伴う外傷的な神経損傷の可能性が高い。 ○接種による局所反応として因果関係は否定できない。ADEM、GBSは症状や時間的経過から否定できる。
27	30代・女性	高血圧症、既往歴なし	ワクチン接種直前に発熱の異常は認められなかった。 ワクチン接種16日後、夕方1時に発熱のしびれが出現した。 ワクチン接種17日後、両下肢から臀部までしびれが強化した。 ワクチン接種19日後、病院を受診。 ワクチン接種23日後、頭部MRIにて脊髄病変(ADEM病変)を認め入院。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを3日間投与を開始した。 ワクチン接種26日後プレドニゾロン30mgの内服を開始し、以後漸減した。 ワクチン接種40日後、頭部MRIにて両側白質に多発病変を認めた。髄液検査結果では、ミエリン塩基性蛋白増加、オリゴクローナルIgGバンド陽性であった。インフルエンザHAワクチンの他に明らかな先行感染もなく、急性散在性脳脊髄炎と診断した。服薬でしびれ、感覚の低下が改善していたが、治療後足意のみとなり改善した。	急性散在性脳脊髄炎	重篤	427-A	軽快	副反応として否定できない。	○急性散在性脳脊髄炎といえる。 ○ADEMの可能性を否定できない。 ○検査医の通りADEMでよい。 ○発症時期、臨床症状、MRI所見からワクチンによるADEMと考えられる。
28	80代・女性	脳出血後遺症あり。	ワクチン接種翌日、顔面のしびれを認めた。新たな出血、発熱は認めず。 ワクチン接種2日後回復。	顔面しびれ	非重篤	HK07D	回復	情報不足	○因果関係不明 ○情報が少なく、評価不能。 ○情報不足で判断できない。時間的、臨床所見からADEMやGBSは否定出来る。

インフルエンザワクチンの副反応報告
ギランバレー症候群(GBS)、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の可能性のある症例一覧*

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重篤/ 非重篤	ロット	転帰	ワクチンと副反応との 因果関係(専門家評価)	専門家の意見
29	10歳未満・男性	平成21、20年にインフルエンザHAワクチンの接種歴あり。痙攣発作の既往歴はない。	ワクチン接種直前には発熱の異常は認められなかった。 ワクチン接種翌日、38.9~40°Cの発熱が出現した。発熱以外に先行感染が疑われるような所見は認められなかった。 ワクチン接種6日後、小児科を受診。血液検査(WBC 1900/ μ L、CRP 0.14mg/dL)、培養検査にて屎 <i>Staphylococcus</i> sp., 鼻粘膜 <i>Streptococcus</i> sp., <i>Moraxella catarrhalis</i> あり。 ワクチン接種7日後、横眼傾向、おかしな言動があり、ワクチン接種8日後、けいれん群発が出現し、A病院へ入院。MRIを実施するも所見は認められなかった。髄液検査結果では、細胞数10.7、蛋白質45 mg/dLであった。培養検査にて、肺炎球菌SP、Haemophilus influenzae、髄液陰性、便 <i>Enterococcus</i> sp., E.coli、カビス菌検査にて、VZV IgG 17.1(+)、IgM 0.22(-)、CMV IgM 0.44(-)、HSV IgG 125倍以下(-)、IgM 0.82(±)、mumps IgG 4.8(+), IgM 0.2(-)、麻疹 IgG 3.6(+), IgM 0.42(-) 髄液PCRにてVZV陰性、HSV陰性、HHV6陰性、髄液MBP 40ng/mL、髄液オリゴクローナルバンド陰性、髄液乳酸78、髄液ビリルビン値0.42、髄液検査外、水様性であった。 ワクチン接種8日後、3分ほどの痙攣があり、ミダゾラムの投与を開始した。 ワクチン接種9日後、ミダゾラムの投与を開始したところ、3分ほどの痙攣発作、髄液検査では発作時に右前頭より始まる急性性の軽微な所見を認めた。1~2時間ごとに痙攣を繰り返したため、フェニトイン、フェニバルビタールの投与を開始。さらにカルバマゼピンの注入も行ったが、いずれも効果がなかった。 ワクチン接種11日後、MRIを再度実施するも所見は認められなかった。髄液検査結果では、細胞数5.7、蛋白質38 mg/dLであった。 ワクチン接種12日後、けいれんのコントロール不良のため、チオペンタールナトリウムの持続投与を開始し、アロプロピル大量療法を実施した。チオペンタールの呼吸抑制に対し、人工呼吸器管理も同時に開始した。 ワクチン接種23日後、他院へ転院。MRIにて左半球にFLAIR画像高信号を認めた。急性脳炎としてメチルプレドニゾロンパルス療法を3日間実施した。 ワクチン接種19日後、髄液検査結果では、細胞数6.3、蛋白質40 mg/dLであった。一度、チオペンタールの漸減中にけいれんを認めたため、漸減を中止し投与量を戻した。脳波上のBurst-suppressionの状態となった。 ワクチン接種23日後、チオペンタールナトリウムを漸減後中止し、人工呼吸器から離脱した。 ワクチン接種20日後、痙攣発作の再発あり、1日1~7回投与で繰り返す。時点で、フェニバルビタール大量療法を継続、ソニサド、臭化ナトリウムで治療継続。 ワクチン接種3か月後、発熱は再発したが、コミュニケーションは徐々にできるようになっていた。てんかん発作は、白熱灯検査のみ、クロラムフェニニルを開始した。急性脳炎(髄液病変部発作型急性脳脊髄炎)は未回復。	急性脳炎(急性炎症性脳脊髄炎)もしくは慢性脳脊髄炎(慢性脳脊髄炎)	重篤	L77A	未回復	副反応として否定できない。	○タイプはさまざまと考えられるが、脳炎としてよいと考えられ、経過からはワクチンと関連があると思われる。発作性てんかんが特徴的だったが、痙攣病変と関係があるかもしれない。因果関係は否定できない。 ○臨床症状、所見からワクチン接種による脳炎、脳炎とすべきである。ADEMの臨床定義は広いがADEMとすることはできない。ステロイドの反応性からADEMを否定することはできない。ワクチン接種後の脳炎、脳炎とすることができ。 ○接種後7日目からの中枢神経系症状で、ADEMが疑われるが画像は一致しない。何らかの脳炎が偶発したと考えたい。GBSは否定出来る。髄液の乳酸値が高値で、ミトコンドリア病のような代謝性疾患も否定できない。ADEMの可能性は低い。

インフルエンザワクチンの副反応報告
ギランバレー症候群(GBS)、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の可能性のある症例一覧※

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重症/非重症	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係(専門家評価)	専門家の意見
30	10代・男性	アレルギー性鼻炎、緑内障、爪黒色腫の基礎疾患あり。	ワクチン接種21日後、腹痛、嘔吐を認めた。ワクチン接種23日後、発熱を認め、救急外来を受診した。マイコプラズマ疑いでアシシロマイシンを処方された。ワクチン接種24日後、意識障害、全身痙攣を認めた。ワクチン接種25日後、意識障害(JCS 1-2)のため、加療目的で入院した。髄液検査結果では、細胞数 25/mm3、細菌培養では有意菌は認められなかった。ワクチン接種26日後、頭部MRIにて、FLAIR画像で多発性の高信号を認め、急性散在性脳脊髄炎と診断した。スチロイドパルス療法を実施し、入院時の血清抗体価(マイコプラズマ)は10240倍と高値であった。ワクチン接種2か月後、経過よく退院した。	急性散在性脳脊髄炎	重症	FB038B	軽快	副反応として否定できない。ADEMの可能性を否定できない。	○接種から発症までがやや時間が経っているように思われるが、画像所見があったようなので。 ○マイコプラズマ感染とインフルエンザワクチン後の特発性が判別つかないが、可能性は否定できない。 ○病情的経過、症状、MRI所見からワクチンによるADEMの可能性が高い。マイコプラズマ感染が誘因因子となった可能性はある。
31	40代・男性	なし	ワクチン接種4時間後で痺れが出現した。ワクチン接種2日後、眼科を受診。ワクチン接種8日後、他院にて神経学的検査では左外転神経麻痺以外の異常なし。MRI、MRAでも特に異常は認められなかった。ワクチン接種14日後、脳幹部の外転神経起始部から、眼窩にかけてMRIのCis2注1mmスライスで水平断・前額断で高信号を認め、外転神経は延れる範囲で正常であった。外転筋で左外転筋が非活動の故が右より強く、両神経は左より右が弱かった。以上より、モノクローナル性経過を疑った。ワクチン接種42日後、再診し、眼窩外転の改善を認めるも、正面視で違和感なく左方視で複視を認めた。ワクチン接種77日後、更に改善を認めた。左側45°程度、外転で複視。左眼珠の左方転はやや制限があった。モノクローナル性は継続中。	左外転神経麻痺	重症	不明	軽快	因果関係不明	○接種から発症までの時間があまりに短すぎるのではないかと、発症現象としてはややおかしいように思われる。 ○確かに、発症までの時間が短いワクチン接種にもともなう脳神経炎、外転筋麻痺、外転神経麻痺という病態で考えらるべきである。 ○ワクチン接種後4時間での短時間で、アレルギー反応とも考えられず、因果関係はないと判断する。症状、病情的経過からADEM、GBSは否定できる。
32	50代・男性	糖尿病、高尿酸血症、脂質異常症、アルコール性肝疾患、季節性鼻炎の基礎疾患あり。アロプリノール、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物を服用していた。	ワクチン接種前、体温38.5℃、血圧120/90mmHgでより発熱の結果、インフルエンザHAワクチンを接種した。接種直後、左側の上肢麻痺およびアロプリノールの内服を開始した。ワクチン接種3日後、左肩と左腕のしびれ及び左肩甲骨痛が出現した。症状が悪化するため、病院を受診しMRI検査を実施したが脳内に異常は認められなかった。ワクチン接種10日後、左肩甲骨と神経痛と診断。メコバロミン、オピオイド薬を処方開始し、電気治療を開始した。ワクチン接種7か月後、左側麻痺であるが症状は徐々に改善している。	左肩甲骨神経痛	重症	HA108D	未回復	副反応として否定できない。	○肩甲骨のしびれと神経系の症状と考えられる。 ○ワクチン接種による単神経麻痺などの免疫機構による神経合併症の可能性が高い。 ○注射部位の局所反応で説明できる。GBS、ADEMは否定出来る。
33	40代・女性	なし	インフルエンザHAワクチンを皮下に接種。接種前、体温36.5℃であった。ワクチン接種翌日、全身の痛みと水様下痢が出現した。ワクチン接種6日後、左上肢麻痺と不協和となり、左上肢脱力が出現した。神経内科にて、reflex sympathetic dystrophyの疾患の可能性を示唆された。ワクチン接種4か月後、未回復。	左上肢脱力	重症	L69A	未回復	情報不足	○何が起きているのか不明。 ○ワクチン接種に伴う単麻痺である。臨床型は下痢がありポリオ様症候群に近い。 ○上肢の筋力低下が神経性なのか、筋原性なのかの情報はなく、因果関係は不明。ADEM、GBSは否定できる。

-36-

製造販売業者からの報告

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重症/非重症	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係(専門家評価)	専門家の意見
1	10歳未満・女性	インフルエンザワクチン接種歴はあるが副反応なし。	接種時体温36.1℃、状態は健康。インフルエンザワクチンを左上腕に接種。ワクチン接種翌日、頭痛が出現。その後嘔吐、発熱(高熱)、顔面浮腫など症状が悪化し、近郊病院に入院。病院での検査の結果、ウイルス性髄膜炎との診断。その後、症状は軽快。ワクチン接種7日後、退院。	髄膜炎	重症	調査中	回復	副反応として否定できない。	○関連性は否定できない。 ○接種に伴う髄膜炎の可能性が否定できない。 ○ウイルス性髄膜炎が偶然合併したと思われる。
2	40代・女性	なし	ワクチン接種2日後、筋力低下、脱力、発熱が出現。立っただけで倒れる程度のも、接種病院を受診。ワクチン接種5日後、発熱以外の症状が治まらず、接種病院を再受診。歩行可能だが、脱力および筋力低下のため立っているのが困難。血液検査結果はWBC 2300/mm3、PLT 12.4万/mm3であった。筋力低下に対し、ロキソプロフェンナトリウム水和物を処方。ワクチン接種8日後、接種病院を再受診。筋力改善したため、立っただけで倒れるようになったとのこと。WBC 3000/mm3、PLT 12.5万/mm3、と改善傾向認め。	筋力低下、脱力	重症	HA110B	軽快	副反応として否定できない。	○関連性は否定できないが、GBSとは異なる。 ○GBSとは断定できないが、可能性あり。 ○発症の原因が神経からくるものか、播散性脳脊髄炎のようなものか情報不足で判断できない。GBSの可能性は否定できない。
3	10代・女性	基礎疾患として、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎あり	夕方頃、A病院にてインフルエンザHAワクチンを接種。接種前に異常は認められない。接種3-4時間後に強い倦怠感が出現。ワクチン接種翌日、倦怠感は回復、A病院を受診し、倦怠感を報告。ワクチン接種3日後、肩甲骨および腕に重さが増した。すぐに回復。夜、右下肢に麻痺が出現し、動かなくなるが1時間程度で回復。整形外科を受診。明らかな異常なし。ワクチン接種7日後、A病院を受診。右下肢麻痺はないが、同様の違和感、肩甲骨痛が継続。ワクチン接種21日後、MRIにて右下肢麻痺も異常なし。右下肢違和感、肩甲骨痛は継続。時々右下肢がしびれすると思える。ワクチン接種25日後、肩甲骨痛、右膝痛が1日に回復あり。歩行速度が遅く、歩行中しんどくなる等の訴えがあり、かなり不安感が強い。症状の進行はなし。ワクチン接種30日後、右下肢の違和感と麻痺、時々、右膝、右下肢がしびれしたり、上肢麻痺が重くなるなどになることがある回復したが、後遺症(右下肢違和感、神経痛)あり。	神経痛	重症	HA108D	未回復	情報不足	○麻痺の位置がよくわからず、中枢性が未明瞭性が不明。 ○GBSではない。 ○末梢神経麻痺(右下肢麻痺)は長時間で回復している。どのような異常があったか不明

-37-

No.	年齢/性別	既往歴	経過	副反応	重症化	ワクチン	接種	ワクチンと副反応との因果関係(専門家評価)	専門家の意見
4	30代-女性	金属アレルギーあり	ワクチン接種4日前から当日まで健康状態は良好。1日3回の体温測定を実施するも36.8~35.7°Cの間で安定。 ワクチン接種当日16:45、A病院にて、インフルエンザHAワクチンを左上腕に接種。接種前血圧112/70 mmHg、脈拍78回/分 接種後30分間、院内で経過観察。 17:15、左翼全体にだるさが発現。血圧112/70mmHg、脈拍78回/分。 17:30、左上肢全体にしびれが発現。右上肢にもしびれが発現。 17:40、体重はR23.5kg、L20.5kg。 17:42、軽いふらつきが発現。血圧103/52 mmHgと低下傾向。脈拍72回/分。 17:50、血圧103/59 mmHg、脈拍69回/分。 18:10、めまい及びしびれは同様に継続。全身倦怠感も悪化。血圧113/54 mmHg、脈拍66回/分。 18:20、血圧111/65 mmHg、脈拍66回/分。 18:30、血圧107/57 mmHg、脈拍65回/分。 18:40、めまい、しびれ、倦怠感の進行は停止。血圧111/60 mmHgとなり、血圧低下も改善。 脈拍66回/分、体重R23.5kg、L20.55 kg、オキシトシドを2日分処方。 ワクチン接種翌日9:30、A病院を受診。左上肢の腫れによる倦怠感が低下していた。末梢神経障害を考慮して、バンコロール-B2・B6・B12を処方。 その後しびれ、倦怠感は軽減。 血圧113/63 mmHg、脈拍66回/分、体重R22.0 kg、L24.0 kg。 ワクチン接種2日後23:55、頭痛と嘔吐が発現。 ワクチン接種3日後9:05、A病院を受診。閉眼すると部屋がまわるように目がまわるとの訴え。四肢遠反射に異常なかったが指鼻試験で左が5cm位ずれ、目内回外運動はやや緩慢であった。 ワクチン接種4日後11:00、体調不良が続くため、B病院総合診療科を受診。 ワクチン接種8日後にB病院神経内科を受診予定。	倦怠感	重篤	HA10E	未回復	副反応として否定できない。	○関連性は否定できないが、接種後の出現があまり早く、免疫性のものとは考えにくい。 ○GBS/ADEMの可能性はないが、アナフィラキシー類似の副反応だとされる。さらに、末梢ニューロパシーの合併もあり得る。 ○局所反応として因果関係を否定出来ないが、感覚鈍麻や神経症状は情報不足。ADEMとしては発症が早く非典型的。
5	30代-女性	バセドウ病(2003年)、子宮内腫瘍(2010年)の基礎疾患、虫垂炎の既往歴あり。	接種日夕方、微熱、頭痛、嘔、全身倦怠感が発現した。 ワクチン接種9日後、血液検査にてCRP上昇あり、セファペンピロキシル錠を処方された。 ワクチン接種4日後、右上肢、体幹部の紅色皮膚疹が発現したが、数日で軽快した。 ワクチン接種5日後、解熱したが、頭痛の増悪を認めた。 ワクチン接種8日後、後頭部に痛みが広がる。 ワクチン接種21日後、化膿性脊髄炎の診断で入院。頸椎MRI検査結果にて、頸椎椎体の環状、椎突起部辺の新しい造影効果あり。血液検査でCRP 17.2mg/dLと上昇を認めた。Dリベナム水和物を開始した。ワクチン接種24日後、CRP 9.8mg/dLに低下した。後頭部痛も徐々に改善した。 ワクチン接種31日後、CRP 3.24mg/dLに低下した。 ワクチン接種32日後、退院して外来通院で点滴継続した。 ワクチン接種38日後、CRP 0.76mg/dLに低下した。Dリベナム水和物を中止。セファペンピロキシルの内服を開始した。化膿性脊髄炎は回復。 ワクチン接種45日後、CRP 0.44mg/dLに低下した。セファペンピロキシルを中止した。痛みなし。 ワクチン接種52日後、CRP 0.22mg/dLに低下した。症状の再燃はなかった。	脊髄炎	重篤	不明	回復	情報不足	○発症日が不明。関連性あるものかどうか不明。 ○副反応不明確に、化膿性脊髄炎と診断がされているならワクチン接種に伴う副反応でないかもしれないが、記載されたMRI所見では明らかに化膿性脊髄炎として診断してよいか疑問が残る。できれば、副反応を入手して第三者の放射線専門医により明らかに化膿性脊髄炎としてよいかの検証できれば良い。 ○また、明らかに化膿性脊髄炎でなければ、ワクチンにもともたず発症を介在性の副反応も考えたい。 ○脊髄炎は化膿性であり、ワクチンとの因果関係はないと判断する。ADEM、GBSは検査所見などから否定できる。

No.	年齢/性別	既往歴	経過	副反応	重症化	ワクチン	接種	ワクチンと副反応との因果関係(専門家評価)	専門家の意見
6	30代-女性	基礎疾患としてシェーグレン症候群、乾眼あり。	ワクチン接種2ヶ月前頃、皮疹が発現しA病院皮膚科で乾癬の診断。その後、近くのB病院皮膚科に転院。 以降、インフルエンザHAワクチンの接種まではとくに支障は認められなかった。 G病院にてインフルエンザHAワクチンを接種。 ワクチン接種翌日、39°C台の発熱および四肢遠位部位のしびれが発現。両手は屈曲内転して動かさなくなった。D病院を受診。入院となる。 経過観察中に、発熱し、両手首の屈曲内転も改善したが、両上肢のしびれ、両手の筋力低下は残存。頸椎MRI、MRAでは異常なし。 ワクチン接種10日後、A病院を紹介受診。神経学的所見としては、両上肢遠位でMMT、遠位でMMT、ベルの筋力低下。下肢は正常であった。末梢神経障害検査では両側正中神経のF波誘発の延長、誘発誘発で髄鞘蛋白が軽度高値。ギラン・バレー症候群と考えたが、時期的には急性期をやや過ぎて少しずつ回復過程にあるため、免疫グロブリン大量療法の高効果とはならなかった。ビタミンB12製剤内服のみ継続し、外来経過観察とした。 ワクチン接種39日後、両手指筋力低下は残存。未回復。	ギラン・バレー症候群	重篤	HA10E	未回復	副反応として否定できない。	○注射から発症までの期間がやや短いが、ギラン・バレーではよいのではないかとと思われる。 ○GBSの可能性を否定できない。 ○インフルエンザHAワクチン接種による副反応としてのギラン・バレー症候群と考える。 ○GBSとしては発症が早すぎる。また、手の屈曲内転はGBSではみられない。臨床徴候から、GBSは完全には否定出来ないが、検査所見などGBSと決定できるものがない。ADEMは否定出来る。
7	10代-男性	喘息の既往歴あり。	学校の集団接種にてインフルエンザHAワクチンを接種。 ワクチン接種翌日14:00頃、ランニング中に腰痛の動作が発現。意識障害、右足首のヒクキも認め、軽度の介助が必要な歩行にて、A病院を受診。重篤発現。右上下肢不全麻痺(MMT4)、右腕(内腕)に痺れ、数日経過後、発熱後の1ヶ月前と同等の病状は安定していたため、浣てんかん薬を使用せず補綴のみで経過観察。 ワクチン接種2日後、神経症状に変化なく、単純なてんかんの麻痺(トッド麻痺)とは考えにくく、また右側症状を伴っていることから、ステロイド投与を開始。プレニミノロ20mg/日を2日間静注投与。途中で副作用でプレニミノロ20mg/日を10mg/日に減量し、静注投与。MRI、脳波、脳波検査等を施行したが、異常なし。原因は不明。神経症状に変化は認められない。 ワクチン接種3日後、B病院神経内科へ転院。 ワクチン接種4日後、B病院で検査入院。圧血、頸椎MRI、脳波で特長所見なし。右上下肢遠位麻痺、右下肢軽度麻痺あり。未回復で経過観察。 ワクチン接種14日後、症状は殆ど寛化なし。 ワクチン接種32日後、退院後の外来初受診。改善傾向であるが右手指の巧緻運動障害、軽度の筋力低下が残存。軽快。	重篤発作状態、腰痛、四肢不全麻痺、痺れ	重篤	調査中	軽快	副反応として否定できない。	○面談的には捉まっていないが、右側の片麻痺でその後の麻痺が固定しているため、副反応と臨床的に因果関係があったことが考えられる。 ○ADEMの可能性が高い。 ○まったく健康な子供で、ワクチン接種翌日に発症と麻痺をきたしている。ワクチンとの因果関係は否定出来ないが、脳症の症状も、因果関係不明にきわめて近い。GBS、ADEMは否定出来る。
8	20代-男性		インフルエンザHAワクチン接種。 ワクチン接種翌日、ギラン・バレー症候群が発現。 ワクチン接種5日後、母親が診断書を持参来院。入院は2ヶ月予定である。 ギラン・バレー症候群の転帰は不明。	ギラン・バレー症候群	重篤	L68B	不明	情報不足	○情報不足 ○ワクチン接種によるGBSが考えられる。 ○接種翌日の事象でGBSとしては早すぎる。また、GBSと診断できる情報がない。

No.	年齢・性別	既往歴	経過	病名	重症・非重症	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係(専門家評価)	専門家の意見
14	10歳未満	不明	2回インフルエンザHAワクチン接種。ワクチン接種2か月後、下肢麻痺など急性常在性脊髄炎の疑いで小児科へ入院。急性常在性脊髄炎の転帰は不明。(協力が得られず)	急性常在性脊髄炎	重症	不明	不明	情報不足	○ 情報不足 ○ ワクチン接種によるADEMと思われる。 ○ 情報不足
15	80代・女性	基礎疾患として高血圧、心臓病、慢性心不全、慢性腎不全あり。カルベジロール、フルフェランカリウム、フロセミド、ランソプラゾール、アゼルニジピン、アゾセド、スピロノラクトン、アミオダロン塩酸塩を服用していた。	インフルエンザHAワクチンを接種。ワクチン接種2日後、右顔面に痺れおよび右目下から頬にかけて痺りが発現。口元がまがった感じ。ワクチン接種3日後、病院を受診。上記の症状を確認。脳外科に相談し、治療開始。プレドニゾロン、メコパロミンの経口投与開始。ワクチン接種50日後、治療中。	第7脳神経麻痺	重症	HK08A	未回復	情報不足	○ 因果関係不明 ○ ワクチン接種による顔面神経麻痺。 ○ 情報不足
16	60代・男性	基礎疾患として、喘息、高血圧あり。既往歴としてアルコール性肝炎、アルコール中毒、ビタミン欠乏症、横紋筋融解症、高血圧、腎臓病あり。	不明日、インフルエンザHAワクチン接種後より調子が悪いと訴えあり。食事がほとんど摂取できなくなり、食欲不進、腰痛・四肢の筋肉痛で、緊急外来を受診。動けない、時々顔面もあるためCT、MRIを行うが、脳動脈瘤のみが認められ、脳部MRIでは新鮮梗塞なし。受診時、肝臓値、CPK値(1129 IU/L)であり、アルコール多飲あり、アルコール性肝臓病、横紋筋融解症として入院となる。検査により、CPKは徐々に低下、肝臓値も改善傾向。入院7日後、呼吸状態悪化、意識レベル低下、血液ガス検査では、PH 7.287、PCO2 63.5、PO2 113.0(O2 6Lマスク)、意識レベル低下の原因はCO2ナルコーン入とも考えられたが、胸部検査あり、肺炎の心配も必要と考えられ、重症評価を行うが、髄液検査がうまく、髄液の採取ができなかった。セトリアキソンナトリウム水和物、アシクロビル投与開始。胸CT結果、左肺に浸潤影あり、肺膿瘍による肺炎と考えられた。入院10日後、髄液検査結果で髄液細胞数 390(リンパ球92%)、髄液タンパク87mg/dL。細菌性ではなく、ウイルス性、毒性、結核性などの可能性が考えられた。髄液細胞数 Class II、培養：陰性、HSV DNA(髄液)：陰性、意識レベルは改善したが、低下がうまくできず、経鼻経管栄養を行い、絶下訓練中。	髄膜炎、横紋筋融解症	重症	不明	軽快	副反応として否定できない。	○ 髄膜炎としての記載はないので、接種から発症までの期間が不明ではあるが、要注意と考えられる。基礎的に疾患を抱えていることも問題ではある。 ○ インフルエンザHAワクチン接種日が不明であること、各症状が多く詳細は詳しいが、髄液検査の異常からADEMも合併していた可能性がある。 ○ アルコールとか多くの要因があり、ワクチンが関与したかどうかは不明。臨床症状からGBS、ADEMは否定的である。
17	不明	不明	ギラン・バレー症候群が発症した。(協力が得られず)	ギラン・バレー症候群	重症	不明	不明	情報不足	○ 情報不足 ○ 因果関係は否定できない。 ○ 情報不足

No.	年齢・性別	既往歴	経過	病名	重症・非重症	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係(専門家評価)	専門家の意見
18	10歳未満・女性	なし	ワクチン接種17日後、顔面痙攣が発現。37℃台の発熱あり。母親が受診と診断し、セファペン ピロキシル塩酸塩水和物等を投与。ワクチン接種19日後、38℃台の発熱あり。ワクチン接種20日後、芝原、歩行練習が発現し、他院を受診。横紋筋融解を認めため、入院し検査を実施。MRIおよび脳波から、急性常在性脊髄炎と診断。ステロイドパルス療法、D-マニトールの投与を開始。ワクチン接種22日後、意識は清明になり、ステロイドを内服投与に変更。MRIで病変の縮小を確認。ワクチン接種29日後、神経症状はほぼ消失し、MRIでも病変のさらなる縮小を確認。ワクチン接種32日後、退院し、外来フォローとなる。回復。	急性常在性脊髄炎	重症	HA113A	回復	副反応として否定できない。ADEMの可能性を否定できない。	○ 時間的に関係があるように思います。 ○ ADEMと考えられる。 ○ 発症時期、症状、MRI所見からADEMといえる。
19	10歳未満・男性		ワクチン接種4日後、インフルエンザHAワクチン接種後、2-3日後に発熱。ワクチン接種1か月後、脳炎になり入院中。発熱の転帰は不明。脳炎は未回復。	脳炎、発熱	重症	L77A	未回復	情報不足	○ 情報不足 ○ 因果関係は否定できない。 ○ 情報不足
20	10代		2回目インフルエンザHAワクチン接種。ワクチン接種2か月後、下肢麻痺など急性常在性脊髄炎の疑いで小児科へ入院。	急性常在性脊髄炎	重症	調査中	不明	情報不足	○ 情報不足 ○ 因果関係は否定できない。 ○ 情報不足
21	10歳未満・女性		ワクチン接種27日後、2回目インフルエンザHAワクチン接種。2回目ワクチン接種12日後、脳炎により入院。2回目ワクチン接種1か月後、頭痛、吐き気があり、2週間くらい続く。2回目ワクチン接種24日後、入院中(脳膜炎)に急性常在性脊髄炎が発現し、その後退院。急性常在性脊髄炎は回復。今後MRIや髄液検査、血中髄液検査、実施予定。	急性常在性脊髄炎	重症	調査中	回復	情報不足	○ 情報不足 ○ ワクチン接種によるADEM。 ○ 情報不足
22	10歳未満・男性		ワクチン接種10日後(頭に)、ギラン・バレー症候群を発症。ワクチン接種24日後、歩行練習あり。入院にて治療した結果、現在は軽快している。ギラン・バレー症候群は軽快。	ギラン・バレー症候群	重症	調査中	軽快	情報不足	○ 所見や検査データの記載がなく、ギラン・バレーと言われても服かには怪しい。 ○ 因果関係は否定できない。 ○ 情報不足

年齢・性別	居住地	経過	副反応名	重篤 非重篤	死亡	経過	ワクチン接種 などの因果関係 (専門家評価)	専門家の意見
23 30代・女性	不明	ワクチン接種12時間後、夜間、睡眠中に両足の脱力感、痺れが出現。 ワクチン接種翌日朝、歩行は可能だが、力が入らず。 接種病院を受診するも原因不明のため、他院を受診したが、ギラン・バレー症候群様ではないとの診断。 ワクチン接種2日後、腰や手にも痺れが出現したため、神経内科を受診。肘や腕の反応はあり、レントゲン、血液検査、MRI検査を実施するも原因は不明。髄液検査は本館内でギラン・バレー症候群かどうかは確定できず、コバヤモシ後と同様。 ワクチン接種10日後、大腿部一側の下半身の症状がひどかったが、感覚が戻り回復傾向。 ワクチン接種約1か月後、たまたま、夜中に寝ていると足が痙攣なおかしい感じがし、太ももの付け根から下がだるく、足が固まっていると訴える。日中は気にならない。 経緯不明。	ギラン・バレー症候群	重篤	不明	不明	情報不足	○ギラン・バレー症候群かどうかはわからない。 ○因果関係は否定できない。 ○情報不足
24 30代・男性	不明	1758、痺に症状なく、インフルエンザHAワクチンを接種。接種前の体温は38.9℃。 ワクチン接種翌日7:00、手のしびれ感が出現。 ワクチン接種25日後、手のしびれ感が四肢に拡大。 ワクチン接種62日後、症状が軽快しない為、A病院を受診。全身倦怠感あり。 病院で検査するが、原因不明。 ワクチン接種90日後、現在治療中だが、しびれ感は残存。未回復。	感覚鈍麻、倦怠感	重篤	HA110E	未回復	情報不足	○因果関係不明 ○因果関係は否定できない。 ○情報不足
25 10代・女性	不明	ワクチン接種5日後、鼻の脱力・眼球の痙攣・口角からの涎が出る。患者の自己診断でA病院受診。CT異常無し。B病院を受診。MRIでも異常なかったが、ギラン・バレー症候群の疑いと診断される。(A病院、B病院の処置等不明。) ワクチン接種15日後、患者より接種医に上記報告あり、手足のしびれは残っているが、他の症状は軽快。	ギラン・バレー症候群	重篤	不明	軽快	情報不足	○因果関係不明 ○因果関係は否定できない。 ○情報不足
26 10歳未満・男性		1800、A病院にてインフルエンザHAワクチンを接種。 ワクチン接種翌日12:00、38℃の発熱が出現。 18:25、38.6℃に体温上昇。強直性痙攣が出現。四肢をプルプル震わせ、目には涙を流していた。 痙攣がけいに対し反応なし。症状は20分ほどで回復。 病院受診時、意識は全く感懐清明。独歩可能。喉頭発赤を認めた。処置はなし。 ワクチン接種2日後、回復。	強直性痙攣、強直性痙攣、発熱	重篤	HA117D	回復	情報不足	○因果関係不明 ○因果関係は否定できない。 ○情報不足
27 30代・女性		ワクチン接種後、痙攣発作が出現し、入院。 ワクチン接種4日後、痙攣発作あり、未回復。	痙攣	重篤	調査中	未回復	情報不足	○因果関係不明 ○因果関係は否定できない。 ○情報不足

インフルエンザワクチンの副反応報告 GBS, ADEMの症例報告数について

資料1
(参考)

医療機関からの症例報告数

報告事象	症例数	専門家の評価により副反応として否定できない (GBS, ADEMの可能性あり)とされた症例	症例数
GBS, ADEMの可能性のある症例※	33	GBS	0
		ADEM	5

製造販売業者からの症例報告数

報告事象	症例数	専門家の評価により副反応として否定できない (GBS, ADEMの可能性あり)とされた症例	症例数
GBS, ADEMの可能性のある症例※	27	GBS	1
		ADEM	2

(2012年3月31日現在)

※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

インフルエンザワクチンの副反応報告 GBS, ADEMの症例報告数について

専門家の評価によりGBSとして否定できないとされた症例リスト

報告元	No.	年齢	性別	基礎疾患	ワクチン接種からの日数
製造販売業者	6	30歳代	女性	シェーグレン症候群、乾癬	6日後

専門家の評価によりADEMとして否定できないとされた症例リスト

報告元	No.	年齢	性別	基礎疾患	ワクチン接種からの日数
医療機関	6	70歳代	女性	糖尿病、気管支炎	6日後
	21	10歳未満	男性	なし	15日後
	22	80歳代	男性	気管支喘息、心室性期外収縮	28日後
	27	30歳代	女性	なし	16日後
	30	10歳代	男性	アレルギー性鼻炎、緑内障、爪黒色腫	24日後
製造販売業者	9	40歳代	女性	高血圧、糖尿病	21日後
	18	10歳未満	女性	なし	17日後

(2012年3月31日現在)

インフルエンザワクチンの副反応報告 アナフィラキシーの可能性のある症例一覧

【インフルエンザHAワクチン】アナフィラキシーとして報告のあった副反応症例
※副反応名に「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
※2012年3月31日までの接種入手分

No.	年代・性別	既往歴	経過	副反応名(PT)	ロット	経路	ワクチンと副反応との因果関係(報告医評価)	フライトン分種しベル(企業経歴)	フライトン分種しベル(専門医注)	専門家の意見
デンカ-1	10歳未満・男性		初接種 20日目のワクチン接種。 接種15分後、顔面・四肢に痒疹発疹出現。 接種30分後、左腕に軽い wheals を発現し、アドレナリン0.1mLを大腿に注射。念のため他院紹介。 ワクチン接種2時間25分後、意識消失、呼吸停止、瞳孔散大、体温37.1℃、脈動消失、血圧50/30、呼吸停止、心拍数140、その後、小児科救急室、急遽搬送、意識回復、呼吸音・循環、vital signs 改善せず。クロログリコ種、プロパロール吸入器行、呼吸器治療を始めて、目覚めで意識回復し退院。	アナフィラキシー	426-B	経皮	関連あり	1	1	○痒疹等と発疹が認められ、レベル1 ○アナフィラキシー ○アナフィラキシー
デンカ-2	70代・女性		ワクチン接種後、顔面・四肢の痒疹、顔のぼり、血圧。	アナフィラキシー	443-B	経皮	関連あり	4	4	○痒疹等と発疹が認められ、レベル1と考える ○アナフィラキシーではないと考える ○高熱反応
北星-1	10歳未満・男性	慢性腎臓病、気管支炎、アレルギー性鼻炎、喘息	ワクチン接種10分後、嘔吐発作、じんましん、アナフィラキシー様症状出現。 ワクチン接種30分後、呼吸器不全発作、意識消失、四肢麻痺発現し、右大腿に注射。注射部位に出血状の腫れと発疹を認める。発疹は全身に分布しはじめる。右大腿に腫れ、右大腿にも同様の発疹を認めるが痒疹はなし。呼吸も悪化したがグループレッドでなく、重篤に陥った。SPO2、88%、心拍 38、血圧 83/36、クロモグリン酸ナトリウム(A)吸入用プロパロール吸入器を30分間使用し、吸入を再開。吸入後、呼吸音が改善。吸入後、約30分の経過観察。この間発疹も継続した。 ワクチン接種45分後、帰宅する。	アナフィラキシー(喘息発作、じんましん)	F0337A	経皮	関連あり	1	1	○痒疹等と発疹が認められ、レベル1と考える ○アナフィラキシーと考える ○アナフィラキシー
北星-2	80歳代・女性	無	ワクチン接種45分後、顔面・四肢にじんましん、顔面・四肢に痒疹発現。顔色口唇青白で呼吸困難の様子。血圧計を用いる間に意識消失。呼吸機にも反応なし。椅子に座っていたのが力が抜けた状態となる。ベッドに転じ、下肢を上げる。高血圧に陥った後、BP 160/100、脈動消失、呼吸停止、瞳孔散大、下眼瞼上、下眼瞼下垂。SPO2、80%、O2 供給を再開し、BP 80まで上昇。少し意識が戻ってきた。 ワクチン接種1時間30分後、意識が戻った。全身発疹と呼吸器不全の悪化も認められ、電気心電図を施行し、しばらくその状態が続き、再びBP: 80まで低下したため、デキサメタゾン10mgを2回、ステロイドを投与。 13:00、意識が戻ったが、呼吸器不全、顔色はよびつた。BP 90、再度、H2受容体拮抗薬オメプラゾール、鎮痛剤トリメロピドムを投与し、経過観察。 ワクチン接種4時間30分後、BP: 140、気分良好、症状消失。 ワクチン接種4時間45分後、退院した。気分良好、帰宅する。	アナフィラキシー	F0303B	経皮	関連あり	2	5	○意識消失と呼吸器不全が認められるが、診断の必須条件を満たさない ○意識消失発作と関連する。 ○アナフィラキシー
北星-3	10歳代・男性	無	ワクチン接種接種直後、腰痛を訴えてトイレに入る。トイレで下痢、顔面蒼白、冷汗あり。血圧: 検診で80mmHg、脈拍 30回。 同時に緊急搬送したが、到着時には血圧 108/71、脈拍 75、SPO2 100%、体温 38.3度、GCS: 4/5/4、呼吸数 13。 1時間以上経過観察したが、症状再発なくその場退院。	アナフィラキシー様症状(血圧低下、冷汗)	F0303A	経皮	関連あり	4	4	○十分な情報が得られず、診断困難に陥る ○フライトン分種しベルでは20分以内とされるが、ワクチンによる腰痛、下痢は発現し、アナフィラキシーと断定し難い。 ○アナフィラキシーではない。
野間金-1	40代・女性	不明	接種前の体温、36.6℃。 接種5時間後に呼吸困難および発疹が出現。O2吸入後、プレドニゾン及びオロチンを経口投与。経過良好であり、呼吸器不全も認められず退院した。翌日に回復。	アナフィラキシーショック	HA113B	経皮	関連あり	1	4	○呼吸困難は呼吸器不全、発疹では診断の必須条件を満たしていない ○呼吸困難と発疹の詳細が不明 ○情報不足

No.	年齢・性別	既往症	経過	副反応名(PT)	報告区 重篤/非重篤 (企業評価)	ロット	接種	ワクチン製造元などの 高度評価 (企業評価)	ブライTON 分類レベル (企業評価)	ブライTON 分類レベル (専門評価)	専門家の意見
化血研-4	10歳未満・男性		副反応として、喘息発作が認められた。 アナフィラキシーは、ワクチン接種後、 1時間以内に発症した。接種後、 喘息発作が認められた。喘息発作は、 ワクチン接種後、30分以内に発症した。 ワクチン接種後、30分以内に発症した。 ワクチン接種後、30分以内に発症した。	アナフィラキシー	非重篤(企業評価)	1730	軽快	可能致死	1	1	この副反応は通常の10歳未満の喘息発作を伴った アナフィラキシーと認められる。 アナフィラキシーと認められる。

インフルエンザワクチンの副反応報告
アナフィラキシーの可能性のある症例についてのブライTON分類評価

	ロット番号	出荷数量(万回(接種回数))	報告数[重篤]	レベル3以上の報告数[重篤] (専門委員評価を加えたもの)	レベル3以上の報告頻度[重篤] (報告数/10万回)
北里研	FB037A	27.6	1 [0]	1 [0]	0.4 [0.0]
	FB038B	27.7	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]
	FB039A	29.8	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]
化血研	L62A	36.6	2 [2]	2 [2]	0.5 [0.5]
	L62B	22.0	3 [2]	3 [2]	1.4 [0.9]
	L62C	27.8	1 [1]	1 [1]	0.4 [0.4]
	L64A	36.4	2 [2]	2 [2]	0.5 [0.5]
	L66B	38.6	2 [2]	1 [1]	0.3 [0.3]
	L67A	37.0	1 [0]	1 [0]	0.3 [0.0]
	L67B	37.2	1 [1]	1 [1]	0.3 [0.3]
	L68B	37.0	1 [1]	1 [1]	0.3 [0.3]
	L69A	37.0	1 [0]	1 [0]	0.3 [0.0]
	L69C	23.4	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]
	L70B	37.2	2 [2]	2 [2]	0.5 [0.5]
	L70C	23.2	1 [0]	1 [0]	0.4 [0.0]
	L71A	37.0	2 [2]	2 [2]	0.5 [0.5]
	L71C	23.2	1 [1]	1 [1]	0.4 [0.4]
	L72A	30.0	4 [3]	3 [3]	1.0 [1.0]
	L73A	36.8	1 [0]	1 [0]	0.3 [0.0]
	L73B	25.6	1 [0]	1 [0]	0.4 [0.0]
	L74B	36.8	2 [1]	1 [1]	0.3 [0.3]
	L74C	24.8	1 [0]	1 [0]	0.4 [0.0]
	L75A	36.8	2 [1]	1 [0]	0.3 [0.0]
	L75B	31.4	1 [1]	1 [1]	0.3 [0.3]
	L76B	36.8	3 [0]	2 [0]	0.5 [0.0]
	L77B	36.8	2 [2]	1 [1]	0.3 [0.3]
	L77C	22.4	1 [1]	1 [1]	0.4 [0.4]
	L78B	36.8	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]
L79C	22.8	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
不明			2 [0]	0 [0]	[]
デンカ生研	426-B	31.2	1 [0]	1 [0]	0.3 [0.0]
	443-B	33.4	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]
微研会	HA113B	28.1	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]
	HA113D	28.0	1 [1]	1 [1]	0.4 [0.4]
	HA113E	28.1	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]
合計		1065.3	51 [30]	35 [23]	0.3 [0.2]

・3月31日までに入手した情報について、ブライTON分類に基づき企業評価を実施、専門家の評価を加えたもの。

・追加情報の入手や症状の評価及び解釈などにより変更される可能性がある。

過去のワクチンのアナフィラキシーの報告頻度

1 インフルエンザワクチン(平成22年10月～平成23年5月報告分)
(平成23年7月13日調査会資料より)

	ロット番号	出荷数量(万回(接種回数))	報告数[重篤]	レベル3以上の報告数[重篤] (専門委員評価を加えたもの)	レベル3以上の報告頻度[重篤] (報告数/10万回)	
北里研	FB022A	27.6	1 [1]	1 [1]	0.4 [0.4]	
	FB024D	27.6	1 [1]	1 [1]	0.4 [0.4]	
	FB025A	27.4	1 [1]	1 [1]	0.4 [0.4]	
	FB026A	27.7	1 [1]	1 [1]	0.4 [0.4]	
	FB026C	27.7	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	FC032A	16.1	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	FC032B	16.1	1 [1]	1 [1]	0.6 [0.6]	
	FM009B	12.0	1 [1]	1 [1]	0.8 [0.8]	
	FM009D	12.0	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	FM011A	12.2	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	FM012B	12.4	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	化血研	L41A	30.2	1 [0]	1 [0]	0.3 [0.0]
L41C		22.0	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
L45A		30.6	2 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
L45B		30.6	1 [0]	1 [0]	0.3 [0.0]	
L50A		30.4	1 [1]	1 [1]	0.3 [0.3]	
L51A		30.4	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
L60B		29.6	1 [0]	1 [0]	0.3 [0.0]	
不明			2 [2]	2 [2]		
デンカ生研	399-A	31.0	2 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	399-B	30.8	1 [1]	1 [1]	0.3 [0.3]	
	400-B	30.8	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	402-B	30.8	1 [1]	1 [1]	0.3 [0.3]	
	403-B	31.0	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	404-B	31.0	1 [0]	1 [0]	0.3 [0.0]	
	408-B	31.4	2 [0]	1 [0]	0.3 [0.0]	
	410-A	30.8	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	410-B	31.0	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	411-B	31.2	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	微研会	HA099B	28.0	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]
		HA100B	28.1	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]
		HA101C	28.2	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]
HA101D		28.1	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA102A		28.1	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA102E		28.2	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA103D		28.1	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA104B		28.1	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA104D		28.3	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA105A		28.0	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA105B		28.2	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HK06A		14.3	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HK06B		14.2	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
合計			1070.3	46 [24]	16 [11]	0.1 [0.1]

2 新型インフルエンザワクチン(平成21年10月～平成22年7月報告分)
(平成22年8月25日調査会資料より)

	ロット番号	出荷数量(万回(接種回数))	報告数[重篤]	レベル3以上の報告数[重篤] (専門委員評価を加えたもの)	レベル3以上の報告頻度[重篤] (報告数/10万回)
北里研	NB001	18.8	4 [4]	3 [3]	1.6 [1.6]
	NB007B	27.8	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]
	NM002C	13.0	2 [2]	1 [1]	0.8 [0.8]
微研会	HP01A	27.4	4 [4]	2 [2]	0.7 [0.7]
	HP02B	26.2	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]
	HP02C	26.2	1 [1]	1 [1]	0.4 [0.4]
	HP02D	28.3	3 [0]	1 [0]	0.4 [0.0]
	HP04B	28.2	1 [0]	1 [0]	0.4 [0.0]
	HP04D	27.2	2 [0]	2 [0]	0.7 [0.0]
	HP05B	28.2	1 [1]	1 [1]	0.4 [0.4]
	HP05D	28.3	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]
	HP07D	27.4	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]
デンカ生研	S1-A	27.4	7 [2]	4 [1]	1.5 [0.4]
	S1-B	27.0	2 [2]	1 [1]	0.4 [0.4]
	S2-A	27.2	12 [2]	4 [2]	1.5 [0.7]
	S2-B	27.2	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]
	S3	16.0	2 [0]	1 [0]	0.6 [0.0]
	S4-A	25.1	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]
化血研	SL01A	45.0	20 [7]	8 [4]	1.8 [0.9]
	SL02A	47.8	11 [5]	7 [3]	1.5 [0.6]
	SL02B	43.8	10 [5]	2 [0]	0.5 [0.0]
	SL03A	47.7	4 [3]	4 [3]	0.8 [0.6]
	SL03B	45.0	4 [2]	0 [0]	0.0 [0.0]
	SL04A	47.8	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]
	SL04B	44.7	3 [2]	1 [1]	0.2 [0.2]
	SL05A	39.5	4 [1]	3 [0]	0.8 [0.0]
	SL06A	43.8	2 [1]	1 [1]	0.2 [0.2]
	SL06B	40.8	2 [2]	0 [0]	0.0 [0.0]
	SL07A	43.3	1 [1]	1 [1]	0.2 [0.2]
	SL07B	41.3	2 [2]	2 [2]	0.5 [0.5]
	SL08A	43.8	3 [2]	3 [2]	0.7 [0.5]
	SL08B	40.9	1 [1]	1 [1]	0.2 [0.2]
	SL09A	43.3	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]
SL09B	41.3	2 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
SL11B	41.0	2 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
SL12B	41.6	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
合計		1243.3	121 [56]	55 [30]	0.4 [0.2]

非重篤症例一覧 (平成23年10月1日から平成24年3月31日までの報告分)

医療機関からの報告

Table with columns: No, 年齢(代), 性別, 発症日, 製造所名, ロット番号, 同時接種, 基礎疾患・他の予防接種, 副反応名, 副反応発生日, 因果関係, 重篤度, 転帰日, 転帰内容. Contains 42 cases.

-62-

Table with columns: No, 年齢(代), 性別, 発症日, 製造所名, ロット番号, 同時接種, 基礎疾患・他の予防接種, 副反応名, 副反応発生日, 因果関係, 重篤度, 転帰日, 転帰内容. Contains 48 cases.

-63-

No	年齢(代)	性別	接種日	製造所名	ロット番号	同時接種	基礎疾患、他の予防接種歴	副反応名	副反応発生日	因果関係	重篤度	転帰日	転帰内容
354	10歳未満	男	平成23年11月29日	化血研	L67A	無	基礎疾患、他の予防接種歴あり。前日、咳を伴った鼻汁と鼻血を認め、特に接種についてコメントなし。当院で診察時、 $Bt=36.5^{\circ}\text{C}$ 咽頭発赤なく症状はとくに認めませんでした。なお第1回目はデングの薬品です。	アナフィラキシー様症状	平成23年11月29日	関連有り	非重篤	平成23年11月29日	回復
355	10	男	平成23年11月29日	化血研	L74B	無	なし	発熱、嘔吐	平成23年11月30日	関連有り	非重篤		
356	10	女	平成23年11月29日	デンカ	443-B	無	なし	全身の発疹	平成23年11月29日	関連有り	非重篤	平成23年12月1日	軽快
357	10歳未満	女	平成23年11月29日	化血研	L78A	無	あり 喘息気管支炎あり。治療(服用)中。今までに所患喘息発作なし。(風邪を引く症状が重くなる)	喘息発作(呼吸困難)	平成23年11月29日	関連有り	非重篤	平成23年11月30日	回復
358	40	女	平成23年11月29日	デンカ	446-A	無	なし	発熱、嘔吐	平成23年11月29日	関連有り	非重篤	平成23年12月1日	回復
359	60	女	平成23年11月29日	微研会	HA113A	無	なし	肘を越える局所の異常腫脹	平成23年12月1日	関連有り	非重篤		
360	10歳未満	男	平成23年11月29日	化血研	L68C	無	なし	発熱、頭痛	平成23年11月30日	関連有り	非重篤		
361	10歳未満	男	平成23年11月29日	化血研	L77A	無	なし	肘を越える局所の発赤、腫脹	平成23年11月29日	関連有り	非重篤	平成23年12月1日	回復
362	40	女	平成23年11月29日	微研会	HA112B	無	なし	じんましん	平成23年11月29日	関連有り	非重篤		
363	10	女	平成23年11月29日	化血研	L74C	無	あり 喘息、アレルギー性鼻炎	じんましん	平成23年11月29日	関連有り	非重篤	平成23年12月2日	回復
364	60	男	平成23年11月30日	微研会	HA112E	無	なし	顔面紅潮	平成23年11月30日	関連有り	非重篤	平成23年11月30日	回復
365	20	女	平成23年11月30日	化血研	L67C	無	なし	発熱37.9度、両手拳、顔のむくみ、呼吸困難	平成23年11月29日	関連有り	非重篤		
366	10歳未満	女	平成23年11月30日	微研会	HA114G	無	なし	肘を越える局所の異常腫脹	平成23年12月1日	関連有り	非重篤		
367	10歳未満	男	平成23年11月30日	化血研	L67C	無	なし	局所の異常腫脹	平成23年11月30日	関連有り	非重篤		
368	10	女	平成23年11月30日	微研会	HA112A	無	あり ニワトリの卵、卵などのアレルギー	39.0℃以上の発熱	平成23年12月2日	関連有り	非重篤		
369	10歳未満	男	平成23年11月30日	微研会	HA114G	無	アレルギーいれん、インフルエンザ1回目で肘を越える腫	じんましん以外の全身の発疹	平成23年12月1日	関連有り	非重篤	平成23年12月4日	回復
370	10	男	平成23年11月30日	化血研	L76A	無	なし	肘を越える局所の異常腫脹	平成23年12月1日	関連有り	非重篤	平成23年12月4日	回復
371	10歳未満	男	平成23年11月30日	化血研	L72A	無	あり 1回目 11月9日 インフルエンザ 化血研 L88A 0.25ml 鼻汁腫脹あり、	左上腕接種部腫脹、BCG底の発赤	平成23年12月1日	関連有り	非重篤	平成23年12月6日	回復
372	80	女	平成23年11月30日	デンカ	439-A	無	あり 糖尿病	発熱、下痢	平成23年12月1日	評価不能	非重篤	平成23年12月3日	回復
373	10	男	平成23年11月30日	微研会	HA111D	無	あり 2年前にインフルエンザ接種後気分不良	意識低下	平成23年11月30日	関連有り	非重篤	平成23年11月30日	回復
374	40	女	平成23年11月30日	微研会	HA111B	無	なし	腫脹発赤、発熱	平成23年11月30日	関連有り	非重篤	平成23年12月5日	回復
375	10歳未満	女	平成23年12月1日	化血研	L73C	無	なし	接種部位が腫れた	平成23年12月1日	関連有り	非重篤	平成23年12月5日	軽快
376	10歳未満	男	平成23年12月1日	微研会	HA108C	無	あり (…記載内容不明) 番号は10	肘を越える局所の異常腫脹	平成23年12月2日	関連有り	非重篤	平成23年12月5日	軽快
377	50	女	平成23年12月1日	デンカ	430-A	無	なし	発熱、頭痛	平成23年12月1日	評価不能	非重篤	平成23年12月3日	軽快
378	40	女	平成23年12月1日	デンカ	446-B	無	なし	接種部周囲腫脹、遠位脚関節痛	平成23年12月2日	関連有り	非重篤		
379	10歳未満	男	平成23年12月1日	デンカ	435-B	無	なし	発熱39℃	平成23年12月2日	関連有り	非重篤		
380	40	女	平成23年12月1日	化血研	L69B	無	なし	じんましん	平成23年12月2日	関連有り	非重篤	平成23年12月7日	回復
381	10歳未満	女	平成23年12月1日	化血研	444-B	無	なし	じんましん	平成23年12月2日	関連有り	非重篤	平成23年12月6日	回復
382	10歳未満	女	平成23年12月1日	化血研	L78A	無	なし	発熱、咳、かゆみ、しこり(16x)	平成23年12月2日	関連有り	非重篤	平成23年12月3日	軽快
383	10歳未満	男	平成23年12月2日	デンカ	443-B	無	あり 2011年11月10日インフルエンザ1回目	発熱39℃	平成23年12月2日	関連有り	非重篤	平成23年12月9日	軽快
384	10歳未満	男	平成23年12月2日	デンカ	444-A	無	無気管支喘息コントロール中	接種部位の腫れ	平成23年12月3日	関連有り	非重篤		
385	10歳未満	女	平成23年12月2日	化血研	L68C	無	なし	じんましん、肘を越える局所の異常腫	平成23年12月6日	評価不能	非重篤	平成23年12月7日	軽快
386	60	女	平成23年12月2日	化血研	L71A	無	あり ビリン系内服薬で発疹あり	肝機能異常	平成23年12月19日	関連有り	非重篤		
387	10歳未満	男	平成23年12月3日	化血研	L80A	無	なし	喘息発作	平成23年12月3日	関連有り	非重篤	平成23年12月4日	回復
388	10	女	平成23年12月3日	微研会	HA112C	無	なし	腫脹	平成23年12月3日	評価不能	非重篤	平成23年12月3日	回復
389	10歳未満	男	平成23年12月3日	化血研	L68C	無	なし	熱性けいれん(適合型)	平成23年12月5日	関連有り	非重篤	平成23年12月8日	軽快
390	50	女	平成23年12月5日	化血研	L79A	無	なし	動悸	平成23年12月5日	関連無し	非重篤	平成23年12月5日	軽快

No	年齢(代)	性別	接種日	製造所名	ロット番号	同時接種	基礎疾患、他の予防接種歴	副反応名	副反応発生日	因果関係	重篤度	転帰日	転帰内容
391	10歳未満	女	平成23年12月5日	化血研	L74A	無	基礎疾患、他の予防接種歴無気管支喘息で加療中。卵アレルギーを解除し、平成22年9月ネフローゼ症候群で治療(10月以降は内服なし)	じんましん、喘鳴	平成23年12月5日	関連有り	非重篤	平成23年12月8日	回復
392	10歳未満	女	平成23年12月5日	化血研	L73B	無	なし	全身の発疹	平成23年12月5日	関連有り	非重篤	平成23年12月9日	軽快
393	30	男	平成23年12月5日	微研会	HA111A	無	なし	40℃の発熱	平成23年12月5日	関連有り	非重篤	平成23年12月8日	回復
394	10歳未満	男	平成23年12月5日	デンカ	447-A	無	なし	発熱、頭痛	平成23年12月7日	関連有り	非重篤		
395	10歳未満	男	平成23年12月5日	北里	FB307C	無	なし	局所の異常腫脹	平成23年12月7日	関連有り	非重篤	平成23年12月8日	軽快
396	10歳未満	男	平成23年12月5日	微研会	HA112A	無	ネフローゼ症候群	接種部の腫脹、発赤、所屬リンパ節腫大	平成23年12月8日	関連有り	非重篤	平成23年12月8日	軽快
397	10歳未満	男	平成23年12月6日	化血研	L68C	無	あり 1ヶ月以内にインフルエンザワクチン1回目接種(2011年11月18日)	発疹	平成23年12月6日	評価不能	非重篤		
398	60	女	平成23年12月6日	化血研	L77B	無	あり 関節リウマチで治療中(アザゾリジンN)内服あり アジ、サハ、イワン	全身の発疹	平成23年12月8日	関連有り	非重篤	平成23年12月10日	回復
399	80	女	平成23年12月6日	化血研	L80C	無	あり アレルギー(+) 昨年までのインフルエンザワクチン注射にてアレルギー反応は	痒疹	平成23年12月7日	関連有り	非重篤	平成23年12月9日	軽快
400	10歳未満	女	平成23年12月7日	化血研	L74A	無	なし	じんましん	平成23年12月7日	関連有り	非重篤		
401	60	男	平成23年12月7日	化血研	L80C	無	あり 咳	高熱(38.6℃)	平成23年12月8日	評価不能	非重篤	平成23年12月10日	軽快
402	70	男	平成23年12月7日	デンカ	443-B	無	なし	じんましん	平成23年12月8日	関連有り	非重篤		
403	10歳未満	女	平成23年12月8日	化血研	L87B	無	なし	肘を越える局所の発赤、腫脹	平成23年12月8日	関連有り	非重篤		
404	50	男	平成23年12月8日	デンカ	447-B	無	なし	発熱	平成23年12月8日	関連有り	非重篤	平成23年12月10日	回復
405	70	男	平成23年12月9日	化血研	L81A	無	なし	じんましん	平成23年12月9日	関連有り	非重篤		
406	70	女	平成23年12月9日	デンカ	435-A	無	あり コントミン 造影剤にて発疹あり	発疹	平成23年12月9日	関連有り	非重篤	平成23年12月12日	軽快
407	40	女	平成23年12月9日	化血研	L65B	無	なし	痛み、局所の腫脹、関節痛	平成23年12月12日	評価不能	非重篤		
408	10歳未満	女	平成23年12月10日	デンカ	440-A	無	なし	上腕の肘を越える発赤腫脹	平成23年12月10日	関連有り	非重篤		
409	30	女	平成23年12月10日	微研会	HK08C	無	無気管支喘息、帯状疱疹、日光性皮膚炎	じんましん	平成23年12月10日	関連有り	非重篤	平成23年12月12日	回復
410	10歳未満	男	平成23年12月10日	化血研	L80A	無	なし	局所の異常腫脹(肘を越える)	平成23年12月10日	関連有り	非重篤	平成23年12月16日	回復
411	10歳未満	男	平成23年12月10日	化血研	L78E	無	なし	アナフィラキシー	平成23年12月10日	関連有り	非重篤	平成23年12月10日	回復
412	70	女	平成23年12月10日	化血研	L68A	無	なし	注射部位腫脹	平成23年12月17日	関連有り	非重篤	平成24年1月26日	未回復
413	60	男	平成23年12月11日	化血研	L79C	無	高血圧症、甲状腺機能亢進症、糖尿病	血圧上昇、鼻出血、心胸部痛	平成23年12月8日	評価不能	非重篤	平成23年12月13日	回復
414	10	男	平成23年12月12日	北里	無	なし	なし	じんましん	平成23年12月12日	関連有り	非重篤	平成23年12月12日	回復
415	10歳未満	女	平成23年12月12日	化血研	L67B	無	なし	右大腿筋痛、歩行困難	平成23年12月13日	関連有り	非重篤	平成23年12月14日	軽快
416	10歳未満	男	平成23年12月12日	化血研	L79C	無	あり 1〜3才頃 卵アレルギー インフルエンザ 予防接種1回済み	38.0℃の発熱、注射部位周辺の腫脹	平成23年12月13日	関連有り	非重篤		
417	60	男	平成23年12月12日	化血研	L70B	無	あり 20年前に卵白アレルギー(+)と書かれたが普通に卵を食べ続けていてアレルギー症状はなく、毎年接種していた。	アレルギー性皮膚炎(多発水疱)	平成23年12月12日	関連有り	非重篤		
418	60	男	平成23年12月12日	微研会	HA07C	無	なし	局所症状	平成23年12月17日	関連有り	非重篤	平成23年12月17日	回復
419	10歳未満	男	平成23年12月12日	微研会	無	あり 気管支喘息	肘を越える腫脹	平成23年12月14日	関連有り	非重篤	平成23年12月19日	回復	
420	10歳未満	男	平成23年12月13日	微研会	HA111D	無	なし	発熱(39.2度)、嘔吐	平成23年12月14日	評価不能	非重篤	平成23年12月16日	回復
421	10歳未満	男	平成23年12月13日	微研会	HK08C	無	なし	発熱(高熱)	平成23年12月14日	評価不能	非重篤		
422	40	女	平成23年12月13日	化血研	L75A	無	あり 糖尿病、高血圧症、慢性心不全、心臓腫瘍	機力の低下、血圧上昇	平成23年12月13日	評価不能	非重篤	平成23年12月13日	回復
423	10歳未満	男	平成23年12月14日	化血研	L77A	無	あり 鼻水	発熱	平成23年12月15日	評価不能	非重篤		
424	30	女	平成23年12月14日	デンカ	428-A	無	あり	全身のたるみ、熱感、注射部位周辺の発赤、経路痛	平成23年12月14日	関連有り	非重篤		
425	10歳未満	女	平成23年12月14日	化血研	L78B	あり(OPT)	あり 気管支喘息	接種部位の腫脹	平成23年12月15日	関連有り	非重篤	平成23年12月17日	回復
426	10歳未満	男	平成23年12月15日	デンカ	438-A	無	あり 自己免疫性肝臓病	局所の異常腫脹(肘を越える)	平成23年12月16日	関連有り	非重篤		

インフルエンザワクチンの添付文書

No	年齢(代)	性別	接種日	製造販売名	ロット番号	同時接種	基礎疾患・他の予防接種の有無	副反応	副反応発症	副反応発症日	副反応経過	重篤度	経過日	転帰
427	10歳未満	男	平成23年12月15日	化血研 L19C		無	基礎疾患・他の予防接種の有無 あり 風邪・発熱・嘔吐・下痢・発熱 あり アレルギードラッグ使用中、 アレルギー	39.0度以上の発熱	平成23年12月15日	関連有り	非重篤	平成23年12月17日	回復	
428	10歳未満	男	平成23年12月15日	アムカ 445-9		無	あり。じんましんにともな い。アレルギー性鼻炎も あり。アレルギー性鼻炎も あり。じんましんにともな い。アレルギー性鼻炎も	じんましん	平成23年12月15日	関連有り	非重篤	平成23年12月16日	回復	
429	10歳未満	男	平成23年12月15日	アムカ 445-A		無	なし	発熱	平成23年12月17日	関連有り	非重篤	平成23年12月20日	回復	
430	10歳未満	男	平成23年12月15日	アムカ 445-A		無	なし	発熱	平成23年12月17日	関連有り	非重篤	平成23年12月19日	回復	
431	10歳未満	男	平成23年12月15日	アムカ 445-A		無	なし	発熱	平成23年12月17日	関連有り	非重篤	平成23年12月19日	回復	
432	10歳未満	男	平成23年12月15日	アムカ 445-A		無	なし	発熱	平成23年12月17日	関連有り	非重篤	平成23年12月24日	回復	
433	10歳未満	女	平成23年12月17日	アムカ 445-A		無	あり 重石丘で他剤接種中 あり 12月15日に一時的 な発熱	発熱	平成23年12月19日	評価不能	非重篤	平成23年12月24日	回復	
434	10歳未満	男	平成23年12月18日	アムカ 445-A		無	なし	発熱	平成23年12月19日	関連有り	非重篤	平成23年12月28日	回復	
435	10歳未満	男	平成23年12月18日	アムカ 445-A		無	なし	発熱	平成23年12月20日	関連有り	非重篤	平成23年12月28日	回復	
436	10歳未満	男	平成23年12月20日	アムカ 445-A		無	なし	発熱	平成23年12月21日	関連有り	非重篤	平成23年12月21日	回復	
437	70	男	平成23年12月21日	アムカ 445-B		無	あり 今までインフルエンザ の予防接種の経験なし	発熱	平成23年12月21日	関連有り	非重篤	平成23年12月21日	不明	
438	40	男	平成23年12月21日	アムカ 445-A		無	なし	発熱	平成23年12月22日	関連有り	非重篤	平成23年12月25日	未回復	
439	40	男	平成23年12月21日	アムカ 445-A		無	なし	発熱	平成23年12月27日	関連有り	非重篤	平成23年12月22日	回復	
440	10歳未満	男	平成23年12月21日	アムカ 445-A		無	あり 前回のカゼ薬・喘鳴 薬服用	発熱	平成23年12月22日	評価不能	非重篤	平成23年12月22日	回復	
441	20	女	平成23年12月21日	アムカ 445-A		無	あり 前回のカゼ薬・喘鳴 薬服用	発熱	平成23年12月22日	評価不能	非重篤	平成23年12月22日	回復	
442	10歳未満	女	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
443	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
444	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
445	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
446	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
447	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
448	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
449	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
450	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
451	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
452	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
453	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
454	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
455	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
456	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
457	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	
458	10歳未満	男	平成23年12月24日	アムカ 445-B		あり(日本国 産)	不明。赤子5才アムカ 接種	不明	平成23年12月24日	関連有り	非重篤	平成23年12月26日	軽快	

(MedDRA/J Version (14.0))



日本標準商品分類番号
876313

ウイルスワクチン類
日本薬局方 生物学的製剤基準

生物由来製品
製薬 薬 **インフルエンザHAワクチン**
処方せん医薬品
医療従事者の処方せんに
より処方すること
インフルエンザHAワクチン“化血研”TF
Influenza HA Vaccine “KAKETSUKEN” TF

承認番号	21800AMX00942
薬価収載	適用外
販売開始	2007年11月

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱上の注意】参照）
有効期間：検定合格日から1年（最終有効年月日は外箱等に表示）

【接種不適者（予防接種を受けることが適当でない者）】

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要
本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む原液を液状でより高密度勾配遠心法等により精製濃縮後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してヘムアグロチニン（以下、HA）画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調整する。

2. 組成
本剤は、1 mL中に次の成分を含有する。

成分	分量	分量
有効成分 (製造株)	A/カリフォルニア/2009 (H1N1) pdm09株	各株のHA含量 (相当量) は1株当たり30μg以上
	A/ベトナム/210/2009 (H3N2)株	
	B/ブリスベン/750/2009株	
添加物	ホルマリン (ホルムアルデヒドとして)	0.01w/v%以下
	フェノキシエタノール	0.0045mL
	塩化ナトリウム	8.1mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	2.5mg
	リン酸二水素カリウム	0.9mg

3. 製剤の性状

本剤は、インフルエンザウイルスのHAを含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。
pH：6.8～8.0
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

※※ 6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

- 1) 接種間隔
2回接種を行う場合の接種間隔は免疫効果を考慮すると4週間おこなうことが望ましい。
- 2) 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

1. 接種要注患者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副作用、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
(2) 予防接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
(3) 過去にけいれんの既往のある者
(4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
(5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
(6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他動物由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者
2. 重要な基本的注意
※(1) 本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。
(2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
(3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所的異常反応や体調の変化、さらに発熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係¹⁾

免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副作用

※※ 6ヶ月以上13歳未満の小児65例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副作用は、6ヶ月以上3歳未満では38例中14例（36.8%）、3歳以上13歳未満では28例中18例（64.3%）であった。主な副作用は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑7例（18.4%）、注射部位腫脹5例（13.2%）、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑11例（39.3%）、注射部位疼痛9例（32.1%）、注射部位腫脹6例（17.9%）、注射部位熱感5例（17.9%）であった。²⁾

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状（荨麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん（頻度不明）：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALPの上昇等を行う肝機能検査、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- ※7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少（頻度不明）：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- ※8) 血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）（頻度不明）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- ※9) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- ※10) 脳炎・脳症、脊髄炎（頻度不明）：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- ※※11) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察

を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

- 1) 過敏症（頻度不明）：接種直後から数日中に、発疹、荨麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
- ※2) 全身症状（頻度不明）：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲不振、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 3) 局所症状（頻度不明）：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- ※4) 神経系障害（頻度不明）：頭面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
- ※5) 眼障害（頻度不明）：ぶどう膜炎があらわれることがある。

※※ 小児対象臨床試験における副作用発現率（皮下2回接種）

＜6ヶ月以上3歳未満：0.25mL＞

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、そう痒感、熱感	硬結
精神神経系	泣き	気分変化
呼吸器		咳嗽、鼻閉、鼻漏
消化器	下痢	
その他	発熱	無力症

＜3歳以上13歳未満：0.5mL＞

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹	
精神神経系	熱感、そう痒感	頭痛
その他	発熱、倦怠感	

5. 高齢者への接種

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

※6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊婦中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。
なお、小児様ながら、接種により先天性異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある³⁾

※※7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経路がない）。

8. 接種時の注意

(1) 接種用器具

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスボーザ製品を用いる。
- 2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種時

- 1) 容器の検及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が混入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3) 接種部位

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

【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

※ 20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザHAワクチン（A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった（〔参考〕他社製剤による成績）¹⁾ 中和法およびHI法による抗体陽転率²⁾

採血時期	中和法	HI法
1回目接種21±7日後	87% (87例)	73% (73例)
2回目接種21±7日後	83% (83例)	71% (71例)

*陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス（H1N1）に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所（院）している高齢者（65歳以上）を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1,198人、非接種者（対照群）1,044人であった³⁾

※2. 小児に対する臨床成績⁴⁾

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児66例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/回を、21日（±7日）間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

〈6ヶ月以上3歳未満：0.25mL：38例〉

測定時期	HI 抗体 ⁵⁾			中和抗体陽転率 ⁶⁾
	抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1回目接種後 (9例)	2.3	23.7% (9例)	36.8% (14例)
	2回目接種後 (23例)	6.7	60.5% (23例)	81.6% (31例)
A/ビクトリア/2/10/2009 (H3N2) 株	1回目接種後 (13例)	4.3	34.2% (13例)	47.4% (18例)
	2回目接種後 (30例)	11.1	78.9% (30例)	86.8% (33例)
B/プリスベン/60/2008 株	1回目接種後 (4例)	1.5	19.5% (4例)	18.4% (7例)
	2回目接種後 (12例)	3.2	31.6% (12例)	47.4% (18例)

〈3歳以上13歳未満：0.5mL：28例〉

測定時期	HI 抗体 ⁵⁾			中和抗体陽転率 ⁶⁾
	抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1回目接種後 (21例)	9.1	75.0% (21例)	85.7% (24例)
	2回目接種後 (22例)	8.4	78.6% (22例)	96.4% (27例)
A/ビクトリア/2/10/2009 (H3N2) 株	1回目接種後 (17例)	5.8	60.7% (17例)	75.0% (21例)
	2回目接種後 (22例)	7.1	78.6% (22例)	82.1% (23例)
B/プリスベン/60/2008 株	1回目接種後 (7例)	3.2	25.0% (7例)	39.3% (11例)
	2回目接種後 (11例)	4.2	39.3% (11例)	39.3% (11例)

注1) HI抗体については、EMAのガイダンス⁷⁾を参照
注2) 中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁（EMA）の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造過程変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス（CPMP/BWP/214/96）⁷⁾において、有効性（予防効果）と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25mLのうち、6ヶ月以上1歳未満（23例）のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった（抗体陽転率17.4%（4例）、GMT変化率2.3、抗体保有率17.4%（4例））。

【薬効薬理】⁸⁾

インフルエンザHAワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3ヶ月で有効抗体水準が78.8%であるが、5ヶ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致したときにおいて3ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種時における有効な抗体水準は、3ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1ヶ月近く短縮される。

【取扱上の注意】

- 保存時
凍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。
- 接種前
使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。
- 接種時
①冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
②一度針をさしたものは、貯法（避光して、10℃以下に凍結を避けて保存）に従って保存し、当日中に使用する。

【包装】

※瓶入 1mL：2本

【主要文献】

- Verstuis, D.J. et al.: Antiviral Res. suppl. 1 289, 1985 [R02043]
- Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977 [R05081]
- 山口良史ほか：感染症学雑誌 84 (4) 449, 2010 [R05290]
- 成原俊昭ほか：新型インフルエンザA (H1N1) に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総報告書（社内資料）[DIR100082]
- 神谷 齊ほか：厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）、総合研究報告書（平成9年～11年度）、インフルエンザワクチンの効果に関する研究 [VIN00059]
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1-B, 1997 (CPMP/BWP/214/96)
- 根路純四郎：ワクチンハンドブック（国立予防衛生研究所学友会編）p.130.1994 [R02585]

【文献請求先】

※※主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

（文献請求先・製品情報お問い合わせ先）

アステラス製薬株式会社 営業本部DIセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
☎ 0120-189-371

一般財団法人
化学及血清療法研究所
※製法販売
大阪市大塚一丁目6番1号

販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区通根3丁目17番1号



* 2011年8月改訂(第2版)
2011年4月作成(第1版)

ウイルスワクチン類

生物由来製剤、菌毒、処方せん医薬品*

日本薬局方 生物学的製剤基準 インフルエンザHAワクチン

インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 1 3
承認番号 15100Z220183
薬価収載 適用外
販売開始 1986年10月

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（「取扱上の注意」参照）
有効期間：検定合格日から1年（最終有効年月日は外箱等に表示）

※注意-医師等の処方せんにより使用すること

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

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

2. 組成

本剤は、1mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分	分量	
有効成分 (製造株)	A型株 A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)pdm09 A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) B型株 B/ブリスベン/60/2008	各株のHA含有 量(相当量)は、 1株当たり30 μg以上
安定剤	ホルマリン	0.1μL以下
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素カリウム 塩化ナトリウム	2.51mg 0.408mg 8.3mg
分散剤	ポリソルベート80	0.1μL以下
保存剤	チメロサル	0.005mg

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアググチニン(HA)を含む液剤又はわずかに白濁した液剤である。
pH：6.8～8.0、浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

*【用法・用量】

1歳以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2～4週間の間隔において2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔において2回注射する。

用法・用量に関する接種上の注意

- 接種間隔
2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。
- 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

1. 接種要注者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

- 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
- 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
 - 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
 - 過去にけいれんの既往のある者
 - 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
 - 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器疾患を有する者
 - 本剤の成分又は鶏卵、鶏卵、その抽出液のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

* 4. 副反応

1歳以上13歳未満の小児60例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、1歳以上3歳未満では24例中12例(50.0%)、3歳以上13歳未満では36例中22例(61.1%)であった。主な副反応は、1歳以上3歳未満で注射部位紅斑5例(20.8%)、注射部位腫脹3例(12.5%)、注射部位硬結2例(8.3%)、注射部位疼痛2例(8.3%)、注射部位熱感2例(8.3%)、発熱3例(12.5%)、3歳以上13歳未満で注射部位疼痛16例(44.4%)、注射部位腫脹13例(36.1%)、注射部位紅斑10例(27.8%)、注射部位熱感7例(19.4%)、注射部位硬結7例(19.4%)、注射部位疼痛5例(13.9%)、発熱5例(13.9%)、嘔吐3例(8.3%)、頭痛3例(8.3%)、鼻漏3例(8.3%)であった。

(1) 重大な副反応

- ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血圧浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(0.1%未満)：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- ギラン・バレー症候群(頻度不明)：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- けいれん(頻度不明)：けいれん(熱性けいれんを含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 喘息発作(頻度不明)：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 血小板減少性紫斑病、血小板減少(頻度不明)：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球壊砕性血管炎等)(頻度不明)：血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球壊砕性血管炎等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 脳炎、脳症、腎臓炎(頻度不明)：脳炎、脳症、腎臓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- 過敏症：接種直後から数日中に、発疹、尋常性湿疹、紅斑、多形紅斑、痒疹等があらわれることがある。

- 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐、嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
- 眼障害：おどろき発熱があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種） （1歳以上3歳未満）

局所症状 (注射部位)	5%以上	0.1～5%未満
紅斑、腫脹、硬結、疼痛、熱感	—	疼痛感
消化器	—	下痢
呼吸器	—	鼻漏
皮膚	—	痒疹
その他	発熱	顔面浮腫

(3歳以上13歳未満)

局所症状 (注射部位)	5%以上	0.1～5%未満
疼痛、腫脹、熱感、硬結、痒疹感	—	—
消化器	—	嘔吐
精神神経系	頭痛	—
呼吸器	鼻漏	—
皮膚	—	痒疹、皮膚腫脹
その他	発熱、倦怠感	食欲減退

5. 高齢者への留意

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦への留意

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

* 7. 小児等への留意

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 接種時の注意

- 接種時
 - 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたアリスボーザル品を用いる。
 - 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引すること。この操作に当たっては細菌が侵入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
 - 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
 - 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。
- 接種部位
接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザHAワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1))0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体価転率

は以下のとおりであった。¹⁾

中和法および HI 法による抗体陽転率※

採血時期	中和法	HI 法
1 回目接種 21 ± 7 日後	87% (87 例)	73% (73 例)
2 回目接種 21 ± 7 日後	83% (83 例)	71% (71 例)

※陽転判定基準：A 型インフルエンザウイルス (H1N1) に対する

抗体価が 40 倍以上かつ接種前の抗体価からの 4 倍以上の上昇
1997～2000 年において老人福祉施設・病院に入院（院）して
いる高齢者（65 歳以上）を対象にインフルエンザ HA ワクチン
を 1 回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が
可能であった 98/99 シーズンにおける結果から、発病阻止効果
は 34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は
82% であり、インフルエンザ HA ワクチンは重症化を含め個人
防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は
同意が得られたワクチン接種者 1198 人、非接種者（対照群）
1044 人であった。¹⁾

*2. 小児に対する臨床成績（承認事項一部変更承認時）¹⁾

日本人健康小児に対する臨床試験において、本剤を 1 歳以上
3 歳未満（24 例）には 0.25mL/回、3 歳以上 13 歳未満（36 例）
には 0.5mL/回を、21 日（±7 日）間隔で 2 回皮下接種した。
1 回目接種後及び 2 回目接種後の免疫原性の結果は以下の
とおりであった。

免疫原性結果

< 1 歳以上 3 歳未満：0.25mL：24 例 >

測定時期	HI 抗体価 [※]			中和抗体陽転率 ^{**}
	抗体陽転率	GMT 変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1 回目接種後	25.0% (6 例)	2.38	25.0% (6 例)
	2 回目接種後	45.8% (11 例)	5.19	83.3% (20 例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1 回目接種後	41.7% (10 例)	4.00	41.7% (10 例)
	2 回目接種後	54.2% (13 例)	6.73	87.5% (21 例)
B/アリスベン/60/2008 株	1 回目接種後	20.8% (5 例)	2.35	25.0% (6 例)
	2 回目接種後	54.2% (13 例)	5.66	75.0% (18 例)

< 3 歳以上 13 歳未満：0.5mL：36 例 >

測定時期	HI 抗体価 [※]			中和抗体陽転率 ^{**}
	抗体陽転率	GMT 変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1 回目接種後	66.7% (24 例)	7.85	88.9% (32 例)
	2 回目接種後	72.2% (26 例)	9.33	91.7% (33 例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1 回目接種後	63.9% (23 例)	6.86	80.6% (29 例)
	2 回目接種後	75.0% (27 例)	7.41	86.1% (31 例)
B/アリスベン/60/2008 株	1 回目接種後	66.7% (24 例)	7.55	72.2% (26 例)
	2 回目接種後	63.9% (23 例)	6.60	77.8% (28 例)

[※]HI 抗体価については、EMA のガイドンス¹⁾を参照

^{**}中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が 40 以上かつ接種前の抗体価からの 4 倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁 (EMA) の季節性不活化インフルエンザワクチンの
毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイ
ダンス¹⁾において、有効性（予防効果）と相関する免疫原性の
評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価
を行ったところ、いずれの接種用量においても 2 回接種後では
3 株全てで評価基準を 3 項目中 1 項目以上満たした。

【効果・薬理】

インフルエンザ HA ワクチンを 3 週間間隔で 2 回接種した場合、
接種 1 ヶ月後に被接種者の 77% が有効予防水準に達する。
接種後 3 ヶ月で有効予防水準が 78.8% であるが、5 ヶ月では
50.8% と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに
含まれているウイルスの抗原型が一致した時において 3 ヶ月
続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、
ワクチン接種時における有効予防水準は、3 ヶ月を過ぎても
維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が
1 ヶ月近く短縮される。¹⁾

【取扱い上の注意】

1. 接種前

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

2. 接種時

- 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等に使用すること。
- 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

*【包装】

瓶入 1mL 2本

*【主要文献】

- Versluis DJ et al. Antiviral Res; Suppl 1: 289-92 (1985)
- 小児を対象とした臨床試験（社内資料）
- Birth Defects and Drugs in Pregnancy (1977)
- 山口 規史 他. 妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性. 感染症学雑誌; 84 (4): 449-53 (2010)
- 慶原 俊昭 他. 新型インフルエンザ A (H1N1) に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験 総括報告書（社内資料）
- 神谷 齊 他. インフルエンザワクチンの効果に関する研究 厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）総合研究報告書（平成 9 年～11 年度）
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1-18 (1997) (CPMP/BWP/214/96)
- 根路 鶴国昭. 国立予防衛生研究所学友会編. ワクチンハンドブック: 130-41 (1994)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
電話：0120-189-132

製造販売元

北里第一三共ワクチン株式会社

埼玉県北本市荒井六丁目 111 番地

販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町 3-5-1



生物由来製品 ウイルスワクチン類
創薬 日本薬局方 生物学的製剤基準
処方せん医薬品^{※1}

インフルエンザHAワクチン

販売名: **インフルエンザHAワクチン「生研」**
Influenza HA Vaccine "SEIKEN"

貯法: 遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存(【取扱上の注意】参照)
有効期間: 検定合格日から1年(最終有効年月日は外箱等に表示)
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	16100EZZ01207000
薬価取裁	適用外
販売開始	1972年9月

【接種不適者(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かな者
(3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明かな者
(4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してHA画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

**2. 組成

本剤は、1mL中に次の成分・分量を含有する。

成分	分量	注
有効成分(製造株)	A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09株 A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株 B/ブリスベン/60/2008株	各株のHA含量(相当値)は、1株当たり30µg以上
添加物	ホルマリン(ホルマルデヒド換算) チメロサール 塩化ナトリウム リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素カリウム	0.0026w/v%以下 0.004mg 8.5mg 1.725mg 0.25mg

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン(HA)を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。
pH: 6.8~8.0
浸透圧比(生理食塩液に対する比): 約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

**【用法・用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2~4週間の間隔を置いて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1~4週間の間隔を置いて2回注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

1. 接種間隔

2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。

2. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【接種上の注意】

*1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

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

- 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 過去にけいれんの既往のある者
- 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対して、アレルギーを呈するおそれのある者

*2. 重要な基本的注意

- 本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。

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

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

**4. 副作用

6ヶ月以上13歳未満の小児60例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では30例中16例(53.3%)、3歳以上13歳未満では30例中28例(93.3%)であった。

主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑11例(36.7%)、注射部位熱感5例(16.7%)、注射部位硬結5例(16.7%)、鼻咽頭炎5例(16.7%)、注射部位腫脹4例(13.3%)、注射部位疼痛4例(13.3%)、注射部位そう痒感3例(10.0%)、鼻漏3例(10.0%)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑25例(83.3%)、注射部位熱感21例(70.0%)、注射部位腫脹19例(63.3%)、注射部位疼痛18例(60.0%)、注射部位そう痒感15例(50.0%)、注射部位硬結11例(36.7%)、鼻漏5例(16.7%)、鼻咽頭炎4例(13.3%)、倦怠感3例(10.0%)、頭痛3例(10.0%)であった[※]。

(1) 重大な副作用

- ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満): ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(0.1%未満): 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- ギラン・バレー症候群(頻度不明): ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- けいれん(頻度不明): けいれん(熱性けいれんを含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 喘息発作(頻度不明): 喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 血小板減少性紫斑病、血小板減少(頻度不明): 血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)(頻度不明): 血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎(頻度不明): 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 脳炎・脳症、脊髄炎(頻度不明): 脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

- 過敏症: 接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
- 全身症状: 発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。
- 局所症状: 発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。
- 神経系障害: 顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
- 顕微鏡: おどろ顔炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率(皮下2回接種) <6ヶ月以上3歳未満>

	5%以上	0.1~5%未満
過敏症	—	蕁麻疹
全身症状	発熱	倦怠感
局所反応(注射部位)	紅斑、熱感、硬結、腫脹、疼痛、そう痒感	蒼白
消化器	下痢、ウイルス性胃腸炎	—
呼吸器	鼻咽頭炎、鼻漏、上気道の炎症	気管支炎
皮膚	—	湿疹
その他	—	ヘルパンギーナ、髄膜炎

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）
＜3歳以上13歳未満＞

	5%以上	0.1～5%未満
全身症状	倦怠感	—
局所反応 (注射部位)	紅斑、熱感、腫脹、疼痛、 そう痒感、硬結、小水疱	—
消化器	—	下痢、腹痛、 嘔吐、食欲減退
呼吸器	鼻漏、鼻頭炎	喘息
精神神経系	頭痛	—

5. 高齢者への接種

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

*6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

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

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある¹⁰⁾。

**7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

B. 接種時の注意

(1) 接種時

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

(2) 接種部位

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

**【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザH A ワクチン（A/カリフォルニア/7/2009（H1N1））0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びH I 抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった（〔参考〕他社製剤による成績⁹⁾）。中和法及びH I 法による抗体陽転率*

採血時期	中和法	H I 法
1回目接種 21±7日後	87% (87例)	73% (73例)
2回目接種 21±7日後	83% (83例)	71% (71例)

*陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス（H1N1）に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入院している高齢者（65歳以上）を対象にインフルエンザH A ワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザH A ワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1198人、非接種者（対照群）1044人であった⁹⁾。

2. 小児に対する臨床成績（承認事項一部変更承認時⁹⁾）

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児60例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/回を、21日（±7日）間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

＜6ヶ月以上3歳未満：0.25mL：30例＞

	測定時期	H I抗体価 ⁹⁾			中和抗体陽転率 ^{**}
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)株	1回目 接種後	30.0%	2.2	30.0%	33.3%
	2回目 接種後	66.7%	6.1	66.7%	73.3%
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)株	1回目 接種後	50.0%	4.8	53.3%	30.0%
	2回目 接種後	100.0%	16.0	100.0%	90.0%
B/ブリスベン /60/2008株	1回目 接種後	16.7%	1.9	16.7%	13.3%
	2回目 接種後	36.7%	3.9	36.7%	23.3%

＜3歳以上13歳未満：0.5mL：30例⁹⁾＞

	測定時期	H I抗体価 ⁹⁾			中和抗体陽転率 ^{**}
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)株	1回目 接種後	73.3%	5.9	93.3%	66.7%
	2回目 接種後	89.7%	7.4	100.0%	82.8%
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)株	1回目 接種後	56.7%	4.1	96.7%	73.3%
	2回目 接種後	69.0%	5.6	96.6%	82.8%
B/ブリスベン /60/2008株	1回目 接種後	43.3%	3.2	76.7%	50.0%
	2回目 接種後	55.2%	4.0	86.2%	55.2%

※H I抗体価についてはEMAのガイダンス⁹⁾を参照
※※中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

※※※1回目接種後30例、2回目接種後29例

欧州医薬品庁（EMA）の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス（CPMP/BWP/214/96）¹¹⁾において、有効性（予防効果）と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25mLのうち、6ヶ月以上1歳未満（15例）のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった（抗体陽転率6.7%（1例）、GMT変化率2.1、抗体保有率6.7%（1例））。

【薬効薬理】

インフルエンザH A ワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3ヶ月で有効予防水準が78.8%であるが、5ヶ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原性が一致した時において3ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種後における有効予防水準は、3ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間がさらに1ヶ月近く短縮される⁹⁾。

【取扱上の注意】

1. 接種前

- (1) 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2) 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
- (2) 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

【包装】

瓶入 1 mL 1本

**【主要文献】

- 1) Verstuis, D. J. et al.: Antiviral Res., suppl 1, 289-292 (1985).
- 2) 社内資料
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4) 山口見史 他：妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性。感染症学雑誌 84(4):449-453(2010).
- 5) 鹿原昭昭 他：新型インフルエンザA (H1N1) に対するインフルエンザH A ワクチンの免疫原性に関する臨床試験結果報告書（社内資料）。

- 6) 神谷 齊 他：インフルエンザワクチンの効果に関する研究。厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）総合研究報告書（平成9～11年度）。
- 7) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Committee for proprietary medicinal products (CPMP), Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines, 1-18 (1997). (CPMP/BWP/214/96)
- 8) 根路銘国昭：インフルエンザワクチン、ワクチンハンドブック, 130-141 (1994).

**【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

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

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	21700AMZ00589000
薬価収載	適用外
販売開始	2005年9月

生物由来製品
製薬
処方せん医薬品
ウイルスワクチン類
日本薬局方 生物学的製剤基準
インフルエンザHAワクチン

販売名：フルービック HA®

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（「取扱上の注意」参照）
有効期間：検定合格日から1年（最終有効年月日は外箱等に表示）
注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

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

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理して分解・不活化したHA画分に、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

成分	分量
有効成分 (製造株)	A型株 A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm09 A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) B型株 B/ブリスベン/60/2008
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
等張化剤	塩化ナトリウム

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアググチニン(HA)を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH：6.8～8.0
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0 ± 0.3

【効能又は効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

※【用法及び用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2～4週間の間隔を置いて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔を置いて2回注射する。

用法及び用量に関連する接種上の注意

1. 接種間隔
2. 回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

*1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

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

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (5) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対して、アレルギーを呈するおそれのある者

*2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要

領に準拠して使用すること。

(2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。

(3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係

免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大用量投与を受けている者は本剤の効果を得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

※※4. 副反応

6ヶ月以上13歳未満の小児68例を対象とした臨床試験において、皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では34例中10例（29.4%）、3歳以上13歳未満では34例中19例（55.9%）であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑9例（26.5%）、注射部位腫脹6例（17.6%）、注射部位硬結4例（11.8%）、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑12例（35.3%）、注射部位疼痛10例（29.4%）、注射部位腫脹8例（23.5%）、注射部位そう痒感7例（20.6%）、注射部位熱感5例（14.7%）、注射部位硬結4例（11.8%）であった。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性炎症性脳脊髄炎 (ADEM) (0.1%未満)：急性炎症性脳脊髄炎 (ADEM) があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) キラン・バレー症候群 (頻度不明)：キラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん (頻度不明)：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作 (頻度不明)：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少 (頻度不明)：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれること

があるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

8) 血管炎 (アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等) (頻度不明)：血管炎 (アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

9) 間質性肺炎 (頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。

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

11) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- 1) 過激症：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
- 2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 3) 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 4) 神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
- 5) 眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）

局所症状 (注射部位)	5%以上		0.1～5%未満	
	紅斑、腫脹、硬結、そう痒感	熱感	疼痛	硬結
呼吸器	—	—	発熱	—
消化器	—	—	下痢	—
皮膚	—	—	湿疹	—
その他	—	—	発熱	倦怠感

3歳以上13歳未満

局所症状 (注射部位)	5%以上		0.1～5%未満	
	紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感	熱感、硬結	—	—
呼吸器	鼻漏	—	発熱	—
その他	—	—	発熱、倦怠感	—

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種

に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

***6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種**

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

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある³⁾。

***7. 小児等への接種**

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する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)接種時

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

(2)接種部位

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

****【臨床成績】**

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザHAワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)) 0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びH1抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった(【参考】他社製剤による成績)²⁾。

中和法およびHI法による抗体陽転率※

採血時期	中和法	HI法
1回目接種21±7日後	87%(87例)	73%(73例)
2回目接種21±7日後	83%(83例)	71%(71例)

※陽転判定基準:A型インフルエンザウイルス(H1N1)に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所(院)している高齢者(65歳以上)を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエン

ザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は両立が得られたワクチン接種者1,198人、非接種者(対照群)1,044人であった⁶⁾。

2. 小児に対する臨床成績²⁾

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児68例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/回を、21日(±7日)間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

(6ヶ月以上3歳未満:0.25mL:34例)

	測定時期	HI抗体価※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体陽転率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	26.5%(9例)	2.9	29.4%(10例)	58.8%(20例)
	2回目接種後	58.8%(20例)	5.4	58.8%(20例)	85.3%(29例)
A/ピクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	38.2%(13例)	4.1	38.2%(13例)	44.1%(15例)
	2回目接種後	76.5%(26例)	9.0	76.5%(26例)	73.5%(25例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	26.5%(9例)	2.1	26.3%(9例)	29.4%(10例)
	2回目接種後	44.1%(15例)	3.9	44.1%(15例)	44.1%(15例)

(3歳以上13歳未満:0.5mL:34例)

	測定時期	HI抗体価※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体陽転率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	73.5%(25例)	7.7	76.5%(25例)	88.2%(30例)
	2回目接種後	79.4%(27例)	8.0	79.4%(27例)	85.2%(30例)
A/ピクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	85.3%(29例)	6.8	97.1%(33例)	82.4%(28例)
	2回目接種後	88.2%(30例)	7.4	97.1%(33例)	88.2%(30例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	44.1%(15例)	3.7	58.8%(20例)	50.0%(17例)
	2回目接種後	55.9%(19例)	4.5	67.6%(23例)	52.9%(18例)

※ HI抗体価については、EMAのガイダンス(CPMP/BWP/214/96)⁷⁾を参照

※※中和抗体陽転率は、各リクテン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁(EMA)の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス(CPMP/BWP/214/96)において、有効性(予防効果)と関連する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回目接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25mLのうち、6ヶ月以上1歳未満(17例)のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった(抗体陽転率23.5%(4例)、GMT変化率2.4、抗体保有率23.5%(4例))。

***【薬効薬理】⁸⁾**

インフルエンザHAワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1カ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3カ月で有効予防水準が78.8%であるが、5カ月では50.8%と減少する。効果の特長は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致した時において3カ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効予防水準は、3カ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1カ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1) 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2) 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
- (2) 本剤は添加物としてチメロサル(保存剤)を含有していないので、1度注射針をさし込むと容器内の無菌性が保持できなくなる。所要量を吸引後、残液がある場合でもすみやかに残液は処分すること。

【包装】

瓶入 0.5mL 2本

****【主要文献】**

- 1) Versluis, D. J. et al.: Antiviral Res. (suppl. 1): 289 (1985)
- 2) (財)阪大微生物病研究会: 小児を対象とした臨床成績

(社内資料)

- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy. 1977
- 4) 山口 豊史 他: 感染症学雑誌, 84(4): 449 (2010)
- 5) 庵原 俊昭 他: 新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験結果報告書(社内資料)
- 6) 神谷 齊 他: インフルエンザワクチンの効果に関する研究、厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)、総合研究報告書(平成9～11年度)
- 7) Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1997: 1-18. (EMA/CPMP/BWP/214/96)
- 8) 根路銘 国昭: インフルエンザワクチン、ワクチンハンドブック、国立予防衛生研究所学友会編: 130(1994)

***【文献請求先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課
〒565-0871 吹田市山田丘3番1号
電話 0120-280-980

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

アナフィラキシーに関する資料

アナフィラキシーの分類評価

出典: Rüggeberg JU et al. Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2007 Aug 1;25(31):5875-84. Epub 2007 Mar 12.

5681頁より

※ アナフィラキシーの5カテゴリー

症例定義と合致するもの

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

症例定義に合致しないもの (分析のための追加分類)

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

5679頁 2.より

《アナフィラキシーの症例定義》

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

◆ 全てのレベルで確実に診断されているべき事項(診断の必須条件)

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

レベル1:

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

レベル2:

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

レベル3:

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

《Major 基準》

- 皮膚症状 / 粘膜症状
 - 全身性蕁麻疹 もしくは 全身性紅斑
 - 血管浮腫(遺伝性のものを除く)、局所もしくは全身性
 - 発疹を伴う全身性掻痒感
- 循環器系症状
 - 測定された血圧低下
 - 非代償性ショックの臨床的な診断(少なくとも以下の3つの組み合わせにより示される)

- 頸脈
 - 毛細血管再充満時間(3秒より長い)
 - 中枢性脈拍微弱
 - 意識レベル低下 もしくは 意識消失
- 呼吸器系症状
- 両側性の喘鳴(気管支痙攣)
 - 上気道性喘鳴
 - 上気道腫脹(唇、舌、喉、口蓋垂、喉頭)
 - 呼吸窮迫—以下の2つ以上
 - 頻呼吸
 - 補助的な呼吸筋の使用増加(胸鎖乳突筋、肋間筋等)
 - 陥没呼吸
 - チアノーゼ
 - 喉音発生

《 Minor 基準 》

- 皮膚症状 / 粘膜症状
- 発疹を伴わない全身性掻痒感
 - 全身がちくちくと痛む感覚
 - 接種局所の蕁麻疹
 - 有痛性眼充血
- 循環器系症状
- 末梢性循環の減少(少なくとも以下の2つの組み合わせにより示される)
 - 頸脈 and
 - 血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間(3秒より長い)
 - 意識レベルの低下
- 呼吸器系症状
- 持続性乾性咳嗽
 - 嘔声
 - 喘鳴もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難
 - 咽喉閉塞感
 - くしゃみ、鼻汁
- 消化器系症状
- 下痢
 - 腹痛
 - 悪心
 - 嘔吐
- 臨床検査値
- 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇

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

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

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

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

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

ステップ3) 2番目に高い診断基準(分類)に該当する行(横軸)を選択

ステップ4) 縦横の交差値がブライトン定義に基づいた症例定義-診断基準レベルを示す

空欄はいずれの症例定義-診断基準レベルをも満たさない。

アナフィラキシーが疑われる症例に対する診断基準を計算するためのアルゴリズム

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

・大文字: 1つまたは1つ以上のMAJOR基準

・小文字: 1つまたは1つ以上のminor基準

・大文字の行・列: 診断基準分類の中で1つまたは1つ以上のMAJOR基準が存在する

・小文字の行・列: 診断基準分類の中で1つまたは1つ以上のminor基準が存在する

・レベル3の診断基準において、2つまたは2つ以上の行において "cvs"もしくは"resp"いずれかのminor基準のカラム・列が存在すること

1-診断基準レベル1

2-診断基準レベル2

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

インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF

アナフィラキシー副反応原因調査報告

1. アナフィラキシー発症症例におけるワクチンの接種歴調査.....	2
2. アナフィラキシー及びアナフィラキシー以外の副反応発生の分析（過去との比較）.....	4
3. アナフィラキシー発生の原因調査 ①.....	5
2010-2011年シーズンと2011-2012年シーズン製剤の不純物及び物理的・化学的性質の比較	
4. アナフィラキシー発生の原因調査 ②.....	7
化血研製剤と他社製剤との物理的・化学的性質の比較	
5. アナフィラキシー発生の原因調査 ③.....	8
PE含有の有無による化血研製剤の物理的・化学的性質の分析	
6. アナフィラキシー発生の原因調査 ④.....	9
生物活性の分析	
7. アナフィラキシー発生の原因調査 ⑤.....	10
国立病院機構三重病院の臨床研究におけるアナフィラキシー副反応の原因調査	
8. 結果のまとめ.....	11
9. 化血研の2012-2013年シーズンのインフルエンザHAワクチンの製造供給に関する方針.....	11

1. アナフィラキシー発症症例におけるワクチンの接種歴調査

1.1 調査目的

2011-2012年シーズンの「インフルエンザHAワクチン“化血研”TF」（以下、化血研製剤と略す）接種後にアナフィラキシーを発症した患者において、過去のワクチン接種歴との関連を明らかにすることを目的として調査を行った。

1.2 調査方法

国立病院機構三重病院臨床研究部による臨床研究「ワクチン接種後アナフィラキシーの原因究明に関する研究」において、2011-2012年シーズンに化血研製剤を接種しアナフィラキシーを発症した11症例について、過去のワクチン接種歴の調査が行われた。

1.3 調査結果

【アナフィラキシー患者のインフルエンザHAワクチン接種歴】

接種時期	接種回数	アナフィラキシー患者										
		IK12P04	IK12P05	IK12P06	IK12P07	IK12P08	IK12P11	IK12P19	IK12P31	IK12P32	IK12P36	IK12P44
年齢（ワクチン接種時）		5	6	5	6	4	3	3	6	6	7	2
2011-12年	季節性 接種1回目	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	季節性 接種2回目								△			
2010-11年	季節性 接種1回目	○	○	●	△	○		○	△	●	△	○
	季節性 接種2回目	○	●	●	△	○		○	△	●	△	○
2009-10年	季節性 接種1回目	○	●	○	△	●		●	△		△	
	季節性 接種2回目	○	●	○	△	●		●	△		△	
	新型 接種1回目	○			△	●	○	○	△	●	不明	○
新型 接種2回目	○			△	不明	●	○	△	●	不明	○	
2008-09年	季節性 接種1回目	○	○	○	△	○			△	●	△	○
	季節性 接種2回目	○	○		△	○			△	●	△	○
2007-08年	季節性 接種1回目	○	●	○	△	○			△	○	△	
	季節性 接種2回目	○	●		△	○			△	○	△	
2006-07年	季節性 接種1回目	○		○	△	○			△		△	
	季節性 接種2回目	○			△	○			△		△	
2005-06年	季節性 接種1回目										△	
	季節性 接種2回目										△	
2004-05年	季節性 接種1回目											
	季節性 接種2回目											
2003-04年	季節性 接種1回目											
	季節性 接種2回目											
インフルエンザHAワクチン過去の接種回数（回）（2011-12を除く）		12	8	7	12	11	2	6	12	8	12	6
PE含有インフルエンザHAワクチン過去の接種回数（回）（2011-12を除く）		0	5	2	-	3	1	2	-	6	-	0

（フェノキシエタノール、以下PEと略す）

●：PEを含有する化血研製インフルエンザHAワクチンの接種

○：PEを含有しないインフルエンザHAワクチンの接種

△：PE含有の有無が不明のインフルエンザ HA ワクチンの接種
不明：接種の有無が不明

【アナフィラキシー患者の DPT ワクチン接種歴】

接種区分/回数	アナフィラキシー患者										
	IK12P04	IK12P05	IK12P06	IK12P07	IK12P08	IK12P11	IK12P19	IK12P31	IK12P32	IK12P36	IK12P44
年齢 (ワクチン接種時)	5	6	5	6	5	3	3	6	6	7	2
1期 初回	1回目	○	○	●	△	○	○	△	●	○	○
	2回目	○	○	●	△	○	○	△	●	○	○
	3回目	○	○	●	△	○	○	△	●	○	○
1期 追加	○	○	●	△	○	○	○	△	●	○	○
PE含有DPTワクチン 過去の接種回数(回)	0	0	4	0	0	0	0	0	4	0	0

●：PEを含有するDPTワクチンの接種
○：PEを含有しないDPTワクチンの接種
△：PE含有の有無が不明のDPTワクチンの接種

【他のワクチン接種歴】

ワクチン/接種回数	アナフィラキシー患者										
	IK12P04	IK12P05	IK12P06	IK12P07	IK12P08	IK12P11	IK12P19	IK12P31	IK12P32	IK12P36	IK12P44
年齢 (ワクチン接種時)	5	6	5	6	5	3	3	6	6	7	2
BCG	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hib	1回目	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	2回目										
	3回目										
追加											
PCV7	1回目	○		○			○	○			○
	2回目										
	3回目										
追加											
ポリオ	1回目	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	2回目	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
MR	1期	○	○	○	○	○	○	○			○
	2期		○	○	○	○					○
麻疹									○	○	
風疹									○	○	
日脳	1回目	○	○	○			○	○	○		
	2回目	○	○	○			○	○	○		
	1期追加		○	○							
水痘	○	○	○		○	○	○	○			
ムンプス	○	○	○	○	○		○	○			○
HB	1回目					○					
	2回目					○					
	3回目					○					

○：ワクチン接種有り

1.4 考察

PEを含むインフルエンザ HA ワクチンでアナフィラキシーを発症した患者の過去のワクチン接種歴を調査した結果、ワクチン接種歴からPEを含むインフルエンザ HA ワクチンによるアナフィラキシー発症との特徴的な接種歴は確認できなかった。

2. アナフィラキシー及びアナフィラキシー以外の副反応発生の分析 (過去との比較)

2.1 調査目的

2011-2012年シーズンの化血研製剤において、過去と比較してアナフィラキシー発生件数が増加し、特に小児において高い発生傾向が見られたことから、アナフィラキシー及びアナフィラキシー以外の副反応 (特にアレルギー性の全身反応等) について発生状況を分析した。

2.2 調査方法

- 1) 各事象名で報告された症例数を抽出した。
 - 2) 同一症例で複数の副反応が報告されている症例は、それぞれの副反応としてカウントした。
 - 3) 2007/10/01~2012/03/31 入手分で集計し、年齢別および年度毎の状況を比較した。
- なお、アナフィラキシーとして報告された症例はアナフィラキシーのシートにまとめた。(実際には、アナフィラキシーとして報告された症例では他の副反応は報告されていない。)

2.3 調査結果

別表に示す。

2.4 まとめと考察

2011-2012年シーズンにおいてアナフィラキシーとして報告された症例42例のうち小児(12歳以下)が35例であった。各年齢における発生割合については、年齢毎の実際の被接種者数は分からないが、2010-2011年シーズン以前と比較して小児の症例の割合が多い傾向が見られた。アナフィラキシー以外の副反応については、蕁麻疹、咳嗽等でアナフィラキシーと同様に小児での報告が多い傾向が見られた(下表)。

症状	まとめと考察
蕁麻疹	アナフィラキシーと同様に、小児(12歳以下)での増加傾向が認められた。
全身性皮膚疹 全身性紅斑 全身性そう痒症	
咳嗽	
喘鳴 喘息	
注射部位腫脹	
過敏症	全体の報告数が少なく、特段の傾向は認められなかった。
眼瞼紅斑 眼瞼腫脹 眼瞼浮腫 眼瞼そう痒症	
口唇浮腫 口唇腫脹 口唇浮腫	
顔面浮腫 全身性浮腫 アレルギー性浮腫 喉頭浮腫 咽頭浮腫 血管浮腫	
血圧低下 ショック 呼吸困難	

3. アナフィラキシー発生の原因調査 ①

2010-2011年シーズンと2011-2012年シーズン製剤の不純物及び物理的・化学的性質の比較

3.1 試験目的

2010-2011年シーズンと2011-2012年シーズンの化血研製剤における不純物及び物理的・化学的性質を比較評価した。

3.2 試験項目及び方法

試験分類	試験対象	試験項目	試験方法
原材料及び製造工程由来の不純物	原液	超遠心分析	超遠心分析法
	製剤	卵アルブミン含量	ELISA法
	製剤	オボムコイド含量	ウェスタンブロット法
	製剤	不純物分析	SDS-PAGE法
	製剤	不純物分析	液体クロマトグラフ質量分析
製剤の特性	フェノキシエタノール (PE)	不純物分析	ガスクロマトグラフ質量分析
	製剤	電子顕微鏡観察	電子顕微鏡法
	製剤	粒度分布	動的光散乱法

3.3 試験結果

試験項目	試験結果
超遠心分析法	2010-2011年シーズンと2011-2012年シーズンの型別の原液で差はなかった。
卵アルブミン含量	2010-2011年シーズンと2011-2012年シーズンの化血研製剤では全てのロットが定量限界未満であり(定量限界:0.8ng/mL)、WHO基準(10µg/mL以下)よりはるかに少ないことが確認された。
オボムコイド含量	2010-2011年シーズンと2011-2012年シーズンの化血研製剤で検出されなかった。
製剤の不純物分析～SDS-PAGE法～	2010-2011年シーズンと2011-2012年シーズンの化血研製剤でバンドパターンに差はなかった。
製剤の不純物分析～液体クロマトグラフ質量分析～	サイズ排除クロマトグラフィーは、2011-2012年シーズン製剤で保持時間23分付近のピーク強度に差異が認められた。これを分取し、逆相クロマトグラフィーを用いた液体クロマトグラフ質量分析計でマスマスペクトル分析したところ、 $-C_2H_4O$ 基に相当する質量数を得られた。これは、エーテルスプリット化工程で用いるポリソルベート80に関連するピークと考えられた。
PEの不純物分析～ガスクロマトグラフ質量分析～	2010-2011年シーズンに使用したPEと2011-2012年シーズンに使用したPEをガスクロマトグラフ質量分析で比較したところ、PEの純度は2011-2012年シーズンに使用したPEの方が高かった。

電子顕微鏡観察	2010-2011年シーズンと2011-2012年シーズンの化血研製剤で差はなかった。
粒度分布	2010-2011年シーズンと2011-2012年シーズンの化血研製剤で平均粒子径に差はなかった。

3.4 考察

2010-2011年シーズンと2011-2012年シーズンの化血研製剤の不純物及び物理的・化学的性質を評価した結果、アナフィラキシーを発生すると考えられる不純物に差は認められなかった。また、有効成分の分子量やその分布等に差は認められなかった。

4. アナフィラキシー発生の原因調査 ②

化血研製剤と他社製剤との物理的・化学的性質の比較

4.1 試験目的

化血研製剤と他社製剤で不純物含量及び物理的・化学的性質を比較評価した。

4.2 試験方法

試験分類	試験対象	試験項目	試験方法
原材料及び製造工程由来の不純物	製剤	オボムコイド含量	ウェスタンブロット法
	製剤	DNA、RNA 含量	蛍光法
	製剤	重金属	ICP 発光分析
製剤の性状	製剤	粒度分布	動的光散乱法

4.3 試験結果

試験項目	試験結果
オボムコイド含量	全社の製剤で差はなかった。
DNA、RNA 含量	DNA については 1 社の製剤がやや低値であったが、他の 2 社の製剤とは差がなかった。RNA については全社の製剤で差はなかった。
重金属含量	アレルギー (IV型) の原因とされる重金属を含む 9 元素 (Hg、Ni、Co、Cr、Sn、Pd、Al、Cu、Zn) を分析した。チメロサール含有製剤において Hg が検出されたが、それ以外の元素については全社の製剤で差はなかった。
粒度分布	化血研製剤の粒子径は、1 社の製剤と同程度であり、他の 2 社の製剤より大きい傾向にあった。

4.4 考察

他社製剤との不純物含量と物理的・化学的性質につき比較評価した結果、化血研製剤に特有の差異は確認されなかった。

5. アナフィラキシー発生の原因調査 ③

PE 含有の有無による化血研製剤の物理的・化学的性質の分析

5.1 試験目的

化血研製剤における PE 及びチメロサールと有効成分との相互作用及び安定性への影響を評価した。

5.2 試験方法

試験分類	試験対象	試験項目	試験方法
製剤の性状	製剤	円偏光二色性	CD スペクトル
	製剤	示差走査熱量分析	示差走査熱量分析法
	製剤	安定性試験	粒度分布、サイズ排除クロマトグラフィー、特異的 IgE 試験

5.3 試験結果

試験項目	試験結果
円偏光二色性 (CD)	PE を含む製剤と含まない製剤を調製し、CD スペクトルを測定した結果、PE の有無によるたん白質の高次構造の変化は認められず、PE が有効成分であるたん白質と相互作用がないことが確認された。
示差走査熱量分析 (DSC)	PE を含む製剤、チメロサールを含む製剤及び保存剤を含まない製剤を調製し、DSC を測定した結果、PE を含む製剤では変性温度が約 1℃低い値であったが、たん白質との相互作用はなく、この変化は可逆的であった。チメロサールを含む製剤は保存剤を含まない製剤と同じ変性温度であった。
安定性試験	PE を含む製剤、チメロサールを含む製剤及び保存剤を含まない製剤を調製し、30℃保存で安定性への影響を評価した。 粒度分布：PE を含む製剤では経時的に平均粒子径が大きくなる傾向が認められたが、チメロサールを含む製剤では認められなかった。 サイズ排除クロマトグラフィー：保存剤の違いによる変化及び経時的な変化は認められなかった。 特異的 IgE 抗体試験：アナフィラキシーを発症した患者血清を用いて特異的 IgE 抗体を測定したが、保存剤の違いによる変化及び経時的な変化は認められなかった。

5.4 考察

円偏光二色性 (CD) と示差走査熱量分析 (DSC) で添加剤と有効成分との特異的相互作用の有無を評価し、有効成分と PE に相互作用がないことが確認された。一方、安定性試験の結果、PE を含む製剤では平均粒子径が大きくなる傾向が認められたが、アナフィラキシーを発症した患者血清を用いた特異的 IgE 抗体測定では経時的な変化は認められなかった。

6. アナフィラキシー発生の原因調査 ④

生物活性の分析

6.1 試験目的

複数の評価系を用い、化血研製剤のアナフィラキシー誘導活性を評価した。

6.2 試験方法

試験対象	試験項目	試験方法
原液、製剤 (保存剤の有無)	マウス IgE 産生試験	マウスに各種抗原、製剤を投与し IgE 産生の有無を ELISA 法にて測定
原液、製剤 (PE の有無)	ヒト好塩基球活性化試験	2011-2012 年シーズンの化血研製剤を接種したボランティアの血液を用いた好塩基球活性化試験
製剤	サイトカイン (IL-1β) 誘導活性	培養細胞をインフルエンザ HA ワクチンで刺激し、産生された IL-1β を測定

6.3 試験結果

試験項目	試験結果
マウス IgE 産生試験	BALB/c マウス及び ICR マウスを化血研各種抗原 (型別の原液)、化血研製剤及び他社製剤を用いてアラム有無で感作し、血中の IgE 濃度を測定した。 ・アラム有無に関係なく、IgE が産生された。 ・型別の原液で感作しても、IgE 濃度に差はなかった。 ・PE を含有することで、IgE 濃度が増加する傾向は認められなかった。 ・保存剤 (PE、チメロサル) の違いによる IgE 濃度に差はなかった。 ・化血研製剤と他社製剤で IgE 濃度に差はなかった。
ボランティア血液を用いた好塩基球活性化試験	化血研所内健康成人ボランティア 96 名 (年齢: 中央値 35 歳、23-62 歳) の血液を用いて、2011-2012 年シーズンの化血研製の型別原液及び化血研製剤に対する好塩基球の活性化能を測定した結果、PE の有無にかかわらず、96 名全てで好塩基球の活性化は認められなかった。
インターロイキン-1β (IL-1β) 誘導活性	2010-2011 年シーズンと 2011-2012 年シーズンの化血研製剤及び他社製剤で IL-1β 産生活性は認められなかった。

6.4 考察

マウス及びヒトでのアナフィラキシー発症と関連する IgE や好塩基球活性化反応を化血研製の型別の原液、化血研製剤及び他社製剤につき評価した結果、化血研製剤特有の反応は確認されなかった。

7. アナフィラキシー発生の原因調査 ⑤

国立病院機構三重病院の臨床研究におけるアナフィラキシー副反応の原因調査

7.1 試験概要

国立病院機構三重病院では、臨床研究として、アナフィラキシー反応を起こした患者について、血清及び血液を用いた特異的 IgE 抗体産生試験や好塩基球活性化試験を行い、化血研製剤によるアナフィラキシー原因追求の研究が行われた。

3月25日時点での成績は以下の通り。

7.2 試験結果

試験分類	試験結果
アナフィラキシー患者血清を用いた特異的 IgE 抗体産生試験	・ブライントン分類でアナフィラキシーに該当するアナフィラキシー陽性者 11 例 (年齢 2-7 歳) 全例でワクチン抗原に対する特異的 IgE 抗体が検出された。 ・アナフィラキシー陰性者 7 例 (年齢 2-5 歳) では、陽性者と比較していずれも低値であった。 ・ワクチン抗原 (4 所社ワクチン及び化血研製単抗原 H1、H3、B) のいずれに対しても特異的 IgE 抗体は検出された。どの抗原に強く反応するかは個人差があり、一定の傾向は認められなかった。 ・PE そのものに対する特異的 IgE 抗体は検出されなかった。
アナフィラキシー患者血液を用いた好塩基球活性化試験	・特異的 IgE 抗体陰性患者血液ではワクチン刺激により CD203c の発現・増加は認められなかったが、陽性患者では全例増加した。 ・PE が添加されることにより CD203c の発現量が増加する症例が認められた。 ・インフルエンザワクチン低濃度での刺激では、PE 入りインフルエンザワクチンで刺激すると、インフルエンザワクチン単独よりも CD203c の発現量が増加する症例が認められた。 ・PE を含まない化血研製剤と他社製剤による刺激での CD203c の発現では特に差は認められなかった。 ・PE 単独刺激による CD203c の増加は認められなかった。 ・化血研製剤も他社製剤もチメロサル添加は、少なくとも CD203c の発現を増強する方向にはなかった。

7.3 考察

アナフィラキシー患者ではインフルエンザワクチン抗原に特異的 IgE 抗体が産生されていたが、化血研製の原液や製剤と他社製剤との明確な差は認められなかった。一方、好塩基球活性化試験では、PE 添加により CD203c 発現量が増加する患者が認められた。チメロサル添加は CD203c 発現量を増加させる傾向は認められなかった。

8. 結果のまとめ

- 1) 不純物及び物理的・化学的分析では 2009-2010 年シーズンと 2010-2011 年シーズンの化血研製剤で、明確な差は認められず、他社製剤との比較においても明確な差は認められなかった。
- 2) PE 単独では、CD203c の発現量の増加はなく、また、特異的 IgE 抗体も検出されなかった。
- 3) PE を含む製剤は経時的に平均粒子径が大きくなる傾向が認められた。
- 4) マウスを用いた IgE 産生試験では PE を含有することの影響は確認されなかった。
- 5) アナフィラキシー発生患者の血清中にワクチン抗原に対する特異的 IgE 抗体が検出された。どの抗原に反応するかは個人差があり、明確な傾向は認められなかった。
- 6) アナフィラキシー発生患者の血液を用いた好塩基球活性化試験では、PE を含有することによって CD203c の発現量が増加する症例が認められた。また、化血研製剤も他社製剤もチメロサルを含有することに、少なくとも CD203c の発現の増強作用は認められなかった。

9. 化血研の 2012-2013 年シーズンのインフルエンザ HA ワクチンの製造供給に関する方針

PE 単独では、アナフィラキシーを惹起する作用は認められなかったが、

- 1) 現行の PE を含有する化血研製剤において、一部のアナフィラキシーを発症した患者の血液を用いた成績で、アナフィラキシーを惹起する可能性が示唆されたこと。
- 2) アナフィラキシーを発症した患者の血液を用いた成績で、チメロサルを低容量含有する製剤ではアナフィラキシーを増強する所見は認められなかったこと。
- 3) 化血研では、保存剤としてチメロサルを低容量含有するインフルエンザ HA ワクチンを 2007 年度まで供給した実績があること。

以上の理由から、PE を含有する化血研製剤におけるアナフィラキシーの発生には、PE とインフルエンザ HA ワクチン成分との相乗作用など不明の点があることから、化血研は、2012-2013 年シーズンのインフルエンザ HA ワクチンは、保存剤としてチメロサルを低容量含む製剤「インフルエンザ HA ワクチン「化血研」」に変更することとする。

CD203c と好塩基球活性化試験について

【CD203c】

- CD203c は、ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase (E-NPP) ファミリーに属する膜型酵素である。
- ヒトの木梢血好塩基球とマスト細胞の細胞膜上に発現し、高親和性 IgE 受容体の架橋により細胞膜上に発現増強する。
- ハチ毒や雑草花粉アレルギー患者では、抗原刺激により CD203c の発現が増強する。またラテックスアレルギーの診断では CD203c は感度 75%、特異度 100% であり、アレルギー性疾患の診断指標として注目されている。

【好塩基球活性化試験】

- 好塩基球はマスト細胞と同様に IgE 受容体を持ち、結合している特異的 IgE 抗体にアレルゲンが架橋することによって活性化する。
- 好塩基球特異的マーカー CD203c は、好塩基球の活性化によって細胞表面での発現増強を起こす。
- 好塩基球活性化試験は CD203c を指標として、アレルゲンによる好塩基球の活性化をフローサイトメーターで測定して解析するもので、アレルギー反応におけるエフェクター細胞としての好塩基球を直接的に評価する検査法である。

検索条件等

- 各事象名で報告された症例数を抽出
- 「アナフィラキシー」と報告された症例はアナフィラキシーのシートにまとめてあり、他の事象のシートには入っていない
- 同一症例で複数の事象が報告されている症例は、それぞれの事象の表に重複してカウントされている(アナフィラキシー症例には複数の事象は報告されていない、アナフィラキシーのみ)
- 2007～2010年は10月1日～翌年9月30日まで、2011年は2011年10月1日～2012年3月31日までの集計
- Thi: チメロサル含有、TF: フェノキシエタノール含有

麻疹疹(2007/10/01～2012/03/31)

旧投薬量	1歳未満	2007	2008	2009		2010	2011	新投薬量
		Thi	TF	TF	TF	TF	TF	
0.1mL	1歳			9			1	0.25mL
	2歳	4		2	10		1	
	3歳			2		2	5	
	4歳	1	3	1	2	3	10	
	5歳			2	2		8	
	6歳			1	8	1	8	
	7歳			3	4		4	
0.2mL	8歳			1	1		3	0.5mL
	9歳		5	1			3	
	10歳				2	1	2	
	11歳				1	2	1	
	12歳				3	1	1	
	12歳以下小計			10	19	17	44	
	13歳～19歳			2	4		2	
0.3mL	20代	2		2	24	8	1	0.5mL
	30代				26	6		
	40代				20	6	2	
	50代				8	3	1	
	60代		2	1	7	5	1	
	70代	1			0	1	4	
	80代				1		2	
	90代					1		
	不明		2	1				
	13歳以上小計	4	2	4	88	27	19	
合計	14	14	14	107	44	57		

アナフィラキシー(2007/10/01～2012/03/31)

旧投薬量	1歳未満	2007	2008	2009	2010	2011	新投薬量
		Thi	TF	TF	TF	TF	
0.2mL	1歳					1(0)	0.25mL
	2歳		2(2)	1(0)		1(1)	
	3歳	2(2)		1(1)*		1(0)	
	4歳	1(1)	2(0)	3(3)	2(1)	3(3)	
	5歳		1(1)			7(2)	
	6歳			1(0)		5(2)	
	7歳				1(1)	4(1)	
0.3mL	8歳		1(1)			2(2)	0.5mL
	9歳					3(2)	
	10歳						
	11歳				1(0)		
	12歳						
	12歳以下小計			1(1)	2(0)	2(1)	
	13歳～19歳		1(1)	1(1)	1(1)	2(0)	
0.5mL	20代			1(0)		1(1)	0.5mL
	30代			1(0)		1(1)	
	40代				1(0)	1(1)*	
	50代				1(1)	1(1)*	
	60代	1(1)	1(0)		1(0)	1(1)	
	70代				1(1)	1(0)	
	80代						
	90代				1(1)		
	不明			1(1)		1(0)	
	13歳以上小計	1	1	2	2	7	
合計	11	3	3	10	25		

()内は重複数
 *季節性と新投薬の同時検出
 (ショック)で報告されたが、アナフィラキシー様であったためカウントした

全身性皮疹、全身紅斑、全身性そう痒症(2007/10/01～2012/03/31)

旧投薬量	1歳未満	2007	2008	2009		2010	2011	新投薬量
		Thi	TF	TF	TF	TF	TF	
0.1mL	1歳			1			2	0.25mL
	2歳				3		4	
	3歳						1	
	4歳							
	5歳					1		
	6歳							
	7歳							
0.2mL	8歳							0.5mL
	9歳							
	10歳							
	11歳							
	12歳							
	12歳以下小計	0	0	1	4	1	11	
	13歳～19歳							
0.3mL	20代				7			0.5mL
	30代				6		1	
	40代				1			
	50代				1	2	1	
	60代				3		1	
	70代				4	3		
	80代						1	
	90代							
	不明							
	13歳以上小計	0	0	0	22	6	14	
合計	0	0	1	26	7	19		

咳嗽(2007/10/01~2012/03/31)

旧投種量	1歳未満 1歳 2歳 3歳 4歳 5歳 6歳 7歳 8歳 9歳 10歳 11歳 12歳	2007		2008		2009		2010		2011		新投種量
		TH	TF	TH	TF	TH	TF	TH	TF	TH	TF	
0.1mL												2
0.2mL	1歳											2
	2歳											1
	3歳											4
	4歳											3
	5歳											3
0.3mL	6歳											2
	7歳											
	8歳											
	9歳											2
	10歳											1
0.5mL	11歳											
	12歳											
	13歳以下小計											20
	13歳~19歳											
	20代											3
	30代											1
	40代											4
	50代											1
	60代											2
	70代											
80代											1	
90代												
不明												1
13歳以上小計												18
全年計												38

注射部位腫脹(2007/10/01~2012/03/31)

旧投種量	1歳未満 1歳 2歳 3歳 4歳 5歳 6歳 7歳 8歳 9歳 10歳 11歳 12歳	2007		2008		2009		2010		2011		新投種量
		TH	TF	TH	TF	TH	TF	TH	TF	TH	TF	
0.1mL												5(4)
0.2mL	1歳											8(5)
	2歳											2
	3歳											2(2)
	4歳											8(4)
	5歳											2
0.5mL	6歳											4(2)
	7歳											8(1)
	8歳											9(3)
	9歳											13(3)
	10歳											2(1)
0.3mL	11歳											7(3)
	12歳											17(11)
	13歳以下小計											11(4)
	13歳~19歳											
	20代											2(1)
0.5mL	30代											2(1)
	40代											2
	50代											5(1)
	60代											7
	70代											18(2)
	80代											3
	90代											1
	不明											2
	13歳以上小計											41(1)
	全年計											

()内は計を越える異常接種

喘鳴、喘息(2007/10/01~2012/03/31)

旧投種量	1歳未満 1歳 2歳 3歳 4歳 5歳 6歳 7歳 8歳 9歳 10歳 11歳 12歳	2007		2008		2009		2010		2011		新投種量
		TH	TF	TH	TF	TH	TF	TH	TF	TH	TF	
0.1mL												2
0.2mL	1歳											2
	2歳											2
	3歳											8
	4歳											1
	5歳											2
0.3mL	6歳											
	7歳											
	8歳											
	9歳											1
	10歳											
0.5mL	11歳											
	12歳											
	13歳以下小計											9
	13歳~19歳											
	20代											3
	30代											5
	40代											7
	50代											4
	60代											4
	70代											1
80代											1	
90代												
13歳以上小計												24
全年計												28

過敏症(2007/10/01~2012/03/31)

旧投種量	1歳未満 1歳 2歳 3歳 4歳 5歳 6歳 7歳 8歳 9歳 10歳 11歳 12歳	2007		2008		2009		2010		2011		新投種量
		TH	TF	TH	TF	TH	TF	TH	TF	TH	TF	
0.1mL												0
0.2mL	1歳											0
	2歳											0
	3歳											0
	4歳											0
	5歳											0
0.3mL	6歳											0
	7歳											0
	8歳											0
	9歳											0
	10歳											0
0.5mL	11歳											0
	12歳											0
	13歳以下小計											0
	13歳~19歳											0
	20代											0
0.5mL	30代											0
	40代											0
	50代											0
	60代											0
	70代											0
	80代											0
	90代											0
	不明											0
	13歳以上小計											0
	全年計											

眼瞼紅斑、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、眼そう痒症(2007/10/01~2012/03/31)

旧投薬量		2007	2008	2009		2010		2011	新投薬量
		Thi	TF	TF	TF	TF	TF		
0.1mL	1歳未満								0.25mL
	1歳								
	2歳				4				
	3歳				3				
	4歳				2				
0.2mL	5歳								0.5mL
	6歳								
	7歳								
	8歳				1				
	9歳								
0.3mL	10歳				3				0.5mL
	11歳								
	12歳								
	12歳以下小計				10				
	13歳~19歳				1				
0.5mL	20代								0.5mL
	30代								
	40代								
	50代								
	60代								
	70代								
	80代								
	90代								
	10歳以上小計								
全年計合計									

顔面浮腫、全身性浮腫、アレルギー性浮腫、喉頭浮腫、咽頭浮腫、血管浮腫(2007/10/01~2012/03/31)

旧投薬量		2007	2008	2009		2010		2011	新投薬量
		Thi	TF	TF	TF	TF	TF		
0.1mL	1歳未満								0.25mL
	1歳								
	2歳		1						
	3歳								
	4歳								
0.2mL	5歳								0.5mL
	6歳								
	7歳								
	8歳								
	9歳								
0.3mL	10歳								0.5mL
	11歳								
	12歳								
	12歳以下小計		0	0	0	0	1		
	13歳~19歳								
0.5mL	20代				2				0.5mL
	30代				2				
	40代				2				
	50代				2	2			
	60代								
	70代								
	80代								
	90代								
	10歳以上小計			1	6	2	2		
全年計合計									

口唇浮腫、口唇腫脹、口唇浮腫(2007/10/01~2012/03/31)

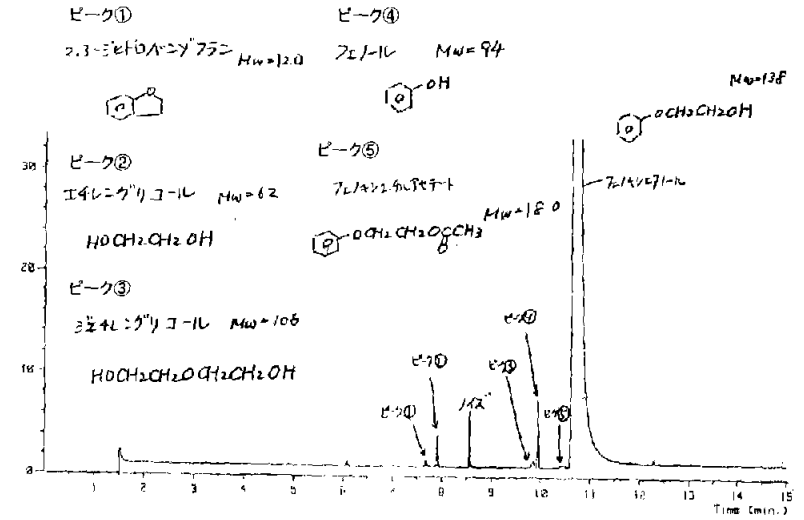
旧投薬量		2007	2008	2009		2010		2011	新投薬量
		Thi	TF	TF	TF	TF	TF		
0.1mL	1歳未満								0.25mL
	1歳								
	2歳								
	3歳								
	4歳								
0.2mL	5歳								0.5mL
	6歳								
	7歳								
	8歳								
	9歳								
0.3mL	10歳								0.5mL
	11歳								
	12歳								
	12歳以下小計								
	13歳~19歳								
0.5mL	20代								0.5mL
	30代				1				
	40代								
	50代					1			
	60代								
	70代								
	80代								
	90代								
	10歳以上小計								
全年計合計									

血圧低下、ショック(2007/10/01~2012/03/31)

旧投薬量		2007	2008	2009		2010		2011	新投薬量
		Thi	TF	TF	TF	TF	TF		
0.1mL	1歳未満								0.25mL
	1歳								
	2歳								
	3歳								
	4歳								
0.2mL	5歳								0.5mL
	6歳								
	7歳								
	8歳								
	9歳								
0.3mL	10歳								0.5mL
	11歳								
	12歳								
	12歳以下小計					1	1		
	13歳~19歳								
0.5mL	20代				2				0.5mL
	30代				1				
	40代				1				
	50代				1				
	60代				1				
	70代			1	3	1			
	80代								
	90代								
	10歳以上小計			2	10	6	2		
全年計合計									

呼吸困難 (2007/10/01~2012/03/31)

旧検体量	2007		2008		2009		2010		2011		新検体量
	TH	TF	TH	TF	TH	TF	TH	TF	TH	TF	
0.1mL	1歳未満										0.25mL
0.2mL	1歳										0.5mL
	2歳										
	3歳										
0.3mL	4歳										0.5mL
	5歳										
	6歳										
	7歳										
	8歳										
0.5mL	9歳										0.5mL
	10歳										
	11歳										
	12歳										
0.5mL	12歳以下小児										0.5mL
	13歳-18歳										
	19歳										
	20歳										
	20代										
	30代										
	40代										
	50代										
	60代										
	70代										
80代											
90代											
9歳以上小児											

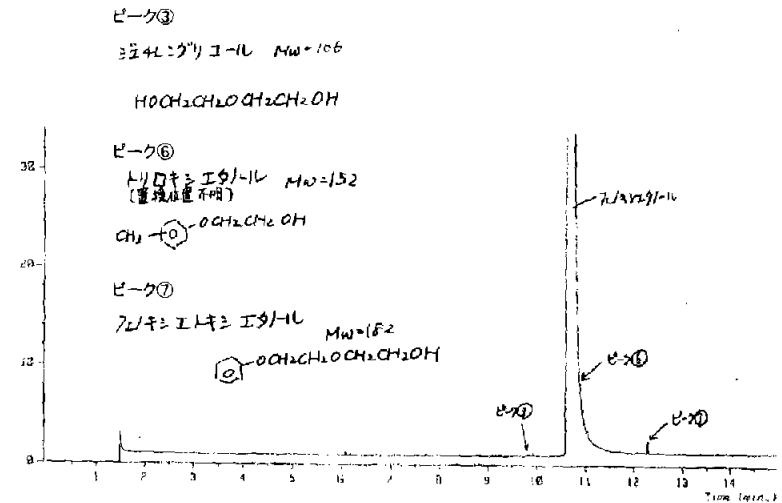


Lot No. CDK3453 (2010-2011シーズン用ロット)

GC/MSによる2-フェノキシエタノールの分析結果

ピーク No.	保持時間 min.	化合物名	ピーク面積 百分率%	
			2010-2011ロット	2011-2012ロット
			Lot No. CDK3453	Lot No. STE4097
2-フェノキシエタノール	10.97	2-フェノキシエタノール	99.93	99.99
1	8.03	2,3-ジヒドロベンゾフラン	0.004	—
2	8.23	エチレングリコール	0.016	—
3	10.13	ジエチレングリコール	0.005	0.002
4	10.26	フェノール	0.037	—
5	10.69	1,2-エポキシエタノール	0.004	—
6	11.10	トリオキシエタノール (置換位置不明)	—	0.005
7	12.58	1,2,3-トリオキシエタノール	—	0.006
合計			100.0	100.0

分析した2ロットの純度は99.93%および99.99%であり、いずれも規格(99.0%以上)を満たしていた。2010-2011年シーズンと2011-2012年シーズンの比較では、後者で用いたロットの方が純度は高かった。検出される不純物のプロファイルは同等であった(7種類の不純物が検出された)が、含量は異なっていた。表中の“—”は、定量限界(0.002%)未満であることを示す。



Lot No. STE4097 (2011-2012シーズン用ロット)

日本標準商品分類番号
876313

生物由来製剤
 処方せん医薬品
 日本・医師等の処方せんにより
 処方すること

ウイルスワクチン類
 日本薬協 生物学的製剤基準

インフルエンザ HA ワクチン

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

承認番号	16100EZ01167
薬価収載	適用外
販売開始	1972年9月

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（取扱上の注意）参照
 有効期間：検定合格日から1年（最終有効年月日は外箱等に表示）

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

【用法・用量に関連する接種上の注意】
 (1) 接種間隔
 2 回接種を行う場合の接種間隔は免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。
 (2) 他のワクチン製剤との接種間隔
 生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要
 本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿酸腔液を、ろ過密度勾配遠心法等により精製濃縮後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してヘムアグルチニン（以下、HA）面分淨遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調製する。
2. 組成
 本剤は、1 mL中に次の成分を含有する。

成分	分量
有効成分 A/○○○○○○○○○○(H1N1)株 B/○○○○○○○○○○株 (製造株)	各株のHA含量 (相当値)は 1株当たり 30 µg以上
添加物 ホルマリン(ホルムアルデヒドとして) チメロサール 塩化ナトリウム リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム	0.01%以下 0.005 mg 8.1 mg 2.5 mg 0.4 mg

3. 製剤の性状
 本剤は、インフルエンザウイルスの HA を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。
 pH：6.8～8.0
 浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

6ヶ月以上13歳未満のものには0.25 mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5 mLを皮下に、13歳以上のものについては、0.5 mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

【接種上の注意】
1. 接種要注意事項（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
 接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
 (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
 (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
 (3) 過去にけいれんの既往のある者
 (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
 (5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
 (6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

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

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

4. 副反応
 6ヶ月以上13歳未満の小児66例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では38例中4例（36.8%）、3歳以上13歳未満では28例中18例（64.3%）であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑7例（18.4%）、注射部位腫脹5例（13.2%）、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑11例（39.3%）、注射部位疼痛9例（32.1%）、注射部位腫脹5例（17.9%）、注射部位熱感5例（17.9%）であった。¹⁾

- (1) 重大な副反応
- ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
 - ギラン・バレー症候群（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 - けいれん（頻度不明）：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 - 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP中の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - 喘息発作（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 - 血小板減少性紫斑病、血小板減少（頻度不明）：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、発熱、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
 - 血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球壊壊性血管炎等）（頻度不明）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球壊壊性血管炎等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
 - 脳炎・髄膜炎、腎臓炎（頻度不明）：脳炎・髄膜炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
 - 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副反応
- 過敏症（頻度不明）：接種後から数日中に、発疹、蕁麻疹、発熱、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
 - 全身症状（頻度不明）：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐、嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
 - 局所症状（頻度不明）：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、し

びれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
4) 神経系障害（頻度不明）：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパシーがあらわれることがある。
5) 眼障害（頻度不明）：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）
 (6ヶ月以上13歳未満：0.25 mL)

局所症状 (注射部位) 全身症状 その他	5歳以上	
	0.1～5歳未満	0.1～5歳未満
発熱	発熱、頭痛、そう痒	発熱
頭痛	悪寒、倦怠感	悪寒、倦怠感
呼吸器系	発熱、鼻閉、鼻漏	発熱、鼻閉、鼻漏
消化器	嘔吐、腹痛	嘔吐、腹痛
その他	発熱	無力症

(3歳以上13歳未満：0.5 mL)

局所症状 (注射部位) 全身症状 その他	5歳以上	
	0.1～5歳未満	0.1～5歳未満
発熱	発熱、頭痛、そう痒	発熱
頭痛	悪寒、倦怠感	悪寒、倦怠感
呼吸器系	発熱、鼻閉、鼻漏	発熱、鼻閉、鼻漏
消化器	嘔吐、腹痛	嘔吐、腹痛
その他	発熱	無力症

6. 高齢者への接種
 一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。
7. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種
 妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性がある婦人は予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。
 なお、小児ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある。²⁾

7. 小児等への接種
 低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する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) 接種用器具
 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
 2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。
(2) 接種時
 1) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射筒内に吸引する。この操作に当たっては、細菌が吸入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
(3) 接種部位
 接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。
 なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績
 20歳以上の健康成人（60例を対象として、A型インフルエンザワクチン（A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)）0.5 mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及び抗抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体価は以下のとおりであった（参考）他社製剤による成績）³⁾

採血時期	中和法	HI法
1回目接種 21±7日後	97%(87例)	73%(73例)
2回目接種 21±7日後	83%(83例)	71%(71例)

*陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス(H1N1)に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2006年において老人福祉施設・病院に入院(院)している高齢者(65歳以上)を対象にインフルエンザワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者 1,198人、非接種者(対照群)1,044人であった。²⁾

2. 小児に対する臨床成績²⁾

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児66例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25 ml/回、3歳以上13歳未満には0.5 ml/回を、31日(±7日)間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

<6ヶ月以上3歳未満：0.25 ml：38例>

ワクチン 株	接種 時期	HI法 ²⁾		中和抗体 陽転率 ²⁾
		抗体 陽転率	GI 陽転率	
A/カリフォルニア 7/2009 (H1N1)株	1回目 接種後	23.7%	2.3	26.8%
	2回目 接種後	60.5%	6.7	61.6%
A/ビクトリア 7/210/2009 (H3N2)株	1回目 接種後	34.2%	4.3	47.4%
	2回目 接種後	78.6%	11.1	86.8%
B/ブリスベン 60/2008 株	1回目 接種後	10.5%	1.5	18.4%
	2回目 接種後	31.6%	3.2	41.4%

<3歳以上13歳未満：0.5 ml：28例>

ワクチン 株	接種 時期	HI法 ²⁾		中和抗体 陽転率 ²⁾
		抗体 陽転率	GI 陽転率	
A/カリフォルニア 7/2009 (H1N1)株	1回目 接種後	75.0%	9.1	85.7%
	2回目 接種後	78.6%	9.4	86.4%
A/ビクトリア 7/210/2009 (H3N2)株	1回目 接種後	60.7%	5.8	75.0%
	2回目 接種後	78.6%	7.1	82.1%
B/ブリスベン 60/2008 株	1回目 接種後	25.0%	3.2	32.9%
	2回目 接種後	39.3%	4.2	43.9%

²⁾ HI抗体については、EIAのガイダンス³⁾を参照

²⁾ HI 中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁 (EMA) の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス (CPMP/BWP/214/96)³⁾において、有効性(予防効果)と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3

項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25 mlのうち、6ヶ月以上1歳未満(23例)のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった(抗体陽転率17.4%(4例)、GI陽転率2.3%、抗体保有率17.4%(4例))。

【薬効薬理】²⁾

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

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

【取扱上の注意】

- 保存時
凍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。
- 接種前
使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。
- 接種時
(1)冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
(2)一度針をさしたものは、貯液(凍結して、10℃以下に凍結を避けて保存)に従って保存し、当日中に使用する。

【包装】

瓶入1 ml：1本

【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al. Antiviral Res. suppl 1:289, 1995
- 2) 化血研社内資料：臨床試験(小児対象試験), 2011
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4) 山口晃史ほか：感染症学雑誌84(4):449, 2010
- 5) 庵原啓昭ほか：新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書(社内資料)
- 6) 神谷 齊ほか：厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)。総合研究報告書(平成9年～11年度)。インフルエンザワクチンの効果に関する研究
- 7) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1-16, 1997 (CPMP/BWP/214/96)
- 8) 根路銘昭昭：ワクチンハンドブック(国立予防衛生研究所学友会編) p.130, 1994

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。

一般財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部
〒860-8568 熊本市大塚一丁目6番1号
TEL 096(345)6500

一般財団法人
化学及血清療法研究所
製造販売
熊本市大塚一丁目6番1号