

フルミスト点鼻液に係る

医薬品リスク管理計画書

第一三共株式会社

医薬品リスク管理計画書

会社名：第一三共株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023年3月27日	薬効分類	87631
再審査期間	8年	承認番号	30500AMX00102000
国際誕生日	2003年6月17日		
販売名	フルミスト点鼻液		
有効成分	弱毒生インフルエンザウイルス（A型・B型）		
含量及び剤形	1 製剤単位 0.2 mL 中に、弱毒生インフルエンザウイルス（A型・B型）を1株当たり $7.0 \pm 0.5 \text{ Log}_{10}$ FFU 含有する点鼻液		
用法及び用量	2歳以上19歳未満の者に、0.2mLを1回（各鼻腔内に0.1mLを1噴霧）、鼻腔内に噴霧する。		
効能又は効果	インフルエンザの予防		
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：

令和6年9月11日

変更内容の概要：

1. フルミスト使用成績比較調査－フルミスト点鼻液のインフルエンザ発症予防効果の経年的な検討に関する症例対照研究－実施計画書等の一部変更（添付資料）
2. 一般使用成績調査開始による「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の実施状況を「計画中」から「実施中」に記載変更（軽微変更）
3. フルミスト使用成績比較調査開始による「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の実施状況を「販売一年目のインフルエンザシーズンから3シーズン実施予定」から「実施中」に記載変更（軽微変更）

変更理由：

1. フルミスト使用成績比較調査の実実施計画書等の一部変更したため
2. 一般使用成績調査を開始したため
3. フルミスト使用成績比較調査を開始したため

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>国内第 III 相臨床試験（VN0107-A-J301 試験）において、ショック、アナフィラキシーの副反応は認められていない。海外臨床試験の安全性統合解析結果では、2 歳から 17 歳における過敏症の発現率がプラセボ群（0.05%）より本剤（3 価製剤）接種群（0.09%）で高かった。</p> <p>海外製造販売後において、蕁麻疹、アナフィラキシー反応等の重篤な過敏症が複数報告されている。</p> <p>ショック、アナフィラキシーは、致命的な転帰を辿る恐れがある全身の過敏反応であり、ワクチン全般としてもその発現は主たる懸念事項であることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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> <ol style="list-style-type: none">1. 通常の医薬品安全性監視活動2. 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>製造販売後のショック、アナフィラキシーの発現状況や、発現時期、患者背景等の要因を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> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 電子添文の「2. 接種不適合者」及び「11.1 重大な副反応」の項への記載による注意喚起2. ワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者、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、ショック、アナフィラキシーの発現の可能性について、理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
ギラン・バレー症候群	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内第 III 相臨床試験（VN0107-A-J301 試験）において、ギラン・バレー症候群の副反応は認められていない。</p> <p>海外製造販売後において、重篤なギラン・バレー症候群が複数報告されている。</p> <p>本疾患は、発病後致命的な転帰を辿る恐れがある重篤疾患であり、類薬である不活化インフルエンザ HA ワクチン接種後のギラン・バレー症候群の発現リスク上昇を認めた文献報告¹⁾があることから、本剤においても発現する可能性が否定できないため、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>1) Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barré syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. Clin Infect Dis. 2014;58(8):1149-55.</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> <ol style="list-style-type: none"> 1. 通常の医薬品安全性監視活動 2. 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>製造販売後のギラン・バレー症候群の発現状況を患者背景、経過等も含めて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> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「15. その他の注意」の項への記載による注意喚起 <p>【選択理由】</p> <p>現時点で本剤としてのリスクの特定に至っていないが、医療関係者に対し確実に情報提供を行い、ギラン・バレー症候群の発現の可能性について、理解を促すため。</p>
けいれん（熱性けいれんを含む）	

	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内第 III 相臨床試験（VN0107-A-J301 試験）において、けいれん（熱性けいれんを含む）の副反応は認められていない。 海外製造販売後において、重篤なけいれん発作、熱性けいれん等のけいれん関連事象が複数報告されている。また、類薬である不活化インフルエンザ HA ワクチン接種後の熱性けいれんのリスク上昇を認めた文献報告¹⁾ もあることから、本剤においても発現する可能性が否定できないため、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>1) Tse A, Tseng HF, Greene SK, et al. Signal identification and evaluation for risk of febrile seizures in children following trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Safety Datalink Project, 2010-2011. <i>Vaccine</i>. 2012;30(11):2024-31.</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> <ol style="list-style-type: none"> 1. 通常の医薬品安全性監視活動 2. 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】 製造販売後のけいれん（熱性けいれんを含む）の発現状況を患者背景、経過等も含めて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】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「15. その他の注意」の項への記載による注意喚起 <p>【選択理由】 現時点で本剤としてのリスクの特定に至っていないが、医療関係者に対し確実に情報提供を行い、けいれん（熱性けいれんを含む）の発現の可能性について、理解を促すため。</p>
<p>ベル麻痺を含む脳神経障害</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内第 III 相臨床試験（VN0107-A-J301 試験）において、ベル麻痺を含む脳神経障害の副反応は認められていない。 海外製造販売後において、ベル麻痺、視神経炎等の重篤な脳神経障害関連事象が複数報告されている。また、類薬である不活化インフルエンザ HA ワクチンにおいてベル麻痺を含む脳神経障害が報告されており、本剤においても発現する可能性が否定できないため、重要な潜在的リスクに設定した。</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> <ol style="list-style-type: none"> 1. 通常の医薬品安全性監視活動 2. 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>製造販売後のベル麻痺を含む脳神経障害の発現状況を患者背景、経過等も含めて詳細に把握するため。</p> <hr/> <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> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「15. その他の注意」の項への記載による注意喚起 <p>【選択理由】</p> <p>現時点で本剤としてのリスクの特定に至っていないが、医療関係者に対し確実に情報提供を行い、ベル麻痺を含む脳神経障害の発現の可能性について、理解を促すため。</p>
<p>脳炎</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内第 III 相臨床試験（VN0107-A-J301 試験）において、脳炎の副反応は認められていない。</p> <p>海外製造販売後において、脳炎、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）等の重篤な脳炎関連事象が複数報告されている。また、類薬である不活化インフルエンザ HA ワクチンにおいて重大な副反応として報告されており、本剤においても発現する可能性が否定できないため、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <hr/> <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> <ol style="list-style-type: none"> 1. 通常の医薬品安全性監視活動 2. 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>製造販売後の脳炎の発現状況を患者背景、経過等も含めて詳細に把握するため。</p> <hr/> <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> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「15. その他の注意」の項への記載による注意喚起 <p>【選択理由】</p> <p>現時点で本剤としてのリスクの特定に至っていないが、医療関係者に対し確実に情報提供を行い、脳炎の発現の可能性について、理解を促すため。</p>

血管炎

重要な潜在的リスクとした理由：

国内第 III 相臨床試験（VN0107-A-J301 試験）において、血管炎の副反応は認められていない。

海外製造販売後において、IgA 血管炎、川崎病等の重篤な血管炎関連事象が複数報告されている。また、類薬である不活化インフルエンザ HA ワクチンにおいて重大な副反応として報告されており、本剤においても発現する可能性が否定できないため、重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1. 通常の医薬品安全性監視活動
2. 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】

製造販売後の血管炎の発現状況を患者背景、経過等も含めて詳細に把握するため。

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、以下を実施する。

1. 電子添文の「15. その他の注意」の項への記載による注意喚起

【選択理由】

現時点で本剤としてのリスクの特定に至っていないが、医療関係者に対し確実に情報提供を行い、血管炎の発現の可能性について、理解を促すため。

サリチル酸系医薬品、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸との併用に係るライ症候群及びインフルエンザ脳炎・脳症

重要な潜在的リスクとした理由：

インフルエンザ罹患時のサリチル酸系医薬品、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸の使用と、ライ症候群の発現及びインフルエンザ脳炎・脳症の重症化との関連性を示唆した報告^{1) 2)}がある。本邦においては、一定の年齢層におけるインフルエンザ罹患時のサリチル酸系医薬品、ジクロフェナクナトリウムの使用及びインフルエンザに伴う発熱に対するメフェナム酸の使用については、投与しないことを原則とされている。

本剤は弱毒インフルエンザウイルスを使用した生ワクチンであることから、本剤接種後これらの薬剤を使用することにより、ライ症候群の発現及びインフルエンザ脳炎・脳症の重症化を誘発する可能性があるため、重要な潜在的リスクに設定した。

- 1) Hurwitz ES, Barrett MJ, Bregman D, et al. Public Health Service Study of Reye's Syndrome and Medications, Report of the Main Study. JAMA. 1987;257:1905-11.
- 2) 森島恒雄ほか：インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究. 2002年度研究成果の報告. 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）平成12年度～14年度 総合研究報告書

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1. 通常の医薬品安全性監視活動
2. 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】

製造販売後に本剤と併用され、ライ症候群やインフルエンザ脳炎・脳症の重症化を認めた場合に、患者背景や経過等も含めて詳細に把握するため。

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、以下を実施する。

1. 電子添文の「10.2 併用注意」の項への記載による注意喚起
2. ワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供

【選択理由】

医療関係者、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、サリチル酸系医薬品、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸との併用によるライ症候群発症等のリスクについて注意喚起するため。

重要な不足情報

なし

1.2 有効性に関する検討事項

インフルエンザワクチン未接種を基準とした本剤のワクチン有効率算出によるインフルエンザ発症予防効果の経年的な検討

有効性に関する検討事項とした理由：

近年、流行するインフルエンザウイルス株の変動は大きく、ワクチン株に対する変異も報告されていることから、本剤のインフルエンザ発症予防効果を経年的に検討することとした。

有効性に関する調査・試験の名称：

フルミスト使用成績比較調査—フルミスト点鼻液のインフルエンザ発症予防効果の経年的な検討に関する症例対照研究—

調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

インフルエンザ様疾患のため医療機関を受診した2歳以上19歳未満の患者を対象として、本剤の経年的なインフルエンザ発症予防効果を Test-negative デザインによる症例対照研究により比較検討する。

3 インフルエンザシーズン実施することとし、3シーズンの結果を踏まえ再度検討する。

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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、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	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>ショック、アナフィラキシー、ギラン・バレー症候群、けいれん（熱性けいれんを含む）、ベル麻痺を含む脳神経障害、脳炎、血管炎、サリチル酸系医薬品、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸との併用に係るライ症候群及びインフルエンザ脳炎・脳症</p> <p>【目的】</p> <p>使用実態下における本剤の安全性の検討</p> <p>【実施計画案】</p> <p>調査実施期間：2024年9月1日から2025年3月31日まで（7ヵ月間） 登録期間：2024年9月1日から2025年2月28日まで（6ヵ月間） 目標症例数：3000例（安全性解析対象として） 調査対象：インフルエンザの予防目的で本剤を接種した者 調査方法：中央登録方式 調査項目：調査対象者の背景（性別、生年月 [もしくは年齢]、接種要注意者該当項目の有無等）、本剤接種状況（接種日等）、本剤と同時接種のワクチンの有無とワクチン名、併用薬剤、有害事象等。 観察期間：本剤接種日から28日間（接種日を1日目とする）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国内における本剤の接種経験が限られていることから、使用実態下における安全性について確認する目的で一般使用成績調査を実施する。</p> <p>【目標症例数の設定根拠】</p> <p>国内における本剤の接種経験は限られていることから、使用実態下における安全性を確認する目的で、0.1%の頻度で発現する副反応を95%の確率で1例以上検出できるよう3,000例とした。なお、この症例数を収集することで、国内臨床試験において認められた、本剤の重要な特定されたリスクである「ショック、アナフ</p>

「イラキシール」に関連する過敏症の副反応である、皮膚炎（0.3%、2/608例）、発疹（0.2%、1/608例）などを確認できると考える。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

当該調査終了時及び安全性定期報告作成時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

【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】

得られた結果を踏まえ、企業が必要と判断した際にはリスク最小化活動の変更や、新たな安全性監視活動の実施を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

フルミスト使用成績比較調査—フルミスト点鼻液のインフルエンザ発症予防効果の経年的な検討に関する症例対照研究—

【目的】

インフルエンザ様疾患のため医療機関を受診した2歳以上19歳未満の患者を対象として、本剤の経年的なインフルエンザ発症予防効果を Test-negative デザインによる症例対照研究により比較検討する。

【実施計画案】

- ・調査対象：インフルエンザ様疾患のため医療機関を受診した2歳以上19歳未満の患者
- ・実施期間：
 - 第1回：2025年1月1日から2025年3月31日
 - 第2回：2026年1月1日から2026年3月31日
 - 第3回：2027年1月1日から2027年3月31日
- ・目標症例数：1 インフルエンザシーズン当たり 3000 例、3 シーズン実施（計 9000 例）
- ・実施方法：連続調査方式、Test-negative デザインによる症例対照研究
インフルエンザ様疾患のため医療機関を受診した2歳以上19歳未満の患者を対象として、PCR 検査によるインフルエンザウイルス陽性（ケース）・陰性（コントロール）の判定並びにワクチン接種歴・種類を後方視的に調査し、ワクチン接種（本剤、本剤以外のインフルエンザワクチン、未接種）とインフルエンザ発症との関連を検討する。また、本剤接種例及びワクチン未接種例の PCR 陽性例の一部を無作為に選択し、ワクチン株と野生株の抗原性の異同を判定し、本剤の有効性との関係を検討する。
- ・調査項目：被接種者の背景情報（性別、年齢、合併症等）、インフルエンザウイルスワクチン接種状況、本剤と同時接種のワクチンの有無とワクチン名、併用薬剤、インフルエンザ発症の有無（PCR 検査による判定）

【実施計画の根拠】

近年、流行するインフルエンザウイルス株の変動は大きく、ワクチン株に対する変異も報告されていることから、本剤のインフルエンザ発症予防効果を経年的に検討することとした。

【目標症例数の設定根拠】

本邦のインフルエンザウイルスワクチン接種率に関する疫学データ¹⁾から、インフルエンザウイルス陰性が確認された対照（コントロール）におけるワクチン未接種患者の割合を50%と想定し、本剤及び本剤以外のワクチン接種への曝露割合をいずれも25%と想定した。また、本邦及び米国における Test-negative デザインによる症例対照研究の結果^{2),3)}より、インフルエンザウイルス陽性が確認された症例

(ケース)、コントロールの比を 1:2 と想定した。

以上の前提及び国内第 III 相臨床試験 (VN0107-A-J301) の成績を踏まえ、本剤接種のワクチン未接種に対する相対リスク (オッズ比で近似) の減少率 (すなわちワクチン有効率) が 25%~30%程度であった場合でも評価可能な患者数として、1シーズンの目標患者数を 3000 例 (相対リスク減少率 25%: 2728 例、脱落考慮、検出力 80%) とした。

- 1) 延原弘章ら、日本公衆衛生雑誌 61 (7) 354-359、2014
- 2) 福島若葉ら、厚生労働科学研究費補助金 疫学研究 平成 26 年度総括・分担研究報告書、15-26、2015
- 3) MA-VA-MEDI3250-1116 (米国市販後調査: 申請資料)

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 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内

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				
自発報告、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	なし	販売開始から6ヵ月後	実施中	販売開始から8ヵ月以内
一般使用成績調査	3,000例（安全性解析対象として）	調査終了時及び安全性定期報告作成時	<u>実施中</u>	2026年11月予定

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
フルミスト使用成績比較調査—フルミスト点鼻液のインフルエンザ発症予防効果の経年的な検討に関する症例対照研究—	なし/1 インフルエンザシーズン 3000例、3 シーズン実施（計 9000 例）	・安全性定期報告時 ・全例のデータが固定された時点	<u>実施中</u>	1 シーズン 目：2026 年 11 月予定 2 シーズン 目：2027 年 11 月予定 3 シーズン 目：2028 年 11 月予定

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	実施期間： 販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期： 販売開始後 8 ヶ月以内 報告の予定時期： 販売開始後 8 ヶ月以内	実施中