

シングリックス筋注用
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についての責任はグラクソ・スミスクライ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。

グラクソ・スミスクライン株式会社

シングリックス筋注用に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	シングリックス筋注用	有効成分	水痘帯状疱疹ウイルス組換え糖タンパク質 E 抗原50 μ g
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	薬効分類	876313
提出年月		2020年8月	

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
該当なし		ショック、アナフィラキシー	3	該当なし	
		免疫の関与が疑われる疾患	5		
1.2. 有効性に関する検討事項					
長期の有効性及び免疫原性		6頁			

↓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	
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）	7
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	7
使用成績調査	7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
長期的な予防効果及び持続的な免疫原性に関する製造販売後臨床試験	9

↓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	10
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	10

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

2020年8月27日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区赤坂1丁目8番1号
氏名：グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役社長 ポール・リレット 印

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	2018年3月23日	薬効分類	876313
再審査期間	8年	承認番号	23000AMX00460000
国際誕生日	2017年10月13日		
販売名	シングリックス筋注用		
有効成分	抗原製剤を専用溶解用液で溶解後の本剤は0.5 mL中に有効成分として以下の成分を含有する。 水痘帯状疱疹ウイルス組換え糖タンパク質E抗原 50 μ g		
含量及び剤型	0.5 mL、注射剤		
用法及び用量	抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、通常、50歳以上の成人に0.5 mLを2か月間隔で2回、筋肉内に接種する。		
効能又は効果	带状疱疹の予防		
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

2020年1月31日

変更内容の概要：

1. 「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」における市販直後調査の実施状況の変更
2. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の使用成績調査の調査期間、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」使用成績調査の実施状況を変更

変更理由：

1. 市販直後調査が終了したため
2. 使用成績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
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
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>2つの国際共同第III相臨床試験（ZOSTER-006及びZOSTER-022）の併合解析対象の本剤接種群14,645例（日本人544例を含む）において、ワクチン接種後30日までに発現し本剤と関連ありと判断された非重篤なアナフィラキシー反応が1例及び非重篤な急性過敏症が3例報告された。これらの発現症例に国内の被験者はなく、またアナフィラキシー反応とされた1例についても、ブライトン分類によりアナフィラキシーの症例定義には合致しないと判断された。しかし、ショック、アナフィラキシーを含む過敏症は、ワクチン全般に発現する可能性があり、発現した場合には緊急処置を必要とする重大な副反応に繋がる恐れがあることから、ショック、アナフィラキシーを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> <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. 使用成績調査 <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について迅速に把握するために、通常の医薬品安全性監視活動及び使用成績調査等によりショック、アナフィラキシー及びそれらに関連する過敏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、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 添付文書の「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>医療関係者及び被接種者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</p>

及びそれらに関連する過敏症の発現リスクに関する理解を促すため。

免疫の関与が疑われる疾患

重要な潜在的リスクとした理由：

2つの国際共同第III相臨床試験（ZOSTER-006及びZOSTER-022）の併合解析対象の本剤接種群14,645例（日本人544例を含む）及びプラセボ接種群14,660例（日本人544例を含む）の両群間において、ワクチン接種後の全追跡期間に報告された免疫の関与が疑われる疾患（pIMD）の発現状況に大きな違いは認められなかった。ワクチン接種と関連ありと判断されたpIMDは、本剤接種群で16例及びプラセボ接種群で18例報告された。本剤接種群においてワクチン接種と関連ありとされたpIMD発現症例に国内の被験者はなく、関節リウマチ及び乾癬（各2例）、リウマチ性多発筋痛、反応性関節炎、過敏性血管炎、円形脱毛症、剥脱性皮膚炎、ギラン・バレー症候群、筋無力症候群、潰瘍性大腸炎、急性膵炎、免疫性血小板減少性紫斑病、血小板減少症及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（各1例）の発現であり、報告されたpIMDの疾患分類に一定の傾向は認められなかった。

大規模臨床試験において、本剤とpIMDの間に合理的な関連性は示されなかったが、本剤に含まれるアジュバントシステムは初めて市場に導入されることを踏まえ、製造販売後はより多様な背景因子をもつ者への接種が想定されることから、引き続きモニターしていく必要があると判断し、pIMDを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】

- 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。
 1. 使用成績調査
 2. 製造販売後臨床試験

【選択理由】

製造販売後の使用実態下における発現状況について迅速に把握するために、通常の医薬品安全性監視活動及び使用成績調査等によりpIMD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】

現時点において、本剤接種によるpIMDの発現リスクについては明確ではないため、添付文書での注意喚起は行わない。製造販売後のpIMDの発現状況に応じて、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

長期の有効性及び免疫原性

有効性に関する検討事項とした理由：

本剤接種後のより長期的な予防効果及び免疫原性の持続に関する情報が得られていないため。

有効性に関する調査・試験の名称：

「中高年を対象とした ZOSTER-006/022 試験で接種した GSK Biologicals 社带状疱疹サブユニット (HZ/su) ワクチンの予防効果、安全性及び免疫原性の持続性評価及び 0 ヶ月目に 1 回又は 0 ヶ月目と 2 ヶ月目に計 2 回追加接種する 2 部分集団における評価—第 III B 相、非盲検、多施設、国際共同、長期追跡調査試験 (ZOE-LTFU) 」 (ZOSTER-049 試験)

調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

臨床試験 (ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験) での本剤接種者のうち、ZOSTER-049 試験に継続登録した者を対象に、本剤接種 4 年目以降 10 年目までの長期追跡調査を行うことで、有効性を評価する。また、液性免疫または細胞性免疫の評価対象であった被験者では、免疫原性に関する情報も収集し評価する。

なお、ZOSTER-049 試験は、製造販売承認取得後に治験から製造販売後臨床試験に切り替えた。

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
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」及び「免疫の関与が疑われる疾患」</p> <p>【目的】 本剤の使用実態下での安全性に関する問題点や疑問点の有無を把握することを目的とする。</p> <p>【実施計画】 対象者：初めて本剤を接種した者 調査方法：中央登録方式 調査期間：2020年8月～2024年7月（登録期間：2020年8月～2023年9月） 観察期間：各接種後30日間 目標例数：15,000回接種（7,500例以上） 調査項目：施設情報、被接種者情報〔基礎疾患、既往歴、アレルギー歴、免疫異常の有無（免疫異常に関連する基礎疾患、免疫に影響を及ぼすと考えられる使用薬剤等）等〕、本剤接種時の情報（接種日、接種経路等）、観察期間中の情報（使用薬剤等）、本剤接種後に報告された有害事象の有無及び詳細情報 <特定有害事象>本剤接種後7日間に発現した以下の有害事象 局所有害事象のうち、注射部位疼痛、注射部位発赤、注射部位腫脹 全身性有害事象のうち、筋肉痛、疲労、頭痛、悪寒、発熱、胃腸症状（悪心、嘔吐、下痢、腹痛）</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の被接種者には高齢者が多く含まれることが予測され、高齢者は基礎疾患を持つ者等その背景が様々であるため、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する必要がある。日本人における安全性情報をより多く収集するため、15,000回接種（7,500例以上）を目標とした使用成績調査を行う。それにより、本剤接種時に0.02%の頻度で</p>

発現する未知の副反応を 95%の信頼度で少なくとも 1 件検出できるようになる。

【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。

【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書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無及び本調査計画の変更要否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

長期的な予防効果及び持続的な免疫原性に関する製造販売後臨床試験

「中高年を対象としたZOSTER-006/022試験で接種したGSK Biologicals 社带状疱疹サブユニット（HZ/su）ワクチンの予防効果、安全性及び免疫原性の持続性評価及び0ヵ月目に1回又は0ヵ月目と2ヵ月目に計2回追加接種する2部分集団における評価—第III相、非盲検、多施設、国際共同、長期追跡調査試験（ZOE-LTFU）」（国際共同試験、ZOSTER-049試験）を、製造販売承認取得後に治験から製造販売後臨床試験に切り替えた。

【目的】

本剤接種後4年以降の長期的な予防効果及び持続的な免疫原性の評価

【実施方法】

開発時のZOSTER-006/022試験では50歳以上の被験者を対象に本剤接種後4年までの有効性及び安全性を確認した。本試験では、带状疱疹の発現リスクの低減を指標として、ZOSTER-006/022試験の本剤接種者のうち長期追跡調査（LTFU）に継続登録した者における本剤接種4年目以降10年目まで6年間、年1回長期追跡調査（LTFU）を行ってデータを収集し、予防効果及び安全性を評価する。また、ZOSTER-006/022試験で免疫原性（HI）及びZOSTER-006試験で細胞性免疫（CMI）の評価対象集団であった被験者では免疫原性に関する情報を収集し評価する。

【実施計画】

試験デザイン: 第III相、非盲検、多施設、国際共同、長期追跡調査試験

試験実施期間（予定）: 2016年6月～2023年4月

対象者数: 国内235例（全世界で最大14,448例）

【実施計画の根拠】

ZOSTER-006/022試験の最終解析時における予防効果の平均追跡期間は約4年であったため、HZ/suワクチンの予防効果が強力であるだけでなく、予防効果が持続することを立証するには、更に長期間有効性を追跡調査する必要がある。本試験では、ZOSTER-006/022試験で本剤を接種した被験者の追跡調査により、接種後の長期有効性データを収集する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

当該試験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】

安全性定期報告作成時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

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	
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	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	販売開始から8ヵ月以内
使用成績調査	7,500例／8,250例 (調査予定症例数／登録目標症例数)	最終報告書作成時 安全性定期報告時	実施中	最終報告書作成時
製造販売後臨床試験 (ZOSTER-056 試験)	国内220例（登録完了）	最終報告書作成時 安全性定期報告時	終了	作成済み（2020年1月提出済み）

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
製造販売後臨床試験 (ZOSTER-049 試験)	国内235例（登録完了）	最終報告書作成時 安全性定期報告時	製造販売承認時より実施	最終報告書作成時

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	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	<u>終了</u>
--------	--	-----------