

再審査報告書

平成 28 年 12 月 14 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①インフルエンザ HA ワクチン「生研」 ②Flu-シリンジ「生研」
有効成分名	インフルエンザ HA ワクチン
申 請 者 名	デンカ生研株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	インフルエンザの予防
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<u>6 ヶ月以上 3 歳未満のものには 0.25mL を皮下に、3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5mL を皮下におよそ 2~4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。13 歳以上のものについては、0.5mL を皮下に、1 回又はおよそ 1~4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。</u>
承 認 年 月 日 承 認 事 項 一 部 変 更 承 認 年 月 日	①昭和 61 年 3 月 10 日 ②平成 15 年 8 月 1 日 <u>①②平成 23 年 8 月 8 日（用法・用量について、6 カ月以上 13 歳未満の小児の用法・用量を変更する承認事項一部変更承認）</u>
再 審 査 期 間	4 年
備 考	

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、インフルエンザ HA ワクチン「生研」及び Flu-シリンジ「生研」（以下、「本剤」）について、医薬品製造販売承認事項一部変更承認で変更された小児の用法・用量に係る使用実態下の安全性を把握することを目的として実施された。調査の対象は、6 カ月から 13 歳未満（以下、「再審査対象」）の小児とされ、目標例数は 1,200 例（6 カ月以上 1 歳未満、1 歳以上 3 歳未満、3 歳以上 6 歳未満：各 300 例、6 歳以上 9 歳未満、9 歳以上 13 歳未満：各 150 例）とされた。調査期間を平成 23 年 10 月から平成 25 年 3 月として、中央登録方式で国内 118 施設から 1,271 例の情報が収集された。

使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 1,271 例から計 18 例（本剤の未接種 7 例、用量違い 6 例、接種間隔違い 4 例、有害事象の有無が不明 1 例）を除外した 1,253 例が安全性解析対象とされた。副反応発現割合は 36.8%（461/1,253 例）であり、承認審査で提出された試験の副反応発現割合 73.3%（44/60 例）を上回らなかった。

主な器官別大分類別の発現割合は、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 35.5%（445/1,253 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 1.6%（20/1,253 例）並びに「神経系障害」、「胃腸障害」及び「皮膚及び皮下組織障害」が各 0.6%（7/1,253）であった。また、主な副反応は、注射部位紅斑 326 件、注射部位腫脹 294 件、注射部位疼痛 170 件、注射部位そう痒感 147 件及び注射部位熱感 140 件であった。重篤な副反応は認められず、死亡例はなかった。なお、安全性解析対象除外

例 18 例のうち、2 例で 6 件（接種部位紅斑及び接種部位腫脹各 2 件並びに接種部位そう痒感及び接種部位疼痛各 1 件）の副反応が認められたが、いずれも非重篤で、転帰は回復及び軽快であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、アレルギー歴の有無、合併症の有無、既往歴の有無、本剤の接種上の注意における「接種要注意者」の該当の有無、ワクチン（本剤以外）接種歴の有無、本剤の接種回数及び併用薬の有無について、副反応発現割合との関連が検討された。その結果、年齢、アレルギー歴の有無、合併症の有無、既往歴の有無、ワクチン接種歴の有無及び本剤の接種回数において有意差が認められた（ χ^2 検定、 $p<0.05$ ）。当該結果について、申請者は以下の旨を説明した。

年齢区分別の副反応発現割合は、6 カ月以上 1 歳未満、1 歳以上 3 歳未満、3 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 9 歳未満、9 歳以上 13 歳未満で、それぞれ 13.6%（36/265 例）、28.2%（93/330 例）、49.7%（162/326 例）、51.7%（89/172 例）、50.6%（81/160 例）であり、3 歳未満の年齢区分に比べて 3 歳以上の年齢区分で副反応発現割合が高かった。3 歳以上で認められた主な副反応は注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位熱感、注射部位疼痛、注射部位そう痒感）であった。3 歳以上で副反応発現割合が高かった原因としては、3 歳以上の用量が 3 歳未満の 2 倍になることが考えられる。また、3 歳未満では自覚的な症状（注射部位熱感、注射部位疼痛、注射部位そう痒感）が報告され難いことも一因として考えられる。

アレルギー歴有り及び無しの副反応発現割合は、それぞれ 52.1%（75/144 例）及び 34.5%（378/1,096 例）であった。合併症有り及び無しの副反応発現割合は、それぞれ 47.9%（81/169 例）及び 35.1%（380/1,084 例）であった。既往歴有り及び無しの副反応発現割合は、それぞれ 50.4%（61/121 例）及び 35.4%（400/1,130 例）であった。ワクチン接種歴有り及び無しの副反応発現割合は、それぞれ 23.0%（26/113 例）及び 38.2%（435/1,138 例）であった。本剤の接種回数別の副反応発現割合は、1 回目接種後及び 2 回目接種後で、それぞれ 24.4%（19/78 例）、37.6%（442/1,175 例）であった。当該背景因子の有無にかかわらず、認められた主な副反応は注射部位反応であり、いずれも非重篤であった。副反応の種類及び重篤性に、背景因子の有無に係る特定の傾向は認められなかったことから、現時点で新たな対応は不要と考える。なお、本剤の添付文書では、基礎疾患やアレルギー歴を有する者に対する接種について、「接種不相当者」及び「接種要注意者」の項にて、すでに注意喚起がなされている。また、本調査で収集された副反応の発現状況は、今後、適切に添付文書等で情報提供する。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承した。なお、本剤の安全性に係る新たな対応の必要性については、「3. 副反応及び感染症」の項に記載する。

2-2 有効性

実施された本調査の目的は、使用実態下での安全性の検討であり、有効性に関する検討は実施されなかった。

2-3 特別な背景を有する者

本調査において、特別な背景を有する者（腎機能障害を有する者及び肝機能障害を有する者）に該当する接種例として、腎機能障害を有する者 3 例が収集された。いずれの症例においても副反応の発現は認められなかった。肝機能障害を有する者は収集されなかった。また、本調査は 6 カ月以上 13 歳未満の小児を対象としていることから、高齢者、妊産婦及び再審査対象以外の子の接種例は収集されず、検討されなかった。

3.副反応及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副反応は、自発報告から 145 例 210 件（再審査対象 36 例 52 件）及び文献情報から 6 例 10 件（再審査対象 5 例 9 件）の計 151 例 220 件（再審査対象 41 例 61 件）であった。なお、感染症報告はなかった。

報告された重篤な副反応の転帰は、回復 72 件、軽快 70 件、未回復 13 件、後遺症有り 10 件、死亡 11 件及び不明 44 件であり、そのうち再審査対象の転帰は、回復 21 件、軽快 17 件、未回復 2 件、後遺症有り 1 件、死亡 2 件及び不明 18 件であった。再審査対象における主な副反応は、痙攣発作 6 件、注射部位腫脹 5 件、急性散在性脳脊髄炎 4 件、発熱及びアナフィラキシーショック各 3 件、蜂巣炎、紅斑、免疫性血小板減少性紫斑病、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、視神経炎、心肺停止、発疹、アナフィラキシー反応、ヘノッホ・シェーンライン症候群及びネフローゼ症候群各 2 件であった。また、「接種上の注意」から予測できない（以下、「未知の」）重篤な副反応は 39 例 53 件であり、そのうち再審査対象の未知の重篤な副反応は 6 例 8 件であった。

再審査対象における未知の重篤な副反応（死亡に至った症例 2 例における 2 件を除く 4 例 6 件）について、申請者は以下の旨を説明した。

認められた副反応は、意識変容状態、傾眠、眼球クローヌスミオクローヌス、チアノーゼ、四肢痛及び歩行障害各 1 件であった。十分な情報が得られず評価が困難な副反応を除き、いずれも感染症の併発や既往症・合併症の影響が考えられることから、本剤との関連性は明確ではないと考える。したがって、現時点では新たな対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

一方、再審査対象で死亡に至った症例 2 例 2 件（いずれも心肺停止）及び再審査対象以外の死亡に至った症例のうち年齢不明の症例 1 例 1 件（死亡）について、申請者は以下の旨を説明した。

心肺停止 2 例のうち 1 例は、嚥下障害等の基礎疾患を有しており、基礎疾患による影響も考えられ、本剤との関連性は明確ではなかった。残りの 1 例及び年齢不明の 1 例については、症例経過及び臨床所見等に関する情報が不足していた。したがって、本剤との関連性が明確な死亡例はないことから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

再審査対象以外における未知の重篤な副反応や死亡例についても、現時点で対応の必要な安全性上の問題は認められていないと申請者は説明している。

また、再審査期間終了後に機構に報告された副反応及び感染症の発現状況、並びに新たな対応の必要性について、申請者は以下の旨を説明した。

再審査期間終了日から平成 28 年 8 月 31 日までに機構に報告された重篤な副反応は 61 例 106 件であり、転帰は回復 44 件、軽快 28 件、未回復 16 件、後遺症あり 5 件、死亡 3 件及び不明 10 件

であった。当該期間に報告された未知の重篤な副反応は 18 例 24 件であり、そのうち再審査対象の未知の重篤な副反応は 5 例 10 件であった。再審査対象で 2 件以上認められた副反応は疼痛（2 件）のみであった。当該疼痛 2 件は、他疾患の疑いとされ、本剤との関連性は明確でなかった。再審査期間終了後に報告された未知の重篤な副反応について、本剤との関連性が明確な症例はないことから、現時点では新たな対応は不要と考える。今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。なお、再審査期間終了日から平成 28 年 8 月 31 日までに感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了日から平成 28 年 8 月 31 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認められなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 28 年 4 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日から平成 28 年 8 月 31 日までに、海外のインフルエンザワクチンに関する措置報告が 1 報報告されたが、本剤で対応を要する報告ではなかった。

なお、再審査期間終了日から平成 28 年 8 月 31 日までに、緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置はとられなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

6. 研究報告

再審査期間中に本剤の安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。再審査期間終了日から平成 28 年 8 月 31 日までに、本剤に関連する研究報告が 1 報報告された。当該報告は、6 カ月以上 15 歳以下の小児を対象に、インフルエンザワクチンの有効性に関する調査を行った結果、6 カ月以上 11 カ月以下におけるワクチン（本剤を含む 2013/2014 年シーズンの本邦のインフルエンザワクチン）の有効性が低いこと、及び年齢によらず B 型ウイルス株に対するワクチンの有効性が低いことが示されたとの報告であった（PLoS One 2015; 10: e0136539）。申請者は、6 カ月以上 11 カ月以下の結果は検討された例数が少ないこと、B 型ウイルス株の結果は流行株とワクチン製造株との抗原性の相違によるものであることから、いずれの点についても現時点で新たな対応は不要と説明している。なお、平成 27 年度より、B 型ウイルス株の価数を増やした製剤に変更し、現時点で本剤の有効性に係る問題は報告されていないが、今後も情報収集に努める旨を説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、研究報告について現時点で新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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