

アレックスビー筋注用
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

アレックスビー筋注用に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アレックスビー筋注用	有効成分	RS ウイルス PreF3抗原 120 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
提出年月日		2024年11月22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】
なし	免疫の関与が疑われる疾患	なし
	ショック、アナフィラキシー	
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
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
製造販売後データベース調査
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
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
なし

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：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	2023 年 9 月 25 日	薬効分類	876313
再審査期間	8 年	承認番号	30500AMX00280000
国際誕生日	2023 年 5 月 3 日		
販売名	アレックスビー筋注用		
有効成分	RS ウイルス PreF3 抗原 120μg		
含量及び剤形	0.5mL、注射剤		
用法及び用量	<u>抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、60 歳以上の者又は 50 歳以上の RS ウイルスによる感染症が重症化するリスクが高いと考えられる者に 1 回 0.5mL を筋肉内に接種する</u>		
効能又は効果	RS ウイルス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 2024 年 1 月 25 日
変更内容の概要： 「1.1.安全性検討事項」における各重要な潜在的リスクの「重要な潜在的リスクとした理由」の項に、各臨床試験の適応対象及び「50 歳以上の RS ウイルスによる感染症が重症化するリスクが高いと考えられる者」に関する臨床試験成績を追記。 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」における「追加の医薬品安全性監視活動」の項の製造販売後データベース調査【目的】及び【実施計画】において、「60 歳以上」を「50 歳以上」に、「3 年間」を「4 年間」に改訂。 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」における「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」における「追加のリスク最小化活動」の「市販直後調査」を「市販直後調査（60 歳以上の者）」に改訂。 「1.1. 安全性検討事項」における「免疫の関与が疑われる疾患」の「重要な潜在的リスクとした理由」の項において、一部「本剤接種」を「ワクチン接種」に修正。 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」における「製造販売後データベース調査」の項の想定症例数の記載について「リスクを捉えることが出来ると考える。」を「リスクを捉えることができると考える。」に修正。データ収集期間の記載について、「販売開始」を「発売」に改訂。 「1.1.安全性検討事項」における「第 III 相国際共同臨床試験」を「国際共同第 III 相臨床試験」に改訂。 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項、「4. リスク最小化計画の概要」の項の市販直後調査による情報提供に関する記載を削除し、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の項及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の項の市販直後調査の実施状況については「終了」へ変更する。また、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の報告書の作成予定日を「作成済（2024 年 9 月提出）」へ変更する。（軽微な変更）
変更理由： 1.2.3. 「50 歳以上の RS ウイルスによる感染症が重症化するリスクが高いと考えられる者」の用法及び用量に関する承認事項一部変更承認申請のため 4.5.6. 記載整備のため 7. 「市販直後調査（60 歳以上の者）」終了のため

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	
なし	
重要な潜在的リスク	
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： アジュバントである AS01_E は直接的に免疫賦活剤として作用するため、理論上、RSVPreF3 OA ワクチン（以下、本剤）が免疫反応を誘発し、感受性の高い者における免疫介在性疾患の発症要因となる可能性がある。 <u>60 歳以上の成人を対象に本剤の有効性を確認する国際共同第 III 相臨床試験（RSV OA=ADJ-006）の中間解析対象の本剤接種群 12,467 例及びプラセボ接種群 12,499 例において、ワクチン接種から接種後 6 ヶ月までに報告された（2022 年 9 月 30 日までに更新）免疫の関与が疑われる疾患（pIMD）の発現状況は本剤接種群で 41 例（0.3%）及びプラセボ接種群で 34 例（0.3%）報告された。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 5 例及びプラセボ接種群で 5 例と報告された。RSV OA=ADJ-006 試験は観察者盲検で現在継続中であり、治験責任医師及び被験者に対する試験の盲検性を維持するため接種群は明記できないものの、治験責任医師によってワクチン接種と関連ありと判断された pIMD は、関節リウマチ、三叉神経痛、痛風、乾癬、多発性関節炎、ベル麻痺、免疫性血小板減少症、巨細胞性動脈炎、血小板減少症及び重症筋無力症であった。60 歳以上の成人を対象に本剤の免疫原性等を確認する国際共同第 III 相臨床試験（RSV OA=ADJ-004）の中間解析対象（初回接種 6 ヶ月後まで）である 1,653 例において、pIMD が認められた被験者は 7 例（0.4%）であった。報告された pIMD のうち治験責任医師によって本剤接種と関連ありと判断された事象はギラン・バレー症候群 1 例 1 件であった。</u> <u>RS ウイルスによる感染症に罹患するリスクが高いと考えられる症状の安定した慢性の基礎疾患（慢性肺疾患、慢性心血管疾患、糖尿病、慢性肝疾患又は慢性腎臓病）を有する成人（Adult-AIR）、及びこれらの基礎疾患を有しない成人（Adult-HA）を含む 50～59 歳の成人に本剤を単回接種したときの免疫応答及び安全性を、60 歳以上の成人（OA-RSV）と比較して非劣性を検証する国際共同第 III 相臨床試験（RSV OA=ADJ-018）の中間解析では、50～59 歳の成人〔Adult-AIR 本剤（Adult-AIR-RSV）群 386 例、Adult-AIR-プラセボ群 191 例、Adult-HA 本剤（Adult-HA-RSV）群 383 例及び Adult-HA-プラセボ群 192 例〕及び 60 歳以上の成人である OA-RSV 群 381 例において、ワクチン接種から接種 6 ヶ月後までに報告された（安全性データロックポイント：2023 年 11 月 24 日）pIMD の発現状況は、Adult-AIR-RSV 群</u>

	4 例（1.0%）、Adult-AIR-プラセボ群 1 例（0.5%）及び OA-RSV 群 3 例（0.8%）であった。なお、上記の基礎疾患を有しない 50～59 歳の成人（Adult-HA）に本剤又はプラセボを接種した群（Adult-HA 本剤群又は Adult-HA プラセボ群）から報告された pIMD が認められた被験者は、各 0 例であった。報告された pIMD のうち治験責任医師によって本剤接種と関連ありと判断された事象は OA-RSV 群より報告された冷式溶血性貧血 1 例 1 件であった。 製造販売後、本剤は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、製造販売後データベース調査を実施する。 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動から得られた情報を基に、必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。 本剤の使用、患者背景、並びに当該事象の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースを使用し、製造販売後データベース調査とする。 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、本剤による pIMD の発現リスクについて明確ではないため、電子添文での注意喚起は行わない。特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際には注意喚起の必要性を検討する。
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： <u>60 歳以上の成人を対象とする国際共同第 III 相臨床試験（RSV OA=ADJ-006）の解析対象において、本剤接種群及びプラセボ接種群ともに接種後 30 日間に過敏症又はアナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応は報告されなかった。</u>なお、本剤接種から 18 日後に食物によるアナフィラキシーが 1 例で報告されたが、治験責任医師により本剤接種との関連はないと判断された。また、本剤接種後 30 分間に本剤に対する過敏症又はアナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応が発現した症例の報告はなかった。 <u>50 歳以上の成人を対象とする国際共同第 III 相臨床試験（RSV OA=ADJ-018）の解析対象において、本剤接種後 30 分間に過敏症が発現した被験者はいなかった。</u>

	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。
	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】 通常の医薬品安全性監視活動から得られた情報を基に、必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。
	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、以下を実施する。 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 【選択理由】 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、アナフィラキシーの発現リスクに関する理解を促すため。
重要な不足情報	
なし	

1.2. 有効性に関する検討事項

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、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	
製造販売後データベース調査	
	【安全性検討事項】 免疫の関与が疑われる疾患 【目的】 50歳以上の患者を対象集団とし、本剤が初回接種された患者群での pIMD の発現リスクの程度を、本剤非接種患者群と比較して評価する。 【実施計画】 データソース：MID-NET 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：50歳以上 曝露群：本剤接種群 対照群：発売後 4 年間に於いて本剤を接種していない集団（本剤非接種群）。本剤接種群とのマッチングコントロールを想定 想定症例数：曝露群 2000 例以上、対照群 6000 例以上 アウトカム定義に用いるデータ項目：傷病名、治療薬処方（アウトカム定義の詳細に関しては疫学相談にて相談後決定予定。） データ収集期間：本剤の<u>発売</u>から 4 年間 【実施計画の根拠】 調査の方法： アウトカムを評価するために必要な疾患情報、薬剤処方情報及び診療行為情報の取得が可能なデータベースとして MID-NET が存在するため、MID-NET を用いた製造販売後データベース調査を実施する。 調査デザイン： 曝露群及び対照群における pIMD の発現リスクを検討するため、比較可能なコホートデザインを用いる。

想定症例数：データ期間から想定される適格基準を満たす曝露群は 2000 例以上で、対照群は 6000 例以上である。使用実態下での対照群における関節リウマチ、リウマチ性多発筋痛、乾癬、ベル麻痺の発現率はそれぞれ 20/(100000 人年)^{a)}、300/(100000 人年)^{b)}、150/(100000 人年)^{c)}、30/(100000 人年)^{d)}と仮定し観察期間を 2 年とした場合、ハザード比が 9 倍、3 倍、3 倍、7 倍となるとき検出力が 80%を超えた。以上の検討から、想定される患者数は、対照群に比べて真に曝露群のリスクが増加する場合に、高い確率でそのリスクを捉えることができる^{と考える}。

a) Kanji Shichikawa, et al. Ann Rheum Dis. 1999;58:751–756.

b) Toshikatsu Okumura, et al. Rheumatol Int. 2012; 32:1695–1699.

c)社内資料

d) Naoaki Yanagihara, et al. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1988; 97:3-4.

【節目となる予定の時期及びその根拠】

集積されている症例数の報告開始時期、中間及び最終解析時期の詳細については承認後の疫学相談を踏まえて検討する。

【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、集計結果を踏まえ、必要に応じて RMP の見直しを行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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
<u>なし</u>

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 (60歳以上の者)	なし	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済 (2024年9 月提出)
製造販売後データベース調査	曝露群 2000 例以上、対照群 6000 例以上	計画中	計画中	計画中

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

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 (60歳以上の者)	販売開始から 6ヵ月後	終了