

再審査報告書

平成 28 年 12 月 13 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①「ビケン HA」 ②フルービック HA ③フルービック HA シリンジ
有 効 成 分 名	インフルエンザ HA ワクチン
申 請 者 名	一般財団法人阪大微生物病研究会
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 57 年 3 月 26 日 ②平成 17 年 3 月 23 日 ③平成 20 年 11 月 17 日 <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>
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、「ビケン HA」、フルービック HA 及びフルービック HA シリンジ（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 10 月から平成 25 年 3 月とされ、中央登録方式で国内 156 施設から 1,970 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 1,970 例から計 14 例（契約期間外接種 12 例、登録例と異なることが判明した接種例及び有害事象の有無が不明各 1 例）を除外した 1,956 例が安全性解析対象とされた。副反応発現割合は 36.4%（712/1,956 例）であり、承認審査で提出された試験の副反応発現割合 42.6%（29/68 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 34.4%（673/1,956 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 2.5%（48/1,956 例）、「胃腸障害」が 1.1%（21/1,956 例）、「皮膚および皮下組織障害」が 1.0%（20/1,956 例）及び「感染症および寄生虫症」が 0.3%（6/1,956 例）であった。また、主な副反応は、注射部位紅斑 454 件、注射部位腫脹 282 件、注射部位疼痛

209 件、注射部位そう痒感 132 件及び発熱 71 件であった。重篤な副反応は 1 例 1 件（発熱 1 件）であり、転帰は回復であった。また、死亡例はなかった。なお、安全性解析対象除外例 14 例から有害事象の有無が不明の 1 例を除いた 13 例のうち、1 例で 3 件（発熱、咳嗽、嘔吐）の副反応が認められたが、いずれも非重篤で転帰は回復であった。

1 回目接種及び 2 回目接種の副反応発現割合は、それぞれ 31.5%（617/1,956 例）及び 26.3%（490/1,864 例）であった。各接種回で認められた主な副反応は、いずれも注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位疼痛、注射部位そう痒感）であり、接種回別の発現状況（重症度、発現時期、持続期間）に異なる傾向も認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、既往症の有無、合併症の有無、アレルギー歴の有無、痙攣の既往の有無、先天性免疫不全症と診断された近親者の有無、予防接種後副反応の既往の有無及び併用薬剤の有無について、副反応発現割合との関連が検討された。その結果、年齢、既往症の有無、アレルギー歴の有無及び併用薬剤の有無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、 $p<0.05$ ）。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 19.1%（66/345 例）、27.5%（195/710 例）、48.0%（205/427 例）、53.3%（129/242 例）、50.4%（117/232 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。既往症有り及び既往症無しの副反応発現割合は、それぞれ 52.2%（84/161 例）及び 34.8%（621/1,785 例）であった。また、アレルギー歴有り及びアレルギー歴無しの副反応発現割合は、それぞれ 49.0%（124/253 例）及び 34.3%（581/1,693 例）であった。既往症有りの既往症の内訳は、喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎等であり、アレルギー歴有りのアレルギー歴の内訳と共通するものが多かった。併用薬剤有り及び併用薬剤無しの副反応発現割合は、それぞれ 28.0%（122/436 例）及び 38.6%（582/1,508 例）であった。既往症、アレルギー歴及び併用薬剤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。当該背景因子の有無にかかわらず、副反応の種類及び重篤性に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、「接種不適当者」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）の発現割合が最も高かったのは、1 歳以上 3 歳未満であった（表 1）。当該年齢区分において認められた発熱 41 例のうち 19 例では、咳嗽、鼻漏を含む感冒様症状を伴う等、感染症の併発が考えられた。全ての年齢区分で認められた発熱は、転帰不明の 1 例を除き、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=345)		1 歳以上 3 歳未満 (N=710)		3 歳以上 6 歳未満 (N=427)		6 歳以上 9 歳未満 (N=242)		9 歳以上 13 歳未満 (N=232)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発熱（37.5 度以上）		14	4.1	41	5.8	9	2.1	3	1.2	4	1.7
重症 度別	37.5 度以上 38 度未満	8	2.3	15	2.1	2	0.5	2	0.8	3	1.3
	38 度以上 39 度未満	6	1.7	19	2.7	6	1.4	1	0.4	1	0.4
	39 度以上	0	0	6	0.8	1	0.2	0	0	0	0
	重症度不明	0	0	1	0.1	0	0	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、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感のいずれについても、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。全ての年齢区分で認められた注射部位反応は、転帰不明の 1 例を除き、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=345)		1 歳以上 3 歳未満 (N=710)		3 歳以上 6 歳未満 (N=427)		6 歳以上 9 歳未満 (N=242)		9 歳以上 13 歳未満 (N=232)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位紅斑		31	9.0	119	16.8	147	34.4	83	34.3	74	31.9
注射部位腫脹		9	2.6	59	8.3	90	21.1	64	26.4	60	25.9
注射部位疼痛		0	0	20	2.8	76	17.8	57	23.6	56	24.1
注射部位そう痒感		2	0.6	17	2.4	52	12.2	34	14.0	27	11.6

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、特定使用成績調査から 1 例 1 件、自発報告から 120 例 174 件（再審査対象 42 例 56 件）、文献情報から 25 例 31 件（再審査対象 7 例 7 件）、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 74 例 116 件（再審査対象 27 例 39 件）の計 220 例 322 件（再審査対象 77 例 103 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 135 件、軽快 85 件、未回復 20 件、後遺症有り 4 件、死亡 27 件及び不明 51 件であり、そのうち再審査対象の転帰は、回復 54 件、軽快 31 件、未回復 2 件、後遺症有り 0 件、死亡 1 件及び不明 15 件であった。再審査対象における主な副反応は、注射部位腫脹及び発熱各 9 件、熱性痙攣 6 件、痙攣発作及びネフローゼ症候群各 5 件、脳炎、急性散在性脳脊髄炎及び注射部位紅斑各 4 件、蜂巣炎、視神経炎及びヘノッホ・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 86 例 117 件であり、そのうち再審査対象の未知の重篤な副反応は 17 例 18 件であった。再審査対象で 2 件以上認められた副反応は、肺炎及び川崎病各 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 16 例 17 件）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（心筋炎）、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（肺炎）について、申請者は以下の旨を説明した。

心筋炎の 1 例は、剖検結果からウイルスによる劇症型心筋炎の疑いとされ、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 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 85 例 137 件であり、転帰は回復 67 件、軽快 34 件、未回復 7 件、後遺症有り 1 件、死亡 5 件及び不明 23 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 30 例 44 件であり、そのうち、主な副反応は、呼吸困難 3 件、無力症及び死亡各 2 件であった。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 5 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 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