

審査報告書

平成 25 年 2 月 4 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] エイムゲン
- [一 般 名] 乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチン
- [申 請 者 名] 一般財団法人化学及血清療法研究所
- [申請年月日] 平成 24 年 8 月 22 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中に有効成分として、凍結乾燥した不活化 A 型肝炎ウイルス抗原を 0.5 μ g (添付の溶剤 (日本薬局方注射用水) 0.65mL で溶解したときの 0.5mL 当たりの含量) が充てんされた注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] ワクチン等審査部

審査結果

平成 25 年 2 月 4 日

[販 売 名] エイムゲン

[一 般 名] 乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチン

[申 請 者 名] 一般財団法人化学及血清療法研究所

[申請年月日] 平成 24 年 8 月 22 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、小児における本剤の「A 型肝炎の予防」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] A 型肝炎の予防

[用法・用量] 本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.65mL で溶解し、通常、0.5mL ずつを 2～4 週間隔で 2 回、筋肉内又は皮下に接種する。更に初回接種後 24 週を経過した後に 0.5mL を追加接種する。
免疫の賦与を急ぐ場合には、0.5mL ずつを 2 週間隔で 2 回、筋肉内又は皮下に接種する。しかし、長期に抗体価を維持するためには 3 回目の追加接種をすることが望ましい。

審査報告 (1)

平成 25 年 1 月 8 日

I. 申請品目

- [販 売 名] エイムゲン
[一 般 名] 乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチン
[申 請 者 名] 一般財団法人化学及血清療法研究所
[申 請 年 月 日] 平成 24 年 8 月 22 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中に有効成分として、凍結乾燥した不活化 A 型肝炎ウイルス抗原を 0.5 μ g (添付の溶剤 (日本薬局方注射用水) 0.65mL で溶解したときの 0.5mL 当たりの含量) が充てんされた注射剤
[申請時効能・効果] A 型肝炎の予防
[申請時用法・用量] 本剤を添付の溶剤 (日本薬局方注射用水) 0.65mL で溶解し、~~46 歳以上の人に、~~通常、0.5mL ずつを 2~4 週間隔で 2 回、筋肉内又は皮下に接種する。更に初回接種後 24 週を経過した後に 0.5mL を追加接種する。なお、16 歳未満の者には皮下に接種する。
免疫の賦与を急ぐ場合には、同量を 2 週間隔で 2 回、筋肉内又は皮下に接種する。しかし、長期に抗体価を維持するためには 3 回目の追加接種をすることが望ましい。なお、16 歳未満の者には皮下に接種する。

(取消線部削除、下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

A 型肝炎ウイルス (以下、HAV) は、ピコルナウイルス科ヘパトウイルス属の RNA ウイルスであり、感染者の糞便中に排泄されたウイルスから糞口感染により伝播する。一般的に、5 歳以下の小児では約 90% が顕性感染であるが、年齢とともに顕性感染の割合が増え、成人の場合は感染した 70~95% は症候性となる。A 型肝炎ウイルスに感染すると、約 1 か月間の潜伏期の後、38 $^{\circ}$ C 以上の発熱、倦怠感、頭痛、食欲不振、筋肉痛、腹痛などの感冒様症状等の非特異的症狀に引き続いて黄疸、肝腫脹などの特徴的な肝炎症状を呈する。HAV 特異的な抗ウイルス療法はなく、安静臥床及び対症療法がとられるが、経過・予後は

比較的良好で、劇症化することは稀である（IASR, 31:284-285, 2010、Plotkin Vaccine 5th ed, p177-178, Saunders, 2008）。

本邦における A 型肝炎患者報告数は、近年年間 200 人前後で推移しており、患者は 20 代～60 代前半に多い。本邦では HAV 感染の機会が減少しているため、50 歳以下の約 98% が抗 HAV 抗体を保有しておらず、HAV に感染するリスクを有している。本邦における小児の患者報告数は少ないものの、不顕性感染が多い年齢層であることから、学校等のサイレント・アウトブレイク、家庭内への持ち込み、成人への感染などの要因となることが懸念されている（IASR, 31; 286-287, 2010）。

A 型肝炎の予防方法としては、ワクチンに加えて人免疫グロブリンが挙げられる。しかし、本邦は、「30 歳までに抗 HAV 抗体を保有する割合が 50%未満の A 型肝炎の流行が極めて少ない地域（以下、Very low epidemic area）」であるため（Wkly Epidemiol Rec, 87:261-276, 2012）、人免疫グロブリンにおいては、原材料である国内献血由来血漿中の抗 HAV 抗体価の低下が懸念されていること等の問題が指摘されている（日本臨床, 53(Suppl):884-891, 1995）。海外渡航者のためのワクチンガイドライン（日本渡航医学会 海外渡航者のためのワクチンガイドライン 2010 作成委員会）においては、主に開発途上国へ渡航する全ての者に対して A 型肝炎ワクチンの接種が勧められている。

本剤を含む本邦の A 型肝炎ワクチンは、申請者、千葉県血清研究所及びデンカ生研株式会社（以下、デンカ生研）の 3 所社の共同開発により、第Ⅲ相臨床試験（HEA-01 試験）成績等をもって 1994 年に 16 歳以上を対象として承認された。したがって、16 歳未満の小児に適応のある A 型肝炎ワクチンは、現時点において本邦には存在しない。

2009 年 8 月に厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、検討会議）に対し、日本渡航医学会（2009 年 8 月 15 日付）及び厚生労働省科学研究補助金肝炎等克服緊急対策研究事業「経口感染する肝炎ウイルス（A 型、E 型）の感染防止、遺伝的多様性、および治療に関する研究班」（2009 年 8 月 14 日付）から、不活化 A 型肝炎ワクチンの適応拡大に係る要望書が提出され、検討会議において、本剤の小児用法・用量の追加は「医療上の必要性が高い」と評価された。これを受け、2010 年 12 月に厚生労働省から申請者に対し開発要請がなされた（2010 年 12 月 13 日付、医政研発 1213 第 1 号、薬食審査発 1213 第 1 号、厚生労働省医政局研究開発振興課長及び医薬食品局審査管理課長連名通知）。また、14 学会からなる予防接種推進専門協議会から、A 型肝炎ワクチンの小児適応拡大に関する早期承認についての要望書（平成 24 年 7 月 18 日付）が提出されている。

申請者は、1991 年から 3 所社共同で実施した小児適応に係る臨床試験（PED-01 試験）に基づいて、1994 年に製造承認事項一部変更承認申請を行っていた。今般、厚生労働省からの開発要請を踏まえて、国内における使用実態調査、公表文献の情報等により、本剤の小児に対する有効性及び安全性の評価は可能であると判断し、資料を再編した上で、改めて製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、PED-01 試験は資料の信頼性が確認できないため、参考資料として提出された。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請においては評価資料の提出はなく、参考資料として、小児の免疫原性及び安全性に関する情報として申請者が実施した臨床試験成績（PED-01 試験）、初回承認申請時の臨床試験（HEA-01 試験）、国内外ガイドライン 9 報及び公表論文 3 報が提出された。

(1) 臨床試験成績

1) 乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチンの有効性及び安全性に関する検討 DCK-171 小児領域第Ⅲ相臨床試験 総括報告書（PED-01 試験、実施期間：19■■年■月～19■■年■月）

16 歳未満の健康小児を対象として不活化 A 型肝炎ワクチンの有効性及び安全性の検討を目的とした非無作為化非盲検第Ⅲ相試験が実施され、303 例（0～15 歳）に治験薬が接種された。なお、治験薬としては、本剤の他、デンカ生研製及び千葉県血清研究所製の A 型肝炎ワクチンも用いられた。治験薬は 1 回 0.25mL 又は 0.5mL が、2～3 回皮下接種された（3 回目は保護者の要望があった場合のみ接種）。免疫原性は、ELISA 法により HAV 抗原に対する接種後の抗体価が測定された。HAV の感染防御に必要な抗 HAV 抗体濃度の閾値は定義されておらず、一般的に、抗体測定法の検出限界が感染防御レベルであると考えられていることから（Plotkin *Vaccine 5th ed*, p190-191, Saunders, 2008）8mIU/mL を抗体陽性と定義した抗体陽転率（接種前抗体陰性者が接種後に抗体陽性に転じた割合）が評価された。

治験薬のうち本剤の結果は下表に示すとおり、いずれの用量群においても 2 回接種後 4 週目の抗体陽転率は 100%であった。

表 2-1 本剤皮下接種後の 16 歳未満の小児における及び抗体陽転率及び幾何平均抗体価（PED-01 試験）

| | 0.25mL 接種群 | | | | 0.5mL 接種群 | | | |
|--------|------------|------|-----------|------------------|-----------|------|-----------|------------------|
| | 評価対象例数 | 陽転者数 | 抗体陽転率 (%) | 幾何平均抗体価 (mIU/mL) | 評価対象例数 | 陽転者数 | 抗体陽転率 (%) | 幾何平均抗体価 (mIU/mL) |
| 2 回接種後 | 136 | 136 | 100 | 513 | 55 | 55 | 100 | 724 |
| 3 回接種後 | 54 | 54 | 100 | 2,290 | 0 | — | — | — |

—：データなし

また、安全性は、接種日を含む 3 日間の自他覚症状が追跡され、死亡、重篤な副反応、接種の中止に至るような副反応はいずれの用量群においても認められなかった。なお、本試験の成績は、原著論文としても公表されている（*小児内科*, 27:313-319, 1995、*Hepatology Research*, 9:103-112, 1997）。

2) 初回承認申請時添付資料（第Ⅲ相臨床試験（HEA-01 試験）、実施期間：19■■年■月～19■■年■月）

10 歳以上の健康人を対象とした HEA-01 試験は、16 歳以上の承認取得時のデータパッケージに含まれていた非無作為化非盲検第Ⅲ相臨床試験である。なお、治験薬としては、本剤の他、デンカ生研製及び千葉県血清研究所製の A 型肝炎ワクチンも用いられた。治験薬は 1 回 0.5mL が 2 回又は 3 回筋肉内又は皮下に接種され、ELISA 法による HAV 抗原に対す

る抗体価及び副反応発現割合が評価された。不活化 A 型肝炎ワクチン 2 又は 3 回接種後 4 週目の抗体陽転率は全ての群で 100% であり、副反応はいずれも軽度で、重篤な事象は認められなかった。

表 2-2 本剤を含む A 型肝炎ワクチン接種後の成人における
及び抗体陽転率及び幾何平均抗体価 (HEA-01 試験)

| | 0.5mL 2回 (0、2 週後) 接種群 | | | | 0.5mL 3回 (0、4、24 週後) 接種群 | | | |
|--------|-----------------------|------|-----------|------------------|--------------------------|------|-----------|------------------|
| | 評価対象例数 | 陽転者数 | 抗体陽転率 (%) | 幾何平均抗体価 (mIU/mL) | 評価対象例数 | 陽転者数 | 抗体陽転率 (%) | 幾何平均抗体価 (mIU/mL) |
| 皮下接種 | | | | | | | | |
| 2 回接種後 | 221 | 221 | 100 | 603 | 277 | 277 | 100 | 417 |
| 3 回接種後 | | | | | 256 | 256 | 100 | 2,344 |
| 筋肉内接種 | | | | | | | | |
| 2 回接種後 | 231 | 231 | 100 | 513 | 232 | 232 | 100 | 501 |
| 3 回接種後 | | | | | 241 | 241 | 100 | 3,388 |

(2) 国内使用実績等

1) 市販後調査等

本剤の製造承認 (1994 年) 後に、使用成績調査 (調査例数 1,372 例) 及び特別調査 (同 45 例) が実施された。

使用成績調査の中で、16 歳未満の小児 17 例に対する本剤接種が確認された (年齢分布 : 1 歳未満 0 例、1~5 歳 5 例、6~10 歳 6 例、11~15 歳 6 例)。接種経路は 11 例が筋肉内、6 例が皮下であった。接種用量は 11 例が 0.5mL (接種回数 1~3 回、うち 3 回接種は 2 例)、5 例が 0.25mL (接種回数 1~2 回)、1 例は 1 回目 0.5mL 及び 2 回目 0.25mL の接種であった。調査の結果から、16 歳未満の小児の全例で副反応は認められなかった。

2) 小児に対する複数ワクチン同時接種における予防接種副反応の調査研究 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業 海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書 平成 20 年 4 月

平成 17 年 3 月から平成 18 年 8 月までに、海外渡航のためのワクチン接種を目的に医療機関を受診した 16 歳未満小児を対象に、複数のワクチンを同時接種した際の副反応調査を目的とした臨床研究が実施された。接種後の全身症状と局所症状を記録する調査票を用い、ワクチンとの因果関係を問わず観察された全ての有害事象を集計した。本剤が接種 (0.5mL/回) された 322 例で、局所反応が 3.1% (10/322 例) に認められた。局所反応の重症度は、不詳の 1 例を除いて軽度 (発赤/腫脹 : <5cm、疼痛/痒み : 弱い) であった。なお、A 型肝炎ワクチンによる全身性副反応についての評価は行われていない。

3) 乾燥組織培養不活 A 型肝炎ワクチン (販売名 : エイムゲン) の適応外 (16 歳未満) 使用に関するアンケート調査 結果報告書 2011 年 4 月 1 日 一般財団法人化学及血清療法研究所

16 歳未満小児への本剤の使用実態に関する直接面接方式の訪問インタビューによる調査

が、国内 15 施設で実施された。

調査対象期間（2006 年 4 月から 2010 年 10 月）に計 22,642 例に対する本剤接種の実績が確認され、そのうち、16 歳未満小児に対しては 3,745 例の実績（接種用量は 0.25mL/回（270 例）又は 0.5mL/回（3,475 例）、接種回数毎の人数は不明）が確認された。16 歳未満の小児 166 例（計 317 接種）について安全性情報が得られ、全身性の有害事象は 21 例に認められ、そのうち、発熱が 13 例、下痢が 4 例、嘔吐が 2 例、倦怠感が 2 例に、嘔気、体のだるさ、顔面発赤、四肢発疹、小発赤疹、蕁麻疹、頭痛、突発疹、発疹及び脇腹の赤みが各 1 例に認められた。アナフィラキシーや入院治療を要した有害事象は確認されなかった。

4) 「海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究 平成 17 年度～19 年度 総合研究報告書 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 平成 20 年 4 月」

都道府県又は政令指定都市により設置されている予防接種センター 23 施設におけるトラベルワクチンの運用がアンケートによって調査された。22 施設から回答が得られた結果、19 施設において小児に A 型肝炎ワクチンが接種されていた。また、日本小児総合医療協議会に加盟する 28 施設のうち 9 施設において、A 型肝炎ワクチンが小児へ接種されていた実態が確認されている。

(3) 国内外のガイドライン等

A 型肝炎ワクチンの接種について、国内外の関連ガイドライン等には、以下の内容が記載されている。

1) 海外渡航者のためのワクチンガイドライン 2010 （日本渡航医学会 海外渡航者のためのワクチンガイドライン 2010 作成委員会）

II. 各論 1. A 型肝炎ワクチン

- A 型肝炎ワクチンは、ワクチンの安全性、有効性、2 次感染の存在を勘案するに、開発途上国渡航前には、強く推奨されることに変わりはない。また、最近、米国や韓国においても A 型肝炎の流行が確認されている。仮に渡航先が先進国であっても接種を考慮すべきワクチンである。
- わが国では A 型肝炎ワクチン接種対象年齢が 16 歳以上となっているが、世界的には 1 歳以上で接種可能である。本疾患は高率に家族内 2 次感染をきたす疾患であり、主たる感染拡大源は小児であると考えられていることから、可能であれば小児の感染予防が望まれる。

2) Vaccine-preventable diseases and vaccines. International travel and health. Geneva: WHO Press; p93-94, 2012

1 歳以上で A 型肝炎の中～高流行地域へ旅行する者に A 型肝炎ワクチンの接種が勧められている。

3) WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012, Wkly Epidemiol Rec 87:261-276, 2012

A型肝炎の Low epidemic area 及び Very low epidemic area においても、A型肝炎ワクチンの接種が考慮されるべきハイリスクグループとして、渡航者の他に、生涯にわたって血液製剤の投与を要する者や慢性肝疾患患者等が挙げられている。

また、効果が持続せず、抗 HAV 抗体濃度が不十分であることなどから、世界的にも予防法としての免疫グロブリンの使用は減少しており、A型肝炎ウイルスへの暴露前及び暴露後の予防として、免疫グロブリンによる受動的な予防よりもワクチン接種を考慮すべきであると記載されている。

4) Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2006 May 19;55(RR-7):1-23.

米国予防接種諮問委員会は、生後 12 か月以上 23 か月以下の全ての小児に対して、不活化 A型肝炎ワクチンの接種を推奨している。

5) Canadian immunization guide. 7th ed., Ontario: Public Works and Government Services Canada; 2006. P179~188、 Immunisation against infectious disease. 3rd ed., London: The Stationary Office; 2011. P143-159、 The Australian immunisation handbook. 9th ed., Canberra. The Australian Government Department of Health and Ageing; 2008. P139-148、 Immunisation handbook 2011, Wellington: The Ministry of Health. 2011. p308-318

A型肝炎の Very low epidemic area である、カナダ、英国、オーストラリア及びニュージーランドでは、中～高流行地域への渡航者等に対し、不活化 A型肝炎ワクチンの接種を勧告している。なお、ガイドラインに記載されている不活化 A型肝炎ワクチン製剤の対象年齢は1歳以上とされている。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

本剤は、16歳以上を対象として有効性及び安全性が評価され製造販売承認されている。機構は、小児に係る本申請については、参考資料として提出された国内使用実態、国内外ガイドライン、公表文献等に基づき、本剤の小児における使用について、有効性及び安全性を考察し、添付文書への注意喚起等の必要な対応を検討する方針とした。

(2) 臨床的位置づけ及び有効性

本剤の臨床的位置づけについて申請者は以下のように説明している。

現在、本邦は A 型肝炎の流行がほとんどない Very low epidemic area である。一方、世界的には、A 型肝炎の患者数は年間 140 万人前後と推定され (Hepatitis A Fact sheet, N°328, July 2012, WHO)、A 型肝炎は依然として海外渡航にあたって注意が必要な感染症の 1 つである (資料 (3) -5))。

小児では HAV に対する不顕性感染が多いことから、感染予防措置を講じないまま渡航し、HAV に感染して帰国した場合は、当該小児を感染源として国内で A 型肝炎の流行を招くことも考えられ、海外渡航者のためのワクチンガイドライン 2010 (資料 (3) -1)) では、「可能であれば小児の感染予防が望まれる」とされている。A 型肝炎予防の選択肢としては、従来、人免疫グロブリン注射が挙げられてきたが、本邦における A 型肝炎の流行は稀であるため、国内献血者由来人免疫グロブリン中の抗 HAV 抗体価が期待できないことに加えて、予防効果が短期間に限定されること (資料 (3) -3))、血液製剤であることのリスクが存在すること及び人免疫グロブリン投与後は、3 か月以上生ワクチンの接種ができないことといった問題点がある。以上から、小児に対する A 型肝炎予防策として A 型肝炎ワクチンの医療上の必要性は高いと考える。

機構は、本邦におけるガイドライン及び海外公的機関により A 型肝炎ワクチン接種が推奨されていること、並びに WHO がウイルス暴露前・暴露後のいずれにおいても免疫グロブリン投与よりもワクチン接種を考慮すべきとしている (資料 (3) -3)) ことから、国内から中～高流行地域に渡航する小児に対する A 型肝炎ワクチン接種は、A 型肝炎予防策として国内外を問わず推奨されている方法と考える。なお、本剤と同一製剤ではないものの A 型肝炎ワクチンは、米国や EU 等においては小児も適応対象として承認されている。また、本邦においても、実績として小児に対する A 型肝炎ワクチン接種は実施されており (資料(2))、被接種者及び接種者共に本剤の必要性が広く認識されているものと考ええる。

以上から、本剤の小児に対する使用は、医学薬学上公知に準じるものと考えられ、中～高流行地域へ渡航する小児において、A 型肝炎予防の第一選択に位置づけられており、有効性について一定の評価がなされていると判断した。なお、PED-01 試験における抗体陽転率等の情報からも、本剤の有効性について矛盾のない結果が示されていると考える。

(3) 安全性

本剤の安全性について申請者は以下のように説明している。

PED-01 試験では本剤接種後に、いずれの用量群においても特に臨床上問題となるような副反応は認められず、0.25mL 接種群で 4.2% (6/143 例)、0.5mL 接種群で 1.6% (1/64 例) と接種用量群間で副反応発現割合に特に違いは認められなかった。本剤接種後に認められた副反応は、0.25mL 接種群においては、発熱 2.8% (4 例)、倦怠感 1.4% (2 例)、頭痛 2.1% (3 例)、注射部位疼痛 0.7% (1 例) 及び悪心 0.7% (1 例) であり、0.5mL 接種群においては倦怠感 1.6% (1 例) であった。なお、いずれも HEA-01 試験で認められた副反応であっ

た。

同時接種に関する公的研究（資料（2）-2）では、本剤接種後に認められた副反応は、1例（内容不明）を除いて軽度の注射部位反応のみであった。また、本剤の使用成績調査（資料（2）-1）においても、新たな安全性上の問題は認められなかった。適応外使用に関するアンケート調査（資料（2）-3）結果から、1人あたりの平均接種回数を2回とした場合、16歳未満小児への適応外使用は本剤の総使用数量の約17%と推定される。申請者によると本剤の承認から2012年9月末までの総出荷数は約■万本とのことであり、これを踏まえると、小児への接種は約■万例と推定されるが、これまでに厚生労働省又は機構に対して報告された、16歳未満小児の本剤接種後の副作用・感染症報告はなく、安全性上の問題は特に把握されていない。

以上より、申請者は、成人と比較して小児特有の安全性上の懸念はなく、16歳未満の小児に対して本剤の忍容性が説明できたと考えたと説明した。

機構は、以下のように考える。

16歳未満の小児について、使用成績調査では17例（資料（2）-1）、調査研究では322例（資料（2）-2）、アンケート調査では3,745例（資料（3）-3）の小児への接種例が確認されている。臨床試験成績、使用成績調査及び適応外使用の実績に関する情報において、小児に対する本剤の安全性について特に懸念される事象は認められておらず、小児においても本剤の安全性は許容可能と判断した。

(4) 用法・用量

1) 接種用量

申請者は、16歳未満小児に対する本剤の1回接種量を、現在承認されている16歳以上と同じ0.5mLとしたことについて、以下のように説明した。

PED-01試験の結果から、本剤0.25mL、0.5mLのいずれの用量においても、A型肝炎の予防は期待できると考えるが、2回接種後の幾何平均抗体価は、0.25mL群513mIU/mL、0.5mL群724mIU/mLと、0.5mL群の方が高い傾向が認められた。長期に抗体価を維持するためには、より高い抗体価を獲得する必要があることを考慮すると、16歳以上の者と同様に1回接種用量を0.5mLとすることが適切と考える。

機構は、長期の予防のためにはより高い抗体価が必要との申請者の考えは理解できる。国内使用実績等（資料（3））、HEA-01試験及びPED-01試験から、0.5mL接種例の安全性情報で重大な懸念はないことから、16歳未満の小児に対する本剤の1回接種用量を成人と同じ0.5mLとすることは受け入れ可能と考える。

2) 接種回数、接種間隔及び接種経路

海外で承認されている製剤の用法については、小児と成人で異なるものはなく、本剤についても、申請者が成人の用法と同一のスケジュールで行ったPED-01試験において、小児

でのブースター効果が確認されている。したがって、小児においても成人と同一の用法とすることは可能と考える。

接種経路については、成人を対象とした HEA-01 試験（資料（1）-2）において、筋肉内接種の幾何平均抗体価は皮下接種よりも高い傾向にあった。抗体陽転率はいずれも高く、接種経路による免疫原性の違いは認められないと考える。また、安全性についても両接種経路ともに懸念される事項は認められていない。加えて、本剤の国内使用成績調査及び使用実績から、小児における筋肉内接種を否定する安全性情報はなく、成人と同様に、両接種経路を用法に設定することが適切と考える。なお、本邦では 1970 年代に小児においても筋肉内注射による大腿四頭筋拘縮症が報告されているものの、予防接種との因果関係は認められていないとされている（要望書 不活化ワクチンの筋肉内注射の添付文書への記載の変更について 日本小児科学会（2011 年 6 月 16 日））。

3) 接種対象年齢

海外ガイドラインにおいては、A 型肝炎ワクチンは 1 歳以上の小児に接種が推奨されており、安全性情報に基づいた対象年齢についての下限が設定されているわけではない。

PED-01 試験における 1 歳未満に対する本剤の安全性の情報は限られているものの、使用実態に関するアンケート調査（資料（2）-3）において 0 歳児における接種が 9 回確認されており、現時点で安全性上の問題は把握されていない。また、WHO は、A 型肝炎の予防のためには、まず A 型肝炎ワクチン接種を考慮すべきとしていること（資料（3）-3）、及び本邦においてワクチン以外の有効な予防策がないことを考慮し、用法・用量では年齢の制限は設けないものの、WHO は 1 歳以上への接種を推奨していることから（資料（3）-2）、その旨を添付文書において情報提供することが適切と考える。

以上から、機構は、用法・用量は以下のとおりとすることが適切と考える。

[用法・用量]

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.65mL で溶解し、~~16 歳以上の人に~~、通常、0.5mL ずつを 2～4 週間隔で 2 回、筋肉内又は皮下に接種する。更に初回接種後 24 週を経過した後に 0.5mL を追加接種する。

免疫の賦与を急ぐ場合には、~~同量~~0.5mL を 2 週間隔で 2 回、筋肉内又は皮下に接種する。しかし、長期に抗体価を維持するためには 3 回目の追加接種をすることが望ましい。

（取消線部削除、下線部追加）

(5) 製造販売後の検討事項

申請者は、使用実態下における本剤の安全性について検討を行うことを目的に、16 歳未満を対象に 3 年間の特定使用成績調査（調査予定例数 300 例）を実施すると説明した。

機構は、提出された資料から、本剤の安全性について懸念される事項は確認されていないこと、本邦において小児への接種実績があること（資料（2）-3）及び使用実態下における他のワクチンとの同時接種時の安全性について公的研究による情報（資料（2）-1）が得られていることを踏まえると、本剤の安全性について、改めて製造販売後調査を実施する必要性は低く、通常の医薬品安全性監視により対応可能と考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料（公表文献等）から、本剤の「16歳未満の小児」に対する有効性は期待でき、安全性も許容可能と考える。16歳未満の小児に対するA型肝炎の予防の方策を提供するものとして、臨床的意義があると考え。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 2 月 4 日

I. 申請品目

[販 売 名] エイムゲン
[一 般 名] 乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチン
[申 請 者 名] 一般財団法人化学及血清療法研究所
[申 請 年 月 日] 平成 24 年 8 月 22 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1. 臨床的位置づけ及び有効性

本剤の臨床的位置づけ及び有効性について、小児に対する A 型肝炎予防策としての本剤の有効性については一定の評価がなされており、本剤の小児に対する使用は医学薬学上公知に準じるものと考えられるとの機構の判断は、専門委員から支持された。

2. 安全性

本剤の安全性について、成人と比較して小児特有の安全性上の懸念はなく、小児における本剤の安全性は許容可能であり、さらなる注意喚起の必要性はないとの機構の判断は、専門委員から支持された。

3. 用法・用量及び接種対象年齢

海外ガイドライン、国内使用実績、臨床試験成績（PED-01 試験及び HEA-01 試験）及び海外の A 型肝炎ワクチンの用法等の情報を踏まえ（「審査報告 (1) II. 2. 臨床に関する資料<審査の概略> (4) 用法・用量」参照）、用法・用量を以下のように設定することが適切とする機構の判断は、専門委員から支持された。

[用法・用量]

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.65mL で溶解し、通常、0.5mL ずつを 2～4 週間隔で 2 回、筋肉内又は皮下に接種する。更に初回接種後 24 週を経過した後に 0.5mL を追

加接種する。

免疫の賦与を急ぐ場合には、0.5mL ずつを 2 週間隔で 2 回、筋肉内又は皮下に接種する。しかし、長期に抗体価を維持するためには 3 回目の追加接種をすることが望ましい。

専門協議の中で、本剤の接種経路及び他のワクチンとの同時接種に関連して議論された。

小児及び乳幼児における本剤の接種経路について、皮下接種だけでなく筋肉内接種も可能とすることについては、本邦で過去に発生した大腿四頭筋拘縮症とワクチンの筋肉内接種の因果関係は認められていないとする小児科学会の見解（審査報告（1）Ⅱ．2．臨床に関する資料<審査の概略>（4）用法・用量 2）接種回数、接種間隔及び接種経路」参照）や、海外では通常、不活化ワクチンは筋肉内接種されていることを踏まえると、適切な接種部位・手順による不活化ワクチンの筋肉内接種によって筋拘縮症が発症する可能性は低く、本剤の筋肉内接種について安全性上の問題はないと結論された。なお、本邦においては、乳幼児へのワクチンは皮下接種される場合が多く、適切な接種部位等の具体的な手技について情報提供されることが望ましいとされた。

また、他のワクチンと本剤の同時接種について、本剤に小児特有の安全性上の懸念はなく同時接種は可能であると考えられるため、必要な場合は同時接種可能である旨を添付文書等にて明確にすることが望ましいと結論された。

機構は、乳幼児への筋肉内接種の具体的な手技に関する情報提供及び必要に応じ同時接種可能である旨の添付文書への記載を検討するよう申請者に求めた。申請者は、筋肉内接種の手順については情報提供資材等を活用して適切に情報提供する旨を、同時接種については添付文書の用法・用量に関連する接種上の注意に追記する旨を回答し、機構はこれを了承した。

4. 製造販売後の検討事項

本剤の小児への使用における安全性について、改めて製造販売後調査を実施する必要性は低く、通常の医薬品安全性監視により対応可能であるとの機構の判断は、専門委員から支持された。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

| 頁 | 行 | 改訂前 | 改訂後 |
|----|----|--------------------------|---|
| 3 | 14 | 皮下に接種する。 | 皮下に接種し、 <u>する。</u> |
| 3 | 16 | 同量を 2 週間隔で | 同量を 0、2 週 の <u>2 週間隔</u> で |
| 11 | 28 | 皮下に接種する。 | 皮下に接種し、 <u>する。</u> |
| 11 | 30 | 同量 <u>0.5mL</u> を 2 週間隔で | 同量 <u>0.5mL</u> を 0、2 週 の <u>2 週間隔</u> で |

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[用法・用量] 本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.65mL で溶解し、通常、0.5mL ずつを 2～4 週間隔で 2 回、筋肉内又は皮下に接種する。更に初回接種後 24 週を経過した後に 0.5mL を追加接種する。

免疫の賦与を急ぐ場合には、0.5mL ずつを 2 週間隔で 2 回、筋肉内又は皮下に接種する。しかし、長期に抗体価を維持するためには 3 回目の追加接種をすることが望ましい。