

エバシエルド筋注セットに係る
医薬品リスク管理計画書

アストラゼネカ株式会社

医薬品リスク管理計画書

会社名：アストラゼネカ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年8月30日	薬効分類	87625
再審査期間	8年	承認番号	30400AMX00225000
国際誕生日	2021年11月14日		
販売名	エバシエルド筋注セット		
有効成分	チキサゲビマブ（遺伝子組換え）／シルガビマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	1バイアル（1.5mL）中にチキサゲビマブ（遺伝子組換え）150mgを含有する注射剤及び1バイアル（1.5mL）中にシルガビマブ（遺伝子組換え）150mgを含有する注射剤		
用法及び用量	<p>〈SARS-CoV-2による感染症〉 通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ300mgを併用により筋肉内注射する。</p> <p>〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉 通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ150mgを併用により筋肉内注射する。なお、SARS-CoV-2変異株の流行状況等に応じて、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ300mgを併用により筋肉内注射することもできる。</p>		
効能又は効果	SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制		
承認条件	<p>(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>(2) 新規変異株の流行が懸念される場合、当該変異株に対する中和活性等を速やかに検討し、その結果を厚生労働省に提出すること。</p> <p>(3) 本剤の有効性が減弱するおそれがある変異株が流行している場合は、新規変異株に対する中和活性、新規変異株の地域ごとの流行状況等を踏まえ、適切な患者に対して投与するよう医師に対して要請するなど、本剤の適正な使用が確保されるよう必要な措置を講じること。</p>		
備考	本剤は、2022年8月に医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき特例承認を取得した。		

変更の履歴

前回提出日

2023年4月20日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の一般使用成績調査の調査期間を変更。
2. 一般使用成績調査の実施計画書及び実施要綱において登録期間と調査期間を変更。
3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の追加の医薬品安全性監視活動の一般使用成績調査の実施状況を「計画中」から「実施中」に変更（軽微変更）。
4. 一般使用成績調査の実施計画書の改訂（軽微変更）。
5. 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動から市販直後調査を削除、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3 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を変更（軽微変更）。

変更理由：

1. 一般使用成績調査の登録期間の延長のため。
2. 一般使用成績調査の登録期間の延長のため。
3. 一般使用成績調査を開始したため。
4. 一般使用成績調査業務を受託する者の2023年4月1日からの変更を反映したため。
5. 市販直後調査が終了したため。

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	
アナフィラキシー等の重篤な過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は抗体製剤であり重篤なアナフィラキシー等の過敏症の発現が想定されることから重要な特定されたリスクとした。</p> <p>過敏症関連事象（アナフィラキシー、注射部位反応等の特に注目すべき有害事象）の発現割合は、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制の検討を目的とした海外第Ⅲ相試験（PROVENT 試験*及びSTORM CHASER 試験*）の併合データにおいて、本剤群 97/4210 例、プラセボ群 42/2108 例であり、SARS-CoV-2 による感染症の治療の検討を目的とした国際共同第Ⅲ相試験（TACKLE 試験*）において、本剤群 15/452 例、プラセボ群 15/451 例であった。なお、PROVENT 試験においてアナフィラキシーが 1 例報告されたが、非重篤であり、治験実施計画書で規定したアナフィラキシーの基準に合致するものではなかった。</p> <p>*PROVENT 試験：SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンの効果が不十分と考えられる若しくは接種が推奨されない、又は SARS-CoV-2 の感染リスクが高い場所若しくは状況に置かれる 18 歳以上の被験者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（データカットオフ：2021 年 6 月 29 日） *STORM CHASER 試験：SARS-CoV-2 感染者と接触した可能性があり、SARS-CoV-2 による感染症を発症するリスクがある 18 歳以上の被験者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（データカットオフ：2021 年 6 月 19 日） *TACKLE 試験：18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（データカットオフ：2021 年 8 月 21 日）</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。 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の日常診療下において広く情報を収集し、アナフィラキシー等の重篤な過敏症の発現状況を詳細に把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。</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> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、「電子添文」）の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

重要な潜在的リスク

心血管系事象

重要な潜在的リスクとした理由：

心血管系事象の発現リスクについて、本剤との関連性は明確ではないが、PROVENT 試験で、プラセボ群と比較して本剤群で心筋梗塞や心不全等の重篤な心血管系事象が多く認められたことから重要な潜在的リスクとした。

PROVENT 試験（データカットオフ日：2021年8月29日）では、器官別大分類の心臓障害に分類される重篤な有害事象の発現割合について、本剤群でプラセボ群と比較して高い傾向が認められた（本剤群 23/3461 例 [0.7%]、プラセボ群 5/1736 例 [0.3%]）。なお、本剤と関連があると考えられた心臓障害に分類される重篤な有害事象はなかった。また、STORM CHASER 試験では、心臓障害に分類される重篤な有害事象の報告はなかった。

TACKLE 試験では、心臓障害に分類される重篤な有害事象の発現割合について投与群間で大きな差は認められなかった（本剤群 2/452 例 [0.4%]、プラセボ群 1/451 例 [0.2%]）。なお、本剤と関連があると考えられた心臓障害に分類される重篤な有害事象はなかった。

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。
一般使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の日常診療下において広く情報を収集し、心血管系事象の発現状況を詳細に把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

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、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

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： 副作用、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	
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 アナフィラキシー等の重篤な過敏症 心血管系事象</p> <p>【目的】 本剤は製造販売承認時までに得られる日本人でのデータが限られていることから、本剤の日常診療下におけるアナフィラキシー等の重篤な過敏症の発現状況及び心血管系事象の発現状況を詳細に把握する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 調査期間：調査開始日より <u>40</u> ヶ月 • 観察期間：本剤投与日から 6 ヶ月間 • 調査予定症例数：700 例（安全性解析対象症例として 630 例） • 実施方法：中央登録方式 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 調査予定症例数： PROVENT 試験、STORM CHASER 試験および TACKLE 試験において、本剤群における過敏症関連事象（発疹、蕁麻疹）の発現割合は 45/4662 例であった。市販後においても過敏症関連事象が同程度発現すると想定すると、解析対象症例として 630 例とした場合、94%の確率で 3 件以上検出できる。 また、PROVENT 試験（データカットオフ日：2021 年 8 月 29 日）におけるデータでは、プラセボ群と比較し、本剤投与群で心筋梗塞や心不全などの心血管系の重篤な有害事象（SAE）の発現割合が高い傾向が認められた（本剤群 23/3461 例、プラセボ群 5/1736 例）。心血管系の SAE の頻度が市販後においても同じ割合（0.7%）で発生すると仮定すると、600 人の患者が解析対象症例に含まれる場合、有害事象を少なくとも 98.5%の確率で 1 人の患者を検出できる。フォローアップ中の脱落を 10%程度と仮定すると、登録者数は 700 例となる。 なお、発現割合が 3%の副作用を 95%の確率で少なくとも 1 件以上確認するための例数として 100 例を算出し、脱落症例の発生を 10%と仮定して、各適応症で 110 例は登録する。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 最終報告書作成時：調査終了後、回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成、提出する。

【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、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 現状の安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の内容変更要否
- 新たな安全性検討事項の有無も含めた、計画内容の変更要否
- 新たな安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否

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： 電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

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				
副作用、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	該当なし	販売開始から 6 ヶ月	終了	作成済 (2023年4 月提出)
一般使用成績調査	700 例	安全性定期報告 時、最終報告書 作成時	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
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		
電子添文による情報提供		
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	販売開始から 6 ヶ月	終了