

審議結果報告書

令和5年11月29日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] アブリスボ筋注用
[一般名] 組換えRSウイルスワクチン
[申請者名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和5年2月20日

[審議結果]

令和5年11月27日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和5年11月16日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] アブリスボ筋注用
[一般名] 組換えRSウイルスワクチン
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和5年2月20日
[剤形・含量] 凍結乾燥製剤と専用溶解用液から構成され、凍結乾燥製剤1バイアルを専用溶解用液全量で溶解したとき、0.5 mL中にRSV-A融合前Fタンパク質0.06 mg及びRSV-B融合前Fタンパク質0.06 mgを含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の、妊婦への能動免疫による新生児及び乳児におけるRSウイルスを原因とする下気道疾患の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

妊婦への能動免疫による新生児及び乳児におけるRSウイルスを原因とする下気道疾患の予防

[用法及び用量]

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解後、妊娠24～36週の妊婦に、1回0.5 mLを筋肉内に接種する。

[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。

審査報告 (1)

令和 5 年 10 月 13 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] アブリスボ筋注用
[一般名] 組換え RS ウイルスワクチン
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 2 月 20 日
[剤形・含量] 凍結乾燥製剤と専用溶解用液から構成され、凍結乾燥製剤 1 バイアルを専用溶解用液全量で溶解したとき、0.5 mL 中に RSV-A 融合前 F タンパク質 0.06 mg 及び RSV-B 融合前 F タンパク質 0.06 mg を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

妊婦への能動免疫による新生児及び乳児における生後 6 ヶ月間の RS ウイルスを原因とする下気道疾患の予防

[申請時の用法・用量]

1 回 0.5 mL を単回、筋肉内に接種する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略10
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略..... 10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....46
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価46

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

RSV は、パラミクソウイルス科に属する RNA ウイルスであり、抗原性の違いから 2 つのサブグループ (RSV A 及び RSV B) に分類される。RSV は乳児及び高齢者の呼吸器感染症の主な原因であり、年長児や非高齢者成人に感染した場合には感冒様症状のみで自然軽快するが、生後数カ月までの乳児に感染した場合には基礎疾患の有無にかかわらず、概して重症化しやすく、細気管支炎や肺炎を引き起こし、入院や死亡といった重篤な転帰に至ることもある (J Infect Dis 1990; 162:1283-90、Respiratory Syncytial Virus. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases 30th Ed.; 2015. 667-76)。ほぼ全ての乳幼児が 2 歳に達するまでに RSV に感染することが報告されている (IASR 2018; 39: 207-9、Am J Dis Child 1986; 140: 543-6.)。

本邦において実施された 2017 年 1 月から 2018 年 12 月までのデータベース解析では、RSV 関連入院の発生率は 2 歳未満の乳幼児では 23.2/1,000 人年、生後 6 カ月未満の乳児では 35.4/1,000 人年であったこと、また、2 歳未満の乳幼児での RSV 関連入院の約 40% が 6 カ月未満の乳児であり、入院のピークは生後 2 カ月の時点であったことが報告されている (Pediatr Int 2022; 64: e14957)。

2023 年 10 月時点で、本邦において、RSV 感染症の治療を目的として乳幼児に使用可能な医薬品は承認されておらず、乳幼児における RSV 感染症に対する治療としては、栄養や水分補給、酸素補充等の対症療法が主に行われている。RSV 感染による重篤な下気道疾患の発症を抑制する医薬品として RSV F タンパク質を標的としたヒト化モノクローナル抗体であるパリビズマブが承認されているものの、投与対象者が早産児や先天性心疾患、免疫不全症等を有する新生児及び乳幼児といった RSV 感染症に罹患するリスクが高い新生児及び乳幼児に限定されている。

本剤は、膜融合前構造の三量体を形成するようにアミノ酸配列を改変し安定化させた、RSV A 及び RSV B に由来する 2 種類の組換え RSV F タンパク質抗原を有効成分とする遺伝子組換えワクチンであり、妊婦を接種対象とし、本剤を接種した母親から生まれた乳児における RSV 疾患の予防及び 60 歳以上の者における RSV 疾患の予防を目的としてファイザー社により開発されている。

今般、申請者は、妊婦とその乳児を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (C3671008 試験) 等の成績から本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、「妊婦への能動免疫による新生児及び乳児における生後 6 カ月間の RS ウイルスを原因とする下気道疾患の予防」を申請効能・効果として本剤の医薬品製造販売承認申請を行った。

本剤は 2023 年 9 月時点で、妊婦を接種対象とした適応及び 60 歳以上の者を接種対象とした適応について米国、欧州及びアルゼンチンにおいて承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、RSV A 又は RSV B の F タンパク質を由来とする遺伝子がそれぞれ組み込まれた CHO 細胞を培養及び精製して得られた 847A 及び 847B を有効成分として等量含有する 2 価のワクチンである。

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

野生型 RSV A 及び RSV B の膜融合前 F タンパク質の三量体形成の安定化を目的として、当該 F タンパク質に対してアミノ酸置換、C 末端への T4 バクテリオファージの三量体タンパク質フィブリチンの折畳みドメインの融合等を行った配列を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPC について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、ICH Q5B 及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類の細胞株に存在することが知られている内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は [] の [] で保管される。 [] の [] はないが、 [] は必要に応じて []、 [] される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の解凍、 [] 拡大培養、 [] 拡大培養、 [] 拡大培養、生産培養、ハーベスト、限外ろ過/透析ろ過 []、 [] クロマトグラフィー、 [] クロマトグラフィー、 [] クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過/透析ろ過 []、薬液調製・最終ろ過、充てん・凍結・試験工程からなる。

重要工程は、 []、 [] クロマトグラフィー、 [] クロマトグラフィー、 [] クロマトグラフィー、 [] クロマトグラフィー、 []、限外ろ過/透析ろ過 [] 及び [] 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、製造用細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOPC について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られた生産培養後の培養液について、バイオバーデン、*in vitro* ウイルス否定試験、顕微鏡観察、マウス微小ウイルス否定試験、マイコプラズマ否定試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、培養液に対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)					
	847A			847B		
	異種指向性 マウス白血病 ウイルス	マウス微小 ウイルス	レオウイルス 3 型	異種指向性 マウス白血病 ウイルス	マウス微小 ウイルス	レオウイルス 3 型
[] クロマトグラフィー	[]	[]	[]	[]	[]	[] a)
[] クロマトグラフィー	[]	[]	[] a)	[]	[]	[] a)
[] クロマトグラフィー	[]	[]	[]	[]	[]	[]
ウイルス除去ろ過 ^{b)}	[]	[]	[]	[]	[]	[]
総ウイルスクリアランス指数	≥13.00	≥13.47	≥7.19	≥10.60	≥9.88	≥3.09

a) [] のため、総ウイルスクリアランス指数の対象外

b) ウイルス除去ろ過工程については、マウス微小ウイルスを用いた試験のみ実施された。申請者は、マウス微小ウイルスのクリアランス指数を推定値として加算した場合の異種指向性マウス白血病ウイルス及びレオウイルス 3 型に対する総ウイルスクリアランス指数は、847A についてそれぞれ ≥18.37 及び ≥12.56、847B についてそれぞれ ≥15.85 及び ≥8.34 であると説明している。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、表2のとおりである。第Ⅰ/Ⅱ相試験及び第Ⅱ相試験には製法A及び製法Bにより製造された原薬、第Ⅲ相試験には製法B及び製法Cにより製造された原薬を用いて製造された製剤が使用された。国内市販予定製剤に用いられる原薬は製法Cにより製造される。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

表2 原薬の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法Aから製法B	<ul style="list-style-type: none"> ・ [] 条件 ・ [] ・ 処方
製法Bから製法C	<ul style="list-style-type: none"> ・ [] ・ [] 条件 ・ [] の条件 ・ [] の条件 ・ [] の条件

2.1.5 原薬の特性

2.1.5.1 構造、物理的・化学的性質及び生物学的性質

原薬について、表3に示す特性解析が実施された。

表3 特性解析における評価項目

一次/高次構造	ペプチドマップ ([])、分子量 ([])、二次構造 ([]) []、三次構造 ([])
物理的・化学的性質	[] ([])、三量体分子形態 ([])、[] ([]) []
糖鎖構造	N結合型糖鎖プロファイル ([])
生物学的性質	融合前分子形態の割合 ([])

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

目的物質である三量体の [] が *類縁物質A、また、三量体よりも [] 分画が *類縁物質Bとされ、それぞれ目的物質由来不純物とされた。これら目的物質由来不純物は原薬及び製剤の規格により、適切に管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来DNA及び [] *不純物A が製造工程由来不純物とされた。HCPは、原薬の規格及び試験方法により管理される。宿主細胞由来DNA及び [] *不純物A は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量規格、性状、確認試験 ([])、pH、純度試験 [[]、HCP ([])]、 [] ([])、エンドトキシン、微生物限度、生物活性 ([])、タンパク質含量 (UV法) が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表4のとおりである。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表4 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 C	3	-40±10℃ 遮光	24 カ月 ^{a)}	エチレン酢酸ビニル製容器
		3		■ カ月 ^{a)}	

a) ■ カ月まで継続中

長期保存試験において、測定された期間において実施された試験項目について明確な経時変化の傾向は認められなかった。以上より、原薬の有効期間は、エチレン酢酸ビニル製容器を用いて-50~-30℃で遮光保存するとき、24 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤は、847A と 847B を等量含有する凍結乾燥製剤であるバイアル製剤とプレフィルドシリンジに注射用水（容器入り）が充てんされた専用溶解用液で構成されるコンビネーション製品である。

2.2.2 製剤

バイアル製剤は、1 バイアルあたり、847A と 847B をそれぞれ ■ mg 含有する凍結乾燥製剤であり、それぞれの表示量 0.06 mg に対し、溶解後の接種量確保のため過量充填されている。製剤には、添加剤としてトロメタモール、トロメタモール塩酸塩、精製白糖、D-マンニトール、ポリソルベート 80、塩化ナトリウムが含まれる。

2.2.2.1 製剤の製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍、製剤バルク液の調製、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥・打栓、巻締め及び検査・保管・試験工程からなる。重要工程は、無菌ろ過、充てん及び凍結乾燥・打栓工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.2.2 製剤の製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は表 5 のとおりである。なお、第 I/II 相試験には製法 a の製剤、第 II 相試験には製法 b の製剤、第 III 相試験には製法 b 及び製法 c の製剤がそれぞれ使用されている。各製法変更に伴い、変更前後での製剤の品質の同等性/同質性が確認されている。国内市販予定製剤は製法 c により製造される。

表5 製剤の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 a から製法 b	<ul style="list-style-type: none"> • ■■■■■ • ■■■■■ • 製剤処方 • ■■■■■
製法 b から製法 c	<ul style="list-style-type: none"> • ■■■■■ • ■■■■■ 条件 • ■■■■■

2.2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量規格、性状、確認試験（ ）、溶解時間、浸透圧、pH、純度試験 []、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、ポリソルベート 80 含量 (HPLC-ELSD)、生物活性（ ）、847A 含量及び 847B 含量（ ）及び定量法（ ）が設定されている。

2.2.2.4 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験の概略は、表 6 のとおりである。

表 6 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法 ^{a)}	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 c	3	5±3℃	24 カ月 ^{b)}	クロブチルゴム栓及び ホウケイ酸ガラスバイアル
		3			クロブチルゴム栓及び アルミノケイ酸ガラスバイアル

a) 原薬の製法は製法 C である

b) カ月まで継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてクロブチルゴム栓及びホウケイ酸ガラスバイアル又はアルミノケイ酸ガラスバイアルを用い、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定され（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）、品質の管理戦略が構築された。

● CQA の特定

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、本薬の安全性及び有効性に対する影響の大きさを踏まえ、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA：

 、 、 、 、 、 、

製剤の CQA：

 、 、 、 、 及び

● 工程の特性解析

各工程が CQA に及ぼす影響に関する解析に基づき、各 の が検討された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の効力を裏付ける試験としてマウス、コットンラット及びサルを用いた免疫原性試験及び攻撃試験の成績が提出された。提出された資料のうち、主な試験成績は以下のとおりであった。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 コットンラットを用いた免疫原性試験及び攻撃試験 (CTD 4.2.1.1.10)

コットンラット (雌 10 匹/群) に、本薬 (本薬は RSV A 及び RSV B の RSVpreF タンパク質をそれぞれ 30 µg 含む)、アジュバントを添加した本薬、FI-RSV¹⁾ 又は PBS が 2 回 (28 日間隔) 筋肉内投与され、2 回目投与 21 日後に RSV に対する中和抗体価 (実ウイルスを用いたマイクロ中和試験法) が測定された。また、2 回目投与 21 日後に RSV A (A2 株) (1×10^5 PFU/body) が鼻腔内接種され、ウイルス接種から 5 日後に肺及び鼻甲介のウイルス量の測定並びに病理組織学的検査が実施された。なお、FI-RSV 群は、過去に実施された FI-RSV の臨床試験で認められた FI-RSV の接種による ERD を再現し、本剤接種による ERD リスクの評価における比較対照とするために設定された。

中和抗体価について、本薬群及びアジュバント添加本薬群のいずれにおいても RSV A に対する中和抗体及び RSV B に対する中和抗体の誘導が認められたが、FI-RSV 群においては中和抗体の誘導は認められなかった。

ウイルス量測定の結果、鼻甲介では本薬群においてウイルスが認められたものの、肺においては、本薬群及びアジュバント添加本薬群のいずれもウイルスは認められなかった。また、病理組織学的検査では、本薬群及びアジュバント添加本薬群において肺炎スコア及び複合スコア (肺炎、細気管支周囲炎、血管周囲炎及び間質性肺炎) は低値であり、本薬投与による呼吸器病変の増悪は認められなかった。一方、FI-RSV 群における肺炎スコア及び複合スコアは高値であり、FI-RSV による ERD を再現する結果が得られた。

3.2 安全性薬理試験

本剤を用いた独立した安全性薬理試験は実施されていないが、本剤の安全性薬理は、ラットを用いた反復筋肉内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2) における一般状態観察で評価され、申請者は、本剤投与による心血管系、呼吸器系及び中枢神経系の生理機能への影響は認められないと説明している。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本剤の作用機序について

申請者は本剤の作用機序について以下のように説明した。

これまでの文献報告から、RSVpreF タンパク質に対する中和抗体は RSV 感染阻害能を有すると考えられている (Science 2013; 340: 1113-7、Proc Natl Acad Sci USA 2013; 110: 11133-8 等)。

コットンラットを用いた試験において、本薬の投与により RSV に対する中和抗体の誘導が確認され、ウイルス曝露に対して一定の防御効果が示された (3.1.1 参照)。また、臨床試験では、妊婦における本剤接種による免疫誘導及び乳児への中和抗体の移行が確認され、臨床イベント (MA-LRTI) に基づき乳児における本剤の有効性が認められている (7.R.1 参照)。

以上より、妊婦への本剤の接種により母体において RSVpreF に対する中和抗体が誘導され、胎児に移行し、新生児及び乳児における RSV 感染による下気道疾患の予防に寄与すると考える。

¹⁾ RSV の Bernett 株を Vero 細胞にて培養し、ホルマリン溶液で不活化後、遠心分離及びアルミニウム沈殿により濃縮して製造されたもの (J Gen Virol 2001; 82: 2881-8)。

3.R.2 本剤の呼吸器疾患増強リスクについて

RSV ワクチンの WHO ガイドライン (WHO Technical Report Series No.1024 Annex 2 Guidelines on the quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines. WHO; 2020) を踏まえると、2 歳までにほとんどの人が RSV に感染することから、本剤の被接種者となる妊婦は RSV の感染歴がある集団であり、RSV ワクチン接種による ERD リスクは低い。一方で、被接種者である妊婦で誘導された中和抗体による受動免疫を受ける新生児及び乳児は RSV の感染歴がない集団であり、ERD リスクは慎重に評価することが必要と考えられる。機構は、新生児及び乳児における本剤の ERD リスクについて申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

RSV ワクチンについてこれまでに得られている知見から、RSV ワクチンによる ERD は RSV 感染歴のない者で認められており、RSV ワクチンの接種により中和活性の低い IgG 抗体や不均衡・不十分な T 細胞応答が誘導されることが原因と考えられている (Immunol Rev 2011; 239: 149-66)。

ERD リスク評価モデルとして一般的なコトンラットを用いた攻撃試験では、FI-RSV 群において中和抗体の誘導は認められず、呼吸器病変の増悪が生じた。一方で本薬の投与により呼吸器病変の増悪は認められず、RSV に対する中和抗体の誘導及びウイルス曝露に対する一定の防御効果が示された (3.1.1 参照)。また、本剤の臨床試験において本剤接種により妊婦で産生された十分な量の中和抗体が胎盤を経由し、胎児へ移行することで新生児又は乳児での RSV に対する有効性を示した (7.R.1 参照)。本剤は中和抗体の母子移行による受動免疫を作用機序とすることから、新生児又は乳児での T 細胞応答に起因する ERD は想定されない。

以上から、妊婦への本剤接種による、新生児又は乳児における ERD リスクは低いと考える。

機構は、非臨床試験結果に基づく申請者の説明を了承するが、ヒトでの ERD リスクについては、7.R.2.5 で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に関し、非臨床薬物動態試験は実施されていない。

なお、WHO の非臨床試験ガイドライン (WHO Technical Report Series No.927 Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005) 及び「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」(平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 1 号)において、通常、ワクチンでは非臨床薬物動態試験の実施を求められていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性に関する試験として、本薬を用いた反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。なお、本薬の用量は、847A 及び 847B を等量含む総抗原量として記載した。

5.1 単回投与毒性試験

本剤の単回投与時の毒性(急性毒性)は、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験(CTD 4.2.3.2)での初回投与後の結果から評価され、死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

本薬を用いて、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験が実施された（表 7）。本薬群では、投与部位に軽微な慢性活動性炎症が認められたものの、回復性が認められた。

表 7 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar Han)	筋肉内	38 日間 (3 回 ^{a)}) + 休薬 1 カ月	生理食塩液、 $\text{Al}(\text{OH})_3$ ^{b)} ^{c)} 、本薬 ^{b)} 240 μg 又は 本薬 240 μg + $\text{Al}(\text{OH})_3$ ^{b)} ^{c)}	全身毒性 なし 投与局所 本薬群 ^{d)} ：慢性活動性炎症（軽微） $\text{Al}(\text{OH})_3$ 添加本薬群 ^{d)} ：骨格筋の変性、壊死及び線維化を伴う慢性活動性炎症（中等度） 回復性 あり	240 ^{e)}	4.2.3.2

a) 試験 1、22、36 日目に、0.25 mL/site で大腿四頭筋に左右それぞれ 1 カ所、計 2 カ所に投与。

b) 溶媒には 50 mM NaCl、0.02% ポリソルベート 80、9% 精製白糖を含有する 20 mM トリス緩衝液 (pH 7.4) が用いられた。

c) $\text{Al}(\text{OH})_3$ が 0.4 mg/mL (アルミニウム換算) の濃度で添加されている。

d) 本薬群の雄及び $\text{Al}(\text{OH})_3$ 添加本薬群の雌雄で、試験 36 日目に RSV A 及び RSV B に対する中和抗体が認められた。

e) $\text{Al}(\text{OH})_3$ 添加及び非添加の本薬

5.3 遺伝毒性試験

本剤に関する遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本剤に関するがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬を用いて、ウサギにおける受胎能及び発生に関する試験が実施された（表 8）。本薬投与による、母動物の受胎能、胚・胎児及び出生後の発生への影響は認められなかった。

表 8 生殖発生毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	添付資料 CTD
雌ウサギ (New Zealand White)	筋肉内	交配開始前 21 日～妊娠 24 日目 (計 4 回) ^{a)}	生理食塩液、 $\text{Al}(\text{OH})_3$ ^{b)} ^{c)} 、本薬 ^{b)} 240 μg 又は本薬 240 μg + $\text{Al}(\text{OH})_3$ ^{b)} ^{c)}	母動物 ^{d)} ：なし 胚・胎児 ^{d)} ：なし F1 出生児 ^{d)} ：なし	母動物（一般毒性、 受胎能）：240 ^{e)} 胚・胎児：240 ^{e)} F1 出生児：240 ^{e)}	4.2.3.5.1

a) 交配開始前 21 及び 7 日、妊娠 10 及び 24 日目に 0.5 mL/site で大腿四頭筋 1 カ所に投与。

b) 溶媒には 37.5 mM NaCl、0.015% ポリソルベート 80、2.25% 精製白糖、4.5% マンニトールを含有する 15 mM トリス緩衝液 (pH 7.4) が用いられた。

c) $\text{Al}(\text{OH})_3$ が 0.4 mg/mL (アルミニウム換算) の濃度で添加されている。

d) 本薬群及び $\text{Al}(\text{OH})_3$ 添加本薬群では、妊娠 29 日目の母動物及び胎児、並びに分娩後 35 日の母動物及び F1 出生児に RSV A 及び RSV B に対する中和抗体が認められた。

e) $\text{Al}(\text{OH})_3$ 添加及び非添加の本薬

5.6 局所刺激性試験

本剤の筋肉内投与時の局所刺激性は、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2）の結果から評価された。申請者は、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2）に用いられた製剤と本剤の品質特性は類似しており、投与部位に紅斑及び浮腫は認められず、病理組織学的検査で認められた慢性活動性炎症は軽微かつ回復性が認められたことから、本剤の局所刺激性に関する忍容性は良好である旨を説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び本剤の毒性に関する申請者の説明から、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、本剤の生物薬剤学試験及び臨床薬理試験に関する資料は提出されていない。本申請において提出された臨床試験における免疫原性評価の測定方法については、必要に応じて7項に記載する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表9に示す臨床試験成績が提出された。

表9 臨床試験の概要

実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
海外	C3671001	I/II	18～85歳の健康な男性及び非妊娠女性	1235例 先行コホート：168例 拡大コホート：1067例	＜先行コホート＞本薬（60、120、240 µgのいずれか）、本薬（60、120、240 µgのいずれか）＋Al(OH) ₃ 、プラセボのいずれかを1回筋肉内注射 ＜拡大コホート＞接種1：本薬（60、120、240 µgのいずれか）とSIV又はプラセボ、本薬（60、120、240 µgのいずれか）＋Al(OH) ₃ とSIV又はプラセボ、プラセボとプラセボを1回筋肉内注射 接種2：接種1にSIVを接種した者はプラセボ、プラセボを接種したものはSIVを筋肉内接種	安全性 免疫原性
海外	C3671003	IIb	妊娠24～36週の18～49歳の健康な妊婦とその乳児	妊婦：581例 乳児：572例	本薬（120 µg又は240 µg）、本薬（120 µg又は240 µg）＋Al(OH) ₃ 、プラセボのいずれかを1回筋肉内接種	安全性 免疫原性
国際共同	C3671008	III	妊娠24～36週の49歳以下の健康な妊婦（単胎）とその乳児	妊婦：7357例 乳児：7126例	本剤又はプラセボを1回筋肉内接種	有効性 安全性 免疫原性

7.1 海外第I/II相試験（CTD5.3.5.1.4：C3671001試験、実施期間2018年4月～2020年12月）

18歳以上85歳以下の健康な者（目標被験者数最大約1,182例：先行コホート最大約168例、拡大コホート最大約1,014例）²⁾を対象に、本薬の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化観察者盲検並行群間比較試験³⁾が米国36施設で実施された。

本試験は、治験薬を単独接種する先行コホートと治験薬とSIVを同時接種する拡大コホートで構成され、用法・用量は、以下のとおりとされた。

²⁾ 先行コホートでは18～49歳の集団と50～85歳の集団を、拡大コホートでは18～49歳の集団と65～85歳の集団をそれぞれ1：1の比で組入れることとされた。

³⁾ 治験実施施設における治験薬の調製者及び接種者が非盲検とされ、被験者、試験の評価者、治験コーディネーター及び治験実施施設のその他の職員は盲検化された。

<先行コホート>

- ・ 接種1：Al(OH)₃を含有若しくは非含有の本薬（60、120、240 µg）又はプラセボ 0.5 mL を1回筋肉内接種する。

<拡大コホート⁴⁾>

- ・ 接種1：左腕に Al(OH)₃を含有若しくは非含有の本薬（60、120、240 µg）又はプラセボのいずれかを、右腕に SIIV 又はプラセボをそれぞれ 0.5 mL 筋肉内に接種する。
- ・ 接種2（接種1終了28～35日後）：接種1において右腕に SIIV を接種した者にはプラセボを、プラセボを接種した者には SIIV をそれぞれ 0.5 mL 筋肉内に接種する。

先行コホートでは無作為化された168例（18～49歳及び50～85歳の年齢層のいずれも各群12例）全例に治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち規定された期間に血液検体が得られなかった又は有効な免疫原性データが得られなかった3例（18～49歳の本薬240 µg群、18～49歳の本薬240 µg+Al(OH)₃群、50～85歳のプラセボ群の各1例）を除く165例（各群11～12例）が評価可能RSV免疫原性集団とされた。拡大コホートでは無作為化された1,067例（18～49歳では各群41又は42例、65～85歳では各群40～43例）のうち、1,065例に少なくとも1回治験薬が接種され、全例が安全性集団とされた。そのうち各集団への適格性基準を満たさない被験者を除く、1,031例（18～49歳では各群38～41例、65～85歳では各群38～43例）が評価可能RSV免疫原性集団、955例（18～49歳では各群31～40例、65～85歳では各群33～40例）が評価可能インフルエンザ免疫原性集団とされた。

なお、本審査報告では、本申請における本剤の主な接種対象であり、国際共同第Ⅲ相試験（C3671008試験）の対象である18～49歳の年齢層の結果についてのみ記載し、50歳以上の年齢層（先行コホート：50～85歳、拡大コホート：65～85歳）結果の記載は省略する。

安全性の主な評価項目は以下のとおりとされた。

- ・ 治験薬接種（接種1）後14日間に報告された局所反応（注射部位疼痛、発赤及び腫脹）及び全身反応（悪心、嘔吐、下痢、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛及び発熱⁵⁾）
- ・ 治験薬接種（接種1及び接種2（拡大コホートのみ））後1カ月間に発現した有害事象（治験薬接種（接種1）後14日間に報告された局所反応及び全身反応を除く）
- ・ 治験薬接種（接種1）後12カ月間に発現した、医療機関の受診に至った有害事象及び重篤な有害事象

⁴⁾ 接種1の約12カ月後に、接種1で本薬240 µg（Al(OH)₃含有又は非含有）又はプラセボの接種を受けた治験参加者に対し、拡大コホートの再接種コホートへの参加が依頼された。再接種コホートでは、接種3及び4として、被験者が接種1及び接種2で接種した治験薬と同じ用量及び製剤の本薬を単独接種又はSIIVと同時接種された（SIIV又はプラセボへの割り付け及び接種スケジュールは1年目と同一とされた）。対照として、プラセボ群に割り付けられた被験者にプラセボが単独で再接種され、その後SIIVが単独接種された。本報告書においては接種1の試験成績のみ記載する。

⁵⁾ 体温は口腔内で測定することとされ、38℃以上が発熱とされた。

先行コホート及び拡大コホート（接種1においてSIVを同時接種していない被験者）における治験薬接種（接種1）後14日間に認められた局所反応及び全身反応はそれぞれ表10及び表11のとおりであった。

表10 治験薬接種（接種1）後14日間にける局所反応
(C3671001試験（先行コホート及び拡大コホート）^{a)}、安全性集団（18～49歳）)

	本薬 60 µg 群	本薬 60 µg +AL 群	本薬 120 µg 群	本薬 120 µg +AL 群	本薬 240 µg 群	本薬 240 µg +AL 群	プラセボ群
	N=54	N=52	N=53	N=52	N=52	N=53	N=53
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	22 (40.7)	31 (59.6)	25 (47.2)	37 (71.2)	20 (38.5)	36 (67.9)	10 (18.9)
注射部位疼痛	22 (40.7)	30 (57.7)	24 (45.3)	37 (71.2)	19 (36.5)	35 (66.0)	9 (17.0)
発赤	3 (5.6)	1 (1.9)	2 (3.8)	3 (5.8)	1 (1.9)	6 (11.3)	1 (1.9)
腫脹	4 (7.4)	2 (3.8)	4 (7.5)	3 (5.8)	2 (3.8)	10 (18.9)	0

N：解析対象例数、n：発現例数、AL：Al(OH)₃

a) 先行コホートの被験者と、拡大コホートのうちSIVを同時接種していない被験者を併合

表11 治験薬接種（接種1）後14日間にける全身反応
(C3671001試験（先行コホート及び拡大コホート）^{a)}、安全性集団（18～49歳）)

	本薬 60 µg 群	本薬 60 µg +AL 群	本薬 120 µg 群	本薬 120 µg +AL 群	本薬 240 µg 群	本薬 240 µg +AL 群	プラセボ群
	N=54	N=52	N=53	N=52	N=52	N=53	N=53
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	39 (77.2)	34 (65.4)	33 (62.3)	40 (76.9)	34 (65.4)	41 (77.4)	25 (47.2)
発熱 ^{b)}	0	2 (3.8)	2 (3.8)	0	1 (1.9)	2 (3.8)	0
嘔気	10 (18.5)	6 (11.5)	13 (24.5)	11 (21.2)	9 (17.3)	11 (20.8)	6 (11.3)
嘔吐	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.8)	3 (5.7)	1 (1.9)
下痢	11 (20.4)	10 (19.2)	12 (22.6)	12 (23.1)	12 (23.1)	11 (20.8)	6 (11.3)
頭痛	28 (51.9)	23 (44.2)	23 (43.4)	24 (46.2)	23 (44.2)	22 (41.5)	14 (26.4)
疲労	24 (44.4)	22 (42.3)	20 (37.7)	27 (51.9)	28 (53.8)	25 (47.2)	16 (30.2)
筋肉痛	19 (35.2)	19 (36.5)	21 (39.6)	27 (51.9)	17 (32.7)	28 (52.8)	6 (11.3)
関節痛	6 (11.1)	3 (5.8)	7 (13.2)	14 (26.9)	9 (17.3)	10 (18.9)	3 (5.7)

N：解析対象例数、n：発現例数、AL：Al(OH)₃

a) 先行コホートの被験者と、拡大コホートのうちSIVを同時接種していない被験者を併合

b) 38.0℃以上（口腔内体温）

治験薬接種（接種1）後30日間にける有害事象及びそのうちの副反応、治験薬接種（接種1）後12カ月間にける医療機関の受診に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は、表12のとおりであった。

表12 有害事象等の発現状況（C3671001試験（先行コホート及び拡大コホート）^{a)}、安全性集団（18～49歳）)

	本薬 60 µg 群	本薬 60 µg +AL 群	本薬 120 µg 群	本薬 120 µg +AL 群	本薬 240 µg 群	本薬 240 µg +AL 群	プラセボ群
	N=54	N=52	N=53	N=53	N=53	N=53	N=53
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象 ^{b)}	9 (16.7)	11 (21.2)	9 (17.0)	9 (17.0)	6 (11.3)	9 (17.0)	5 (9.4)
副反応 ^{b)}	3 (5.6)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
MAE ^{c)}	10 (18.5)	7 (13.5)	11 (20.8)	12 (22.6)	10 (18.9)	12 (22.6)	11 (20.8)
SAE ^{c)}	0	1 (1.9)	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	3 (5.7)	1 (1.9)

N：解析対象例数、n：発現例数、AL：Al(OH)₃

a) 先行コホートの被験者と、拡大コホートのうちSIVを同時接種していない被験者を併合

b) 観察期間は治験薬接種（接種1）後から治験薬接種1カ月後まで

c) 観察期間は治験薬接種（接種1）後から治験薬接種12カ月後まで

治験期間中（治験薬接種（接種 1）後 12 カ月間）に治験中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は先行コホートでは認められず、拡大コホートで 15 例（本薬 60 µg (SIIV 同時接種あり) 群 1 例（うっ血性心不全及び四肢膿瘍）、本薬 60 µg+Al(OH)₃ (SIIV 同時接種なし) 群 1 例（発熱）、本薬 120 µg (SIIV 同時接種あり) 群 1 例（自然流産）、本薬 120 µg (SIIV 同時接種なし) 群 2 例（貧血、上部消化管出血、各種物質毒性各 1 例（重複含む））、本薬 120 µg+Al(OH)₃ (SIIV 同時接種なし) 群 2 例（肺炎、パートナーの妊娠各 1 例）、本薬 240 µg (SIIV 同時接種あり) 群 2 例（自殺既遂、自殺企図各 1 例）、本薬 240 µg (SIIV 同時接種なし) 群 1 例（妊娠）、本薬 240 µg+Al(OH)₃ (SIIV 同時接種あり) 1 例（異所性妊娠）、本薬 240 µg+Al(OH)₃ (SIIV 同時接種なし) 群 3 例（直腸炎、異所性妊娠、妊娠各 1 例）、プラセボ (SIIV 同時接種なし) 群 1 例（銃創）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は、2 例（自殺既遂、各種物質毒性各 1 例）が死亡、2 例（妊娠 2 例）が未回復、1 例（銃創）が回復したが後遺症あり、それ以外は回復であった。

治験期間中に死亡に至った有害事象は 2 例（本薬 120 µg (SIIV 同時接種なし) 群 1 例（女性、死因：各種物質毒性）、本薬 240 µg (SIIV 同時接種あり) 群 1 例（男性、死因：自殺既遂））報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2 海外第Ⅱb 相試験 (CTD5.3.5.1.3 : C3671003 試験、実施期間 2019 年 8 月～2021 年 9 月)

治験薬接種予定日に妊娠 24 週 0 日～36 週 0 日となる 18 歳以上 49 歳以下の健康な単胎妊婦（最大目標被験者数 650 例）を対象として、本薬を筋肉内接種した時の母親参加者及び母親参加者から出生した乳児参加者における安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化観察者盲検並行群間比較試験³⁾ がアルゼンチン、チリ、南アフリカ及び米国の 61 施設で実施された。

用法・用量は、治験薬（Al(OH)₃ を含有若しくは非含有の本薬（120、240 µg）又はプラセボ）0.5 mL を 1 回筋肉内接種することとされた。

母親参加者について、無作為化された 581 例（本薬 120 µg 群 116 例、本薬 120 µg+Al(OH)₃ 群 117 例、本薬 240 µg 群 116 例、本薬 240 µg+Al(OH)₃ 群 115 例、プラセボ群 117 例）のうち、無作為化のエラーにより治験薬の接種を受けなかった 2 例（本薬 120 µg 群及び本薬 240 µg+Al(OH)₃ 群各 1 例）を除く 579 例に治験薬が接種され、579 例全例が安全性集団とされた。また、治験薬が接種された 579 例から 17 例（適格性基準に合致しないことが判明した 1 例、割付けられた治験薬を接種しなかった 4 例、治験薬接種後に 1 回以上の有効な免疫原性の結果が得られなかった 2 例、治験実施計画書からの重大な逸脱があった 14 例（重複含む））を除く 562 例（本薬 120 µg 群 112 例、本薬 120 µg+Al(OH)₃ 群 113 例、本薬 240 µg 群 112 例、本薬 240 µg+Al(OH)₃ 群 110 例、プラセボ群 115 例）が評価可能免疫原性集団とされた。乳児参加者について、組み入れられた 572 例（母親参加者の割付け群：本薬 120 µg 群 114 例、本薬 120 µg+Al(OH)₃ 群 117 例、本薬 240 µg 群 113 例、本薬 240 µg+Al(OH)₃ 群 112 例、プラセボ群 116 例）全例が安全性集団とされ、50 例（母親参加者が割付けられた治験薬を接種しなかった 2 例、母親参加者に治験実施計画書からの重大な逸脱があった 14 例、出生時の規定された期間内に血液検体採取が実施されなかった 4 例、出生時に有効な免疫原性の結果が得られなかった 30 例（重複含む））を除く 522 例（母親参加者の割付け群：本薬 120 µg 群 100 例、本薬 120 µg+Al(OH)₃ 群 109 例、本薬 240 µg 群 103 例、本薬 240 µg+Al(OH)₃ 群 104 例、プラセボ群 106 例）が評価可能免疫原性集団とされた。

安全性について、主な評価項目は以下のとおりとされた。

(母親参加者)

- ・ 治験薬接種後 7 日間に報告された局所反応（注射部位疼痛、発赤及び腫脹）及び全身反応（悪心、嘔吐、下痢、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛及び発熱⁵⁾）
- ・ 治験薬接種後 1 カ月間に発現した有害事象（治験薬接種後 7 日間に報告された局所反応及び全身反応を除く）
- ・ 治験期間中（治験薬接種から分娩後 12 カ月まで）に発現した産科合併症、医療機関の受診に至った有害事象及び重篤な有害事象

(乳児参加者)

- ・ 出生から生後 1 カ月齢（生後 30 日）までに発現した有害事象
- ・ 出生から生後 12 カ月齢（生後 365 日）までに発現した医療機関の受診に至った有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象（先天異常、発育遅延）
- ・ 特定の出生転帰及び先天異常⁶⁾

安全性について、母親参加者における治験薬接種後 7 日間に認められた局所反応及び全身反応を表 13 に示す。治験薬接種後 1 カ月間（母親参加者）又は生後 1 カ月齢まで（乳児参加者）に認められた有害事象及びそのうちの副反応、試験期間中（母親参加者）及び生後 12 カ月齢まで（乳児参加者）に認められた医療機関の受診に至った有害事象、重篤な有害事象及び産科合併症（母親参加者）の発現状況は表 14、治験薬接種後 1 カ月間（母親参加者）又は生後 1 カ月間（乳児参加者）にいずれかの群で 4 例以上報告された有害事象は表 15 のとおりであった。

表 13 治験薬接種後 7 日間に発現した局所反応及び全身反応（母親参加者）（C3671003 試験、安全性集団）

		本薬 120 µg 群	本薬 120 µg+AL 群	本薬 240 µg 群	本薬 240 µg+AL 群	プラセボ群
		N=114 n (%)	N=115 n (%)	N=116 n (%)	N=114 n (%)	N=117 n (%)
局所反応	全体	36 (31.6)	81 (70.4)	41 (35.3)	70 (61.4)	16 (13.7)
	注射部位疼痛	33 (28.9)	81 (70.4)	40 (34.5)	69 (60.5)	15 (12.8)
	発赤	5 (4.4)	5 (4.3)	7 (6.0)	4 (3.5)	1 (0.9)
	腫脹	4 (3.5)	6 (5.2)	6 (5.2)	5 (4.4)	0
全身反応	全体	72 (63.2)	89 (77.4)	70 (68.1)	79 (69.3)	73 (62.4)
	発熱	4 (3.5)	6 (5.2)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
	悪心	37 (32.5)	31 (27.0)	29 (25.0)	22 (19.3)	26 (22.2)
	嘔吐	19 (16.7)	15 (13.0)	8 (6.9)	5 (4.4)	9 (7.7)
	下痢	15 (13.2)	13 (11.3)	13 (11.2)	13 (11.4)	16 (13.7)
	頭痛	33 (28.9)	43 (37.4)	43 (37.1)	33 (28.9)	30 (25.6)
	疲労	55 (48.2)	55 (47.8)	53 (45.7)	58 (50.9)	55 (47.0)
	筋肉痛	31 (27.2)	51 (44.3)	40 (34.5)	41 (36.0)	14 (12.0)
関節痛	17 (14.9)	14 (12.2)	24 (20.7)	12 (10.5)	11 (9.4)	

N：解析対象例数、n：発現例数、AL：Al(OH)₃

⁶⁾ 子宮内発育中に起きた構造異常または機能異常（代謝障害など）で出生前、出生時及び生後に特定できるもの

表 14 有害事象等の発現状況 (C3671003 試験、安全性集団)

		本薬 120 µg 群	本薬 120 µg + AL 群	本薬 240 µg 群	本薬 240 µg + AL 群	プラセボ群
母親参加者		N=115	N=117	N=116	N=114	N=117
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	有害事象 ^{a)}	26 (22.6)	28 (23.9)	35 (30.2)	26 (22.8)	29 (24.8)
	副反応 ^{a)}	1 (0.9)	0	0	0	0
	MAE ^{b)}	23 (20.0)	22 (18.8)	18 (15.5)	24 (21.1)	20 (17.1)
	SAE ^{b)}	7 (6.1)	15 (12.8)	15 (12.9)	19 (16.7)	14 (12.0)
	産科合併症 ^{b)}	27 (23.5)	33 (28.2)	35 (30.2)	38 (33.3)	38 (32.5)
乳児参加者		N=114	N=117	N=113	N=112	N=116
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	有害事象 ^{a)}	58 (50.9)	55 (47.0)	53 (46.9)	55 (49.1)	59 (50.9)
	副反応 ^{a)}	0	0	0	0	0
	MAE ^{b)}	26 (22.8)	35 (29.9)	34 (30.1)	43 (38.4)	37 (31.9)
	SAE ^{b)}	41 (36.0)	39 (33.3)	35 (31.0)	44 (39.3)	38 (32.8)

N : 解析対象例数、n : 発現例数、MAE : 医療機関の受診に至った有害事象、SAE : 重篤な有害事象、AL : Al(OH)₃

a) 観察期間は治験薬接種後から治験薬接種 1 カ月後まで (母親参加者) 又は出生から生後 1 カ月齢まで (乳児参加者)

b) 観察期間は治験薬接種後から分娩後 12 カ月まで (母親参加者) 又は出生から生後 12 カ月齢まで (乳児参加者)

表 15 治験薬接種後 1 カ月間 (母親参加者) 又は生後 1 カ月間 (乳児参加者) にいずれかの群で 4 例以上に認められた有害事象 (C3671003 試験、安全性集団)

		本薬 120µg 群	本薬 120µg + AL 群	本薬 240µg 群	本薬 240µg + AL 群	プラセボ群
母親参加者		N=115	N=117	N=116	N=114	N=117
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	早産	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.4)	1 (0.9)	2 (1.7)
	悪心	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.4)	1 (0.9)	1 (0.9)
	腹痛	0	0	4 (3.4)	0	0
乳児参加者		N=114	N=117	N=113	N=112	N=116
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	黄疸	12 (10.5)	10 (8.5)	9 (8.0)	9 (8.0)	5 (4.3)
	高ビリルビン血症	5 (4.4)	7 (6.0)	2 (1.8)	11 (9.8)	5 (4.3)
	先天性母斑	7 (6.1)	8 (6.8)	6 (5.3)	8 (7.1)	3 (2.6)
	早産児	6 (5.3)	4 (3.4)	8 (7.1)	4 (3.6)	3 (2.6)
	胃食道逆流性疾患	0	0	3 (2.7)	2 (1.8)	7 (6.0)
	先天性臍ヘルニア	2 (1.8)	4 (3.4)	6 (5.3)	1 (0.9)	3 (2.6)
	臍ヘルニア	4 (3.5)	2 (1.7)	3 (2.7)	3 (2.7)	3 (2.6)
	先天性舌小帯短縮症	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (3.5)	3 (2.7)	3 (2.6)
鼻閉	4 (3.5)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.7)	
便秘	2 (1.8)	0	0	0	4 (3.4)	

N : 解析対象例数、n : 発現例数、AL : Al(OH)₃

MedDRA ver.24.1

治験期間中に治験中止に至った有害事象は、母親参加者では認められず、乳児参加者のプラセボ群で 1 例 (心房中隔欠損症、動脈管開存症、肺障害、低酸素症及び新生児呼吸窮迫症候群) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験期間中に発現した重篤な有害事象の内訳は表 16 のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 16 治験期間中^{a)}に認められた重篤な有害事象 (C3671003 試験、安全性集団)

	群	事象名
母親参加者	本薬 120 µg 群	胎児一過性徐脈異常、胎児機能不全心拍パターン、虫垂炎、胃腸炎、卵巣炎、卵管炎、処置による出血、分娩過程停止、胎児発育不全、分娩後出血及び胎盤早期剥離各 1 例
	本薬 120 µg+AL 群	子癇前症 3 例、胎児機能不全心拍パターン、頭痛、分娩過程停止及び早産各 2 例、妊娠貧血、関節脱臼、インフルエンザウイルス検査陽性、骨炎、片頭痛、児頭骨盤不均衡、異所性妊娠、胎児ジストレス症候群、胎動低下、切迫早産、長期破水及び胎盤遺残または卵膜遺残各 1 例
	本薬 240 µg 群	胎児機能不全心拍パターン、分娩後出血及び子癇前症各 2 例、失血性貧血、脱落膜性子宮内膜炎、胎児心拍数減少、胎児心拍数分類未決定、分娩過程停止、胎児ジストレス症候群、胎児発育不全、妊娠高血圧及び高血圧各 1 例
	本薬 240 µg+AL 群	分娩過程停止 3 例、胎児頻脈、胎児ジストレス症候群、子癇前症及び切迫早産各 2 例、貧血、胎児心拍数基線細変動障害、発熱、胆嚢炎、羊膜腔感染、肛門直腸蜂巣炎、腎盂腎炎、偽陣痛、羊水過少、臍出血及び高血圧各 1 例
	プラセボ群	子癇前症 3 例、分娩過程停止及び胎児ジストレス症候群各 2 例、胎児機能不全心拍パターン、頻脈、子宮内膜炎、子宮破裂、体温上昇、胎児死亡、分娩後出血、早産、臍帯異常、子宮頻収縮及び肺高血圧症各 1 例
乳児参加者	本薬 120 µg 群	先天性母斑 8 例、臍ヘルニア 6 例、先天性舌小帯短縮症 5 例、停留精巣 3 例、心房中隔欠損症、先天性臍ヘルニア、陰嚢水腫、尿道下裂、動脈管開存症及び早産児各 2 例、僧帽弁閉鎖不全症、あざ、陰茎索、染色体欠失、口唇裂、口蓋裂、嚢胞性線維症、先天性涙道狭窄、発育性股関節形成不全、重複尿管、先天性消化管障害、口唇小帯短縮、火炎状母斑、心室中隔欠損症、舌嚢胞、細気管支炎、肺炎、RS ウイルス感染、術後癒着、血管腫、新生児黄疸、低出生体重児及び新生児呼吸不全各 1 例
	本薬 120 µg+AL 群	先天性母斑 8 例、臍ヘルニア 5 例、先天性臍ヘルニア 4 例、黄疸 3 例、心房中隔欠損症、早産児及び胎便吸引症候群各 2 例、アルパース病、先天性舌小帯短縮症、陰嚢水腫、尿道下裂、喉頭軟化症、火炎状母斑、嚢胞性二分脊椎、低体温、注入部位溢出、発熱、高ビリルビン血症、COVID-19、上気道感染、ウイルス性上気道感染、聴覚刺激検査異常、心雑音、機能性心雑音、右室収縮期圧、代謝性アシドーシス、皮膚血管腫、痙攣発作、低出生体重児、急性呼吸不全、低酸素症、新生児吸引、新生児低酸素症、新生児呼吸不全、新生児一過性頻呼吸及びカフエ・オ・レ班各 1 例
	本薬 240 µg 群	先天性母斑、先天性臍ヘルニア 6 例、臍ヘルニア 5 例、先天性舌小帯短縮症 4 例、火炎状母斑 3 例、陰茎索、先天性皮膚陥凹、陰茎陰嚢融合及び尿路感染各 2 例、先天性涙道狭窄、発育性股関節形成不全、尿道下裂、黄疸、ウイルス性胃腸炎、敗血症、低血糖、血管腫、末梢神経麻痺、痙攣発作、新生児黄疸、早産児、胎便吸引症候群、新生児呼吸窮迫症候群、呼吸窮迫及び斑各 1 例
	本薬 240 µg+AL 群	先天性母斑 9 例、臍ヘルニア 7 例、火炎状母斑 4 例、先天性舌小帯短縮症及び黄疸 3 例、停留精巣、陰嚢水腫、包茎、血管腫、気胸及び呼吸窮迫各 2 例、好中球減少症、先天性臍ヘルニア、ヘモグロビン D 形質、尿道下裂、陰茎捻転、多指症、血管奇形、歯肉嚢胞、腸重積症、高ビリルビン血症、細気管支炎、感染性クループ、胃腸炎、サルモネラ菌性胃腸炎、上気道感染、尿路感染、頭蓋骨骨折、心雑音、アクロコルドン、メラノサイト性母斑、痙攣発作、低出生体重児、早産児、遊走精巣及び新生児呼吸抑制各 1 例
	プラセボ群	臍ヘルニア 6 例、先天性舌小帯短縮症 4 例、先天性母斑、先天性臍ヘルニア及び新生児呼吸窮迫症候群各 3 例、陰嚢水腫、RS ウイルス感染、アクロコルドン及び早産児各 2 例、播種性血管内凝固、心房中隔欠損症、あざ、口蓋裂、先天性冠動脈奇形、先天性皮膚陥凹、先天性気管軟化症、停留精巣、嚢胞性線維症、先天性涙道狭窄、口唇小帯短縮、動脈管開存症、XYY 症候群、高ビリルビン血症、アデノウイルス感染、心雑音、RS ウイルス検査陽性、皮膚血管腫、脳低酸素症、間代性痙攣、新生児脳症、水頭症、急性腎障害、低酸素症、胎便吸引症候群、新生児気胸、新生児呼吸抑制、新生児呼吸促拍、気胸、呼吸窮迫、頻呼吸及び帽状腱膜下出血各 1 例

MedDRA ver.24.1

a) 母親参加者：分娩後 12 カ月まで、乳児参加者：生後 12 カ月齢まで

免疫原性について、母親参加者における治験薬接種前後（ベースライン（治験薬接種前）、治験薬接種後2週時点、治験薬接種後1カ月時点、分娩時、分娩後6カ月時点）のRSVAに対する中和抗体（マイクロ中和法、50%中和抗体価）及びRSVBに対する中和抗体（マイクロ中和法、50%中和抗体価）のGMT及びGMFR（各時点の抗体価/ベースラインの抗体価）はそれぞれ表17及び表18のとおりであった。

表17 RSVに対する中和抗体（50%阻害希釈倍率）のGMT^{a)}（母親参加者）（C3671003試験、評価可能免疫原性集団）

	本薬 120 µg 群 N=112		本薬 120 µg+AL 群 N=113		本薬 240 µg 群 N=112		本薬 240 µg+AL 群 N=110		プラセボ群 N=115	
RSVA に対する中和抗体価										
	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]
ベースライン	111	1574 [1369.2, 1808.7]	112	1577 [1343.2, 1850.9]	112	1432 [1221.3, 1678.2]	110	1521 [1318.6, 1754.4]	114	1450 [1263.5, 1663.3]
接種後2週	102	31871 [27687.5, 36685.8]	100	31644 [25759.8, 38873.3]	99	33532 [28298.3, 39733.8]	101	39874 [33992.0, 46773.6]	104	1597 [1357.6, 1879.4]
接種後1カ月	102	24149 [19744.0, 29537.1]	98	31007 [26875.8, 35773.7]	97	23692 [19234.9, 29182.2]	96	28106 [24409.9, 32362.2]	97	1549 [1294.9, 1853.7]
分娩時	107	12914 [10781.2, 15469.2]	109	17259 [14982.9, 19881.3]	103	12231 [9925.5, 15071.8]	103	15814 [13512.2, 18507.5]	111	1150 [957.4, 1380.3]
分娩後6カ月	99	10986 [8864.6, 13615.0]	95	12456 [10115.4, 15337.4]	98	8132 [6654.6, 9937.2]	91	10146 [8115.0, 12685.9]	98	2204 [1831.9, 2652.3]
RSVB に対する中和抗体価										
	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]
ベースライン	111	1756 [1513.0, 2038.3]	112	1756 [1475.2, 2090.8]	112	1647 [1387.5, 1955.6]	110	1792 [1510.8, 2125.2]	115	1652 [1419.8, 1923.2]
接種後2週	102	39152 [31938.0, 47996.6]	100	36382 [28841.0, 45893.9]	99	43030 [35419.6, 52275.2]	101	55967 [46848.7, 66861.1]	104	1615 [1354.4, 1926.1]
接種後1カ月	102	34397 [28139.5, 42046.9]	98	37931 [31958.7, 45019.8]	97	30339 [23978.7, 38387.3]	96	39055 [32898.8, 46363.2]	97	1686 [1415.4, 2007.3]
分娩時	107	16157 [12864.8, 20291.4]	109	19952 [16221.3, 24540.1]	103	16011 [12916.4, 19847.7]	103	19130 [15276.7, 23955.2]	111	1184 [977.1, 1435.7]
分娩後6カ月	99	12784 [10205.6, 16013.3]	95	13320 [10614.5, 16715.8]	98	8930 [6967.1, 11445.8]	91	12240 [9416.3, 15909.6]	98	2219 [1852.2, 2658.3]
RSVA 及び RSVB に対する中和抗体価（併合）										
	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]
ベースライン	111	1662 [1457.0, 1896.8]	112	1664 [1420.8, 1949.0]	112	1536 [1314.4, 1794.3]	110	1651 [1424.7, 1913.0]	114	1541 [1352.1, 1756.6]
接種後2週	102	35324 [30291.6, 41193.4]	100	33930 [27651.6, 41635.1]	99	37985 [31879.5, 45260.3]	101	47240 [40532.1, 55058.6]	104	1606 [1370.6, 1882.3]
接種後1カ月	102	28821 [23777.6, 34934.8]	98	34295 [29708.4, 39589.5]	97	26811 [21660.0, 33185.8]	96	33131 [28710.6, 38232.8]	97	1616 [1369.7, 1906.6]
分娩時	107	14445 [12190.4, 17116.3]	109	18557 [15825.1, 21759.7]	103	13994 [11561.6, 16938.1]	103	17393 [14524.3, 20828.4]	111	1167 [975.4, 1395.9]
分娩後6カ月	99	11851 [9579.1, 14661.3]	95	12881 [10490.4, 15815.8]	98	8522 [6885.5, 10546.4]	91	11144 [8837.6, 14052.1]	98	2212 [1870.2, 2615.4]

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた（LLOQ：50（RSVA）、70（RSVB））

N：解析対象例数、n：各時点において有効な測定結果がある例数、AL：Al(OH)₃

a) 中和抗体の測定結果を解析用に対数変換し、GMT 及びその両側 95%CI を算出した。

表 18 RSV に対する中和抗体価 (50%阻害希釈倍率) の GMFR^{a)} (母親参加者) (C3671003 試験、評価可能免疫原性集団)

	本薬 120 µg 群 N=112		本薬 120 µg+AL 群 N=113		本薬 240 µg 群 N=112		本薬 240 µg+AL 群 N=110		プラセボ群 N=115	
RSV A に対する中和抗体価										
	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]
接種後 2 週	102	19.8 [16.35, 24.04]	99	20.4 [16.12, 25.77]	99	23.3 [19.27, 28.10]	101	25.3 [20.97, 30.52]	103	1.1 [0.95, 1.28]
接種後 1 カ月	102	14.9 [11.89, 18.65]	97	19.6 [16.21, 23.61]	97	15.9 [12.85, 19.80]	96	17.8 [14.99, 21.04]	96	1.0 [0.94, 1.18]
分娩時	106	8.3 [6.85, 10.05]	108	10.9 [9.33, 12.78]	103	8.6 [6.81, 10.74]	103	10.6 [8.91, 12.56]	110	0.8 [0.67, 0.95]
分娩後 6 カ月	98	7.3 [5.89, 8.96]	95	7.9 [6.55, 9.53]	98	5.8 [4.82, 6.95]	91	6.5 [5.23, 8.12]	98	1.5 [1.29, 1.78]
RSV B に対する中和抗体価										
	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]
接種後 2 週	102	21.8 [17.24, 27.47]	99	21.0 [16.69, 26.35]	99	26.4 [21.36, 32.51]	101	30.4 [24.35, 37.83]	104	1.0 [0.84, 1.16]
接種後 1 カ月	102	19.2 [15.43, 23.84]	97	22.0 [18.30, 26.41]	97	17.7 [13.94, 22.51]	96	20.9 [17.42, 25.12]	97	1.0 [0.90, 1.17]
分娩時	106	9.2 [7.19, 11.74]	108	11.2 [9.20, 13.74]	103	9.5 [7.80, 11.48]	103	10.7 [8.49, 13.49]	111	0.7 [0.61, 0.87]
分娩後 6 カ月	98	7.5 [6.01, 9.40]	95	7.4 [5.98, 9.19]	98	5.4 [4.37, 6.59]	91	6.6 [5.22, 8.31]	98	1.4 [1.16, 1.60]
RSV A 及び RSV B に対する中和抗体価 (併合)										
	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]
接種後 2 週	102	20.8 [17.08, 25.26]	99	20.8 [16.68, 26.00]	99	24.8 [20.44, 29.99]	101	27.7 [22.85, 33.60]	103	1.0 [0.90, 1.21]
接種後 1 カ月	102	16.9 [13.63, 20.95]	97	20.9 [17.44, 25.02]	97	16.9 [13.52, 21.19]	96	19.3 [16.27, 22.84]	96	1.0 [0.93, 1.16]
分娩時	106	8.7 [7.18, 10.63]	108	11.2 [9.46, 13.14]	103	9.1 [7.46, 10.99]	103	10.6 [8.79, 12.88]	110	0.8 [0.64, 0.90]
分娩後 6 カ月	98	7.4 [5.98, 9.13]	95	7.7 [6.36, 9.35]	98	5.6 [4.65, 6.78]	91	6.6 [5.27, 8.14]	98	1.4 [1.23, 1.68]

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた (LLOQ : 50 (RSV A) 70 (RSV B))

N : 解析対象例数、n : 治験薬接種前後の両時点で有効な測定結果がある例数、AL : Al(OH)₃

a) 中和抗体の測定結果を解析用に対数変換し、GMFR 及びその両側 95%CI を算出した。

乳児参加者における RSV A に対する中和抗体価（50%中和抗体価）及び RSV B に対する中和抗体価の GMT は表 19 のとおりであった。

表 19 RSV に対する中和抗体（50%阻害希釈倍率）の GMT^{a)}（乳児参加者）（C3671003 試験、評価可能免疫原性集団）

	本薬 120 µg 群 N=100		本薬 120 µg+AL 群 N=109		本薬 240 µg 群 N=103		本薬 240 µg+AL 群 N=104		プラセボ群 N=106	
RSV A に対する中和抗体価										
	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]
出生時	100	22904 [18636.8, 28147.5]	108	23281 [19155.8, 28294.3]	103	20530 [17271.7, 24403.0]	103	24290 [19858.5, 29710.2]	106	2150 [1776.7, 2602.6]
生後 1 カ月	37	13532 [8775.4, 20865.4]	37	14667 [10428.4, 20627.6]	33	12685 [9161.6, 17563.9]	41	15383 [12253.4, 19311.4]	30	1514 [1200.9, 1908.0]
生後 2 カ月	27	11127 [8424.3, 14695.8]	35	7455 [5517.1, 10073.8]	37	6943 [4890.5, 9858.0]	35	10552 [8019.3, 13884.7]	40	702 [529.5, 930.8]
生後 4 カ月	35	2673 [1904.5, 3753.0]	30	3919 [2905.9, 5285.8]	34	2148 [1681.5, 2743.3]	31	2936 [2217.6, 3887.3]	36	478 [336.3, 680.2]
生後 6 カ月	35	1529 [1164.8, 2008.3]	39	1124 [790.0, 1600.4]	40	930 [643.0, 1344.2]	29	1048 [747.6, 1468.5]	39	233 [176.2, 307.0]
RSV B に対する中和抗体価										
	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]
出生時	100	30195 [24308.9, 37506.3]	109	28437 [22968.2, 35207.9]	103	25112 [20172.4, 31262.1]	104	32967 [27494.5, 39529.5]	106	2029 [1669.5, 2466.2]
生後 1 カ月	37	17418 [11133.3, 27251.5]	38	18708 [12994.4, 26934.9]	33	17911 [12397.2, 25876.7]	41	20353 [15477.7, 26762.8]	30	1586 [1181.0, 2129.1]
生後 2 カ月	27	13411 [10016.5, 17955.2]	35	8341 [5847.7, 11898.6]	37	7251 [5387.9, 9757.8]	35	12359 [9060.4, 16857.4]	40	700 [542.3, 903.6]
生後 4 カ月	35	3168 [2261.8, 4436.5]	30	4075 [2952.0, 5624.6]	35	2621 [2029.1, 3385.5]	31	4135 [3093.4, 5526.2]	36	458 [313.6, 668.3]
生後 6 カ月	35	1609 [1094.5, 2364.3]	39	1195 [805.8, 1772.0]	40	956 [656.8, 1392.7]	29	1381 [966.6, 1972.0]	40	221 [162.9, 300.9]
RSV A 及び RSV B に対する中和抗体価（併合）										
	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]
出生時	100	26298 [21457.5, 32230.1]	108	25654 [21050.5, 31264.7]	103	22706 [18796.3, 27428.7]	103	28368 [24009.7, 33517.1]	106	2089 [1736.3, 2513.0]
生後 1 カ月	37	15352 [10075.0, 23394.3]	37	16189 [11506.9, 22776.5]	33	15073 [10821.5, 20995.5]	41	17694 [14065.1, 22259.3]	30	1549 [1223.4, 1961.9]
生後 2 カ月	27	12215 [9383.8, 15901.5]	35	7886 [5857.7, 10616.2]	37	7095 [5198.1, 9685.2]	35	11420 [8658.8, 15060.8]	40	701 [549.8, 893.8]
生後 4 カ月	35	2910 [2135.8, 3965.1]	30	3996 [2960.9, 5393.6]	34	2339 [1849.3, 2957.4]	31	3484 [2701.4, 4493.7]	36	468 [330.0, 663.6]
生後 6 カ月	35	1569 [1181.4, 2082.5]	39	1159 [822.1, 1634.4]	40	943 [658.2, 1350.8]	29	1203 [862.7, 1676.7]	39	232 [177.1, 304.9]

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた（LLOQ：50（RSV A）、70（RSV B））

N：解析対象例数、n：各時点において有効な測定結果がある例数、AL：Al(OH)₃

a) 各中和抗体価の測定結果を解析用に対数変換し、GMT 及びその両側 95%CI を算出した。

7.3 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：C3671008 試験、実施期間 2020 年 6 月～継続中（データカットオフ日：2022 年 9 月 2 日（母親参加者の有効性解析、乳児参加者及び母親参加者の安全性解析）、2022 年 9 月 30 日（乳児参加者の有効性解析）））

治験薬の接種を受けた母親（治験薬接種予定日に妊娠 24 週 0 日～36 週 0 日となる 49 歳以下の健康な単胎妊婦）から出生した乳児を対象（目標被験者数：母親 - 乳児ペア約 6,900 例、発症例数に基づき母親参加者 10,000 例まで増加可能⁷⁾）に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が日本を含む 18 の国又は地域（米国、日本、アルゼンチン、南アフリカ等）の 216 施設で実施された。

用法・用量は、治験薬（本剤（120 µg）又はプラセボ）を 1 回筋肉内接種することとされた⁸⁾。

母親参加者について、無作為化された 7,392 例（本剤群 3,695 例、プラセボ群 3,697 例）のうち、治験薬の接種を受けなかった 34 例及び試験期間中に盲検を解除された 1 例を除く 7,357 例（本剤群 3,681 例、プラセボ群 3,676 例）（うち、日本の治験実施医療機関で組み入れた参加者（以下、「日本部分集団」）は本剤群 230 例、プラセボ群 232 例）が安全性集団とされた。乳児参加者について、7,128 例（母親参加者が本剤群（乳児本剤群）3,570 例、母親参加者がプラセボ群（乳児プラセボ群）3,558 例）が組み入れられ、試験期間中に盲検を解除された 2 例を除く 7,126 例（乳児本剤群 3,568 例、乳児プラセボ群 3,558 例）が安全性集団及び mITT 有効性集団⁹⁾ とされ、このうち 151 例（試験期間中に盲検を解除された 2 例、母親参加者が出産前 14 日までに治験薬を接種されなかった 100 例、母親参加者に治験実施計画書からの重大な逸脱があった 46 例、乳児参加者が試験の参加基準に非該当又は実施計画書からの重大な逸脱があった 8 例（重複含む））を除く 6,975 例（乳児本剤群 3,495 例、乳児プラセボ群 3,480 例）が評価可能有効性集団¹⁰⁾ とされ、有効性解析の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、乳児参加者の評価可能有効性集団における、EAC により判定された以下の 2 つの項目とされ、各主要評価項目について、4 つの時点までに発現したイベントに基づく VE を算出することとされた。VE はプラセボ群に対する本剤群の相対リスク減少 ($VE=1 - (P / (1 - P))$)、P は（本剤群の確定例/両群の確定例）とする）と定義された。

- 生後 90 日、120 日、150 日及び 180 日以内に発現した RSV を原因とする MA-LRTI
- 生後 90 日、120 日、150 日及び 180 日以内に発現した RSV を原因とする高度の MA-LRTI

2 つの主要評価項目の検定は Bonferroni の多重性調整法を用いて並列に行い、各主要評価項目に対する検定の有意水準は各解析時点で調整された有意水準 (α) の 1/2 とされた。試験の成功基準は、2 つの主要評価項目のいずれか一方が VE の 100 (1 - α) %CI の下限が 20%を超えることとされ、複数の時点

⁷⁾ RSV を原因とする MA-LRTI イベントの VE の期待値を 60%、VE の帰無仮説を 20%、試験全体の有意水準を片側 2.5%と設定した場合、90%以上の検出力を以って帰無仮説を棄却するためには 124 件の生後 90 日以内に発生した RSV を原因とする MA-LRTI イベントを集積する必要があるとされた。試験開始当初、RSV 感染症低発現地域での発現割合を約 1.75%、その他の地域の発現割合を約 3.90%、評価不能症例割合を 10%と想定し、治験実施計画書に定義された有効性評価項目に合致する 124 例を集積するのに必要な母親 - 乳児ペアの必要参加者数は約 6,900 例と予測された。しかしながら、COVID-19 のパンデミックに対する非医学的介入は RSV の感染伝播を減少させ、多くの国で従来の RSV 流行期が変動したため、母親参加者の組み入れ数を 10,000 例まで増やすことを可能とする計画に変更された（治験実施計画書改訂日：2021 年 3 月 22 日）。

⁸⁾ 本剤は RSV 融合前 F タンパク質抗原 120 µg/0.5 mL の接種が確保できるよう製剤が設計されており、試験においてはバイアル製剤を専用溶解液で溶解後、全量を接種することとされた。

⁹⁾ mITT 有効性集団は、治験薬の接種を受けた母親参加者から出生した全ての乳児参加者とされた。

¹⁰⁾ 評価可能有効性集団は、以下の条件を満たした全ての乳児参加者とされた。①本治験参加に適切と認められる、②分娩 14 日前までに無作為割付けされ、治験薬接種を受けた母親参加者から出生した、③パリーブズマブ又はその他の RSV を標的とするモノクローナル抗体を使用していない、④治験実施計画書からの重大な逸脱がない、⑤生後 180 日未満に 20 mL/kg を超える輸血（血液製剤の種類は問わない）を受けていない。

に対する2つの主要評価項目の検定は、Gatekeeping 戦略を用いた固定順序法¹¹⁾に基づいて行うこととされた。本試験は event-driven 試験であり、最終解析は生後90日以内のRSVを原因とするMA-LRTI 確定例124例集積した時点で行うこととされ、生後90日以内のRSVを原因とするMA-LRTI 確定例が少なくとも43例集積された後に、最大2回の中間解析を実施することとされた¹²⁾。

1回目の中間解析は生後90日以内のRSVを原因とするMA-LRTI 確定例が56例集積した時点(2022年4月21日)で独立した統計解析担当者により実施された。1回目の中間解析では、RSVを原因とするMA-LRTI イベントについて4つの全ての時点で試験の成功基準を満たした場合に有効性に基づく早期中止を検討することとされ、各期間におけるイベントに基づくVEについて、生後90日以内及び生後120日以内では試験の成功基準を満たしたが、生後150日以内では試験の成功基準を満たさなかったため(表20)、E-DMCからの勧告により治験は継続された。

表20 1回目の中間解析時点におけるRSVを原因とするMA-LRTI 確定例に基づくVE
(C3671008 試験、評価可能有効性集団)

	本剤群 N=3495	プラセボ群 N=3480	VE [両側99.83%CI ^{a)}] (%)
	n	n	
生後90日以内	13	43	69.8 [20.3, 90.5]
生後120日以内	20	58	65.5 [23.1, 86.2]
生後150日以内	26	66	60.6 [18.9, 82.3]
生後180日以内	33	81	59.3 [22.4, 79.8]

N: 解析対象例数、n: RSVを原因とするMA-LRTI 確定例数

a) Lan-DeMets 法によるO'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて中間解析の有意水準(0.0017)が算出された

2回目の有効性の中間解析は本治験における4回目のRSV 流行期の予測終了日以降の2022年10月28日に実施された(データカットオフ日:2022年9月30日)。2回目の中間解析では、生後90日以内のRSVを原因とするMA-LRTI イベント及び生後90日以内のRSVを原因とする高度のMA-LRTI イベントのいずれかで試験の成功基準を満たした場合に有効性に基づく早期中止を検討することとされた。2回目の中間解析時点におけるRSVを原因とするMA-LRTI 確定例に基づくVE及びRSVを原因とするMA-LRTI 確定例の累積発現率は表21及び図1のとおりであり、生後90日以内のRSVを原因とするMA-LRTI 確定例に基づくVEの信頼基準の下限が14.7%と試験の成功基準を満たさなかった。一方、2回目の中間解析時点におけるRSVを原因とする高度のMA-LRTI 確定例に基づくVE及びRSVを原因とする高度のMA-LRTI 確定例の累積発現率は表22及び図2のとおりで、生後90日以内のRSVを原因とする高度のMA-LRTI 確定例に基づくVEは中間解析における試験の成功基準を満たした。2つの主要評価項目のうち1つが成功基準を満たしたことから、2回目の中間解析の結果を主要な解析結果として取り扱うこととされ、E-DMCにより試験の有効中止が勧告された¹³⁾。さらに、120日以降の時点のRSVを原因とする高度のMA-LRTI 確定例に基づくVEについては、生後180日までの全ての評価時点で試験の成功基準を達成した。

¹¹⁾ 各主要評価項目について、生後90日以内、生後120日以内、生後150日以内、生後180日以内の順に検定を行い、帰無仮説が棄却されない場合は、その時点で検定を終了することとされた。

¹²⁾ 当初、生後90日以内のRSVを原因とするMA-LRTI 症例が予定症例数の50%(62例)に達した時点で中間解析を1回実施することとされていたが、試験開始後に、生後90日以内のRSVを原因とするMA-LRTI 症例が43例以上集積された時点で以降に最大2回の中間解析を実施することと変更された(治験実施計画書改訂第5版(改訂日:2022年1月12日))。また、1回目の中間解析の実施後に、2回目の中間解析の解析対象となる項目として「RSVを原因とするMA-LRTI」に加えて「RSVを原因とする高度のMA-LRTI(必要症例数明記なし)」が追加され、2回目の中間解析では試験成功の最低要件として生後90日時点での結果のみを評価することとされた(治験実施計画書改訂第7版(改訂日:2022年8月8日)/統計解析計画書改訂第6版(改訂日:2022年9月2日))。

¹³⁾ 試験継続中の参加者に対しては、2回目の中間解析後も盲検下でフォローアップが継続された。

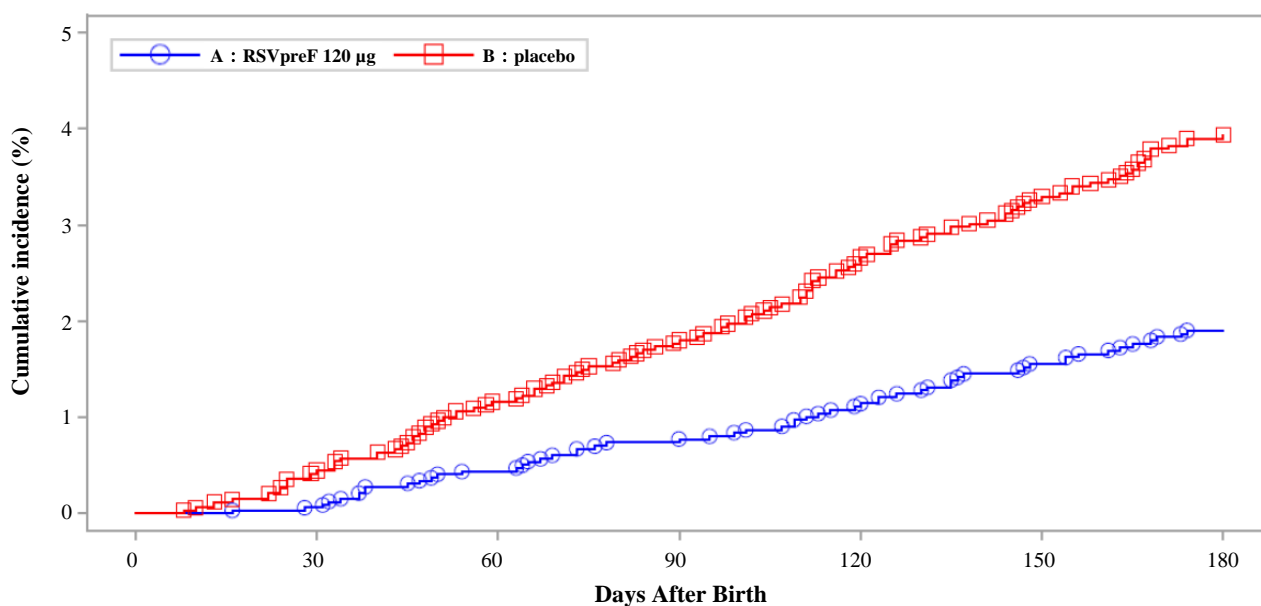
表 21 2 回目の中間解析時点における RSV を原因とする MA-LRTI 確定例に基づく VE (主要解析結果)
(C3671008 試験、評価可能有効性集団)

	本剤群 N=3495	プラセボ群 N=3480	VE [CI ^a] (%)
	n (%)	n (%)	
生後 90 日以内	24 (0.7)	56 (1.6)	57.1 [14.7, 79.8]
生後 120 日以内	35 (1.0)	81 (2.3)	56.8 [31.2, 73.5] ^{b)}
生後 150 日以内	47 (1.3)	99 (2.8)	52.5 [28.7, 68.9] ^{b)}
生後 180 日以内	57 (1.6)	117 (3.4)	51.3 [29.4, 66.8] ^{b)}

N : 解析対象例数、n : 確定例数

a) CI は、90 日以内は両側 99.5%、それ以降は両側 97.58%。生後 90 日時点の中間解析の有意水準は Lan-DeMets 法による O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて設定され、Bonferroni の調整により 2 つの主要評価項目に対して有意水準を分配した (各主要評価項目の有意水準は 0.005)。生後 90 日時点で試験の成功基準を満たさなかったため、生後 120 日時点以降については事後解析として評価時点の多重性を調整せず最終解析の有意水準を名目上の有意水準として適用し、2 回目の中間解析時点で残っている有意水準 0.0483 を Bonferroni の調整により 2 つの評価項目に分配した (各主要評価項目の有意水準は 0.0242)。

b) 事後解析結果



No. at risk

A:	3495	3348	3035	2968	2898	2845	2792
B:	3480	3288	2964	2879	2804	2738	2700

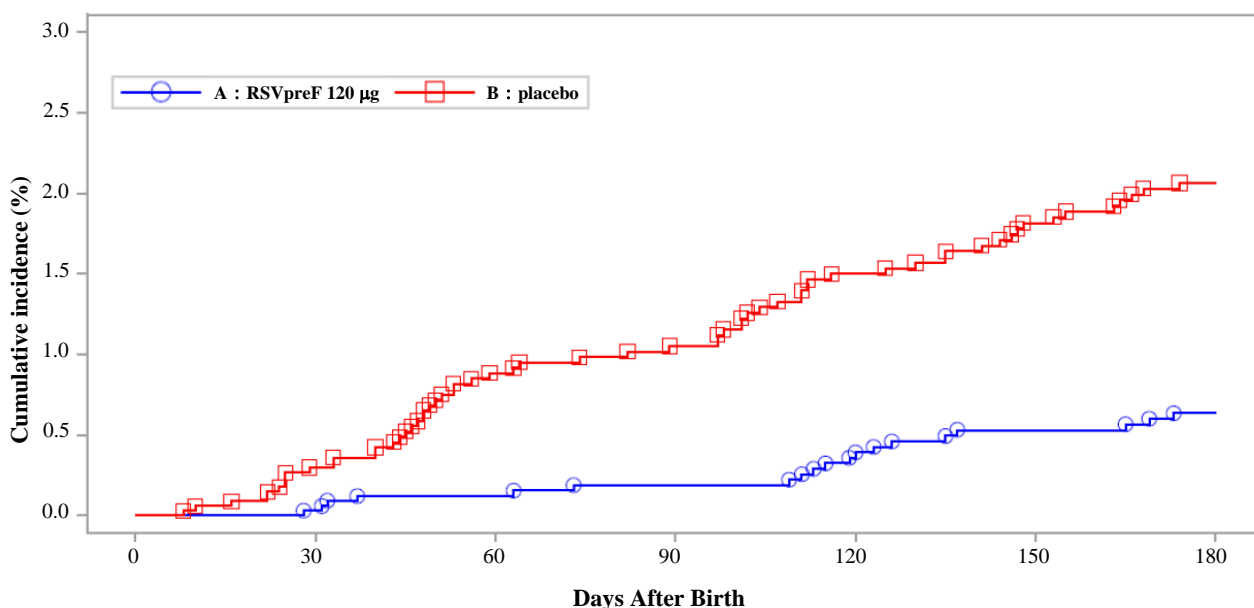
図 1 2 回目の中間解析時点における RSV を原因とする MA-LRTI 確定例の累積発現率 (C3671008 試験、評価可能有効性集団)
RSVpreF 120 µg : 本剤群、Placebo : プラセボ群

表 22 2 回目の中間解析時点における RSV を原因とする高度の MA-LRTI 確定例に基づく VE (主要解析結果)
(C3671008 試験、評価可能有効性集団)

	本剤群 N=3495	プラセボ群 N=3480	VE [CI ^{a)}] (%)
	n (%)	n (%)	
生後 90 日以内	6 (0.2)	33 (0.9)	81.8 [40.6, 96.3]
生後 120 日以内	12 (0.3)	46 (1.3)	73.9 [45.6, 88.8]
生後 150 日以内	16 (0.5)	55 (1.6)	70.9 [44.5, 85.9]
生後 180 日以内	19 (0.5)	62 (1.8)	69.4 [44.3, 84.1]

N : 解析対象例数、n : 確定例数

a) CI は、90 日以内は両側 99.5%、それ以降は両側 97.58%。生後 90 日時点の中間解析の有意水準は Lan-DeMets 法による O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて設定され、Bonferroni の調整により 2 つの主要評価項目に対して有意水準を分配した (各主要評価項目の有意水準は 0.005)。生後 120 日時点以降の解析では最終解析の有意水準を適用することとされ、2 回目の中間解析時点で残っている有意水準 0.0483 を Bonferroni の調整により 2 つの評価項目に分配した (各主要評価項目の有意水準は 0.0242)。



No. at risk

A:	3495	3349	3042	2981	2916	2867	2820
B:	3480	3292	2973	2899	2833	2776	2749

図 2 2 回目の中間解析時点における RSV を原因とする高度の MA-LRTI 確定例の累積発現率 (C3671008 試験、評価可能有効性集団)
RSVpreF 120 µg : 本剤群、Placebo : プラセボ群

安全性の主な評価項目は以下のとおりとされた。

(母親参加者)

- ・ 治験薬接種後 7 日間に報告された局所反応 (注射部位疼痛、発赤及び腫脹) 及び全身反応 (悪心、嘔吐、下痢、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛及び発熱⁵⁾)
- ・ 治験薬接種後 1 カ月間に報告された有害事象 (治験薬接種後 7 日間に報告された局所反応及び全身反応を除く)
- ・ 治験期間中 (治験薬接種から分娩後 6 カ月まで) に報告された重篤な有害事象

(乳児参加者)

- ・ 出生から生後 1 カ月齢 (生後 30 日) までに報告された有害事象
- ・ 出生から生後 12 カ月時又は 24 カ月時まで¹⁴⁾ に報告された重篤な有害事象及び新たに診断された慢性疾患
- ・ 特定の出生転帰

母親参加者における治験薬接種後 7 日間に発現した局所反応及び治験薬接種後 7 日間に認められた全身反応を表 23 に示す。治験薬接種後 1 カ月間 (母親参加者) 又は出生後 1 カ月間 (乳児参加者) に認められた有害事象及びそのうちの副反応、治験薬接種から分娩後 6 カ月まで (母親参加者) 及び出生後 12 カ月間 (乳児参加者) に認められた重篤な有害事象等の発現割合は表 24 のとおりであった。治験薬接種後 1 カ月間 (母親参加者) 又は出生後 1 カ月間 (乳児参加者) にいずれかの群で 1.0% 以上に報告された有害事象は表 25 のとおりであった。副反応は、母親参加者では本剤群に 15 例 (リンパ節症、注射部位内出血各 2 例、注射部位そう痒感、倦怠感、体温上昇、四肢痛、全身性エリテマトーデス、浮動性めまい、錯感覚、子癇、切迫早産、発疹、蕁麻疹各 1 例)、プラセボ群に 6 例 (疲労 2 例、悪心、腋窩痛、注射部位反応、咽頭炎、胎盤早期剥離各 1 例 (重複あり)) 認められ、乳児参加者では本剤群に 1 例 (早産) が認められた。

表 23 治験薬接種後 7 日間に発現した局所反応及び全身反応 (母親参加者) (C3671008 試験、安全性集団)

	本剤群 N=3663	プラセボ群 N=3639
	n (%)	n (%)
局所反応全体	1556 (42.5)	378 (10.4)
注射部位疼痛	1488 (40.6)	369 (10.1)
発赤	264 (7.2)	8 (0.2)
腫脹	227 (6.2)	8 (0.2)
全身反応全体	2340 (63.9)	2156 (59.2)
発熱	94 (2.6)	107 (2.9)
悪心	732 (20.0)	700 (19.2)
嘔吐	287 (7.8)	254 (7.0)
下痢	412 (11.2)	417 (11.5)
頭痛	1134 (31.0)	1004 (27.6)
疲労	1688 (46.1)	1594 (43.8)
筋肉痛	972 (26.5)	623 (17.1)
関節痛	424 (11.6)	382 (10.5)

N: 解析対象例数、n: 発現例数

表 24 有害事象の概況 (C3671008 試験、安全性集団)

	母親参加者		乳児参加者	
	本剤群 N=3682	プラセボ群 N=3675	本剤群 N=3568	プラセボ群 N=3558
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象 ^{a)}	507 (13.8)	483 (13.1)	1324 (37.1)	1229 (34.5)
高度の有害事象 ^{a)}	63 (1.7)	48 (1.3)	161 (4.5)	134 (3.8)
副反応 ^{a)}	15 (0.4)	6 (0.2)	1 (<0.1)	0
重篤な有害事象 ^{b)}	598 (16.2)	558 (15.2)	619 (17.3)	611 (17.2)
治験中止に至った有害事象 ^{b)}	0	1	0	0

N: 解析対象例数、n: 発現例数

a) 観察期間は治験薬接種後から治験薬接種 1 カ月後まで (母親参加者) 又は出生から生後 1 カ月齢 (生後 30 日) まで (乳児参加者)

b) 観察期間は治験薬接種後から分娩後 6 カ月まで (母親参加者) 又は出生から生後 12 カ月齢 (生後 365 日) まで (乳児参加者)

¹⁴⁾ 出生から 12 カ月までは全ての乳児参加者について、本治験の 1 年目に組み入れられた母親参加者から出生した乳児参加者は出生から 24 カ月まで収集することとされた。

表 25 治験薬接種後 1 カ月間（母親参加者）又は出生後 1 カ月間（乳児参加者）にいずれかの群で 1.0%以上に認められた有害事象
(C3671008 試験、安全性集団)

		本剤群	プラセボ群
母親 参加者		N=3682	N=3675
		n (%)	n (%)
	早産	79 (2.1)	70 (1.9)
	子癇前症	37 (1.0)	32 (0.9)
乳児 参加者		N=3568	N=3558
		n (%)	n (%)
	新生児黄疸	257 (7.2)	240 (6.7)
	早産児	202 (5.7)	169 (4.7)
	低出生体重児	181 (5.1)	155 (4.4)
	新生児高ビリルビン血症	108 (3.0)	104 (2.9)
	呼吸窮迫	67 (1.9)	63 (1.8)
	先天性舌小帯短縮症	53 (1.5)	38 (1.1)
	新生児一過性頻呼吸	47 (1.3)	48 (1.3)
	心房中隔欠損症	30 (0.8)	46 (1.3)
	低血糖	42 (1.2)	39 (1.1)
	先天性母斑	42 (1.2)	29 (0.8)
	新生児低血糖症	39 (1.1)	29 (0.8)
	妊娠週に比して小さい児	32 (0.9)	38 (1.1)
おむつ皮膚炎	30 (0.8)	36 (1.0)	

N：解析対象例数、n：発現例数
MedDRA ver.25.0

重篤な有害事象について、母親参加者において接種後から分娩後 6 カ月時までに認められた主な SOC 別の重篤な有害事象は「妊娠、産褥および周産期の状態」であり、本剤群の 12.1% (446/3,682 例)、プラセボ群の 11.2% (411/3,675 例) に報告された。発現割合が 1.0%以上の基本語別の重篤な有害事象は子癇前症 (本剤群 1.8% (68 例)、プラセボ群 1.4% (53 例)、以降同順)、胎児ジストレス症候群 (1.8% (66 例)、1.6% (60 例))、妊娠高血圧 (1.1% (41 例)、1.0% (38 例))、胎児機能不全心拍パターン (1.0% (36 例)、0.8% (29 例)) 及び分娩過程停止 (1.0% (36 例)、1.1% (42 例)) であり本剤群とプラセボ群とで同様であった。母親参加者において治験薬との関連があるとされた重篤な有害事象は 5 例 (本剤群：四肢痛、切迫早産、全身性エリテマトーデス及び子癇各 1 例、プラセボ群：胎盤早期剥離 1 例) 報告され、転帰はいずれも回復とされた。安全性データカットオフ時点で乳児参加者において生後 12 カ月時までに報告された SOC 別の重篤な有害事象は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」 (本剤群 4.6% (163/3,568 例)、プラセボ群 4.2% (149/3,558 例)、以降同順)、「先天性、家族性および遺伝性障害」 (4.3% (152/3,568 例)、5.3% (187/3,558 例))、「妊娠、産褥および周産期の状態」 (3.9% (140/3,568 例)、3.5% (126/3,558 例)) 及び「感染症および寄生虫症」 (2.8% (100/3,568 例)、2.4% (86/3,558 例)) であり本剤群とプラセボ群とで同様であった。発現割合が 1.0%以上の PT 別の重篤な有害事象は新生児黄疸 (2.1% (75 例)、1.9% (66 例))、新生児高ビリルビン血症 (1.4% (49 例)、1.1% (40 例))、早産児 (1.4% (49 例)、1.2% (42 例)) 及び呼吸窮迫 (1.3% (47 例)、1.2% (43 例)) であった。重篤な有害事象として報告された先天異常の発現割合は本剤群で 5.0%、プラセボ群で 6.2%であった。母親が接種した治験薬と関連があると判断された乳児参加者の重篤な有害事象は報告されなかった。

死亡に至った有害事象について、母親参加者において、治験期間中 (治験薬接種から分娩後 6 カ月まで) に本剤群 1 例の報告があり、死因は分娩後出血及び血液量減少性ショックとされ、治験薬との因果関係は否定された。胎児に関連する母親参加者の安全性事象として報告された子宮内胎児死亡の発現割合は、本剤群 0.3% (11/3,682 例)、プラセボ群 0.3% (10/3,675 例) であった。安全性のデータカットオフ時点 (2022 年 9 月 2 日) までに報告された乳児参加者の死亡は観察期間が 24 カ月までとされた乳児

参加者も含めいずれも生後 12 カ月時までに認められ、その発現割合は本剤群で 0.1% (5/3,568 例)、プラセボ群で 0.3% (12/3,558 例) であった。いずれも母親が接種した治験薬と因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明している。

① 有効性について

本剤の有効性は、日本からも参加した国際共同第Ⅲ相試験の C3671008 試験において、治験薬の接種をうけた 18～49 歳の妊婦から出生した乳児（乳児参加者）を対象に、RSV を原因とする MA-LRTI の発症予防効果を評価した。RSV を原因とする MA-LRTI の発症率は低く、本剤の有効性を検証する大規模な臨床試験を日本のみで実施することは困難である。国際共同第Ⅲ相試験の開始前に日本人妊婦を対象とした臨床試験は実施していないものの、以下に示す検討から、C3671008 試験に日本人妊婦を組入れ、本剤の評価を行うことは可能と考えた。

- ・ 申請者が海外で実施した RSV 感染の自然経過試験において、妊婦における RSV に対する中和抗体価は米国と南アフリカ共和国の間で類似しており、本剤接種後の免疫応答が地域間で大きく異なる可能性は低いと考えられた。
- ・ C3671001 試験において、本剤を接種した場合の中和抗体価が乳児に対するパリビズマブ投与時の中和抗体価を大きく上回ることが確認されたこと、及びインフルエンザワクチンを日本人妊婦へ接種した際の胎児への抗体移行率が 1 を超えるという報告（J Med Virol 2009; 81: 1923-8）を踏まえると、日本人妊婦に本剤接種した場合においても予防効果に十分な抗体産生と胎児への抗体の移行が期待できると考えられた。
- ・ 申請者が開発を行った肺炎球菌ワクチン等の他の感染症に対するワクチンの臨床試験において外国人成人と日本人成人の間の安全性に影響する民族的要因は懸念されておらず、本剤についても、安全性に影響する民族的要因はないと考えられた。また、インフルエンザワクチンでは非妊娠女性と妊婦の間に安全性上の明らかな差異は報告されておらず、本剤も非妊娠女性と妊婦の間に安全性上の差異はないと考えられた。

C3671008 試験における有効性の主要評価項目は、乳児参加者の評価可能有効性集団における、生後 90 日、120 日、150 日及び 180 日以内に発現した RSV を原因とする MA-LRTI 確定例及び RSV を原因とする高度の MA-LRTI 確定例とし、各時点までに発現したイベントに基づく VE を算出した。MA-LRTI 確定例及び高度の MA-LRTI 確定例は、治験責任医師が報告したイベントが有効性評価項目の症例定義に合致しているか否かを EAC が判定することにより確定した。RSV を原因とする MA-LRTI 及び RSV を原因とする高度の MA-LRTI の症例定義は、RSV を標的とするモノクローナル抗体及び他の RSV ワクチンの臨床試験で用いられた定義（Pediatr Infect Dis J 2018; 37: 886-92、Lancet Respir Med 2018; 6: 65-74 等）、ガイドライン（Vaccine 2016; 34:190-7）、C3671003 試験におけるデータ（N Engl J Med 2022; 386: 1615-26）及び専門家からの助言に基づき表 26 のとおり設定した。

表 26 各評価項目の定義

評価項目	定義
RSV を原因とする MA-LRTI	<ul style="list-style-type: none"> ・ 乳児参加者の MA-RTI 来院 医療機関の受診に至り、かつ以下の RTI の徴候・症状を 1 つ以上有した 「24 時間以上の鼻汁」、「持続期間を問わず、呼吸困難、努力性呼吸又は速い呼吸」「咳嗽」、 「持続期間を問わず、呼吸症状による哺乳不能」、「無呼吸」、「その他の懸念される呼吸 症状」 かつ ・ 多呼吸（呼吸数が、生後 2 カ月齢（生後 60 日齢）未満では 60 回／分以上、生後 2～12 カ月 齢未満では 50 回／分以上、生後 12～24 カ月齢では 40 回／分以上） 又は ・ SpO₂ が 95% 未満 又は ・ 陥没呼吸 かつ ・ RSV 検査結果が陽性^{a)}
RSV を原因とする高度の MA-LRTI	<ul style="list-style-type: none"> ・ 乳児の MA-RTI 来院（RSV を原因とする MA-LRTI の症例定義と同一） かつ ・ 多呼吸（呼吸数が、生後 2 カ月齢（生後 60 日齢）未満では 70 回／分以上、生後 2～12 カ月 齢未満では 60 回／分以上、生後 12～24 カ月齢では 50 回／分以上） 又は ・ SpO₂ が 93% 未満 又は ・ 高流量鼻カニューラ又は人工呼吸器装着（侵襲的あるいは非侵襲的） 又は ・ 4 時間を超える ICU への収容 又は ・ 無反応／意識不明 かつ ・ RSV 検査結果が陽性^{a)}

a) 中鼻甲介の鼻腔ぬぐい液を乳児参加者から採取し、中央検査機関で行われた RT-PCR 検査で陽性である以外に、通常診療の一環として受診先の医療機関で実施された RSV 検査であっても、FDA の認可を受けた NAAT を用いた RSV 検査の結果で陽性が認められ、かつ、NAAT を用いた RSV 検査が現行の Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) の認定又はそれに相当する米国の認定／認証又はそれに相当する米国外の認定を受けた検査機関で実施された場合には評価項目の判定に有効な検査とした。

C3671008 試験は最終解析時に、生後 90 日以内に RSV を原因とする MA-LRTI と確定された乳児 124 例の集積を目標とする event-driven 試験であり、生後 90 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI 確定例が少なくとも 43 例集積された後に最大 2 回中間解析を実施できると規定した。有効性の主要目的に関する 1 回目の中間解析（データスナップショット日：2022 年 4 月 13 日）では、生後 90 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI 確定例に基づく VE [99.83%CI] は 69.8 [20.3, 90.5] % であり有効性の基準（100 (1- α) %CI の下限が 20% を超える）を満たしたが、生後 150 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI 確定例に基づく VE [99.83%CI] は 60.6 [18.9, 82.3] % と有効性の基準を満たさなかったため、E-DMC の勧告により治験を継続し、2 回目の中間解析を実施した（7.3 参照）。

有効性の主要目的に関する 2 回目の中間解析（データカットオフ日：2022 年 9 月 30 日）の結果は以下のとおりである。なお、2 回目の中間解析で有効性の基準を満たしたため、2 回目の中間解析を主要解析と位置づけ、以降に示す乳児参加者における有効性に関する結果は、2 回目の中間解析時点（データカットオフ日：2022 年 9 月 30 日）の結果を示すこととする。

<RSV を原因とする MA-LRTI 確定例>

RSV を原因とする MA-LRTI 確定例に基づく VE は表 21 のとおりであり、生後 90 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI 確定例に基づく VE [両側 99.5%CI] は 57.1 [14.7, 79.8] % であり、両側 99.5%CI の下限が 14.7% と試験の成功基準である 20% 超を達成できなかった。なお、事後解析において求めた、評価時点の多重性を調整せず最終解析の有意水準を名目上の有意水準として適用した生後 120 日、150 日及び 180 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI 確定例に基づく VE の 97.58%CI の下限はいずれも 20% を上回った。2 回目の中間解析において生後 90 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI 確定例に基づく

VE の両側 99.5%CI の下限が試験の成功基準を満たさなかった理由としては、「生後 90 日以内」の時点のみ厳格な有意水準を適用したことと考えられ、生後 90 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI 確定例に基づく VE の推定値は、生後 90 日より後の評価時点の VE と一貫して高いことを踏まえると、生後 90 日以内の発症についても有効性は期待できるものと考ええる。

<RSV を原因とする高度の MA-LRTI>

RSV を原因とする高度の MA-LRTI に対する目標集積例数は設定しなかったが、EAC の症例判定を盲検下でモニタリングすることで、2 回目の中間解析時点で得られる症例総数を推定することが可能であった。2022 年 7 月時点で、計画されたデータカットオフ時点（2022 年 9 月）までに生後 90 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI 症例及び高度の MA-LRTI 症例はそれぞれ 75 例及び 37 例集積すると推測され、この症例総数に基づき、2 回目の中間解析時点での高度の MA-LRTI の評価項目に関する検出力を算出した。本試験における RSV を原因とする高度の MA-LRTI に対する真の VE が 85% の場合¹⁵⁾、37 例の確定例での 2 回目の中間解析の検出力は 90% で、試験成功となる最小の VE の推定値は 77% であり、臨床的に意義のある値であると考えられたことから、2 回目の中間解析に RSV を原因とする高度の MA-LRTI 確定例に基づく VE を含めることとした。

2 回目の中間解析時点で、生後 90 日以内の RSV を原因とする高度の MA-LRTI 確定例が 39 例集積し、VE [両側 99.5%CI] は 81.8 [40.6, 96.3] % であり、両側 99.5%CI の下限値は試験の成功基準である 20% を上回り（表 22）、事前に設定していた有効中止の基準（2 つの生後 90 日時点の主要評価項目のうちいずれかで CI の下限が 20% を上回った場合有効中止を考慮する）を満たした。また、生後 90 日より後の評価時点である、生後 120 日、150 日及び 180 日以内のいずれの評価時点においても RSV を原因とする高度の MA-LRTI 確定例に基づく VE の両側 97.58%CI の下限は試験の成功基準である 20% を上回った。

生後 180 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI 確定例に基づく VE 及び高度の MA-LRTI 確定例に基づく VE の部分集団解析（母親参加者の治験薬接種時の妊娠週数別、国別）の結果はそれぞれ表 27 及び表 28 のとおりで、比較可能な例数が得られている場合、各部分集団の本剤の VE は全体集団における主要解析での本剤の VE と概ね同程度であった。

¹⁵⁾ 2022 年 7 月時点で C3671003 試験において探索的に評価した VE の結果が得られており、RSV を原因とする MA-LRTI 及び高度の MA-LRTI に対する VE は 84.7% 及び 91.5% であった。

表 27 生後 180 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI 確定例に基づく VE の部分集団解析 (C3671008 試験、評価可能有効性集団)

		本剤群 N=3495		プラセボ群 N=3480		VE [両側 95%CI] (%)
		n1	n2 (%)	n1	n2 (%)	
全体集団		3495	57 (1.6)	3480	117 (3.4)	51.3 [29.4, 66.8] ^{a)}
ワクチン接種時の 母親参加者の妊娠 週数	24 週以上 28 週未満	890	22 (2.5)	866	27 (3.1)	20.7 [-44.6, 57.0]
	28 週以上 32 週未満	1030	11 (1.1)	1070	35 (3.3)	67.4 [34.2, 85.0]
	32 週以上 36 週以下	1572	24 (1.5)	1539	55 (3.6)	57.3 [29.8, 74.7]
	37 週超	3	0	5	0	NC
国・地域	アルゼンチン	412	10 (2.4)	406	28 (6.9)	64.8 [25.4, 84.7]
	ブラジル	35	1 (2.9)	35	1 (2.9)	0.0 [-7749.7, 98.7]
	チリ	83	3 (3.6)	83	4 (4.8)	25.0 [-343.3, 89.0]
	オーストラリア	11	0	13	1 (7.7)	100.0 [-4509.1, 100.0]
	ニュージーランド	46	0	46	0	NC
	南アフリカ共和国	461	14 (3.0)	468	18 (3.8)	21.0 [-68.0, 63.7]
	ガンビア	78	3 (3.8)	79	4 (5.1)	24.0 [-349.0, 88.9]
	カナダ	26	1 (3.8)	28	1 (3.6)	-7.7 [-8353.5, 98.6]
	アメリカ合衆国	1619	17 (1.1)	1597	40 (2.5)	58.1 [24.4, 77.7]
	メキシコ	36	0	35	0	NC
	デンマーク	30	0	29	1 (3.4)	100.0 [-3670.0, 100.0]
	スペイン	114	2 (1.8)	122	6 (4.9)	64.3 [-99.5, 96.5]
	フィンランド	75	0	71	1 (1.4)	100.0 [-3592.0, 100.0]
	オランダ	96	4 (4.2)	94	3 (3.2)	-30.6 [-791.3, 77.9]
	フィリピン	32	0	34	1 (2.9)	100.0 [-4043.8, 100.0]
	日本	214	1 (0.5)	213	8 (3.8)	87.6 [7.2, 99.7]
韓国	7	0	3	0	NC	
台湾	120	1 (0.8)	124	0	NC	

N : 解析対象例数、n1 : 部分集団の解析対象例数、n2 : 発症例数、NC : not calculated

a) 両側 97.58%CI

表 28 生後 180 日以内の RSV を原因とする高度の MA-LRTI 確定例に基づく VE の部分集団解析 (C3671008 試験、評価可能有効性集団)

		本剤群 N=3495		プラセボ群 N=3480		VE [両側 95%CI] (%)
		n1	n2 (%)	n1	n2 (%)	
全体集団		3495	19 (0.5)	3480	62 (1.8)	69.4 [44.3, 84.1] ^{a)}
ワクチン接種時の 母親参加者の妊娠 週数	24 週以上 28 週未満	890	11 (1.2)	866	19 (2.2)	43.7 [-24.6, 75.8]
	28 週以上 32 週未満	1030	2 (0.2)	1070	18 (1.7)	88.5 [51.8, 98.7]
	32 週以上 36 週以下	1572	6 (0.4)	1539	25 (1.6)	76.5 [41.3, 92.1]
	37 週超	3	0	5	0	NC
国・地域	アルゼンチン	412	3 (0.7)	406	16 (3.9)	81.5 [35.5, 96.5]
	ブラジル	35	1 (2.9)	35	0	NC
	チリ	83	0	83	2 (2.4)	100.0 [-432.5, 100.0]
	オーストラリア	11	0	13	1 (7.7)	100.0 [-4509.1, 100.0]
	ニュージーランド	46	0	46	0	NC
	南アフリカ共和国	461	2 (0.4)	468	10 (2.1)	79.7 [4.7, 97.8]
	ガンビア	78	0	79	0	NC
	カナダ	26	0	28	1 (3.6)	100.0 [-4100.0, 100.0]
	アメリカ合衆国	1619	9 (0.6)	1597	23 (1.4)	61.4 [13.4, 84.3]
	メキシコ	36	0	35	0	NC
	デンマーク	30	0	29	0	NC
	スペイン	114	1 (0.9)	122	2 (1.6)	46.5 [-927.9, 99.1]
	フィンランド	75	0	71	1 (1.4)	100.0 [-3592.0, 100.0]
	オランダ	96	2 (2.1)	94	2 (2.1)	2.1 [-1250.9, 92.9]
	フィリピン	32	0	34	0	NC
	日本	214	1 (0.5)	213	4 (1.9)	75.1 [-151.5, 99.5]
韓国	7	0	3	0	NC	
台湾	120	0	124	0	NC	

N : 解析対象例数、n1 : 部分集団の解析対象例数、n2 : 発症例数、NC : not calculated

a) 両側 97.58%CI

日本部分集団における有効性の主要評価項目の結果を表 29 に示す。RSV を原因とする MA-LRTI 確定例数及び RSV を原因とする高度の MA-LRTI 確定例数は生後 180 日時点までの全ての評価時点（生後 90 日、120 日、150 日及び 180 日）でプラセボ群と比べて本剤群で少なく、VE は全体集団での有効性の結果と一貫していた。

表 29 日本部分集団における RSV を原因とする MA-LRTI 及び高度の MA-LRTI 確定例に基づく VE
(C3671008 試験、評価可能有効性集団)

	RSV を原因とする MA-LRTI			RSV を原因とする高度の MA-LRTI		
	本剤群 N=214	プラセボ群 N=213	VE ^{a)} [両側 95%CI] (%)	本剤群 N=214	プラセボ群 N=213	VE ^{a)} [両側 95%CI] (%)
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
生後 90 日以内	0	7 (3.3)	100.0 [30.9, 100.0]	0	3 (1.4)	100.0 [-140.9, 100.0]
生後 120 日以内	1 (0.5)	8 (3.8)	87.6 [7.2, 99.7]	1 (0.5)	4 (1.9)	75.1 [-151.5, 99.5]
生後 150 日以内	1 (0.5)	8 (3.8)	87.6 [7.2, 99.7]	1 (0.5)	4 (1.9)	75.1 [-151.5, 99.5]
生後 180 日以内	1 (0.5)	8 (3.8)	87.6 [7.2, 99.7]	1 (0.5)	4 (1.9)	75.1 [-151.5, 99.5]

N：解析対象例数、n：発症例数

a) $VE=1 - (hP / (1-P))$ 、P は（本剤群の確定例/両群の確定例）、h は（プラセボ群の例数/本剤群の例数）

なお、探索的な評価として生後 180 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI 及び高度の MA-LRTI の発症抑制効果を RSV サブグループ別に評価した結果は表 30 のとおりで、MA-LRTI 確定例及び高度の MA-LRTI 確定例のいずれも、RSV A を原因とする確定例数より RSV B を原因とする確定例数が多かった。RSV A を原因とする MA-LRTI 確定例数が少ないものの、RSV A 及び RSV B のいずれのサブグループにおいてもプラセボ群に比べて本剤群での確定例は少なく、有効性が示唆された。

表 30 RSV サブグループ別の生後 180 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI 確定例及び高度の MA-LRTI 確定例に基づく VE
(C3671008 試験、評価可能有効性集団)

	RSV サブグループ	本剤群 N=3495	プラセボ群 N=3480	VE [両側 95%CI] (%)
		n (%)	n (%)	
MA-LRTI	A	19 (0.5)	26 (0.7)	26.9 [-37.2, 61.8]
	B	38 (1.1)	87 (2.5)	56.3 [35.4, 71.0]
高度の MA-LRTI	A	7 (0.2)	14 (0.4)	50.0 [-32.4, 82.9]
	B	11 (0.3)	44 (1.3)	75.0 [50.8, 88.4]

N：解析対象例数、n：発症例数

生後 180 日以降の本剤の有効性の持続について、有効性の副次評価項目である生後 210 日、240 日、270 日及び 360 日以内に発現した RSV を原因とする MA-LRTI（治験責任医師の報告による）の発症例数に基づく VE は表 31 のとおりで、全体集団では全ての評価時点で有効性が示唆され、日本部分集団においても全体集団と一貫した傾向が認められた。

表 31 RSV を原因とする MA-LRTI（治験責任医師報告）発症例数に基づく VE（全体集団及び日本部分集団）
(C3671008 試験、評価可能有効性集団)

	全体集団			日本部分集団		
	本剤群 N=3495	プラセボ群 N=3480	VE [両側 99.17%CI] (%)	本剤群 N=214	プラセボ群 N=213	VE [両側 95%CI] (%)
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
生後 210 日以内	70 (2.0)	127 (3.6)	44.9 [17.9, 63.5]	1 (0.5)	8 (3.8)	87.6 [7.2, 99.7]
生後 240 日以内	76 (2.2)	133 (3.8)	42.9 [16.1, 61.6]	1 (0.5)	8 (3.8)	87.6 [7.2, 99.7]
生後 270 日以内	82 (2.3)	137 (3.9)	40.1 [13.0, 59.2]	1 (0.5)	8 (3.8)	87.6 [7.2, 99.7]
生後 360 日以内	92 (2.6)	156 (4.5)	41.0 [16.2, 58.9]	2 (0.9)	8 (3.8)	75.1 [-24.7, 97.4]

N：解析対象例数、n：発症例数

副次評価項目である生後 90 日、120 日、150 日、180 日及び 360 日以内の RSV による入院 (EAC による確定例) 例数は表 32 のとおりであった。全体集団及び日本部分集団のいずれも、全ての評価時点で本剤群における入院例数はプラセボ群の入院例数と比べて少ない結果であった。

表 32 RSV による入院 (EAC 確定) 例数に基づく VE (全体集団及び日本部分集団) (C3671008 試験、評価可能有効性集団)

	全体集団			日本部分集団		
	本薬群 N=3495	プラセボ群 N=3480	VE [両側 99.17%CI] (%)	本薬群 N=214	プラセボ群 N=213	VE [両側 95%CI] (%)
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
生後 90 日以内	10 (0.3)	31 (0.9)	67.7 [15.9, 89.5]	0	5 (2.3)	100.0 [-8.6, 100.0]
生後 120 日以内	15 (0.4)	37 (1.1)	59.5 [8.3, 83.7]	1 (0.5)	5 (2.3)	80.1 [-77.9, 99.6]
生後 150 日以内	17 (0.5)	39 (1.1)	56.4 [5.2, 81.5]	1 (0.5)	5 (2.3)	80.1 [-77.9, 99.6]
生後 180 日以内	19 (0.5)	44 (1.3)	56.8 [10.1, 80.7]	1 (0.5)	5 (2.3)	80.1 [-77.9, 99.6]
生後 360 日以内	38 (1.1)	57 (1.6)	33.3 [-17.6, 62.9]	1 (0.5)	5 (2.3)	80.1 [-77.9, 99.6]

N : 解析対象例数、n : 入院例数

② 免疫原性について

C3671003 試験の母親参加者における RSV A 及び RSV B に対する中和抗体の GMT は表 17 のとおりであり、用量又は Al(OH)₃ 添加の有無に関わらず RSV A 及び RSV B のいずれに対しても高い中和抗体を誘導し、治験薬接種後 2 週時点から分娩後 6 カ月までの期間において、プラセボ群に比べいずれの本薬群でも高かった。本薬群における中和抗体の GMFR は、RSV A 及び RSV B に対する中和抗体価 (併合) の結果では接種 2 週後時点で 20.8~27.7 倍と最も高く、分娩後 6 カ月時点で 5.6~7.7 倍まで低下した (表 18)。C3671003 試験の乳児参加者における中和抗体価は表 19 のとおりであり、いずれの本薬群においても、出生時から生後 6 カ月間までプラセボ群に比べて高い値であった。

C3671008 試験は継続中であり、試験全体の免疫原性データは得られていないが、日本人における免疫原性の検討を行うために、日本で組み入れた母親-乳児ペア及び日本の治験参加者集団にマッチさせた日本以外の参加国から選定した母親-乳児ペア¹⁶⁾の免疫原性データを用いて解析を実施した¹⁷⁾。日本の参加者及び日本以外の国の参加者における RSV A 及び RSV B に対する中和抗体価の結果を表 33 に示す。本剤を接種した母親参加者における中和抗体価について、日本の母親参加者及び日本以外の国の母親参加者のいずれでも本剤接種前に比べて分娩時点で上昇しており、頑健な免疫応答を誘導したが、日本の母親参加者における分娩時の中和抗体の GMT は日本以外の国の母親参加者における GMT よりも低い値を示した。本剤群の乳児参加者における出生時の中和抗体の GMT は、日本の参加者及び日本以外の参加者ともにプラセボ群の乳児参加者の GMT に比べて高い値を示したが、日本の乳児参加者の本剤群の出生時の中和抗体の GMT は、日本以外の乳児参加者より低い値を示した。また、母親-乳児参加者ペアで経胎盤移行した中和抗体価の比 (胎盤移行率) は、日本以外の国の参加者及び日本の参加者ともに 1 を上回り、同様の傾向が認められた (表 34)。

RSV による感染症の予防と RSV に対する中和抗体価の相関は確立していないものの、文献報告 (J Pediatr 1981; 98: 708-15、J Infect Dis 2014; 210: 1582-9 等) を踏まえると本剤を接種した妊婦での免疫応答及び母親からの移行抗体が乳児における RSV による下気道感染症の予防に寄与することが示唆され、本剤接種後の免疫原性の結果は本剤の有効性を支持すると考える。

¹⁶⁾ 各接種群 (本剤群、プラセボ群) 1 : 1 の比で、治験薬接種時の妊娠週数 (2 週間隔) 及び C3671008 試験に組み入れた年 (2021 年 6 月 30 日より前を 1 年目の組み入れと定義) に基づき、日本の治験参加者集団にマッチさせた日本以外の参加国から選定した母親及びその乳児参加者のペア。

¹⁷⁾ 解析の対象集団は評価可能免疫原性集団とした。母親参加者の評価可能免疫原性集団は 847 例 (日本の参加者 427 例 (本剤群 215 例、プラセボ群 212 例)、日本以外の国の参加者 420 例 (本剤群 210 例、プラセボ群 210 例)、乳児参加者の評価可能免疫原性集団は 843 例 (日本の参加者 426 例 (本剤群 214 例、プラセボ群 212 例)、日本以外の国の参加者 417 例 (本剤群 207 例、プラセボ群 210 例)) である。

表 33 RSV に対する中和抗体価 (50%阻害希釈倍率) (C3671008 試験、評価可能免疫原性集団)

		日本の参加者		日本以外の国の参加者	
		n	GM [95%CI] ^{a)}	n	GM [95%CI] ^{a)}
母親参加者 (本剤群)					
RSV サブグループ A	接種前の GMT	215	1225 [1085.6, 1382.6]	206	1287 [1139.0, 1453.8]
	分娩時の GMT	215	12751 [11472.0, 14173.3]	210	18790 [16695.5, 21146.8]
	GMFR	215	10.1 [8.99, 11.45]	206	14.6 [12.53, 16.91]
RSV サブグループ B	接種前の GMT	215	1377 [1227.3, 1546.0]	209	1510 [1330.3, 1713.1]
	分娩時の GMT	215	14057 [12407.6, 15925.0]	210	20506 [17953.7, 23420.9]
	GMFR	215	10.2 [8.99, 11.51]	209	13.5 [11.71, 15.68]
RSV サブグループ A 及び B	接種前の GMT	215	1299 [1165.7, 1447.8]	206	1393 [1239.3, 1565.5]
	分娩時の GMT	215	13388 [12016.2, 14916.6]	210	19629 [17431.1, 22104.3]
	GMFR	215	10.3 [9.13, 11.63]	206	14.2 [12.23, 16.39]
乳児参加者					
RSV サブグループ A	本剤群の GMT	214	15738 [14169.5, 17479.1]	207	23176 [20458.6, 26254.4]
	プラセボ群の GMT	212	1591 [1390.6, 1819.9]	206	1637 [1436.3, 1866.0]
	GMR		9.89 [8.34, 11.73]		14.16 [11.82, 16.95]
RSV サブグループ B	本剤群の GMT	214	17872 [15910.5, 20074.3]	207	24801 [21496.9, 28613.6]
	プラセボ群の GMT	212	1691 [1488.0, 1921.8]	210	1829 [1602.1, 2089.0]
	GMR		10.57 [8.90, 12.56]		13.56 [11.16, 16.47]
RSV サブグループ A 及び B	本剤群の GMT	214	16771 [15124.9, 18595.5]	207	23975 [21151.8, 27174.7]
	プラセボ群の GMT	212	1640 [1451.0, 1854.0]	206	1722 [1519.0, 1953.3]
	GMR		10.22 [8.71, 12.00]		13.92 [11.66, 16.61]

GMFR : 分娩時の GMT / 本剤接種前の GMT

GMR : 本剤群の GMT / プラセボ群の GMT

n : 有効な測定データが得られた被験者数

a) 中和抗体の測定結果を解析用に対数変換し、GM 及びその両側 95%CI 信頼区間を算出した。

表 34 RSV に対する中和抗体の胎盤移行率 (C3671008 試験、評価可能免疫原性集団)

	日本の参加者				日本以外の国の参加者			
	本剤群		プラセボ群		本剤群		プラセボ群	
RSV サブグループ	n	GM [95%CI] ^{a)}	n	GM [95%CI] ^{a)}	n	GM [95%CI] ^{a)}	n	GM [95%CI] ^{a)}
A	214	1.24 [1.13, 1.37]	212	1.19 [1.09, 1.29]	207	1.22 [1.08, 1.37]	204	1.28 [1.18, 1.40]
B	214	1.28 [1.16, 1.41]	210	1.21 [1.11, 1.31]	207	1.19 [1.05, 1.36]	209	1.25 [1.15, 1.36]
A 及び B	214	1.26 [1.15, 1.38]	210	1.19 [1.11, 1.29]	207	1.21 [1.07, 1.36]	204	1.27 [1.17, 1.37]

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5 × LLOQ の値が用いられた (LLOQ : 242 (RSV A)、99 (RSV B))

胎盤移行率 : 乳児の中和抗体価 / 母親の中和抗体価

n : 母子のいずれも有効な測定結果がある例数

a) 各ペアの胎盤移行率の値を解析用に対数変換し、GM 及び両側 95%CI を算出した。

なお、他のワクチンと同時接種した際の免疫原性の結果については以下のとおりである。

・ SIIV との同時接種

C3671001 試験において本薬と SIIV との同時接種による影響を評価した。Al(OH)₃ 非含有の製剤を接種した各群における、SIIV 接種後 1 カ月時点での SIIV に含まれる各インフルエンザ株に対する HAI 抗体価は表 35 のとおりであり、SIIV と同時接種した際の SIIV に対する免疫応答は SIIV 単独接種時と比較して低い傾向が認められた。本薬に対する免疫応答は SIIV との同時接種の影響を受けなかった。

表 35 SIIV 接種後 1 カ月時点の HAI 抗体価 (C3671001 試験、評価可能インフルエンザ免疫原性集団)

接種 1	本薬 60 µg +SIIV	本薬 60 µg +プラセボ	本薬 120 µg +SIIV	本薬 120 µg +プラセボ	本薬 240 µg +SIIV	本薬 240 µg +プラセボ	プラセボ +プラセボ	
接種 2 ^{a)}	プラセボ	SIIV	プラセボ	SIIV	プラセボ	SIIV	SIIV	
	N=39	N=33	N=40	N=33	N=40	N=36	N=34	
GM [両側 95%CI] ^{b)}								
A-H1N1/Michigan								
GMT	接種前	44.5 [30.34, 65.26]	25.0 [17.15, 36.51]	18.9 [13.51, 26.47]	27.0 [16.99, 42.96]	20.5 [14.21, 29.48]	28.7 [18.16, 45.28]	33.5 [21.85, 51.43]
	接種後	77.2 [55.13, 108.07]	95.3 [65.73, 138.06]	62.4 [45.56, 85.46]	113.5 [3.56, 175.25]	57.2 [43.42, 75.40]	83.6 [58.45, 119.71]	126.9 [91.78, 175.60]
GMFR		1.6 [1.26, 2.08]	3.4 [2.33, 5.04]	2.8 [1.94, 3.96]	3.7 [2.31, 5.93]	2.4 [1.67, 3.31]	2.6 [1.70, 3.98]	3.4 [2.23, 5.04]
A-H3N2/Singapore								
GMT	接種前	35.1 [23.42, 52.58]	25.4 [16.15, 39.89]	23.9 [15.90, 36.02]	28.8 [18.02, 45.95]	20.9 [13.37, 32.81]	22.4 [14.54, 34.63]	34.4 [23.03, 51.44]
	接種後	77.7 [54.76, 110.11]	129.6 [84.87, 198.00]	85.2 [57.22, 126.96]	120.0 [77.87, 185.00]	81.4 [59.53, 111.30]	82.1 [56.50, 119.19]	152.5 [114.26, 203.64]
GMFR		2.0 [1.49, 2.76]	4.4 [2.73, 7.12]	3.1 [2.03, 4.74]	3.7 [2.25, 6.00]	3.0 [2.00, 4.65]	3.2 [2.19, 4.66]	4.2 [2.78, 6.25]
B1/Colorado								
GMT	接種前	13.2 [9.24, 18.73]	10.3 [7.64, 13.87]	7.3 [5.92, 9.06]	13.0 [9.12, 18.43]	8.3 [6.27, 11.03]	9.4 [6.75, 13.22]	10.5 [8.05, 13.68]
	接種後	23.5 [17.09, 32.25]	41.7 [27.86, 62.52]	18.4 [13.75, 24.74]	38.4 [25.91, 56.86]	15.5 [11.28, 21.39]	22.3 [15.61, 31.85]	31.8 [21.21, 47.55]
GMFR		1.5 [1.14, 1.95]	3.0 [1.94, 4.50]	1.8 [1.33, 2.30]	2.4 [1.64, 3.52]	1.4 [1.07, 1.80]	1.7 [1.26, 2.22]	2.5 [1.75, 3.49]
B2/Phuket								
GMT	接種前	16.3 [11.09, 23.85]	11.7 [8.93, 15.24]	9.3 [7.16, 12.20]	12.8 [9.20, 17.77]	10.4 [7.84, 13.83]	12.3 [8.75, 17.25]	13.1 [9.74, 17.69]
	接種後	29.0 [21.07, 40.04]	39.4 [27.06, 57.46]	22.6 [17.56, 29.11]	28.4 [18.66, 43.17]	20.1 [14.73, 27.51]	28.7 [20.16, 40.71]	36.2 [26.26, 49.80]
GMFR		1.5 [1.13, 1.98]	2.8 [2.04, 3.84]	1.7 [1.37, 2.13]	1.9 [1.32, 2.66]	1.6 [1.19, 2.07]	1.8 [1.37, 2.31]	2.2 [1.68, 3.00]

N : 解析対象例数

a) 接種 1 終了 28~35 日後に実施。

b) 各値を解析用に対数変換し、GMT、GMFR 及びその両側 95%CI を算出した。

・ Tdap との同時接種

参考資料として提出した C3671004 試験¹⁸⁾において、18~49 歳の健康な非妊娠女性を対象に、本薬¹⁹⁾と Tdap との同時接種による影響を評価した。本薬と Tdap を同時接種した際の RSV (RSV A 及び RSV B) に対する免疫応答は、本薬の単独接種により誘導される免疫応答に対して非劣性 (GMR の両側 95%CI 下限値が 0.5 を上回る) であり、Tdap に含まれるジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対する免疫応答は、Tdap の単独接種により誘導される免疫応答に対して非劣性 (抗体保有率 (抗体保有の基準:

¹⁸⁾ C3671004 試験は 18~49 歳の健康な非妊娠女性を対象に、Tdap と同時接種したときの本薬の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化観察者盲検試験である。用法用量は 2 種類の治験薬 (本薬 120 µg/プラセボ、本薬 120 µg/Tdap、本薬 240 µg+Al(OH)₃/プラセボ、本薬 240 µg+Al(OH)₃/Tdap 又はプラセボ/Tdap のいずれかの組合せ) をそれぞれ筋肉内接種することとし、713 例 (本薬 120 µg/プラセボ群、本薬 120 µg/Tdap 群、本薬 240 µg+Al(OH)₃/プラセボ群及び本薬 240 µg+Al(OH)₃/Tdap 群各 143 例、プラセボ/Tdap 群 141 例) を試験に組み入れ、治験薬接種前及び治験薬接種後 1 カ月時点に各抗原に対する抗体価を測定した。

¹⁹⁾ 本薬 120 µg 群及び本薬 240 µg+Al(OH)₃群を設定し、GMR の解析 (主要解析) では両群を併合した。

≥0.1 IU/mL) の差の両側 95%CI 下限が-10%を上回る) であった。一方、本薬と Tdap を同時接種したときの百日せき菌の防御抗原に対する免疫応答について、Tdap 単独接種に対する非劣性を評価した結果は表 36 のとおりであり、百日せき菌の防御抗原 (PTx、FHA 及び PRN) に対する免疫応答は、Tdap の単独接種により誘導される免疫応答と比較して、事前に規定した非劣性基準 (GMR の両側 95%CI 下限値が 0.67 を上回る) を満たさなかった (表 36)。これらの所見の臨床的意義は不明である。

表 36 本剤と Tdap との同時接種の有無別の百日せき成分に対する抗体濃度 (C3671004 試験、評価可能免疫原性集団)

		本剤+Tdap N=272	プラセボ+Tdap N=134	GMR [両側 95%CI] ^{a)}
		GMC [両側 95%CI] ^{a)}	GMC [両側 95%CI] ^{a)}	
抗 PTx 抗体	接種前	5.55 [4.79, 6.43]	5.66 [4.49, 7.14]	0.80 [0.64, 1.00]
	接種 1 カ月後	36.59 [33.10, 40.46]	45.90 [37.43, 56.29]	
抗 FHA 抗体	接種前	25.07 [21.88, 28.72]	26.39 [22.11, 31.50]	0.59 [0.50, 0.70]
	接種 1 カ月後	113.30 [104.13, 123.28]	191.33 [164.46, 222.59]	
抗 PRN 抗体	接種前	28.31 [23.41, 34.24]	23.63 [18.23, 30.63]	0.60 [0.48, 0.76]
	接種 1 カ月後	154.13 [135.98, 174.70]	257.05 [211.55, 312.34]	

GMR : (本剤+Tdap) / (プラセボ+Tdap)、N : 解析対象例数

a) 抗体濃度の測定結果を解析用に対数変換し、GMC、GMR 及びその両側 95%CI を算出した。

以上、C3671008 試験における主要評価項目の結果より、本剤を接種した母親から生まれた乳児において、生後 6 カ月までの RSV による下気道疾患の予防効果を示す結果が得られ、日本部分集団においても全体集団と一貫した結果が得られていること、評価資料とした各試験の免疫原性の評価において、本剤接種により RSV に対する中和抗体価が上昇し、本剤を接種した母親から出生した乳児における RSV に対する中和抗体価はプラセボを接種した母親から出生した乳児と比べて高いことが確認されたことから、本剤の有効性は期待でき、日本人においても C3671008 試験の全体集団と同様に有効性が期待できると考える。

機構は、本剤の有効性について以下のように考える。

C3671008 試験で規定された中間解析計画に基づく解析の結果、主要な解析と位置づけた 2 回目の中間解析において、2 つの主要評価項目のうち、生後 90 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI イベントについては試験の成功基準を満たさなかった。この成績について、統計学的な観点からは、当該中間解析時点においては RSV を原因とする MA-LRTI に対する有効性が検証されていないと結論づけざるを得ないが、生後 90 日以内、生後 120 日以内、生後 150 日以内、生後 180 日以内の各時点の RSV を原因とする MA-LRTI イベントに関する VE の推定値からはいずれも安定した有効性が示唆されていること、もう一方の主要評価項目である生後 90 日以内の RSV を原因とする高度の MA-LRTI イベントについては、生後 90 日以内、生後 120 日以内、生後 150 日以内、生後 180 日以内のいずれの評価時点でも試験の成功基準を満たし、有効性が示されている。また、副次評価項目として検討された生後 210 日時点以降の評価時点における RSV を原因とする MA-LRTI の発現及び生後 180 日間の RSV による入院の発生について、いずれもプラセボ群に比べて本剤群でイベントの発現を減少させる結果が得られている。以上を踏まえると、生後 180 日までの新生児及び乳児における RSV による下気道疾患に対する本剤の予防効果が期待できると考える。

また、C3671008 試験の全体集団及び部分集団別の有効性解析の結果並びに免疫原性の結果より、日本部分集団においても全体集団と同様の有効性が期待できるとする申請者の説明は受入れ可能と考える。

なお、他のワクチンとの同時接種については、7.R.5 において議論する。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.5における検討から本剤の安全性は許容可能と判断した。
以上の判断については専門協議を踏まえて最終的に判断する。

7.R.2.1 臨床試験における安全性

申請者は以下のように説明している。

① 母親参加者における安全性

本申請の主要な試験である C3671008 試験の母親参加者における治験薬接種後 7 日間の局所反応及び全身反応の発現状況は表 23 に示すとおりであり、局所反応、全身反応ともに各事象の発現開始日の中央値は 2.0 日で、持続日数の中央値は局所反応では 2.0～3.0 日、全身反応では 1.0～3.0 日であった。高度の局所反応は本剤群 0.3% (10/3,663 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。高度の全身反応は本剤群 2.3% (83/3,663 例)、プラセボ群 2.3% (82/3,639 例) に認められ、本剤群で 1% 以上に発現した高度の全身反応は疲労であり、本剤群 1.3% (49/3,663 例)、プラセボ群 1.4% (52/3,639 例) に認められた。C3671008 試験における有害事象の発現状況は表 24 に示すとおりである。治験薬接種後 1 カ月までに認められた有害事象のうち重度又は生命を脅かす有害事象及びそのうちの副反応は本剤群で 2.2% (81/3,682 例) 及び 0.1% (4/3,682 例、重度の有害事象 1 例 (四肢痛)、生命を脅かす有害事象 3 例 (体温上昇、切迫早産、子癇各 1 例)、プラセボ群で 1.5% (56/3,675 例) 及び 0% (0/3,675 例) に認められた。SOC 別の重度又は生命を脅かす有害事象において最も多く認められたのは「妊娠、産褥および周産期の状態」であり、本剤群で 1.7% (63/3,682 例)、プラセボ群で 1.0% (36/3,675 例) であった。

治験期間中に認められた重篤な有害事象は、妊婦を接種対象とした C3671008 試験及び C3671003 試験における母親参加者の併合解析 (各試験の安全性データカットオフまでのデータを併合 (本剤 (本薬 120 µg (Al(OH)₃ 添加無し)) 群 3,797 例、プラセボ群 3,792 例)) の結果、本剤群で 15.9% (605/3,797 例)、プラセボ群で 15.1% (572/3,792 例) であり、発現割合は同程度であった。両群で主に認められた SOC 別の重篤な有害事象は、「妊娠、産褥および周産期の状態」 (本剤群 11.9% (450 例)、プラセボ群 11.1% (421 例)、以下同順) であり、PT 別の事象としては、子癇前症 (1.8% (68 例)、1.5% (56 例)、胎児ジストレス症候群 (1.7% (66 例)、1.6% (62 例))、分娩過程停止 (1.0% (37 例)、1.2% (44 例))、妊娠高血圧 (1.1% (41 例)、1.0% (38 例))、胎児機能不全心拍パターン (1.0% (37 例)、0.8% (30 例)) 分娩後出血 (0.8% (29 例)、0.9% (33 例)) 及び早産 (0.7% (28 例)、0.6% (24 例)) であった。母親参加者において認められた重篤な有害事象のうち治験薬との因果関係があるとされた事象は C3671008 試験において認められた 5 例の事象 (本剤群: 四肢痛、切迫早産、全身性エリテマトーデス、子癇各 1 例、プラセボ群: 胎盤早期剥離 1 例) であり、これらの転帰はいずれも回復であった (7.3 参照)。

死亡に至った有害事象は、評価資料とした 3 試験 (C3671001 試験、C3671003 試験及び C3671008 試験) の女性参加者において、C3671008 試験の母親参加者 1 例 (分娩後出血及び血液量減少性ショック)、C3671001 試験の非妊娠女性被験者 1 例 (各種物質毒性) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された (7.3 及び 7.1 参照)。また、母親参加者の胎児に関連する安全性の事象 (出生前及び乳児が出生後に呼吸を開始するまでの分娩中に発現した事象) は母親参加者の事象として報告され、母親参加者の併合解析における胎児死亡及び死産の発現割合は本剤群で 0.2% (6/3,797 例) 及び 0.1% (4/3,797 例)、プラセボ群で 0.2% (8/3,792 例) 及び 0.1% 未満 (1/3,792 例) であり、全て治験薬との因果関係は否定された。

日本部分集団における安全性は以下のとおりである。

C3671008 試験での日本人の母親参加者において治験薬接種後 7 日間に報告された局所反応及び全身反応の発現割合は表 37 のとおりであり、全体集団における発現割合（表 16）と比較して、局所反応の発現割合は同様であり、全身反応の発現割合は低い傾向が見られた。日本人の母親参加者における各事象の発現開始日の中央値は局所反応で 2.0～3.0 日、全身反応で 2.0～4.0 日、持続日数の中央値は局所反応では 2.0～3.0 日、全身反応では 1.0～2.0 日であり、全体集団での値と同程度であった。高度の局所反応は本剤群、プラセボ群ともに認められず、高度の全身反応は本剤群の接種後 7 日以内に疲労及び下痢が各 1 例（0.4%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

表 37 治験薬接種後 7 日間に発現した局所反応及び全身反応（日本部分集団の母親参加者）（C3671008 試験、安全性集団）

	本剤群	プラセボ群
	N=230	N=232
	n (%)	n (%)
局所反応		
全体	92 (40.0)	24 (10.3)
注射部位疼痛	87 (37.8)	23 (9.9)
発赤	16 (7.0)	0
腫脹	11 (4.8)	1 (0.4)
全身反応		
全体	95 (41.3)	90 (38.8)
発熱	1 (0.4)	1 (0.4)
悪心	19 (8.3)	31 (13.4)
嘔吐	7 (3.0)	8 (3.4)
下痢	23 (10.0)	25 (10.8)
頭痛	35 (15.2)	33 (14.2)
疲労	47 (20.4)	49 (21.1)
筋肉痛	33 (14.3)	4 (1.7)
関節痛	9 (3.9)	8 (3.4)

N：解析対象例数、n：発現例数

日本人の母親参加者において治験薬接種後 1 カ月に認められた有害事象及び副反応、並びに分娩後 6 カ月間に認められた重篤な有害事象の発現割合は表 38 のとおりで、全体集団における発現割合（表 24）と同様の傾向であった。いずれかの群で 1.0%以上に報告された有害事象は表 39 のとおりであり、全体集団での発現状況（表 25）と同様の傾向であった。

表 38 有害事象の概況（日本部分集団の母親参加者）（C3671008 試験、安全性集団）

	本剤群	プラセボ群
	N=230	N=232
	n (%)	n (%)
有害事象 ^{a)}	37 (16.1)	46 (19.8)
高度の有害事象 ^{a)}	0	4 (1.7)
副反応 ^{a)}	1 (0.4)	0
重篤な有害事象 ^{b)}	46 (20.0)	34 (14.7)
治験中止に至った有害事象 ^{b)}	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 観察期間は治験薬接種後から治験薬接種 1 カ月後まで

b) 観察期間は治験薬接種後から分娩後 6 カ月まで

表 39 治験薬接種後 1 カ月間にいずれかの群で 1.0%以上に認められた有害事象（日本部分集団の母親参加者）
（C3671008 試験、安全性集団）

	本剤群 N=230	プラセボ群 N=232
	n (%)	n (%)
貧血	5 (2.2)	11 (4.7)
鉄欠乏性貧血	3 (1.3)	5 (2.2)
早産	3 (1.3)	5 (2.2)
外陰部腫カンジダ症	1 (0.4)	5 (2.2)
痔核	4 (1.7)	1 (0.4)
妊娠高血圧	3 (1.3)	1 (0.4)
口腔ヘルペス	0	3 (1.3)

N：解析対象例数、n：発現例数

重篤な有害事象について、日本人の母親参加者における接種後から分娩後 6 カ月時までの主な SOC 別の重篤な有害事象は、「妊娠、産褥および周産期の状態」であり、本剤群の 13.9%（32 例）、プラセボ群の 10.3%（24 例）に報告され、全体集団における発現状況（本剤群 12.1%（446/3,682 例）、プラセボ群 11.2%（411/3,675 例））と同様であった。本剤群で発現割合が 1.0%以上の PT 別の重篤な有害事象は分娩停止（本剤群 3.0%（7 例）、プラセボ群 3.0%（7 例）、以降同順）、妊娠高血圧（3.0%（7 例）、0.9%（2 例））、胎児機能不全心拍パターン（2.2%（5 例）、0.4%（1 例））、妊娠 37 週未満の前期破水（1.7%（4 例）、0.4%（1 例））、前期破水（1.3%（3 例）、0.9%（2 例））及び胎児一過性徐脈異常（1.3%（3 例）、0.9%（2 例））であり、発現割合は本剤群とプラセボ群とで同様であった。治験薬との関連があるとされた重篤な有害事象は本剤群の 1 例（子癇）に報告され、転帰は回復であった。

② 乳児参加者における安全性

本申請の主要な試験である C3671008 試験の乳児参加者における、有害事象の発現状況は表 24 に示すとおりであった。出生後 1 カ月までに認められた有害事象のうち重度又は生命を脅かす有害事象は本剤群の 5.1%（183/3,568 例）、プラセボ群の 4.5%（160/3,558 例）に認められたが、いずれも母親参加者に接種された治験薬との因果関係は否定された。SOC 別の高度又は生命を脅かす有害事象のうち最も多く認められたものは「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、本剤群で 2.4%（87/3,568 例）、プラセボ群で 1.9%（67/3,558 例）に認められた。

重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象について、C3671008 試験及び C3671003 試験における乳児参加者の併合解析（各試験の安全性データカットオフ日までのデータを併合）（本剤（本薬 120 µg (Al(OH)₃ 添加無し））群 3,682 例、プラセボ群 3,674 例）の結果に基づき説明する。重篤な有害事象の発現割合は本剤群で 18.1%（666/3,682 例）及びプラセボ群で 18.0%（661/3,674 例）で同程度であった。両群で主に認められた SOC 別の重篤な有害事象は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（本剤群 4.5%（164 例）、プラセボ群 4.2%（156 例）、以下同順）、「妊娠、産褥および周産期の状態」（3.9%（143 例）、3.5%（128 例））、及び「感染症および寄生虫症」（3.0%（111 例）、2.5%（93 例））であった。主に認められた PT 別の重篤な有害事象は、新生児黄疸（2.1%（76 例）、1.8%（66 例））、早産児（1.4%（51 例）、1.2%（44 例））、呼吸窮迫（1.3%（47 例）、1.2%（44 例））及び新生児高ビリルビン血症（1.3%（49 例）、1.1%（40 例））であった。死亡に至った有害事象は本剤群で 5 例（0.1%、胃腸炎、早産児、胎便吸引症候群、不明確な障害、同一症例のエンテロウイルス感染及びライノウイルス感染、各 1 例（重複含む））及びプラセボ群で 12 例（0.3%、乳児突然死症候群 3 例、不明確な障害、胎便吸引症候群、早産児、肺炎、多臓器機能不全症候群、新生児仮死、心室低形成、死亡及び新生児敗血症各 1 例）に認められ、全て母親参加者に接種された治験薬との因果関係は否定された。

日本部分集団における安全性は以下のとおりである。

日本部分集団の乳児参加者において出生後 1 カ月間に認められた有害事象及びそのうちの副反応、並びに出生後 12 カ月間に認められた重篤な有害事象等の発現割合は表 40 のとおりで、全体集団における発現割合（表 24）と同様、本剤群とプラセボ群で同程度であった。出生後 1 カ月間にいずれかの群で 1.0%以上に報告された有害事象は表 41 のとおりであり、全体集団（表 25）と同様の傾向であった。

表 40 有害事象の概況（日本部分集団の乳児参加者）（C3671008 試験、安全性集団）

		本剤群 N=218	プラセボ群 N=216
		n (%)	n (%)
発現例数 (%)			
有害事象 ^{a)}		106 (48.6)	109 (50.5)
重度の有害事象又は生命を脅かす有害事象 ^{a)}		7 (3.2)	10 (4.6)
副反応 ^{a)}		0	0
重篤な有害事象 ^{b)}	出生から生後 1 カ月未満	64 (29.4)	65 (30.1)
	生後 1 か月以上 6 カ月未満	4 (1.8)	1 (0.5)
	生後 6 カ月 12 カ月未満	4 (1.8)	3 (1.4)
治験中止に至った有害事象 ^{a)}		0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 観察期間は出生から生後 1 カ月齢（生後 30 日）まで

b) 観察期間は出生から生後 12 カ月齢（生後 365 日）まで

表 41 出生後 1 カ月間にいずれかの群で 1.0%以上に認められた有害事象（日本部分集団の乳児参加者）
（C3671008 試験、安全性集団）

	本剤群 N=218	プラセボ群 N=216
	n (%)	n (%)
新生児黄疸	26 (11.9)	23 (10.6)
低出生体重児	15 (6.9)	21 (9.7)
新生児一過性頻呼吸	10 (4.6)	19 (8.8)
早産児	7 (3.2)	13 (6.0)
乳児湿疹	8 (3.7)	12 (5.6)
おむつ皮膚炎	6 (2.8)	9 (4.2)
新生児高ビリルビン血症	9 (4.1)	2 (0.9)
新生児仮死	3 (1.4)	5 (2.3)
乳児嘔吐	4 (1.8)	3 (1.4)
新生児呼吸障害	3 (1.4)	4 (1.9)
便秘	4 (1.8)	2 (0.9)
臍肉芽腫	1 (0.5)	4 (1.9)
アトピー性皮膚炎	1 (0.5)	4 (1.9)
胎便吸引症候群	4 (1.8)	1 (0.5)
乳児無呼吸	4 (1.8)	0
産瘤	2 (0.9)	3 (1.4)
鼠経ヘルニア	3 (1.4)	1 (0.5)
SARS-CoV-2 検査陽性	3 (1.4)	0

N：解析対象例数、n：発現例数

重篤な有害事象について、安全性データカットオフ日時点で乳児参加者の全体集団及び日本部分集団において生後 24 カ月までに報告された主な SOC 別の重篤な有害事象は表 42 のとおりで、重篤な有害事象の発現割合は、全体集団及び日本部分集団のいずれも本剤群とプラセボ群の発現割合は同程度であったが、日本部分集団では全体集団と比較して本剤群、プラセボ群ともに発現割合が高い傾向であった。日本部分集団の本剤群において発現割合が 1.0%以上の重篤な有害事象は表 43 のとおりで、各事象の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であったが、全体集団の結果（表 25）と比較して、日本部分集団では新生児黄疸及び低出生体重児の発現割合が高い傾向であった。なお、乳児参加者の日本部分集団において重篤な有害事象の発現割合が全体集団での発現割合と比較して高い傾向が認められた決定的な理

由は不明であるが、C3671008 試験参加した各国又は地域の医療制度及び標準的な周産期管理は様々であり、出産時の入院期間や医療へのアクセス、小児医療費の助成、治療計画等の違いが、入院（入院期間の延長、小児集中治療室への収容も含む）を含む重篤な有害事象の基準に合致する事象の発現割合に影響したと考える。

表 42 出生から 24 カ月までに報告された主な重篤な有害事象 (SOC 別) (乳児参加者) (C3671008 試験、安全性集団)

SOC	全体集団		日本部分集団	
	本剤群 N=3568	プラセボ群 N=3558	本剤群 N=218	プラセボ群 N=216
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	625 (17.5)	623 (17.5)	68 (31.2)	69 (31.9)
妊娠、産褥および周産期の状態	140 (3.9)	126 (3.5)	24 (11.0)	33 (15.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	163 (4.6)	149 (4.2)	18 (8.3)	20 (9.3)
感染症および寄生虫症	108 (3.0)	90 (2.5)	10 (4.6)	4 (1.9)
肝胆道系障害	53 (1.5)	42 (1.2)	10 (4.6)	1 (0.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	152 (4.3)	189 (5.3)	9 (4.1)	12 (5.6)
胃腸障害	24 (0.7)	29 (0.8)	8 (3.7)	4 (1.9)

N：解析対象例数、n：発現例数

表 43 本剤群において発現割合が 1.0%以上の重篤な有害事象 (日本部分集団の乳児参加者) (C3671008 試験、安全性集団)

	全体集団		日本部分集団	
	本剤群 N=3568	プラセボ群 N=3558	本剤群 N=218	プラセボ群 N=216
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
新生児黄疸	75 (2.1)	66 (1.9)	16 (7.3)	19 (8.8)
低出生体重児	27 (0.8)	31 (0.9)	10 (4.6)	14 (6.5)
新生児高ビリルビン血症	49 (1.4)	40 (1.1)	9 (4.1)	1 (0.5)
新生児一過性頻呼吸	33 (0.9)	29 (<0.8)	7 (3.2)	13 (6.0)
乳児嘔吐	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (1.8)	3 (1.4)
早産児	49 (1.4)	42 (1.2)	4 (1.8)	8 (3.7)
乳児無呼吸	10 (0.3)	3 (<0.1)	4 (1.8)	0
単径ヘルニア	6 (0.2)	6 (0.2)	3 (1.4)	1 (0.5)
新生児仮死	8 (0.2)	7 (0.2)	3 (1.4)	4 (1.9)

N：解析対象例数、n：発現例数

安全性データカットオフ日までに日本部分集団において死亡に至った重篤な有害事象がプラセボ群の乳児参加者 1 例に認められ、治験責任医師により、死因は不明、治験薬との関連なしと判断された²⁰⁾。

機構は、臨床試験で本剤接種後に母親参加者に認められた有害事象の多くは他のワクチン接種でも一般的に認められる事象（注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛等）であり、短期間で回復し、発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であること、乳児参加者において母親の治験薬接種による安全性の懸念は認められていないことを確認した。C3671008 試験の日本部分集団の母親参加者及び乳児参加者において認められた有害事象について、乳児参加者の重篤な有害事象の発現割合は全体集団と比べて高い傾向が認められたことに対する申請者の考察は理解でき、その発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であることから、日本人における本剤接種による追加的な安全性の懸念は認められないと考える。また、重篤有害事象以外の有害事象の発現割合は全体集団と概ね同様の傾向であり、現時点で、日本人特有の安全性の懸念は認められないと判断した。

²⁰⁾ 当該症例は正常な出生転帰で在胎 40 週 1 日に生まれた女児で、生後 114 日目に鼻汁及び咳嗽が発現し、その 2 日後に RSV の PCR 検査が陽性となり、受診医療機関で経過観察されていたが、哺乳困難をきたし生後 120 日目に死亡した。治験責任医師からは死因は不明と報告されたが、評価項目判定委員会は、死因は RSV による急性呼吸器疾患と判定した。

7.R.2.2 特に注目すべき有害事象 (AESI) について

申請者は以下のように説明している。

① 母親参加者の AESI

母親参加者の AESI として、C3671008 試験において早産及び SARS-CoV-2 検査陽性 (PCR 検査又は抗原検査) について収集した。

治験薬接種後から安全性データカットオフ日までに全体集団において報告された早産の発現割合は本剤群で 5.6% (206/3,682 例)、プラセボ群で 4.7% (174/3,675 例) と同程度であった。また、日本部分集団での早産の発現割合は本剤群で 3.0% (7/230 例) 及びプラセボ群 5.6% (13/232 例) と同程度であり、全体集団における発現割合とも同程度であった。

治験薬接種後から安全性データカットオフ日までに全体集団において報告された SARS-CoV-2 検査陽性の発現割合は本剤群で 3.9% (143/3,682 例)、プラセボ群で 3.0% (111/3,675 例) と同程度であった。また、日本部分集団での SARS-CoV-2 検査陽性の発現割合は本剤群で 3.5% (8/230 例)、プラセボ群で 1.7% (4/232 例) と同程度であり、全体集団における発現割合とも同程度であった。

② 乳児参加者の AESI

乳児参加者の AESI として、C3671008 試験において低出生体重児、早産児、発育遅延及び SARS-CoV-2 検査陽性 (PCR 検査又は抗原検査) について収集した。

安全性データカットオフ日までに乳児参加者の全体集団で認められた低出生体重児の発現割合は本剤群で 5.1% (181/3,568 例)、プラセボ群で 4.3% (154/3,558 例) と同程度であった。また、日本部分集団の乳児参加者での低出生体重児の発現割合は本剤群で 6.9% (15/218 例)、プラセボ群で 9.7% (21/216 例) と同程度であったが、全体集団と比べると日本部分集団で発現割合がやや高い傾向であった。全体集団における早産児の発現割合は本剤群で 5.7% (202/3,568 例)、プラセボ群で 4.7% (169/3,558 例) と同程度であった。また、日本部分集団の乳児参加者での早産児の発現割合は本剤群で 3.2% (7/218 例)、プラセボ群で 6.0% (13/216 例) で、全体集団の発現割合と同様の傾向であった。全体集団における発育遅延²¹⁾の発現割合は本剤群 0.3% (12/3,568 例)、プラセボ群 0.3% (10/3,558 例) と同様であった。日本部分集団では安全性データカットオフ日までに発育遅延の報告はなかった。全体集団における SARS-CoV-2 検査陽性の発現割合は本剤群で 2.4% (87/3,568 例)、プラセボ群で 2.4% (87/3,558 例) で同程度であった。日本部分集団の乳児参加者での SARS-CoV-2 検査陽性の発現割合は本剤群で 1.8% (4/218 例)、プラセボ群で 0.5% (1/216 例) で全体集団における発現割合と同程度であった。

機構は、母親参加者及び乳児参加者の AESI の発現状況について、日本人被験者も含め本剤群、プラセボ群とも同様の傾向であることを確認した。

7.R.2.3 ショック、アナフィラキシーについて

申請者は以下のように説明している。

本剤の開発に係る臨床試験²²⁾においてショック、アナフィラキシーの報告はない。しかしながら、ショック、アナフィラキシーは潜在的にワクチン全般に発現する可能性があり、発現した場合は生命を脅かす可能性があり医学的介入が必須であることから、重要な潜在的リスクに設定した。一方で、本剤の

²¹⁾ 発育遅延及び神経系障害の発現例数

²²⁾ C3671008 試験は安全性データカットオフ日 (2022 年 9 月 2 日) 時点までの情報。

臨床試験においてショック、アナフィラキシーの報告はないことから、現時点では添付文書において「ショック、アナフィラキシー」の注意喚起の記載は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤はタンパク質製剤であり、他のワクチンと同様にショック、アナフィラキシーの発現リスクは潜在的に存在することに加え、添加剤としてポリソルベート 80 が含まれていること、ショックを含むアナフィラキシーが発現した場合には重篤な転帰につながる恐れもあること等を踏まえ、ショック、アナフィラキシーを本剤の医薬品リスク管理計画における安全性検討事項に設定し、製造販売後に引き続き情報収集・評価を行うことに加え、本剤の添付文書において注意喚起を行う必要があると考える。

7.R.2.4 ギラン・バレー症候群及びその他の免疫介在性脱髄疾患について

申請者は以下のように説明している。

妊婦を対象とした臨床試験（C3671003 試験及び C3671008 試験²²⁾）では、本剤群においてギラン・バレー症候群及びその他の免疫介在性脱髄疾患の報告はないが、60 歳以上の者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価することを目的に実施中の C3671013 試験の本剤群においてギラン・バレー症候群及びミラー・フィッシャー症候群が各 1 例認められた。これらの事象は 60 歳以上に限らず、60 歳未満の者においても発現する可能性があることから、「ギラン・バレー症候群およびその他の免疫介在性脱髄疾患」を本剤の重要な潜在的リスクとして本剤の医薬品リスク管理計画における安全性検討事項に設定し、引き続き情報収集及び評価を行う予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.5 乳児参加者における呼吸器疾患増強リスクについて

本剤を接種した母親から出生した乳児における ERD リスクについて、申請者は以下のように説明している。

ワクチン接種後の RSV 感染による ERD は、RSV 感染歴のない乳児が、FI-RSV ワクチンを接種後に RSV に感染した際に認められ（Am J Epidemiol 1969; 89: 422-34.）、FI-RSV ワクチンの接種により、中和活性が低い IgG 抗体が誘導され、RSV に対して十分な免疫応答が惹起されなかったこと及び不均衡・不十分な T 細胞応答が誘導され、炎症反応が誘起されたことが原因と考えられている（Immunol Rev 2011; 239: 149-66）。

C3671003 試験及び C3671008 試験において、ERD を示唆する症例は認められていない。また、これらの試験の免疫原性解析においては、本剤接種により妊婦に誘導された RSV に対する中和抗体が胎盤を介して胎児に移行し、乳児参加者において高い中和抗体価をもたらすことが確認された（7.2 及び 7.R.1 参照）。なお、パリビズマブ等のポリクローナル抗体製剤を用いた RSV 疾患予防の臨床経験から、中和抗体製剤による乳児への受動免疫は ERD と関連しないことが示されている（Curr Opin Virol 2013; 3: 332-42.）。また、本剤接種により妊婦から乳児に移行するのは IgG 抗体のみであることを踏まえると、T 細胞応答に起因する ERD リスクは想定されない。

以上より、本剤を接種された母親から出生した乳児において、本剤に起因する ERD リスクは想定されないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。

RSV は乳児の細気管支炎やウイルス性肺炎の主な原因であり、特に、早産児、心肺の基礎疾患を有する乳児において致死的な呼吸窮迫に至ることがあり（Red Book: 2015 Report of Committee on Infectious Diseases 30th Ed. 2015. p667-76）、小児における高度の RSV 疾患の負荷は乳児期に集中している（Euro Surveill 2018; 23: 17-00163）。乳幼児における RSV 疾患の治療法は、哺乳不能や脱水状態にある乳児に対する栄養／水分補給、酸素補充等の対症療法のみである。本邦では、抗 RSV ヒト化モノクローナル抗体製剤であるパリビズマブが重篤な RSV 疾患の予防薬として承認されているが、投与対象は早産や免疫不全である等、RSV 疾患の罹患リスクが高い（以下、「ハイリスク」）新生児及び乳幼児に限定され、RSV 流行期間中に月 1 回の頻度で複数回の注射が必要である。したがって、乳児における RSV の予防には依然としてアンメットメディカルニーズが存在している。一方で、新生児にワクチンを接種しても、免疫機能が未熟であるため RSV に対する防御的免疫応答を誘導できないこと、母体からの移行抗体が新生児での抗体産生を抑制する可能性があること、また、過去に、乳幼児に対するホルマリン不活化 RSV ワクチンの接種後に RSV 感染するとワクチン関連疾患増強（VAED）を発現した事例があり、乳幼児を接種対象とする RSV ワクチンの開発には安全性及び有効性において課題があった。そこで、接種対象を乳幼児ではなく妊婦とし、母体からの移行抗体により RSV 感染による入院のリスクが最も高い生後 6 カ月までの乳児の RSV 疾患の予防を目的とした開発を行った。

本剤は、18 歳以上の妊婦を対象とした臨床試験において、母親からの移行免疫により乳児の RSV 疾患に対する有効性が確認され（7.R.1 参照）、安全性について、本剤が接種された妊婦及びその乳児において忍容性は良好であった（7.R.2 参照）。2023 年 9 月時点で乳幼児を接種対象とした RSV 疾患を予防するワクチンは承認されておらず、本剤は、本剤の接種を受けた母親から出生した新生児及び乳児において RSV 疾患を予防するワクチンとして臨床的意義があると考ええる。

機構は、臨床試験の結果から本剤の有効性は期待でき、安全性は許容可能であること、また、既承認の抗 RS ウイルスヒト化モノクローナル抗体製剤であるパリビズマブはその適応対象がハイリスクの新生児及び乳幼児に限られていることを踏まえると、妊婦への能動免疫により、在胎期間や疾患の有無によらず新生児及び乳児における RSV 疾患を予防するワクチンとして本剤の臨床的意義はあると考ええる。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本剤の効能又は効果について、以下のように説明している。

本剤の有効性については、C3671008 試験の結果から、本剤の接種を受けた母親から出生した乳児において、二つの主要評価項目のうち「RSV を原因とする高度の MA-LRTI」について、生後 180 日時点までの予防効果が示され、「RSV を原因とする MA-LRTI」については生後 90 日時点までの発症例に基づく評価では統計的な成功基準は満たさなかったものの、生後 180 日時点まで臨床的に意義のある有効性が認められた（7.R.1.1 参照）。以上より、本剤の効能又は効果は、高度の MA-LRTI 及び MA-LRTI の両評価項目を包括した「妊婦への能動免疫による新生児及び乳児における生後 6 カ月間の RS ウイルスを原因とする下気道疾患の予防」とした。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験（C3671008 試験）の主要評価項目である生後 180 日時点までの RSV を原因とする MA-LRTI 及び RSV を原因とする高度の MA-LRTI 発症例に基づく VE の結果より、本剤を接種した妊婦から出生した新生児及び乳児において、生後 6 カ月間、RSV を原因とする下気道疾患の予防効果が期待できるとする申請者の考えは理解できる。一方、その予防効果は時間経過とともに低下していくと想定されるものの、生後 180 日以降の RSV を原因とする MA-LRTI 発症例も含めた副次評価項目の試験成績より、生後 180 日以降においても一定の有効性は期待できると考えられる（表 31）。したがって、効能・効果において有効性の持続期間を生後 6 カ月間と限定する必要性は低く、効能・効果は以下のように設定し、添付文書の「効能又は効果に関連する注意」の項において、本剤の有効性が検証されたのは生後 6 カ月までの期間である旨を記載することが適切と考える。

<効能又は効果>

妊婦への能動免疫による新生児及び乳児における RS ウイルスを原因とする下気道疾患の予防

<効能又は効果に関連する注意>

本剤の臨床試験において生後 6 カ月までの有効性が検証されている。生後 6 カ月以降の有効性は確立していない。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.5 用法・用量について

本剤の申請時の用法・用量は「1 回 0.5 mL を単回、筋肉内に接種する。」とされていたが、審査中に申請者より、薬剤調製の手順を追加し、「抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解後、1 回 0.5 mL を単回、筋肉内に接種する。」に変更する旨が説明された。

申請者は、本剤の用法及び用量の設定根拠について以下のように説明している。

本剤の抗原量は、C3671001 試験及び C3671003 試験の安全性及び免疫原性データに基づき選択した。18～85 歳の健康成人（女性の対象は非妊娠女性）を対象とした C3671001 試験において、3 用量（60 µg、120 µg 又は 240 µg）の本薬とアジュバントである Al(OH)₃ の添加の有無の組み合わせを検討した結果、いずれの群においても忍容性が確認され（7.1 項）、RSV に対する中和抗体の誘導が認められた。18～49 歳の妊婦を対象とした C3671003 試験において、2 用量（120 µg 又は 240 µg）の本薬と Al(OH)₃ 添加の有無の組み合わせを検討した結果、いずれの群においても中和抗体の誘導が認められたが、用量依存的な顕著な中和抗体価の上昇はみられず、Al(OH)₃ 添加による中和抗体価の顕著な上昇はみられなかった。また、本薬群のいずれにおいても、RSV に対する中和抗体価の母親から乳児への胎盤移行率が 1 を超え、母親に対する本剤の接種により、乳児において RSV に対する中和抗体価が上昇することが確認され、本薬群における中和抗体価の GMT は出生時から生後 6 カ月までプラセボ群よりも高かった。また、母親参加者において、局所反応、全身反応、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合はいずれの群においても同程度であり、用量又は製剤（Al(OH)₃ 添加の有無）との明らかな関連は認められなかった。乳児参加者においても、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は接種群間で同程度であり、用量又は製剤との明らかな関連は認められなかった（7.2 参照）。

これらの結果に基づき、C3671008 試験における検討では本剤の抗原量を 120 µg、Al(OH)₃ 非含有とすることとし、妊娠 24～36 週の妊婦を対象に、本薬 120 µg/0.5 mL の製剤を単回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を評価した。その結果、本剤の有効性が確認され（7.R.1 参照）、安全性及び忍容性も良

好であることが確認された(7.R.2 参照)。C3671008 試験における日本部分集団における有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果は全体集団の結果と一貫しており、日本部分集団における本剤の安全性及び忍容性も良好であった。

C3671008 試験は妊娠 24~36 週の妊婦を対象に実施した。母親参加者のワクチン接種時の妊娠週数に基づく部分集団の記述的解析において、RSV を原因とする MA-LRTI 確定例及び RSV を原因とする高度の MA-LRTI 確定例に基づく VE はいずれの評価時点でも全集団での結果と同様の傾向であり、生後 180 日以内の評価時点において VE の点推定値は 20%を超えていた(表 27 及び表 28)。また、C3671008 試験において、母親参加者の AESI に設定した早産の発現割合は母親参加者のワクチン接種時の妊娠週数による差はなく、C3671003 試験において本剤を接種した母親参加者の分娩時の RSV に対する中和抗体価は妊娠週数に関わらず本剤接種前を上回り、妊娠週数別の安全性及び免疫原性について臨床的に意義のある差異は生じていないと考える。したがって、本剤の接種対象は C3671008 試験において有効性及び安全性が認められた妊娠 24~36 週の妊婦と設定した。本剤の接種可能期間を広範に設けることにより、妊婦の健康状態や妊娠の経過、医療機関での妊婦健診のスケジュール、予定帝王切開のスケジュール等の様々な要因を踏まえて主治医及び妊婦自身が最適な本剤の接種時期を決定することが可能となる。

なお、他のワクチンとの同時接種について、C3671001 試験において本薬と SIIV との同時接種によりインフルエンザワクチンの抗原に対する抗体価が低い傾向が認められ(表 35)、同時接種時の安全性は忍容可能であった。本薬と Tdap との同時接種について検討した C3671004 試験において、本薬の単独接種と Tdap との同時接種時の安全性は忍容可能であった。Tdap との同時接種により百日せき菌の防御抗原に対する免疫応答が低下する結果が得られたが(表 36)、妊婦において必要な抗体価は確立しておらず(Morbidity Mortality Weekly Report, 2018; 67: 1-44)、免疫応答低下の臨床的意義は不明であることから、百日せき菌の防御抗原を含有するワクチンとの同時接種を禁止はせず、添付文書において相互作用に関する情報提供を行う。

以上より、本剤の用法及び用量を「抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解後、1回 0.5 mL を単回、筋肉内に接種する。」とし、本剤の接種対象は妊娠 24~36 週の妊婦である旨は添付文書の用法及び用量に関連する注意に記載することとした。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性項(7.R.1 参照)及び安全性項(7.R.2 参照)における検討並びに申請者の説明を踏まえ、妊婦における本剤の用法・用量を 1回 0.5 mL、筋肉内接種と設定することは可能と考える。本剤の接種対象となる妊婦の妊娠週数について、以下の点を踏まえると、本剤の接種が可能な妊娠週数を臨床試験で組み入れられた範囲からさらに限定する又はその範囲の一部を推奨する根拠とすべきデータは現時点では得られていないこと、本剤の製造販売後には様々な健康状態や妊娠経過を有する妊婦への接種が想定され、接種可能な期間を長く設定し医師及び被接種者が最適な接種時期を決定できるようにすることは意義があると考えことから、申請者の設定どおり、C3671008 試験で有効性及び安全性が確認された妊娠 24~36 週の妊婦を本剤の接種対象とすることは可能と考える。

- ・ C3671008 試験の全体集団において有効性及び安全性が確認されていること(7.R.1 及び 7.R.2 参照)。
- ・ 生後 180 日時点までの主要評価項目に関する母親参加者の治験薬接種時の妊娠週数別の部分集団解析において、妊娠 24 週~27 週の集団ではそれ以外の集団と比べて VE の点推定値は低い傾向が認められたが、妊娠 24 週~27 週の集団は症例数が限られているため結果の解釈には留意する必要がある、検討された範囲では、明確な有効性を示す結果が得られてはいないものの、VE の点推定値は 20%を

上回り、有効性が認められないと結論付ける結果ではないこと（表 27 及び表 28）。

- ・ C3671003 試験の結果より、母親参加者の RSV に対する中和抗体価は接種後 2 週時点が高く、その後は低下する傾向は認められるものの、分娩時点においても接種前に比べて高い抗体価が維持されていること（表 17 及び表 18）。
- ・ 安全性及び免疫原性について、提出された資料を確認し、C3671003 試験において本剤群の母親参加者の分娩時の RSV に対する中和抗体価は治験薬接種時の妊娠週数が少ない集団で低い傾向が認められたものの、治験薬接種前又はプラセボ接種群に比べて高い値であり、妊娠週数の違いにより臨床的に意義のある差異は生じていないとの申請者の説明を否定する結果ではないことを確認したこと。

一方、申請者は本剤の接種対象を用法・用量には含めず、添付文書の用法及び用量に関連する注意の項に記載すると説明しているが、本申請における本剤の作用機序は既承認のワクチンと異なり、接種対象と疾患を予防する対象が異なることから、本剤の適正使用のために用法・用量において接種対象を明示することが望ましいと考える。

なお、他のワクチンとの同時接種については、提出された臨床試験で用いられたワクチンが本邦において流通しているワクチンとは異なるものの、本邦既承認の百日せき菌の防御抗原を含有するワクチンとの同時接種においても同様の傾向が認められることは想定される。ワクチン接種の機会を逃さないことは重要であることから、添付文書において百日せき菌の防御抗原を含有するワクチンとの同時接種について、相互作用に関する情報提供を行う申請者の方針は受入れ可能である。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量は申請された用法・用量を以下のように設定することが適切と考える。

<用法及び用量>

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解後、妊娠 24～36 週の妊婦に、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

本剤の有効性及び安全性を検討した主要な試験である C3671008 試験において、母親参加者及び乳児参加者での有害事象及び副反応の発現状況から、本剤接種による安全性について、日本人における安全性も含め、重大な懸念は現時点で認められていないと考える（7.R.2 参照）。一方、製造販売後早期において、妊婦及び出生児のいずれについても安全性情報を収集するには限界があると考えことから、本剤の接種を受ける妊婦を対象とした特定使用成績調査（目標例数：妊婦及び出生児 300 組（安全性解析対象例数））を実施し、C3671008 試験に組み入れられなかった特別な背景を有する者を含め、使用実態下の本剤の安全性を情報収集し、評価を行う予定である。なお、重要な潜在的リスクに設定予定の「ショック、アナフィラキシー」、「ギラン・バレー症候群およびその他の免疫介在性脱髄疾患」については、通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集を行い、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予定である。

機構は、製造販売後においては、臨床試験では検討されなかった様々な背景を有する者に対しても本剤が接種される可能性があることを踏まえると、申請者の提案する使用実態下における本剤の安全性を検討する製造販売後調査の実施には意義があると考え。計画された特定使用成績調査の目標例数は実

施可能性に基づき設定されたものと考えられるが、60歳以上の成人を対象とした本剤の臨床試験において、日本人でミラー・フィッシャー症候群が1例報告されていることを踏まえ、本剤の重要な潜在的リスクとされた「ギラン・バレー症候群およびその他の免疫介在性脱髄疾患」についても可能な限り調査の中で情報収集する必要があると考える。加えて、ショック、アナフィラキシーについても、関連する有害事象を含めて情報収集を行い、被接種者の背景因子と有害事象の発現状況からの考察等を行うことも一定の意義があると考え。したがって、安全性検討事項に基づき実施される特定使用成績調査として、目標例数、観察期間等の適切性等を再度確認し、具体的な計画を立案する必要がある。本剤の安全性検討事項とされた上記の事象は、いずれも発現頻度が低いことが想定されるため、実施予定の特定使用成績調査以外で収集される自発報告、国内外の研究報告等に基づく通常の医薬品安全性監視活動も重要である。本剤の製造販売後の検討事項及び対応については、専門協議も踏まえた上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験実施医療機関

- ・一部の被験者における、改訂された説明文書を用いた被験者の再同意取得にかかる不備

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、妊婦への能動免疫による新生児及び乳児におけるRSウイルスを原因とする下気道疾患の予防に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、妊婦を接種対象とし、母体からの移行抗体により新生児及び乳児におけるRSV感染による下気道疾患を予防することを目的としたワクチンである。新生児及び乳児におけるRSV感染による下気道疾患の予防を目的とするワクチンはこれまでに本邦で承認されておらず、RSV感染による下気道疾患の予防薬はその投与対象が限られていることから、本品目を接種可能とすることは臨床的意義があると考え。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 11 月 15 日

申請品目

[販 売 名] アブリスボ筋注用
[一 般 名] 組換え RS ウイルスワクチン
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 2 月 20 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性及び効能・効果について

専門協議において、専門委員より、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」及び「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- C3671008 試験における生後 180 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI 確定例に基づく VE の点推定値は 50%程度であり、生後 180 日以内の RSV を原因とする高度の MA-LRTI 確定例に基づく VE の点推定値は 70~80%程度であることを踏まえると、本剤は RSV を原因とする下気道疾患の重症化を予防するワクチンとして有効であると評価する。したがって、得られた結果からは、本剤の効能又は効果を「RS ウイルスを原因とする下気道疾患の予防」とすることは難しいと考える。
- 妊婦への能動免疫により胎児に抗体が移行するためには一定期間は必要であり、妊婦への接種から出生までの期間が短く胎児への抗体移行が不十分である場合には本剤の有効性は期待できないと考える。C3671008 試験においては、妊婦への本剤接種後 14 日以内に出生した乳児が有効性解析の主要な解析対象集団（評価可能有効性集団）から除外されており、妊婦への本剤接種後 14 日以内に出生した乳児における有効性は検証されていない旨は添付文書において情報提供すべきと考える。
- 胎盤を介した胎児への抗体移行に寄与する Fc 受容体の機能が備わるのは妊娠 28 週以降と考えられることから、妊娠 28 週に至らずに出生した早産児では十分な抗体移行が期待できないと考える。したがって、妊婦への本剤の接種後、妊娠 28 週未満で生まれた早産児では十分な抗体移行が期待できない旨を添付文書において注意喚起することを検討してほしいと考える。

機構は、RSV を原因とする MA-LRTI 確定例に基づく VE の値は RSV を原因とする高度の MA-LRTI 確定例に基づく VE の値を下回るものの、7.R.1 項のとおり、C3671008 試験の主要評価項目の結果は生後 6 カ月時点までの MA-LRTI に対する有効性を否定するものではないことから、効能又は効果を高度

の MA-LRTI に限定せず、「RS ウイルスを原因とする下気道疾患の予防」とすることは可能と考える旨を説明し、専門委員から理解が示された。

また、機構は、妊婦への本剤接種後 14 日以内に出生した乳児は C3671008 試験の有効性の主要な解析対象集団に含まれておらず、妊婦への本剤接種後 14 日以内に出生した乳児における本剤の有効性は確立していない旨を添付文書において情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。妊娠 28 週未満で生まれた早産児における有効性について、申請者に追加の情報を求めたところ、実施された臨床試験からは出生時の在胎週数による本剤の有効性への影響を判断できる十分な情報が得られなかった。そのため、出生時の在胎週数と本剤の有効性との関係については、今後得られる情報に基づき検討し、必要に応じて医療関係者等への情報提供を行うように申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.2 安全性について

専門協議において、専門委員より、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本剤の接種対象となる妊婦は自らの不調に敏感であることが多いことを考慮すると、被接種者に対して、本剤接種後に予想される副反応について十分に説明する必要がある。
- これまでに実施された臨床試験において早産の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であり、臨床試験成績からは本剤接種による早産の懸念は認められないと考えるが、本剤接種による早産のリスクについては、引き続き慎重に検討する必要がある。

機構は、本剤の接種後に予想される副反応を含む本剤の安全性について、被接種者への情報提供が適切に行われるよう申請者に指示し、申請者は対応する旨回答した。

専門協議において、本剤接種による早産の発現リスクが臨床試験では認められていないとすることについては否定されなかったが、機構は、本剤による早産のリスクについて、国内外における臨床試験、製造販売後の調査、文献情報等から評価、情報収集、分析等を行い、新たに得られた知見に関して情報提供を行い、追加の措置の要否を検討するよう申請者に求めた。申請者は、海外において計画している製造販売後の安全性試験において早産の発現リスクを評価する予定であり、当該試験を含め、得られた情報に基づき適切に対応する旨を回答した。

1.3 臨床的位置付けについて

専門協議において、専門委員より以下の意見が出され、審査報告 (1) の「7.R.3 臨床的位置付けについて」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

- パリビズマブは有効ながらその投与対象が制限されているが、本剤が臨床的に使用可能となれば幅広い乳児を対象として RSV による下気道疾患を予防することができ、重症例の減少に寄与することが期待できるという点で、臨床的意義があると考えられる。

なお、パリビズマブの投与に関して、以下の意見が出された。

- 本邦においては、RSV による感染症の重症化リスクを有する乳児に対して、重症化の抑制を目的としたパリビズマブの使用法が既に確立している。本剤の承認された際に別途議論すべきものではあるが、

本剤が接種された妊婦から出生した乳児におけるパリビズマブの適用の是非やパリビズマブの投与プランの変更の必要性等について、今後、関連学会等において検討が必要となると考える。

機構は、現時点では、本剤を接種した妊婦から出生した早産児等におけるパリビズマブの適用等について、現行のパリビズマブの使用方法からの変更を要する情報は得られていないものとする。今後、乳児における RSV による感染症の予防に関する最新の知見を踏まえた関連学会等における議論に資するよう、有効性及び安全性に関する情報提供に努めることとする。

1.4 用法・用量について

専門協議において、専門委員より、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」に示した機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- C3671008 試験の主要評価項目に関する母親参加者における治験薬接種時の妊娠週数別の部分集団解析の結果において、妊娠 24～27 週で本剤を接種した場合は 28 週以降に接種した場合に比べ VE の点推定値が低く、妊娠 24～27 週で本剤を接種した場合の有効性は明確でない。また、本剤接種後、妊娠 28 週未満で出生した場合には胎児への十分な抗体移行が期待できないと考えられることから、本剤の接種時期は妊娠 28 週以降としてもよいのではないかと考える。
- 接種の機会を奪わないために C3671008 試験で有効性及び安全性が確認された範囲である妊娠 24～36 週の妊婦を接種対象に設定することについて異論はない。一方で、C3671008 試験の主要評価項目に関する母親参加者における治験薬接種時の妊娠週数別の部分集団解析の結果を踏まえると、妊娠 28 週以降に本剤を接種した方が高い有効性を期待できると考えられることから、妊娠 24～27 週で本剤を接種する必要がある場合には妊娠 28 週以降に本剤が接種されるよう、妊娠 28 週以降の接種を推奨する旨を添付文書に記載すべきと考える。

専門委員の意見を踏まえ、機構は、主要評価項目の結果ではないものの、母親参加者における治験薬接種時の妊娠週数別の部分集団解析の結果を添付文書において情報提供すると共に、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」の項において妊娠 28～36 週の間接種することが望ましい旨を注意喚起するよう申請者に求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、専門委員より、以下の意見が出され、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

- 本剤における安全性監視では、本剤の接種を受けた妊婦及びその出生児を対象にした特定使用成績調査の役割は極めて大きいものとする。
- 本剤は、接種後に出生する児で効果が認められることを期待して妊婦に接種されるワクチンであり、接種対象となる妊婦が安心して接種を受けられるよう、適切な情報提供が重要である。そのためにも、使用実態下における安全性情報を可能な限り収集し評価することも必要である。
- ショック、アナフィラキシーやギラン・バレー症候群、その他の免疫介在性脱髄疾患等の稀ではあるが発現した場合には重篤な転帰につながる恐れのある有害事象の発現を検出できる例数での調査が必要である。

機構は、発現頻度の低い副反応を検出するためには大規模な調査の実施が必要であり、早期に情報収集及び評価を行うことは困難であるが、本剤の製造販売後早期の安全性監視として計画された特定使用成績調査において本剤の使用実態下における安全性情報を収集・評価を行うことには一定の意義はあると考える。専門協議における議論も踏まえると、本剤の妊婦への接種に際しては、想定されるリスクの低減策は非常に重要であり、製造販売後も可能な限り安全性情報を収集し、遅滞なく必要な安全対策措置を講じることが必要と考える。また、海外においては、本剤の安全性を検討するデータベース調査等（免疫不全状態にある妊婦に対する接種、早産のリスク等の検討）が計画中であり、海外の安全性情報の活用も考えられるが、本邦においても本剤の臨床試験では検討されなかった背景因子を有する妊婦（免疫不全状態にある妊婦や接種要注意者等の背景を有する者、妊娠に伴う合併症または異常を有する者等）への接種を含め、広く安全性監視を行うことは重要である。したがって、専門委員からの意見も踏まえ、本剤の製造販売後の安全性監視の重要性を伝えると共に、背景因子を有する妊婦を含めてより多くの情報を収集・評価できるよう調査例数を変更するよう申請者に求め、申請者は、本剤の接種が想定される妊婦の背景因子等を踏まえ、基礎疾患や合併症等を有する妊婦に対する本剤の接種における安全性情報も一定程度収集・評価が可能となるよう特定使用成績調査の調査例数を450例に変更し、当該調査で得られた情報に基づく検討や医療現場への情報提供等を速やかに行う旨回答した。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表44に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表45及び表46に示す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を実施することが適切と判断した。

表44 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
該当なし	・ショック、アナフィラキシー ・ギラン・バレー症候群およびその他の免疫介在性脱髄疾患	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表45 医薬品リスク管理計画（案）における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の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

表46 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の接種を受けた妊婦及び出生児の使用実態下の安全性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象者	本剤の接種を受けた妊婦及びその出生児
観察期間	[妊婦] 本剤接種日から分娩後28日まで [出生児] 出生日から出生後28日まで
予定例数	妊婦450例及びその全ての出生児
主な調査項目	[妊婦] 被接種者の背景情報（妊娠の状況、既往歴・合併症等）、本剤及び本剤以外のワクチンの接種情報、本剤接種1日目から7日目までの局所反応及び全身反応、有害事象の発現状況、観察期間中の使用薬剤、妊娠転帰等 [出生児] 出生児の情報、出生転帰、観察期間中の使用薬剤、有害事象の発現状況、下気道感染の有無・RSV検査の有無

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後																																																		
29	表 27 及び 表 28	<table border="1"> <tr><td colspan="2">全体集団</td></tr> <tr> <td>ワクチン接種時の母親参加者の妊娠週数</td> <td>24 週以上 28 週未満</td> </tr> <tr> <td></td> <td>28 週以上 32 週未満</td> </tr> <tr> <td></td> <td>32 週以上 36 週以下</td> </tr> <tr> <td></td> <td>37 週超</td> </tr> </table>	全体集団		ワクチン接種時の母親参加者の妊娠週数	24 週以上 28 週未満		28 週以上 32 週未満		32 週以上 36 週以下		37 週超	<table border="1"> <tr><td colspan="2">全体集団</td></tr> <tr> <td>ワクチン接種時の母親参加者の妊娠週数</td> <td>24 週以上 28 週未満</td> </tr> <tr> <td></td> <td>28 週以上 32 週未満</td> </tr> <tr> <td></td> <td>32 週以上 36 週以下</td> </tr> <tr> <td></td> <td>36 週超</td> </tr> </table>	全体集団		ワクチン接種時の母親参加者の妊娠週数	24 週以上 28 週未満		28 週以上 32 週未満		32 週以上 36 週以下		36 週超																														
全体集団																																																					
ワクチン接種時の母親参加者の妊娠週数	24 週以上 28 週未満																																																				
	28 週以上 32 週未満																																																				
	32 週以上 36 週以下																																																				
	37 週超																																																				
全体集団																																																					
ワクチン接種時の母親参加者の妊娠週数	24 週以上 28 週未満																																																				
	28 週以上 32 週未満																																																				
	32 週以上 36 週以下																																																				
	36 週超																																																				
33	表 35	<table border="1"> <tr> <td>接種 1</td> <td>本薬 120 µg +SIIV</td> <td>本薬 120 µg +プラセボ</td> </tr> <tr> <td>接種 2^{a)}</td> <td>プラセボ</td> <td>SIIV</td> </tr> <tr> <td></td> <td>N=40</td> <td>N=33</td> </tr> <tr> <td colspan="3">GM [両側 95%CI]^{b)}</td> </tr> <tr> <td colspan="3">A-H1N1/Michigan</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">GMT</td> <td>接種前</td> <td>18.9 [13.51, 26.47]</td> </tr> <tr> <td>接種後</td> <td>62.4 [45.56, 85.46]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td>接種前</td> <td>27.0 [16.99, 42.96]</td> </tr> <tr> <td>接種後</td> <td>113.5 [3.56, 175.25]</td> </tr> </table>	接種 1	本薬 120 µg +SIIV	本薬 120 µg +プラセボ	接種 2 ^{a)}	プラセボ	SIIV		N=40	N=33	GM [両側 95%CI] ^{b)}			A-H1N1/Michigan			GMT	接種前	18.9 [13.51, 26.47]	接種後	62.4 [45.56, 85.46]		接種前	27.0 [16.99, 42.96]	接種後	113.5 [3.56, 175.25]	<table border="1"> <tr> <td>接種 1</td> <td>本薬 120 µg +SIIV</td> <td>本薬 120 µg +プラセボ</td> </tr> <tr> <td>接種 2^{a)}</td> <td>プラセボ</td> <td>SIIV</td> </tr> <tr> <td></td> <td>N=40</td> <td>N=33</td> </tr> <tr> <td colspan="3">GM [両側 95%CI]^{b)}</td> </tr> <tr> <td colspan="3">A-H1N1/Michigan</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">GMT</td> <td>接種前</td> <td>18.9 [13.51, 26.47]</td> </tr> <tr> <td>接種後</td> <td>62.4 [45.56, 85.46]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td>接種前</td> <td>27.0 [16.99, 42.96]</td> </tr> <tr> <td>接種後</td> <td>113.5 [73.56, 175.25]</td> </tr> </table>	接種 1	本薬 120 µg +SIIV	本薬 120 µg +プラセボ	接種 2 ^{a)}	プラセボ	SIIV		N=40	N=33	GM [両側 95%CI] ^{b)}			A-H1N1/Michigan			GMT	接種前	18.9 [13.51, 26.47]	接種後	62.4 [45.56, 85.46]		接種前	27.0 [16.99, 42.96]	接種後	113.5 [73.56, 175.25]
接種 1	本薬 120 µg +SIIV	本薬 120 µg +プラセボ																																																			
接種 2 ^{a)}	プラセボ	SIIV																																																			
	N=40	N=33																																																			
GM [両側 95%CI] ^{b)}																																																					
A-H1N1/Michigan																																																					
GMT	接種前	18.9 [13.51, 26.47]																																																			
	接種後	62.4 [45.56, 85.46]																																																			
	接種前	27.0 [16.99, 42.96]																																																			
	接種後	113.5 [3.56, 175.25]																																																			
接種 1	本薬 120 µg +SIIV	本薬 120 µg +プラセボ																																																			
接種 2 ^{a)}	プラセボ	SIIV																																																			
	N=40	N=33																																																			
GM [両側 95%CI] ^{b)}																																																					
A-H1N1/Michigan																																																					
GMT	接種前	18.9 [13.51, 26.47]																																																			
	接種後	62.4 [45.56, 85.46]																																																			
	接種前	27.0 [16.99, 42.96]																																																			
	接種後	113.5 [73.56, 175.25]																																																			
35	9~10	局所反応、全身反応ともに各事象の発現開始日の中央値は 2.0 日で、持続日数の中央値は局所反応では 2.0~3.0 日、全身反応では 1.0~3.0 日であった。	局所反応、全身反応ともに各事象の発現開始日の中央値は 2.0~3.0 日で、持続日数の中央値は局所反応では 2.0~3.0 日、全身反応では 1.0~2.0 日であった。																																																		
39	表 43	<table border="1"> <tr><td colspan="3">全体集団</td></tr> <tr> <td></td> <td>本剤群 N=3568</td> <td>プラセボ群 N=3558</td> </tr> <tr> <td></td> <td>n (%)</td> <td>n (%)</td> </tr> <tr> <td>新生児一過性頻呼吸</td> <td>33 (0.9)</td> <td>29 (<0.8)</td> </tr> </table>	全体集団				本剤群 N=3568	プラセボ群 N=3558		n (%)	n (%)	新生児一過性頻呼吸	33 (0.9)	29 (<0.8)	<table border="1"> <tr><td colspan="3">全体集団</td></tr> <tr> <td></td> <td>本剤群 N=3568</td> <td>プラセボ群 N=3558</td> </tr> <tr> <td></td> <td>n (%)</td> <td>n (%)</td> </tr> <tr> <td>新生児一過性頻呼吸</td> <td>33 (0.9)</td> <td>29 (0.8)</td> </tr> </table>	全体集団				本剤群 N=3568	プラセボ群 N=3558		n (%)	n (%)	新生児一過性頻呼吸	33 (0.9)	29 (0.8)																										
全体集団																																																					
	本剤群 N=3568	プラセボ群 N=3558																																																			
	n (%)	n (%)																																																			
新生児一過性頻呼吸	33 (0.9)	29 (<0.8)																																																			
全体集団																																																					
	本剤群 N=3568	プラセボ群 N=3558																																																			
	n (%)	n (%)																																																			
新生児一過性頻呼吸	33 (0.9)	29 (0.8)																																																			

(下線部変更)

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は劇薬と判断する。

[効能・効果]

妊婦への能動免疫による新生児及び乳児における RS ウイルスを原因とする下気道疾患の予防

[用法・用量]

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解後、妊娠 24~36 週の妊婦に、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
Al(OH) ₃	Aluminum hydroxide	水酸化アルミニウム
847A	—	本薬に含有される、RSV A（オンタリオ株）のFタンパク質を由来とした安定化融合前Fタンパク質改変体
847B	—	本薬に含有される、RSV B（ブエノスアイレス株）のFタンパク質を由来とした安定化融合前Fタンパク質改変体
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
EAC	Endpoint adjudication committee	評価項目判定委員会
E-DMC	External data monitoring committee	外部データモニタリング委員会
■	■	■
EOPC	End of production cells	生産培養工程終了時の細胞
ERD	Enhanced respiratory disease	呼吸器疾患増強
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FHA	Filamentous hemagglutinin	繊維状赤血球凝集素
FI-RSV	Formalin-inactivated RSV vaccine	ホルマリン不活化 RSV ワクチン
GM	Geometric mean	幾何平均
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HCP	Host cell proteins	宿主細胞由来タンパク質
HPLC-ELSD	High performance liquid chromatography with evaporative light scattering detector	液体クロマトグラフィー蒸発光散乱検出法
ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（平成12年2月22日付け医薬審第329号）
ICH Q5B ガイドライン	—	「組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析」（平成10年1月6日付け医薬審第3号）
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」（平成12年7月14日付け医薬審第873号）
■	■	■
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限値
■	■	■

略語	英語	日本語
MA-LRTI	Medically attended lower respiratory tract illness	医療機関の受診に至った下気道疾患
MA-RTI	Medically attended respiratory tract illness	医療機関の受診に至った気道疾患
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intent-to-treat	—
NAAT	Nucleic acid amplification test	核酸増幅検査
NaCl	Sodium chloride	塩化ナトリウム
PRN	Pertactin	パータクチン
PT	Preferred terms	基本語
PTx	Pertussis toxin	百日咳毒素
RSV	Respiratory syncytial virus	RS ウイルス
RSV A	Respiratory syncytial virus subgroup A	RS ウイルス サブグループ A
RSV B	Respiratory syncytial virus subgroup B	RS ウイルス サブグループ B
SARS-CoV-2	SARS Coronavirus-2; virus causing the disease COVID-19	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SIIV	Seasonal inactivated influenza vaccine	季節性不活化インフルエンザワクチン
SOC	System Organ Class	器官別大分類
Tdap	Tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine	青年・成人における追加接種用の破傷風ジフテリア百日せき混合ワクチン
UV 法	Ultraviolet spectroscopy	紫外可視吸光度測定法
VE	Vaccine efficacy	ワクチン有効性
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
本剤	—	アブリスボ筋注用
本薬	—	2 価 RSV 安定化融合前 F タンパク質サブユニットワクチン