

(症例 1)

1. 報告内容

(1) 事例

2歳代の男性。

平成23年2月28日、乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、沈降7価肺炎球菌結合型ワクチンを同時接種。

平成23年3月1日午前7時頃、心肺停止状態でうつ伏せで冷たくなっていたのを母親が発見。救急搬送されるも、死亡を確認。

行政解剖の結果、組織学的検討結果等は得られていないが、現段階においては死因は誤嚥による呼吸不全と推定されている。肺及び気道内に茶色の液汁が認められた。胃内にはミルクが認められたが、茶色の液汁は認められておらず、十二指腸に気道内に認められたものと類似した内容物が認められている。死亡前にミルクを摂取し、それ以前にコーンフレークを摂取していたことから、十二指腸の内容物はおそらくコーンフレークと考えられている。胃内にはコーンフレークは認められていないことから、ミルクを摂取する前に誤嚥していた可能性がある。ワクチンと誤嚥の関係は不明だが、肺に十二指腸と同じ内容物があつたことから肺に存在した茶色の液汁が徐々に肺機能を低下させ死亡した可能性が考えられている。ワクチン接種との因果関係はあきらかではない。

(2) 接種されたワクチンについて

乾燥ヘモフィルス b型ワクチン (サノフィパスツール E1235)

沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン (ファイザー 10G03A)

(3) 接種時までの治療等の状況

染色体異常(1p36欠失)、慢性肺疾患のある患者。生後8日目、動脈管開存症手術、平成21年2月、心室中隔欠損症手術。平成22年11月まで月1回程度の痙攣発作が認められている患者であり、平成22年11月、バルプロ酸ナトリウム内服していた。平成22年12月、気管支喘息にてプラシルカスト水和物、ツロブテロール貼付剤、ブデソニド、クロモグリク酸ナトリウム、プロカテロール塩酸塩水和物が2週間分処方されている。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、ワクチン接種と死亡には関連がないとは断言できないが、基

礎疾患があり、乳幼児突然死症候群あるいは誤嚥の可能性も考えられるとしている。

3. 専門家の意見

○A 先生：基礎疾患のある児に乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン・沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチンを同時接種し、翌日朝に死亡が確認された事例。誤嚥の可能性も否定できず、ワクチン接種との因果関係は否定も肯定もできない。

○B 先生：医師からの報告を見ると、基礎疾患、特にてんかんに対し抗てんかん薬（バルプロ酸ナトリウム）が処方されていたこと、かなりの発達の遅れ（おそらく染色体異常に伴うもの）がある小児であったこと、そして発見時、腹臥位であったことから判断して、呼吸系に何らかの抑制がかかった可能性は否定できない。心疾患は修復術が施行されており、循環系に大きな問題があったとは考えられない。また、染色体異常に伴う免疫機能に問題があったかどうかまでは不明である。

十二指腸のコーンフレークを誤嚥していたとのことだが、そのような状況で呼吸困難なく哺乳ができたのかどうか疑問が残る。しかし、誤嚥していたのは事実で、それによる窒息、呼吸困難が死因と考えられる。やはり、誤嚥がワクチンによるものかどうかは不明のため、因果関係についても不明と言わざるを得ない。

○C 先生：時間的要素（接種後 12 時間くらい）からは、死亡とワクチンとの因果関係は肯定も否定もできない。

しかしながら、本児は 1p36 欠失症候群を基礎疾患として持っていることから、この基礎疾患による死亡ということも十分考えられる。（本児には心室中隔欠損症、慢性肺疾患、気管支喘息、てんかんがみられたようだが、1p36 欠失症候群にはその他にも頭部構造異常、心奇形、筋緊張低下や骨格異常等もあり、例えば無呼吸やてんかん重積等、死亡とつながる可能性のある症状がみられる）

基礎疾患等持たない健康なこどもということであったなら、年齢（乳幼児突然死症候群は 1 歳以上は稀）的には高いが、経過からみて乳幼児突然死症候群の可能性も少しはあったかもしれない、と思ったところだが、本児には 1p36 欠失症候群が基礎疾患にあるということで、これは日本 SIDS 学会の出している、既知の疾患による病死（急死を説明しうる基礎疾患を証明できる）に当てはまることとなり、その場合には乳幼児突然死症候群

には該当しないため、乳幼児突然死症候群ではない、と感じた。

行政解剖の結果より、死因は誤嚥による呼吸不全（窒息）と推定されたとのこと。前述したが、1p36欠失症候群には奇形や異常が存在し、それらが直接的に死亡につながる可能性はあり得る、と考える。しかしながら、死亡（誤嚥による呼吸不全）は原病によるものであってワクチンとの因果関係は認められないとする十分な理由とまでは言い切れず、死亡とワクチンとの因果関係は肯定も否定もできない、と考える。

(症例 2)

1. 報告内容

(1) 事例

1歳代の女性。基礎疾患は特になし。

平成23年3月1日、沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンを同時接種。

3月2日午前1時頃、39.0℃の発熱があり、接種翌朝、医療機関受診。体温38℃、軽度の咽頭扁桃発赤を認めたが、全身状態は良好であり、ウイルス感染症並びに細菌による二次感染を考慮し、セフジニルが処方された。その後、帰宅し午前11時頃就寝。同日13時半頃、自宅にて死亡しているのが発見され、救急搬送。搬送時、意識・呼吸ともなく、血圧は測定不能。心マッサージによる心肺蘇生を実施したところ、ピンク色の泡沫痰が認められた。搬送先の医療機関にて、挿管。口の周囲に血液が付着しており、挿管時には気道内に多量の赤色泡沫状痰を認めた。気道閉塞なし。エピネフリンを静注するが、蘇生処置に反応なく死亡確認。

CTの結果、著明な脳浮腫及び著明な両肺浸潤影が認められているが、肺水腫によるものか、急速に進行した肺炎によるものかは不明。3月2日14時の血液検査結果は、pH6.559、PaCO₂ 131.0mmHg、PaO₂ 4.6 mmHg、ABE -33.1mmol/L、HCO₃ 11.0 mmol/L、血中K値が10.6mEq/L、乳酸21.0 mmol/Lであった。

解剖の結果、死因は不詳。肉眼所見として、軽度の脳浮腫及び肺の水腫が認められ、腸間膜のリンパ節、脾臓のリンパろ胞に軽度腫大あり。

死亡後、ウイルス同定のために、咽頭拭い液及び便採取を行っている。

(2) 接種されたワクチンについて

沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン (ファイザー 10G03A)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (北里研 AC014D)

(3) 接種時までの治療等の状況

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンはこれまで3回接種しており、副反応は見られなかった。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

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

3. 専門家の意見

○A 先生：基礎疾患のない児に沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチンと沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンを同時接種したところ、翌日発熱し抗生物質の内服をし、その後死亡が発見された事例。司法解剖の結果より SIDS の可能性も否定できず、ワクチンとの因果関係は否定も肯定もできない。

○B 先生：医師からの報告を見る限り、死亡前に発熱と咽頭扁桃炎があり、感染症があったと推測されるが、死亡にいたるだけの合併症（例えば劇症型心筋炎等）の有無の情報が不可欠である。剖検の組織学的所見ができればこれについては明らかになる。

現時点では、ワクチン接種後 24 時間以内の死亡であり、因果関係は否定できない。

血液検査結果と脳浮腫は死後の変化、あるいは二次的所見と考えられるが、救急隊到着時の口腔内泡沫上の血性痰と肺浮腫が直接の死因になった可能性は十分考えられる。心肺停止後の時間が経ってれば、これも死後変化と考えられなくはないが、20 分前後の所見なのでやはり死因として考慮しておくべきと考える。ただし、この肺浮腫がワクチンによって引き起こされたのか、感染症によるものかはこの情報では判断できない。剖検組織で肺組織に炎症があったかどうか、心機能低下による肺うっ血ではなかったか（この場合は劇症型心筋炎が疑われる）は重要な情報だと思う。

○C 先生：時間的要素（接種後 21 時間くらい）からは、死亡とワクチンとの因果関係は肯定も否定もできない。

しかしながら、接種した夜、発熱があったこと等からはウイルス感染症に罹患していた可能性もあり、ウイルス感染症と突然死はあり得ると思う。また、乳幼児突然死症候群の可能性については、死因は不詳ということでもあり、否定はできないと思われる。しかし、年齢（乳幼児突然死症候群は 1 歳以上は稀）的に少し高いことやウイルス感染症の可能性が否定できていないこと等、現段階では乳幼児突然死症候群ではないと思わせる余地がある、と考えられる。

剖検結果やその他の検査結果が待たれるところだが、依然、ウイルス感染症（実際にはそれ以外の感染症も含まれるが）と突然死（例えば心筋炎等）の可能性はあり得ると思う。よって、ワクチンとの因果関係は肯定も否定もできない、と考える。

(症例3)

1. 報告内容

(1) 事例

6ヶ月未満の女性。

平成23年1月17日、沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン、乾燥ヘモフィルスb型ワクチンを1回目同時接種。

平成23年2月17日、沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（2回目接種）、乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（2回目接種）、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（1回目接種）を同時接種。

2月20日午前8時30分、自宅にて呼吸停止状態で発見された。（うつ伏せではなかった。）布団には嘔吐物が残っていた。救急搬送されるも、来院時心肺停止状態であった。口腔内に嘔吐物は残っていなかったが、吐物誤嚥による窒息が疑われた。レントゲン上、両側肺野の透過性低下が認められた。血液検査は検体採取できず実施せず。心臓マッサージ、人工呼吸、エピネフリン投与の蘇生処置を行うも、死亡確認。

死因は乳幼児突然死症候群とされた。警察による検死を行っているが、詳細は不明。

(2) 接種されたワクチンについて

沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（ファイザー 10E02A）

乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（サノフィパスツール E1065）

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（北里研 AM009B）

(3) 接種時までの治療等の状況

接種時、若干鼻づまりがあったが、他は特に問題なかった。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

報告医は、死因は吐物誤嚥による窒息が疑われるとしており、ワクチン接種と死亡との因果関係については判断できないとしている。

3. 専門家の意見

○A先生： ワクチン接種と突然死との間に前後関係はあるが、詳細が不明であり、因果関係については判断できない。

○B先生： 死亡時に周囲（特に顔の周囲）に呼吸に影響するような物体があったのだろうか。うつ伏せでない限り何かそういうものが無いと SIDS と

は言い難いと思う。また、吐物誤嚥による窒息といえる所見があったのか。先に報告された症例と同様、肺のうっ血ともとれる所見があるのが気になる。ワクチンと明らかな因果関係があるとは断言できないが、同じような所見のある死亡例がでてくると因果関係を考えざるを得なくなる。肺うっ血以外の吐物誤嚥や SIDS が否定できるかどうかが重要だと思う。

○C 先生：時間的要素（接種後 3 日）からは、死亡とワクチンの因果関係は肯定も否定もできない。

健康な、既往歴等も特記すべきことのない児のようで、接種後から死亡までの経過もはっきりしない。この段階では乳幼児突然死症候群の可能性は否定できないと思う。吐物誤嚥による窒息が疑われる（確定ではない）という情報もあるようだが、気道内へのミルクの侵入等は死戦期の嘔吐等で起こることもあり^{注)}、死因の有意な決めてとはなり得ない所見ともされている。やはり死因究明のためにも、検死結果の詳細が待たれるところで、（死因が確定してもワクチンとその死因との因果関係を言うことは難しいかもしれないが）現段階ではワクチンとの因果関係は肯定も否定もできないと考える。

注) 参考文献 日本 SIDS 学会診断基準検討委員会編 乳幼児突然死症候群 (SIDS) 診断の手引き改訂第 2 版 J Jap SIDS Res Soc 2006;6(2): 73-97.

(症例4)

1. 報告内容

(1) 事例

6ヶ月以上1歳未満の女性。帝王切開にて出生（出生体重2974g）。右胸心、内蔵逆位、単心室、肺動脈弁狭窄と診断され、β-ブロッカーにて治療されていた。

平成22年12月17日、BTシャント術施行。術後の経過は順調。フロセミド、ワルファリンカリウム0.25g、スピロノラクトン、パリビズマブ(遺伝子組換え)、アスピリン、ベラプロストナトリウム、エナラプリルマレイン酸を投与されていた。低酸素血症治療のため、在宅で酸素療法にて管理していたが、コントロールはやや不安定で、就寝時は安定するものの、起きている時は酸素濃度の低下がみられていた。

平成23年1月14日、血液検査にてPT INR1.55。

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

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

3月4日午前、熱はないが、不機嫌でぐずったりしていた。13時35分、顔色異常、眼が上転、その後意識消失したため救急要請。13時44分、救急隊到着するも、心停止状態。14時10分、救急外来へ搬送された。搬送先医療機関にて、採血した結果は、K値5.9mmol/Lとやや高値であった。蘇生処置として、挿管、心マッサージ、エピネフリン投与、炭酸水素ナトリウム投与、及び輸液が行われたが、15時51分、蘇生処置に反応せず搬送先にて死亡確認。

解剖の結果、BTシャント閉塞なく、脳及び肺に出血は認められなかった。肺水腫もなく、死因は不明。

(2) 接種されたワクチンについて

沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（ファイザー 10H01A）

乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（サノフィパスツール E1234）

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（北里研 AM009B）

(3) 接種時までの治療等の状況

右胸心単心室肺動脈閉鎖の基礎疾患を有し、BTシャント術の術後患者。在宅

酸素療法にて管理されていた。

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

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

搬送先の担当医：死亡前日の心エコーにて、やや心臓の動きが悪かったとの情報があることから、心不全があったかもしれないと考えている。ワクチンとの因果関係は不明としている。

3. 専門家の意見

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

○B 先生：基礎に心疾患があり、接種日の心エコーでやや心臓の動きが悪かったと報告されている。心疾患に基づく死亡の可能性は否定できないが、シャントは開存しており、急死にいたった心臓の原因が特定できない。一方、ワクチン接種翌日に不機嫌となり、状態悪化をきたしたことは、これまでの報告例と似た経過であり、ワクチンとの因果関係も否定できない。ただし、生体で何が起こったかは全く不明である。
結論としては、ワクチンとの因果関係は否定できないということになる。

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

(症例 5)

1. 報告内容

(1) 事例

6ヶ月未満の男性。生後チアノーゼあり。心腫瘍の疑い、右心室肥大ありといわれたが、3ヶ月検診の時点では異常なしとされていた。

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

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

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

解剖は行われておらず、死因は不明。

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

(2) 接種されたワクチンについて

乾燥ヘモフィルスb型ワクチン (サノフィパスツール E0770)

乾燥BCGワクチン (日本ビーシージー製造 KH128)

(3) 接種時までの治療等の状況

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

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

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

3. 専門家の意見

〇A先生：原病（心腫瘍の疑い、右心室肥大など）の詳細も不明な上に、死亡時・後の検査所見も情報不足である。剖検もされていない。ワクチン接種と死亡との間に前後関係はあるが、因果関係は否定も肯定もできない。

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

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

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

資料 2-1

厚生労働省医薬食品局
安全対策課長殿

「沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
プレベナー（肺炎球菌コンジュゲートワクチン）」の国家検定試験成績等の
調査結果

今回の死亡事例に対し接種された肺炎球菌コンジュゲートワクチンの国家検
定試験の成績および自家試験成績書の試験成績について精査した結果

1. エンドトキシン試験の結果は、検出限界以下であり、全て「合格」と判定さ
れている。
2. 2009 年 12 月 21 日より 2011 年 2 月 2 日までに国家検定で総合判定された
23 ロットにおけるエンドトキシン試験結果は、全ロットで検出限界以下であ
った。

と確認されました。

平成 23 年 3 月 8 日
国立感染症研究所 細菌第一部
第三室長 和田昭仁
部長 大西 真

厚生労働省医薬食品局
安全対策課長殿

「乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)アクトヒブ(ヒブ・ワクチン)」の国家
検定試験成績等の調査結果

今回の死亡事例に対し接種されたヒブ・ワクチンの国家検定試験の成績および自家試験成
績書の試験成績について精査した結果

1. エンドトキシン試験の結果は、いずれも検定基準で定める合格基準値を大きく下回り、
全て「合格」と判定されている。
2. 2008年9月以降2011年3月11日までに国家検定で総合判定された57ロットにおけ
る、エンドトキシン試験結果の変動域を考慮した場合、今回の死亡事例に接種されたロ
ットの試験結果は、全て変動域内にとどまり、逸脱はみられなかった。
3. 異常毒性否定試験は、全て「合格」と判定されている。

と確認されました。

平成 23 年 3 月 8 日
国立感染症研究所
細菌第二部
第二室室長 加藤はる
部長 荒川宜親

資料 3-1

小児用肺炎球菌ワクチンの同時接種後に生じた副反応の発現状況について

プレベナー水性懸濁皮下注

Hibワクチン同時接種症例における副反応発現件数(特定使用成績調査)

Hibワクチンの同時接種が行われた症例

同時接種症例	402例
上記のうち有害事象発現症例	81例
上記のうち副反応発現症例	27例

器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	重篤	非重篤	総計
一般・全身障害および投与部位の状態	易刺激性		2	2
	注射部位硬結		3	3
	注射部位腫脹		16	16
	注射部位紅斑		9	9
	発熱		10	10
神経系障害	泣き		1	1
	傾眠		1	1
皮膚および皮下組織障害	全身性皮疹		1	1
	発疹		2	2
総計			45	45

- 1) 2011年2月16日時点のデータであり、その後の調査により情報が変更される可能性があります。
- 2) 特定使用成績調査を情報源とした副反応情報です。

プレベナー水性懸濁皮下注

Hibワクチン同時もしくは併用接種症例における副反応発現件数(特定使用成績調査を除く)

器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	重篤	非重篤	総計
胃腸障害	下痢		1	1
	嘔吐		6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位紅斑		2	2
	ワクチン接種部位腫脹		2	2
	易刺激性		2	2
	倦怠感		1	1
	高熱		1	1
	腫脹		3	3
	注射部位硬結		2	2
	注射部位紅斑	1	13	14
	注射部位腫脹		22	22
	注射部位熱感		1	1
	注射部位疼痛		1	1
	発熱	15	72	87
	末梢性浮腫		1	1
疼痛		1	1	
感染症および寄生虫症	肺炎	1		1
眼障害	結膜炎		1	1
血液およびリンパ系障害	血小板減少性紫斑病	1		1
	特発性血小板減少性紫斑病	2		2
血管障害	潮紅		1	1
心臓障害	心肺停止	1		1
神経系障害	熱性痙攣	4		4
	痙攣	2		2
皮膚および皮下組織障害	スティーブンス・ジョンソン症候群	1		1
	紅斑		4	4
	湿疹		3	3
	手掌紅斑		1	1
	水疱		2	2
	全身性皮疹		8	8
	多形紅斑	1	2	3
	発疹	1	19	20
蕁麻疹	1	11	12	
免疫系障害	アナフィラキシーショック	1		1
	アナフィラキシー様反応	1		1
臨床検査	C-反応性蛋白増加	1		1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1		1
	好中球数減少	1		1
	白血球数減少	1		1
	白血球数増加		3	3
総計		37	186	223

1) 2011年3月2日時点のデータであり、その後の調査により情報が変更される可能性があります。

2) 特定使用成績調査を除く自発報告、製造販売後臨床試験等を情報源とした副反応情報です。

3) Hibワクチンが同時もしくは併用接種された症例における副反応情報です。

プレベナー水性懸濁皮下注

DPT同時接種症例における副反応発現件数(特定使用成績調査)

DPTの同時接種が行われた症例

同時接種症例	369例
上記のうち有害事象発現症例	79例
上記のうち副反応発現症例	30例

器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	重篤	非重篤	総計
胃腸障害	下痢		1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	易刺激性		2	2
	注射部位硬結		3	3
	注射部位腫脹		14	14
	注射部位紅斑		15	15
	発熱		12	12
神経系障害	泣き		1	1
	傾眠		1	1
皮膚および皮下組織障害	全身性皮疹		1	1
	発疹		2	2
総計			52	52

- 1) 2011年2月16日時点のデータであり、その後の調査により情報が変更される可能性があります。
- 2) 特定使用成績調査を情報源とした副反応情報です。

プレベナー水性懸濁皮下注
DPT同時もしくは併用接種症例における副反応発現件数(特定使用成績調査を除く)

器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	重篤	非重篤	総計
胃腸障害	下痢		1	1
	嘔吐		2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位腫脹		1	1
	易刺激性		49	49
	腫脹		1	1
	注射部位硬結		5	5
	注射部位紅斑		219	219
	注射部位腫脹		161	161
	注射部位疼痛		29	29
	突然死	1		1
感染症および寄生虫症	発熱	5	120	125
	鼻咽頭炎		1	1
眼障害	無菌性髄膜炎	1		1
	結膜充血		1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭紅斑		1	1
	咳嗽		1	1
	上気道の炎症		1	1
	鼻漏		1	1
	喘鳴	1		1
神経系障害	意識レベルの低下		1	1
	傾眠		76	76
	睡眠の質低下		52	52
	痙攣	1	1	2
代謝および栄養障害	食欲減退		32	32
皮膚および皮下組織障害	アトピー性皮膚炎		1	1
	おむつ皮膚炎		1	1
	そう痒症		1	1
	紅斑		2	2
	手掌紅斑		1	1
	水疱		1	1
	全身性皮疹		5	5
	多形紅斑		2	2
	発疹	1	8	9
	皮脂欠乏症		1	1
	蕁麻疹	1	8	9
免疫系障害	アナフィラキシーショック	1		1
	アナフィラキシー反応	1		1
	アナフィラキシー様反応	1		1
臨床検査	C-反応性蛋白増加	1		1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1	1
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1	1
	血小板数減少	1	1	2
	血小板数増加		1	1
	白血球数増加	1	4	5
総計		17	795	812

- 1) 2011年3月3日時点のデータであり、その後の調査により情報が変更される可能性があります。
- 2) 特定使用成績調査を除く自発報告、製造販売後臨床試験等を情報源とした副反応情報です。
- 3) 製造販売後試験ではDPTが同時接種されるプロトコルとなっており、上記812件のうち、682件は製造販売後臨床試験からの報告です。
- 4) DPTが同時もしくは併用接種された症例における副反応情報です。

ヒブワクチンの同時接種後に生じた副反応の発現状況について

資料 3-2

表1 接種回毎の事象別副反応発現状況（解析対象集団：安全性）

接種部位	器官別大分類	接種時 評価例数/接種回数 ^{a)} 発現例数 (%) 95%信頼区間 ^{b)} 発現件数	1回目接種				2回目接種				3回目接種				4回目接種				全体					
			例数	%	件数	% ^{c)}	例数	%	件数	% ^{c)}	例数	%	件数	% ^{c)}	例数	%	件数	% ^{c)}	例数 ^{d)}	%	接種回数 ^{e)}	%	件数	% ^{c)}
全体	感染症および寄生虫																							
	小計		1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
	ウイルス性胃腸炎		1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
	代謝および栄養障害																							
	小計		7	1.3	7	2.4	4	0.8	5	2.1	4	1.0	4	2.2	-	-	-	-	14	2.5	15	1.0	16	2.2
	食欲減退		7	1.3	7	2.4	4	0.8	5	2.1	4	1.0	4	2.2	-	-	-	-	14	2.5	15	1.0	16	2.2
	精神障害																							
	小計		16	2.9	19	6.5	17	3.4	22	9.2	14	3.7	17	9.4	-	-	-	-	37	6.7	47	3.3	58	8.1
	不眠症		6	1.1	6	2.0	5	1.0	5	2.1	5	1.3	5	2.8	-	-	-	-	13	2.4	16	1.1	16	2.2
	気分変化		13	2.4	13	4.4	15	3.0	17	7.1	12	3.1	12	6.6	-	-	-	-	35	6.3	40	2.8	42	5.9
	神経系障害																							
	小計		12	2.2	12	4.1	2	0.4	2	0.8	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	13	2.4	14	1.0	14	2.0
	傾眠		12	2.2	12	4.1	2	0.4	2	0.8	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	13	2.4	14	1.0	14	2.0
	眼障害																							
	小計		1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
	眼脂		1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
	呼吸器、胸部および縦隔障害																							
	小計		3	0.5	4	1.4	4	0.8	5	2.1	1	0.3	2	1.1	-	-	-	-	7	1.3	8	0.6	11	1.5
	咳嗽		2	0.4	2	0.7	2	0.4	2	0.8	1	0.3	1	0.6	-	-	-	-	4	0.7	5	0.3	5	0.7
	発声障害		0	0.0	0	0.0	1	0.2	1	0.4	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
	鼻漏		2	0.4	2	0.7	2	0.4	2	0.8	1	0.3	1	0.6	-	-	-	-	5	0.9	5	0.3	5	0.7
	胃腸障害																							
	小計		14	2.5	15	5.1	10	2.0	12	5.0	3	0.8	3	1.7	-	-	-	-	24	4.3	27	1.9	30	4.2
	下痢		12	2.2	12	4.1	7	1.4	7	2.9	1	0.3	1	0.6	-	-	-	-	18	3.3	20	1.4	20	2.8
	嘔吐		3	0.5	3	1.0	5	1.0	5	2.1	2	0.5	2	1.1	-	-	-	-	9	1.6	10	0.7	10	1.4
	皮膚および皮下組織障害																							
	小計		2	0.4	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	2	0.4	2	0.1	2	0.3
	湿疹		1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
	発疹		1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
	一般・全身障害および投与部位の状態																							
	小計		150	27.2	233	79.3	136	27.4	193	80.8	112	29.4	155	85.6	-	-	-	-	247	44.7	398	27.8	581	81.4
	注射部位紅斑		121	21.9	121	41.2	114	22.9	114	47.7	94	24.7	94	51.9	-	-	-	-	207	37.5	329	23.0	329	46.1
	注射部位腫脹		40	7.2	40	13.6	29	5.8	29	12.1	28	7.3	28	15.5	-	-	-	-	77	13.9	97	6.8	97	13.6
	注射部位硬結		35	6.3	35	11.9	29	5.8	29	12.1	20	5.2	20	11.0	-	-	-	-	59	10.7	84	5.9	84	11.8
	注射部位疼痛		6	1.1	6	2.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0.6	-	-	-	-	7	1.3	7	0.5	7	1.0
	注射部位発疹		1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
	注射部位熱感		1	0.2	1	0.3	1	0.2	1	0.4	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	2	0.1	2	0.3
	発熱		27	4.9	28	9.5	20	4.0	20	8.4	12	3.1	12	6.6	-	-	-	-	50	9.1	59	4.1	60	8.4
	不活発		1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1

副反応：有害事象のうち本剤との因果関係が否定できないものをいう
a) : 1~4回目の接種時は評価例数を算出、全体では評価例数/接種回数を算出
b) : 正確な信頼区間
c) : 当該接種における発現件数の合計を100%とした場合の構成比とする
d) : いずれかの接種において副反応を発現した人数の合計
e) : 副反応を発現した接種回数の合計

表1 接種回毎の事象別副反応発現状況（解析対象集団：安全性）

接種部位	器官別大分類	事象名	1回目接種				2回目接種				3回目接種				4回目接種				全体					
			例数	%	件数	% ^{c)}	例数	%	件数	% ^{c)}	例数	%	件数	% ^{c)}	例数	%	件数	% ^{c)}	例数 ^{d)}	%	接種回数 ^{e)}	%	件数	% ^{c)}
		接種時 評価例数/接種回数 ^{a)}	552				497				381				0				552/1430					
		発現例数 (%)	172 (31.2)				151 (30.4)				122 (32.0)				- (-)				269 (48.7)					
		95%信頼区間 ^{b)}	27.3~35.2				26.4~34.6				27.4~37.0				-				44.5~53.0					
		発現件数	294				239				181				-				714					
本剤接種部位	一般・全身障害および投与部位の状態	小計	135	24.5	204	69.4	126	25.4	173	72.4	104	27.3	143	79.0	-	-	-	-	226	40.9	365	25.5	520	72.8
		注射部位紅斑	121	21.9	121	41.2	114	22.9	114	47.7	94	24.7	94	51.9	-	-	-	-	207	37.5	329	23.0	329	46.1
		注射部位腫脹	40	7.2	40	13.6	29	5.8	29	12.1	28	7.3	28	15.5	-	-	-	-	77	13.9	97	6.8	97	13.6
		注射部位硬結	35	6.3	35	11.9	29	5.8	29	12.1	20	5.2	20	11.0	-	-	-	-	59	10.7	84	5.9	84	11.8
		注射部位疼痛	6	1.1	6	2.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0.6	-	-	-	-	7	1.3	7	0.5	7	1.0
		注射部位発疹	1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
		注射部位熱感	1	0.2	1	0.3	1	0.2	1	0.4	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	2	0.1	2	0.3
接種部位以外	感染症および寄生虫症	小計	1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
		ウイルス性胃腸炎	1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
	代謝および栄養障害	小計	7	1.3	7	2.4	4	0.8	5	2.1	4	1.0	4	2.2	-	-	-	-	14	2.5	15	1.0	16	2.2
		食欲減退	7	1.3	7	2.4	4	0.8	5	2.1	4	1.0	4	2.2	-	-	-	-	14	2.5	15	1.0	16	2.2
	精神障害	小計	16	2.9	19	6.5	17	3.4	22	9.2	14	3.7	17	9.4	-	-	-	-	37	6.7	47	3.3	58	8.1
		不眠症	6	1.1	6	2.0	5	1.0	5	2.1	5	1.3	5	2.8	-	-	-	-	13	2.4	16	1.1	16	2.2
		気分変化	13	2.4	13	4.4	15	3.0	17	7.1	12	3.1	12	6.6	-	-	-	-	35	6.3	40	2.8	42	5.9
	神経系障害	小計	12	2.2	12	4.1	2	0.4	2	0.8	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	13	2.4	14	1.0	14	2.0
		傾眠	12	2.2	12	4.1	2	0.4	2	0.8	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	13	2.4	14	1.0	14	2.0
	眼障害	小計	1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
		眼脂	1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	小計	3	0.5	4	1.4	4	0.8	5	2.1	1	0.3	2	1.1	-	-	-	-	7	1.3	8	0.6	11	1.5
		咳嗽	2	0.4	2	0.7	2	0.4	2	0.8	1	0.3	1	0.6	-	-	-	-	4	0.7	5	0.3	5	0.7
		発声障害	0	0.0	0	0.0	1	0.2	1	0.4	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
		鼻漏	2	0.4	2	0.7	2	0.4	2	0.8	1	0.3	1	0.6	-	-	-	-	5	0.9	5	0.3	5	0.7
	胃腸障害	小計	14	2.5	15	5.1	10	2.0	12	5.0	3	0.8	3	1.7	-	-	-	-	24	4.3	27	1.9	30	4.2
		下痢	12	2.2	12	4.1	7	1.4	7	2.9	1	0.3	1	0.6	-	-	-	-	18	3.3	20	1.4	20	2.8
		嘔吐	3	0.5	3	1.0	5	1.0	5	2.1	2	0.5	2	1.1	-	-	-	-	9	1.6	10	0.7	10	1.4
	皮膚および皮下組織障害	小計	2	0.4	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	2	0.4	2	0.1	2	0.3
		湿疹	1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
		発疹	1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1
	一般・全身障害および投与部位の状態	小計	28	5.1	29	9.9	20	4.0	20	8.4	12	3.1	12	6.6	-	-	-	-	51	9.2	60	4.2	61	8.5
		発熱	27	4.9	28	9.5	20	4.0	20	8.4	12	3.1	12	6.6	-	-	-	-	50	9.1	59	4.1	60	8.4

副反応：有害事象のうち本剤との因果関係が否定できないものをいう

a)：1~4回目の接種時は評価例数を算出、全体では評価例数/接種回数を算出

b)：正確な信頼区間

c)：当該接種における発現件数の合計を100%とした場合の構成比とする

d)：いずれかの接種において副反応を発現した人数の合計

e)：副反応を発現した接種回数の合計

表1 接種回毎の事象別副反応発現状況（解析対象集団：安全性）

		1回目接種				2回目接種				3回目接種				4回目接種				全体						
接種時																								
評価例数/接種回数 ^{a)}		552				497				381				0				552/1430						
発現例数 (%)		172 (31.2)				151 (30.4)				122 (32.0)				-				269 (48.7)						
95%信頼区間 ^{b)}		27.3~35.2				26.4~34.6				27.4~37.0				-				44.5~53.0						
発現件数		294				239				181				-				714						
接種部位	器官別大分類	事象名	例数	%	件数	% ^{c)}	例数	%	件数	% ^{c)}	例数	%	件数	% ^{c)}	例数	%	件数	% ^{c)}	例数 ^{d)}	%	接種回数 ^{e)}	%	件数	% ^{c)}
接種部位以外	一般・全身障害および投与部位の状態	不活発	1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	1	0.2	1	0.1	1	0.1

副反応：有害事象のうち本剤との因果関係が否定できないものをいう

- a) : 1~4回目の接種時は評価例数を算出、全体では評価例数/接種回数を算出
b) : 正確な信頼区間
c) : 当該接種における発現件数の合計を100%とした場合の構成比とする
d) : いずれかの接種において副反応を発現した人数の合計
e) : 副反応を発現した接種回数の合計

表3 接種回毎の事象別副反応発現状況（同時接種ワクチン：プレベナー、肺炎球菌）（解析対象集団：安全性）

接種部位	器官別大分類	事象名	1回目接種				2回目接種				3回目接種				4回目接種				全体					
			例数	%	件数	% ^{c)}	例数	%	件数	% ^{c)}	例数	%	件数	% ^{c)}	例数	%	件数	% ^{c)}	例数 ^{d)}	%	接種回数 ^{e)}	%	件数	% ^{c)}
		接種時 評価例数/接種回数 ^{a)}	24				31				39				0				53/94					
		発現例数 (%)	10 (41.7)				13 (41.9)				16 (41.0)				-				25 (47.2)					
		95%信頼区間 ^{b)}	22.1~63.4				24.5~60.9				25.6~57.9				-				33.3~61.4					
		発現件数	26				21				26				-				73					
全体	代謝および栄養障害	小計	0	0.0	0	0.0	1	3.2	1	4.8	1	2.6	1	3.8	-	-	-	-	2	3.8	2	2.1	2	2.7
		食欲減退	0	0.0	0	0.0	1	3.2	1	4.8	1	2.6	1	3.8	-	-	-	-	2	3.8	2	2.1	2	2.7
	精神障害	小計	3	12.5	4	15.4	1	3.2	1	4.8	2	5.1	2	7.7	-	-	-	-	4	7.5	6	6.4	7	9.6
		不眠症	2	8.3	2	7.7	1	3.2	1	4.8	1	2.6	1	3.8	-	-	-	-	2	3.8	4	4.3	4	5.5
		気分変化	2	8.3	2	7.7	0	0.0	0	0.0	1	2.6	1	3.8	-	-	-	-	3	5.7	3	3.2	3	4.1
	神経系障害	小計	2	8.3	2	7.7	1	3.2	1	4.8	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	2	3.8	3	3.2	3	4.1
		傾眠	2	8.3	2	7.7	1	3.2	1	4.8	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	2	3.8	3	3.2	3	4.1
	胃腸障害	小計	0	0.0	0	0.0	2	6.5	2	9.5	2	5.1	2	7.7	-	-	-	-	3	5.7	4	4.3	4	5.5
		下痢	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.6	1	3.8	-	-	-	-	1	1.9	1	1.1	1	1.4
		嘔吐	0	0.0	0	0.0	2	6.5	2	9.5	1	2.6	1	3.8	-	-	-	-	2	3.8	3	3.2	3	4.1
	一般・全身障害および投与部位の状態	小計	9	37.5	20	76.9	11	35.5	16	76.2	14	35.9	21	80.8	-	-	-	-	23	43.4	34	36.2	57	78.1
		注射部位紅斑	6	25.0	6	23.1	7	22.6	7	33.3	12	30.8	12	46.2	-	-	-	-	18	34.0	25	26.6	25	34.2
		注射部位腫脹	3	12.5	3	11.5	2	6.5	2	9.5	4	10.3	4	15.4	-	-	-	-	8	15.1	9	9.6	9	12.3
		注射部位硬結	5	20.8	5	19.2	2	6.5	2	9.5	3	7.7	3	11.5	-	-	-	-	9	17.0	10	10.6	10	13.7
		注射部位疼痛	2	8.3	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	2	3.8	2	2.1	2	2.7
		発熱	4	16.7	4	15.4	5	16.1	5	23.8	2	5.1	2	7.7	-	-	-	-	9	17.0	11	11.7	11	15.1
本剤接種部位	一般・全身障害および投与部位の状態	小計	9	37.5	16	61.5	8	25.8	11	52.4	13	33.3	19	73.1	-	-	-	-	22	41.5	30	31.9	46	63.0
		注射部位紅斑	6	25.0	6	23.1	7	22.6	7	33.3	12	30.8	12	46.2	-	-	-	-	18	34.0	25	26.6	25	34.2
		注射部位腫脹	3	12.5	3	11.5	2	6.5	2	9.5	4	10.3	4	15.4	-	-	-	-	8	15.1	9	9.6	9	12.3
		注射部位硬結	5	20.8	5	19.2	2	6.5	2	9.5	3	7.7	3	11.5	-	-	-	-	9	17.0	10	10.6	10	13.7
		注射部位疼痛	2	8.3	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	2	3.8	2	2.1	2	2.7
接種部位以外	代謝および栄養障害	小計	0	0.0	0	0.0	1	3.2	1	4.8	1	2.6	1	3.8	-	-	-	-	2	3.8	2	2.1	2	2.7
		食欲減退	0	0.0	0	0.0	1	3.2	1	4.8	1	2.6	1	3.8	-	-	-	-	2	3.8	2	2.1	2	2.7
	精神障害	小計	3	12.5	4	15.4	1	3.2	1	4.8	2	5.1	2	7.7	-	-	-	-	4	7.5	6	6.4	7	9.6
		不眠症	2	8.3	2	7.7	1	3.2	1	4.8	1	2.6	1	3.8	-	-	-	-	2	3.8	4	4.3	4	5.5
		気分変化	2	8.3	2	7.7	0	0.0	0	0.0	1	2.6	1	3.8	-	-	-	-	3	5.7	3	3.2	3	4.1
	神経系障害	小計	2	8.3	2	7.7	1	3.2	1	4.8	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	2	3.8	3	3.2	3	4.1
		傾眠	2	8.3	2	7.7	1	3.2	1	4.8	0	0.0	0	0.0	-	-	-	-	2	3.8	3	3.2	3	4.1
	胃腸障害	小計	0	0.0	0	0.0	2	6.5	2	9.5	2	5.1	2	7.7	-	-	-	-	3	5.7	4	4.3	4	5.5
		下痢	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.6	1	3.8	-	-	-	-	1	1.9	1	1.1	1	1.4

副反応：有害事象のうち本剤との因果関係が否定できないものをいう

- a) : 1~4回目の接種時は評価例数を算出、全体では評価例数/接種回数を算出
- b) : 正確な信頼区間
- c) : 当該接種における発現件数の合計を100%とした場合の構成比とする
- d) : いずれかの接種において副反応を発現した人数の合計
- e) : 副反応を発現した接種回数の合計

表3 接種回毎の事象別副反応発現状況（同時接種ワクチン：プレベナー、肺炎球菌）（解析対象集団：安全性）

		1回目接種				2回目接種				3回目接種				4回目接種				全体						
接種時		評価例数/接種回数 ^{a)}				評価例数/接種回数 ^{a)}				評価例数/接種回数 ^{a)}				評価例数/接種回数 ^{a)}				評価例数/接種回数 ^{a)}						
評価例数 (%)		10 (41.7)				13 (41.9)				16 (41.0)				-				25 (47.2)						
95%信頼区間 ^{b)}		22.1~63.4				24.5~60.9				25.6~57.9				-				33.3~61.4						
発現件数		26				21				26				-				73						
接種部位	器官別大分類	事象名	例数	%	件数	% ^{c)}	例数	%	件数	% ^{c)}	例数	%	件数	% ^{c)}	例数	%	件数	% ^{c)}	例数 ^{d)}	%	接種回数 ^{e)}	%	件数	% ^{c)}
接種部位以外	胃腸障害	嘔吐	0	0.0	0	0.0	2	6.5	2	9.5	1	2.6	1	3.8	-	-	-	-	2	3.8	3	3.2	3	4.1
	一般・全身障害および投与部位の状態	小計	4	16.7	4	15.4	5	16.1	5	23.8	2	5.1	2	7.7	-	-	-	-	9	17.0	11	11.7	11	15.1
		発熱	4	16.7	4	15.4	5	16.1	5	23.8	2	5.1	2	7.7	-	-	-	-	9	17.0	11	11.7	11	15.1

副反応：有害事象のうち本剤との因果関係が否定できないものをいう

- a) : 1~4回目の接種時は評価例数を算出、全体では評価例数/接種回数を算出
b) : 正確な信頼区間
c) : 当該接種における発現件数の合計を100%とした場合の構成比とする
d) : いずれかの接種において副反応を発現した人数の合計
e) : 副反応を発現した接種回数の合計

2. 3) 副作用報告症例における同時接種例

副作用の種類 (MedDRA PT)	性別	年齢	本剤投与日	副作用発現日	転帰	同時接種ワクチン名
特発性血小板減少性紫斑病	女	2ヶ月	2010/8/21	2010/8/30	未回復	7価肺炎球菌結合型ワクチン
血小板減少性紫斑病	女	4ヶ月	2009/10/27	2009/10/27	回復	DPT
アナフィラキシー反応	男	3ヶ月	2009/5/14	2009/5/14	回復	DPT
アナフィラキシー反応	女	18ヶ月	2010/4/16	2010/4/16	回復	DPT
アナフィラキシーショック	男	6ヶ月	2009/8/4	2009/8/4	回復	DPT
痙攣 ¹⁾	男	8ヶ月	2010/6/7	2010/6/7	回復	7価肺炎球菌結合型ワクチン
痙攣 ²⁾	女	15ヶ月	2010/9/28	2010/9/29	回復	7価肺炎球菌結合型ワクチン
熱性痙攣	男	22ヶ月	2010/9/9	2010/9/12	回復	DPT
* 多形紅斑 ³⁾	男	13ヶ月	2009/6/26	2009/6/29	回復	DPT
* 多形紅斑	男	1歳	2010/7/27	2010/7/27	回復	7価肺炎球菌結合型ワクチン
発熱 ³⁾	男	13ヶ月	2009/6/26	2009/6/30	回復	DPT
発熱	男	6ヶ月	2009/7/29	2009/7/30	回復	DPT
発熱 ¹⁾	男	8ヶ月	2010/6/7	2010/6/7	回復	7価肺炎球菌結合型ワクチン
発熱 ²⁾	女	15ヶ月	2010/9/28	2010/9/28	回復	7価肺炎球菌結合型ワクチン

*: 「使用上の注意(接種上の注意)」から予測できない副作用等

MedDRA/J(ver.13.1)に基づき、PTにて記載

1), 2), 3): 同一番号の副作用は同一症例での発現

注) 上市から2010年10月31日までのPMDAへの症例報告。尚、調査実施中の症例を含む。

同時接種ワクチン				
	接種例21例 プレベナー	接種例9例 DPT	接種例1例 BCG	接種例1例 インフルエンザ
Hib	発熱 (6 件)	心肺停止 (3 件)	突然死 (1 件)	特発性血小板減少性紫斑病 (1 件)
	アナフィラキシー反応 (3 件)	特発性血小板減少性紫斑病 (1 件)		
	熱性痙攣 (3 件)	食欲減退 (1 件)		
	心肺停止 (3 件)	アナフィラキシー反応 (1 件)		
	特発性血小板減少性紫斑病 (2 件)	多形紅斑 (1 件)		
	痙攣 (2 件)	熱性痙攣 (1 件)		
	血小板減少性紫斑病 (1 件)	第7脳神経麻痺 (1 件)		
	好中球減少症 (1 件)	発熱 (1 件)		
	アナフィラキシーショック (1 件)			
	死亡 (1 件)			
	多形紅斑 (1 件)			
	蕁麻疹 (1 件)			

収集期間:販売開始より2011年3月5日まで

対象:収集期間内に未完了を含めた当局症例報告実施済みの重篤副反応

事象名:MedDRA13.1 PTを使用

平成21年人口動態調査 年齢・死因別死亡数

(人)

	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳
総数	2556	405	201	164	134
01000 感染症及び寄生虫症	92	26	22	16	7
01100 腸管感染症	11	9	6	7	2
01300 敗血症	59	7	11	6	3
01400 ウイルス肝炎	2	-	-	-	-
01600 その他の感染症	20	10	5	3	2
02000 新生物	38	27	19	30	29
02100 悪性新生物	18	21	17	26	23
02200 その他の新生物	20	6	2	4	6
03000 血液及び造血器の疾患	18	11	1	2	2
03100 貧血	2	-	-	-	-
03200 その他	16	11	1	2	2
04000 内分泌、栄養及び代謝疾患	32	11	3	2	6
05000 精神及び行動の障害	-	-	-	-	1
06000 神経系の疾患	41	36	14	9	6
06100 髄膜炎	6	4	2	1	1
06200 脊髄性筋萎縮症	2	-	-	-	-
06500 その他の神経系の疾患	33	32	12	8	5
07000 眼及び付属器の疾患	-	-	-	-	-
08000 耳及び乳様突起の疾患	-	-	-	-	-
09000 循環器系の疾患	91	33	18	9	12
09100 高血圧性疾患	-	-	-	-	-
09200 心疾患(高血圧性除く)	81	29	17	9	10
09203 その他の虚血性心疾患	-	-	1	-	-
09204 慢性非リウマチ性心内膜症	2	1	1	-	-
09205 心筋症	25	5	4	3	2
09206 不整脈及び伝導障害	11	5	-	1	4
09207 心不全	14	6	4	1	2
09208 その他の心疾患	29	12	7	4	2
09300 脳血管疾患	5	4	1	-	2
09301 くも膜下出血	1	1	-	-	1
09302 脳内出血	1	2	1	-	1
09303 脳梗塞	-	1	-	-	-
09304 その他の脳血管疾患	3	-	-	-	-
09500 その他の循環器系の疾患	5	-	-	-	-
10000 呼吸器系の疾患	106	40	32	17	12
10100 インフルエンザ	4	5	7	5	4
10200 肺炎	39	18	14	5	6
10300 急性気管支炎	4	2	-	-	-
10400 慢性閉塞性肺疾患	1	1	1	-	-
10500 喘息	1	-	1	1	-
10600 その他の呼吸器系の疾患	57	14	9	6	2
11000 消化器系の疾患	60	14	5	4	3
11100 胃潰瘍及び十二指腸潰瘍	-	-	1	1	-
11200 ヘルニア及び腸閉塞	6	5	2	2	3
11300 肝疾患	15	2	1	-	-
11301 肝硬変	2	-	-	-	-
11302 その他の肝疾患	13	2	1	-	-
11400 その他の消化器系の疾患	39	7	1	1	-
12000 皮膚及び皮下組織の疾患	1	-	-	-	-
13000 筋骨格系・結合組織の疾患	1	2	1	2	-

14000	腎尿路生殖器系の疾患	12	4	3	2	1
14100	系球体疾患	1	-	2	-	-
14200	腎不全	10	2	-	1	1
14201	急性腎不全	5	1	-	1	1
14203	詳細不明の腎不全	5	1	-	-	-
14300	その他の腎尿路生殖器系の疾患	1	2	1	1	-
16000	周産期に発生した病態	689	7	3	-	-
16100	妊娠期間に関連する障害	72	-	-	-	-
16200	出産外傷	2	-	-	-	-
16300	特異的な呼吸障害	361	3	2	-	-
16400	周産期に特異的な感染症	53	1	-	-	-
16500	出血性障害及び血液障害	99	-	-	-	-
16600	その他の発生した病態	102	3	1	-	-
17000	先天奇形及び染色体異常	897	91	29	28	12
17100	神経系の先天奇形	38	5	4	6	1
17200	循環器系の先天奇形	392	49	17	16	6
17201	心臓の先天奇形	262	33	15	12	4
17202	その他の循環器系	130	16	2	4	2
17300	消化器系の先天奇形	20	8	2	-	1
17400	その他の先天奇形	232	10	3	2	3
17500	他に分類されないもの	215	19	3	4	1
18000	症状、徴候・異常臨床所見	331	42	14	3	8
18200	乳幼児突然死症候群	145	11	1	-	-
18300	その他の症状	186	31	13	3	8
20000	傷病及び死亡の外因	147	61	37	40	35
20100	不慮の事故	124	56	29	33	30
20101	交通事故	9	13	11	10	11
20102	転倒・転落	7	6	2	5	5
20103	不慮の溺死及び溺水	7	20	7	6	8
20104	不慮の窒息	83	10	5	6	-
20105	煙、火・火炎への曝露	2	2	3	5	5
20107	その他の不慮の事故	16	5	1	1	1
20200	自殺	-	-	-	-	-
20300	他殺	11	1	3	6	4
20400	その他の外因	12	4	5	1	1

平成21年人口動態調査 年別 乳児(1歳未満)死亡数

(人)

年	平成7年	平成12年	平成17年	平成19年	平成20年	平成21年
総 数	5054	3830	2958	2828	2798	2556
Ba01 腸管感染症	12	11	18	17	17	11
Ba02 敗血症	107	85	71	40	56	59
Ba03 麻 疹	2	1	-	-	-	-
Ba04 ウイルス肝炎	6	7	3	1	2	2
Ba05 その他の感染症及び寄生虫症	20	24	25	35	16	20
Ba06 悪性新生物	27	18	21	24	18	18
Ba07 白血病	11	11	6	10	9	7
Ba08 その他の悪性新生物	16	7	15	14	9	11
Ba09 その他の新生物	15	12	28	25	28	20
Ba10 栄養失調症及び栄養欠乏症	5	2	3	2	1	-
Ba11 代謝障害	44	43	35	29	28	30
Ba12 髄膜炎	23	12	5	9	9	6
Ba13 脊髄性筋萎縮症	18	9	3	2	2	2
Ba14 脳性麻痺	6	3	2	1	1	2
Ba15 心疾患(高血圧性除く)	143	117	138	77	72	81
Ba16 脳血管疾患	23	15	7	8	4	5
Ba17 インフルエンザ	5	-	-	3	2	4
Ba18 肺 炎	114	73	48	46	60	39
Ba19 喘 息	16	4	4	2	-	1
Ba20 ヘルニア及び腸閉塞	7	6	8	3	4	6
Ba21 肝疾患	11	16	9	10	12	15
Ba22 腎不全	8	17	4	6	8	10
Ba23 周産期に発生した病態	1504	1108	822	779	746	689
Ba24 胎児発育に関連する障害	76	73	66	82	69	72
Ba25 出産外傷	24	7	7	10	7	2
Ba26 出生時仮死	164	153	126	92	95	102
Ba27 新生児の呼吸窮迫	188	97	56	42	34	41
Ba28 周産期に発生した肺出血	47	37	21	17	18	9
Ba29 発生した心血管障害	98	65	42	78	78	56
Ba30 その他の特異的な呼吸障害等	267	251	169	147	154	153
Ba31 新生児の細菌性敗血症	103	61	41	73	49	44
Ba32 その他の特異的な感染症	30	23	19	9	17	9
Ba33 出血性障害及び血液障害	241	207	159	121	128	99
Ba34 その他の病態	266	134	116	108	97	102
Ba35 先天奇形、変形・染色体異常	1786	1385	1025	1046	999	897
Ba36 神経系の先天奇形	83	66	56	51	56	38
Ba37 心臓の先天奇形	647	470	339	323	298	262
Ba38 その他循環器系の先天奇形	270	177	122	137	130	130
Ba39 呼吸器系の先天奇形	213	174	139	90	72	71
Ba40 消化器系の先天奇形	64	39	26	35	32	20
Ba41 筋骨格系の先天奇形	126	95	65	69	68	71
Ba42 その他の先天奇形及び変形	119	132	100	92	85	90
Ba43 他に分類されないもの	264	232	178	249	258	215
Ba44 乳幼児突然死症候群	526	317	174	147	153	145
Ba45 その他のすべての疾患	260	279	296	347	368	347
Ba46 不慮の事故	329	217	174	127	144	124
Ba47 交通事故	18	16	11	7	10	9
Ba48 転倒・転落	8	8	7	4	5	7
Ba49 不慮の溺死及び溺水	22	7	9	9	11	7
Ba50 胃内容物の誤えん	107	71	62	38	54	37
Ba51 その他の不慮の窒息	124	89	71	58	55	46
Ba52 煙、火及び火炎への曝露	5	6	6	7	2	2
Ba53 有害物質による不慮の中毒等	1	-	-	-	1	-
Ba54 その他の不慮の事故	44	20	8	4	6	16
Ba55 他 殺	32	29	21	14	28	11
Ba56 その他の外因	5	20	14	28	20	12

参考文献

Postlicensure Safety Surveillance for 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine

Robert P. Wise, MD, MPH

John Iskander, MD, MPH

R. Douglas Pratt, MD, MPH

Scott Campbell, RN, MPH

Robert Ball, MD, MPH, ScM

Robert P. Pless, MD, MSc

M. Miles Braun, MD, MPH

THE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) licensed the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV, trade name Prevnar, Wyeth Pharmaceuticals, Philadelphia, Pa) on February 17, 2000. The recommended vaccination series includes doses at ages 2, 4, 6, and 12 to 15 months, with catch-up doses through 9 years of age.¹ Pneumococcal conjugate vaccine has been rapidly adopted into routine pediatric practice, reflecting concern for the gravity of serious pneumococcal infections and confidence in the efficacy and safety of PCV.

Prior to licensure, almost 19 000 infants and children received PCV in randomized clinical trials that demonstrated good efficacy against invasive infections and a favorable safety profile. Common adverse events in the first days after vaccination included injection site reactions, fever, irritability, drowsiness, restless sleep, decreased appetite, vomiting, and diarrhea.¹ However, rare vaccine complications may not emerge before licensure for a variety of reasons, particularly the relatively limited sample sizes of trials.² In addition, the control group in the main study received another experimental vaccine, rather than a placebo.³ If both vaccines provoked similar adverse ef-

Context Clinical trials evaluate a vaccine's safety before approval, but some risks may escape detection or adequate characterization until larger population exposures occur after licensure.

Objective To summarize reports of events occurring after vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV), including those that may warrant further investigation to assess possible causation by PCV.

Design Descriptive epidemiology of reports submitted to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), a national passive surveillance database.

Setting and Patients United States during first 2 years after licensure of PCV (February 2000 through February 2002). Reports studied were for children younger than 18 years and vaccinated with PCV.

Main Outcome Measures Numbers and proportional distributions of reports.

Results A total of 4154 reports of events following PCV were submitted to VAERS, for a rate of 13.2 reports per 100 000 doses distributed. Multiple vaccines were given in 74.3% of reports. The most frequently reported symptoms and signs included fever, injection site reactions, fussiness, rashes, and urticaria. Serious events were described in 14.6% of reports. There were 117 deaths, 23 reports of positive rechallenges, and 34 cases of invasive pneumococcal infections possibly representing vaccine failure. Immune-mediated events occurred in 31.3% of reports. All 14 patients with anaphylactic or anaphylactoid reactions survived. Thrombocytopenia developed in 14 patients and serum sickness in 6 others. Neurologic symptoms occurred in 38% of reports. Seizures described in 393 reports included 94 febrile seizures.

Conclusions The majority of reports to VAERS in the first 2 years after licensure of PCV described generally minor adverse events previously identified in clinical trials. The proportion of reports portraying serious events was similar to that for other vaccines. Although there are important limitations in passive surveillance data, and caution in their interpretation is necessary, symptoms experienced by a few children more than once after successive PCV doses, including allergic reactions, prolonged or abnormal crying, fussiness, dyspnea, and gastrointestinal distress, warrant continued surveillance, as do reports of rare but potentially serious events, such as seizures, anaphylactic or anaphylactoid reactions, serum sickness, and thrombocytopenia.

JAMA. 2004;292:1702-1710

www.jama.com

fects, little or no difference between the 2 groups might have been evident. Therefore, postmarketing safety surveillance remains essential. This re-

port summarizes data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) in the first 2 years after PCV licensure.

Author Affiliations: Division of Epidemiology, Office of Biostatistics and Epidemiology (Drs Wise, Ball, and Braun); and Division of Vaccines and Related Products Applications, Office of Vaccines Research and Review (Dr Pratt), Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Rockville, Md; Immunization Safety Branch, Epidemiology and Surveillance Division, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention,

Atlanta, Ga (Drs Iskander and Pless and Mr Campbell); and Immunization Safety Unit, Immunization and Respiratory Infections Division, Centre for Infectious Disease Prevention and Control Health Canada, Ottawa, Ontario (Dr Pless).

Corresponding Author: Robert P. Wise, MD, MPH, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, HFM-225, 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448 (R.P.Wise@cber.fda.gov).

METHODS

We studied case reports to VAERS of events occurring after PCV vaccinations through February 2002, allowing at least 3 months for potential follow-up of each case. We excluded 86 foreign reports and 19 reports detailing patients older than 17 years but applied no other criteria, such as minimum or maximum intervals after vaccination.

Jointly operated by the FDA and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) since 1990, VAERS accepts voluntarily submitted reports of events from manufacturers, health care workers, and patients.^{4,6} (Manufacturer reporting to VAERS is required but mainly comprises transmission of information that had been voluntarily supplied by physicians, patients, or other primary reporters.) Although experiences reported to VAERS are generally voluntary, unsolicited, and reflect concern or suspicion of a possible relationship to 1 or more vaccine products, VAERS received a few reports for events detected through a systematic safety surveillance study in a health maintenance organization. Because of important limitations in passive surveillance, data from VAERS require cautious interpretation.³ Reported events may be a small fraction of all that occur, and they frequently defy facile assessment of whether vaccinations played a causal role. Nonetheless, the potential to detect important clues from patterns among collected reports warrants careful surveillance.

We used information from the VAERS report form on the vaccinee (name, date of birth, age, sex, address); the event(s) (date of onset, therapy, and clinical course); and vaccine(s) administered (date, lot identifier, and dose sequence). The VAERS database indexes reported events with standardized coding terms⁷ that trained nurses assign after reviewing each submitted report. The date of onset refers to the earliest symptom in each report. Although most reports received multiple codes, we obtained intervals from vaccination to onset of pertinent events for selected subsets during individual case reviews. We also queried free text fields from the report

Table 1. Pneumococcal Conjugate Vaccine Reports by Age Group and Seriousness, United States, March 2000-February 2002

Age Group	Deaths, No.	Nonfatal Serious, No.*	Nonserious, No.	Total, No.	Age Group Percentage†
0-5 mo	80	211	780	1071	27.3
6-11 mo	19	98	659	776	19.8
1 y	15	135	1272	1422	36.2
2-4 y	3	28	521	552	14.1
5-9 y	0	9	85	94	2.4
10-17 y	0	0	11	11	0.3
Unknown	0	10	218	228	
Total	117	491	3546	4154	
Reporting rate‡	0.4	1.6	11.3	13.2	

*By Food and Drug Administration regulations, serious reports describe deaths, life-threatening events, hospitalizations, persistent or significant disabilities, congenital anomalies, and other events of medical importance.⁶

†Percentages by age calculated on basis of reports with ages, excluding 228 without age information.

‡Reporting rates describe numbers of Vaccine Adverse Event Reporting System reports received per 100000 doses distributed.

form and follow-up notes. For example, we sought potential anaphylaxis cases by looking for the anaphylaxis code as well as "anaphyl," "epineph," or "laryngismus."

To select subsets of reported cases for analysis, we weighed their frequencies and medical severity as indicators of potential population impact, as well as practical preventability and plausibility for relationship with vaccination.⁸ Regulatory criteria were used to classify VAERS reports as serious and mainly involved death, life-threatening illness, hospitalization, or persistent disability.^{5,9} Positive rechallenge reports, events that followed PCV and recurred after a subsequent dose, were analyzed in detail, as such reports suggest (but cannot confirm) causal association with vaccination. Neurologic and immune-mediated events were also highlighted. Because of the suggestion of more seizures in the PCV group than in the comparator group in the primary clinical trial,² we planned to study the first 100 seizure reports with supplementary follow-up to clarify previous medical history and subsequent clinical course. The final data set excluded 2 duplicates, leaving 98 cases for analysis. For injection site reactions, we reviewed reports in the first year after PCV licensure to identify the pertinent vaccine in cases with multiple immunizations. Many physicians understand that no vaccine is 100% effective and, therefore, do not con-

sider vaccine failure to be an adverse event. However, we included reports of pneumococcal infections subsequent to administration of PCV as potential vaccine failures.

Unless otherwise specified, we excluded missing data when calculating proportions. Reporting rates are calculated by dividing numbers of reports by estimated PCV doses distributed, extrapolated from CDC biologics surveillance data.¹⁰

RESULTS

Among 4154 reports of events after immunization with PCV, 608 (14.6%) described serious events, including 117 deaths (TABLE 1). The number of reports received increased over the first year after licensure and then declined. Infants younger than 6 months accounted for 27.3% of reports. Females accounted for slightly less than half of all cases (47.5%). Based on an estimated distribution of 31.5 million doses within the United States during the first 2 years after licensure of PCV, the overall reporting rate was 13.2 per 100000 vaccinations and 1.9 per 100000 for serious reports. Three fourths (74.3%) of reports described multiple vaccines administered together (TABLE 2). Reported symptoms began within 1 week after vaccination in 86.6% of cases. The most frequently reported symptoms and signs included fever, injection site reactions, fussiness, rashes, urticaria, and vasodilation.

POSTLICENSURE SAFETY SURVEILLANCE FOR PNEUMOCOCCAL VACCINE

Table 2. Events Reported After Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV), United States, March 2000-February 2002*

Event	No. of Cases			PCV Alone, %			Comments
	Serious	Nonserious	Total	Serious	Nonserious	Total	
All reports	608	3546	4154	14.8	27.6	25.7	
Fever	228	1225	1453	13.6	25.6	23.7	90% Included rash or other symptoms
Injection site reactions	30	1125	1155	23.3	32.1	31.9	54% Involved PCV site; 8 serious reports described abscess or cellulitis
Rash	42	754	796	21.4	23.1	23.0	12 Cases with petechiae; 10% of rash reports included urticaria
Vasodilation	61	496	557	13.1	24.6	23.3	420 Cutaneous (hot flashes, flushing, hyperemia, erythema, or warm feeling); 144 venous (pallor, syncope, or dizziness) cases
Neurologic	366	1209	1575	11.2	19.2	17.3	52.4% Had symptoms within 24 h
Neuroexcitation	109	672	781	9.2	19.6	18.2	Fussiness (599), twitch (87), tremor (74), insomnia (73), nervousness (59), hyperkinesia (5)
Convulsions	159	234	393	9.4	17.9	14.5	33% Had symptoms within 24 h: 24% febrile seizures, 130 others also had fever; 1 positive rechallenge for febrile seizure confounded by URI and otitis media 1 d after PCV dose 2, MMR, and VV, and pneumonia 2 d after PCV dose 3
Prolonged or abnormal crying	22	235	257	4.5	7.2	7.0	
Ataxia or gait disturbance	10	44	54	10.0	31.8	27.8	
HHE or hypotonia or hyporesponsiveness	24	25	49	12.5	20.0	16.3	Fever in 18.4%; emesis in 14.3%; 3 seizures; 3 others with ocular deviation; 1 botulism (by stool culture); 1 possible allergic reaction (laryngeal edema)
Meningitis	34	2	36	23.5	100.0	27.8	
Encephalopathy	4	0	4	50.0		50.0	1 Acute disseminated encephalomyelitis 12 h after vaccination; differential diagnosis included viral encephalitis, but multiple viral cultures negative, and patient recovered with steroids; 1 acute demyelinating cerebellar encephalitis 2 d after vaccination with subsequent recovery
Immunologic	121	1178	1299	19.0	31.3	30.2	33.7% of immunologic cases aged <1y vs 49.4% for other reports
Allergic reactions	93	1105	1198	18.3	31.5	30.5	
Urticaria	19	373	392	5.3	34.3	32.9	1 Positive rechallenge; 20% of urticaria cases describe rash
Pruritus	3	85	88	33.3	37.6	37.5	
Allergy, unspecified	21	67	88	9.5	26.9	22.7	
Facial edema	7	68	75	14.3	27.9	26.7	2 Patients with anaphylaxis; 35 others had symptoms during first day after vaccination but not anaphylaxis (intervals >4 h before first symptoms and/or lacked multiple body system manifestations)
Asthma	15	36	51	26.7	33.3	31.4	
Anaphylaxis or anaphylactoid	8	6	14	25.0	16.7	21.4	
Angioedema	0	13	13		61.5	61.5	1 Positive rechallenge
Other possibly immune-mediated	69	152	221	23.2	28.3	26.7	51% Also had definite or possible allergic reactions
Thrombocytopenia	9	5	14	11.1	0.0	7.1	
Erythema multiforme	3	36	39	33.3	22.2	23.1	No case of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis
Arthritis or arthralgias	4	22	26	0.0	45.5	38.5	

(continued)

POSTLICENSURE SAFETY SURVEILLANCE FOR PNEUMOCOCCAL VACCINE

Table 2. Events Reported After Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV), United States, March 2000-February 2002* (cont)

Event	No. of Cases			PCV Alone, %			Comments
	Serious	Nonserious	Total	Serious	Nonserious	Total	
Immunologic (cont)							
Other possibly immune-mediated (cont)							
Vasculitis	6	9	15	33.3	55.6	46.7	Diagnoses or suspicions but none with biopsy evidence; 10 of 11 cases with dose data followed first PCV; 6 final diagnoses of HSP and 4 "rule out" diagnoses; most intervals to first symptoms in first week
Serum sickness	2	4	6	50.0	100.0	83.3	Ages 4 mo-4 y; 3 cases after first PCV doses and without other vaccines; symptoms within 1 d after vaccination in 3 patients; 1 confounded by antibiotic before symptoms began
Diabetes mellitus (DM), type 1	6	0	6	66.7		66.7	5 Males, 1 female; 2 family histories of DM (juvenile or adult onset); 5 received only first PCV dose; ages 11-22 mo; symptoms followed PCV by 2-10 wk; 8 others had incidental, transient, and often mild-hyperglycemia without evident clinical significance
Alopecia	0	2	2		0.0	0.0	1 Positive rechallenge
Gastrointestinal	121	410	531	13.2	29.3	33.2	49.2% of reports with dates described symptoms within 1 d after vaccination and 74.0% within 2 d
Diarrhea and/or vomiting	67	289	356	19.4	31.8	29.5	3 Positive rechallenges
Anorexia	43	124	167	7.0	23.4	19.2	
Dysphagia	5	10	15	0.0	10.0	6.7	
Hepatic disorders	7	1	8	28.6	0.0	25.0	
Intussusception	5	0	5	20.0		20.0	1 Fatality (after months of frequent diarrhea); no rotavirus or oral polio vaccine; symptoms within 2 d in 4 boys and after 2 wk in 1 girl
Infections	147	298	445	20.4	27.5	25.2	
URI and viral infections	51	165	216	21.6	24.8	24.1	
Cellulitis	15	62	77	20.0	30.6	28.6	
Bacterial infections	51	24	75	29.4	54.2	37.3	
Pulmonary	191	184	375	15.7	28.3	21.9	40.3% <6 mo old vs 24.3% in other reports
Respiratory distress	152	134	286	11.8	23.1	17.1	
Pneumonia, bronchiolitis	45	35	80	31.1	42.9	36.3	
Bronchoconstriction	18	37	55	27.8	32.4	30.9	Asthma, wheezing, or stridor; 3 positive rechallenges (a fourth positive rechallenge report described dyspnea)

Abbreviations: HHE, hypotonic hyporesponsive episode; HSP, Henoch-Schönlein purpura; MMR, measles, mumps, rubella; URI, upper respiratory tract infection; VV, varicella vaccine.

*Percentages indicate fractions of reports in each adverse event group that describe administration of PCV alone, without other vaccinations. Numbers reflect Vaccine Adverse Event Reporting System reports for PCV administered after licensure in February 2000 through February 2002. Serious cases include 117 deaths. Event categories are not mutually exclusive. Addition of row frequencies would fallaciously double-count numerous case reports that describe multiple symptoms, eg, a rash that accompanies fever and arthralgias. Febrile seizures contribute to both fever and seizures. Encephalopathy includes encephalitis and acute brain syndrome but omits 4 cases with disease prior to vaccination. Another 5 excluded reports have different or more specific diagnoses (1 each for Sydenham chorea, HHE, streptococcal sepsis, ataxia, and seizures). See text for additional information about case reports with seizures, ataxia or gait disturbance, anaphylaxis, thrombocytopenia, and gastrointestinal problems.

Table 2 provides a detailed account of reported events. Data are summarized below for reports of death, positive rechallenges, neurologic events, potentially immune-mediated events, and reports of pneumococcal infection.

Deaths

Reports to VAERS described 117 deaths after vaccination with PCV (TABLE 3). A cause was identified in 37.6%. Median intervals from vaccination to death were 51 days in the 12 cases reported

from the health maintenance organization active surveillance and 3 days for the other 105.

Three patients who died had seizures without evident etiologies. A 9-month-old female developed status epi-

POSTLICENSURE SAFETY SURVEILLANCE FOR PNEUMOCOCCAL VACCINE

lepticus 2 days after her second dose of PCV, given with hepatitis B vaccine and a tuberculin skin test. She had a recent diagnosis of "gross motor delay"; no autopsy was performed. A pair of fraternal twins had seizure disorders that began after immunizations. One died at 12

months of age with no cause identified at autopsy. Her sister died 4 months later; postmortem histology indicated she had bronchopneumonia, and the pathologist attributed death to a seizure disorder.

Three deaths involved incidental liver pathology. One patient had liver en-

zyme elevations with septic shock and meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* (serotype 14). The conclusion after postmortem examination of the second patient was probable sudden infant death syndrome (SIDS) with mild nonspecific hepatic and pulmonary congestion. The autopsy for the third also disclosed hepatic congestion, but the cause of death remained unexplained.

Autopsies on 2 patients identified acute encephalopathy after multiple immunizations. A previously healthy 10-week-old female died 11 days after vaccinations. Her postmortem examination disclosed anoxic encephalopathy, "resuscitated SIDS," and multisystem ischemia. A 12-month-old male with a history of premature birth had vomiting, diarrhea, and fever 1 day before multiple vaccinations and then died with acute cerebral edema less than 1 day afterward.

A patient with frequent diarrheal episodes over the previous few months was waiting for surgery when he died 3 days after multiple vaccinations. A barium enema had disclosed intussusception.

Table 3. Fatalities Reported After Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV), United States, March 2000-February 2002

	No. of Cases (%)	Comments
Vaccinations	117 (100.0)	
PCV with other vaccines	105 (89.7)	
PCV alone	12 (10.3)	
Sex		
Male	69 (59.0)	
Female	48 (41.0)	
Age, mo		
<6	80 (68.4)	
6-11	19 (16.2)	
12-23	15 (12.8)	
>23	3 (2.6)	
Surveillance mode		
Passive	105 (89.7)	Spontaneous case reports to VAERS; median interval from vaccination to death, 3 d (range, 0-315 d)
Active (postlicensure study)	12 (10.3)	Prospective HMO-based monitoring; median interval from vaccination to death, 51 d (range, 12-157 d)
No cause identified	73 (62.4)	
After autopsy	68 (58.1)	
Without autopsy	5 (4.3)	
Classifications		
SIDS	51 (43.6)	Includes 3 deaths at age >12 mo
Possible SIDS	8 (6.8)	Without clear distinction from suffocation, eg, when infant had been sleeping with parent
Unknown cause	14 (12.0)	No cause identified but not designated SIDS
Cause identified	44 (37.6)	
Antenatal or perinatal conditions	13 (11.1)	Congenital anomalies, congenital cytomegalovirus infection, or bronchopulmonary dysplasia
Infections	22 (18.8)	Pneumococcal infections in 7 cases
Pneumonia or bronchitis	11 (9.4)	
Meningitis	7 (6.0)	
Other infections	4 (3.4)	
Seizures	8 (6.8)	
Congenital or perinatal disorders	2 (1.7)	
Meningitis	3 (2.6)	
Pathophysiology unclear	3 (2.6)	See text
Hepatic pathology	3 (2.6)	See text
Acute encephalopathy	2 (1.7)	See text
Thymoma	1 (0.9)	
Myocarditis	1 (0.9)	
Probable asphyxia	1 (0.9)	
Intussusception	1 (0.9)	See text

Abbreviations: HMO, health maintenance organization; SIDS, sudden infant death syndrome; VAERS, Vaccine Adverse Event Reporting System.

Positive Rechallenges

In 23 reports, patients experienced the same event after PCV (often with additional vaccines) more than once. These positive rechallenges involved fever, irritability, or other nonspecific symptoms (7 cases); respiratory symptoms (4 cases); prolonged or abnormal crying (4 cases); gastrointestinal (GI) disturbance (3 cases); possible allergic reactions (2 cases); seizures (2 cases); and hair loss (1 case).

Neurologic Events

Of all PCV reports, 37.9% included at least 1 potential neurologic symptom or diagnosis. Among the first 98 patients with reported seizures, supplementary follow-up disclosed that 79 (80.6%) had a prior history of seizure or a fever at the time of the seizure; the other 19 (19.4%) had no fever reported with the seizure and did not appear to have a medical history that might account for the seizure. By 2 months after the initial postvaccinal sei-

zure, 12 of the 19 patients had no further seizures and were not receiving anticonvulsant therapy. Two others experienced at least 1 additional seizure associated with high fever or epilepsy diagnosed after vaccination but were not treated with anticonvulsants. The remaining 5 patients did receive anticonvulsant medications. Three of these 5 continued receiving therapy, 2 for epilepsy and 1 for atypical Aicardi syndrome (a congenital neurologic seizure disorder); the other 2 children discontinued anticonvulsants 1 month and 5 months after their initial seizures and remained free of seizure activity.

The 54 patients with ataxia (11 cases), abnormal gait (39 cases), or both (4 cases) developed symptoms from hours to weeks after vaccination, except for 1 patient who developed ataxia more than 2 months after receiving PCV and varicella vaccine. In 19 cases, patients had received live virus vaccines for varicella (12 cases) and/or measles, mumps, and rubella vaccine (15 cases). One patient who received only PCV and hepatitis B vaccine began to vomit repeatedly and manifested truncal ataxia (inability to stand despite having begun to walk 2 weeks earlier) and nystagmus about 13 hours after vaccination, interpreted as acute cerebellar ataxia. Three reports described ataxia, and 12 described gait disturbance after PCV alone. One patient's ataxia began before his vaccination. The second developed ataxia and slurred speech 3 weeks after vaccination and was later diagnosed as having Sydenham chorea. The third had persistent otitis media, already treated with 2 antibiotics before vaccination, when his physician added cefpodoxime (possible adverse effects include dizziness, vertigo, shakiness), followed 6 to 12 hours later by onset of ataxia.

Immune-Mediated Events

Almost one third of reports (31.3%) describe allergic or other syndromes that might reflect abnormal immune responses. In particular, anaphylactic or anaphylactoid reactions were described in 14 reports; 12 of the 14 pa-

Table 4. Pneumococcal Meningitis in 23 Reports*

	Pneumococcal Conjugate Vaccine, No. of Doses			
	1	2	3	4
Total No. of cases	10	8	4	1
No. of cases with vaccine serotypes identified	3	4	2	1
Range of intervals after last dose	4 d-2 mo (in 8 reports with dates)	8 d-6 mo (in 5 reports with dates)	2 d-1 y	5 mo

*Nine of 23 reported cases of pneumococcal meningitis identified serotypes 6B, 9V, 14 (2 reports), 18C, 19F (2 reports), and 23F (2 reports); 1 report described a specimen that was "positive for 1 of the 7 serotypes contained in the vaccine" without further specification. The other 13 reports did not provide any serotype identification.

tients had received only initial doses of PCV, and the other 2 reports described no problem after previous doses. All 14 patients survived; at least 8 received epinephrine. Symptoms emerged 5 to 30 minutes after vaccination in 8 patients and after 1 to 4 hours in the other 6. Three patients received PCV alone; 2 of them had symptoms within 5 to 10 minutes. One patient developed symptoms 150 minutes after receipt of PCV and diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine. An allergist later learned that a second feeding with a particular infant formula preceded symptoms by 30 minutes. The baby had previously developed erythema and swelling of his lips after the first trial of that formula. With this history and consistent skin test results, the allergist concluded that casein in the formula had most likely been at fault.

Although 78 reports described possible thrombocytopenia (with descriptions of thrombocytopenia, petechiae, purpura, or ecchymosis), only 14 provided documentation of depressed platelet counts, with 2 mildly affected patients (50000-150000 platelets/mm³) and 12 with severely depressed counts (<20000/mm³). None died. One of the 14 patients developed immune thrombocytopenic purpura and aplastic anemia 1 week after her first dose of PCV, given alone. The other 13 patients developed symptoms 1 to 35 days after multiple immunizations. At least 8 patients had vaccines, medications, or viral or bacterial infections as potential causes, including 4 who had received measles, mumps, and rubella vaccine

(28.6% vs 17.5% of other PCV reports). Among the other 64 reports with possible thrombocytopenia but platelet counts unspecified or higher than 150000/mm³, 27 involved injection site bruising or other local reactions, and 25 involved petechiae elsewhere.

Antibiotics provided an alternative etiology for 1 patient with serum sickness, but a large fraction of these case reports (5/6) described no additional vaccine given with PCV.

Possible Vaccine Failures

Among 7 patients who died with pneumococcal infections, 6 had received only 1 or 2 PCV doses, and 2 had vaccine serotypes identified. A 9-month-old male died with serotype 14 pneumococcal meningitis 19 days after his first dose of PCV. A 13-month-old male died with serotype 19F pneumococcal meningitis 4 months after his third PCV dose. His history included premature birth, congenital bronchomalacia, a tracheostomy, duodenal atresia, and a tracheoesophageal fistula.

Invasive *S pneumoniae* infections developed in 34 patients with meningitis, pneumonia, or sepsis after 1 PCV dose (11 cases), 2 doses (11 cases), 3 doses (10 cases), or 4 doses (2 cases). Ten of 23 patients with pneumococcal meningitis had received only initial doses of PCV (TABLE 4). Of 21 reports with serotype data from any invasive pneumococcal infection, 19 identified vaccine serotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F). Every vaccine serotype except type 4 appeared in at least 1 report; the most frequently occurring serotype was 19F (7 cases).

COMMENT

The great majority of reports in the first 2 years after PCV licensure described minor signs and symptoms previously recorded during clinical trials. The proportion of reports portraying serious events (14.6%) was similar to that for other vaccines (14.3%).¹⁰ Still, rare reports of serious events, including seizures, anaphylactic or anaphylactoid reactions, serum sickness, and thrombocytopenia, might represent uncommon risks and warrant further assessment. Symptoms that recurred in children after repeated doses of PCV, including allergic reactions, prolonged or abnormal crying, fussiness, dyspnea, and GI distress, also warrant further study.

The interpretation of VAERS reports requires caution because many reported events may not be due to the vaccine. In addition to the fact that other vaccines were administered in two thirds of PCV reports, all of the events described in these 4154 reports (except for true vaccine failures) can occur independently of immunizations. Children frequently develop fever, vomiting, diarrhea, and rashes in the absence of any vaccination. Febrile seizures are not rare. Even anaphylaxis can have nonvaccine causes. With time after vaccination, intercurrent exposures to nonvaccine antigens (food or others) may occur, as illustrated by the patient with anaphylaxis whose positive rechallenge and skin test evidence implicated casein in formula as the offending antigen. Local reactions at vaccine injection sites are common and nearly always benign and transient. With both temporal and anatomic associations between injection site reactions and recent vaccination, we usually infer causation, as reflected in terminology ("reaction" rather than "report"), but even these events may stem from immunization technique, host experience (prior exposure to antigens, as in Arthus reactions), or other factors apart from a vaccine's intrinsic composition. Positive rechallenges seem less likely to arise by chance alone, but they do not abso-

lutely confirm that a vaccine caused an adverse event, especially when the vaccination and event are both common.

Passive surveillance systems have important limitations, including underreporting.¹¹ Despite incomplete case ascertainment, however, the value of VAERS-based safety surveillance was demonstrated when a small number of initial intussusception reports for rotavirus vaccine led to epidemiologic studies that verified the hazard. Even after publicity stimulated additional reporting, VAERS received information on only an estimated 47% of cases that had actually occurred.¹² Underreporting of adverse events undoubtedly affects PCV as well. The increasing report numbers in the first year probably reflect growing utilization, along with the "Weber effect" of greater reporting enthusiasm or diligence for new products.¹³ The subsequent decrease may relate in part to PCV shortages, which occurred between August 2001 and late 2002,¹⁴ as well as waning of reporting enthusiasm and reporting delays.

Although limitations of VAERS preclude ascribing reported seizures to PCV, vaccination may have played a role in at least some cases. In the primary clinical trial before licensure, a few more patients had seizures within 3 days after PCV than after the meningococcal comparator vaccine (8 vs 4), raising concern about a possible association. However, all of these seizure patients had received at least diphtheria, tetanus, and whole cell or acellular pertussis vaccine concomitantly. We found that most of nearly 400 seizures reported to VAERS followed multiple vaccinations. One patient had a positive rechallenge, but his febrile seizures were associated with infections as well as vaccinations. Like other vaccines, PCV can provoke fever, which could trigger a febrile seizure. From prelicensure studies, up to 23.9% of PCV recipients developed fever of 38°C or higher in the first 2 days, and 0.9% to 2.5% had fever higher than 39°C.² However, about 1 in 5 patients with a seizure reported to VAERS did not have a history of fe-

ver or a previous seizure disorder. Most of these patients did not require subsequent anticonvulsant medication.

Similarly, some allergic reactions may be attributable to PCV. Reported allergic events included anaphylactic or anaphylactoid reactions within minutes to hours after PCV. Many other patients with urticaria, facial edema, angioedema, pruritus, or unspecified allergic reactions may have had immediate hypersensitivity reactions of lesser intensity. Some patients had symptoms only days after vaccination.

Pneumococcal conjugate vaccine may have contributed to some of the other reported immune-mediated adverse events. The 12 reports of thrombocytopenia with profoundly depressed platelet counts illustrate uncertainties in the interpretation of passive surveillance data. Thrombocytopenia is a recognized complication of measles-containing vaccines¹⁵⁻¹⁷ and has been reported after varicella vaccine.¹⁸ Although both products have live viruses, an immunologic mechanism might not require a live virus agent.¹⁹ On the other hand, most patients had received multiple vaccines, their intervals from vaccination to onset varied, and several had infectious or drug exposures that might account for their thrombocytopenia.

Postvaccinal vasculitis has been described after other immunizations, including varicella vaccine,¹⁸ and Henoch-Schönlein purpura is rare in young children.²⁰ However, we suggest caution in assessment of this diagnosis as a potential risk of PCV. Several rash illnesses are common in young children; many vasculitis reports to VAERS lack clinical details and laboratory evidence, and none had a biopsy. Most reports of Henoch-Schönlein purpura did not describe arthralgias or intestinal symptoms.

After extensive review of medical literature and clinical vaccine trials, Jefferson and Demicheli²¹ found "no evidence of a link between IDDM [insulin dependent diabetes mellitus] and vaccination in humans." The Institute of Medicine recently concurred with this

assessment,²² and 2 recent studies described no association between vaccines and diabetes mellitus.^{23,24} The 6 reports of diabetes mellitus after PCV amount to very few cases when contrasted with the millions of vaccine doses administered. Their appearance after PCV seems more likely to be purely coincidental, with reporting stimulated by publicity about potential relationships to vaccination.²⁵

We previously described alopecia reports to VAERS with 3 clear positive rechallenges for hepatitis B and 1 with influenza virus vaccine.²⁶ One of the 2 reports for PCV now provides a second positive rechallenge case for a vaccine other than hepatitis B. On both occasions, alopecia began 1 week after administration of PCV with 2 other bacterial vaccines. The sequence suggests that alopecia may be a nonspecific response to vaccinations or other immunologic stimulation, rather than necessarily having a specific relationship with hepatitis B.

The reported deaths cannot be attributed to PCV. Even among fatalities from pneumococcal infection in PCV recipients, only 1 patient had an infection with a pneumococcal serotype included in the vaccine after receiving more than 2 doses. We analyzed all reported deaths, but the 12 from active surveillance might differ from most VAERS cases in various ways. Most importantly, clinical concern about a possible relationship with vaccination probably motivates most voluntary reporters after they see an unexpected event in a recently immunized patient. We believe that the short median interval from vaccination until death for the spontaneously reported cases reflects this psychology, in clear contrast to the substantially longer median for the 12 actively ascertained cases. Silvers et al²⁷ reviewed fatality reporting to VAERS during a period prior to PCV licensure. Unexplained deaths predominated then as they do for PCV reports now. A report to VAERS is less likely for a death after evident illness or when an autopsy identifies pathology. In contrast, deaths that remain un-

explained after investigation are more likely to engender concern over a possible relationship to recent vaccinations. Several systematic studies failed to find an association between SIDS and vaccinations.²⁸⁻³² The Institute of Medicine recently reviewed sudden unexpected infant deaths, finding that the weight of evidence does not support causal linkage between SIDS and multiple vaccinations routinely scheduled together.³³

Most or all of the GI symptoms reported with PCV might not relate to vaccination, despite positive rechallenges, since diarrhea and vomiting are so prevalent during infancy. The tendency for reported symptoms to follow soon after vaccination (eg, nearly half of GI cases in the first day) may reflect selective reporting. Physicians and patients' families would be progressively less likely to wonder about a possible vaccine role as the postvaccination interval increases. The Weber effect and publicity about rotavirus vaccine and intussusception may have stimulated reporting to VAERS for the 5 intussusception cases with PCV, even though it is neither a live virus nor an orally administered vaccine. However, it is routinely given to infants, the age group in which intussusception typically occurs.

A report of neonatal hyperbilirubinemia after accidental gestational exposure to PCV is the only pregnancy exposure to come to light thus far. Neonatal hyperbilirubinemia is common, usually promptly recognized and treated, and has no known relationship to immunizations. Although PCV is not a live virus product and is not indicated for adults, additional case reports would contribute to clarifying any potential risk from gestational exposure. The Institute for Safe Medication Practices described 3 other adults who received PCV by mistake.³⁴ We found misclassification of the 2 pneumococcal vaccines, PCV and the polyvalent polysaccharide vaccine, in several cases. Inadvertent product substitutions could deprive an adult of protection from several serotypes in-

cluded in polyvalent polysaccharide vaccine but not in PCV. Conversely, if a young child receives the adult product, rather than PCV, immunogenicity would be inadequate.

Although VAERS receives reports of suspected vaccine failures, no vaccine protects every recipient. The main clinical trial of PCV demonstrated efficacy of 100% after 3 or 4 doses for protection against pneumococcal infections with serotypes in PCV (with a lower 95% confidence estimate of 75.4%).¹ Efficacy calculated for prevention of any invasive pneumococcal infection (not just vaccine serotypes) among children who received 1 or more doses was 88.9% (with a lower 95% confidence limit of 63.8%).¹ If PCV has 90% protective efficacy against any invasive pneumococcal infection, roughly 150 children per million vaccinees younger than 3 years could be expected to contract these infections each year. Although few reports to VAERS for invasive pneumococcal infections had serotype information (21 cases over the 2 years after licensure of PCV), such reports are shared with a new CDC surveillance program (available at: <http://www.cdc.gov/nip/diseases/pneumo/PCV-survrpts/default.htm>) that seeks to systematically identify serotypes of isolates from normally sterile sites. By monitoring for infection shifts toward strains not in PCV, this program could guide serotype selections for future polyvalent pneumococcal vaccines.

In the first 2 years after PCV licensure, the great majority of VAERS reports portray minor adverse events already observed during clinical trials. Our focused follow-up of the first 98 seizure reports addressed a concern arising from the prelicensure trial. We found that the large majority of reported seizures were febrile or in patients with a previous history of seizures. Although allergic reactions, prolonged or abnormal crying, fussiness in infants, dyspnea, and GI distress are common childhood symptoms apart from immunizations, their occurrence with positive rechallenges after PCV increases the possibility of occasional causal relation-

ship with vaccination and, therefore, warrants continued surveillance for these events. The FDA and CDC will also continue to monitor VAERS for reports of rare but potentially serious events, such as seizures, anaphylactic or anaphylactoid reactions, serum sickness, and thrombocytopenia.

Author Contributions: Dr Wise had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study concept and design: Wise, Iskander, Ball, Braun.

Acquisition of data: Wise, Pless, Campbell.

Analysis and interpretation of data: Wise, Iskander, Pratt, Ball, Campbell, Braun.

Drafting of the manuscript: Wise, Iskander, Ball.

Critical revision of the manuscript for important in-

tellectual content: Wise, Iskander, Pratt, Pless, Ball, Campbell, Braun.

Administrative, technical, or material support: Wise, Iskander, Pless, Ball, Campbell, Braun.

Study supervision: Wise, Ball, Braun.

Technical expertise: Wise, Iskander, Pratt, Campbell, Ball, Pless, Braun.

Disclaimer: This report reflects work by the coauthors in their capacity as federal employees of the US Food and Drug Administration (FDA) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). They received no additional funding or support. Data collection and management of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database is a joint responsibility of the FDA and CDC.

Role of the Sponsors: The coauthors are solely responsible for the design and conduct of the study, the analysis and interpretation of the data from the VAERS program; and the preparation of the report. Supervisors at the FDA and CDC reviewed drafts, recommended improvements, and approved the final version.

Acknowledgment: Susan Ellenberg, Frank DeStefano,

Karen Goldenthal, Karen Midthun, Mary McCauley, Beth Begier, and Ann McMahon offered very helpful comments on advanced drafts. Staff of Constella Group, Inc (formerly Analytical Sciences, Inc) supplied critical database support. Wyeth-Ayerst-Lederle Vaccines submitted many VAERS reports and assisted in identification of occasional duplications. We also appreciate the support of the other VAERS Working Group members (at CDC: Robert Chen, Roseanne English-Bullard, Penina Haber, Sharon Holmes, Anne Huang, Elaine Miller, Susanne Pickering, Vitali Pool, Ali Rashidee, Weigong Zhou; at FDA: David Davis, Evan Macosko, Tatiana Oussova, Phi Perucci, Sarah Richman, Sean Shadomy, Lise Stevens, Frederick Varricchio, Xu Wang, Jane Woo). We feel special gratitude to all patients and their parents, nurses, pharmacists, physicians, and others who reported adverse events to the VAERS program.

Other Resources: The following Internet sites provide additional information for people wishing to file a report to VAERS or to learn more about the VAERS program: <http://www.vaers.org>; <http://www.fda.gov/cber/vaers/vaers.htm>; <http://www.cdc.gov/nip>.

REFERENCES

- Wyeth Lederle Vaccines. Philadelphia, Pa. Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (Diphtheria CRM197 Protein), Prevnar. 2000. Available at: <http://www.fda.gov/cber/label/pneuld021700LB.pdf>. Accessibility verified September 17, 2004.
- Ellenberg SS, Chen RT. The complicated task of monitoring vaccine safety. *Public Health Rep.* 1997; 112:10-20.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19:187-195.
- Braun MM, Ellenberg SS. Descriptive epidemiology of adverse events after immunization: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1991-1994. *J Pediatr.* 1997;131:529-535.
- Postmarketing Reporting of Adverse Experiences. 59 *Federal Register* 54042 (1994) (codified at 21 CFR 600.80).
- Chen RT, Rastogi SC, Mullen JR, et al. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 1994;12:542-549.
- Coding COSTART. *Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms.* Rockville, Md: Public Health Service, Food and Drug Administration; 1995.
- Ball R. Methods of ensuring vaccine safety. *Expert Rev Vaccines.* 2002;1:161-168.
- Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT. An overview of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) as a surveillance system. *Vaccine.* 1999;17:2908-2917.
- Zhou W, Pool V, Iskander JK, et al. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)—United States, 1991-2001. *MMWR Surveill Summ.* 2003;52:1-24.
- Rosenthal S, Chen RT. Reporting sensitivities of two passive surveillance systems for vaccine adverse events. *Am J Public Health.* 1995;85:1706-1709.
- Verstraeten T, Baughman AL, Cadwell B, Zannardi L, Haber P, Chen RT; Vaccine Adverse Event Reporting System Team. Enhancing vaccine safety surveillance: a capture-recapture analysis of intussusception after rotavirus vaccination. *Am J Epidemiol.* 2001; 154:1006-1012.
- Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to non-steroidal antiinflammatory drugs. *Adv Inflamm Res.* 1984;6:1-7.
- Notice to Readers. Updated Recommendations on the Use of Pneumococcal Conjugate Vaccine in a Setting of Vaccine Shortage—Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Weekly.* December 21, 2001;50(50):1140-2. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5050a4.htm>. Accessibility verified September 8, 2004.
- Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella: summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA.* 1994;271:1602-1605.
- Beeler J, Varricchio F, Wise R. Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990 to 1994). *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:88-90.
- Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child.* 2001;84:227-229.
- Wise RP, Salive ME, Braun MM, et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA.* 2000;284:1271-1279.
- Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun.* 1996;9:699-703.
- Shetty AK, Dessel BC, Ey JL, Correa H, Galen WK, Gedalia A. Infantile Henoch-Schönlein purpura. *Arch Fam Med.* 2000;9:553-556.
- Jefferson T, Demicheli V. No evidence that vaccines cause insulin dependent diabetes mellitus. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52:674-675.
- Stratton K, Wilson CB, McCormick MC, eds. *Immunization Safety Review, Multiple Immunizations and Immune Dysfunction.* Washington, DC: Institute of Medicine, National Academy Press; 2002.
- Black SB, Lewis E, Shinefield HR, et al. Lack of association between receipt of conjugate haemophilus influenzae type B vaccine (HbOC) in infancy and risk of type 1 (juvenile onset) diabetes: long term follow-up of the HbOC efficacy trial cohort. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:568-569.
- DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, et al. Childhood vaccinations: vaccination timing and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2001;108:E112.
- Halsey NA. The science of evaluation of adverse events associated with vaccination. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2002;13:205-214.
- Wise RP, Kiminyo KP, Salive ME. Hair loss after routine immunizations. *JAMA.* 1997;278:1176-1178.
- Silvers LE, Ellenberg SS, Wise RP, Varricchio FE, Mootrey GT, Salive ME. The epidemiology of fatalities reported to the vaccine adverse event reporting system 1990-1997. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10:279-285.
- Hoffman HJ, Hunter JC, Damus K, et al. Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death: results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome risk factors. *Pediatrics.* 1987;79:598-611.
- Giffin MR, Ray WA, Livengood JR, Schaffner W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N Engl J Med.* 1988;319:618-623.
- Byard RW, Mackenzie J, Beal SM. Vaccination and SIDS: information from the South Australian SIDS Database. *Med J Aust.* 1995;163:443-444.
- Byard RW, Mackenzie J, Beal SM. SIDS and immunization rates in South Australia. *J Paediatr Child Health.* 1998;34:101.
- Jonville-Bera AP, Autret-Leca E, Barbeillon F, Paris-Llado J. Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status—a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51: 271-276.
- Stratton K; Almaro DA, Wizeman TM, McCormick MC, eds. *Immunization Safety Review Committee, Immunization Safety Review: Vaccinations and Sudden Unexpected Death in Infancy.* Washington, DC: Institute of Medicine; 2003.
- Institute for Safe Medication Practices. Safety Briefs. ISMP Medication Safety Alert! Institute for Safe Medication Practices. 2002;7:2. Available at: <http://www.ismp.org>. Accessibility verified September 17, 2004.

小児用肺炎球菌ワクチンの副反応報告状況について

○沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

商品名：プレベナー水性懸濁皮下注

製造販売業者：ファイザー株式会社

販売開始：平成22年2月

効能・効果：肺炎球菌（血清型4、6B、9V、14、18C、19F及び23F）による侵襲性感染症の予防

1. 副反応報告数（平成23年1月31日報告分まで）

製造販売業者より報告された、販売開始から平成23年1月31日までの出荷数量を接種可能なべ人数とし、副反応報告頻度を計算したものは以下のとおり。

なお、製造販売業者によると、企業が実施したサンプリング調査により得られた年齢階層の割合を基に、出荷量より推定した接種者数は110万人とのことである。

（単位：例（人））

接種可能なべ人数（回分）	製造販売業者からの報告	医療機関からの報告	
	報告数 （報告頻度）	全報告数 （報告頻度）	うち重篤
2,155,547	58（0） 0.003%（0%）	22 0.001%	3（0） 0.0001%（0%）

（注意点）

- ※ 製造販売業者からの報告は、販売開始～平成23年1月31日までの報告分、医療機関からの報告は、平成22年11月26日～平成23年1月31日までの報告分である。
- ※ （）内は死亡報告数とその報告頻度を示している。
- ※ 「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が報告対象とされているが、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。
- ※ 医療機関からの報告には、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の対象とならない症例が1例（うち重篤1例）含まれている。

2. ワクチン接種事業に基づく医療機関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者数（平成22年12月31日報告分まで）

平成22年12月末までの接種者の数について、実施要領に基づき、接種事業を行っている市区町村のうち、平成23年2月16日までに都道府県を通じて報告のあった市区町村からの数を取りまとめた（11月分 20/40市区町村：81接種、12月分 31/61市区町村：2,319接種）。これを基に、平成22年12月までの副反応報告頻度を計算したものは以下のとおり。

①報告全体

（単位：例（人））

推定接種者数（回分） （2か月齢～4歳まで）	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）
4,612	4	1	0
	0.09%	0.02%	0%

- ※ 今回の接種事業では、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。
- ※ 推定接種者数は、各月の市区町村からの報告率を基に推計している。なお、報告のあった市区町村においても、すべての医療機関からの報告を受けているとは限らない。
- ※ 接種事業の対象とならない症例が1例（うち重篤1例）含まれている。

②医療機関から「関連あり」として報告されたもの

（単位：例（人））

推定接種者数（回分） （2か月齢～4歳まで）	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）
4,612	2	0	0
	0.04%	0%	0%

③医療機関から「関連なし」「評価不能」として報告されたもの (単位:例(人))

推定接種者数(回分) (2か月齢～4歳まで)	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)
4,612	2	1	0
	0.04%	0.02%	0%

※ 接種事業の対象とならない症例が1例(うち重篤1例)含まれている。

(2) 副反応報告の内訳

男	女	不明
2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)

重篤症例一覧
(平成23年1月31日までの報告分)

医療機関からの報告

No.	年齢(代)	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	同時接種	同時接種ワクチン	基礎疾患など	副反応名	副反応発生日	ワクチンと副反応との因果関係(報告医評価)	重篤度	転帰日	転帰内容
1	10歳未満	男	平成22年11月15日	アクトヒブ	E0716	あり	① プレベナー	なし	発熱、汗中球減少症	平成22年11月15日	不明	重篤	平成22年12月10日	回復
2	10歳未満	女	平成23年1月13日	プレベナー	10E01A	あり	② DPT	なし	発熱	平成23年1月14日	不明	重篤	平成23年1月17日	回復
3	10歳未満	女	平成23年1月15日	アクトヒブ	E1033	あり	プレベナー	発熱に発疹、その他特になし	けいれん	平成23年1月17日	評価不能	重篤	-	不明

※同時接種ワクチンとして記載のある報告についても、接種部位の局所反応等関連が否定されないものを除き集計している。

小児用肺炎球菌ワクチンの副反応報告状況

平成23年1月31日までに報告された副反応例数及び副反応種類別報告件数は以下のとおり。

○医療機関からの報告状況

副作用報告例数：3例

副反応	報告件数
発熱	3
痙攣	1
好中球数減少	1
総計	5

○製造販売業者からの報告状況

副作用報告例数：58例

副反応	報告件数
発熱	25
痙攣	6
C-反応性蛋白増加	5
白血球数増加	5
アナフィラキシー様反応	3
血小板減少性紫斑病	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2
好中球数減少	2
多形紅斑	2
中耳炎	2
注射部位紅斑	2
注射部位腫脹	2
特発性血小板減少性紫斑病	2
熱性痙攣	2
肺炎	2

発疹	2
嘔吐	2
蕁麻疹	2
その他各1件の報告	18
総計	89

非重篤症例一覧
(平成23年1月31日までの報告分)

医療機関からの報告

No.	年齢(代)	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	同時接種	同時接種ワクチン		基礎疾患など	副反応名	副反応発生日	ワクチン副反応との因果関係(報告書評価)	重篤度	転帰日	転帰内容
							①	②							
1	10歳未満	男	平成22年11月29日	プレベナー	08M53A	あり	DPT	アクトヒブ	11/11にプレベナー、DPT、Hibを同時接種後翌日に発熱あり	発熱	平成22年11月30日	関連あり	平成22年11月30日	回復	
2	10歳未満	女	平成22年11月30日	プレベナー	09M54A	あり	DPT	アクトヒブ	10/5プレベナー1回目、39.2℃、11/22プレベナー2回目、発熱あり	接種部位の発赤・腫脹	平成22年12月1日	関連あり	平成22年12月1日	回復	
3	10歳未満	女	平成22年12月25日	アクトヒブ	E0771	あり	プレベナー	インフルエンザ	なし	発熱(39.8℃)、じんましん以外の全身発疹	平成22年12月28日	評価不能	平成22年12月28日	継続	
4	10歳未満	男	平成23年1月8日	プレベナー	10E01A	なし			なし	発熱	平成23年1月9日	関連あり	平成23年1月11日	回復	
5	10歳未満	男	平成23年1月11日	アクトヒブ	E066Z	あり	プレベナー		発熱、肘をこえる局所の異常腫脹	発熱	平成23年1月11日	関連あり	平成23年1月14日	回復	
6	10歳未満	女	平成23年1月13日	プレベナー	08M51A	なし			H22(11月12日、幼少時)ワクチン接種あり	血管迷走神経反射	平成23年1月13日	関連あり	平成23年1月14日	継続	
7	10歳未満	女	平成23年1月17日	プレベナー	10E02A	なし			12/28インフルエンザ	肘をこえる局所の異常腫脹	平成23年1月18日	関連あり			
8	10歳未満	男	平成23年1月17日	プレベナー	10E02B	なし			DPT等これまで接種部位の発赤、腫脹は何度も経験している。	接種部位の発赤・腫脹液漏、リンパ節腫脹	平成23年1月19日	評価不能			
9	10歳未満	女	平成23年1月18日	プレベナー	10E02A	なし			なし	発熱	平成23年1月18日	関連あり	平成23年1月20日	回復	
10	10歳未満	女	平成23年1月18日	プレベナー	10E01A	なし			Hibワクチン(H23.1.12)	発熱	平成23年1月18日	関連あり	平成23年1月20日	回復	
11	10歳未満	女	平成23年1月18日	プレベナー	10E02B	あり	アクトヒブ		なし	全身のじんましん	平成23年1月21日	評価不能			
12	10歳未満	男	平成23年1月22日	アクトヒブ	E0920	あり	プレベナー		なし	接種部位の発赤、腫脹	平成23年1月23日	関連あり			
13	10歳未満	男	平成23年1月22日	プレベナー	10E02B	あり	アクトヒブ		なし	接種部位の発赤、腫脹	平成23年1月23日	評価不能			
14	10歳未満	女	平成23年1月24日	アクトヒブ	E1033	あり	プレベナー		なし	発熱	平成23年1月26日	関連あり	平成23年1月31日	回復	
15	10歳未満	男	平成23年1月25日	プレベナー	10G01B	あり	アクトヒブ		なし	発熱(接種翌日) 局所の腫脹	平成23年1月26日	評価不能	平成23年1月27日	回復	
16	10歳未満	男	平成23年1月25日	アクトヒブ	E1033	あり	プレベナー		なし	熱性痙攣	平成23年1月26日	評価不能	平成23年1月27日	1回復	
17	10歳未満	女	平成23年1月26日	プレベナー	10E02B	なし			14~15ヶ月	熱性痙攣	平成23年1月26日	評価不能	平成23年1月27日	回復	
18	10歳未満	女	平成23年1月27日	プレベナー	10E02A	なし			なし	無熱性じんましん	平成23年1月27日	関連あり	平成23年1月18日	回復	
19	10歳未満	男	平成23年1月28日	アクトヒブ	E0920	あり	プレベナー		あり	じんましん	平成23年1月28日	関連あり	平成23年1月18日	回復	

※同時接種ワクチンとして記載のある報告についても、接種部位の局所反応等関連が否定されないものを除き集計している。

プレベナー症例報告数について

資料2-3
(参考)

GBS,ADEMの可能性のある症例※1	0	GBS	0
		ADEM	0

※1選択基準

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

プレベナー

アナフィラキシーとして報告のあった副反応症例※

※初回報告以降の症例はない。

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

2010年11月1日～2011年1月31日入手分まで

No.	年齢(代)性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	再発(全例)レベル(企業評価)	再発(全例)レベル(専門家評価)	専門家の意見
1	4カ月・女性	食物アレルギー	ワクチン接種4ヶ月前 出生 出生時の体重:3.2kg。 分娩時の異常:無 出生後の異常:無 乳児科診察時の異常:無 ワクチン接種1ヶ月前 BCG接種 ワクチン接種日 近医(開業医)で肺炎球菌髄膜炎予防接種の予防にて本剤0.5ml接種。 接種時の体温:不明。 その後、嘔吐(明らかな症状はなし)。 ワクチン接種12時間30分後 ぐずりだし、ミルクの飲みが悪くなる。熱出てきたため病棟へ。 ワクチン接種13時間後 当院救急外来受診。 熱38.1℃で、不機嫌、全身発赤、顔面あり。 アナフィラキシーと考え、末梢ルーナーブ後、サクシニン90mg静注投与、入院。 抗アレルギー薬としてボルタミンシロップ0.08% 1mLx2回/日経口投与(〜ワクチン接種2日後まで)。 ワクチン接種18時間後 症状改善傾向。母乳栄養で母乳經由による食物アレルギーと本剤によるアレルギーが疑われていた。 入院中に母乳栄養開始したが症状の悪化はなかった。 ワクチン接種42時間後 アナフィラキシー症状は回復、再発なく退院。 ワクチン接種7日後 外来で採血。 母の副反応歴は不明。これまでに母乳栄養のみで母乳食はまた。 母の副反応歴は不明。これまでに母乳栄養のみで母乳食はまた。	アナフィラキシー様反応	09H01A	回復	4	4	<ul style="list-style-type: none"> ○発熱に伴う全身発赤を皮膚のmajor症状としても、症例定義に含致しない ○ワクチンには関連があると思いますが、副反応としての発熱なのか、アレルギーなのかは、全身発赤が尋常的なか、発熱にともなうものなのか？詳細情報が望まれます。 ○発熱があり、アナフィラキシーではないと思われる。因果関係不明。
2	3カ月・女性	報告なし	本剤0.5mlおよび三種混合ワクチン0.5mlを同時予防接種。 20分後くらいから下腹を中心に全身の発赤、不機嫌となり、再受診した。 不機嫌、顔色不良もあり、ボスミンを投与した。 その後、30分ほどで全身の発赤等の症状が回復、全身状態良好で治癒と考えた。 ワクチン接種2時間後 帰宅した。 ワクチン接種7日後 ワクチン接種後実施。 【結果】 三種混合ワクチン:1045cpm、S.I.143%、陰性。 肺炎球菌ワクチン:1067cpm、S.I.144%、陰性。 CONTROL:729cpm。 皮内反応テストにて三種混合陰性でプレベナー陽性反応。原因は不明。 今回のお子さんに関しては、三種混合のみを接種する予定。	アナフィラキシー様反応	09L01A	回復	4	4	<ul style="list-style-type: none"> ○下肢を中心とした全身発赤を皮膚のmajor症状としても、診断の必須条件を満たさない。 ○プライム分類の症状について、追加情報が望まれます。 ○アナフィラキシーではない。因果関係はあるが、どちらのワクチンによるかは不明。

No.	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	プライトン分類 シベル(全業評価)	プライトン分類 シベル(専門家評価)	専門家の意見
3	1歳・女性	喘息(乳児ぜんそく)、喘息(気管支喘息)、副鼻腔炎	<p>ワクチン接種1分前 DPTワクチン追加の接種(1年前に3回接種済み)、左上腕。</p> <p>ワクチン接種 本剤(0.5mL/日) 右上腕に接種。</p> <p>観察中の待ち合い室にて数回の嘔吐を来す。呼びかけに反応あり。顔面蒼白のため、診察にただちに移動した。</p> <p>その時点では、バイタル 血圧90/60、脈拍90/分、SpO2 96%</p> <p>驚跳もうろこ、顔面蒼白、冷汗を認めアナフィラキシーショックと診断し、ボスミン0.1mgを左上腕に皮下注(診察室に入室後5分位経過)</p> <p>その数分後(3~5分)顔色不良、冷汗、悪阻もうろこが持続した。</p> <p>2回目のボスミン0.1mg 左上腕部に投与した。その5分後に発熱を認め、診察室に移動した。嘔吐は認めず。顔色は不良であるが、動き出し、室内を歩き出した。</p> <p>アナフィラキシーショックを来した。約20分後から、口唇色がもどりはじめた。冷汗は認めず。顔色不良は持続した。</p> <p>ワクチン接種33分後 全身状態は回復するも24時間の経過観察が必要と考え、A病院に入院を依頼した。A病院へ「経過観察入院」を勧め、来院したが、子供が完全に回復したため帰宅した。</p> <p>ワクチン接種翌日 院長より母親へ連絡し、元気であることを確認した。アナフィラキシーショックが回復した。</p>	アナフィラキシーショック 09H03A	回復	4	4	<p>嘔吐を消化器のminor症状、発疹の性状が不明であり皮膚症状の定着に合致するか判断できない、十分な情報を得られていないため、症例定着に合致すると判断できない</p> <p>○ 詳細がはっきりしない部分もありますが、アナフィラキシーと思われる。</p> <p>○ どちらのワクチンによるかは不明であるが、因果関係はある。発疹の詳細がわからず、アナフィラキシーかどうかは不明である。</p>	

プレベナー症例報告数について

資料2-3
(参考)

アナフィラキシーの可能性のある症例※2	3	0

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

Hib (ヒブ) ワクチンの副反応報告状況について

○乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)

商品名：アクトヒブ

製造販売業者：サノフィパスツール株式会社

販売開始：平成20年12月

効能・効果：インフルエンザ菌b型による感染症の予防

1. 副反応報告数(平成23年1月31日報告分まで)

製造販売業者より報告された、販売開始から平成23年1月31日までの出荷数量を接種可能なべ人数とし、副反応報告頻度を計算したものは以下のとおり。

なお、製造販売業者によると、これまでの予約販売にて把握した1人あたりの初回免疫平均接種回数1.84回より推計した接種者数は、155万人とのことである。

(単位：例(人))

接種可能なべ人数(回分)	製造販売業者からの報告	医療機関からの報告	
	報告数 (報告頻度)	全報告数 (報告頻度)	うち重篤
3,082,000	55(1) 0.002%(0.00003%)	19 0.0006%	2(0) 0.00006%(0%)

(注意点)

- ※ 製造販売業者からの報告は、販売開始～平成23年1月31日までの報告分、医療機関からの報告は、平成22年11月26日～平成23年1月31日までの報告分である。
- ※ ()内は死亡報告数とその報告頻度を示している。
- ※ 「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が報告対象とされているが、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。
- ※ 医療機関からの報告には、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の対象とならない症例が1例(うち重篤1例)含まれている。

2. ワクチン接種事業に基づく医療機関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者数（平成22年12月31日報告分まで）

平成22年12月末までの接種者の数について、実施要領に基づき、接種事業を行っている市区町村のうち、平成23年2月16日までに都道府県を通じて報告のあった市区町村からの数を取りまとめた（11月分 50/83 市区町村：2,084 接種、12月分 65/106 市区町村：8,219 接種）。これを基に、平成22年12月までの副反応報告頻度を計算したものは以下のとおり。

①報告全体

（単位：例（人））

推定接種者数（回分） （2か月齢～4歳）	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）
16,024	3	1	0
	0.02%	0.006%	0%

- ※ 今回の接種事業では、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。
- ※ 推定接種者数は、各月の市区町村からの報告率を基に推計している。なお、報告のあった市区町村においても、すべての医療機関からの報告を受けているとは限らない。
- ※ 接種事業の対象とならない症例が1例（うち重篤1例）含まれている。

②医療機関から「関連あり」として報告されたもの

（単位：例（人））

推定接種者数（回分） （2か月齢～4歳まで）	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）
16,024	2	1	0
	0.01%	0.006%	0%

- ※ 接種事業の対象とならない症例が1例（うち重篤1例）含まれている。

③医療機関から「関連なし」「評価不能」として報告されたもの (単位:例(人))

推定接種者数(回分) (2か月齢～4歳まで)	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)
16,024	1	0	0
	0.006%	0%	0%

(2) 副反応報告の内訳

男	女	不明
2 (67%)	1 (33%)	0 (0%)

重篤症例一覧
(平成23年1月31日までの報告分)

医療機関からの報告		接種日	ワクチン名	ロット番号	同時接種	同時接種ワクチン	基礎疾患など	副反応名	副反応発生日	ワクチンと副反応との因果関係(報告医評価)	重篤症	転帰日	転帰内容
No.	年齢(代) 性別												
1	10歳未満 男	平成22年11月15日	アクトヒブ	E0716	あり	① プレベナー ②	なし 毎年に感冒症状、その他特になし	発熱、好中球減少症	平成22年11月15日	異因あり	重篤	平成22年12月10日	回復
2	10歳未満 女	平成23年1月15日	アクトヒブ	E1033	あり	プレベナー DPT	毎年に感冒症状、その他特になし	けいれん	平成23年1月17日	評価不能	重篤		不明

※同時接種ワクチンとして記載のある報告についても、接種部位の局所反応等関連が否定されないものを除き集計している。

重篤症例一覧
(平成23年1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	ワクチン名	ロット番号	同時接種	同時接種ワクチン	接種後経過	接種日	重症度	経過
1	10歳未満	男性	平成21年1月10日	アクトヒブ	B0409		①	発熱	平成21年1月7日	重篤	軽快
2	10歳未満	女性	平成21年1月28日	アクトヒブ	B0402		②	血中アミノ酸値上昇	平成21年1月30日	重篤	軽快
3	10歳未満	女性	平成21年1月22日	アクトヒブ	B0628			発熱	平成21年2月3日	重篤	回復
4	10歳未満	女性	平成21年1月13日	アクトヒブ	B0625			アトピー性皮膚炎	平成21年2月4日	重篤	回復
5	10歳未満	女性	平成21年2月24日	アクトヒブ	B0625			熱性痲疹	平成21年2月24日	重篤	不明
6	10歳未満	女性	平成21年2月27日	アクトヒブ	B0625			肝機能異常、発熱	平成21年2月28日	重篤	軽快
7	10歳未満	男性	平成21年2月27日	アクトヒブ	B0625			多形性皮膚炎	平成21年2月28日	重篤	軽快
8	10歳未満	男性	平成21年2月15日	アクトヒブ	B0625			発熱、発熱	平成21年2月16日	重篤	軽快
9	10歳未満	女性	平成21年2月10日	アクトヒブ	B0625			発熱、発熱	平成21年2月12日	重篤	軽快
10	10歳未満	女性	平成21年2月17日	アクトヒブ	B0625			アトピー性皮膚炎	平成21年2月18日	重篤	回復
11	10歳未満	女性	平成21年2月18日	アクトヒブ	B0625			重篤なアレルギー、好アトピー性皮膚炎、重篤なアレルギー、好アトピー性皮膚炎、好アトピー性皮膚炎	平成21年2月17日	重篤	回復
12	10歳未満	男性	平成21年2月26日	アクトヒブ	D0103			熱性痲疹	平成21年2月26日	重篤	軽快
13	10歳未満	男性	平成21年2月31日	アクトヒブ	D0103			熱性痲疹	平成21年2月28日	重篤	軽快
14	10歳未満	男性	平成21年2月28日	アクトヒブ	D0802			熱性痲疹	平成21年2月28日	重篤	回復
15	10歳未満	男性	平成21年2月14日	アクトヒブ	B0628			熱性痲疹	平成21年2月14日	重篤	回復
16	10歳未満	女性	平成21年2月5日	アクトヒブ	D1074			アトピー性皮膚炎	平成21年2月5日	重篤	回復
17	10歳未満	女性	平成21年2月5日	アクトヒブ	B0628			発熱	平成21年2月5日	重篤	回復
18	10歳未満	女性	平成21年2月13日	アクトヒブ	B0628			熱性痲疹	平成21年2月13日	重篤	回復
19	10歳未満	男性	平成21年2月19日	アクトヒブ	B0628			熱性痲疹	平成21年2月19日	重篤	回復
20	10歳未満	女性	平成21年2月19日	アクトヒブ	B0628			熱性痲疹	平成21年2月19日	重篤	回復
21	10歳未満	男性	平成21年2月26日	アクトヒブ	D1074			血中アミノ酸値上昇	平成21年2月26日	重篤	回復
22	10歳未満	男性	平成21年2月26日	アクトヒブ	D0802			運動障害、筋力低下、発熱	平成21年2月26日	重篤	回復
23	10歳未満	女性	平成21年2月28日	アクトヒブ	D1102			運動障害、筋力低下、発熱	平成21年2月28日	重篤	回復
24	10歳未満	女性	平成21年2月19日	アクトヒブ	D1074			血中アミノ酸値上昇	平成21年2月19日	重篤	回復
25	10歳未満	男性	平成21年2月29日	アクトヒブ	D1112			熱性痲疹	平成21年2月29日	重篤	回復
26	10歳未満	女性	平成21年2月4日	アクトヒブ	D1074			熱性痲疹	平成21年2月4日	重篤	回復
27	10歳未満	女性	平成21年2月6日	アクトヒブ	B0625			アトピー性皮膚炎	平成21年2月6日	重篤	回復
28	10歳未満	女性	平成21年2月31日	アクトヒブ	E0014			熱性痲疹	平成21年2月31日	重篤	回復
29	10歳未満	女性	平成21年10月27日	アクトヒブ	E0014			熱性痲疹	平成21年10月27日	重篤	回復
30	10歳未満	女性	平成21年11月6日	アクトヒブ	E0111			熱性痲疹	平成21年11月6日	重篤	回復
31	10歳未満	女性	平成21年11月20日	アクトヒブ	E0088			熱性痲疹	平成21年11月20日	重篤	回復
32	10歳未満	女性	平成21年11月30日	アクトヒブ	E0111			熱性痲疹	平成21年11月30日	重篤	回復
33	10歳未満	女性	平成21年12月28日	アクトヒブ	E0014			熱性痲疹	平成21年12月28日	重篤	回復
34	10歳未満	女性	平成21年11月4日	アクトヒブ	E0111			熱性痲疹	平成21年11月4日	重篤	回復
35	10歳未満	女性	平成22年2月2日	アクトヒブ	E0111			熱性痲疹	平成22年2月2日	重篤	回復
36	10歳未満	女性	平成22年4月16日	アクトヒブ	E0320			熱性痲疹	平成22年4月16日	重篤	回復
37	10歳未満	男性	平成22年5月21日	アクトヒブ	E0320			熱性痲疹	平成22年5月21日	重篤	回復
38	10歳未満	女性	平成22年5月24日	アクトヒブ	E0394			熱性痲疹	平成22年5月24日	重篤	回復
39	10歳未満	男性	平成22年5月7日	アクトヒブ	E0394			熱性痲疹	平成22年5月7日	重篤	回復
40	10歳未満	男性	平成22年7月27日	アクトヒブ	E0378			熱性痲疹	平成22年7月27日	重篤	回復
41	10歳未満	女性	平成22年8月3日	アクトヒブ	E0391			熱性痲疹	平成22年8月3日	重篤	回復
42	10歳未満	女性	平成22年8月19日	アクトヒブ	E0478			熱性痲疹	平成22年8月19日	重篤	回復
43	10歳未満	女性	平成22年8月19日	アクトヒブ	E0391			熱性痲疹	平成22年8月19日	重篤	回復
44	10歳未満	女性	平成22年9月9日	アクトヒブ	E0391			熱性痲疹	平成22年9月9日	重篤	回復
45	10歳未満	女性	平成22年9月28日	アクトヒブ	E0358			熱性痲疹	平成22年9月28日	重篤	回復
46	10歳未満	女性	平成22年10月19日	アクトヒブ	E0716			熱性痲疹	平成22年10月19日	重篤	回復
47	10歳未満	女性	平成22年10月19日	アクトヒブ	E0394			熱性痲疹	平成22年10月19日	重篤	回復
48	10歳未満	男性	平成22年10月21日	アクトヒブ	E0391			熱性痲疹	平成22年10月21日	重篤	回復
49	10歳未満	男性	平成22年10月21日	アクトヒブ	E0391			熱性痲疹	平成22年10月21日	重篤	回復
50	10歳未満	男性	平成22年11月11日	アクトヒブ	E0733			熱性痲疹	平成22年11月11日	重篤	不明
51	10歳未満	女性	平成22年11月26日	アクトヒブ	E0391			熱性痲疹	平成22年11月26日	重篤	不明
52	10歳未満	女性	平成22年12月6日	アクトヒブ	E0391			熱性痲疹	平成22年12月6日	重篤	不明
53	10歳未満	女性	平成22年12月17日	アクトヒブ	E0391			熱性痲疹	平成22年12月17日	重篤	不明
54	10歳未満	女性	平成23年1月15日	プレバナー	106028			熱性痲疹	平成23年1月15日	重篤	不明

※同時接種ワクチンとして記載のある報告についても、接種部位の局所反応等関連が否定されないものを除き集計している。
※死亡症例報告を除く

Hib（ヒブ）ワクチンの副反応報告状況

平成23年1月31日までに報告された副反応例数及び副反応種類別報告件数は以下のとおり。

○医療機関からの報告状況

副作用報告例数：2例

副反応	
発熱	2
痙攣	1
好中球減少症	1
総計	4

○製造販売業者からの報告状況

副作用報告例数：55例

副反応	
発熱	10
熱性痙攣	9
痙攣	6
アナフィラキシー反応	6
蕁麻疹	5
血小板減少性紫斑病	4
多形紅斑	4
発疹	4
特発性血小板減少性紫斑病	3
全身紅斑	2
脳症	2
アナフィラキシー様反応	2
その他各1件の報告	13
総計	70

死亡症例の概要

(平成23年1月31日までの報告分)

(症例1)

1. 報告内容

(1) 事例

10歳未満の男性。

平成22年10月5日、アクトヒブ1回目を接種。

平成22年11月25日午後2時頃、アクトヒブ2回目を接種。接種後、異変なく元気であった。同日午後10時頃、ミルクを飲み就寝。同日午後12時頃、母により呼吸ありを確認されている。11月26日午前2時頃、うつぶせ寝で発見され、母による体位変換がなされた。同日午前4時頃、口から泡を吹き、手足が冷たくなり、呼吸が停止している状態を家族が発見。同日午前4時45分、救急要請。同日午前4時53分、救急隊が心肺停止（目撃なしの心静止）を確認し、蘇生処置（人工呼吸・胸骨圧迫）を開始。バッグ-バルブ-マスク用手換気を行うも、胸郭挙上は不良。同日午前5時3分、搬送先の医療機関到着時、依然心肺停止状態（心静止）。体表面に外傷なく、上気道の窒息所見なし。アナフィラキシーを疑う皮膚所見も認めず。気管内挿管後は胸郭挙上良好。エピネフリン、グルコン酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の骨髄内投与、人工呼吸、心臓マッサージ等にて蘇生処置を行うも反応なし。同日午前5時35分、死亡確認。

尚、死後に施行された画像所見（Autopsy Imaging CT）として、頭部CTにて特記所見なし。体幹CTにて、左右肺野にびまん性の透過性低下および声帯以下気管内液体充満を認めた。

(2) 接種されたワクチンについて

E0770

(3) 接種時までの治療等の状況

特記事項なし

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、これらの状況より、急性肺水腫の疑い、誤嚥の疑いと評価しており、ワクチン接種との因果関係は不明と判断。死因確定にいたる所見を認めていないが、高K血症（22.9mEq/L）が確認されており、心肺停止後、長時間経過後に搬送された可能性があると考えている。

3. 専門家の意見

○A先生：

ワクチン接種と心肺停止状態（突然死）との間に前後関係はあるが、因果関係については不明。

○B先生：

臨床経過から考えると、乳児突然死症候群（SIDS）の症例であると思う。本症候群はもともと原因不明であり、うつぶせ寝、家族の喫煙、RSV 感染症をはじめとする気道感染などが危険因子となる。今回の情報では SIDS の危険因子に関する情報はなく、また病理解剖（行政解剖）も行われていないようなので、情報不足と判断せざるを得ない。前記の情報が得られたとしても、積極的に死亡（心肺停止）の原因が示されなければ、因果関係は判断できない。いずれにしても SIDS の原因自体が特定できない状況であり、因果関係は不明である。

○C先生：

症状（口から泡を吹き、手足が冷たくなり、呼吸が停止している状態）と時間的要素（最も遅かったとしても、ワクチン接種 14 時間後に確認）等からは、これらとワクチンとの因果関係を積極的に否定する合理的理由はないと思う。ただ、因果関係否定を支持する傍証はほとんどなく、症状とワクチンの因果関係について判断するための情報は十分とは言えず、これだけでは判断できないと考える。外傷や窒息の所見もなかったようなので外因死の可能性は低いと思われる。剖検を実施されていないので、死因の判断はできないと言わざるを得ないが、印象として、乳幼児突然死症候群の可能性もあるかもしれない、と思われた。

Autopsy Imaging の情報では、胸部 CT の所見は急速輸液後には予想される範囲を超えないものと思われる。今回の AI は死因究明に関して何か新たな情報を与えてくれるものとは考えにくいと思う。

※各症例に対する因果関係に関する評価は、ワクチン接種事業やワクチン自体の安全性の評価のために、評価時点での限られた情報の中で評価が行われています。したがって、公表した因果関係評価は、被害救済において請求後に行われる個々の症例の詳細な因果関係評価の結果とは別のものです。

後遺症症例の概要

(平成23年1月31日までの報告分)

(症例1)

調査中

アクトヒブ

GBS/ADEMの可能性のある副反応報告※

・前回報告以降の症例はない。

※【選択基準】

- ・GBS/ADEMの副反応名で報告された症例
- ・重篤副作用マニユアル③GBSの項に基づき、「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

No	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ワクチン反応との因果関係	専門家の意見
1	2歳・女性	無	<p>ワクチン接種当日 15:00 アクトヒブ(ロット番号:E0111)を左上腕に皮下接種。 接種直後観察時、異常なし。 ワクチン接種翌日 傾眠傾向、四肢脱力が発現。発熱なし。 激しい感情の起伏はなし(情動脱力発作:否定)。 同日、夕方、他院を受診したが、ワクチン接種医療機関への受診を推奨される。 アクトヒブ接種を受けた病院受診。 バイタルサイン:異常なし 身体所見:姿勢を保てない状態(立位:ふらつきあり、座位:介助が必要) 傾眠傾向、四肢脱力、歩行時のふらつきを伴う、脱力発作と診断。 脱力発作は軽減傾向だが、歩行時のふらつきが残っているため入院。 入院中、SpO2モニターにて観察。 体内酸素濃度(呼吸状態):異常なし、心拍数:異常なし 発熱なし。 加療せず。 ワクチン接種2日後 脱力ほぼ消失。 退院。 ワクチン接種3日後 症状から回復。 ワクチン接種5日後 外来アオローアアップ時、異常所見なし。 EEG、頭部CTスキャン等検査の実施なし。</p>	脱力発作	E0111	回復	因果関係不明	<p>○ ADEM、GBSとしては時間的、症状から否定できる。脱力発作の原因(筋炎など)を特定できる検査所見がなく、因果関係は否定的。</p> <p>○ 脱力発作という症状名に留まり、腱反射などの重要所見が抜けており、ギラン・バレー症候群とは判断できない。仮にギラン・バレーで座っておれないくらいの症状になったら、数日で改善することは無理である。</p> <p>○ 基礎疾患なく、接種後におこっており因果関係を否定できないが、事象が不明確であり、また数日での軽快がある。因果関係不明。</p>

2011年1月31日入手分まで

No	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係	専門家の意見
2	8ヶ月・男性	無	<p>他院にて下記の予防接種を受ける。 1回目アクトヒブ(ロット番号:E0111、接種部位:不明)を皮下接種。 3回目DPT(タケダ薬品工業、ロット:V055D、接種部位:不明)を皮下接種。 ワクチン接種32日後 右顔面神経麻痺を発現。 報告医師の医療機関受診。 頭部CT:異常所見なし ワッサー(V混合ビタミン) 0.2g/day、アデホスコーフ100mg/g (アデホス)3リン酸 2ナトリウム) 0.3g/day 投与開始。 ワクチン接種45~52日後 リンデロンシロップ 0.1mg/mL (ステロイド) 10ml/day (~漸減) 投与。 日付不明(約2ヵ月後) 軽快傾向となる。 日付不明 回復。 ワクチン接種108日後 他院にて 2回目アクトヒブ(ロット番号:E0299、接種部位:不明)を皮下接種。 2回目ワクチン接種4日後 左顔面神経麻痺を発現。 2回目ワクチン接種5日後 頭部CT:異常所見なし 2回目ワクチン接種7~14日後 リンデロンシロップ 0.1mg/mL (ステロイド) 10ml/day (~漸減) 投与。 2回目ワクチン接種8日後 頭部MRI:異常所見なし 2回目ワクチン接種95日後 軽快傾向であるが、症状は未だ残存。 2回目ワクチン接種127日後 治療継続中。</p>	顔面麻痺	E0111、E0299	未回復	因果関係不明	<p>1回目は一月以上も経過しており因果関係不明。2回目は時間的にみても完全には否定できないが、肯定する根拠もない。 ADEM、ADEMは否定できる。 2回目が「副反応」として否定できない。初回は関連性なし。 顔面神経麻痺の原因は種々であり、本症例とワクチンとの因果関係は不明。両側であることから、他疾患の除外(ウイルス感染や、サルコイドーシスなどの(感染であれば)が必要なので、情報不足。</p>

GBS/ADEMの可能性のある症例※1	2	GBS	0
		ADEM	0

※1選択基準

- > GBS/ADEMの副反応名で報告された症例
- > 重篤副作用マニュアル③GBSの項に基づき、副反応名として「しびれ、脱力感、神経障害、筋力低下、物が飲み込みにくいく」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

アクトヒブ

アナフィラキシーとして報告のあった副反応症例*

*前回報告以降の症例はNo.8~No.9

※【選択基準】

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

2010年11月1日~2011年1月31日入手分まで

No.	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	分類レベル	シベル(専門家評価)	専門家の意見
1	13ヶ月・男性	無	アクトヒブ(ロット番号: B0409, 接種部位: 投与経路: 不明)を接種。 ワクチン接種同日夜、接種部位の発赤および発熱を出現。腫痛を認める。 ワクチン接種33時間20分後、外来受診。診察時、40cm(縦)×7cm(横)の発赤、38.5℃の発熱、発疹、痙攣を伴うアナフィラキシー様症状を認める。対処として抗ヒスタミン薬、エピネフリン投与。 ワクチン接種2日後、体温、37.3℃に下がる。回復傾向にある。	アナフィラキシー様反応 B0409	軽快	4	4	○腫痛を皮膚のminor症状と解釈しても十分な情報が得られていないため、症例定義に合致すると判断できない。 ○熱性痙攣と思われるますが、その原因がワクチンか否かの判断はできません。 ○アナフィラキシー反応ではない。局所反応あり。	
2	247ヶ月・男性	季節性アレルギー(スギ花粉)合併症	アクトヒブ(ロット番号: 不明)を左上腕に皮下接種。接種後も快活。 ワクチン接種同日、眼瞼に腫脹発赤を出現。眼珠結膜がゼリー状になる。強力ミノブアナーゲン(抗アレルギー剤)投与(同日終了)。サクシジン(ステロイド)投与(同日終了)。 リンデロン(ステロイド)投与(ワクチン接種6日後まで)。フルメロン点眼薬(ステロイド)処方。 ワクチン接種同月不明日、喘急様とまではいかないが、咳嗽を発生。 眼瞼腫脹発赤およびゼリー状の眼球結膜は麻疹疹の症状であり、麻疹疹と咳嗽はアナフィラキシー様症状と判断。 ワクチン接種2日後、回復。	アナフィラキシー様反応 不明	回復	2	2	○眼瞼腫脹を皮膚のminor症状のみで、症例定義に合致しない。 ○シベル2と思われる。 ○血管浮腫と咳でアナフィラキシー反応とする。	
3	3ヶ月・男性	無	アクトヒブ(ロット番号: B0625)を右上腕に皮下接種。 DPTを左上腕に皮下接種。 ワクチン接種直後、啼泣止まず。不機嫌継続。 ワクチン接種5分後、アクトヒブを接種した右上腕および右下腕に発赤、腫脹、熱感。軽度呼吸性障害あり。 手指による血中酸素濃度は100%。 ワクチン接種40分後、症状軽快傾向。 サジテン(抗ヒスタミン薬)服用後、経過観察。以後、症状の増悪なし。症状回復。	アナフィラキシー	回復	2	2	○得られた情報からは、症例定義に合致すると判断できない。 ○シベル2と思われる。 ○アナフィラキシー反応	

No.	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ラベル分類レベル	ラベル分類レベル(専門家評価)	専門家の意見
4	6ヶ月・男性	発熱(副反応歴・初回アクトヒブと2回目DPT併用接種の2日後)外耳炎(既往歴)	<p>初回アクトヒブと2回目DPT併用接種の2日後に一過性に発熱(38.3°C)し、翌日解熱した既往のある症例。</p> <p>2回目のアクトヒブ(ロット番号:D1074)を右上腕の皮下に接種。3回目のDPTを左上腕の皮下に接種。</p> <p>ワクチン接種30分後～1時間50分後 発熱:38.4°C 起床時、泣き方が異常。</p> <p>ワクチン接種1時間50分後 発熱:38.4°C</p> <p>ワクチン接種2時間55分後 ワクチン接種した診療所を受診。発熱:38.5°C、顔色悪くなく笑顔を見る。</p> <p>ワクチン接種3時間10分後 母親が症例の異常を訴える。</p> <p>泣き方、呼吸に異常(苦しそうなる呼吸)。</p> <p>アナフィラキシーショックの疑いにより、ホスミン(エピネフリン、気管支拡張剤)10mgを筋注。</p> <p>首を後ろに反らせるなど不穏な状態。救急コール。</p> <p>救急搬送時、発熱:39.4°C 酸素吸入をしながら救急搬送。</p> <p>搬送中、両下肢にチアノーゼ、意識低下を認める。他の医療機関到着。</p> <p>HR:220-230、不整脈なし。嘔吐、痙攣等なし。</p> <p>ワクチン接種4時間後 発熱:39.4°C</p> <p>ワクチン接種4時間20分後 O2 6Lマスク、SpO2 100%、HR:200。泣き止まず、非常に不機嫌。四肢チアノーゼ、皮膚軽度蒼白。</p> <p>ワクチン接種4時間30分後 ソルダム(輸液)点滴100mL/hにて開始。クレイトン(ヒドコロコルチン)リン酸エステルナトリウム、ステロイド剤50mg 静注。</p> <p>ワクチン接種4時間40分後 ベネトリン(サルフタモール硫酸塩、気管支拡張剤)吸入 0.1mL + NS 10mL吸入</p> <p>啼泣している間のHR 220台、泣き止むと160台。</p> <p>発熱:39.2°C</p> <p>ワクチン接種5時間20分後 入院となる。</p> <p>機嫌改善、皮膚色改善。O2使用せず。SpO2 100%</p> <p>ワクチン接種10時間後 クレイトン50mg+生食50mL 50mL/h DIV</p> <p>ワクチン接種19時間後 機嫌よし、特に問題なくミルク再開。</p> <p>ワクチン接種40時間後 体温:38-39°C、再発熱。咽頭発赤あり、発疹なし。</p> <p>ワクチン接種64時間後 体温:36°C台 解熱するも、希望により他院へ転院。</p>	アナフィラキシーショック	D1074	回復	4	4	<p>○ 一過の症状は発熱に伴う症状と考えられ、症例定義に合致しない</p> <p>○ アナフィラキシーの基準は満たしませんが、ワクチンに関連した症状と思われ、詳細な情報が望まれます。</p> <p>○ アクトヒブとDPTのどちらかが関与していると考えられる。発熱が認められており、アナフィラキシーと判断しにくい。</p>

No.	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	アレルギー分類レベル	アレルギーレベル(専門家評価)	専門家の意見
5	18ヶ月・女性	食物アレルギー(合併症)、アトピー性皮膚炎(合併症)、中耳炎(既往歴)	製造販売後臨床試験に参加している症例。(被験者識別コード:A-15-01) アクトヒブおよびDPT(北里研究所を追加免疫として接種。 ワクチン接種15分後 全身痒疹、膨疹出現。 ワクチン接種25分後 クワリチンDDS(ロラタジン)1% 0.5g、プレドニゾン1% 1.2g を内服、外来にて観察。 機嫌良好、眼充血(+)、顔の腫れ悪化。 ワクチン接種1時間20分後 咳、鼻汁増加、喘鳴少しあり。 ワクチン接種1時間25分後 ボスマン(アドレナリン)0.08mgを筋注。 ワクチン接種1時間40分後 ベネトリン(サルブタモール-硫酸塩)吸入液0.2mlを吸入。水様便あり。 経過よりアナフィラキシーと判断。入院。 ワクチン接種8時間20分後 ソルメタール(コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム)20mgを静注。 ワクチン接種16時間20分後 ソルメタール20mgを静注。アナフィラキシー症状の消失を確認。退院。 転帰:回復。	アナフィラキシー	B0625	回復	1	1	○全身痒疹を皮膚のmajor症状、咳および喘鳴を呼吸器のmajor症状とすると、レベル1 ○レベル1と思われる。 ○アクトヒブとDPTのどちらかが関与していると考えられる。アナフィラキシー反応である。
6	23ヶ月・女性	無	アクトヒブ(ロット番号:E0394)を腕に皮下接種。 ワクチン接種5分後 接種部位に発赤、腫脹を認める。 胸背部に痒疹が出現。咳、喘鳴なし。 ワクチン接種9分後 ボスマン(エピネフリン)0.1mlをアクトヒブ接種部位から1cm位下方の前腕に筋注。 ワクチン接種15~19分後 痒疹消失傾向。接種部位の腫脹(=紅腫):20mm×10mm ワクチン接種25分後 ボスマンの血管収縮作用による顔面チアノーゼは消失。 背部の痒疹消失。顔色改善。くしゃみ、鼻汁発現。 ワクチン接種45分後 くしゃみ、鼻汁発現。 ワクチン接種55分後 咳、喘鳴なし。回復と判断。 下記3剤を処方。 子ガロンエリキシル(デキサメタゾン、ステロイド剤) 5mL×2回/日、 同日投与終了。 アタラックスPシロップ(ヒドロキシジンハイドロクロライド、抗アレルギー性精神安定剤) 1mL×3回/日 アミンガンシロップ(α-マレイン酸クロロフルフェニラミン、抗アレルギー薬) 5/3mL×3回/日 帰宅。 ワクチン接種翌日 再受診。 くしゃみ、鼻汁、咳、喘鳴、背部の痒疹なし。 接種部位の腫脹:30mm×20mm ワクチン接種2日後 アタラックスPシロップ、アミンガンシロップ投与終了。	アナフィラキシー	E0394	回復	2	2	○背部の痒疹を皮膚のminor症状と解釈するか、major症状と解釈するかはフライトン分類では区別されにくい。くしゃみ、鼻汁は呼吸器のminor症状とすると、レベル2または3 ○レベル3と思われる。 ○アナフィラキシー反応、局所反応あり。

No.	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	軽快	アレルギー分類シベ	アレルギーシベレベル(専門家評価)	専門家の意見
7	6ヶ月・女性	無	<p>経過</p> <p>アクトヒブ(ロット番号:E0591)を上腕に皮下接種。 ワクチン接種20分後 接種部位局所に発赤、腫脹を認める。表情もよく、呼吸音は清明。皮膚色および末梢循環は良好。意識清明。表情もよく、局所圧迫しても痛がらさず。 局所の直径5cmの発赤と軽度腫脹あり。リンデロンVG(外用ステロイド)塗布。 ワクチン接種29分後 局所腫脹が増強。クーリングし、バイタルをチェック。 SpO2:93% HR:150 ワクチン接種30分後 仰伏位にて鼻閉感を認める。 SpO2:87% HR:148 症状が徐々に悪化している印象あり。 ワクチン接種31分後 診察のため身体を起こした際、上気道狭窄音あり、気道分泌物増加。 アナフィラキシーを疑う。 ワクチン接種32分後 メプチン(プロカテロール塩酸塩)0.1mL + ステリノブ グロモリン液(吸入剤) 吸入開始。 ワクチン接種33分後 ボスミン(エピネフリン)、0.08mLを右大腿部へ筋注。 啼泣。 SpO2:100%まで上昇 HR:200 ワクチン接種35分後 SpO2:93%、94% HR:156、180 啼泣激しく、血圧測定不能。発赤、腫脹は上腕全体から前腕に及ぶ。 ワクチン接種38分後 救急コール。SpO2:96%(啼泣中) HR:206(啼泣中) ワクチン接種39分後 SpO2:100% HR:207 ワクチン接種43分後 救急隊により他の医療機関へ搬送。 ワクチン接種日(他の医療機関到着時) 局所の腫脹は消失。 ワクチン接種日 精注点滴により、経過観察。 搬送先の病院から帰宅。軽快:回復</p>	アナフィラキシー	E0591	回復	4	2	<ul style="list-style-type: none"> ○ 上気道狭窄は、気道分泌物によるものと考えられ、症例定義に合致するとは判断できない ○ レベル2と思われる。 ○ アナフィラキシー反応、局所反応あり。
8	2ヶ月・男性	無	<p>アクトヒブ(ロット番号:E0591、接種部位:左上腕)を皮下接種。 プレベナー(ロット番号:不明、接種部位:右上腕)を皮下接種。 ワクチン接種10分以内に嘔吐発現。 顔面蒼白あり。 体幹を主体として(麻疹様様)皮疹が発現。 胸部喘鳴。 アクトヒブ接種部に直径35mmの発赤。 プレベナー接種部に発赤は認めず。 血圧測定未実施。 ワクチン接種20分後ステロイド、抗ヒスタミン薬(セレスタミン、セルテクト)を投与。 ワクチン接種50分後機嫌が良くなった。 ワクチン接種1時間後皮疹は消退傾向。 活動性が戻ったため帰宅。 軽快:軽快</p>	アナフィラキシー	E0591	軽快	1	1	<ul style="list-style-type: none"> ○ 麻疹疹を皮膚のmajor症状、喘鳴を呼吸器のmajor症状と考えるとレベル1 ○ レベル1のアナフィラキシーと思われる。 ○ アナフィラキシー反応

No.	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	分類レベル	シベール(専門家)評価	専門家の意見
1100	97ヶ月・女性	無	<p>ワクチン接種17日前 39℃台の発熱(～ワクチン接種16日前)。 ワクチン接種15日前 38℃台の発熱(～ワクチン接種14日前)。湿性咳嗽あり。 ワクチン接種当日 ワクチン接種目的で来院。ワクチン接種15日前からの咳は来院時に異常な 程度消失。 全身状態良好。接種前の診察では胸部聴診を含め、診察所見に異常な し。 接種前の体温:36.7℃。 アクトヒブ(ロット番号:E0716、接種部位:左上腕)を皮下接種(初回1回 目)。 プレベナー(ロット番号:不明、接種部位:右上腕)を皮下接種。 ワクチン接種5分後咳込みあり、機嫌が悪くなる。胸部聴診で軽度の喘鳴 あり、SpO2:97%だが、多呼吸であったため、アナフィラキシーと判断。ボスマ ン0.08mLを皮下注射。 生食でライオン確保のため、サクシニン50mgを静注。輸液は生食を 50mL/hrで維持。 ワクチン接種約2時間後咳嗽、喘鳴、多呼吸を認めず。それ以外の診察 所見も異常を認めず。 全身状態良好であったため、ムコダイン5% 4mL+ムコソルバン5% 2mL+メ ブチン3mLを処方し帰宅。 ワクチン接種翌日 再診。発熱なし。軽度の喘鳴があるが、喘鳴、多呼吸は認めず。 全身状態も良好であったためアクトヒブ終了。 約2ヶ月後 アクトヒブ(ロット番号:E0716、接種部位:不明)を皮下接種(初回2回目)。 同日麻疹疹(足、顔、腕)、咳、痰を発現。ボスマン:0.08mL、サクシニン: 50mL、生食:100mL(希釈用)を投与。 同日軽快。</p>	<p>アナフィラキシー反応 麻疹疹 咳嗽 湿性咳嗽</p>	E0716	回復	4		<p>○ 1回目は、喘鳴のみで、症例定義に合致するとは判断 できない。2回目は麻疹疹皮膚のMalorの症状、呼吸 器症状で喘鳴の記載がなく、十分な情報得られて いないため、症例定義に合致するとは判断できない。 ○ 2回の接種に選んだ症状でそれぞれ別の接種時にはプ ライム分類での定義を満たすためには情報不足で ずが、総合的にアレルギー反応が生じているものと考 えます。ただし、接種前から咳嗽の反復があるため、 アレルギーや喘息が基礎にあり、不安定な状態で あったことが予想されます。このような症例では接種 の是非について慎重に判断していただく必要があると 思います。 ○ 1回目は喘鳴、2回目は麻疹疹と咳、痰でアナフィラ キシー反応とまではいえない。</p>

アナフィラキシーの可能性のある
症例※2

9

6

※2【選択基準】

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

専門家の評価によりアナフィラキシーのブライトン分類評価が3以上とされた症例リスト

No.	年齢	性別	基礎疾患	ブライトン分類(専門家評価)
2	47ヶ月	男性	季節性アレルギー(スギ花粉)	2
3	3ヶ月	男性	なし	2
5	18ヶ月	女性	食物アレルギー アトピー性皮膚炎 中耳炎	1
6	23ヶ月	女性	なし	2
7	5ヶ月	女性	なし	2
8	2ヶ月	男性	なし	1

各ワクチンの添付文書

細菌ワクチン類 生物学的製剤基準

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品(注1)

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：製造日から2年(最終有効年月日は外箱等に表示)

プレベナー® 水性懸濁皮下注

承認番号	22100AMX02255
薬価収載	適用外
販売開始	2010年2月

Prevenar® Suspension Liquid for S.C. Injection

沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)

【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. 本剤の成分又はジフテリアトキソイドによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
2. 明らかな発熱を呈している者
3. 重篤な急性疾患にかかってい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

下記7種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養して増殖させ、殺菌後に各々の型から肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に、ジフテリア菌の変異株(*Corynebacterium diphtheriae* C7(β197)/pPX3520)より産生させ、回収・精製した無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)と、還元的アミノ化反応により結合させ、混合する。

本剤は免疫原性を高めるために、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇結合体をアジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させて不溶性としている。

なお、ジフテリア菌変異株のマスターシードストック構築時にのみトリプトン(ウシ乳由来成分)を使用している。また、CRM₁₉₇及び肺炎球菌莢膜ポリサッカライドの製造工程において、それぞれカザミノ酸(ウシ乳由来成分)及びデオキシコール酸ナトリウム(ウシ及びヒツジ胆汁由来成分)を使用している。

2. 組成・性状

販売名	プレベナー水性懸濁皮下注
有効成分の名称	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体
容量	0.5mL
含量： 1シリンジ中	ポリサッカライド血清型4： 2μg ポリサッカライド血清型6B： 4μg ポリサッカライド血清型9V： 2μg ポリサッカライド血清型14： 2μg ポリサッカライド血清型18C： 2μg ポリサッカライド血清型19F： 2μg ポリサッカライド血清型23F： 2μg CRM ₁₉₇ ： 約20μg(たん白質量として)
添加物： 1シリンジ中	塩化ナトリウム4.5mg、リン酸アルミニウム0.125mg(アルミニウム換算)
pH	5.5～6.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)
性状	本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。

【効能・効果】

肺炎球菌(血清型4、6B、9V、14、18C、19F及び23F)による侵襲性感染症の予防

〈効能・効果に関連する接種上の注意〉

1. 本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する侵襲性感染症に対する予防効果が期待できるが、本剤に含まれている肺炎球菌血清型以外による感染症あるいは他の起炎菌による感染症を予防することはできない。
2. 予防接種法に基づくジフテリアの予防接種に転用することはできない。
3. 侵襲性感染症のリスクがより高い免疫抑制状態に至る疾患(鎌状赤血球症、無脾症、後天性免疫不全症候群、慢性疾患等)を有する24カ月齢以上における肺炎球菌感染症の予防効果は確立されていない。

【用法・用量】

- ・初回免疫：通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも27日間以上の間隔で皮下に注射する。
- ・追加免疫：通常、1回0.5mLを1回、皮下に注射する。ただし、3回目接種から60日間以上の間隔をおく。

〈用法・用量に関連する接種上の注意〉

1. 接種対象者・接種時期

本剤の接種は2カ月齢以上9歳以下の間にある者に行う。標準として2カ月齢以上7カ月齢未満で接種を開始すること。ただし、3回目接種については、12カ月齢未満までに完了し、追加免疫は、標準として12～15カ月齢の間に行うこと。

また、接種もれ者に対しては下記の接種間隔及び回数による接種とすることができる。

7カ月齢以上12カ月齢未満(接種もれ者)

・初回免疫：1回0.5mLずつを2回、27日間以上の間隔で皮下に注射する。

・追加免疫：1回0.5mLを1回、2回目の接種後60日間以上の間隔で、12カ月齢後、皮下に注射する。

12カ月齢以上24カ月齢未満(接種もれ者)

・1回0.5mLずつを2回、60日間以上の間隔で皮下に注射する。

24カ月齢以上9歳以下(接種もれ者)

・1回0.5mLを皮下に注射する。

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日以上間隔をおいて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

(注1)処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

【接種上の注意】

1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

- 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
- (1) 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
 - (2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
 - (3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者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
 - (4) 過去に痙攣の既往のある者
 - (5) 本剤の成分又はジフテリアトキソイドに対して、アレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」を参照して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 副反応

国内の臨床試験において、1回目接種では、162/181例(89.5%)、2回目接種では154/177例(87.0%)、3回目接種では151/174例(86.8%)、4回目接種では144/169例(85.2%)に副反応が認められた。

その主なものは、注射部位紅斑^(注2)：1回目146例(80.7%)、2回目141例(79.7%)、3回目131例(75.3%)、4回目120例(71.0%)、注射部位硬結・腫脹^(注2)：1回目130例(71.8%)、2回目131例(74.0%)、3回目119例(68.4%)、4回目109例(64.5%)、発熱(37.5℃以上)^(注3)：1回目45例(24.9%)、2回目33例(18.6%)、3回目43例(24.7%)、4回目38例(22.5%)、易刺激性^(注3)：1回目37例(20.4%)、2回目32例(18.1%)、3回目26例(14.9%)、4回目19例(11.2%)、傾眠状態^(注3)：1回目39例(21.5%)、2回目23例(13.0%)、3回目27例(15.5%)、4回目18例(10.7%)、注射部位疼痛・圧痛^(注2)：1回目23例(12.7%)、2回目30例(16.9%)、3回目13例(7.5%)、4回目23例(13.6%)等であった。(承認時)

(注2) 国内臨床試験で観察期間とした各接種後4日間(接種当日を含む)において発現

(注3) 国内臨床試験で観察期間とした各接種後14日間(接種当日を含む)において発現

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様反応(頻度不明^(注4))
ショック、アナフィラキシー様反応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。

2) 痙攣(頻度不明^(注4))

痙攣(熱性痙攣を含む)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。

(2) その他の副反応

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注4)
皮膚			発疹、蕁麻疹	血管神経性浮腫	蕁麻疹様発疹、多形紅斑
呼吸器		感冒(鼻咽頭炎等)		呼吸困難	気管支痙攣、無呼吸 ^(注5)

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注4)
投与部位(注射部位)		紅斑、硬結、腫脹、疼痛、圧痛			皮膚炎、蕁麻疹、そう痒感
消化器		嘔吐、食欲減退	下痢		
血液					注射部位に局限したりリンパ節症
精神神経系		傾眠状態、易刺激性、泣き			不安定睡眠、筋緊張低下、一反応性低下発作
その他		発熱			

なお、頻度は国内の臨床試験の集計結果による。

(注4) 海外からの報告

(注5) 無呼吸を発現した症例では、ほとんどの場合、他のワクチンと併用接種されており、また、無呼吸、感染症、痙攣等の既往歴があり、早期産児であったと報告されている。

4. 小児等への接種

生後6週未満又は10歳以上の者に対する安全性及び有効性は確立していない。

5. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えること(開封後の使用は1回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと)。
- 2) 本剤は、使用直前によく振り混ぜ、均一な懸濁液とし、使用すること。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 本剤は、他剤と混合しないこと。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

6. その他の注意

国内において、本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する中耳炎及び肺炎の予防効果は確認されていない。〔臨床成績〕の項参照

【臨床成績】

1. 国内臨床試験¹⁾

国内臨床試験において、2~6か月齢の健康乳幼児181例を対象に本剤0.5mLを計4回(初回免疫として3回、追加免疫として1回)皮下接種した。

免疫原性

侵袭性肺炎球菌性疾患に対する感染予防効果と相関する免疫原性指標として、初回免疫1か月後のIgG抗体濃度0.35 μ g/mLが、WHOから提示されている²⁾。初回免疫後及び追加免疫後のIgG抗体濃度が0.35 μ g/mLに達した被験者の割合は、それぞれ97.0%~100%及び98.0%~100%であった(表1)。

また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対するIgG抗体の幾何平均濃度(GMC)は、初回免疫では4.41 μ g/mL(血清型23F)~14.75 μ g/mL(血清型14)、追加免疫後では8.07 μ g/mL(血清型9V)~27.67 μ g/mL(血清型14)の範囲であった(表2)。

表1 本剤を接種後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35 μ g/mLに達した被験者の割合(%)：国内臨床試験

血清型	初回免疫後 0.35 μ g/mL以上の抗体 保有率 ^(注6) (%) (95%CI)	追加免疫後 0.35 μ g/mL以上の抗体 保有率 ^(注6) (%) (95%CI)
	N=167	N=151
4	100(97.8, 100.0)	100(97.6, 100.0)
6B	97.0(93.2, 99.0)	98.0(94.3, 99.6)
9V	100(97.8, 100.0)	99.3(96.4, 100.0)
14	99.4(96.7, 100.0)	100(97.6, 100.0)
18C	98.8(95.7, 99.9)	99.3(96.4, 100.0)
19F	99.4(96.7, 100.0)	100(97.6, 100.0)
23F	98.2(94.8, 99.6)	99.3(96.4, 100.0)

CI：信頼区間

(注6) IgG抗体濃度が0.35 μ g/mL以上に達した被験者の割合

表2 本剤を接種した被験者における肺炎球菌血清型のIgG抗体の幾何平均濃度(GMC)(μ g/mL)：国内臨床試験

血清型	初回免疫後 IgG抗体GMC(μ g/mL) (95%CI)	追加免疫後 IgG抗体GMC(μ g/mL) (95%CI)
	N=167	N=151
4	9.09(7.81, 10.58)	14.55(12.40, 17.08)
6B	6.09(4.91, 7.55)	14.98(12.07, 18.58)
9V	6.38(5.55, 7.33)	8.07(6.93, 9.40)
14	14.75(12.36, 17.60)	27.67(23.69, 32.31)
18C	7.65(6.49, 9.03)	10.85(8.97, 13.12)
19F	9.05(7.72, 10.60)	10.24(8.73, 12.00)
23F	4.41(3.72, 5.23)	11.30(9.53, 13.41)

CI：信頼区間

2. 海外臨床試験

(1) 米国無作為化二重盲検有効性試験

米国で健康乳幼児37,866例を対象に無作為化二重盲検試験を実施した。本剤(7vPnC)又は対照薬(髄膜炎菌C群結合型ワクチン[MnCC])0.5mLを計4回筋肉内接種(本剤接種：18,925例、MnCC接種：18,941例)し、本剤の有効性を評価した³⁾。

侵襲性肺炎球菌性疾患は、肺炎球菌性疾患と一致する急性症状を有する小児から採取された体液(正常では無菌)の肺炎球菌培養陽性で定義した。主要評価項目は、本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する侵襲性肺炎球菌性疾患に対する有効性とした。なお、主要解析対象であるper-protocol(PP)解析は3回目接種後14日以降にみられた侵襲性肺炎球菌性疾患症例を含むこととした。また、副次評価項目(全血清型に起因する侵襲性肺炎球菌性疾患に対する有効性)についても同じPP解析を行った。本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する侵襲性肺炎球菌性疾患が17例確認された時点で中間解析(1995年10月～1998年8月時点までの集積された症例に基づく)を実施し、有効性を評価した(表3)。

表3 侵襲性肺炎球菌性疾患に対する有効性結果の要約

侵襲性肺炎球菌性疾患	発症例数		群間検定のp値 ^(注7)	ワクチン有効性(VE) ^(注8) (%)	
	7vPnC	MnCC		推定値	95%CI ^(注7)
ワクチン血清型PP解析	0	17	<0.0001	100	75.8, 100.0
全血清型PP解析	2	20	0.0001	90.0	58.8, 98.9

CI：信頼区間

(注7) 二項分布に基づく正確な信頼区間及び両側p値を算出した。

(注8) $VE=1-(7vPnC群の事象発現数/MnCC群の事象発現数)$

なお、臨床的急性中耳炎^(注9)全体(病因を問わない急性中耳炎)に対する相対リスク減少率は、7.0%(95%CI:4.1%, 9.7%)であった(PP解析集団)。

安全性については、本剤接種を受けた被験者のうち約3,600例において、接種後48時間での局所及び全身の副反応を調査した。1～4回目接種後の局所の副反応の発現率は、紅斑10.0%～15.2%、硬結9.8%～12.8%及び圧痛14.7%～36.5%であった。また、主な全身の副反応は、易刺激性44.2%～72.8%、傾眠17.0%～49.2%、発熱(38°C以上)15.1%～41.9%等であった。

(注9) 急性中耳炎は本邦承認外の効能である。

(2) フィンランド無作為化二重盲検有効性試験

フィンランドで健康乳幼児1,662例を対象に無作為化二重盲検試験を実施した。

本剤接種を受けた被験者831例について、接種後72時間での局所及び全身の副反応(発熱のみ)を調査した。1～4回目接種後の局所の副反応の発現率は、紅斑14.2%～20.4%、硬結4.9%～6.1%及び圧痛3.4%～7.6%であった。また、発熱(38°C以上)は13.1%～25.5%であった。

なお、本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する急性中耳炎^(注9)に対する相対リスク減少率については、57%(95%CI:44%, 67%)であった。臨床的急性中耳炎全体(病因を問わない急性中耳炎)については、6%(95%CI:-4%, 16%)であった(PP解析集団)⁴⁾。

(注9) 急性中耳炎は本邦承認外の効能である。

【薬効薬理】

肺炎球菌ポリサッカライドワクチンは、T細胞に依存しない免疫応答を惹起するが、乳幼児に対して十分な免疫原性を確保することは困難である。しかし、無毒性変異ジフテリア毒素(CRM119)等のキャリアたん白を結合した結合型ワクチンは、乳幼児において機能的かつ有効な抗体産生を促し、ブースター効果を誘導することが確認されている⁵⁾。

なお、肺炎球菌には約90種類の血清型が存在するが、小児の肺炎球菌感染症に起因する血清型は限定される。国内における侵襲性肺炎球菌性疾患の76.7%は、肺炎球菌結合型ワクチンに含まれる7種の血清型に起因している⁶⁾。

【取扱い上の注意】

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。

【包装】

1シリンジ1回分：1本(0.5mL)

【主要文献及び文献請求先】*


<主要文献>

- 1)社内資料(臨床成績のまとめ)
- 2)World Health Organization : WHO Technical Report Series, 927 : 92(2005)
- 3)Black, S., et al. : Pediatr. Infect. Dis. J., 19 : 187(2000)
- 4)Eskola, J., et al. : N. Engl. J. Med., 344 : 403(2001)
- 5)Lindberg, A. A. : Vaccine, 17 : S28(1999)
- 6)千葉菜穂子, 他 : 日本化学療法雑誌, 51(9) : 551(2003)

*<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。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

*製造販売
 **ファイザー株式会社**
東京都渋谷区代々木3-22-7

販 売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

日本標準商品分類番号	
876311	
承認番号	21900AMY00007
薬価収載	適用外
販売開始	2008年12月
再審査結果	再審査期間中
国際誕生	1992年2月

ActHIB®

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品*

アクトヒブ®

貯法: シャ光して, 2~8℃に保存

有効期間: 製造日から3年(最終有効年月日は外箱等に表示)

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、ウシ成分(フランス産ウシの肝臓および肺由来成分, ヨーロッパ産ウシの乳由来成分, 米国产ウシの血液および心臓由来成分)を製造工程に使用している。本剤接種による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたってはその必要性を考慮の上、接種すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

〔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) 本剤の成分または破傷風トキソイドによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
(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

〔製法の概要および組成・性状〕

*1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザ菌b型(1482株)の培養液から抽出精製した荚膜多糖体(ポリリボシルリビトールリン酸: PRP)と、破傷風菌(Harvard株)の培養液から分離精製した毒素をホルマリンで無毒化した破傷風トキソイドを共有結合した破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖の原液に、精製白糖、トロメタモールを含む緩衝液を加えて希釈した後、凍結乾燥したものである。

なお、本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分(カゼイン加水分解物、カゼインパンクレアチン消化物、トリプトンV、カゼインペプチドN3、スキムミルク)、ウシの血液由来成分(ヘミン)、ブタの皮由来成分(ペプトン)、ウシの肝臓および肺由来成分(肉エキス)、ウシの心臓(心臓浸出液)および骨格筋由来成分、羽毛由来成分(L-チロシン)、ウマの血液由来成分(脱線維血液)を使用している。

2. 組成

本剤は、1バイアル中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
有効成分	破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖	多糖の量として10μg
添加物	トロメタモール	0.6mg
	精製白糖	42.5mg
	pH調節剤	

添付溶剤: 0.4%塩化ナトリウム液 0.5mL

3. 性状

本剤は、白色の乾燥製剤である。添付溶剤0.5mLを加えると、速やかに溶解して無色澄明な液剤となる。

pH: 6.5~7.5

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 0.7~1.6

〔効能・効果〕

インフルエンザ菌b型による感染症の予防

効能・効果に関連する接種上の注意

- (1) 本剤では、b型以外のインフルエンザ菌による感染症あるいは他の起炎菌による髄膜炎を予防することはできない。
- (2) 本剤に含まれる破傷風トキソイドを、予防接種法に基づく破傷風の予防接種に転用することはできない。
- (3) 本剤は、インフルエンザ菌b型による感染症、特に侵襲性の感染症(髄膜炎、敗血症、蜂巣炎、関節炎、喉頭蓋炎、肺炎および骨髄炎など)に対する予防効果が期待できる。

〔用法・用量〕

本剤を添付溶剤0.5mLで溶解し、その全量を1回分とする。

初回免疫: 通常、3回、いずれも4~8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。

追加免疫: 通常、初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下に注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

(1) 接種対象者・接種時期

本剤の接種は2ヵ月齢以上5歳未満の間にある者に行うが、

標準として2ヵ月齢以上7ヵ月齢未満で接種を開始すること。また、接種もれ者に対しては下記のように接種回数を減らすことができる。

○接種開始年齢が7ヵ月齢以上12ヵ月齢未満の場合

初回免疫: 通常、2回、4~8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。

追加免疫: 通常、初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下に注射する。

○接種開始年齢が1歳以上5歳未満の場合

通常、1回皮下に注射する。

(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日以上間隔をおいて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

〔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、健康状態および体質を勘案し、診察およ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およ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および近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 本剤の成分または破傷風トキソイドに対して、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」および「定期の予防接種実施要領」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、検温および診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者またはその保護者に、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。
- (4) 本剤は、マスターシードロット製造時にフランス産ウシの肝臓および肺由来成分、ヨーロッパ産ウシの乳由来成分を使用している。また、培養工程で米国产ウシの血液および心臓由来成分を用いて製造されている。これらの米国产ウシ由来成分は米国農務省により健康であることが確認されたウシ由来し、欧州医薬品審査庁のガイドラインを遵守して製造されている。理論的なリスク評価により、本剤は一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。諸外国において本剤の接種によりTSEがヒトに伝播したとする報告はない。以上のことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、そのリスクに関して被接種者またはその保護者へ説明することを考慮すること。

3. 副反応

(1) 重大な副反応(頻度不明)

- (1) ショック、アナフィラキシー様症状(じん麻疹、呼吸困難、血管浮腫、顔面浮腫、喉頭浮腫等)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) 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。
- (3) 血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

種類	副反応発現頻度		
	5%以上 ^{注2)}	0.1~5%未満 ^{注2)}	不明 ^{注1)}
過敏症		じん麻疹, 発疹	過敏症反応, 痒痒症, 浮腫(顔面, 喉頭等)
局所症状(注射部位)	紅斑(発赤), 腫脹, 硬結, 疼痛等		注射部位の炎症症状
精神神経系	易刺激性(不機嫌), 不眠	傾眠, 神経過敏, 異常号泣	
消化器	食欲不振, 下痢, 嘔吐	口唇変色 ^{注3)}	
呼吸器		咳, 鼻炎, 鼻出血	
その他		発熱, 血色不良, 結膜炎, 皮膚肥厚	下肢浮腫

注1) 海外で報告が認められている。
 注2) 承認時の国内臨床試験¹⁾²⁾の成績(122例合計482回接種における発現頻度)に基づく。
 注3) チアノーゼに起因する事象ではない。

4. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、通常、添付の注射器を用いる。また、添付の注射器を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
- 2) 【アクトヒブの使用法】に従って接種準備を行うこと。
- 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) 注射針および注射筒は、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. 国内臨床試験¹⁾²⁾

国内19施設で2~6ヵ月齢の健康乳児122例を対象に、本剤を初回免疫として4週間隔で3回、初回免疫終了1年後の追加免疫として1回、合計4回皮下に接種した。

(1) 有効性(免疫原性)

血清の抗PRP抗体価を測定した結果、0.15 μ g/mL(感染予防レベル)以上の抗体保有率、1 μ g/mL(長期感染予防レベル)以上の抗体保有率およびGMT(抗PRP抗体価の幾何平均)は下記のとおりであった。

採血時(評価例数)	初回免疫		追加免疫	
	前(119)	後(119)	前(116)	後(116)
0.15 μ g/mL以上の抗体保有率(%)	13.4	99.2	90.5	100
1 μ g/mL以上の抗体保有率(%)	2.5	92.4	61.2	100
GMT(μ g/mL)	0.06	9.68	1.84	117

(2) 安全性

各接種7日後までの副反応発現率は、1回目接種では70.5%(86/122例)、2回目接種では61.2%(74/121例)、3回目接種では57.0%(69/121例)、4回目接種では55.1%(65/118例)であり、接種を重ねても上昇することはなかった。

副反応のほとんどは、接種2日後までに発現し、持続期間は3日以下で、処置を必要としなかった。また、接種中止となった副反応や重篤な副反応はなかった。

主な副反応の発現率(%)は下記のとおりであった。

接種時(評価例数)	初回免疫			追加免疫	合計(482)
	1回目(122)	2回目(121)	3回目(121)	4回目(118)	
局所反応					
発赤	45.9	45.5	43.0	42.4	44.2
腫脹	20.5	9.9	23.1	21.2	18.7
硬結	13.9	16.5	21.5	19.5	17.8
疼痛	7.4	9.1	3.3	2.5	5.6
全身反応					
発熱	1.6	2.5	4.1	1.7	2.5
不機嫌	23.0	16.5	10.7	8.5	14.7
異常号泣	0.0	2.5	0.0	0.8	0.8
食欲不振	10.7	13.2	4.1	6.8	8.7
嘔吐	7.4	8.3	5.8	0.8	5.6
下痢	7.4	10.7	6.6	6.8	7.9
不眠	14.8	15.7	4.1	4.2	9.8
傾眠	8.2	4.1	2.5	1.7	4.1

2. 外国臨床試験

(1) フィンランド感染予防大規模介入研究³⁾

フィンランド感染予防大規模介入研究では、国家主導による全国的予防接種プログラムとして本剤が接種され、接種率は97%であった。接種スケジュールは、初回免疫として4および6ヵ月齢に2回、追加免疫として14または18ヵ月齢に1回であった。試験開始後の20ヵ月間に発現したインフルエンザ菌b型(Hib)全身感染症は約107,000例中2例であり、いずれも本剤が1回のみ接種された初回免疫途中の乳児であった。過去にフィンランドで行われた疫学調査データから推定したHibワクチン未接種児におけるHib全身感染症の予測発現例数は、初回免疫途中に相当する月齢層の乳児で14例、初回免疫完了に相当する月齢層の乳児で26例、追加免疫完了に相当する月齢層の幼児で2例(計42例)であったが、本試験で初回免疫(2回接種)を完了した約97,000例では発現例はなかった。

免疫状態	評価例数	20ヵ月間のHib全身感染症発現例数	
		発現例数	予測発現例数 ⁴⁾
初回免疫途中(1回目接種完了)	約107,000	2	14
初回免疫完了(2回目接種完了)	約97,000	0	26
追加免疫完了(3回目接種完了)	約47,000	0	2

過去のHibワクチン未接種児の疫学調査データを基に推定した発現例数

(2) フランス大規模安全性試験⁵⁾

初回免疫群2195例および追加免疫群1,144例に本剤を接種し、安全性を評価した。接種スケジュールは、初回免疫群では2, 3, 4ヵ月齢に3回、追加免疫群では16~24ヵ月齢に1回であり、いずれの接種においても、ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき・不活化ポリオ4種混合ワクチンと同時に混合接種した。接種完了後4週間までに認められた重篤な副反応は、初回免疫群では7件であり、その内訳は肺炎(4件)、呼吸不全、中耳炎および胃腸炎(各1件)であった。また、追加免疫群では血小板減少性紫斑病が1件認められた。

【薬効薬理】

Hibの感染防御抗原は、その炭水化物多量体のPRPである。PRPはマウスに反復接種しても抗PRP抗体産生を誘導しなかったが、PRPに破傷風トキソイドを結合した本剤はマウスに対して抗PRP抗体産生を誘導し、その効果は反復接種によって増強された⁶⁾。乳幼児において本剤によって誘導される抗PRP抗体はIgG(主にIgG1)が主体であった。また、本剤接種後の血清には殺菌活性およびオプソニン活性が抗PRP抗体価に相関して認められた⁶⁾⁷⁾。なお、外国で行われたHib全身感染症の疫学研究等により、Hibの感染予防に必要な抗PRP抗体価(感染予防レベル)は0.15 μ g/mL、長期の感染予防に必要な抗PRP抗体価(長期感染予防レベル)は1 μ g/mLであることが明らかになった⁸⁾。

【取扱い上の注意】

1. 接種前
溶解時に内容をよく調べ、沈殿および異物の混入、その他異常を認められたものは使用しないこと。
2. 接種時
本剤の溶解は接種直前に行い、一度溶解したものは直ちに使用する。

【包装】

1バイアル1回分: 1本
 溶剤(0.4%塩化ナトリウム液)0.5mL: 1本添付
 (容器: 25G 5/8ステンレス注射針付きガラス製注射器)

【主要文献】

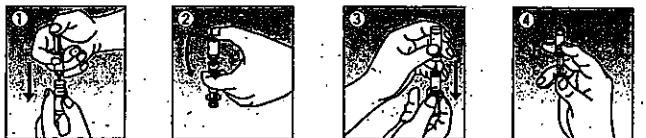
- 1) 富樫武弘: 臨床と微生物 2005;32(5):511-516.
- 2) 社内資料: 国内臨床試験
- 3) 社内資料: フィンランド感染予防大規模介入試験
- 4) 社内資料: フランス大規模安全性試験
- 5) 社内資料: マウスにおける免疫原性の検討
- 6) 社内資料: イスラエル免疫原性の検討
- 7) 社内資料: フィンランド免疫原性の検討
- 8) Käyhty, H. et al.: J. Infect. Dis. 1983;147(6):1100

【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も下記にご請求ください。
第一三共株式会社 製品情報部
 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
 TEL: 0120-189-132

【アクトヒブの使用法】

この操作にあ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。



- ① バイアルの栓およびその周囲をアルコールで消毒した後、添付の注射器の注射針をバイアルの栓の中央付近に刺し、注射器に充填された溶剤0.5mLを注入する。
- ② 注射針をバイアルに刺したまま、シリンジとバイアルをまっすぐの状態に保ちながら、本剤が均一に溶解するまでよく振り混ぜる。
- ③ 完全に溶解した後、注射針の先端がバイアル内に残っていることを確認し、全量を再度注射器内にゆっくりと吸引する。
- ④ 気泡を上部に集めてから押子をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。

** 製造販売元 (輸入)

サノフィパスツール株式会社 sanofi pasteur
 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

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

登録商標
 946353/956911
 517494/347343

** 2009年10月改訂 (第6版)
* 2008年4月改訂 (第5版)



日本標準商品分類番号
876361

承認番号 21500AMZ00543
薬価収載 適用外
販売開始 2004年1月

ワクチン・トキソイド混合製剤
日本薬局方 生物学的製剤基準
** 生物由来製品
劇 薬
処方せん医薬品※

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

販売名：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「S北研」
貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱上の注意】参照）
有効期間：検定合格日から2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、接種を行うてはならない。
(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、百日せき菌 I 相菌（東浜株）の培養液を硫酸分画法、蔗糖密度勾配遠心分画法などの物理化学的方法で感染防御抗原画分を抽出、分離、精製したのち、残存する毒性をホルマリンで減毒した防御抗原を含む液と、ジフテリア菌（Park-Williams No. 8 株）及び破傷風菌（Harvard 株）の産出する毒素をそれぞれ精製濃縮し、ホルマリンでトキソイド化したジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドを混合したものに、アルミニウム塩を加えて不溶性としたものである。

なお、本剤は製造工程でウシの乳由来成分（カザミノ酸、ペプトン、スキムミルク）、ウマの血液由来成分（血清、脱繊維素血液）、及びヒツジの血液由来成分（血清）を使用している。

* 2. 組成

本剤は、0.5mL 中に下記の成分・分量を含有する。

成分	分量
有効成分	百日せき菌の防御抗原 ジフテリアトキソイド 破傷風トキソイド
不活化剤	ホルマリン(ホルムアルデヒド換算)
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
アジュバント	水酸化ナトリウム リン酸三ナトリウム 塩化アルミニウム

3. 性状

本剤は、不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。
pH：5.4～7.4、浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1

【効能・効果】

本剤は、百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防に使用する。

【用法・用量】

○初回免疫

通常、1回0.5mL ずつを3回、いずれも3～8週間の間隔で皮下に注射する。

○追加免疫

通常、初回免疫後6箇月以上の間隔をおいて、（標準として初回免疫終了後12箇月から18箇月までの間に）0.5mL を1回皮下に注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

1. 一般的注意

予防接種法に基づく、ジフテリア、百日せき及び破傷風の第1期の予防接種は、本剤により同時に行うことを

原則とする。

2. 接種対象者・接種時期

本剤の接種は生後3月から90月までの間にある者に行うが、初回免疫については、標準として生後3月から12月までの者に、追加免疫については、標準として初回免疫終了後12月から18月を経過した者に接種すること。なお、被接種者が、保育所、幼稚園等の集団生活に入っている場合には、その前に接種を完了することが望ましい。

3. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【接種上の注意】

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

- 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
- 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」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。
- 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. 副反応(まれに：0.1%未満、ときに：0.1～5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度不明)

(1) 重大な副反応

- ショック、アナフィラキシー様症状：まれにショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 急性血小板減少性紫斑病：まれに（1000万人接種あたり1人程度）急性血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- 脳症：脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。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。
- けいれん：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわ

れる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症：まれに接種直後から数日中に発疹、蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、痒痒等があらわれることがある。
- 2) 全身症状：発熱、不機嫌等を認めることがあるが、いずれも一過性で2～3日中に消失する。
- 3) 局所症状：局所の発赤、腫脹、水泡、疼痛、硬結等を認めることがあるが、いずれも一過性で2～3日中に消失する。ときに接種後数日を経過してから局所の発赤、腫脹を認めることもある。
また、本剤はアルミニウムを含む沈降ワクチンであるので、小さい硬結が1箇月くらい残存することがある。なお、2回以上の被接種者には、ときに著しい局所反応を呈することがあるが、通常、数日中に消失する。

4. 接種時の注意

(1) 接種時

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

(2) 接種部位

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

【臨床成績】

1. 有効性

百日せき患児の家族内二次感染調査によって、百日せき患児に接触した沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン接種児の百日せき罹患率と未接種児の罹患率を比較した。その結果、未接種児（121人）の百日せき二次感染率は68.6%、ワクチン接種を受けた小児（26人）の百日せき二次感染率は15.4%であり、感染防御効果率は77.6%であった。¹⁾

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン接種後のジフテリア及び破傷風に関しては、いずれも感染防御レベル以上の抗体獲得が百日せき同様確認されている（【薬効・薬理】の項参照）。

2. 安全性

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン接種後24時間以内の発熱については、初回接種後では37.5～38.9℃の者が0.8%で2回目接種以降は増加傾向がみられた。また、39℃以上の発熱がみられた者は0.06%で、これも2回目接種以降は増加傾向がみられた。（調査例数8,529例）
発赤については、初回接種後には5%前後にみられ、2回目接種以降には30～40%に認められた。（調査例数8,529例）
硬結については、初回接種後の20%前後にみられ、2回目接種以降には30～40%に認められた。
肘を越える程度の腫脹については、第1期追加接種時に0.2%前後認められた。（調査例数15,531例）²⁾

【薬効・薬理】

百日せき、ジフテリア及び破傷風を予防するためには、生体内にあらかじめ各々の感染防御抗原に対する血中抗体が一定（感染防御レベル）以上産生されている必要がある。

百日せきは罹患小児の回復期血清で、抗PT抗体及び抗FHA抗体をELISA法により測定した結果から、両抗体共少なくとも10EU（ELISA単位）以上が血中に存在すればよいと考えられている。³⁾

ジフテリアに対する感染防御は、0.01IU（国際単位）/mLの抗毒素（抗体）が、また破傷風に対する感染防御は、0.01IU/mLの抗毒素がそれぞれ血中に存在すればよいと考えられている。⁴⁾ 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンを2回接種後4週間すると、一時的に百日せき、ジフテリア、及び破傷風、いずれも前述の防御レベル以上の抗体価が得られるが、含まれる抗原成分が不活化されたものであるため、漸次各々の抗体価は低下する。したがって、それ以後少なくとも数年にわたり、感染防御効果を持続（抗体価レベルの維持）するためには、初回免疫及び追加免疫が必要である。

【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。特に本剤は沈降しやすいので、吸引に際してはそのつどよく振り混ぜること。
- (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 1本

【主要文献】

- (1) 青山辰夫 他、小児科；26(3)：315-20(1985)
- (2) 手嶋力男 他、小児感染免疫；7(1)：3-8(1995)
- (3) 加藤達夫、小児科診療；53(10)：2275-81(1990)
- (4) 佐藤博子 他、国立予防衛生研究所学友会編、ワクチンハンドブック：71-80(1994)
- (5) 佐藤博子 他、国立予防衛生研究所学友会編、ワクチンハンドブック：81-90(1994)


*【文献請求先】

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


【製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社 製品情報部
電話：0120-189-132

*【製造販売元】

 学校法人 北里研究所
埼玉県北本市荒井六丁目111番地

【販売元】

 第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1



乳幼児突然死症候群（SIDS）について



報道発表資料

平成17年4月18日

(照会先)

厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課

齋藤、中込、飯野 (内7933、7938)

電話代表 03-5253-1111

夜間直通03-3595-2544

乳幼児突然死症候群(SIDS)に関する
ガイドラインの公表について

乳幼児突然死症候群(SIDS)に関するガイドラインについて、厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)
「乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断のためのガイドライン作成およびその予防と発症率軽減に関する研究」
(主任研究者:坂上正道北里大学名誉教授)においてとりまとめを行ったので、別添のとおり公表します。

【研究班】

主任研究者 坂上 正道 北里大学名誉教授

分担研究者 齋藤 一之 埼玉医科大学医学部法医学教授

澤口 聡子 東京女子医科大学医学部法医学教室助教授

高嶋 幸男 国際医療福祉大学大学院教授

高津 光洋 東京慈恵会医科大学医学部法医学講座教授

戸 莉 創 名古屋市立大学大学院医学研究科

先天異常新生児小児医学分野教授

中山 雅弘 大阪母子総合医療センター検査科部長

仁志田 博司 東京女子医科大学母子総合医療センター新生児科教授

平林 勝政 國學院大学法学部教授

藤田 利治 国立保健医療科学院疫学部疫学情報室室長

的場 梁次 大阪大学大学院医学系研究科法医学教室教授

宮坂 勝之 国立成育医療センター手術集中治療部部長

横田 俊平 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学教授

乳幼児突然死症候群(SIDS)に関するガイドライン

(平成17年3月：厚生労働省研究班)

乳幼児突然死症候群(SIDS: Sudden Infant Death Syndrome)は、それまで元気な乳幼児が、主として睡眠中に突然死亡状態で発見され、原則として1歳未満の乳児に起こる。日本での発症頻度はおおよそ出生4,000人に1人と推定され、生後2ヵ月から6ヵ月に多く、稀には1歳以上で発症することがある。従来、リスク因子として妊婦および養育者の喫煙、非母乳保育、うつぶせ寝などが挙げられており、世界各国でこれらのリスクを軽減する運動が展開され大きな成果を挙げている。原因に関しては、睡眠に随伴した覚醒反応の低下を含めた脳機能の異常、先天性代謝異常症の存在、感染症、慢性の低酸素症の存在、等々種々のものが考えられているが、未だ解明に至らず、国内外の専門家によってその原因究明と予防法の確立にむけた研究がなされている。これまで、我が国では本疾患に対する認識が浅く、解剖率が必ずしも高くないことから、厚生省研究班(現厚生労働省研究班)は昭和57年に「広義と狭義の定義」を作成して疾患の認識の普及に努めた。平成8年の報告では、解剖されなかった例には「乳幼児突然死症候群(SIDS)の疑い」という定義を用いてきた。しかし、平成7年からICD-10の採用により乳幼児突然死症候群(SIDS)が独立して統計処理されるようになって、人口動態統計の0歳の死因順位では第3位に掲載されるようになり、疾患の重要性が認識されるようになった。この間、我が国では乳幼児突然死症候群(SIDS)、窒息、虐待の診断を巡る混乱が生じ、社会的混乱を招く所となり、平成14年来の研究班では、国際的に討議されつつある定義も参照して、我が国における乳幼児突然死症候群(SIDS)に関するガイドラインを作成することになった。

乳幼児突然死症候群(SIDS)の定義：

(Sudden Infant Death Syndrome: SIDS)：

それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として1歳未満の児に突然の死をもたらした症候群。

II 診断に際しての留意事項：

- 1) 諸外国で行われている研究も考慮し、乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断は原則として新生児期を含めて1歳未満とするが、1歳を超える場合でも年齢以外の定義をみだす場合に限り乳幼児突然死症候群(SIDS)とする。*
- 2) 乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断は剖検に基づいて行い、解剖がなされない場合および死亡状況調査が実施されない場合は、死因の分類が不可能であり、従って、死亡診断書(死体検案書)の分類上は「12.不詳」とする。
- 3) 乳幼児突然死症候群(SIDS)は除外診断ではなく一つの疾患単位であり、その診断の為には、乳幼児突然死症候群(SIDS)以外の乳幼児に突然の死をもたらす疾患および窒息や虐待などの外因死との鑑別診断が必要である。
- 4) 外因死の診断には死亡現場の状況および法医学的な証拠を必要とする。外因死の中でも窒息死と診断するためには、体位に関係なく、ベッドの隙間や柵に挟み込まれるなどで頭部が拘束状態となり回避出来なくなっている、などの直接死因を説明する睡眠時の物理的状況が必要であり、通常使用している寝具で単にうつぶせという所見だけでは診断されない。また、虐待や殺人などによる意図的な窒息死は乳幼児突然死症候群(SIDS)との鑑別が困難な場合があり、慎重に診断する必要がある。

* 諸外国では生後7日以上(あるいは1ヵ月以上)で生後9ヵ月未満の乳幼児突然死症候群(SIDS)とそれ以外の年齢の乳幼児突然死症候群(SIDS)とを区別して考える場合があるが、これはより典型的な乳幼児突然死症候群(SIDS)を集積して原因を解明することを目的とした研究推進のための分類である。

付記：少数意見として、高津光洋分担研究者より、乳幼児突然死症候群(SIDS)は疾患とすべきではない、及び本ガイドラインに窒息死と診断するための説明を記載すべきではない旨の意見があった。その提言は文部科学研究費研究成果報告書に記載されている。

今後の課題と提言：

乳幼児突然死症候群(SIDS)を正しく診断するための取り組みについて：

- 1) 全国の小児医療の臨床現場で、乳幼児突然死症候群(SIDS)に関する知識の啓発と普及を行い、死因が明らかでない予期せぬ突然死を解剖検査なくして乳幼児突然死症候群(SIDS)と診断せず、警察への届出と解剖の必要性を家族に十分説明するように周知徹底する必要がある(小児救急医療を含む小児医療の臨床現場への適切なパンフレットの作成、配布が望ましい)。
- 2) 警察・警察医の死亡状況調査のためのプロトコール作成と普及および死体検案講習会の開催など、死体検案体制を早急に整える必要がある。

- 3) 乳幼児突然死症候群(SIDS)と窒息などの外因死との鑑別は、解剖所見のみでは困難な場合があり、病歴、生前の健康状態、状況証拠などを総合的に検討する必要があるところから、小児科医、病理医、法医の間で諸検査、解剖精度、死因診断などについて共通の認識のもとに行われることが望まれる。
- 4) 乳幼児突然死症候群(SIDS)のリスク因子に関しては、時代とともに変わることが報告されており、我が国においても解剖された乳幼児突然死症候群(SIDS)を対象として、死亡児の病歴、発育、生前の健康状態、などに関して聞き取り調査を継続的に実施することでリスク因子を把握し、広くキャンペーンを展開し発症を軽減する必要がある。
- 5) 乳幼児突然死症候群(SIDS)の病態解明および予防法の確立に関する研究を進め、呼吸循環系の異常を早期に発見するためのモニタリングシステムの開発などを検討する必要がある。

乳幼児突然死症候群(SIDS)に関する研究、その他の取り組みについて：

- 6) 乳幼児突然死症候群(SIDS)の病態を究明するために、運営の倫理基準を定めて症例登録システムあるいは解剖で得られた臓器を集積するtissue bankシステムの構築を検討する必要がある。
- 7) 死亡診断書(死体検案書)の分類上「12.不詳」と記載された場合、およびその後正確な死因が確定した場合には、不備照会ならびに記載事項訂正手続きが迅速に遂行される必要がある。
- 8) 乳幼児突然死症候群(SIDS)で児を失った家族、特に母親に対する精神的なサポートの重要性の社会的認知を高め、そのサポートを行っていくことが重要である。
- 9) 乳幼児突然死症候群(SIDS)の大半は、最も社会的に脆弱な生後6ヵ月未満の乳児であり、またその発症に保育環境が関与するところから、適切な保育環境が重要であること、母親や父親、その家族の存在が大きいこと、などを一般社会に啓発していくことが重要である。

[トップへ](#)

報道発表資料 [厚生労働省ホームページ](#)

乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断の手引き

平成18年11月 厚生労働科学研究

「乳幼児突然死症候群(SIDS)における科学的根拠に
基づいた病態解明および予防法の開発に関する研究」

(主任研究者：戸荻 創名古屋市立大学大学院教授)

定義：それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として1歳未満の児に突然の死をもたらした症候群。

疾患概念：主として睡眠中に発症し、日本での発症頻度はおおよそ出生4,000人に1人と推定され、生後2ヵ月から6ヵ月に多く、稀には1歳以上で発症することがある。

診断：乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断は剖検および死亡状況調査に基づいて行う。やむをえず解剖がなされない場合および死亡状況調査が実施されない場合は、診断が不可能である。従って、死亡診断書(死体検案書)の死因分類は「12.不詳」とする。

解剖：異状死と判断されたら検視ののち法医解剖(主として行政解剖)あるいは病理解剖を行う(フローチャート図)。

鑑別診断：乳幼児突然死症候群(SIDS)は除外診断ではなく一つの疾患単位であり、その診断のためには、乳幼児突然死症候群(SIDS)以外に突然の死をもたらす疾患および窒息や虐待などの外因死との鑑別が必要である。診断分類は日本SIDS学会の分類を参照する(表)。

問診チェックリスト：乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断に際しては「問診・チェックリスト」を死亡状

況調査に活用する。

解剖による診断分類 (日本SIDS学会)

I. 乳幼児突然死症候群(SIDS)

Ia. 典型的SIDS:

解剖で異常を認めないか、生命に危機を及ぼす肉眼的所見を認めない。軽微な所見を認めるものの死因とは断定出来ない。

Ib. 非典型的SIDS:

無視は出来ないものの死因とは断定出来ない病変を認める。

II. 既知の疾患による病死:

急死を説明しうる基礎疾患を証明出来る。

III. 外因死:

剖検において外因の根拠が示される。

IV. 分類不能の乳幼児突然死

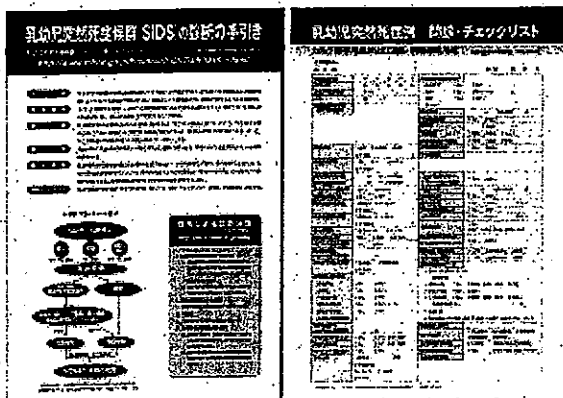
IVa. 剖検施行症例:

死亡状況調査や剖検を含む様々な検討でも、病死と外因死の鑑別ができない。

IVb. 剖検非施行症例:

剖検が実施されず臨床経過や死亡状況調査からも死因を推定できない。

乳幼児突然死症候群 (SIDS) の診断手引きリーフレット(おもて(PDF:561KB))(うら(PDF:463KB))(全体版(PDF:1,004KB))



[問診・チェックリストのダウンロード\(Excel:29KB\)](#)

[乳幼児突然死症候群\(SIDS\)に関するガイドライン](#)

(担当：母子保健課（内線7938）)

[トップへ](#)

[母子保健関係](#) [子ども・子育て](#) [厚生労働省ホームページ](#)



政策レポート

11月は「乳幼児突然死症候群(SIDS)」の
対策強化月間です

1. 乳幼児突然死症候群(SIDS)対策強化月間の趣旨



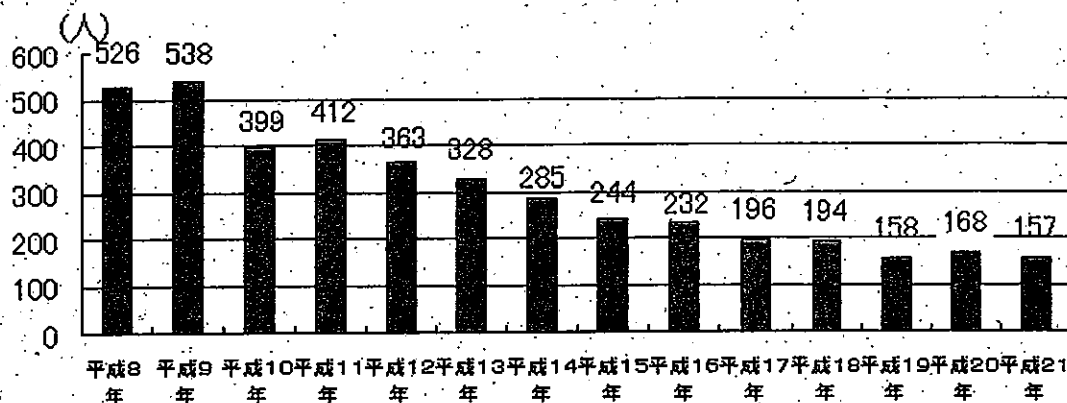
平成11年度から、11月を「乳幼児突然死症候群(SIDS)」の対策強化月間と定め、SIDSに対する社会的関心を喚起するとともに、重点的な普及啓発活動を実施しています。

平成22年度も、11月の対策強化月間を中心に、関係行政機関、関係団体等においてさまざまな普及啓発活動を行うなど、SIDSの予防に関する取組の推進を図ります。

2. 乳幼児突然死症候群(SIDS)とは？

乳幼児突然死症候群(SIDS：Sudden Infant Death Syndrome)は、それまで元気だった赤ちゃんが、事故や窒息ではなく眠っている間に突然死亡してしまう病気です。生後2ヵ月から6ヵ月に多く、まれに1歳以上でも発症することがあります。

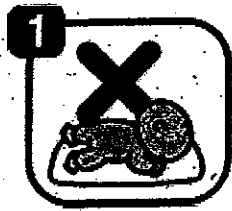
対策強化月間を開始した平成11年度以降、この病気で亡くなる赤ちゃんの人数は半数以下に減少しているものの、平成21年には全国で157人の赤ちゃんが亡くなっており、乳児(0歳)の死亡原因の第3位となっています。



● SIDSによる死亡者数の推移(平成9年～平成21年 人口動態統計)

3. SIDSから赤ちゃんを守るための3つのポイント

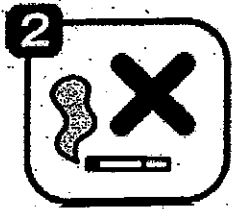
SIDSの発症原因は、まだ分かっていません。しかし、以下の3つのポイントを守ることで、発症の可能性を小さくできることがこれまでの研究で明らかになっています。



1 うつぶせ寝は避ける

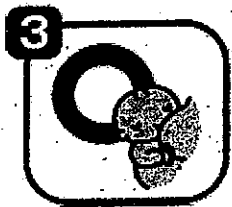
うつぶせ寝が、あおむけ寝に比べてSIDSの発症率が高いという研究結果が出ています。医学上の理由で必要なとき以外は、赤ちゃんの顔が見えるあおむけに寝かせるようにしましょう。

また、赤ちゃんをなるべく1人にしないことや、寝かせ方に対する配慮をすることは、窒息や誤飲、けがなどの事故を未然に防ぐことにもなります。



2 たばこはやめる

両親が喫煙する場合、両親が喫煙しない場合より、SIDSの発症率が高くなるというデータがあります。妊婦自身が禁煙することはもちろん、妊婦や赤ちゃんのそばでの喫煙も避けるよう、身近な人の協力が必要です。



3 できるだけ母乳で育てる

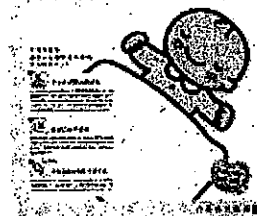
母乳で育てられている赤ちゃんは、人工乳の赤ちゃんと比べてSIDSの発症率が低いといわれています。人工乳がSIDSを引き起こすわけではありませんが、できるだけ母乳で育てるようにしましょう。

SIDSは、12月以降、これからの寒い季節に発生しやすいといわれ、特に注意が必要です。SIDSから赤ちゃんを守るため、お母さんやお父さんだけでなく、赤ちゃんの身近にいるすべての人が、SIDSについて理解を深め、SIDSを防ぐ取組に協力することが大切です。

厚生労働省では、SIDSの予防に関する普及啓発のため、ポスター及びリーフレットのデザインを作成しております。以下からダウンロードすることができますので、ぜひご活用下さい。

- ポスター
カラー (PDF:521KB) ・ グレー (PDF:494KB)
- リーフレット
カラー (PDF:332KB) ・ グレー (PDF:313KB)

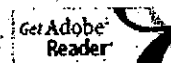
SIDSから
赤ちゃんを
守りましょう



●ポスター (カラー)

PDFファイルを見るためには、Adobe Readerというソフトが必要です。
Adobe Readerは無料で配布されています。

(次のアイコンをクリックしてください。)



乳児死亡原因

人口動態調査
年次別にみた乳児死亡原因簡単分類別乳児死亡数及び率(出生10万対)

平成21年 1D 上巻 乳児死亡 第6.13表

	死亡数										死亡率									
	1995	2000	2005	2007	2008	2009	1995	2000	2005	2007	2008	2009	1995	2000	2005	2007	2008	2009		
総数	5054	3830	2958	2828	2798	2556	425.8	321.7	278.4	259.5	256.4	238.9	8.3	8.4	9.4	9.2	9.1	8.7		
Ba01 腸管感染症	12	11	18	17	17	11	1.1	0.9	1.7	1.6	1.6	1.1	0.2	0.2	0.6	0.6	0.6	0.4		
Ba02 敗血症	107	85	71	40	56	59	10.6	7.1	6.7	3.7	5.1	6.5	2.1	1.8	2.3	1.3	1.8	2.3		
Ba03 麻疹	2	1	-	-	-	-	0.2	0.1	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
Ba04 ウイルス肝炎	6	7	3	1	2	2	0.5	0.6	0.3	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2		
Ba05 その他の感染症及び寄生虫症	20	24	25	35	16	20	1.7	2	2.4	3.2	1.5	1.9	0.4	0.5	0.8	1.1	0.5	0.6		
Ba06 悪性新生物	27	18	21	24	18	18	2.3	1.5	2	2.2	1.6	1.7	0.6	0.4	0.7	0.9	0.8	0.7		
Ba07 白血病	11	11	6	10	9	7	0.9	0.9	0.6	0.9	0.8	0.7	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2		
Ba08 その他の悪性新生物	16	7	15	14	9	11	1.3	0.6	1.4	1.3	0.8	1.1	0.3	0.2	0.4	0.3	0.3	0.4		
Ba09 その他の新生物	15	12	28	25	28	20	1.3	1	2.6	2.3	2.6	1.9	0.3	0.3	0.7	0.2	0.7	0.5		
Ba10 栄養失調症及び栄養欠乏症	5	2	3	2	1	-	0.4	0.2	0.3	0.2	0.1	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0		
Ba11 代謝障害	44	43	35	29	28	30	3.7	3.6	3.3	2.7	2.6	2.8	0.9	0.9	0.8	0.7	0.7	0.8		
Ba12 髄膜炎	23	12	5	9	9	6	1.9	1	0.5	0.8	0.8	0.6	0.5	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2		
Ba13 脊髄性筋萎縮症	18	9	3	2	2	2	1.5	0.8	0.3	0.2	0.2	0.2	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2		
Ba14 脳性麻痺	6	3	2	1	1	2	0.5	0.3	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2		
Ba15 心疾患(高血圧性除く)	143	117	138	77	72	81	12	9.8	13	7.1	6.6	7.6	3.2	2.6	3.6	2.6	2.6	3.1		
Ba16 脳血管疾患	23	15	7	8	4	5	1.9	1.3	0.7	0.7	0.4	0.5	0.5	0.4	0.2	0.2	0.2	0.4		
Ba17 インフルエンザ	5	-	-	3	2	4	0.4	-	-	0.3	0.2	0.4	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		
Ba18 肺炎	114	73	48	46	60	39	9.6	6.1	4.5	4.2	5.5	3.6	2.3	1.5	1.1	1.1	1.5	1.1		
Ba19 喘息	16	4	4	2	-	1	1.3	0.3	0.4	0.2	-	0.1	0.3	0.1	0.1	0.1	-	0.1		
Ba20 ヘルニア及び腸閉塞	7	6	8	3	4	6	0.6	0.5	0.8	0.3	0.4	0.6	0.2	0.2	0.3	0.1	0.4	0.6		
Ba21 肝疾患	11	16	9	10	12	15	0.9	1.3	0.8	0.9	1.1	1.4	0.3	0.5	0.4	0.4	0.5	0.6		
Ba22 腎不全	8	17	4	6	8	10	0.7	1.4	0.4	0.6	0.7	0.9	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2	0.3		
Ba23 周産期に発生した病態	1504	1108	822	779	746	689	126.7	93.1	77.4	71.5	68.4	64.4	30.1	21.1	15.9	14.1	14.1	14.3		
Ba24 胎児発育に関連する障害	76	73	66	82	69	72	6.4	6.1	6.2	7.5	6.3	6.7	1.6	1.5	1.6	1.6	1.6	1.6		
Ba25 出産外傷	24	7	7	10	7	2	2	0.6	0.7	0.9	0.6	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		
Ba26 出生時仮死	164	153	126	92	95	102	13.8	12.9	11.9	8.4	8.7	9.5	3.3	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1		
Ba27 新生児の呼吸窮迫	188	97	56	42	34	41	15.8	8.1	5.3	3.9	3.1	3.8	4.1	2.2	2	1.6	1.6	1.6		
Ba28 周産期に発生した肺出血	47	37	21	17	18	9	4	3.1	2	1.6	1.6	0.8	1.1	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8		
Ba29 発生した心血管障害	98	65	42	78	78	56	8.3	5.5	4	7.2	7.1	5.2	2.2	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5		
Ba30 その他の特異的な呼吸障害等	267	251	169	147	154	153	22.5	21.1	15.9	13.5	14.1	14.3	5.6	5.1	3.9	4.5	4.5	4.1		
Ba31 新生児の細菌性敗血症	103	61	41	73	49	44	8.7	5.1	3.9	6.7	4.5	4.1	2.2	1.4	1.1	1.1	1.1	1.1		
Ba32 その他の特異的な感染症	30	23	19	9	17	9	2.5	1.9	1.8	0.8	1.6	0.8	0.7	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5		
Ba33 出血性障害及び血液障害	241	207	159	121	128	99	20.3	17.4	15	11.1	11.7	9.3	5.1	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4		
Ba34 その他の病態	266	134	116	108	97	102	22.4	11.3	10.9	9.9	8.9	9.5	5.6	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9		
Ba35 先天奇形、変形・染色体異常	1786	1385	1025	1046	999	897	150.5	116.3	96.5	96	91.6	83.8	39.5	29.6	29.6	29.6	29.6	29.6		
Ba36 神経系の先天奇形	83	66	56	51	56	38	7	5.5	5.3	4.7	5.1	3.6	1.8	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4		
Ba37 心臓の先天奇形	647	470	339	323	298	262	54.5	39.5	31.9	29.6	27.3	24.5	15.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5		
Ba38 その他循環器系の先天奇形	270	177	122	137	130	130	22.7	14.9	11.5	12.6	11.9	12.1	5.8	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9		
Ba39 呼吸器系の先天奇形	213	174	139	90	72	71	17.9	14.6	13.1	8.3	6.6	6.6	4.5	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6		

乳児死亡原因

Ba40	消化器系の先天奇形	64	39	26	35	32	20	5.4	3.3	2.4	3.2	2.9	1.9
Ba41	筋骨格系の先天奇形	126	95	65	69	68	71	10.6	8	6.1	6.3	6.2	6.6
Ba42	その他の先天奇形及び変形	119	132	100	92	85	90	10	11.1	9.4	8.4	7.8	8.4
Ba43	他に分類されないもの	264	232	178	249	258	215	22.2	19.5	16.8	22.8	23.6	20.1
Ba44	乳幼児突然死症候群	526	317	174	147	153	145	44.3	26.6	16.4	13.5	14	13.6
Ba45	その他のすべての疾患	260	279	296	347	368	347	21.9	23.4	27.9	31.8	33.7	32.4
Ba46	不慮の事故	329	217	174	127	144	124	27.7	18.2	16.4	11.7	13.2	11.6
Ba47	交通事故	18	16	11	7	10	9	1.5	1.3	1	0.6	0.9	0.8
Ba48	転倒・転落	8	8	7	4	5	7	0.7	0.7	0.7	0.4	0.5	0.7
Ba49	不慮の溺死及び溺水	22	7	9	9	11	7	1.9	0.6	0.8	0.8	1	0.7
Ba50	胃内容物の誤えん	107	71	62	38	54	37	9	6	5.8	3.5	4.9	3.5
Ba51	その他の不慮の窒息	124	89	71	58	55	46	10.4	7.5	6.7	5.3	5	4.3
Ba52	煙、火及び火災への曝露	5	6	6	7	2	2	0.4	0.5	0.6	0.6	0.2	0.2
Ba53	有害物質による不慮の中毒等	1	-	-	-	1	-	0.1	-	-	-	0.1	-
Ba54	その他の不慮の事故	44	20	8	4	6	16	3.7	1.7	0.8	0.4	0.5	1.5
Ba55	他 殺	32	29	21	14	28	11	2.7	2.4	2	1.3	2.6	1
Ba56	その他の外因	5	20	14	28	20	12	0.4	1.7	1.3	2.6	1.8	1.1

平成23年3月4日

健康局結核感染症課予防接種係

電話・代表 03-5253-1111

内線 2377(2383)

医薬食品局安全対策課

電話・代表 03-5253-1111

内線 2749・2756

報道関係者 各位

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

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

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

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

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

平成 23 年 3 月 7 日

健康局結核感染症課

(内線)2377, 2383

医薬食品局安全対策課

(内線)2749, 2756

(電話・代表) 03(5253)1111

報道関係者 各位

ヒブワクチンを含むワクチン同時接種後の 死亡報告について

今般、ヒブワクチン（販売名：アクトヒブ）をBCGワクチンと同時接種した事例において、接種2日後に死亡したとされる症例の報告がありましたので、情報提供いたします。

本報告のワクチン接種と死亡との因果関係は、報告医によれば評価不能とされており、現在詳細な調査を実施しています。

本報告についてのワクチン接種と死亡との因果関係の評価についても、3月8日開催の医薬品等安全対策部会安全対策調査会と子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会の合同会議において合わせて検討を実施する予定です。

症例一覧表

No.	ワクチン名① ロット	ワクチン名② ロット	ワクチン名③ ロット	接種日	年齢・性別	基礎疾患（持病）	経過	報告医 評価	報告（月／日） 自治体	詳細調査 対応
1	プレベナー 10G03A	アクトヒブ E1235		2月28日	2歳代・男	心室中隔欠損症、慢性肺疾患、気管支喘息、てんかん、他	接種翌日死亡。	評価不能	3月2日 宝塚市	調査中
2	プレベナー 10G03A		DPT AC014D	3月1日	1歳代・女	なし	接種翌日死亡。	評価不能	3月3日 西宮市	調査中
3	プレベナー （2回目） 10E02A	アクトヒブ （2回目） E1065	DPT（1回目） S北研 AM009B	2月17日	6ヶ月未満・女	調査中	接種3日後死亡。	不明	3月4日 川崎市	調査中
4	プレベナー （2回目） 10H01A	アクトヒブ （2回目） E1234	DPT（2回目） AM009B	3月3日	6ヶ月以上・1歳未満・女	右胸心単心室肺動脈閉鎖	接種翌日死亡。	不明	3月4日 京都市	調査中
5		アクトヒブ E0770	BCG（1回目） KH128	2月4日	6ヶ月未満・男	チアノーゼ、右心室肥大等	接種2日後死亡。	評価不能	3月5日 都城市	調査中

小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の

一時的見合わせについての Q&A

平成23年3月5日

健康局結核感染症課
医薬食品局安全対策課

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

3月2日から4日までの間に、報告医によれば因果関係は評価不能又は不明とされていますが、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンを含むワクチン同時接種後の死亡例が4例報告されたため、至急調査をしているところです。

情報を収集し専門家による因果関係の評価を実施するまでの間、念のため接種を一時的に見合わせることにしたものです。

なお専門家による会議は3月8日に開催させていただき予定です。

問2 最近、子どもが小児用肺炎球菌ワクチン又はヒブワクチンを接種したのですが、大丈夫でしょうか。どのようなことに気をつければよいでしょうか。

我が国でも発売以来それぞれ100万人から150万人程度の子供に接種されたと推定されており、特に著しい問題は生じていないことが先日行われた調査会で確認されております。また、今回の報告については、接種当日（3例）または3日後（1例）に生じており、接種数日を経ている方についてはご心配ないものと考えられます。またこれらの亡くなられた子どもさんの状況についての予防接種との関係については、現在至急調査を行っているところです。

特に接種直後から数日以内に、高熱、ぐったりしているなど、普段と異なる症状が見られる場合には医師に相談してください。

問3 小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンを同時接種する場合ではなく、いずれか一方を接種することも見合わせているのでしょうか。

ワクチンとの関連を評価するまでの間は、念のため、単独での接種も見合わせることにいたしました。

問4 DPT（ジフテリア、百日せき、破傷風）3種混合ワクチンの接種は見合わせていないのですか。

DPTワクチンは従来から定期接種ワクチンとして広く使用されているワクチンであり、これまでの我が国での接種の実績からみて接種を見合わせることはしていません。

一方、小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンは我が国での発売以降の期間がそれぞれ1年又は2年程度と短く、また、昨年11月から開始した接種事業により接種者数がそれ以前に比べ増加している状況にあるため、評価を行うまで念のため一時見合わせることにしました。

問5 接種の見合わせはいつまで続きますか。

因果関係の評価を行う専門家の会議を3月8日に予定しており、少なくともそれまでの間は接種の見合わせをお願いいたします。その後の対応は、検討結果を踏まえて速やかに決めたいえ、改めてご案内いたします。

問6 来月、次回の接種を予定していますが、接種できますか。

3月8日に開催する予定の、専門家の会議の結果を速やかに公表する予定ですので、その結果をご参考にしてください。