

# 医薬品安全性情報(2010/01/08)－新型インフルエンザ関連情報

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目 次

### 1. 米 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

- 米国における 2009 インフルエンザ A (H1N1) 1 価ワクチンの安全性 (2009 年 10 月 1 日～11 月 24 日) (2009/12/11) ..... 2

## 1. 米 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

Vol.8(2010) No.01(01/08)R05

### 【 米 CDC 】

- 米国における 2009 インフルエンザ A (H1N1) 1 価ワクチンの安全性(2009 年 10 月 1 日～11 月 24 日)

**Safety of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccines — United States, October 1 - November 24, 2009**

**Morbidity and Mortality Weekly Report December 11, 2009 / 58(48); 1351-1356**

通知日:2009/12/11

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5848a4.htm>

<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5848.pdf>

2009年9月15日にFDAは、最初の2009インフルエンザA (H1N1) 1価ワクチン(H1N1ワクチン)を承認した<sup>1)</sup>。H1N1ワクチンは、経鼻接種用の弱毒化生ワクチンと、注射用の1価不活化ワクチン(ウイルス成分ワクチンまたはサブユニットワクチン)として供給されている。これらのH1N1ワクチンは、承認および製造工程が3価の季節性インフルエンザワクチン(不活化ワクチンまたは弱毒化生ワクチン)と同様であり、いずれもアジュバントを含有していない<sup>1)</sup>。ワクチンの安全性のモニタリングは、すべてのワクチン接種プログラムにおいて重要である。米国におけるH1N1ワクチンの安全性プロファイルを評価するため、CDC(疾病管理予防センター)は、最初の2カ月間(2009年11月24日まで)において、VAERS(Vaccine Adverse Event Reporting System:ワクチン有害事象報告システム)<sup>A</sup>が受けた3,783例の報告、およびVSD(Vaccine Safety Datalink)<sup>B</sup>のワクチン被接種者438,376人分の電子データについて、ワクチンの安全性の結果をレビューした。VAERSのデータによると、供給されたH1N1ワクチン100万接種分あたりの有害事象報告は82例であった(季節性ワクチンは100万接種分あたり47例)。しかし、重篤な有害事象報告の割合と種類は、H1N1ワクチンと季節性ワクチンで実質的な差はなかった。また、VSDのデータでは、監視中のいずれの有害事象も増加はみられていない。米国の多くの政府機関が、H1N1ワクチンの安全性モニタリングのために複数のシステムを用いている<sup>2)</sup>。医療従事者と一般市民に対し、ワクチン接種後に発生した有害事象を報告するよう奨励する。

### ◇VAERS への報告

2009年7月1日～11月24日に米国でH1N1ワクチンと2009～10季節性インフルエンザワクチンの接種後に発生したすべての有害事象報告を特定するため、CDCとFDAのスタッフはVAERSのデ

<sup>A</sup> CDCとFDAが共催する米国のワクチン安全性調査プログラム。詳細は医薬品安全性情報【米FDA】Vol.7 No.23(2009/11/12)を参照。

<sup>B</sup> ワクチンの安全性のモニタリングを目的として、CDCが米国内の8つのマネジドケア団体と共同で設立したプロジェクト。ワクチン接種と診療記録に関する大規模データベースを有する。詳細は下記のリンクを参照。

<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/VSD.html>

データベースを検索した。米国では、H1N1弱毒化生ワクチンは2009年10月5日、H1N1不活化ワクチンはその翌週に供給が開始された。VAERSの報告を、致死性/非致死性の重篤な有害事象(連邦規則で死亡、生命を脅かす疾患、入院、入院の長期化、永続的または重大な障害、先天異常に至る事象と定義されている)、または非重篤の有害事象<sup>C</sup>に分類し、2009年11月20日までにおいて、供給された100万接種分あたりの報告率を算出した<sup>D</sup>。

重篤な有害事象に分類されたVAERSの報告は、医師スタッフがレビューし、所定の大まかな診断カテゴリーに分類している。報告された事象を検証するため、医療記録を要求し、すべての重篤な有害事象報告、およびギラン・バレー症候群やアナフィラキシーの可能性のある患者に関するすべての報告(重篤/非重篤の区別を問わず)をレビューしている。死因は医療記録や検死記録の記載に従って判断している。VAERSの報告はワクチン接種後に発生した有害事象のみを示しており、一般にVAERSの報告のみでは因果関係を判断できない。情報が不十分な報告62例は除外した。

VAERSは2009年11月24日までに、H1N1ワクチン接種後の有害事象報告を3,783例受け、このうち204例を重篤と分類した。一方、季節性インフルエンザワクチン接種後の有害事象報告は、4,672例中283例が重篤であった。2009年10月5日～11月20日に、4,620万接種分のH1N1ワクチン(弱毒化生ワクチンが1,130万接種分、不活化ワクチンが3,490万接種分)、および9,890万接種分の季節性ワクチンが米国の州と領域に供給された。VAERS全体の有害事象報告率は、供給されたH1N1ワクチン100万接種分あたり82例、および供給された季節性ワクチン100万接種分あたり47例であった。供給された100万接種分あたりの重篤な有害事象報告率は、H1N1ワクチンで4.4例、季節性ワクチンで2.9例であった。しかし、ワクチン接種後に報告されたすべての有害事象に占める重篤な有害事象の割合は、季節性ワクチン(6.1%)の方がH1N1ワクチン(5.4%)よりもわずかに高く、この結果は不活化ワクチン(5.8% vs 5.5%)と弱毒化生ワクチン(7.3% vs 4.7%)でも一貫していた(表1)。

VAERSはH1N1ワクチン接種後に発生した死亡報告を13例受けており、このうち3例が弱毒化生ワクチン、10例が不活化ワクチンを接種後の死亡であった。13例の死亡のうち、9例には重大な基礎疾患(ワクチン接種の適応内と考えられる疾患を含む)が存在し、1例は自動車事故による死亡であり、残りの3例は最終的な検死結果や死亡診断書のCDCによるレビューを待っている。

VAERSは2009年11月24日までに、ギラン・バレー症候群の報告を10例受けている。この他に、神経系事象が記載された報告を医師スタッフがレビューし、ギラン・バレー症候群の可能性のある報告を2例特定した。これら12例のカルテをレビューした結果、4例(いずれも不活化ワクチン接種後の症例)はBrighton Collaboration<sup>E</sup>のギラン・バレー症候群の基準に適合し、別の4例は基準に適合せず、残りの4例は現在レビュー中である。また、VAERSはアナフィラキシーの報告を11例受

<sup>C</sup> 非重篤の有害事象は、重篤な有害事象として分類されなかったすべての有害事象と定義されている。

<sup>D</sup> 供給されたすべてのワクチンが接種される訳ではないため、供給された100万接種分あたりの報告率は真の値よりも低くなる。しかし、上記の共通分母を用いることにより、他のワクチンの報告率との比較が可能となる。接種数に関する全米のデータは入手できず、調査にもとづく接種数の推定値は、期間遅れのもののみ算出可能である。

<sup>E</sup> ヒト用ワクチンの安全性に関する質の高い情報の提供を目的とした自発的国際共同研究。活動の一環として、ワクチン接種後の有害事象(ギラン・バレー症候群、アナフィラキシーなど)の診断基準を策定し公開している。詳細は次のリンクを参照。 <http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index.html>

けている。この他に、重篤なアレルギー性事象の報告を医師スタッフがレビューし、アナフィラキシーの可能性のある報告を8例特定した。これら19例のうち、13例はBrighton Collaborationのアナフィラキシーの基準に適合し、5例は診療記録のレビューでアナフィラキシーと診断され、残りの1例はまだ確認が終わっていない。ギラン・バレー症候群症例のうち3例、およびアナフィラキシー症例のうち15例は、連邦規則に従って重篤な有害事象に分類された。

残り173例のH1N1ワクチン接種後における非致死性の重篤な有害事象については、現在カルテのレビューを行っている。これらの報告は、「ギラン・バレー症候群以外の神経系または筋肉系の症状」(49例:28%)、「肺炎またはインフルエンザ様症状」(27例:16%)、「その他の非感染性症状(多数の医学的症状を含む)」(19例:11%)、「呼吸器、耳、鼻、喉の症状」(17例:10%)、「アナフィラキシー以外のアレルギー性症状」(16例:9%)、「妊娠合併症<sup>F</sup>」(15例:9%)、「その他の感染性症状」(10例:6%)、「胃腸症状」(8例:5%)、「心血管系症状」(6例:3%)、「精神系症状」(6例:3%)の診断カテゴリーに分類された。各カテゴリーにはさまざまな診断が含まれており、特定のパターンは確認されなかった。

表 1:2009年7月1日～11月24日に米国のVAERSに報告された2009インフルエンザA(H1N1)1価ワクチンと季節性インフルエンザワクチンの接種後の有害事象

接種したインフルエンザワクチン	有害事象の全報告数*	重篤な有害事象†			非重篤の有害事象†				
		計		致死性		非致死性			
		報告数	(%)	報告数	(%)	報告数	(%)		
<b>H1N1 ワクチンの合計</b>	<b>3,783</b>	<b>204</b>	<b>(5.4)</b>	<b>13</b>	<b>(0.3)</b>	<b>191</b>	<b>(5.0)</b>	<b>3,579</b>	<b>(94.6)</b>
弱毒化生ワクチン	1,115	52	(4.7)	3	(0.3)	49	(4.4)	1,063	(95.3)
1価不活化ワクチン	2,439	135	(5.5)	9	(0.4)	126	(5.2)	2,304	(94.5)
不明	229	17	(7.4)	1	(0.4)	16	(7.0)	212	(92.6)
<b>季節性ワクチンの合計</b>	<b>4,672</b>	<b>283</b>	<b>(6.1)</b>	<b>16</b>	<b>(0.3)</b>	<b>267</b>	<b>(5.7)</b>	<b>4,389</b>	<b>(93.9)</b>
弱毒化生ワクチン	480	35	(7.3)	0	—	35	(7.3)	445	(92.7)
3価不活化ワクチン	4,028	232	(5.8)	15	(0.4)	217	(5.4)	3,796	(94.2)
不明	164	16	(9.8)	1	(0.6)	15	(9.1)	148	(90.2)

\* VAERS に報告された有害事象は、ワクチン接種後に偶然発生した可能性があるか、またはワクチンと因果関係があった可能性がある。一般に VAERS は、ワクチンが有害事象を引き起こしたかどうかについては判断しない。情報が十分でない 62 例を除外したが、このうち 2 例は重篤な有害事象であった[1 例はアレルギー反応、もう 1 例は局所反応(注射部位の蜂巣炎)]。

† 重篤な有害事象とは、死亡、生命を脅かす疾患、入院、入院の長期化、永続的または重大な障害、先天異常に至る事象と定義されている。これらを除くすべての事象は非重篤と分類される。(“Food and Drug Administration. 21 CFR Part 600.80. Postmarketing reporting of adverse experiences. Federal Register 1997;62:52252-3”を参照。)

<sup>F</sup> 死産、自然流産、早産。

#### ◇VSD のデータ

VSDはCDCと8つのマネジドケア団体(950万人の会員を有する)による共同プロジェクトであり、ワクチンの安全性のモニタリングを目的として、ワクチン接種と健康上の問題に関する情報を収集するため、ワクチン接種データと電子診療記録を用いている。VSDは、過去のデータなどの適切な比較群を用いてデータ解析を毎週行い、H1N1ワクチンの安全性をモニタリングしている。VSDの調査では、H1N1ワクチンは2009年11月21日までに438,376回接種された(不活化ワクチンが323,345回、弱毒化生ワクチンが115,031回)。2009年10月1日～11月21日に、VSDのワクチン被接種者でギラン・バレー症候群の症例はなく、アナフィラキシーが1例観察された。また、その他の監視中の症状(脱髄疾患、末梢神経系疾患、痙攣発作、脳脊髄炎、ベル麻痺、その他の脳神経障害、運動失調、アレルギー反応、心筋炎)について、報告率の増加はみられなかった。ワクチン接種キャンペーンの期間を通じて、VSDはH1N1ワクチンの安全性のモニタリングを継続していく。

#### 文 献

- 1) Food and Drug Administration. Influenza A (H1N1) 2009 monovalent. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration.  
<http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm181950.htm>  
〔医薬品安全性情報【米FDA】Vol.7 No.21(2009/10/15)を参照。〕
- 2) US Department of Health and Human Services. Federal plans to monitor immunization safety for the pandemic H1N1 influenza vaccination program. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2009.  
[http://www.flu.gov/professional/federal/monitor\\_immunization\\_safety.html#intro](http://www.flu.gov/professional/federal/monitor_immunization_safety.html#intro)

以上

---

#### 連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子