

## 再審査報告書

平成 25 年 2 月 21 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	エイムゲン
有効成分名	不活化 A 型肝炎ウイルス抗原 (HAV 抗原)
申請者名	一般財団法人化学及血清療法研究所
承認の 効能・効果	A 型肝炎の予防
承認の 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 週間間隔で 2 回、筋肉内又は皮下に接種し、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、同量を 0、2 週の 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。
承認年月日	平成 6 年 10 月 5 日
再審査期間	6 年

### 1. 製造販売後調査全般について

エイムゲン (以下、「本剤」という。) の製造販売後調査 (使用成績調査及び特別調査) は、同日付で承認されたデンカ生研株式会社の乾燥 A 型肝炎ワクチン「生研」 (以下、「『生研』」という。) 及び千葉県血清研究所の乾燥 A 型肝炎ワクチン「チバ」 (以下、「『チバ』」という。) と併せた乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチン (以下、「A 型肝炎ワクチン」という。) の 3 製剤の調査として、財団法人化学及血清療法研究所 (現 一般財団法人化学及血清療法研究所。以下、「申請者」という。)、デンカ生研株式会社及び千葉県血清研究所の 3 所社共同で実施された。なお、『チバ』は、平成 14 年 5 月 24 日付けで承認整理された。

使用成績調査は、A 型肝炎ワクチン 3 製剤の製造販売後の使用実態下における安全性の調査を主な目的に、目標調査例数を 3,000 例 (3 所社合計) とし、平成 7 年 7 月 20 日から平成 11 年 12 月 31 日までの期間に 3 調査期間に分けた連続調査方式にて実施され、国内 145 施設から 3,528 例の情報が収集された。

特別調査は、A 型肝炎ワクチン接種後の抗体陽転率及び抗体価の上昇について重点的に調査することを目的に、平成 9 年 3 月 24 日から平成 11 年 12 月 31 日までの期間に中央登録方式で実施され、全国 13 施設から 100 例の情報が収集された。なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

### 2. 使用成績調査の概要

#### 2-1 安全性

安全性については、本剤について収集された 1,372 例から、計 34 例 (16 歳未満接種例 11

例、16歳未満かつ用量違いの接種例6例、契約期間外例16例及び契約例数超過例1例)を除外した1,338例が安全性解析対象とされた。なお、安全性解析対象除外例34例中、契約期間外例の1例において2件(しびれ感及び蕁麻疹)の副反応が認められたが、いずれも軽度であり、転帰は回復であった。

副反応は13例17件で認められ、副反応発現率(発現例数/調査対象例数)は0.97%(13/1,338例)であり、承認時までに認められていた副反応発現率12.2%(132/1,080例)を上回ることはなかった。発現した副反応は、発熱及び倦怠感が各4件、気分不良、自律神経失調、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位発赤、下痢、腹痛、鼻汁及び意識レベルの低下が各1件であり、重篤な副反応は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、入院・外来、職業、既往歴(肝疾患、アレルギー、副反応歴の有無)、人免疫グロブリン使用経験、現病歴(現病歴、服用薬剤)、接種量、接種回数、接種経路、接種理由、併用薬の有無について検討された。その結果、副反応発現率に有意差が認められた項目はなく、本剤の安全性に影響を及ぼす背景因子は特定されなかった(有意水準5%、検定方法： $\chi^2$ 検定)。

医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」という。)は、安全性について、現時点で新たな対応が必要な問題はないと判断した。

## 2-2 有効性

使用成績調査は、使用実態下での安全性の調査が主な目的であり、本剤接種前後の抗体陽転を含めた有効性の評価は、本調査と並行して実施された特別調査において行われた。(「3. 特別調査の概要」の項参照)

## 2-3 特別な背景を有する者

特別な背景を有する者(小児、肝疾患の既往歴を有する者、アレルギーの既往歴を有する者及び現病歴・既往歴を有する者等)として、使用成績調査として収集された1,372例から、小児(16歳未満)17例及び肝疾患(脂肪肝、アルコール性肝炎等)の既往歴を有する者26例(契約期間外例として評価対象から除外された症例2例を含む)が抽出され、安全性の評価が行われたが、全例において副反応は認められなかった。

機構は、特別な背景を有する者について、現時点で対応が必要な安全性の問題はないと判断した。

## 3. 特別調査の概要

### 3-1 安全性

安全性については、本剤について収集された45例全例が安全性解析対象とされ、副反応の発現は認められなかった。

機構は、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な問題はないと判断した。

### 3-2 有効性

有効性については、本剤について収集された45例から6例（接種開始前又は終了後に採血されなかった不完全採血例）を除外した39例が有効性評価対象とされた。

本剤の免疫原性について、接種3回後又は接種2回後（免疫賦与を急ぐ場合）の抗HAV抗体価（EIA法）が8 mIU/mL以上の場合に抗体陽転（有効）、8 mIU/mL未満の場合に抗体陰性（無効）と判定された。また、本剤接種後にA型肝炎流行地域へ海外渡航した者のうち、帰国後の採血及び問診が行われた接種例について、抗体価の推移及びA型肝炎発症の有無が調査された。

その結果、有効性評価対象全例（39/39例：「3回接種後」18/18例及び「2回接種後」21/21例）で抗体陽転（陽転率100%）が認められた。また、本剤接種後にA型肝炎流行地域に渡航した3例全例で帰国後も抗体陽性が認められ、抗体の持続が確認された。さらに、問診による調査において、接種後にA型肝炎を発症した例は認められなかった。

機構は、承認時と同様に抗体陽転の成績が得られ、本剤接種後のA型肝炎発症例は認められていないことから、現時点で新たな対応が必要な問題はないと判断した。

### 3-3 特別な背景を有する者

特別調査として収集された接種例から、特別な背景を有する者（小児、肝疾患の既往歴を有する者、アレルギーの既往歴を有する者及び現病歴・既往歴を有する者等）として、肝疾患（肝機能障害）の既往歴を有する1例が抽出された。本症例においては抗体陽転が確認され、副反応は認められなかった。また、本調査において、小児（16歳未満）の接種例は収集されなかった。

その他、既往歴のある5例（アレルギー性鼻炎3例、アレルギー性鼻炎・喘息1例、アトピー性皮膚炎1例）、及び現病歴のある2例（副鼻腔炎1例、アレルギー性鼻炎1例）について、いずれの接種例においても抗体陽転が確認され、副反応は認められなかった。

機構は、特別な背景を有する者について、現時点で新たな対応が必要な問題はないと判断した。

## 4. 副反応及び感染症

再審査期間中に厚生省（現 厚生労働省）に報告された副反応は1例2件（腹痛及び下痢）であり、重篤な副反応は収集されなかった。当該副反応は、使用成績調査において収集された未知の副反応であるが、いずれも非重篤であり、収集件数も各1件であることを勘案し、添付文書の「接種上の注意」へ記載せず、今後の集積を待つと申請者は説明した。また、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

機構は、再審査申請後に報告された副反応発現症例について申請者に説明を求めたところ、以下のように説明された。

再審査申請後平成24年12月25日までに、重篤な副反応として、アナフィラキシーショックが2件、急性散在性脳脊髄炎が1件報告された。いずれも使用上の注意から予測できない事象であったが、アナフィラキシーショック2例のうち1例は、血管迷走神経反射の

可能性が否定できず、また、急性散在性脳脊髄炎の1例は複数のワクチンが同時接種され、ウイルス感染も否定できないことから、本剤との因果関係は明確でないと考えられる。したがって、これらの副反応について、現時点での対応は不要と考える。また、使用上の注意から予測できない非重篤な副反応は19種類27件（感覚鈍麻4件、発疹3件、悪心2件、嘔吐2件、関節痛2件等）認められたが、いずれも非重篤であり、症例の集積は少ないことから、現時点での対応は不要とし、今後の集積状況等を注視する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について、現時点で対応の必要な問題はないと判断した。

## 5. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了以降平成24年12月25日までに、相互作用の疑われる副反応発現例や、相互作用に関する研究報告はなかった。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成24年12月時点で国内のみで承認、販売されている。再審査期間中及び再審査期間終了以降平成24年12月25日までに、緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置はなかった。

## 7. 研究報告

再審査期間中に、A型肝炎ワクチンの安全性に関する報告1報が1997年に厚生省に報告された（*Clin Infect Dis.* 22(3): 596, 1996）。本報告は、海外で承認されている不活化A型肝炎ワクチン接種後の白血球破砕性血管炎発現症例に関する症例報告であった。また、再審査期間終了後から平成24年12月25日までに、3報の研究報告が厚生労働省又は機構に報告された。1報目は、EMEA（現EMA）から示された生物学的製剤の製造におけるウシ血清使用に関する指針に関する報告であり、BSE発生国由来の原料を使用していない本剤において新たな対応は不要とされた。他の2報も海外のA型肝炎ワクチンに関する報告であり、1歳5か月の健康幼児においてA型肝炎ワクチン接種5日後にギラン・バレー症候群を発症した症例、及び35歳男性において腸チフスワクチン、A型肝炎ワクチン、ジフテリア破傷風混合ワクチン、経口ポリオワクチン及びおたふくかぜ麻しん風しん3種混合ワクチンを同時接種数日後に自己免疫性肝炎を発症した外国症例に関する症例報告であった。申請者は、再審査期間中の報告も含めた外国症例に関する研究報告について、本剤と異なる有効成分の報告であること、国内で本剤接種後における同様の報告例がないこと、特発性の可能性も考えられること、同時接種ワクチン・併用薬剤等他の要因による可能性も否定できないこと及び各々1例報告であることから、本剤について、新たな注意喚起の実施等の対応は必要ないと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応は不要であると判断した。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上