

再審査報告書

平成 29 年 1 月 13 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「北里第一三共」 1mL ②インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」 10mL ③インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」 シリンジ 0.5mL ④インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」 シリンジ 0.25mL
有 効 成 分 名	インフルエンザ HA ワクチン
申 請 者 名	北里第一三共ワクチン株式会社
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>1 歳以上 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	①②平成 24 年 5 月 31 日*1 ③平成 24 年 5 月 31 日*2 <u>①~③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> <u>④平成 25 年 5 月 1 日（剤型追加）</u>
再 審 査 期 間	①~③ 4 年 ④ 平成 27 年 8 月 7 日まで（①~③の再審査期間の残余期間）
備 考	*1：「インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」」の承認書には複数の含量（1mL、10mL）が含まれていたことから、平成 24 年 5 月 31 日に、当該承認書の内容をもとに①及び②が承認された。なお、「インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」」は、承継に伴い、平成 23 年 4 月 1 日に「インフルエンザ HA ワクチン「北研」」（昭和 61 年 2 月 28 日承認）から名称変更された。 *2：平成 24 年 5 月 31 日に「インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ」（平成 20 年 7 月 11 日承認）から名称変更された。

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「北里第一三共」1mL、同 10mL、同シリンジ 0.5mL 及び同シリンジ 0.25mL（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、1 歳から 13 歳未満（以下、「再審査対象」）の小児とされ、目標例数は 990 例（1 歳以上 3 歳未満、3 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 13 歳未満：各 330 例）とされた。調査期間は、平成 23 年 10 月から平成 25 年 3 月とされ、中央登録方式で国内 83 施設から 1,223 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 1,223 例から計 72 例（登録期間外の登録 52 例、有害事象の有無が不明 8 例、用量違い及び製剤違い（0.5mL シリンジ製剤からの 0.25mL 投与）各 6 例）を除外した 1,151 例が安全性解析対象とされた。副反応発現割合は 34.0%（391/1,151 例）であり、承認審査で提出された試

験の副反応発現割合 56.7% (34/60 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 33.7% (388/1,151 例)、「皮膚および皮下組織障害」が 0.3% (3/1,151 例)、並びに「胃腸障害」及び「神経系障害」が各 0.2% (2/1,151 例) であった。また、主な副反応は、注射部位紅斑 291 件、注射部位腫脹 247 件、注射部位そう痒感 73 件、注射部位疼痛 72 件及び注射部位熱感 21 件であった。重篤な副反応及び死亡例はなかった。なお、安全性解析対象除外例 72 例のうち、26 例で 60 件（注射部位腫脹 24 件、注射部位紅斑 17 件、注射部位疼痛 10 件、注射部位そう痒感 5 件、発熱 3 件、注射部位熱感 1 件）の副反応が認められた。いずれも非重篤であり、転帰不明の 5 例を除き、転帰は回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、添付文書の「接種要注意者」への該当の有無、併用薬の有無、本剤の接種回及び本剤の接種間隔について、副反応発現割合との関連が検討された。その結果、年齢、合併症の有無、既往歴の有無、添付文書の「接種要注意者」への該当の有無及び併用薬の有無（以上、フィッシャーの直接確率検定）、並びに本剤の接種回（McNemar 検定）において有意差 ( $p<0.05$ ) が認められた。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、1 歳以上 3 歳未満、3 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 13 歳未満で、それぞれ 21.7% (67/309 例)、37.9% (156/412 例) 及び 39.1% (168/430 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 歳以上の年齢区分で認められた主な副反応は注射部位反応であり、詳細は「2-3 重点調査項目」の項に記載する。合併症有り及び無し副反応発現割合は、それぞれ 48.0% (71/148 例) 及び 31.9% (320/1,003 例) であった。既往歴有り及び無し副反応発現割合は、それぞれ 54.3% (50/92 例) 及び 32.2% (341/1,059 例) であった。添付文書の「接種要注意者」への該当有り及び無し副反応発現割合は、それぞれ 51.4% (75/146 例) 及び 31.4% (316/1,005 例) であった。併用薬有り及び無し副反応発現割合は、それぞれ 48.2% (82/170 例) 及び 31.5% (309/981 例) であった。2 回接種を行った 1,021 例における本剤の接種回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 29.6% (302/1,021 例) 及び 23.7% (242/1,021 例) であった。当該背景因子の違いにかかわらず、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、当該背景因子の違い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、基礎疾患を有する者に対する接種について、「接種不適合者」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。

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 重点調査項目

本調査の重点調査項目である(1)発熱及び(2)注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位腫脹)の発現割合について、重症度別の検討が行われた。

(1)発熱(37.5度以上)の発現割合は、表1のとおりであった。全ての年齢区分で認められた発熱の転帰は、軽快又は回復であった。

表1 発熱の発現割合

事象名		1歳以上3歳未満 (N=309)		3歳以上6歳未満 (N=412)		6歳以上13歳未満 (N=430)	
		n	%	n	%	n	%
発熱(37.5度以上)		8	2.6	6	1.5	4	0.9
重症 度別	37.5度以上38度未満	1	0.3	3	0.7	2	0.5
	38度以上39度未満	6	1.9	3	0.7	1	0.2
	39度以上	1	0.3	0	0	1	0.2

N: 解析対象例数、n: 発現例数

(2)注射部位紅斑及び注射部位腫脹について、3歳以上の年齢区分において発現割合が高かった(表2)。当該結果の原因として、3歳以上の接種量が3歳未満の2倍になることが考えられる。全ての年齢区分で認められた事象の転帰は、軽快又は回復であった。

表2 注射部位紅斑及び注射部位腫脹の発現割合

事象名		1歳以上3歳未満 (N=309)		3歳以上6歳未満 (N=412)		6歳以上13歳未満 (N=430)	
		n	%	n	%	n	%
注射部位紅斑		44	14.2	119	28.9	128	29.8
重度(長径5cm<)		2	0.6	32	7.8	40	9.3
注射部位腫脹		33	10.7	104	25.2	110	25.6
重度(長径5cm<)		2	0.6	19	4.6	30	7.0

N: 解析対象例数、n: 発現例数

申請者は、重点調査項目である発熱及び注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位腫脹)の発現割合について、添付文書の「接種上の注意」から予測可能な範囲であり、現時点で新たな対応は不要であること、及び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旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 2-4 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2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。なお、本調査は1歳以上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小児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59例71件(再審査対象59例71件)、文献情報から39例46件(再審査対象なし)、その他(予防接種後副反応報告書、医薬品

安全性情報報告書等の情報を厚生労働省又は機構を介して入手し、報告した症例等) から 42 例 57 件 (再審査対象なし) の計 140 例 174 件 (再審査対象 59 例 71 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 80 件、軽快 43 件、未回復 6 件、後遺症有り 5 件、死亡 3 件及び不明 37 件であり、そのうち再審査対象の転帰は、回復 32 件、軽快 20 件、未回復 2 件及び不明 21 件であった。再審査対象における主な副反応は、アナフィラキシー反応 9 件、蜂巣炎 8 件、発熱 7 件、視神経炎 5 件、痙攣発作及び腫脹各 3 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 38 例 44 件であり、そのうち再審査対象の未知の重篤な副反応は 11 例 11 件であった。再審査対象で 2 件以上認められた副反応は、川崎病及び歩行障害各 2 件であった。

再審査対象における未知の重篤な副反応について、申請者は以下の旨を説明した。

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。

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 49 例 68 件であり、転帰は回復 27 件、軽快 11 件、未回復 5 件、後遺症有り 5 件及び不明 20 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 12 例 15 件であり、2 件以上認められた副反応はなかった。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 8 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 3 報報告されたが、いずれも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か月以上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か月以上11か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か月以上11か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