

メンクアッドフィ筋注に係る 医薬品リスク管理計画書

サノフィ株式会社

**メンクアッドフィ筋注に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要**

販売名	メンクアッドフィ筋注	有効成分	髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群 A） 髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群 C） 髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群 W） 髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群 Y）
製造販売業者	サノフィ株式会社	薬効分類	876311
	提出年月日		2022年10月18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】
該当なし	ショック、アナフィラキシー	該当なし
	ギラン・バレー症候群 (GBS)	
	ベル麻痺	
	急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	
	横断性脊髄炎 (TM)	
	痙攣	
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
医療従事者向けの資材の作成と提供
被接種者向け資材の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：サノフィ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年9月26日	薬効分類	876311
再審査期間	8年	承認番号	30400AMX00408000
国際誕生日	2020年4月23日		
販売名	メンクアッドフィ筋注		
有効成分	髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体 (血清群 A) 髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体 (血清群 C) 髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体 (血清群 W) 髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体 (血清群 Y)		
含量及び剤型	1バイアル 0.5mLあたり、多糖体として、血清群 A,C,W 及び Y の髄膜炎菌多糖体破傷風トキソイド結合体をそれぞれ 10 μ g 含有する注射剤		
用法及び用量	1回、0.5 mL を筋肉内接種する。		
効能又は効果	髄膜炎菌 (血清群 A、C、W 及び Y) による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防		
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：			
変更内容の概要：			
変更理由：			

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
該当なし

重要な潜在的リスク

ショック、アナフィラキシー

重要な潜在的リスクとした理由：

以下の知見を考慮し、設定した。

- いずれのワクチンの予防接種後においても 100 万回接種あたり 1～10 件であるとされている¹⁾。
- 米国ミネソタ州での報告では、0～19 歳におけるアナフィラキシー（全原因）の発現頻度は 10 万人・年あたり 70 件とされている¹⁾。
- 致死的なアナフィラキシーの推定発現率は 1 万人あたり 1～3 件であり、関連する死亡率は 0.5～2%とされている²⁾。
- 全ワクチンでのアナフィラキシーの誘発頻度は、0～50 歳では 100 万回接種あたり 1.31 件（95% CI: 0.90-1.84）、0～17 歳では 100 万回接種あたり 1.45 件（95% CI: 0.86-2.29）の発現率であり、乳児（0～4 歳）での発現率に関する報告はない³⁾。
- 0～4 歳の小児におけるアナフィラキシー（全原因）の発現頻度は 10 万人・年あたり 9.9 例とされている⁴⁾。
- 2022 年 4 月 30 日をカットオフ日とした本剤の安全性集積データにおいて、アナフィラキシーの報告は臨床試験（MET52 試験）において認められた 1 例のみで、海外市販後にアナフィラキシーの報告は認められていない。

1) Rugeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. The Brighton collaboration working group Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007;25:5675- 84.

2) Brokow K, Ring J. Allergy - Triggers of life-threatening and fatal anaphylaxis. *MMWFortschritte der Medizin*. 2006;148(29-30):28-31.

3) McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Mar;137(3):868-78.

4) Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Mar;113(3):536-42.

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

[選択理由]

通常の安全監視活動により、当該事象の発現状況について国内外での知見を収集する。

	<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</p> <ul style="list-style-type: none"> 添付文書「11.1 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>追加のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向けの資材の作成と提供 被接種者向け資材の作成と提供 <p>[選択理由]</p> <p>現時点において、本剤によるショック、アナフィラキシーの発現リスクについては明確ではないが、ショック、アナフィラキシーのリスクに対する情報を医療従事者及び被接種者に対して確実に情報提供し、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>ギラン・バレー症候群（GBS）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>承認時点までに実施した本剤の臨床試験において、ギラン・バレー症候群は認められなかったが、以下の知見を考慮し、設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 他の4価髄膜炎菌結合体ワクチン類での市販後の使用経験から GBS が報告されている⁵⁾。 Harvard Pilgrim Health Care Institute が他の4価髄膜炎菌結合体ワクチン(MENACTRA)とともに米国で実施した集団ベースの研究（Health maintenance organization の健康保険請求データベースを使用）では、何らかの潜在的な過剰リスクの明確なエビデンスは同定されなかった⁶⁾。 欠測データ、及び11～18歳の主要コホートにおける GBS 症例の見逃しの可能性を考慮した追加解析では、GBS の寄与リスクの推定値は、ワクチン接種後6週間以内に100万件の接種者あたり GBS 追加は0～5件であった⁵⁾。 Institute of Medicine によるレビューでは、破傷風トキソイドと GBS との因果関係を示すエビデンスが認められた⁷⁾。 最新の Institute of Medicine レビューでは、破傷風トキソイド含有ワクチンと GBS との因果関係を容認または否定するにはエビデンスが不十分であると述べられている⁸⁾。 <p>5) Menactra [package insert]. Sanofi Pasteur Inc. Swiftwater, PA (USA) [Internet]. [accessed 2021 Apr 21]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm131170.pdf</p> <p>6) Velentgas P, Amato AA, Bohn RL, Chan KA, Cochrane T, Funch DP, Dashevsky I, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after meningococcal conjugate vaccination. <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf.</i> 2012 Dec;21(12):1350-8.</p> <p>7) Adverse events associated with childhood vaccines; evidence bearing on causality. In: Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr., editors. Washington (DC): National Academy Press; 1994. p.67-117.</p> <p>8) National Research Council. Diphtheria toxoid, tetanus toxoid, and acellular pertussis containing vaccines. In: Stratton K, Ford A, Rusch E, Clayton EW, editors. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington (DC): The National Academies Press; 2012. p.557-8.</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] 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>[選択理由] 通常の安全監視活動により、当該事象の発現状況について国内外での知見を収集する。</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] 通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 添付文書「9.1 接種要注意者」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>追加のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者向けの資材の作成と提供 ● 被接種者向け資材の作成と提供 <p>[選択理由] 現時点において、本剤によるギラン・バレー症候群の発現リスクについては明確ではないが、ギラン・バレー症候群のリスクに対する情報を医療従事者及び被接種者に対して確実に情報提供し、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>ベル麻痺</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>承認時点までに実施した本剤の臨床試験において、ベル麻痺は認められなかったが、以下の知見を考慮し、設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 他の4価髄膜炎菌結合体ワクチン類での市販後の経験からベル麻痺が報告されている^{5), 9)}。 ● 米国の Health maintenance organization で実施された市販後観察安全性試験では、他の4価髄膜炎菌結合体ワクチン(MENVEO)を他のワクチン(Tdap、HPV、及び/又はインフルエンザワクチン)と同時接種した場合、ベル麻痺と統計的に有意な関連性が認められた¹⁰⁾。 <p>5) Menactra [package insert]. Sanofi Pasteur Inc. Swiftwater, PA (USA) [Internet]. [accessed 2021 Apr 21]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm131170.pdf</p> <p>9) Menveo® [package insert]. GSK Vaccines Srl Bellaria-Rosia 53018 Sovicille (Italy) [Internet]. [accessed 2021 Apr 21]. Available from https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm201349.pdf</p> <p>10) Tseng HF, Sy LS, Ackerson BK, Hechter RC, Tartof SY, Haag M, et al. Safety of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in 11- to 21-year olds. Pediatrics. 2017;139:e20162084.</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] 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>[選択理由] 通常的安全監視活動により、当該事象の発現状況について国内外での知見を収集する。</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] 通常のリスク最小化活動 なし 追加のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者向けの資材の作成と提供 ● 被接種者向け資材の作成と提供 <p>[選択理由] 現時点において、本剤によるベル麻痺の発現リスクについては明確ではないが、ベル麻痺のリスクに対する情報を医療従事者及び被接種者に対して確実に情報提供し、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>急性散在性脳脊髄炎（ADEM）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>承認時点までに実施した本剤の臨床試験において ADEM の報告はないが、類薬であるメナクトラ筋注の海外の製造販売後において自発報告が集積しており、発現割合は 100 万回出荷数量あたり 0.43 件であった（データロック：2011 年 12 月）。</p> <p>多くの発現症例は回復するが、軽度～中等度の障害の残存や、重篤例では致命的になるおそれがあることから、重要な潜在的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] 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>[選択理由] 接種による ADEM の発現状況を幅広く把握するため、通常的安全監視活動で情報収集を行い、事象の発現を認めた場合は、必要な情報を収集する。</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> <p>通常のリスク最小化活動</p> <p>なし</p> <p>追加のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者向けの資材の作成と提供 ● 被接種者向け資材の作成と提供 <p>[選択理由]</p> <p>現時点において、本剤による ADEM の発現リスクについては明確ではないが、ADEM のリスクに関する情報を医療従事者及び被接種者に対して確実に情報提供し、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>横断性脊髄炎（TM）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>承認時点までに実施した本剤の臨床試験において TM の報告はないが、類薬であるメナクトラ筋注の海外の製造販売後において自発報告が集積しており、発現割合は 100 万回出荷数量あたり 0.15 件であった（データロック：2011 年 12 月）。</p> <p>発現した場合、後遺症が残存するおそれがあることから、重要な潜在的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> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>[選択理由]</p> <p>接種による TM の発現状況を幅広く把握するため、通常 of 医薬品安全性監視活動で情報収集を行い、事象の発現を認めた場合は、必要な情報を収集する。</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> <p>通常のリスク最小化活動</p> <p>なし</p> <p>追加のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者向けの資材の作成と提供 ● 被接種者向け資材の作成と提供 <p>[選択理由]</p> <p>現時点において、本剤による TM の発現リスクについては明確ではないが、TM のリスクに関する情報を医療従事者及び被接種者に対して確実に情報提供し、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。</p>

痙攣

重要な潜在的リスクとした理由：

承認時点までに実施した本剤の臨床試験において痙攣の報告はないが、類薬であるメナクトラ筋注の海外の臨床試験（乳児・幼児対象）において、2例に熱性痙攣が認められている。また、類薬であるメナクトラ筋注の海外の製造販売後において自発報告が集積しており、発現割合は100万回出荷数量あたり0.65件であった（データロック：2011年12月）。

単純性痙攣の場合は一般的に短時間で回復するものの、転倒を伴う場合は結果的に重篤な障害に至るおそれがあり、症状が長期化した場合は神経学的後遺症を伴う場合があることから、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

[選択理由]

接種による痙攣の発現状況を幅広く把握するため、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行い、事象の発現を認めた場合は、必要な情報を収集する。

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

- 添付文書「9.1 接種要注意者」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。

追加のリスク最小化活動

- 医療従事者向けの資材の作成と提供
- 被接種者向け資材の作成と提供

[選択理由]

現時点において、本剤による痙攣の発現リスクについては明確ではないが、痙攣のリスクに関する情報を医療従事者及び被接種者に対して確実に情報提供し、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。

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： 副反応及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
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

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・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
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
医療従事者向けの資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、GBS、ベル麻痺、ADEM、TM、痙攣</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、検討事項にあげた事象の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 納入時等に医療機関に対してMRが医療従事者向けの資材を提供・説明し、適正使用を依頼するとともに、特に接種直後の血管迷走神経性失神、ショック、アナフィラキシーの発現には注意し、渡航後を含め、副反応等を確認した際は、企業へ報告いただくよう、協力を依頼する。 医療従事者向けの資材には、副反応が発現した際の対応等を記載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時、再審査申請時に副反応等の集積状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の見直し、追加の資材作成等を検討する。</p>
被接種者向け資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、GBS、ベル麻痺、ADEM、TM、痙攣</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、検討事項にあげた事象の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 納入時等に医療機関に対してMRが被接種者向け資材を予診票とともに提供・説明し、被接種者への被接種者向け資材の配布を依頼する。また、本剤接種の同意取得時等に、</p>

<p>被接種者に対して、特に接種直後の血管迷走神経性失神、ショック、アナフィラキシーの発現には注意する必要があること、渡航後を含め、副反応を疑う症状を認めた際は、接種医療機関又は企業の相談窓口へ連絡することを説明いただくよう、協力を依頼する。</p> <p>被接種者向け資材には、接種医療機関の連絡先欄及び企業の相談窓口の連絡先、副反応の具体的症状、副反応が発現した際の対応等を記載し、被接種者への配布が確実に行われるよう、予診票とセットにする。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時、再審査申請時に副反応等の集積状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の見直し、追加の資材作成等を検討する。</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

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、外国措置報告等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	販売開始時より実施予定	販売開始から 8ヵ月以内

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

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		
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書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・注意喚起		
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	販売開始時より実施予定
医療従事者向けの資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	販売開始時より実施予定
被接種者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	販売開始時より実施予定