

ゴービック水性懸濁注シリンジに係る 医薬品リスク管理計画書

一般財団法人阪大微生物病研究会

ゴービック水性懸濁注シリンジに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|---------------------|-----------|---|
| 販売名 | ゴービック水性懸濁注シリンジ | 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 (Sabin 株)、不活化ポリオウイルス2型 (Sabin 株)、不活化ポリオウイルス3型 (Sabin 株)、インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM ₁₉₇ 結合体 |
| 製造販売業者 | 一般財団法人 阪大微生物病研究会 | 薬効分類 | 876361 |
| 提出年月日 | | 令和6年4月10日 | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | |
|-------------------------------|---------------------|--------------------|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| ショック、アナフィラキシー | 川崎病 | なし |
| 痙攣（熱性痙攣を含む） | | |
| 血小板減少性紫斑病 | | |
| 脳症 | | |
| 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 |
|-------------------------------|
| 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 |
| 市販直後調査 |
| 一般使用成績調査 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| なし |

↓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 |
|-------------------------------|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| 市販直後調査による情報提供 |

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：一般財団法人阪大微生物病研究会

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|------------------|
| 承認年月日 | 令和 5 年 3 月 27 日 | 薬効分類 | 876361 |
| 再審査期間 | 8 年 | 承認番号 | 30500AMX00111000 |
| 国際誕生日 | 令和 5 年 3 月 27 日 | | |
| 販売名 | ゴービック水性懸濁注シリンジ | | |
| 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 (Sabin 株)、不活化ポリオウイルス 2 型 (Sabin 株)、不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株)、インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM ₁₉₇ 結合体 | | |
| 含量及び剤形 | 0.5mL 中に以下の有効成分を含有する懸濁性注射剤 百日せき菌の防御抗原： <u>4 単位以上</u> ジフテリアトキソイド： <u>10Lf (Limit of flocculation (試験管内沈降法により測定したトキソイド量の単位))</u> 破傷風トキソイド： <u>0.6Lf</u> 不活化ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株)： <u>1.5DU (D 抗原単位)</u> 不活化ポリオウイルス 2 型 (Sabin 株)： <u>50DU</u> 不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株)： <u>50DU</u> インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM ₁₉₇ 結合体： <u>オリゴ糖の量として 10 μg</u> | | |
| 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 20 日以上の間隔をおいて皮下又は筋肉内に接種する。 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 回皮下又は筋肉内に接種する。 | | |

| | |
|--------|--|
| 効能又は効果 | 百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及びインフルエンザ菌 b 型による感染症の予防 |
| 承認条件 | 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 |
| 備考 | |

変更の履歴

前回提出日

2023年3月29日

変更内容の概要：

1. 含量及び剤形において、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの含量を変更し、記載を整備（軽微な変更）
2. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の追加の医薬品安全性監視活動における一般使用成績調査の調査期間及び登録期間の変更
3. 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の通常 of 医薬品安全性監視活動の記載整備（軽微な変更）
4. 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の追加の医薬品安全性監視活動及び「5.3. リスク最小化計画の一覧」の追加のリスク最小化活動における市販直後調査の実施状況の変更（軽微な変更）
5. 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の追加の医薬品安全性監視活動における一般使用成績調査の実施状況の変更
6. 一般使用成績調査の実施計画書等を作成（添付資料）

変更理由：

1. 医薬品製造販売承認書の成分及び分量又は本質の項の記載変更に伴う修正
- 2,5. 一般使用成績調査の実施計画書の作成に伴う記載変更
3. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の通常 of 医薬品安全性監視活動の記載と整合させるため
4. 製造販売開始に伴い市販直後調査を開始したため
6. 一般使用成績調査の実施計画書等を作成したため

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 | |
|---------------|--|
| ショック、アナフィラキシー | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験(安全性解析対象 352 例)において、アナフィラキシー反応を 1 例(0.3%)認めましたが、本剤との因果関係があると判断されたショック、アナフィラキシーの発現は認められなかった。しかしながら、国内において製造販売されている、本剤と同一の有効成分を有する沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチンの添付文書「重大な副反応」の項にて「ショック、アナフィラキシー」が注意喚起されており、因果関係が疑われる自発報告がある。また、海外にて製造販売されていた、本剤と同一の有効成分を有するインフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM197 結合体ワクチンの添付文書において「アナフィラキシー様/アナフィラキシー反応(ショックを含む)」が注意喚起されていたことも踏まえ、重要な特定されたリスクとして設定した。</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、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における発現状況を把握するため、本剤接種によるショック、アナフィラキシーの発現頻度や発現時期または被接種者背景等に関する情報を収集する。</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、電子添文の「重大な副反応」の項及びワクチン接種を受ける人へのガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関、被接種者及びその保護者等に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に資するため。</p> |

痙攣（熱性痙攣を含む）

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験（安全性解析対象 352 例）において、熱性痙攣を 1 例（0.3%）認めましたが、本剤との因果関係があると判断された痙攣（熱性痙攣を含む）の発現は認められなかった。しかしながら、国内において製造販売されている、本剤と同一の有効成分を有する沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチンの添付文書「重大な副反応」の項にて「けいれん」が注意喚起されており、因果関係が疑われる痙攣（熱性痙攣を含む）の自発報告がある。また、海外にて製造販売されていた、本剤と同一の有効成分を有するインフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM197 結合体ワクチンの添付文書において「痙攣、熱性発作」が注意喚起されていたことも踏まえ、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 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、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後の使用実態下における発現状況を把握するため、本剤接種による痙攣（熱性痙攣を含む）の発現頻度や発現時期または被接種者背景等に関する情報を収集する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副反応」の項及びワクチン接種を受ける人へのガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療機関、被接種者及びその保護者等に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に資するため。

血小板減少性紫斑病

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験（安全性解析対象 352 例）において血小板減少性紫斑病の発現は認められなかった。しかしながら、国内において製造販売されている、本剤と同一の有効成分を有する沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチンの添付文書「重大な副反応」の項にて「血小板減少性紫斑病」が注意喚起されており、因果関係が否定できない自発報告があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 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、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後の使用実態下における発現状況を把握するため、本剤接種による血小板減少性紫斑病の発現頻度や発現時期または被接種者背景等に関する情報を収集する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副反応」の項及びワクチン接種を受ける人へのガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療機関、被接種者及びその保護者等に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に資するため。

| | |
|-----------|---|
| 脳症 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験（安全性解析対象 352 例）において脳症の発現は認められなかった。しかしながら、国内において製造販売されている、本剤と同一の有効成分を有する沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチンの添付文書「重大な副反応」の項にて「脳症」が注意喚起されており、因果関係が否定できない自発報告があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</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、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における発現状況を把握するため、本剤接種による脳症の発現頻度や発現時期または被接種者背景等に関する情報を収集する。</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、電子添文の「重大な副反応」の項及びワクチン接種を受ける人へのガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関、被接種者及びその保護者等に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に資するため。</p> |

重要な潜在的リスク

川崎病

重要な潜在的リスクとした理由：

国内臨床試験（安全性解析対象 352 例）において、本剤接種後に川崎病が 4 例（1.3%）認められ、うち本剤接種との因果関係が否定できないとされた症例は 2 例（0.6%）であった。いずれの川崎病発現例も、本剤接種後の発現時期に特定の傾向は認められていないこと、被験者の年齢（3～12 か月）は川崎病の好発時期（4 歳以下、発現のピークは 9～11 か月齢）（特定非営利活動法人日本川崎病研究センター川崎病全国調査担当グループ 第 26 回川崎病全国調査成績）に該当すること、さらに既承認の類薬（沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン、乾燥ヘモフィルス菌 b 型ワクチン等）の接種における川崎病の発現リスクに関する懸念は現時点では認められていないこと等から、本剤接種後の偶発的な発症である可能性が高いと考える。しかしながら、本剤の臨床試験からの安全性情報は限定的であり、本剤のリスクとして完全に否定することはできないことから、重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・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、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後の使用実態下における発現状況を把握するため、本剤接種による川崎病の発現頻度や発現時期または被接種者背景等に関する情報を収集する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

国内臨床試験において本剤接種と川崎病発症との明確な因果関係は認められていないこと、ワクチン接種と川崎病発症との関連性を示唆する文献情報はないことから、現時点では電子添文等への記載は行わない。本剤の製造販売承認後の川崎病の報告状況及び同種同効薬の情報に応じて注意喚起の必要性を検討する。

重要な不足情報

該当なし

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 of 概要： 副反応、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 of 検討（及び実行） | |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 | |
| 市販直後調査 | |
| | 実施期間：販売開始後 6 か月間 評価・報告 of 予定時期：調査終了後 2 か月以内 |
| 一般使用成績調査 | |
| | <p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、痙攣（熱性痙攣を含む）、血小板減少性紫斑病、脳症、川崎病</p> <p>【目的】 本剤 of 接種を受けた者 of 使用実態下における副反応発現状況および安全性に影響を与えると考えられる要因について把握することを目的とする。</p> <p>【実施計画】 調査期間：2024 年 7 月から 2029 年 3 月まで 登録期間：2024 年 7 月から 2028 年 3 月まで 調査対象：初回免疫および追加免疫として本剤 of 接種を受けた者 予定症例数：1,500 例（初回免疫 750 例、追加免疫 750 例） 実施方法：中央登録方式 観察期間：本剤接種後 28 日目までを安全性評価期間とする 調査項目：・有害事象 ・本剤 of 接種状況 ・被接種者 of 背景 ・接種要注者への該当性 ・同時接種ワクチン ・併用薬剤 ・本剤接種以前 of 百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎、インフルエンザ菌 b 型による感染症 of 予防にかかるワクチン of 接種歴</p> <p>【実施計画 of 根拠】 本剤 of 国内臨床試験において重篤な有害事象として川崎病が 4 例（1.3%）認められ、うち本剤接種との因果関係が否定できない症例は 2 例（0.6%）であった。川崎</p> |

病が国内臨床試験と同程度で発現する場合に数例以上の症例数で確認できるよう、また、0.1%以上の発現頻度の副反応を把握できるよう調査予定症例数は初回免疫および追加免疫で各 750 例、1,500 例（3,000 回接種分）とした。

【節目となる予定の時期およびその根拠】

- ・安全性定期報告時：安全性について定期的に検討及び報告を行うため。
- ・最終報告書作成時：調査結果の最終的な報告を行うため。

【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医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・現在の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。
- ・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（調査の継続、追加調査の実施等）について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否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： 電子添文及び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 | |
| 市販直後調査による情報提供 | |
| | 実施期間：販売開始後 6 か月間 評価・報告の予定時期：調査終了後 2 か月以内 |

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 | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|-----------------|
| 副反応、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 | 該当なし | 販売開始 6 か月後 | 実施中 | 販売開始後 8 か月以内 |
| 一般使用成績調査 | 初回免疫：750 例 追加免疫：750 例 | ・安全性定期 報告時 ・最終報告書 作成時 | 2024 年 7 月 より実施予 定 | 調査終了時 |

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 | | |
|-------------------------------|----------------|------|
| 電子添文及び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 |
| 市販直後調査による情報提供 | 販売開始 6 か月後 | 実施中 |