

スクエアキッズ[®]皮下注シリンジに係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、北里第一三共ワクチン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

北里第一三共ワクチン株式会社

スクエアキッズ®皮下注シリンジに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	スクエアキッズ®皮下注シリンジ	有効成分	百日せき菌の防御抗原 ジフテリアトキソイド 破傷風トキソイド 不活化ポリオウイルス 1 型 不活化ポリオウイルス 2 型 不活化ポリオウイルス 3 型
製造販売業者	北里第一三共ワクチン株式会社	薬効分類	87636
提出年月日	平成 29 年 3 月 3 日		

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
なし		けいれん	3	他のワクチンとの同時接種時の安全性	5
		ショック、アナフィラキシー	3		
		血小板減少性紫斑病	4		
		脳症	4		
1.2. 有効性に関する検討事項					
なし					

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	6
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	6
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	8

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	
添付文書による情報提供	8
ワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供	8
追加のリスク最小化活動	
該当なし	8

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 3 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所： 埼玉県北本市荒井六丁目 1 1 1 番地
 氏 名： 北里第一三共ワクチン株式会社
 代表取締役社長 東條 俊明

標記について次のとおり提出します。

品 目 の 概 要			
承認年月日	平成 26 年 7 月 4 日	薬効分類	87636
再審査期間	6 年	承認番号	22600AMX00740000
国際誕生日	平成 26 年 7 月 4 日		
販 売 名	スクエアキッズ®皮下注シリンジ		
有 効 成 分	百日せき菌の防御抗原 ジフテリアトキソイド 破傷風トキソイド 不活化ポリオウイルス 1 型 不活化ポリオウイルス 2 型 不活化ポリオウイルス 3 型		
含量及び剤型	含量(1 シリンジ (0.5mL) 中の有効成分量): 百日せき菌の防御抗原 4 単位以上 ジフテリアトキソイド 15Lf 以下 (14 国際単位以上) 破傷風トキソイド 2.5Lf 以下 (9 国際単位以上) 不活化ポリオウイルス 1 型 40DU※ 不活化ポリオウイルス 2 型 8DU※ 不活化ポリオウイルス 3 型 32DU※ ※DU:D 抗原単位 剤型：懸濁性注射剤		
用法及び用量	○初回免疫 小児に通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 3 週間以上の間隔で皮下に注射する。 ○追加免疫 小児に通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下に注射する。		
効能又は効果	百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防		

承認条件	該当せず
備考	再審査期間中：平成 26 年 7 月 4 日～平成 32 年 7 月 3 日
変更の履歴	
<p>前回提出日： 平成 28 年 4 月 28 日</p>	
<p>変更内容の概要：</p> <p>I. 担当者連絡先の変更</p> <p>II. 剤型の記載変更</p> <p>III. 2. 追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査の記載削除</p> <p>4. 追加のリスク最小化活動 市販直後調査の記載削除</p> <p>5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧</p> <p>5.1 医薬品安全性監視計画の一覧および 5.3 リスク最小化計画の一覧</p> <p>市販直後調査 実施状況</p> <p>使用成績調査 実施状況</p>	
<p>変更理由：</p> <p>I. 主たる業務を行う場所の変更</p> <p>II. 記載整備による変更</p> <p>III. 市販直後調査・使用成績調査の実施状況の更新のため</p>	

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
特になし	
重要な潜在的リスク	
けいれん	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相臨床試験において熱性けいれんが248例中4例認められたが、いずれも本剤との因果関係はなしとされた。しかしながら、本剤の構成成分である沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(以下、「DTaP」とする)においてけいれんの副反応の発現が報告されており(頻度不明)、また本剤の構成成分である不活化ポリオワクチン(ソークワクチン)(以下、「IPV」とする)においても、1.4%の頻度でけいれんの副反応の発現が報告されており(国内臨床試験)、国内他社4種混合ワクチンの開発時臨床試験において、熱性けいれんまたはけいれんがそれぞれ認められている。</p> <p>あわせて、本剤の接種時期が熱性けいれんの好発時期と重なることから、本剤においてもけいれん(熱性けいれんを含む)を発現する可能性が否定できないため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後のけいれん(熱性けいれんを含む)の発現割合及び重篤性をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副反応」の項およびワクチン接種を受ける人へのガイドへ記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び医薬品安全性監視活動より得られた本剤接種によるけいれん(熱性けいれんを含む)の発現状況等に関する情報を医療関係者、被接種者およびその保護者等に対し確実に情報提供を行い、適宜適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
ショック、アナフィラキシー	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相臨床試験においては認められていないが、本剤の構成成分であるDTaPにおいて0.1%未満の頻度で副反応の発現が報告されており、また本剤の構成成分であるIPVにおいても副反応の発現が報告されている(海外報告、頻度不明)ことから、本剤においても発現する可能性が否定できないため。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤接種によるショック、アナフィラキシーの発現頻度は極めて低いと考えられることから、自発報告・文献・製造販売後調査等の症例を含め幅広く情報を収集する。また、市販直後調査を実施し、副反応等の発現情報を迅速に把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副反応」の項およびワクチン接種を受ける人へのガイドへ記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤接種によるショック、アナフィラキシーの発現リスクの可能性を医療関係者、被接種者およびその保護者等が理解した上で、適宜適切な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
<p>血小板減少性紫斑病</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相臨床試験においては認められていないが、本剤の構成成分であるDTaPにおいて0.1%未満の頻度で副反応の発現が報告されており、本剤においても発現する可能性が否定できないため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤接種による血小板減少性紫斑病の発現頻度は極めて低いと考えられることから、自発報告・文献・製造販売後調査等の症例を含め幅広く情報を収集する。また、市販直後調査を実施し、副反応等の発現情報を迅速に把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副反応」の項およびワクチン接種を受ける人へのガイドへ記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤接種による血小板減少性紫斑病の発現リスクの可能性を医療関係者、被接種者およびその保護者等が理解した上で、適宜適切な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
<p>脳症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相臨床試験においては認められていないが、本剤の構成成分であるDTaPにおいて副反応の発現が報告されており（頻度不明）、本剤においても発現する可能性が否定できないため。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤接種による脳症の発現頻度は極めて低いと考えられることから、自発報告・文献・製造販売後調査等の症例を含め幅広く情報を収集する。また、市販直後調査を実施し、副反応等の発現情報を迅速に把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副反応」の項およびワクチン接種を受ける人へのガイドへ記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤接種による脳症の発現リスクの可能性を医療関係者、被接種者およびその保護者等が理解した上で、適宜適切な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>他のワクチンとの同時接種時の安全性</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>製造販売後において、他のワクチンと同時接種されるケースが想定されるため、重要な不足情報とした。なお、接種時期が重なるHibについては、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験において非併用時との安全性プロファイルに差は認められなかったが、症例数は非常に限られている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査を実施し、安全性に関する要因分析の1つとして同時接種（Hib、PCV 等）の有無について情報収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する接種上の注意」の項およびワクチン接種を受ける人へのガイドへ同時接種に関する記載を行い、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はないため、一般的な同時接種に関する注意喚起を添付文書に記載する。今後、新たな情報が得られた場合、更なるリスク最小化策の要否を検討する。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 けいれん、他のワクチンとの同時接種時の安全性</p> <p>【目的】 使用実態下における安全性を把握するとともに、安全性に影響を与えると考えられる要因を把握する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：調査期間は2年（登録期間は1年3ヵ月） 目標症例数：750例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は、初回接種時（3回）及び追加免疫接種時ともに接種後2週間。 対象：初回免疫（3回）および追加免疫として本剤の接種を予定している被接種者 重点調査項目：発熱、けいれん（熱性けいれんを含む）</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の国内第Ⅲ相臨床試験において熱性けいれんが248例中4例認められたが、いずれも本剤との因果関係はなしとされた。しかしながら、本剤の構成成分であるIPVの国内臨床試験において「けいれん」が1例報告されており、また国内他社4種混合ワクチンの開発時臨床試験においても、けいれんまたは熱性けいれんが認められているが、本剤については十分な検討ができていない。あわせて、本剤の接種時期が熱性けいれんの好発時期と重なり、熱性けいれんは発熱に伴って起こることが知られている。本剤の国内第Ⅲ相臨床試験において、副反応としてグレード3以上の「発熱」4例（初回免疫時1例/248例、追加免疫時3例/244例）が認められていることから、発熱についても熱性けいれんの発現とあわせて検討が必要と考えられる。これら発熱、けいれん（熱性けいれんを含む）の副反応の発現状況を把握するとともに、安全性に影響を与えると考えられる要因を把握する。 なお本調査では、けいれんの他の重要な潜在的リスクである、ショック、アナフィラキシー、血小板減少性紫斑病、脳症について、これらの発現率は非常に低い又は頻度が不明なため、計画的に発現状況を検討することは困難であり重点調査項目には設定しないが、重篤な事象として情報収集を行う。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重点調査項目を含めて使用実態下における安全性に影響を与える要因が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂要否を検討する。 2. 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否ならびに新たな調査の必要性について検討を行う。

新たな安全性検討事項が生じた場合、新たなリスク最小化策の策定要否ならびにその内容について検討を行う。
--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供 ワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
<u>該当なし</u>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	2016年8月 作成済
使用成績調査	750例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	・開始後3年 (最終報告書作成時)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし	—	—	—	—

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 ワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間：販売開始後6ヵ月間 評価の予定時期：2016年6月 報告の予定時期：2016年8月	終了