

意見書

「新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンの接種について（素案）」 に対する意見

厚生労働大臣殿

2009年9月13日

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）代表 浜 六郎
医療問題研究会 代表 林 敬次

〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17 902

TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347

URL: <http://www.npojip.org> e-mail gec00724@nifty.com

「新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンの接種について（素案）」（以下、「素案」という）について、下記のとおり意見を述べる。

意見の要約(約 3000 字)

意見の結論

輸入ワクチンを特例承認することは、1)その必要性、2)従来からのワクチンの効力、有効性、安全性、3)輸入が検討されているワクチンの効力、有効性、安全性、4)薬事法上の要件、のいずれの観点からも、認められない。

意見の理由

1. 公衆衛生上非常事態とはいえない

1-1. 09A インフルエンザによる症例死亡率は07年の3分の1未満

09A インフルエンザ(注)の症例死亡率は07年の3分の1である。流行を07年波とした場合に、2009年7月7日から9月6日までに69万人の罹患者から36人の死亡が予測できるが、実際には10人の死亡例にとどまり、このオッズ比は0.29(95%信頼区間 0.16-0.53)であり、統計学的に有意であった。そして、10人中インフルエンザというよりはタミフルによる突然死が疑われる例が多発している。30歳未満の死亡はなく、罹患者の年齢分布も、10歳未満が少なく、15~29歳が多い以外、あまり違わない。

1-2. 流行を過ぎた地域（沖縄、オーストラリア）のピーク時も従来並以下

沖縄県では第35週と36週、2週連続して著明な減少を見せ、ピークを過ぎたと考えられる。そのピーク（定点あたり46.3）は冬のピーク（89.6）の約半分であった。

沖縄県を除く全国でも、増加速度は鈍化してきている。2週連続で、前週との比が1.1台であった。南半球のオーストラリアでは流行がすでに過ぎ、13年前の流行のピーク2分の1であった。

1-3. 重症肺炎は、非ステロイド解熱剤が関係したサイトカインストームのためであり、ウイルスが原因ではない

一方、米国、メキシコでは重症肺炎が多いことが指摘されているが、これは非細菌性の急性呼吸窮迫症候群（ARDS）である。ARDSは、インフルエンザウイルスそのものによる傷害・障害ではなく、脳症と同様サイトカインストームによる。感染時に非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）を用いると、炎症性サイトカインの誘導が増強される。16件の動物実験のメタ解析では、感染動物の死亡を約10倍（オッズ比）増加する（ $p < 0.00000001$ ）。CDCが推奨するNSAIDs（イブプロフェン）は日本の常用量の2～3倍で市販されており、これが重症化に関係している可能性が高い。

1-4. タミフルは妊娠時、高サイトカイン血症時に最も危険

また、サイトカインストーム時のタミフルが特に危険である。メキシコ重症入院患者と、米国妊婦の死亡とタミフル使用との関係を分析した結果、タミフルは重症患者および妊婦インフルエンザ患者の死亡危険を高めると推計された（Peto オッズ比 5.64 ; 1.44-22.13）。

NSAIDs とタミフルを使用しなければ、09A インフルエンザの危険はさらに少ないと推察される。

2. 従来のワクチン：

2-1. 日本のワクチンと欧米のワクチンは異なる

日本では、HAを抗原とした split virion ワクチンで、欧米の弱毒化 whole virus ワクチンもしくは、HAとNA蛋白を含む subunit virion ワクチンと異なる。日本ではアジュバントを用いていない。

2-2. 日本ではランダム化比較試験で確認されたことがない

日本のインフルエンザワクチンは、ランダム化比較試験（RCT）によって評価されていない。有効性を主張している調査は、全て集団内接種-非接種の比較のみである。この方法では、「普段の健康状態」という結果に大きく影響する交絡因子がかかわるため、この影響を調整すると差はなくなる（丹後ら）。

2.4. 10万人以上の規模のコホート調査で、無効が確認

日本で、ある集団内の接種-非接種ではなく、集団間で、インフルエンザ様疾患罹患率を、接種地域と非接種地域を比較したものが、前橋調査である。2年間実施され、非接種地域では、57,480人中20,192人（35.1%）、接種地域では、89,023人中30,330人（34.1%）であった（2年間の random effect model による meta-analysis では差は有意でなかった）。これを上回るエビデンスはない。

2.4. RCT ではインフルエンザの診断方法が問題

一方、海外のRCTでは、抗体検査やウイルスの証明による見かけ上の効力は、適切な症状診断による臨床的インフルエンザ様疾患の罹患率は、接種群 107/927（11.5%）、

非接種群 115/911 (12.6%)、オッズ比 0.90 (95%信頼区間 0.68-1.20、 $p=0.477$) であった。この臨床試験では、接種群に 6 人、非接種群には 3 人が死亡した。

2.5. 確実にある程度の頻度で発症する害反応

ワクチンによる重篤な害としては、ギランバレー症候群や ADEM(急性散発性脳脊髄炎)がよく知られている。とくに 1976 年の米国における「新型豚インフルエンザ」対策にと、緊急で開発されたインフルエンザワクチンが約 4000 万人に使用され、532 人がギランバレー症候群になり、32 人が死亡した。

3. 輸入ワクチン：

新しいワクチンは HI 抗体価の上昇というサロゲートエンドポイントで見たものである。最近の NEJM の論文では、hemagglutination-inhibition(血液凝集-阻止) および microneutralization assays (培養ウイルスの増殖を中和する方法) によって HI 抗体価を調べ、1 回で有意の大きな抗体価の上昇が認められたとしている。しかし、このサロゲートエンドポイントが臨床的インフルエンザ罹患阻止にはつながらないことは多数の臨床試験で証明済みである。

また、日本では用いられたことが無いアジュバントを使用しており、危険の可能性が否定できない。

4. 薬事法上の例外要件を満たさない

今回の輸入については、薬事法 14 条の 3 に基づく特例承認による承認が前提のようである(礎資料別添 2)。この特例承認は、そもそも、公衆衛生上重大な事態が発生することを防ぐため、当該医薬品を使用すべき緊急の必要性が特に強く、通常の承認手続を待つことが出来ない場合に、例外的に通常の承認審査手続を経ずに当該医薬品の使用を認めることにある。

今回は公衆衛生上の特例を想定した、薬事法上の要件を到底満たすものではなく、したがって、輸入ワクチンを特例承認することは、1) その必要性、2) 従来からのワクチンの効力、有効性、安全性、3) 輸入が検討されているワクチンの効力、有効性、安全性、4) 薬事法上の要件のいずれの観点からも、認められないと結論する。

注：問題のインフルエンザウイルスを『薬のチェックは命のチェック』では「2009A/H1N1 ウイルス」と呼び、それによるインフルエンザを「09A インフルエンザ」と呼んでいる。