

## 再審査報告書

平成 29 年 4 月 28 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“化血研” ②インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF ③インフルエンザ HA ワクチン「化血研」 シリンジ PF 0.5mL
有 効 成 分 名	インフルエンザ HA ワクチン
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	①インフルエンザの予防 ②③本剤は、インフルエンザの予防に使用する。
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 2 月 24 日 ②平成 19 年 6 月 19 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> ③平成 25 年 9 月 20 日：剤形追加
再 審 査 期 間	①②4年 ③平成 27 年 8 月 7 日まで（①②の再審査期間の残余期間）
備 考	平成 17 年 9 月 1 日に承認された「インフル“化血研”シリンジ」は、平成 27 年 12 月 28 日に承認整理された。

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“化血研”、インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF 及びインフルエンザ HA ワクチン「化血研」シリンジ PF 0.5mL（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。調査期間は、平成 23 年 8 月から平成 24 年 8 月とされ、中央登録方式で国内 119 施設から 1,423 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 1,423 例から計 8 例（有害事象の有無が不明 4 例、契約期間外接種 3 例、本剤の未接種 1 例）を除外した 1,415 例が安全性解析対象とされた。副反応発現割合は 34.8%（492/1,415 例）であり、承認審査で提出された試験の副反応発現割合 48.5%（32/66 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 33.6%（475/1,415 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 2.0%（29/1,415 例）、「胃腸障害」が 1.3%（19/1,415 例）、「皮膚および皮下組織障害」が 0.9%（13/1,415）及び「神経系障害」が 0.7%（10/1,415）であった。

また、主な副反応は、注射部位紅斑 521 件、注射部位腫脹 459 件、注射部位そう痒感 106 件、注射部位疼痛 95 件及び発熱 68 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 8 例のうち、1 例で 2 件（咳嗽及び鼻漏各 1 件）の副反応が認められたが、いずれも非重篤であり、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、既往歴の有無、合併症の有無、アレルギー歴の有無、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、本剤を含むワクチンによる副反応歴（以下、「ワクチン副反応歴」）の有無、1 カ月以内の本剤以外のワクチン接種歴（以下、「1 カ月以内のワクチン接種歴」）の有無、本剤の接種部位、本剤の接種量、本剤の接種回数、本剤の接種間隔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、合併症の有無、アレルギー歴の有無、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、ワクチン副反応歴の有無、1 カ月以内のワクチン接種歴の有無、本剤の接種量及び本剤の接種回数において有意差が認められた（フィッシャーの直接確率検定又は  $\chi^2$  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 14.2% (50/352 例)、23.1% (83/359 例)、48.9% (171/350 例)、55.3% (99/179 例)、50.9% (89/175 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」に記載する。合併症有り及び無しの副反応発現割合は、それぞれ 43.5% (107/246 例) 及び 32.9% (385/1,169 例) であった。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 49.4% (83/168 例) 及び 32.8% (407/1,239 例) であった。「接種要注意者」の該当有り及び無しの副反応発現割合は、それぞれ 45.5% (90/198 例) 及び 33.0% (402/1,217 例) であった。ワクチン副反応歴有り及び無しの副反応発現割合は、それぞれ 63.6% (28/44 例) 及び 33.7% (460/1,367 例) であった。1 カ月以内の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 23.9% (39/163 例) 及び 36.0% (447/1,242 例) であった。また、本剤の接種量別の副反応発現割合は、0.25mL の者（6 カ月以上 3 歳未満）及び 0.5mL の者（3 歳以上 13 歳未満）で、それぞれ 18.7% (133/711 例) 及び 51.0% (359/704 例) であった。本剤の接種回数別の副反応発現割合は、1 回接種及び 2 回接種でそれぞれ 29.7% (420/1,415 例) 及び 25.8% (350/1,357 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。

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) 注射部位反応の発現割合について、年齢区分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は、転帰は軽快又は回復であった。

表 1 発熱の年齢区分別の発現割合

事象名	6カ月以上 1歳未満 (N=352)		1歳以上 3歳未満 (N=359)		3歳以上 6歳未満 (N=350)		6歳以上 9歳未満 (N=179)		9歳以上 13歳未満 (N=175)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
発熱 (37.5 度以上)	15	4.3	16	4.5	17	4.9	8	4.5	3	1.7	
重症 度別	37.5 度以上 38 度未満	7	2.0	9	2.5	7	2.0	4	2.2	2	1.1
	38 度以上 39 度未満	6	1.7	5	1.4	6	1.7	4	2.2	1	0.6
	39 度以上	2	0.6	2	0.6	4	1.1	0	0	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

(2) 注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位そう痒感、注射部位疼痛及び注射部位熱感について、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。実際に、本剤の接種量別の副反応発現割合は、0.25mLの者 (6カ月以上3歳未満) 及び0.5mLの者 (3歳以上13歳未満) で、それぞれ18.7%及び51.0%であったことは上述のとおりである。また、3歳未満では自覚的な症状 (注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位熱感) が報告され難いことも一因として考えられる。全ての年齢区分で認められた注射部位反応は、転帰は軽快又は回復であった。

表 2 注射部位反応の年齢区分別の発現割合

事象名	6カ月以上1歳未満 (N=352)		1歳以上3歳未満 (N=359)		3歳以上6歳未満 (N=350)		6歳以上9歳未満 (N=179)		9歳以上13歳未満 (N=175)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
注射 部位 反応	注射部位紅斑	22	6.3	56	15.6	129	36.9	74	41.3	64	36.6
	注射部位腫脹	12	3.4	42	11.7	119	34.0	72	40.2	57	32.6
	注射部位そう痒感	0	0	10	2.8	29	8.3	22	12.3	14	8.0
	注射部位疼痛	0	0	3	0.8	23	6.6	18	10.1	28	16.0
	注射部位熱感	0	0	0	0	3	0.9	3	1.7	2	1.1
	注射部位硬結	0	0	1	0.3	1	0.3	0	0	0	0
	注射部位内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6

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187例247件（再審査対象88例123件）、文献情報から16例20件（再審査対象3例4件）、その他（医薬品安全性情報報告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20例35件（再審査対象13例22件）の計223例302件（再審査対象104例149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130件、軽快70件、未回復17件、後遺症有り13件、死亡10件及び不明62件であり、そのうち再審査対象の転帰は、回復76件、軽快38件、未回復7件、後遺症有り1件、死亡1件及び不明26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21件、注射部位腫脹11件、発熱10件、ネフローゼ症候群9件、アナフィラキシーショック6件、急性散在性脳脊髄炎及び注射部位紅斑各5件、ギラン・バレー症候群4件、嘔吐、注射部位小水疱及びヘノッホ・シェーンライン紫斑病各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74例84件であり、そのうち再審査対象の未知の重篤な副反応は26例31件であった。再審査対象で2件以上認められた副反応は、注射部位小水疱3件、川崎病及び若年性特発性関節炎各2件であった。

再審査対象における未知の重篤な副反応（死亡に至った症例1例における1件を除く25例30件）について、申請者は以下の旨を説明した。

注射部位小水疱、ネフローゼ症候群、筋力低下、視神経炎及び血管浮腫については、再審査期間中に「接種上の注意」に追記し、注意喚起を行っている。その他認められた副反応は、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1例1件（突然死）及び年齢不明で再審査対象となり得る症例1例1件（死亡）について、申請者は以下の旨を説明した。

突然死の1件は、呼吸不全により死亡したが、呼吸不全に至った経緯は不明であり、鼻腔よりRSウイルス陽性が確認されたことから、本剤との関連性は明確ではなかった。また、年齢不明の症例1件については、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 53 例 78 件であり、転帰は回復 34 件、軽快 27 件、未回復 4 件、後遺症有り 2 件及び不明 11 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 17 例 23 件であり、そのうち、主な副反応は、注射部位膿瘍及び急性肺損傷各 2 件であった。注射部位膿瘍 2 件は、いずれも注射部位に皮膚の常在菌が入り込んだ可能性が高いと考えられた。急性肺損傷 2 件は同一症例であり、他の薬剤の投与を受けていたことから、本剤との関連性は明確ではなかった。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 4 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研究報告が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。

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