

シングリックス筋注用
に係る
医薬品リスク管理計画書

グラクソ・スミスクライン株式会社

(別紙様式2)

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50µg
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
提出年月日		令和8年2月12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】
<u>ショック、アナフィラキシー</u>	<u>免疫の関与が疑われる疾患（ギランバレー症候群を除く）</u>	該当なし
<u>ギラン・バレー症候群</u>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<u>長期の有効性及び免疫原性</u>		

↓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
<u>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）</u>
追加の医薬品安全性監視活動
<u>使用成績調査</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<u>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</u>

↓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
<u>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</u>

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

会社名：グラクソ・スミスクライン株式会社

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 µg		
含量及び剤形	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する。 50歳以上の者には、0.5 mLを2回、通常、2ヵ月の間隔をおいて、筋肉内に接種する。 帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の者には、0.5 mLを2回、通常、1～2ヵ月の間隔をおいて、筋肉内に接種する。		
効能又は効果	帯状疱疹の予防		
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	帯状疱疹（50歳以上の者）：2018年3月23日承認 帯状疱疹（帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の者）：2023年6月26日承認事項一部変更承認		

変更の履歴

前回提出日

2025年2月21日

変更内容の概要：

1. 「1.1.安全性検討事項」に「ギラン・バレー症候群」を重要な特定されたリスクとして追加
2. 「ギラン・バレー症候群」の記載を、「GBS」に統一
3. 製造販売後臨床試験（ZOSTER-101 試験）実施計画書別紙の変更（添付資料）（軽微変更）

変更理由：

1. 本剤の市販後観察研究、自発報告等において、ギラン・バレー症候群（GBS）に関する新たな安全性情報が得られたため。
2. 記載整備のため。（軽微変更）
3. 試験実施医療機関及び治験責任医師の変更のため。（軽微変更）

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>2つの国際共同第III相臨床試験（50歳以上の者を対象としたZOSTER-006及び70歳以上の者を対象とした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、ワクチン接種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例に関しても、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。</p> <p>18歳以上の化学療法を施行されている固形悪性腫瘍患者を対象とした海外第II/III相臨床試験（ZOSTER-028）の本剤接種群117例、18歳以上の自家造血幹細胞移植（HSCT）施行者を対象とした国際共同第III相臨床試験（ZOSTER-002）の本剤接種群922例、18歳以上の造血器腫瘍患者を対象とした海外第III相臨床試験（ZOSTER-039）の本剤接種群283例、及び18歳以上の腎移植患者を対象とした海外第III相臨床試験（ZOSTER-041）の本剤接種群132例において、ワクチン接種後30日までに発現し、ワクチン接種と関連ありと判断されたショック、アナフィラキシーに関連する報告はなかった。</p> <p>海外での初めての承認取得日（2017年10月13日）から2022年10月12日までの期間において、アナフィラキシーに関する症例が60例報告された。そのうち12例はブライトン分類（Level 1又は2）を満たし、本剤との関連性が認められ、この報告頻度は1,000,000接種当たり0.15に相当した。</p> <p>2022年10月12日時点における国内外での報告頻度としては極めて低いものの、本剤との関連性が疑われることや、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> <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> <ul style="list-style-type: none">• 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によりショック、アナフィラキシー及	

<p>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. 電子添文の「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> <ul style="list-style-type: none"> • 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。

ギラン・バレー症候群

<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p><u>米国の 65 歳以上を対象とした市販後観察研究（EPI-ZOSTER-032 試験）において、本剤接種後 42 日間のリスク評価期間内（本剤の 1 回目、2 回目いずれかの接種後）に、ギラン・バレー症候群（GBS）のリスク増加が観察された（相対リスク（RR）3.15 [95% CI（Confidence Interval）:1.82-5.68]、接種 100 万回あたりの絶対リスク（AR）6.59 [95% CI: 4.35-7.96]）。本研究の結果は、以前に公表された米国の 65 歳以上を対象にした研究と一致している。</u></p> <p><u>自発報告の解釈には種々の制限があるが、全世界において GBS の自発報告が報告されている。また、本剤の接種から GBS 発症までの時間がリスク評価期間内（最大 42 日）であり、本剤との因果関係が否定できない GBS 発症症例が含まれていた。</u></p> <p><u>なお、臨床試験はワクチン接種と GBS のような希少疾患との関連性を評価するデザインではなかったため、結果の解釈には注意が必要であるが、臨床試験結果においては、本剤接種後の GBS の発現増加を示唆していない。</u></p> <p><u>安全性情報データベースの自発報告、公表文献等を含む得られているすべての情報を考慮し、GBS を重要な特定されたリスクに設定した。</u></p>
<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>通常の医薬品安全性監視活動</u> <p>【選択理由】</p> <p><u>当該事象に関する情報を収集し、発現状況を監視する。</u></p>
<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>電子添文の「重大な副反応」の項への記載による注意喚起</u> 2. <u>ワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供</u> <p>【選択理由】</p> <p><u>医療関係者及び被接種者に対し確実に情報提供を行い、GBS の発現リスクに関する理解を促すため。</u></p>

重要な潜在的リスク

免疫の関与が疑われる疾患（ギラン・バレー症候群を除く）

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、GBS、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。

1つの海外第II/III相臨床試験（ZOSTER-028）、1つの国際共同第III相臨床試験（ZOSTER-002）、及び2つの海外第III相臨床試験（ZOSTER-039、ZOSTER-041）において、ワクチン最終接種12ヵ月後までに、本剤接種群1,454例のうち20例及びプラセボ接種群1,450例のうち13例のpIMDが報告された。本剤接種群で報告されワクチン接種と関連ありと判断されたpIMDは、関節痛、皮膚血管炎（いずれも同一被験者で報告）、乾癬及び免疫性血小板減少性紫斑病（各1例）であった。

海外での初めての承認取得日（2017年10月13日）から2022年10月12日までの期間において、関連有害事象の報告は883例あり、この報告頻度は100,000接種当たり1.10に相当した。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ており、また、2022年10月12日時点において入手可能な市販後のデータからは安全性における新たな懸念が認められなかった。一方で、理論的にアジュバントを含むワクチンでは感受性の高い個人においてpIMDの発現を誘発する可能性のある異常な免疫応答を起こす可能性があることから、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^{*1}

【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。

^{*1} 2026年2月以前は、GBSは重要な潜在的リスク「免疫の関与が疑われる疾患」の一部であったが、市販後安全性情報の集積に伴い、「免疫の関与が疑われる疾患」のうちGBSのみが重要な特定されたリスクに変更された

<p>(2026年2月改訂)。使用成績調査は2026年2月以前に実施した調査であり、GBSを含む「免疫の関与が疑われる疾患」を安全性検討事項として評価している。</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：なし <p>【選択理由】</p> <p>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、電子添文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。</p>

<p>重要な不足情報</p>
<p>該当なし</p>

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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>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。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>「中高年を対象とした ZOSTER-049 試験（ZOSTER-006/022 試験の追跡調査）で接種した帯状疱疹サブユニットワクチンの予防効果、安全性及び免疫応答の持続性評価及び1回又は2回の追加接種を実施する2部分集団における免疫応答の持続性及び安全性評価－ZOSTER-049 試験の第 III B 相、非盲検、多施設、国際共同、長期追跡調査試験」（ZOSTER-101 試験）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>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、本剤接種後約5年以降約11年までの長期追跡調査を行うことで、有効性を評価した。また、液性免疫又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した。更に、ZOSTER-101 試験に継続登録した者を対象に、追跡期間を約11年から約15年までに延長して長期追跡調査を行うことで有効性を評価する。液性免疫又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。</p> <p>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ており、その継続試験である ZOSTER-101 試験も製造販売後臨床試験として実施する。</p>

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	
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」*2</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～2025年3月（登録期間：2020年8月～2024年6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及び帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる者が多く含まれることが予測され、これらの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。</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>

【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。

*2 2026年2月以前に実施した調査であり、GBSを含む「免疫の関与が疑われる疾患」を安全性検討事項として評価。

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

1. ZOSTER-101 試験：

【試験の名称】

「中高年を対象とした ZOSTER-049 試験（ZOSTER-006/022 試験の追跡調査）で接種した帯状疱疹サブユニットワクチンの予防効果、安全性及び免疫応答の持続性評価及び 1 回又は 2 回の追加接種を実施する 2 部分集団における免疫応答の持続性及び安全性評価－ZOSTER-049 試験の第 III B 相、非盲検、多施設、国際共同、長期追跡調査試験」

【目的】

本剤接種後 11 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

【前提条件】

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。ZOSTER-006/022 試験の本剤接種者のうち長期追跡調査（LTFU）に継続登録した被験者について本剤接種後約 5 年以降約 11 年までの 6 年間、ZOSTER-049 試験として予防効果及び安全性を評価している。本試験は、ZOSTER-049 試験のうち LTFU に継続登録し本剤接種 11 年以降経過した被験者を対象とする。また、ZOSTER-006/022 試験で免疫原性（HI）及び ZOSTER-006 試験で細胞性免（CMI）の評価対象集団であった者のうちで本剤接種 11 年以降経過した被験者について本試験の免疫原性に関する評価対象集団とする。

【実施方法】

本試験の前提条件である LTFU に継続登録した被験者における本剤接種後約 11 年以降約 15 年まで 4 年間、年 1 回 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、本試験の前提条件である HI 及び CMI の評価対象集団であった被験者では引き続き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 B 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）：2022 年 6 月～2026 年 8 月

対象者数：国内 194 例（全世界で最大 6,111 例）

目標症例数：国内 90 例（全世界で 3,038 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、その継続試験である ZOSTER-049 試験の追跡期間は 6 年であり、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。ZOSTER-101 試験でも、ZOSTER-006/022 試験で本剤を接種した被験者の追跡調査により、接種後の更なる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】

	<p>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。</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】</p> <p>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。</p>
--	---

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

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	作成済み（2020年9月提出済み）
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

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	終了	作成済み（2025年1月提出済み）
製造販売後臨床試験（ZOSTER-101試験）	国内90例（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

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	実施期間：販売開始後6ヵ月間 評価の予定時期：販売開始後8ヵ月以内	終了

	報告の予定時期：販売開始後 8 ヵ月以内	
--	-------------------------	--