

バキスゼブリア筋注に係る 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の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

バキスゼブリア筋注に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

| | | | |
|--------|-------------|--------|--|
| 販売名 | バキスゼブリア筋注 | 有効成分 | コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター) |
| 製造販売業者 | アストラゼネカ株式会社 | 薬効分類 | 876313 |
| 提出年月 | | 令和4年1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 |
| ショック、アナフィラキシー | 4 | 免疫介在性の神経学的反応 | 6 | COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者における安全性 | 9 |
| 血小板減少症を伴う血栓症 | 5 | ワクチン関連の呼吸器疾患増強(VAERD: Vaccine-associated enhanced respiratory disease)を含むワクチン接種に伴う疾患増強(VAED: Vaccine-associated enhanced disease) | 7 | 妊婦又は授乳婦における安全性 | 10 |
| | | 血栓症 | 8 | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | |
| 該当なし | | | | | 11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 | 12 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 市販直後調査 | 12 |
| 一般使用成績調査(長期追跡調査) | 12 |
| 特定使用成績調査(COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者) | 13 |
| 製造販売後臨床試験(D8111C00002) | 14 |
| 海外第I/II相試験(COV001試験) | 16 |
| 海外第II/III相試験(COV002試験) | 16 |
| 海外第III相試験(COV003試験) | 17 |
| 海外第I/II相試験(COV005試験) | 17 |
| 海外第III相試験(D8110C00001) | 18 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 頁 |
| 該当なし | 19 |

↓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 | 20 |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 市販直後調査による情報提供 | 20 |
| 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成、提供 | 20 |
| 一般向け資材(バキスゼブリア筋注を接種される方とそのご家族へ)の作成、提供 | 21 |
| 副反応発現状況の定期的な公表 | 21 |

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

令和4年1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：大阪府大阪市北区大深町3番1号

氏 名：アストラゼネカ株式会社

代表取締役社長 ステファン・ヴォックストラム

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 | 2021年5月21日 | 薬効分類 | 876313 |
| 再審査期間 | 8年 | 承認番号 | 30300AMX00267000 |
| 国際誕生日 | 2020年12月29日 | | |
| 販売名 | バキスゼブリア筋注 | | |
| 有効成分 | コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター) | | |
| 含量及び剤型 | 1バイアル (5 mL) 中にコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター) 5×10^{11} ウイルス粒子量を含有する注射剤 | | |
| 用法及び用量 | 1回 0.5mL を 4~12 週間の間隔をおいて 2 回筋肉内に接種する。 | | |
| 効能又は効果 | SARS-CoV-2 による感染症の予防 | | |

| | |
|------|--|
| 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) 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。</p> <p>(3) 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。</p> <p>(4) 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性等に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。</p> <p>(5) 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。</p> <p>(6) 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して6カ月とする。上記に基づいて提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。</p> |
| 備考 | <p>本剤は、2021年5月に医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目である。</p> |

変更の履歴

前回提出日
2021年12月28日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の追加の医薬品安全性監視活動として設定した特定使用成績調査（COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者）において、調査期間の具体的な終了予定時期を「未定」に修正。

変更理由：

1. 現時点において本剤の接種計画が確定しておらず、医療機関での最終接種日が未定であることから、登録期間の具体的な終了予定時期が未定となるため。

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 | |
|---------------|--|
| 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>2021年1月31日までの海外市販後（緊急使用許可）において、ショック、アナフィラキシーに関連する有害事象は42例48件報告され、うち36例は重篤であった。報告された事象は、蕁麻疹14件、アナフィラキシー反応12件、口唇腫脹5件、舌腫脹3件、血管浮腫3件、ショック2件、顔面腫脹2件、眼部腫脹2件、口腔腫脹2件、眼窩周囲腫脹2件、咽頭腫脹1件であった。42例のうち4例は、アナフィラキシー症例のブライトン分類（the Brighton collaboration case definition）に合致した症例であった。</p> <p>ショック、アナフィラキシーは重篤化あるいは生命を脅かす可能性があり、早期発見、慎重なモニタリング及び適時の医学的介入が必要であることから、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。 特定使用成績調査（COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者） 製造販売後臨床試験（D8111C00002） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下及び臨床試験において広く情報を収集し、ショック、アナフィラキシー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、添付文書の「2. 接種不相当者」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 接種要注意者」、「11.1 重大な副反応」の項、並びに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として、以下を実施する。 1 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 2 一般向け資材（バキスゼブリア筋注を接種される方とそのご家族へ）の作成、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、アナフィラキシーの発現リスクに関する理解を促すことにより、安全性の確保を図るため。</p> |

血小板減少症を伴う血栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

予防接種後の血小板減少症を伴う血栓症の正確な発症機序は不明であるものの、海外の使用許可後に、本剤接種後に非常にまれ（10万人あたり1人未満）で重篤な、血小板減少症を伴う血栓症（一部には出血が伴う）が認められている。この中には、血小板減少症を伴う脳静脈洞血栓症や内臓静脈血栓症のような通常とは異なる静脈血栓症、動脈血栓症が含まれている。多くは本剤接種後28日以内に発現しており、致死性的転帰の症例も報告されている。

血小板減少症を伴う血栓症は、適切に診断され、管理されなければ生命を脅かす可能性があり、永続的又は重大な障害・機能不全に至る可能性もある。また、血栓症は、即時の医学的介入も必要であることから、重要な特定されたリスクに設定した。

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。
一般使用成績調査（長期追跡調査）
特定使用成績調査（COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者）
製造販売後臨床試験（D8111C00002）

【選択理由】

製造販売後の使用実態下及び臨床試験において、以下に関わる事項を含め、広く情報を収集し、血栓関連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。

- 本剤接種後の血栓症発現時の臨床所見や血液検査データ等
- 本剤接種後に血栓症を発現した被接種者の背景因子（併用薬、基礎疾患等）

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、添付文書の「2. 接種不相当者」、「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副反応」の項、並びに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として、以下を実施する。
 - 1 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供
 - 2 一般向け資材（バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ）の作成、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、血栓関連事象の発現リスクに関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

免疫介在性の神経学的反応

重要な潜在的リスクとした理由：

ワクチン接種により免疫介在性の神経学的反応が発現する理論上の懸念がある。本剤と脱髄疾患との因果関係を示唆するエビデンスは得られていないものの、2020年12月7日時点の海外臨床試験4試験（COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験）の併合データ（24,244例）において、本剤群で115例（0.9%）、対照群で155例（1.3%）報告された。重篤な脱髄関連事象は3例報告され、本剤群で2例（横断性脊髄炎が1例、以前から存在したが、認識されていなかった多発性硬化症が1例）、対照群で1例（脊髄炎）であった。

免疫介在性の神経学的反応は、永続的又は重大な障害・機能不全に至る可能性があり、早期発見、慎重なモニタリング及び適時の医学的介入が必要であることから、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。
 - 一般使用成績調査（長期追跡調査）
 - 特定使用成績調査（COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者）
 - 製造販売後臨床試験（D8111C00002）
 - 海外第I/II相試験（COV001試験）
 - 海外第II/III相試験（COV002試験）
 - 海外第III相試験（COV003試験）
 - 海外第I/II相試験（COV005試験）
 - 海外第III相試験（D8110C00001）

【選択理由】

製造販売後の使用実態下及び臨床試験において広く情報を収集し、免疫介在性の神経学的反応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、添付文書の「8. 重要な基本的注意」の項、並びに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として、以下を実施する。
 - 1 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供
 - 2 一般向け資材（バキスゼブリア筋注を接種される方とそのご家族へ）の作成、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、免疫介在性の神経学的反応の発現リスクに関する理解を促すため。

| ワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD: Vaccine-associated enhanced respiratory disease）を含むワクチン接種に伴う疾患増強（VAED: Vaccine-associated enhanced disease） | |
|---|---|
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤接種により、COVID-19の重症度が悪化し、ワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD）を含むワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）が発現する理論上の懸念がある。2020年12月7日時点の海外臨床試験4試験（COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験）の併合データ（24,244例）において、VAEDの症例は認めておらず、これまでのデータにおいては本剤によるVAEDの懸念は示されていないが、VAEDの発現リスクを否定することはできない。</p> <p>VAEDは重篤又は生命を脅かすおそれがあり、早期発見、慎重なモニタリング及び適時の医学的介入が必要であることから、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。 <ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査（長期追跡調査） 特定使用成績調査（COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者） 製造販売後臨床試験（D8111C00002） 海外第I/II相試験（COV001試験） 海外第II/III相試験（COV002試験） 海外第III相試験（COV003試験） 海外第I/II相試験（COV005試験） 海外第III相試験（D8110C00001） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下及び臨床試験において広く情報を収集し、VAED/VAERD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：なし <p>【選択理由】</p> <p>本剤によるVAED発症への影響は明確ではなく、現時点では特記すべき注意喚起内容はないため、製造販売後の事象の発現状況に応じて、注意喚起の要否を検討する。</p> |

| 血栓症 | |
|-----|---|
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由： 海外の使用許可後に、血小板減少症を伴わない血栓症が報告されている。本剤接種後の発症機序は不明であるが、致命的転帰に至った症例も含め重篤な症例が報告されており、即時の医学的介入も必要であることから、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： 【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（長期追跡調査） 特定使用成績調査（COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者） 製造販売後臨床試験（D8111C00002） <p>【選択理由】 製造販売後の使用実態下及び臨床試験において広く情報を収集し、血栓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： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副反応」の項に記載して注意喚起する。 <p>【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、血栓の発現リスクに関する理解を促すため。</p> |

| 重要な不足情報 | |
|--|--|
| COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者における安全性 | |
| | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>基礎疾患を有する者は、COVID-19の重症化リスクが高いことから、本邦において本剤の優先接種の対象となっており、接種判断の一助となる安全性情報が必要である。しかしながら、本剤を接種した重度の免疫不全の患者等を含む重度又はコントロール不良の基礎疾患を有する患者における安全性情報は不足しており、安全性が一般集団と異なることを示唆するエビデンスは得られていないものの、その可能性は否定できないことから、重要な不足情報に設定した。</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。 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、これらの患者における安全性に関する情報を詳細に把握し、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、添付文書の「9.1 接種要注意者」の項、並びに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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 2 一般向け資材（バキスゼブリア筋注を接種される方とそのご家族へ）の作成、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、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |

妊婦又は授乳婦における安全性

重要な不足情報とした理由：

妊婦、授乳婦並びに本剤接種後に妊娠した女性における情報は限られている。非臨床試験（生殖発生毒性試験）において、母動物、胎児及び出生児に対する本剤の影響は認められていないものの、現時点においてワクチン関連のリスクについて情報を提供するにはデータが不十分であり、胎児及び新生児への本剤の影響は明らかではない。本剤は、全世界的に大規模な集団接種で使用されており、妊婦または授乳婦における安全性プロファイルを把握するため妊娠および乳児の転帰データの収集が必要であることから、重要な不足情報に設定した。

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。
 - 一般使用成績調査（長期追跡調査）
 - 特定使用成績調査（COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者）

【選択理由】

製造販売後の使用実態下及び臨床試験において広く情報を収集し、妊婦及び授乳婦における安全性を把握し、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、添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項、並びに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として、以下を実施する。
 - 1 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供
 - 2 一般向け資材（バキスゼブリア筋注を接種される方とそのご家族へ）の作成、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、適正な使用に関する理解を促すため。

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 | |
| 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 |
| 一般使用成績調査（長期追跡調査） | |
| | <p>【安全性検討事項】 血小板減少症を伴う血栓症、免疫介在性の神経学的反応、ワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD）を含むワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）、血栓症、妊婦又は授乳婦における安全性</p> <p>【目的】 本調査は、本剤承認後早期に厚生労働省科学研究班が実施する新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）の参加者を対象に、本剤の最終接種28日（コホート調査の観察期間終了）後翌日から本剤の最終接種12ヵ月後まで追跡し、追跡期間中に認められた重篤な有害事象〔血小板減少症を伴う血栓症、免疫介在性の神経学的反応、ワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD）を含むワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）、血栓症等〕又はCOVID-19情報を収集し、本剤の長期的な安全性を確認する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> 調査期間：コホート調査の観察期間を最初に終了した症例の観察期間終了日翌日～本調査の最終調査対象者の観察期間終了（2021年9月～2023年2月予定） 観察期間：本剤の最終接種28日後（コホート調査の観察期間終了日）の翌日～最終接種12ヵ月後（11ヵ月間） 調査予定症例数：コホート調査の参加者のうち、本調査への参加について文書による同意が得られた登録条件を満たす被接種者全例（コホート調査からの移行例）を対象とする。 実施方法：契約締結施設において、コホート調査に参加し、コホート調査の観察期間中に本調査への参加についても文書による同意が得られた登録条件を満たす被接種者全例を対象に調査する。 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 観察期間：本剤の海外臨床試験及び国内臨床試験において、本剤接種後の長期の安全性に関する情報は得られていないことから、最終接種後1年間の観察期間を設定した。 調査予定症例数：本剤は、厚生労働省科学研究班のコホート調査の参加者に優先接種されるため、接種者の健康状態を継続的に追跡することが可能である。したがって、本調査 |

| | |
|--|--|
| | <p>は、コホート調査の参加者のうち、本調査への参加について文書による同意が得られた登録条件を満たす被接種者全例を対象とする。</p> <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。 • 中間報告書作成時：本剤の最終接種後 6 ヶ月までのデータ固定が概ね終了した時点で、中間報告書を作成、提出する。 • 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。 <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>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 |
| <p>特定使用成績調査（COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者）</p> | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>ショック、アナフィラキシー、血小板減少症を伴う血栓症、免疫介在性の神経学的反応、ワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD）を含むワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）、血栓症、COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者における安全性、妊婦又は授乳婦における安全性</p> <p>【目的】</p> <p>日本人における本剤の安全性についてさらなる情報を提供するため、COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者を対象とする特定使用成績調査を実施し、本剤接種後の副反応（局所又は全身反応）、有害事象〔ショック、アナフィラキシー、血小板減少症を伴う血栓症、免疫介在性の神経学的反応、ワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD）を含むワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）、血栓症等〕又は COVID-19 情報を収集し、本剤の安全性を確認する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 調査期間：最初の登録症例の 1 回目接種開始日～最終登録症例の観察期間終了日（2021 年 10 月～<u>未定</u>） • 観察期間：本剤初回接種日（1 日目）～ 2 回目接種後 28 日間 • 調査予定症例数：1,000 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"> • 観察期間：COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者における本剤接種後早期の安全性を確認するため、最終接種後 28 日間の観察期間を設定した。 • 調査予定症例数：本調査は記述的調査であり、仮説検定は行わない。実施可能性の観点も踏まえ、目標症例数は 1,000 例に設定した。 なお、本剤の臨床試験の中間解析結果における本剤群の併存疾患ありの部分集団において、重度の全身性の特定有害事象で発現割合が最も低かったのは嘔吐であり、その発現割 |

合は 0.3%であった。本調査において 1,000 例を収集した場合、真の発現割合が 0.3%の事象を 95%の確率で少なくとも 1 例検出することが可能である。また、本剤の臨床試験の中間解析結果における 本剤群の併存疾患ありの部分集団において、重篤な有害事象の発現割合は 0.7%であると考えられ、本調査における重篤な有害事象の発現割合が同等であったと仮定した場合、1,000 例の被接種者を用いることにより、いずれかの重篤な有害事象を発現する例数の期待値は 7 例となり、97%の確率で少なくとも 3 例の重篤な有害事象発現例を検出することが可能である。

【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。
- 中間報告書作成時：本剤の初回接種後 28 日までのデータ固定が概ね終了した時点で、中間報告書を作成、提出する。
- 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

製造販売後臨床試験（D8111C00002）

18 歳以上の被験者を対象に、COVID-19 感染予防のための本剤接種における安全性及び免疫原性を検討する第 I/II 相試験について、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。

【安全性検討事項】

ショック、アナフィラキシー、血小板減少症を伴う血栓症、免疫介在性の神経学的反応、ワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD）を含むワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）、血栓症

【目的】

本剤接種の免疫原性及び安全性を評価する。

【実施計画】

- 患者数 256 例
- 実施期間：製造販売承認日～2021 年 11 月
- 対象患者：SARS-CoV-2 に対する血清反応が陽性ではなく、かつ RT-PCR 検査陰性の 18 歳以上の男性及び女性

【実施計画の根拠】

製造販売承認取得時に本剤接種後の追跡調査を継続している被験者における有効性、安全性を確認するため。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時
- 報告書作成時（試験終了後）

【当該臨床試験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、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

| | |
|-----------------------------------|---|
| 海外第 I/II 相試験 (COV001 試験) | |
| | <p>【安全性検討事項】 免疫介在性の神経学的反応、ワクチン関連の呼吸器疾患増強 (VAERD) を含むワクチン接種に伴う疾患増強 (VAED)</p> <p>【目的】 COVID-19 に対する本剤の有効性を評価する。</p> <p>【実施計画概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 英国の健康成人被験者を対象とするコロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する本剤の有効性、安全性及び免疫原性を評価する第 I/II 相試験 • 登録症例数: 1,077 例 <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 • 報告書作成時 (試験終了後) <p>【当該臨床試験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> <ul style="list-style-type: none"> • 節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 |
| 海外第 II/III 相試験 (COV002 試験) | |
| | <p>【安全性検討事項】 免疫介在性の神経学的反応、ワクチン関連の呼吸器疾患増強 (VAERD) を含むワクチン接種に伴う疾患増強 (VAED)</p> <p>【目的】 18 歳以上の成人を対象に COVID-19 に対する本剤の有効性を評価する。</p> <p>【実施計画概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> • コロナウイルス感染症 (COVID-19) の本剤の有効性、安全性及び免疫原性を評価する第 II/III 相試験 • 目標症例数: 約 12,390 例 <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 • 報告書作成時 (試験終了後) <p>【当該臨床試験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> <ul style="list-style-type: none"> • 節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 |

| | |
|---------------------------------|---|
| 海外第 III 相試験 (COV003 試験) | |
| | <p>【安全性検討事項】 免疫介在性の神経学的反応、ワクチン関連の呼吸器疾患増強 (VAERD) を含むワクチン接種に伴う疾患増強 (VAED)</p> <p>【目的】 PCR で確認された COVID-19 に対する本剤の有効性を評価する。</p> <p>【実施計画概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本剤の安全性、有効性及び免疫原性を評価する無作為化、比較対照、第 III 相試験 • 目標症例数: 約 10,300 例 <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 • 報告書作成時 (試験終了後) <p>【当該臨床試験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> <ul style="list-style-type: none"> • 節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 |
| 海外第 I/II 相試験 (COV005 試験) | |
| | <p>【安全性検討事項】 免疫介在性の神経学的反応、ワクチン関連の呼吸器疾患増強 (VAERD) を含むワクチン接種に伴う疾患増強 (VAED)</p> <p>【目的】 HIV に感染していない健康成人を対象に本剤の安全性を評価する。</p> <p>【実施計画概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 南アフリカの HIV に感染していない成人被験者を対象に本剤の安全性、有効性及び免疫原性を評価し、HIV 感染者を対象に安全性及び免疫原性を評価する無作為化、プラセボ対照、アダプティブ第 I/II 相試験 • 目標症例数: 約 2,070 例 <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 • 報告書作成時 (試験終了後) <p>【当該臨床試験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> <ul style="list-style-type: none"> • 節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 |

海外第 III 相試験 (D8110C00001)

【安全性検討事項】

免疫介在性の神経学的反応、ワクチン関連の呼吸器疾患増強 (VAERD) を含むワクチン接種に伴う疾患増強 (VAED)

【目的】

COVID-19 予防における本剤の 2 回筋肉内接種の有効性を生理食塩水プラセボと比較検討する。

【実施計画概要】

- 成人被験者を対象として COVID-19 予防における本剤の安全性、有効性及び免疫原性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第 III 相試験
- 目標症例数: 約 30,000 例

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時
- 報告書作成時 (試験終了後)

【当該臨床試験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、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 市販直後調査による情報提供 | |
| | 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 |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、血小板減少症を伴う血栓症、免疫介在性の神経学的反応、COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者における安全性、妊婦又は授乳婦における安全性</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、関連事象等の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報、その他適正使用に必要な情報（カルタヘナ法第一種使用規程に関する留意点を含む）等を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本資材をPMDA及び本剤専用の医療従事者向けサイト（アストラゼネカ新型コロナウイルスワクチンサイト）に掲載する。また必要に応じて、本剤納入先に資材を提供する。 <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】 安全性定期報告時に、該当する安全性検討事項の発現状況を検討する。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、提供方法等の実施方法の変更を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p> |

一般向け資材（バキスゼブリア筋注を接種される方とそのご家族へ）の作成、提供

【安全性検討事項】

ショック、アナフィラキシー、血小板減少症を伴う血栓症、免疫介在性の神経学的反応、COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者における安全性、妊婦又は授乳婦における安全性

【目的】

本剤による副反応の早期発見のために、副反応の情報や接種に際して注意すべき点の情報等を提供する。

【具体的な方法】

- 本資材をPMDA及び本剤専用の医療従事者向けサイト（アストラゼネカ新型コロナウイルスワクチンサイト）に掲載する。また必要に応じて、本剤納入先に資材を提供する。

【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】

安全性定期報告時に、該当する安全性検討事項の発現状況を検討する。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、提供方法等の実施方法の変更を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

副反応発現状況の定期的な公表

【目的】

本剤の市販直後調査期間における副反応集計一覧を1ヵ月毎に作成し、医療従事者に提供することで本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図る。

【具体的な方法】

本剤専用の医療従事者向けサイト（アストラゼネカ新型コロナウイルスワクチンサイト）に掲載するとともに、市販直後調査活動時に医療従事者に掲載サイトの確認を依頼する。

【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】

市販直後調査終了時に、副反応発現状況を確認し、定期的な公表の継続要否を検討する。

報告の予定時期：市販直後調査実施報告書提出時

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ヵ月後 | 実施中 | 販売開始から8ヵ月以内（2022年4月予定） |
| 一般使用成績調査（長期追跡調査） | コホート調査の参加者のうち、文書による同意が得られた被接種者全例 | 安全性定期報告時 中間報告書作成時 最終報告書作成時 | 実施中 | 安全性定期報告時 調査開始約1年3ヵ月後を予定 調査開始約2年後を予定 |
| 特定使用成績調査（COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者） | 1,000例 | 安全性定期報告時 中間報告書作成時 最終報告書作成時 | 実施中 | 安全性定期報告時 調査開始約11ヵ月後を予定 調査開始約1年4ヵ月後を予定 |
| 製造販売後臨床試験（D8111C00002） | 256例 | 安全性定期報告時 報告書作成時 | 実施中 | 試験終了後（2022年予定） |
| 海外第I/II相試験（COV001試験） | 1,077例 | 安全性定期報告時 報告書作成時 | 実施中 | 試験終了後 |
| 海外第II/III相試験（COV002試験） | 約12,390例 | 安全性定期報告時 報告書作成時 | 実施中 | 試験終了後 |
| 海外第III相試験（COV003試験） | 約10,300例 | 安全性定期報告時 報告書作成時 | 実施中 | 試験終了後 |
| 海外第I/II相試験（COV005試験） | 約2,070例 | 安全性定期報告時 報告書作成時 | 実施中 | 試験終了後 |
| 海外第III相試験（D8110C00001） | 約30,000例 | 安全性定期報告時 報告書作成時 | 実施中 | 中間報告時 試験終了後 |

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 | | |
|-------------------------------------|----------------|--------------------------|
| 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 |
| 市販直後調査による情報提供 | 販売開始から6ヵ月後 | 実施中 (2021年8月～2022年2月) |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 | 安全性定期報告時 | 実施中 |
| 一般向け資材（バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ）の作成、提供 | 安全性定期報告時 | 実施中 |
| 副反応発現状況の定期的な公表 | 市販直後調査実施報告書提出時 | 実施中 (2021年8月～2022年2月) |