

調査結果報告書

平成 23 年 7 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[販売名]	調査対象医薬品一覧（別添 1）のとおり
[一般名]	インフルエンザ HA ワクチン
[承認取得者]	調査対象医薬品一覧（別添 1）のとおり
[効能・効果]	調査対象医薬品一覧（別添 1）のとおり
[用法・用量]	調査対象医薬品一覧（別添 1）のとおり
[調査担当部]	安全第二部

II. 国内におけるこれまでの経緯

インフルエンザ HA ワクチンの副反応報告については、薬事法第 77 条の四の二に基づき報告された副作用報告受領時に個別症例評価や集積状況を踏まえた安全対策の必要性について検討を行うのみならず、前年度シーズンにおける集積状況等をまとめ、安全対策の必要性について包括的な検討も行っている。

今般、平成 20 年 4 月 1 日より平成 23 年 3 月 31 日までに集積されたインフルエンザ HA ワクチンの副反応症例について集積状況をまとめ、添付文書の改訂の必要性について検討を行ったことから、その結果を報告する。

III. 機構における調査

インフルエンザ HA ワクチンの副反応報告の状況

平成 20 年 4 月 1 日以降平成 23 年 3 月 31 日までに薬事法第 77 条の四の二に基づき機構に報告されたインフルエンザ HA ワクチンの副反応の報告状況は表 1 のとおりであった。これらの副反応のうち、副反応報告集積状況及び因果関係評価の結果より注意喚起の検討を必要と機構が考えた事象は、皮膚粘膜眼症候群、血管炎、食欲減退、髄膜炎であった（表 2）。

1) 皮膚粘膜眼症候群について

皮膚粘膜眼症候群については、平成 15 年より平成 23 年 3 月 31 日までに 5 例の報告があった。報告された 5 例のうち、1 例は感染の影響が考えられ、1 例は情報不足により判断できないと考えられた。他の 3 例については、ワクチン接種と皮膚粘膜眼症候群発現までの時間的關係よりインフルエンザ HA ワクチンとの因果関係は否定できず、これらの集積状況より添付文書の重大な副作用の項にて皮膚粘膜眼症候群の注意喚起を行うこ

とが適切と機構は考えた。上記の機構の見解について、専門委員の意見を尋ねたところ、機構の判断通り 5 例中 3 例については、インフルエンザ HA ワクチンとの因果関係が否定できないとされ、また、海外添付文書においても皮膚粘膜眼症候群は注意喚起されていることから、皮膚粘膜眼症候群について注意喚起することは適切であるとされ、機構の考えは専門委員により支持された。

2) 血管炎について

血管炎については、平成 15 年より平成 23 年 3 月 31 日までに 14 例の報告があった。報告された 14 例のうち、11 例について 4 例が自己免疫性疾患の影響が考えられ、3 例がウイルス感染の影響が考えられた。また 4 例が情報不足により判断できないと考えられた。3 例についてはワクチン接種と血管炎発現までの時間的關係よりインフルエンザ HA ワクチンとの因果関係は否定できず、これらの集積状況より添付文書の重大な副作用の項にて血管炎の注意喚起を行うことが適切と機構は考えた。上記の機構の見解に対し、専門委員の意見を尋ねたところ、14 例中 8 例については、インフルエンザ HA ワクチンとの因果関係が否定できないとされ、また、海外添付文書においても血管炎は注意喚起なされていることから、血管炎について注意喚起することは適切であるとされ、機構の考えは専門委員により支持された。

3) 食欲減退について

食欲減退についても、平成 15 年より平成 23 年 3 月 31 日までに 4 例の報告があった。報告された 4 例のうち 2 例については基礎疾患等の影響が考えられるため、インフルエンザ HA ワクチンとの因果関係は低いと考えられた。2 例については、ワクチン接種と食欲不振発現までの時間的關係よりインフルエンザ HA ワクチンとの因果関係は否定できず、これらの集積状況より添付文書のその他の副反応の項にて食欲減退の注意喚起を行うことが適切と記載は考えた。上記の機構の見解に対し、専門委員に意見を尋ねたところ、4 例中 1 例については、インフルエンザ HA ワクチンとの因果関係が否定できないとされ、また、海外添付文書においても食欲減退は注意喚起なされていることから、食欲減退について注意喚起することは適切であるとされ、機構の考えは専門委員により支持された。

4) 髄膜炎について

髄膜炎については、平成 15 年より平成 23 年 3 月 31 日までに 13 例の報告があった。13 例の内訳は、無菌性髄膜炎 6 例、髄膜炎 6 例、細菌性髄膜炎 1 例であった。これらの症例のうち、無菌性髄膜炎 1 例、髄膜炎 3 例については、①ワクチン接種と髄膜炎発現までの時間的關係、並びに、②通常髄膜炎のリスクが低いと考えられる年齢層の症例が複数報告されていることから、機構は、インフルエンザ HA ワクチンと髄膜炎との因果関係は否定できないと考えた。そこで、添付文書の重大な副反応の項において注意喚起を行うことについて、専門委員に意見を尋ねた。その結果、13 例中 4 例についてはインフルエンザ HA ワクチンとの因果関係は否定できないと判断されたものの、ワクチン接種後のアレルギー反応としての髄膜炎は接種数日後から数週間後に発現するのに対し、今回検討した多

くの症例が接種数日後と比較的短期間に発現しているため、ワクチン接種との因果関係は否定的との意見があった。また、現行の添付文書で脳炎・脳症、脊髄炎が注意喚起されており、髄膜炎様症状が発現することは予測可能と考えられることから、現時点では追記を行わず、今後の報告状況に注視することが適切との意見も述べられた。機構は、上記の専門委員の意見も踏まえ、髄膜炎については、今回は添付文書における注意喚起は実施しないこととし、今後の集積状況等に引き続き注視することとした。

IV. 総合評価

以上のような検討の結果、インフルエンザワクチンの添付文書について、機構は、別添 2 の通り変更することが適切であると判断した。

調査対象医薬品一覧

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
インフルエンザ HA ワクチン	インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」 インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」 インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ	北里第一三共ワクチン（株）	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。	0.5mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。ただし、6 歳から 13 歳未満のものには 0.3mL、1 歳から 6 歳未満のものには 0.2mL、1 歳未満のものには 0.1mL ずつ 2 回注射する。
	インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF	(財) 化学及血清療法研究所		
	フルービック HA フルービック HA シリンジ 「ビケン HA」	(財) 阪大微生物病研究会		
	インフルエンザ HA ワクチン「生研」 Flu-シリンジ「生研」	デンカ生研（株）		

現行	改訂案
<p>重大な副反応</p> <p>8. アレルギー性紫斑病</p> <p>アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>その他の副反応</p> <p>(2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。</p>	<p>重大な副反応</p> <p>8 <u>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、白血球破碎性血管炎等）</u></p> <p><u>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、白血球破碎性血管炎等）</u>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。</p> <p><u>11. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>その他の副反応</p> <p>(2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、下痢、<u>食欲減退</u>、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。</p>

表1

過去3年間に報告された副反応の報告状況について

	2008年度	2009年度	2010年度	合計
副反応症例数	117	115	231	463
副反応件数	163	155	346	664
出荷量(0.5mL)	49,601,745	41,590,089	44,591,346	135,783,180
副反応の種類	副反応の種類別件数			
胃腸障害				
* イレウス			1	1
悪心	1	2	3	6
下痢			1	1
口腔内出血			1	1
上腹部痛		1		1
* 唾液腺腫大			1	1
嘔吐		2	2	4
嚥下障害		1		1
一般・全身障害および投与部位の状態				
悪寒		1		1
異常感			1	1
* 顔面浮腫	1		1	2
* 胸痛	1		1	2
* 胸部不快感			1	1
倦怠感	2	2	3	7
* 限局性浮腫			1	1
* 口渇			1	1
高熱		1		1
* 死亡		1	1	2
腫脹		2	1	3
* 状態悪化			1	1
* 多臓器不全			2	2
注射部位そう痒感		1	1	2
注射部位紅斑	3	1	2	6
注射部位腫脹	3	3	6	12
注射部位疼痛	1		1	2
熱感		1	2	3
発熱	16	12	33	61
* 歩行障害			1	1
* 末梢性浮腫			1	1
* 無力症		1		1
* 疼痛			1	1
感染症および寄生虫症				
* 胃腸炎			1	1
* 咽頭炎		1		1
* 気管支炎			1	1
* 気管支肺炎		1		1
* 細気管支炎	2			2
* 細菌性肺炎			1	1
* 心内膜炎			1	1
* 髄膜炎	1		3	4
* 带状疱疹	1			1
* 注射部位膿瘍	1			1
脳幹脳炎			1	1
* 敗血症	1			1
* 肺炎	3	1	3	7
* 皮下組織膿瘍	2			2
* 鼻咽頭炎			2	2
* 蜂巣炎	4		1	5
* 無菌性髄膜炎	1	1	1	3
肝胆道系障害				
* ライ症候群			1	1
肝機能異常	3	5	5	13

副反応の種類	副反応の種類別件数			
肝障害	2	1	3	6
* 急性胆嚢炎	1			1
眼障害				
* フォークト・小柳・原田症候群			1	1
ブドウ膜炎	2		1	3
* 眼瞼浮腫		1	1	2
* 結膜浮腫			1	1
* 視力障害			1	1
* 複視		1		1
筋骨格系および結合組織障害				
* リウマチ性多発筋痛	1			1
* 横紋筋融解症			1	1
* 関節炎			3	3
関節痛	1			1
筋肉痛			1	1
* 筋膜炎			1	1
* 筋力低下	1		1	2
* 多発性関節炎	1			1
反応性関節炎			2	2
血液およびリンパ系障害				
リンパ節症			1	1
血小板減少性紫斑病		1		1
自己免疫性血小板減少症			1	1
* 赤芽球癆			1	1
特発性血小板減少性紫斑病	3	4	3	10
* 播種性血管内凝固			1	1
* 白血球減少症			1	1
* 汎血球減少症			1	1
血管障害				
ショック	7	1	6	14
* 壊死性血管炎		1		1
* 血管炎	1	3		4
* 顕微鏡的多発血管炎		3		3
循環虚脱	1			1
神経原性ショック	1		1	2
* 川崎病	1			1
蒼白			1	1
* 側頭動脈炎	2	1		3
* 大動脈炎			1	1
* 潮紅		2		2
低血圧			2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
* アレルギー性肉芽腫性血管炎			1	1
咽頭浮腫			1	1
* 過換気			1	1
間質性肺疾患	4	1	12	17
器質化肺炎			1	1
* 気道浮腫			1	1
* 急性呼吸窮迫症候群			1	1
* 急性呼吸不全	1	1	2	4
* 胸水	1			1
* 胸膜炎	1			1
* 呼吸困難	1	2	5	8
* 誤嚥性肺炎			1	1
口腔咽頭不快感		1		1
喉頭浮腫	1			1
* 上気道の炎症	1			1
* 肺水腫			1	1
喘息	1		5	6
喘鳴		1	1	2
耳および迷路障害				
回転性めまい	1	1	1	3
* 突発難聴			1	1
傷害、中毒および処置合併症				

副反応の種類	副反応の種類別件数			
* 溺水		1		1
心臓障害				
* チアノーゼ			1	1
* 急性心不全			1	1
徐脈	1			1
* 心筋炎		1		1
* 心筋梗塞			1	1
* 心嚢液貯留			1	1
* 心肺停止		2	1	3
* 心不全		1		1
* 僧帽弁閉鎖不全症			1	1
* 動悸			1	1
神経系障害				
* アレルギー性脳炎			1	1
ギラン・バレー症候群	9	10	11	30
* ジスキネジー	1			1
てんかん	1		2	3
てんかん重積状態	1			1
* ミオクローヌス		1		1
ミラー・フィッシャー症候群	1	1	1	3
意識消失	2	1	6	9
意識変容状態		1	4	5
横断性脊髄炎			1	1
* 過眠症		1		1
感覚鈍麻			2	2
急性散在性脳脊髄炎	6	12	15	33
強直性痙攣	1			1
* 筋緊張低下-反応性低下発作			1	1
* 視神経炎	1	1	3	5
視神経脊髄炎			2	2
* 失語症		1	1	2
失神			1	1
失神寸前の状態			2	2
* 小脳性運動失調	2	2		4
* 神経炎			1	1
神経系障害		1		1
脊髄炎	2		1	3
第6脳神経麻痺			1	1
第7脳神経麻痺	3	1	4	8
* 脱髄		2		2
単麻痺		1		1
頭痛	2		4	6
熱性痙攣	1			1
脳炎	3	1	4	8
* 脳血管攣縮			1	1
* 脳梗塞			2	2
* 脳出血		1	1	2
脳症	2		4	6
脳脊髄炎	1			1
浮動性めまい		1	2	3
* 複合性局所疼痛症候群	1			1
片麻痺	1			1
麻痺		3	1	4
末梢性ニューロパチー	1			1
* 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー			4	4
両麻痺			1	1
橈骨神経麻痺			1	1
痙攣	3	4	6	13
腎および尿路障害				
* ネフローゼ症候群	2	1		3
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎			1	1
* 血尿			1	1
* 尿閉			1	1
* 排尿困難			1	1

副反応の種類	副反応の種類別件数			
* 慢性糸球体腎炎		1		1
精神障害				
* 異常行動	1			1
* 幻覚			1	1
先天性、家族性および遺伝性障害				
* 脊髄小脳失調症		1		1
代謝および栄養障害				
* ケトアシドーシス			2	2
* 食欲減退		1	2	3
* 脱水			1	1
* 低血糖症			1	1
内分泌障害				
* 亜急性甲状腺炎		1		1
妊娠、産褥および周産期の状態				
* 子宮内胎児死亡			2	2
皮膚および皮下組織障害				
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病		1	8	9
* 顔面感覚鈍麻			1	1
血管浮腫			1	1
紅斑	3		2	5
紫斑			1	1
全身性皮疹		3	4	7
* 多汗症			1	1
多形紅斑		1	3	4
中毒性皮疹	2	1	2	5
点状出血			1	1
* 白血球破砕性血管炎	1	2		3
発疹	3	2	1	6
* 汎発性脱毛症		1		1
皮膚腫脹	1			1
* 皮膚粘膜眼症候群			1	1
薬疹	2		1	3
* 冷汗			1	1
蕁麻疹	1	3	10	14
免疫系障害				
アナフィラキシーショック	5	5	9	19
アナフィラキシー反応	4	7	10	21
アナフィラキシー様反応	2	2	4	8
過敏症			2	2
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)				
* 癌性リンパ管症	1			1
臨床検査				
* プロトロンビン時間延長			1	1
肝機能検査異常	1		1	2
血圧低下	2	1	3	6
血小板数減少	1	2	1	4
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1		1
* 白血球数減少	1			1
* 白血球数増加			2	2

MedDRA/J Version (14.0)

* :未知の副反応

表 2

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（平成 15 年～平成 23 年 3 月 31 日）

No.	報告年度	年代	性別	副作用名(PT)	転帰
1	2003	80 代	女性	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽快
2	2003	～10 代	男性	スティーブンス・ジョンソン症候群	回復
3	2004	50 代	女性	スティーブンス・ジョンソン症候群	回復
4	2007	～10 代	男性	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽快
5	2010	60 代	女性	皮膚粘膜眼症候群	軽快

血管炎（平成 15 年～平成 23 年 3 月 31 日）

No.	報告年度	年代	性別	副作用名(PT)	転帰
1	2004	60 代	女性	アレルギー性肉芽腫性血管炎	未回復
2	2005	60 代	男性	血管炎	軽快
3	2005	80 代	女性	顕微鏡的多発血管炎	回復
4	2005	40 代	女性	血管炎	回復

No.	報告年度	年代	性別	副作用名(PT)	転帰
5	2006	50代	女性	脳血管炎	後遺症
6	2006	60代	女性	白血球粉碎性血管炎	軽快
7	2008	70代	女性	側頭動脈炎	不明
8	2008	80代	男性	血管炎	不明
9	2009	60代	女性	側頭動脈炎 顕微鏡的多発血管炎	軽快
10	2009	～10代	女性	白血球粉碎性血管炎	軽快
11	2009	80代	女性	顕微鏡的多発血管炎	不明
12	2009	～10代	女性	壊死性血管炎	軽快
13	2009	60代	女性	アレルギー性肉芽腫性血管炎	未回復
14	2010	60代	女性	大動脈炎	回復

食欲減退（平成15年～平成23年3月31日）

No.	報告年度	年代	性別	副作用名(PT)	転帰
1	2004	70代	女性	食欲減退	軽快
2	2009	30代	男性	食欲減退	不明
3	2010	70代	男性	食欲減退	死亡
4	2010	70代	女性	食欲減退	回復

髄膜炎（平成15年～平成23年3月31日）

No.	報告年度	年代	性別	副作用名(PT)	転帰
1	2004	30代	女性	無菌性髄膜炎	回復
2	2004	50代	男性	無菌性髄膜炎	回復
3	2004	60代	男性	細菌性髄膜炎	死亡
4	2005	30代	男性	髄膜炎	回復
5	2006	10代	男性	無菌性髄膜炎	回復

No.	報告年度	年代	性別	副作用名(PT)	転帰
6	2007	60代	男性	髄膜炎	回復
7	2008	10代	男性	髄膜炎	回復
8	2008	40代	男性	無菌性髄膜炎	軽快
9	2009	30代	男性	無菌性髄膜炎	軽快
10	2010	30代	男性	無菌性髄膜炎	軽快
11	2010	40代	男性	髄膜炎	回復
12	2010	10代	女性	髄膜炎	軽快
13	2010	40代	女性	髄膜炎	未回復