

審査報告書の修正表

[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 6 年 1 月 26 日

令和 6 年 2 月 14 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

| 頁* | 行 | 修正後 | 修正前 |
|----|----|---|---------------------------------------|
| 2 | 21 | 米国、欧州、アルゼンチン、 <u>英国及びカナダ</u> において承認されている。 | 米国、欧州、アルゼンチン <u>及び英国</u> において承認されている。 |

*審査報告書別紙

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和6年2月14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6年1月26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(4)新効能医薬品、(6)新用量医薬品
[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60歳以上の者におけるRSウイルスによる感染症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
○60歳以上の者におけるRSウイルスによる感染症の予防

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈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〉
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。

*) 妊婦を接種対象とした母子免疫の効能・効果に係る医薬品製造販売承認申請の承認に伴う再申請(医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)の申請年月日。審査報告(1)における申請年月日(令和5年5月26日)は60歳以上の成人を接種対象とした医薬品製造販売承認申請の申請年月日である。

(修正反映版)

〈60歳以上の者におけるRSウイルスによる感染症の予防〉

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解後、1回0.5 mLを筋肉内に接種する。

(下線部追加)

[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 6 年 1 月 12 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 5 月 26 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]

能動免疫による 60 歳以上の成人における RS ウイルスを原因とする急性呼吸器疾患及び下気道疾患の予防

[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 | 2 |
| 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 | 2 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 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 | 3 |
| 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 | 3 |
| 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 | 33 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 | 33 |

[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 はヒトの気道に感染し、健康な非高齢成人においては、感冒様症状のみで自然軽快することがほとんどであるが、高齢者等では気管支炎や肺炎等の重症感染症を引き起こすことがある (J Infect Dis 1990; 162: 1283-90 等)。2015 年の報告では、先進国の 65 歳以上の成人における RSV を原因とする急性呼吸器疾患 (ARI-RSV) の発症が約 150 万件認められ、そのうち約 15% が入院したとされている (J Infect Dis 2020; 222: S577-83)。

本邦では、2011 年から 2013 年に実施された 15 歳以上の市中発症肺炎に対する多施設共同前向きサーベイランス研究において、RSV は呼吸器疾患の原因ウイルスとして 3 番目に多かったことが報告されている (PLoS One 2015; 10: e0122247)。また、2019/2020 シーズンに実施された 65 歳以上の成人を対象とした前向き観察コホート研究では、ARI-RSV の罹患率が 24/1,000 例、RSV を原因とする下気道疾患 (LRTI-RSV) の罹患率は 8/1,000 例と報告されている (Influenza Other Respir Viruses 2022; 16: 298-307)。

2024 年 1 月時点で、本邦では、成人において使用可能な RSV 感染症の治療薬は承認されておらず、成人の RSV 感染症に対する治療としては、解熱剤、鎮咳去痰剤、気管支拡張剤の使用や輸液、重症の患者に対する酸素吸入、機械的人工換気等の対症療法が主に行われている。60 歳以上の成人における RSV による感染症の予防を目的とするワクチンとして、2023 年 9 月にアレックスビー筋注用が承認されている。

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、2024 年 1 月時点で、妊婦を接種対象とした適応及び 60 歳以上の成人を接種対象とした適応について、米国、欧州、アルゼンチン、英国及びカナダにおいて承認されている。

今般、申請者は、60 歳以上の成人を対象とした国際共同第 III 相試験 (C3671013 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、「能動免疫による 60 歳以上の成人における RS ウイルスを原因とする急性呼吸器疾患及び下気道疾患の予防」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。なお、本申請に先立ち、母子免疫による乳児における RSV 感染症の予防を目的とした、妊婦を接種対象とする適応に係る本剤の医薬品製造販売承認申請が 2023 年 2 月に行われている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は、母子免疫による乳児における RSV 感染症の予防に係る本剤の医薬品製造販売承認申請の審査時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請において、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は母子免疫による乳児における RSV 感染症の予防に係る本剤の医薬品製造販売承認申請の審査時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

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 1 に示す臨床試験成績が提出された。

表 1 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 ^{a)} の概略 | 主な評価項目 |
|------|----------|------|-------------|--|---|--------------------|
| 海外 | C3671001 | I/II | 18～85歳の健康成人 | 1235例 先行コホート：168例 拡大コホート：1067例 | <p><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^{b)} のいずれかを 1 回筋肉内接種</p> <p><拡大コホート> 接種 1： 本薬（60、120、240 µg のいずれか）と SIIV 又はプラセボ^{b)}、本薬（60、120、240 µg のいずれか）+Al(OH)₃と SIIV 又はプラセボ^{b)}、プラセボ^{b)} とプラセボ^{b)} を 1 回筋肉内接種</p> <p>接種 2： 接種 1 に SIIV を接種した者はプラセボ^{b)}、プラセボを接種した者は SIIV を筋肉内接種</p> | 安全性 免疫原性 |
| 海外 | C3671002 | I/II | 65～85歳の健康成人 | 317例 主要コホート：254例 Month-0/-2 コホート：63例 | <p><主要コホート> 本薬（60、120、240 µg のいずれか）+アジュバント（Al(OH)₃又は CpG/Al(OH)₃）、本薬 240 µg、プラセボ^{b)} のいずれかを SIIV と同時に 1 回筋肉内接種</p> <p><Month-0/-2 コホート> 本薬 240 µg+CpG/Al(OH)₃ を 2 カ月間隔で 2 回接種</p> | 安全性 免疫原性 |
| 海外 | WI257521 | II a | 18～50歳の健康成人 | 70例 | 本剤 ^{c)} 又はプラセボ ^{d)} を 1 回筋肉内接種 治験薬接種 28 日後に RSV-A Memphis 37b 株 4.5 log ₁₀ PFU のウイルスを経鼻接種 | 有効性 安全性 免疫原性 |
| 国際共同 | C3671013 | III | 60歳以上の成人 | 34383例 | 本剤 ^{c)} 又はプラセボ ^{d)} を 1 回筋肉内接種 | 有効性 安全性 免疫原性 |

a) 本薬の用量はいずれも RSV A 及び RSV B の 2 つの RSV 融合前タンパク質の総量（各タンパク質を等量含む）で示す

b) 生理食塩液

c) RSV A 及び RSV B の 2 つの RSV 融合前 F タンパク質をそれぞれ 60 µg、計 120 µg 含有

d) 本剤から有効成分を除いた組成の溶液

7.1 第 I/II 相試験

7.1.1 海外第 I/II 相試験 (CTD5.3.5.1.3: C3671001 試験、実施期間 2018 年 4 月～2020 年 12 月)

18 歳以上 85 歳以下の健康成人 (目標例数最大 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)¹⁾ 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²⁾ が米国の 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 SIIV 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。

<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³⁾>

- ・ 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治験参加者 34 例⁴⁾ 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 (C3671013 試験) の対象を含む 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) の結果についてのみ記載し、18～49 歳の年齢層の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 (発熱⁵⁾、悪心、嘔吐、下痢、頭痛、疲労、筋肉痛及び関節痛)

¹⁾ 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 の比で組み入れることとされた。

²⁾ 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、治験参加者、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。

³⁾ 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、治験参加者が接種 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治験参加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。7.1.1 項においては接種 1 の試験成績のみ記載する。

⁴⁾ 内訳: 規定の期間に血液検体が得られなかった 11 例、有効な免疫原性データが得られなかった 16 例、組入れ基準に該当しない 7 例

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。

- ・ 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⁶⁾（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⁶⁾及び重篤な有害事象⁶⁾

先行コホート及び拡大コホート（接種1においてSIIVを同時接種していない治験参加者）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表2のとおりであった。

表2 治験薬接種（接種1）後14日間における局所反応及び全身反応
(C3671001試験（先行コホート及び拡大コホート^{a)}）、安全性集団（50～85歳^{b)}）

| | 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=53 | N=54 | N=52 | N=53 | N=53 | N=55 | N=52 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 局所反応全体 | 9 (17.3) | 14 (25.9) | 10 (19.2) | 13 (24.5) | 10 (18.9) | 12 (21.8) | 3 (5.8) |
| 注射部位疼痛 | 6 (11.5) | 13 (24.1) | 6 (11.5) | 13 (24.5) | 9 (17.0) | 10 (18.2) | 2 (3.8) |
| 発赤 | 4 (7.7) | 4 (7.4) | 3 (5.8) | 1 (1.9) | 6 (11.3) | 3 (5.5) | 0 |
| 腫脹 | 2 (3.8) | 2 (3.7) | 2 (3.8) | 1 (1.9) | 2 (3.8) | 3 (5.5) | 1 (1.9) |
| 全身反応全体 | 25 (48.1) | 30 (55.6) | 20 (38.5) | 28 (52.8) | 26 (49.1) | 29 (52.7) | 20 (38.5) |
| 発熱 ^{c)} | 1 (1.9) | 0 | 0 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 2 (3.6) | 0 |
| 悪心 | 6 (11.5) | 2 (3.7) | 4 (7.7) | 9 (17.0) | 6 (11.3) | 4 (7.3) | 2 (3.8) |
| 嘔吐 | 2 (3.8) | 0 | 1 (1.9) | 3 (5.7) | 1 (1.9) | 1 (1.8) | 0 |
| 下痢 | 7 (13.5) | 5 (9.3) | 4 (7.7) | 7 (13.2) | 9 (17.0) | 6 (10.9) | 4 (7.7) |
| 頭痛 | 6 (11.5) | 10 (18.5) | 8 (15.4) | 13 (24.5) | 15 (28.3) | 10 (18.2) | 10 (19.2) |
| 疲労 | 15 (28.8) | 23 (42.6) | 12 (23.1) | 17 (32.1) | 12 (22.6) | 14 (25.5) | 10 (19.2) |
| 筋肉痛 | 10 (19.2) | 11 (20.4) | 6 (11.5) | 17 (32.1) | 14 (26.4) | 13 (23.6) | 5 (9.6) |
| 関節痛 | 9 (17.3) | 12 (22.2) | 6 (11.5) | 12 (22.6) | 8 (15.1) | 5 (9.1) | 7 (13.5) |

N：少なくとも1日の電子日誌のデータがある例数、n：発現例数、AL：Al(OH)₃

a) 先行コホートの治験参加者と、拡大コホートのうちSIIVを同時接種していない治験参加者を併合

b) 先行コホートは50～85歳（12例/群）、拡大コホートは65～85歳（40～43例/群）

c) 口腔内体温で38.0℃以上

先行コホート及び拡大コホート（接種1においてSIIVを同時接種していない治験参加者）における、治験薬接種（接種1）後30日間に発現した有害事象及びそのうちの副反応（治験薬との関連が否定されない有害事象）、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の発現状況は表3のとおりであった。

表3 有害事象等の概況（C3671001試験（先行コホート及び拡大コホート^{a)}）、安全性集団（50～85歳^{b)}）

| | 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=52 | N=54 | N=52 | N=53 | N=53 | N=55 | N=53 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 有害事象 ^{c)} | 9 (17.0) | 14 (25.9) | 9 (17.3) | 6 (11.3) | 4 (7.5) | 8 (14.5) | 5 (9.4) |
| 副反応 ^{c)} | 0 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| MAE ^{d)} | 13 (24.5) | 19 (35.2) | 12 (23.1) | 17 (32.1) | 21 (39.6) | 13 (23.6) | 8 (15.1) |
| SAE ^{d)} | 7 (13.2) | 8 (14.8) | 2 (3.8) | 2 (3.8) | 4 (7.5) | 5 (9.1) | 3 (5.7) |

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

a) 先行コホートの治験参加者と、拡大コホートのうちSIIVを同時接種していない治験参加者を併合

b) 先行コホートは50～85歳（12例/群）、拡大コホートは65～85歳（40～43例/群）

c) 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

d) 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

⁶⁾ MedDRA/J ver.23.0

治験期間中（治験薬接種（接種1）後12カ月間）に死亡に至った有害事象は先行コホートで1例（本薬240 μ g+Al(OH)₃群1例（心筋梗塞））、拡大コホートで3例（本薬120 μ g+Al(OH)₃（SIV同時接種なし）群1例（乳癌）、本薬120 μ g+Al(OH)₃（SIV同時接種あり）群1例（脳損傷）、本薬240 μ g（SIV同時接種なし）群1例（急性腎障害））報告されたが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験期間中に認められた重篤な有害事象は、先行コホートで3例（本薬240 μ g群1例（変形性関節症）、本薬240 μ g+Al(OH)₃群2例（心筋梗塞、胃腸炎各1例））、拡大コホートで52例（本薬60 μ g（SIV同時接種あり）群2例（失神、希死念慮を有するうつ病各1例）、本薬60 μ g（SIV同時接種なし）群7例（大腸菌性菌血症、メゾヌーブ骨折、硬膜下血腫、体液貯留、変形性関節症、遠隔転移を伴う食道癌、肺塞栓症、股関節形成、深部静脈血栓症各1例（重複含む））、本薬60 μ g+Al(OH)₃（SIV同時接種あり）群4例（心房細動2例、変形性関節症、乳癌、痙攣発作、慢性閉塞性肺疾患各1例（重複含む））、本薬60 μ g+Al(OH)₃（SIV同時接種なし）群8例（肺炎、インフルエンザ、骨髄炎、ライノウイルス感染、ウイルス性敗血症、乳癌、浸潤性乳癌、扁桃癌、精神状態変化、喘息、低酸素症各1例（重複含む））、本薬120 μ g（SIV同時接種あり）群4例（虚血性大腸炎、細菌性肺炎、肺の悪性新生物、前立腺癌各1例）、本薬120 μ g（SIV同時接種なし）群2例（胸痛、肋骨骨折各1例）、本薬120 μ g+Al(OH)₃（SIV同時接種あり）群7例（冠動脈疾患、イレウス、蜂巣炎、憩室炎、肩回旋筋腱板症候群、肉腫、脳損傷、急性腎障害、喘息各1例（重複含む））、本薬120 μ g+Al(OH)₃（SIV同時接種なし）群2例（貧血、心筋梗塞、変形性関節症、乳癌各1例（重複含む））、本薬240 μ g（SIV同時接種あり）群4例（肺炎、挫傷、肺の悪性新生物、脳血管発作、急性呼吸不全各1例（重複含む））、本薬240 μ g（SIV同時接種なし）群3例（腹痛、肺炎、急性腎障害各1例）、本薬240 μ g+Al(OH)₃（SIV同時接種あり）群3例（心房細動、胃腸出血、胸痛各1例）、本薬240 μ g+Al(OH)₃（SIV同時接種なし）群3例（心房細動、うっ血性心不全、胸痛、頸部痛、自律神経機能不全症候群各1例（重複含む））、プラセボ（SIV同時接種なし）群3例（貧血、胆嚢炎、肺炎、「肺癌第4期、細胞タイプ不明」、脳血管発作各1例（重複含む）））に認められた。いずれの事象も治験責任医師により治験薬との関連なしと判断され、転帰は死亡が4例（内訳は上記参照）、未回復が8例（肺の悪性新生物2例、蜂巣炎、硬膜下血腫、前立腺癌、イレウス、肺炎、「肺癌第4期、細胞タイプ不明」各1例）、回復したが後遺症あり3例（変形性関節症、心房細動、慢性閉塞性肺疾患各1例）で、それ以外は軽快又は回復であった。治験期間中に治験中止に至った有害事象（死亡に至った有害事象を除く）は3例（本薬60 μ g+Al(OH)₃（SIV同時接種なし）群1例（骨髄炎）、本薬240 μ g（SIV同時接種あり）群1例（肺の悪性新生物）、プラセボ（SIV同時接種なし）群1例（肺癌第4期、細胞タイプ不明））に認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

免疫原性について、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治験参加者）における治験薬接種（接種1）後のRSVに対する中和抗体（マイクロ中和法、50%中和抗体価）のGMTは表4のとおりであった。

表4 RSVに対する中和抗体(50%希釈倍率)のGMT^{a)}
(C3671001試験(先行コホート及び拡大コホート^{b)})、評価可能RSV免疫原性集団(50~85歳)

| 接種群 | 測定時期 | RSV-A 中和抗体価 | | RSV-B 中和抗体価 | |
|------------------------|---------|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| | | n | GMT [95%CI] | n | GMT [95%CI] |
| 本薬 60 µg 群 N=52 | 接種前 | 52 | 2050 [1582.9, 2654.2] | 52 | 2007 [1529.8, 2631.9] |
| | 接種1カ月後 | 52 | 20576 [15544.2, 27236.8] | 52 | 22034 [16140.0, 30081.2] |
| | 接種2カ月後 | 52 | 13599 [10741.7, 17217.5] | 52 | 15104 [11517.6, 19806.0] |
| | 接種3カ月後 | 52 | 13054 [10350.0, 16465.4] | 52 | 13370 [10151.8, 17609.7] |
| | 接種6カ月後 | 51 | 11985 [9581.5, 14991.8] | 51 | 12440 [9398.1, 16467.5] |
| | 接種12カ月後 | 50 | 8209 [6300.1, 10697.1] | 50 | 8325 [6201.7, 11175.2] |
| 本薬 60 µg+AL 群 N=52 | 接種前 | 52 | 2251 [1771.0, 2860.8] | 52 | 2036 [1586.7, 2611.9] |
| | 接種1カ月後 | 52 | 20104 [15422.3, 26207.5] | 52 | 20650 [14912.7, 28593.9] |
| | 接種2カ月後 | 52 | 14294 [11098.9, 18409.3] | 52 | 14660 [10743.3, 20005.0] |
| | 接種3カ月後 | 51 | 14539 [11438.6, 18480.8] | 51 | 14346 [10598.6, 19418.6] |
| | 接種6カ月後 | 51 | 10680 [8478.7, 13451.7] | 51 | 11630 [8721.8, 15507.0] |
| | 接種12カ月後 | 49 | 8712 [6593.3, 11511.6] | 49 | 8218 [6166.2, 10951.2] |
| 本薬 120 µg 群 N=52 | 接種前 | 52 | 2218 [1822.1, 2699.4] | 52 | 1905 [1515.4, 2395.3] |
| | 接種1カ月後 | 52 | 22510 [17003.8, 29799.4] | 52 | 18157 [12534.2, 26301.7] |
| | 接種2カ月後 | 52 | 13513 [10584.1, 17251.6] | 52 | 10982 [8197.8, 14710.9] |
| | 接種3カ月後 | 51 | 14053 [11153.8, 17705.2] | 51 | 10588 [7865.6, 14253.3] |
| | 接種6カ月後 | 52 | 10749 [8354.2, 13831.4] | 52 | 9119 [6607.1, 12586.8] |
| | 接種12カ月後 | 51 | 8605 [6555.0, 11296.8] | 51 | 6532 [4786.2, 8914.5] |
| 本薬 120 µg+AL 群 N=52 | 接種前 | 52 | 2050 [1565.7, 2683.3] | 51 | 1912 [1395.7, 2619.8] |
| | 接種1カ月後 | 52 | 25769 [20909.7, 31756.9] | 52 | 27253 [20628.1, 36006.1] |
| | 接種2カ月後 | 51 | 14493 [11309.4, 18573.7] | 51 | 14925 [10977.3, 20291.1] |
| | 接種3カ月後 | 50 | 15203 [12054.7, 19174.0] | 50 | 15258 [11477.4, 20284.7] |
| | 接種6カ月後 | 50 | 12927 [10518.0, 15887.1] | 50 | 13331 [10233.0, 17366.2] |
| | 接種12カ月後 | 47 | 9644 [7511.0, 12382.2] | 47 | 9095 [6795.6, 12173.0] |
| 本薬 240 µg 群 N=50 | 接種前 | 50 | 1955 [1601.8, 2385.2] | 50 | 2217 [1750.8, 2808.0] |
| | 接種1カ月後 | 50 | 22259 [17799.6, 27836.8] | 50 | 26723 [19763.1, 36133.2] |
| | 接種2カ月後 | 50 | 14066 [11400.9, 17353.4] | 50 | 16178 [12339.8, 21210.2] |
| | 接種3カ月後 | 50 | 11951 [9835.4, 14521.0] | 50 | 13341 [10108.2, 17608.5] |
| | 接種6カ月後 | 50 | 8850 [7293.3, 10739.3] | 50 | 9577 [7457.3, 12298.7] |
| | 接種12カ月後 | 48 | 4838 [3035.6, 7710.0] | 48 | 5651 [3501.4, 9120.8] |
| 本薬 240 µg+AL 群 N=55 | 接種前 | 55 | 2420 [1826.0, 3208.2] | 55 | 2132 [1631.7, 2786.8] |
| | 接種1カ月後 | 55 | 27790 [22276.5, 34669.2] | 55 | 27981 [21321.3, 36721.7] |
| | 接種2カ月後 | 55 | 16529 [12954.6, 21088.9] | 55 | 16076 [12597.5, 20514.8] |
| | 接種3カ月後 | 54 | 15477 [12072.9, 19841.9] | 54 | 13997 [10667.6, 18365.2] |
| | 接種6カ月後 | 54 | 10863 [8551.4, 13800.5] | 54 | 10233 [7980.8, 13121.0] |
| | 接種12カ月後 | 53 | 7718 [5526.7, 10778.6] | 53 | 6947 [4600.7, 10490.4] |
| プラセボ群 N=50 | 接種前 | 50 | 1730 [1399.3, 2138.0] | 50 | 1869 [1505.1, 2321.6] |
| | 接種1カ月後 | 50 | 1875 [1421.8, 2473.8] | 50 | 1909 [1450.5, 2511.1] |
| | 接種2カ月後 | 50 | 1432 [1146.9, 1789.1] | 50 | 1423 [1152.7, 1757.0] |
| | 接種3カ月後 | 50 | 1719 [1437.4, 2055.9] | 50 | 1856 [1547.8, 2225.1] |
| | 接種6カ月後 | 49 | 2032 [1539.4, 2681.0] | 49 | 2264 [1680.8, 3049.4] |
| | 接種12カ月後 | 48 | 2010 [1551.8, 2604.0] | 48 | 2084 [1627.1, 2670.5] |

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) 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が算出された

b) 先行コホートの治験参加者と、拡大コホートのうちSHIVを同時接種していない治験参加者を併合

7.1.2 海外第I/II相試験(CTD5.3.5.1.4: C3671002試験、実施期間2018年6月~2020年8月)

65歳以上85歳以下の健康成人(目標例数約312例: 主要コホート250例、Month-0/-2コホート約62例)を対象として、アジュバント(Al(OH)₃又はCpG/Al(OH)₃)を含有する本薬の安全性、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²⁾がオーストラリアの12施設で実施された。

本試験は、主要コホート及び Month-0/-2 コホートで構成され、用法・用量は以下のとおりとされた。なお、主要コホートのステージ2はステージ1の中間解析後に中止され、ステージ2の接種は行われず、Month-0/-2 コホートは、2回目接種後6カ月時に早期中止となった⁷⁾。

<主要コホート>

ステージ1：治験薬 (Al(OH)₃ 若しくは CpG/Al(OH)₃ を含有する本薬 (60、120、240 µg)、本薬 240 µg 又はプラセボ 0.5 mL を SIIV と同時に1回筋肉内接種する。

ステージ2⁸⁾：ステージ1の接種12カ月後にステージ1と同じ製剤 0.5 mL を SIIV と同時に1回筋肉内接種する。

<Month-0/-2 コホート>

CpG/Al(OH)₃ を含有する本薬 240 µg 又はプラセボを1回 0.5 mL、2カ月間隔で2回筋肉内接種する。

主要コホートでは無作為化された254例(各群31例又は32例)のうち4例(有害事象1例、治験責任医師の判断1例、治験参加者による中止2例)を除く250例(各群30~32例)に治験薬が接種され、250例全例が安全性集団とされた。このうち5例(組入れ基準に該当しない2例(本薬60 µg+Al(OH)₃群、本薬240 µg+CpG/Al(OH)₃群各1例)、規定された期間に血液検体が得られなかった2例(本薬60 µg+Al(OH)₃群、本薬240 µg群各1例)、少なくとも1つの有効な免疫原性データが得られなかった1例(本薬60 µg+Al(OH)₃群1例)、治験実施計画書からの重大な逸脱2例(本薬60 µg+Al(OH)₃群、本薬240 µg+CpG/Al(OH)₃群各1例)(重複含む)を除く245例が評価可能免疫原性集団とされた。

Month-0/-2 コホートでは無作為化された63例(本薬240 µg+CpG/Al(OH)₃群(以下、「本薬群」)32例、プラセボ群31例)全例に少なくとも1回治験薬が接種され、全例が安全性集団とされた。63例のうち8例(組入れ基準に該当しない1例(本薬群1例)、治験薬の接種を2回受けていない6例(本薬群、プラセボ群各3例)、規定の期間に血液検体が得られなかった2例(本薬群2例)、治験実施計画書からの重大な逸脱1例(本薬群1例)(重複含む)を除く55例が評価可能免疫原性集団とされた。

安全性の主要目的は主要コホート Stage 1 における安全性の評価とされ、主な評価項目は以下のとおりとされた。

- ・ 治験薬接種後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(発熱⁵⁾、悪心、嘔吐、下痢、頭痛、疲労、筋肉痛及び関節痛)
- ・ 治験薬接種後1カ月間に発現した有害事象⁹⁾(治験薬接種後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⁹⁾及び重篤な有害事象⁹⁾

主要コホートにおいて治験薬接種後14日間に報告された局所反応及び全身反応は表5のとおりであった。

⁷⁾ 2020年3月に新型コロナウイルス感染症のパンデミックのためにステージ2が延期され、2020年6月にステージ2に進まないことが決定された。また、主要コホートの中間解析でCpG含有製剤に免疫応答の増強はないことが示されたため、2020年8月10日付けの中止通知書により、試験は早期中止とされた。

⁸⁾ C3671001試験及びC3671002試験のステージ1の安全性及び免疫原性データに基づき、ステージ2での本剤の2回目接種の評価の有無を判断することとされた。CpG/Al(OH)₃及びAl(OH)₃含有製剤の間で免疫応答に差がない場合は、CpG/Al(OH)₃含有製剤の開発は中止し、ステージ2に進まない計画とされた。

⁹⁾ MedDRA/J ver.23.1

表 5 治験薬接種後 14 日間に報告された局所反応及び全身反応 (C3671002 試験 (主要コホート)、安全性集団)

| | 本薬 60 µg +AL 群 N=31 | 本薬 60 µg +CpG 群 N=32 | 本薬 120 µg +AL 群 N=32 | 本薬 120 µg +CpG 群 N=31 | 本薬 240 µg +AL 群 N=31 | 本薬 240 µg +CpG 群 N=30 | 本薬 240 µg 群 N=32 | プラセボ群 N=30 |
|------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 局所反応全体 | 10 (32.3) | 10 (31.3) | 2 (6.3) | 9 (29.0) | 8 (25.8) | 5 (16.7) | 7 (21.9) | 4 (13.3) |
| 注射部位疼痛 | 10 (32.3) | 10 (31.3) | 1 (3.1) | 9 (29.0) | 7 (22.6) | 5 (16.7) | 6 (18.8) | 3 (10.0) |
| 発赤 | 2 (6.5) | 0 | 1 (3.1) | 0 | 3 (9.7) | 0 | 2 (6.3) | 0 |
| 腫脹 | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 1 (3.1) | 1 (3.2) | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (3.3) |
| 全身反応全体 | 13 (41.9) | 12 (37.5) | 15 (46.9) | 14 (45.2) | 12 (38.7) | 8 (26.7) | 20 (62.5) | 11 (36.7) |
| 発熱 ^{a)} | 1 (3.2) | 0 | 3 (9.4) | 1 (3.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 3 (9.7) | 1 (3.1) | 1 (3.1) | 2 (6.5) | 3 (9.7) | 0 | 2 (6.3) | 3 (10.0) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 4 (12.9) | 2 (6.3) | 5 (15.6) | 2 (6.5) | 1 (3.2) | 3 (10.0) | 2 (6.3) | 4 (13.3) |
| 頭痛 | 6 (19.4) | 3 (9.4) | 1 (3.1) | 6 (19.4) | 2 (6.5) | 5 (16.7) | 12 (37.5) | 2 (6.7) |
| 疲労 | 7 (22.6) | 6 (18.8) | 9 (28.1) | 9 (29.0) | 6 (19.4) | 4 (13.3) | 14 (43.8) | 6 (20.0) |
| 筋肉痛 | 3 (9.7) | 3 (9.4) | 3 (9.4) | 4 (12.9) | 5 (16.1) | 5 (16.7) | 6 (18.8) | 6 (20.0) |
| 関節痛 | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 5 (15.6) | 2 (6.5) | 0 | 2 (6.7) | 3 (9.4) | 4 (13.3) |

N : 少なくとも 1 日の電子日誌のデータがある例数、n : 発現例数、AL : Al(OH)₃、CpG : CpG/Al(OH)₃

a) 口腔内体温で 38.0°C 以上

主要コホートにおける治験薬接種後 1 カ月間に発現した有害事象及びそのうちの副反応、治験薬接種後 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の発現状況は表 6 のとおりであった。

表 6 有害事象の発現状況 (C3671002 試験 (主要コホート)、安全性集団)

| | 本薬 60 µg +AL 群 N=32 | 本薬 60 µg +CpG 群 N=32 | 本薬 120 µg +AL 群 N=32 | 本薬 120 µg +CpG 群 N=31 | 本薬 240 µg +AL 群 N=31 | 本薬 240 µg +CpG 群 N=30 | 本薬 240 µg 群 N=32 | プラセボ群 N=30 |
|--------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 有害事象 ^{a)} | 7 (21.9) | 7 (21.9) | 11 (34.4) | 9 (29.0) | 8 (25.8) | 7 (23.3) | 7 (21.9) | 5 (16.7) |
| 副反応 ^{a)} | 1 (3.1) | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| MAE ^{b)} | 15 (46.9) | 19 (59.4) | 15 (46.9) | 16 (51.6) | 17 (54.8) | 18 (60.0) | 16 (50.0) | 15 (50.0) |
| SAE ^{b)} | 2 (6.3) | 4 (12.5) | 4 (12.5) | 4 (12.9) | 5 (16.1) | 4 (13.3) | 4 (12.5) | 3 (10.0) |

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

SAE : 重篤な有害事象

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治験薬接種 12 カ月後まで

主要コホートにおいて治験薬接種後 12 カ月間に死亡に至った有害事象は本薬 240 µg + CpG/Al(OH)₃ 群の 1 例 (心筋梗塞) に認められたが、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象は、本薬 60 µg + Al(OH)₃ 群 2 例 (子宮内膜癌、喘息各 1 例)、本薬 60 µg + CpG/Al(OH)₃ 群 4 例 (胸痛、不安、うつ病、アナフィラキシー反応、尿管結石症、冠動脈疾患、筋骨格系胸痛各 1 例 (重複含む))、本薬 120 µg + Al(OH)₃ 群 4 例 (胃腸炎、胃食道逆流性疾患、悪心、頭位性回転性めまい、蜂巣炎各 1 例 (重複含む))、本薬 120 µg + CpG/Al(OH)₃ 群 4 例 (処置後出血、胸痛、遠隔転移を伴う食道扁平上皮癌、失神、モートン神経痛、心房細動各 1 例 (重複含む))、本薬 240 µg + Al(OH)₃ 群 5 例 (直腸出血、尿路性敗血症、顔面骨骨折、四肢損傷、不整脈、嵌頓大腿ヘルニア、椎間板突出各 1 例 (重複含む))、本薬 240 µg + CpG/Al(OH)₃ 群 4 例 (心筋梗塞、糖尿病性ケトアシドーシス、膀胱障害、無気肺各 1 例)、本薬 240 µg 群 4 例 (リンパ節症、医療機器破損、虚血性大腸炎、下痢、徐脈、低血圧、医療機器使用部位関節感染各 1 例 (重複含む))、プラセボ群 3 例 (大腸ポリープ、前立腺癌、変形性関節症各 1 例) に認められ、全て治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験中止に至った有害事象 (死亡に至った有害事象を除く) は認められなかった。

7.2 第II相試験

7.2.1 海外第IIa相試験 (CTD5.3.5.1.5 : WI257521 試験、実施期間：2020年9月～2021年8月)

18歳以上50歳以下の健康成人（目標例数最大72例¹⁰⁾）を対象に、RSVを接種した際の本剤の安全性、免疫原性及び有効性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が英国1施設で実施された。

用法・用量は、治験薬（本薬120 μ g（本剤）又はプラセボ）を1回筋肉内接種することとされた¹¹⁾。治験参加者は治験薬接種26～27日後に隔離ユニットに入室し、治験薬接種28日後にRSV（RSV-A Memphis37b株）を4.5 Log₁₀PFUを経鼻接種（ウイルスチャレンジ）され、隔離ユニットには約15日間滞在することとされた。

無作為化され治験薬が接種された70例（本剤群35例、プラセボ群35例）全例が安全性集団とされた。治験薬の接種を受け、かつウイルスチャレンジされた62例（本剤群31例、プラセボ群31例）がITTc解析集団とされ、有効性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qRT-PCR検査で確定（検出）されたウイルス量が検出可能な症候性RSV感染とされ、その定義は、ウイルスチャレンジ後2～12日において、鼻腔洗浄液¹²⁾のqRT-PCR検査結果が連続する4時点で2回検出可能¹³⁾、かつ、2つの異なるカテゴリー（上気道、下気道、全身性）の症状¹⁴⁾がグレード¹⁵⁾に関わらず1つ以上認められた場合又はグレード2以上の症状が1つ認められた場合とされた。この定義に基づき分類された症候性RSV感染の発現割合は本剤群で6.5%（2/31例）、プラセボ群で48.4%（15/31例）であり、VE [両側95%CI]（VE (%) = (1-RR) × 100、RRはプラセボに対する本剤の症候性RSV感染のリスク比）は86.7 [53.8, 96.5] %であった。

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（発熱⁵⁾、悪心、嘔吐、下痢、頭痛、疲労、筋肉痛及び関節痛）
- ・ 治験薬接種後30日以内に報告された有害事象⁹⁾（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）
- ・ 治験薬接種後から試験終了まで（治験薬接種から183日間（ウイルスチャレンジから155日間））に報告された医療機関の受診に至った有害事象⁹⁾及び重篤な有害事象⁹⁾

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状況は表7のとおりであった。

¹⁰⁾ 主要評価項目である症候性RSV感染について本剤群のプラセボ群に対する相対リスク減少を60%（症候性RSV感染の発現割合をプラセボ群59.26%、本剤群23.7%）と想定し、有意水準両側5%、80%の検出力で本剤群における症候性RSVの感染リスクの有意な低下が検出可能な例数として各群31例（ウイルスチャレンジ例）が算出された。

¹¹⁾ 本剤はRSV融合前Fタンパク質抗原120 μ g/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。

¹²⁾ 1日2回採取された。

¹³⁾ 試験において、RSV感染として以下の3つの定義が用いられ、主要評価項目の定義には1点目が用いられた。

- ・ qRT-PCR検査で確定されたウイルス量が検出可能なRSV感染（サイクル閾値40未満）
- ・ qRT-PCR検査で確定されたRSVウイルス量が定量可能な感染（LLOQ（サイクル閾値 $\leq 33.9 = 2.8 \log_{10}$ RSV RNA コピー/mLに相当）以上）
- ・ ウイルス培養検査で確定された感染

¹⁴⁾ 上気道：鼻汁、鼻づまり、咽頭痛、くしゃみ、耳痛、下気道：咳嗽、息切れ、胸部絞扼感、喘鳴、全身性：頭痛、倦怠感/疲労感、筋肉痛及び/又は関節痛、悪寒/発熱

¹⁵⁾ グレード0：症状なし、グレード1：気づく、グレード2：ときどき明らかに気になるが、日常生活に支障はない、グレード3：ほとんど又はいつも煩わしく、日常生活に支障がある、（息切れと喘鳴のみ）グレード4：安静時に症状を認める

表7 接種後7日間に報告された局所反応及び全身反応 (WI257521 試験、安全性集団)

| | 本剤群 (N=35) | | プラセボ群 (N=35) | |
|------------------|------------|-----------|--------------|-----------|
| | n1 | n2 | n1 | n2 |
| 局所反応全体 | 35 | 5 (14.3) | 33 | 2 (6.1) |
| 注射部位疼痛 | 33 | 5 (15.2) | 32 | 1 (3.1) |
| 発赤 | 35 | 0 | 33 | 1 (3.0) |
| 腫脹 | 35 | 0 | 33 | 0 |
| 全身反応全体 | 35 | 18 (51.4) | 33 | 11 (33.3) |
| 発熱 ^{a)} | 35 | 0 | 33 | 0 |
| 悪心 | 35 | 0 | 33 | 1 (3.0) |
| 嘔吐 | 35 | 0 | 33 | 0 |
| 下痢 | 35 | 1 (2.9) | 33 | 1 (3.0) |
| 頭痛 | 35 | 10 (28.6) | 33 | 6 (18.2) |
| 疲労 | 35 | 14 (40.0) | 33 | 10 (30.3) |
| 筋肉痛 | 35 | 6 (17.1) | 33 | 2 (6.1) |
| 関節痛 | 35 | 2 (5.7) | 33 | 0 |

N：解析対象例数、n1：日誌を記入した例数、n2：発現例数

a) 口腔内体温で 38.0℃以上

治験薬接種後ウイルスチャレンジまでに報告された有害事象は、本剤群 12 例 (34.3%) に 13 件 (皮膚乾燥 2 例、リンパ節症、悪心、咽頭炎、心電図 QT 延長、SARS-CoV-2 検査陽性、腱炎、浮動性めまい、頭痛、失神寸前の状態、鼻出血、発疹各 1 例)、プラセボ群 9 例 (25.7%) に 11 件 (皮膚乾燥 2 例、動悸、腹痛、血管穿刺部位内出血、結膜炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、失神寸前の状態、鼻出血、鼻閉各 1 例) 認められた。副反応は本剤群の 1 例 (2.9%) (リンパ節症) に認められ、転帰は回復であった。

治験薬接種後から試験終了までに重篤な有害事象は本剤群 1 例 (ウイルス性髄膜炎及び水痘帯状疱疹ウイルス感染)、プラセボ群 1 例 (心筋炎) に報告されたが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。治験中止に至った有害事象は本剤群 2 例 (SARS-CoV-2 検査陽性、心電図 QT 延長各 1 例) に認められ、治験責任医師により治験薬との関連なし又はおそらく関連なしと判断された。試験期間中に死亡例は認められなかった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.1 : C3671013 試験、実施期間：2021年8月～継続中、ARI サーベイランスカットオフ日 (有効性解析)：2022年7月8日、データカットオフ日：同年7月14日 (有効性解析 (鼻腔スワブの採取日)、安全性解析))

60歳以上の健康成人 (医学的状態が安定した基礎疾患を有する者を含む) (最大目標例数 45,000 例¹⁶⁾) を対象に、本剤の有効性、安全性及び免疫原性の検討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¹⁷⁾ が日本を含む 7 カ国 (米国、南アフリカ、日本、カナダ、フィンランド、オランダ及びアルゼンチン) の 240 施設で実施された。

用法・用量は、治験薬 (本薬 120 µg (本剤) 又はプラセボ) を 1 回筋肉内接種することとされた¹¹⁾。

¹⁶⁾ 主要評価項目とされた 2 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発に関する本剤の真の VE を 70% と仮定し、有意水準両側 5% のもとで 90% 以上の検出力を以って、VE の両側 95% CI の下限が 20% を超えることを検証するためには、評価可能な有効性解析対象集団において 59 例の LRTI-RSV 症例が必要とされた。プラセボ群における LRTI-RSV の発現割合を保守的に 0.35% と想定し、登録された参加者の最大 10% が評価不能となることを見積もると、59 例の LRTI-RSV 症例を集積するためには約 30,000 例の登録が必要とされ、症例の集積が予想よりも低い場合には主要評価項目の評価に必要な症例数を集積するために、南半球からの参加者の登録または翌年の北半球からの参加者の追加登録も可能とし、登録者数は最大 45,000 例までとされた。

¹⁷⁾ 年齢グループ (60~69 歳 (6,000 例以上)、70~79 歳 (6,000 例以上) 及び 80 歳以上 (800 例以上)) による層別無作為化が実施された。

データカットオフ日（2022年7月14日）時点で、無作為化された34,383例（本剤群17,197例、プラセボ群17,186例）のうち、34,284例（本剤群17,148例、プラセボ群17,136例）（うち、日本の治験実施医療機関で組み入れられた治験参加者（以下、「日本部分集団」）は本剤群1,159例、プラセボ群1,156例）に治験薬が接種され、安全性集団においては、割り付けられた群とは異なる治験薬が接種された治験参加者は実際に接種された治験薬の群に含めることとされ¹⁸⁾、安全性集団の内訳は本剤群17,215例、プラセボ群17,069例とされた。安全性集団のうち、米国の一部の治験実施医療機関から参加した約6,000例及び日本の一部の治験実施医療機関から参加した約450例が反応原性サブセットに組み入れられ、そのうち治験薬接種後7日間の局所反応及び全身反応を記録した電子日誌データを転送した7,169例（本剤群3,630例、プラセボ群3,539例）が電子日誌サブセット安全性集団とされ、局所反応及び全身反応の解析対象集団とされた。無作為化された34,843例のうち、1,769例（試験の参加基準に該当しない83例（本剤群42例、プラセボ群41例、以下同順）、治験薬を接種されなかった99例（49例、50例）、無作為化された群と異なる治験薬を接種された222例（112例、110例）、有効性のサーベイランス期間が15日未満1,380例（693例、687例）、ARI-RSVの発症日以前にその他の治験実施計画書からの逸脱のあった140例（72例、68例）（重複含む））を除く32,614例（本剤群16,306例、プラセボ群16,308例）が評価可能有効性集団とされ、有効性解析の主要な解析対象集団とされた。また、米国の一部の治験実施医療機関から参加した689例及び日本の一部の治験実施医療機関から参加した461例が免疫原性サブセットとされ、そのうち、評価可能免疫原性集団の基準¹⁹⁾を満たす米国の治験参加者610例（本剤群307例、プラセボ群303例）及び日本の治験参加者457例（本剤群：230例、プラセボ群：227例）が評価可能免疫原性集団とされ、1回目のRSV流行期²⁰⁾（以下、「流行期1」）の終了時点の免疫原性評価における解析対象集団とされた。

主要評価項目は、最初の症状発現日が治験薬接種14日後から流行期1終了時までの、2つ以上の症状を有するLRTI-RSV初発例及び3つ以上の症状を有するLRTI-RSV初発例とされ、各主要評価項目について、確定例数に基づくVEを算出することとされた。VEは相対リスク減少率（ $VE=1-\text{リスク比}$ ）と定義され、リスク比はプラセボ群の確定例数に対する本剤群の確定例数の比として算出された（ $VE=1-(P/(1-P))$ 、Pは本剤群の確定例／両群の確定例）。

2つ以上又は3つ以上の症状を有するLRTI-RSVの定義は、表8のとおりとされた。

¹⁸⁾ 複数の施設で本試験に参加し、異なる施設で複数回の治験薬接種を受けていた治験参加者については、1回以上本剤が接種された治験参加者は本剤群に、プラセボのみが接種された治験参加者はプラセボ群に含めることとされた。

¹⁹⁾ 1. 本治験に適格であった、2. 無作為割り付けされた治験薬（本剤又はプラセボ）の接種を受けた、3. 複数の施設で本治験に参加し、異なる施設で複数回の治験薬接種を受けていない、4. 治験薬接種後1カ月時点の採血が適切な期間内（治験薬接種後27～42日）に実施された、5. 無作為割り付けから治験薬接種後1カ月時点の採血のための来院までに重大な治験実施計画書違反がなかった、6. ワクチン接種後1カ月時点で有効かつ確定した測定結果を1つ以上有する

²⁰⁾ 治験参加国／地域の疫学データに基づき1回目のRSV流行期の開始及び終了が判断された。

表 8 有効性の評価項目の定義

| 評価項目／評価内容 | 定義 |
|-------------------------------|---|
| 2 つ以上又は 3 つ以上の症状を有する LRTI-RSV | 同じ疾患の発現期間に 5 つの LRTI の症状／徴候のうちいずれか 2 つ以上又は 3 つ以上が 1 日を超えて継続する ARI かつ、 ARI の症状発現日から 7 日以内に採取された鼻腔スワブの RT-PCR 検査で RSV 陽性が確定された RSV 感染 |
| LRTI | 疾患の発現期間に以下の 5 つの LRTI の症状／徴候のうちいずれか 2 つ以上又は 3 つ以上を有する ARI <ul style="list-style-type: none"> • 咳嗽の新規発現又は増加 • 喘鳴の新規発現又は増強 • 喀痰産生の新規発現又は増悪 • 息切れの新規発現又は増悪 • 頻呼吸／多呼吸（1 分間に 25 回以上の呼吸、又は休息時ベースラインの呼吸数から 15% 以上の増加） |
| ARI | 以下の 7 つの呼吸器感染／疾患の症状のうちいずれか 1 つ以上が、1 日を超えて継続する。 <ul style="list-style-type: none"> • 咽喉痛の新規発現又は増悪 • 咳嗽の新規発現又は増加 • 鼻閉の新規発現又は増悪 • 鼻汁の新規発現又は増加 • 喘鳴の新規発現又は増強 • 喀痰産生の新規発現又は増悪 • 息切れの新規発現又は増悪 |

本試験は、主要評価項目である 2 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例 59 例の集積を目標とする event-driven 試験で、2 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例の総数が 29 例以上となった時点で中間解析の実施が可能とされ、中間解析では、59 例のうちの実際の情報分数に基づく Pocock 境界を用いることとされた。また、中間解析の時点でもう一つの主要評価項目である 3 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例の総数が 15 例以上である場合は、当該評価項目を有効性中間解析に含めることとされた。試験の主要目的に対応した成功基準は、主要評価項目である 2 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 症例に対して、VE の Pocock 調整 CI（中間解析を実施した場合）又は両側 95%CI（中間解析を実施しなかった場合）の下限が 20%を上回った場合とされた。

評価可能有効性集団において、治験薬接種後 14 日から ARI サーベイランスのカットオフ日（2022 年 7 月 8 日）までに 2 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例が 44 例、3 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例が 16 例集積し、当該カットオフデータを対象に中間解析が実施された²¹⁾。中間解析時点における、2 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例に基づく VE 及び累積発現曲線はそれぞれ表 9 及び図 1 のとおり、また、3 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例に基づく VE 及び累積発現曲線はそれぞれ表 10 及び図 2 のとおりであり、2 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例に基づく VE について、VE の両側 96.66%CI の下限値は事前に規定された試験の主要目的に対応した成功基準（20%を超える）を満たした。

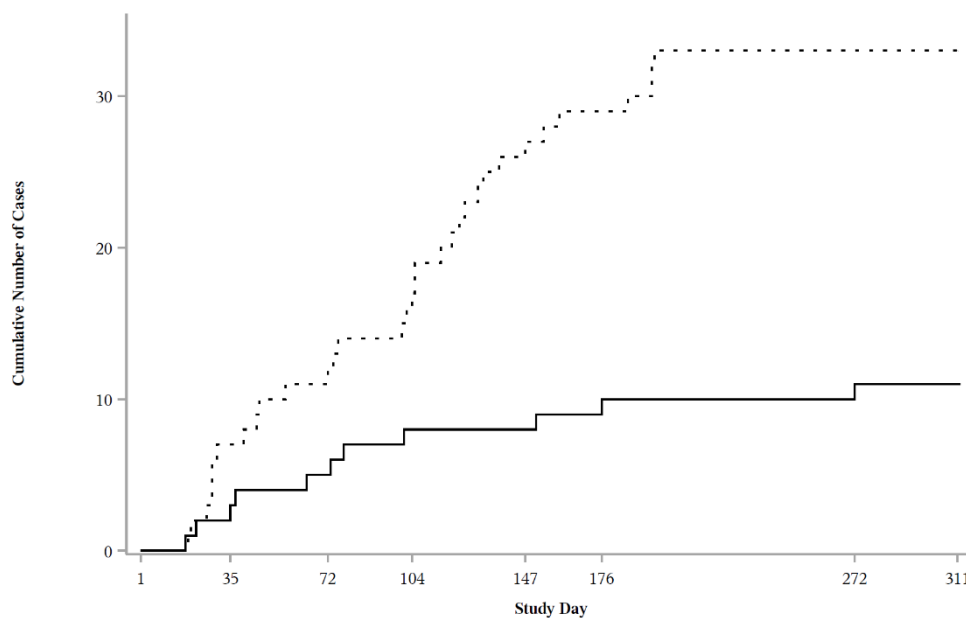
²¹⁾ 有効性中間解析のデータカットオフ日は、ARI サーベイランスのカットオフ日である 2022 年 7 月 8 日に ARI-Day 7（症状発現日を ARI-Day 1 とする）までの鼻腔スワブの採取期間を加えた日数に基づき 2022 年 7 月 14 日とされた。

表9 中間解析時点における2つ以上の症状を有するLRTI-RSV初発例に対するVE (C3671013試験、評価可能有効性集団)

| | 本剤群 (N=16306) | | プラセボ群 (N=16308) | | VE [両側 96.66%CI] ^{a)} (%) |
|------------------------|---------------|------------|-----------------|------------|---------------------------------------|
| | n (%) | 発症率/1000人年 | n (%) | 発症率/1000人年 | |
| 2つ以上の症状を有するLRTI-RSV初発例 | 11 (0.07) | 1.19 | 33 (0.20) | 3.58 | 66.7 [28.8, 85.8] |

N: 解析対象例数、n: 発症例数

a) 中間解析実施時点の情報分数に基づく Pocock 調整 CI (信頼係数は 96.66%) を用いた



Cumulative Number of Events

| | | | | | | | | |
|----------------|---|---|----|----|----|----|----|----|
| RSVpreF 120 µg | 0 | 3 | 5 | 8 | 8 | 10 | 11 | 11 |
| Placebo | 0 | 7 | 12 | 17 | 27 | 29 | 33 | 33 |

図1 中間解析時点における2つ以上の症状を有するLRTI-RSV初発例の累積発現曲線 (C3671013試験、評価可能有効性集団)

RSVpreF 120 µg: 本剤群、Placebo: プラセボ群

表 10 中間解析時点における 3 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例に対する VE (C3671013 試験、評価可能有効性集団)

| | 本剤群 (N=16306) | | プラセボ群 (N=16308) | | VE [両側 96.66%CI] ^{a)} (%) |
|---------------------------|---------------|-------------|-----------------|-------------|---------------------------------------|
| | n (%) | 発症率/1000 人年 | n (%) | 発症率/1000 人年 | |
| 3 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例 | 2 (0.01) | 0.22 | 14 (0.09) | 1.52 | 85.7 [32.0, 98.7] |

N : 解析対象例数、n : 発症例数

a) 中間解析実施時点の情報分数に基づく Pocock 調整 CI (信頼係数は 96.66%) を用いた

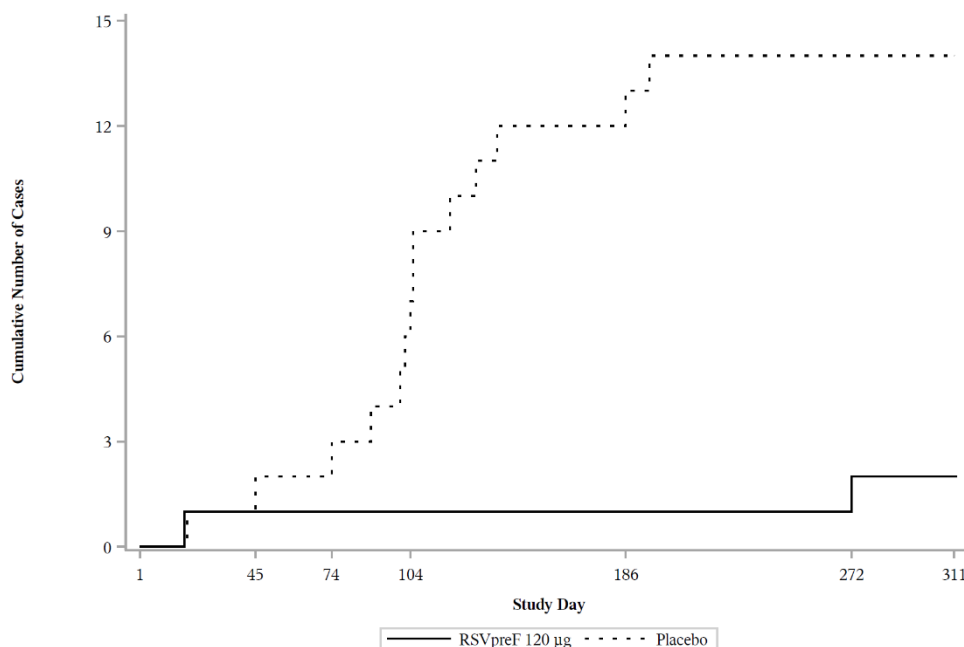


図 2 中間解析時点における 3 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例の累積発現曲線 (C3671013 試験、評価可能有効性集団)

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。

- ・ 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 (発熱 ²²⁾、悪心、嘔吐、下痢、頭痛、疲労、筋肉痛及び関節痛)
- ・ 治験薬接種後 1 カ月間に報告された有害事象 ²³⁾ (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)
- ・ 治験薬接種後試験実施期間中 ²⁴⁾に報告された重篤な有害事象 ²³⁾及び新たに診断された慢性疾患 ²³⁾

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は表 11 のとおりであった。

²²⁾ 電子日誌に入力する体温は口腔内 (米国) 又は腋窩 (日本) で測定することとされ、38°C以上が発熱とされた。

²³⁾ MedDRA/J ver.25.0

²⁴⁾ 重篤な有害事象と新たに診断された慢性疾患の観察期間は試験実施期間中とされたが、本項では、評価資料として提出された CTD5.3.5.1.1 のデータカットオフ日までの成績を記載した。

表 11 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 (C3671013 試験、電子日誌サブセット安全性集団)

| | 本剤群 (N=3630) | | プラセボ群 (N=3539) | |
|------------------|--------------|------------|----------------|------------|
| | n1 | n2 (%) | n1 | n2 (%) |
| 局所反応全体 | 3621 | 438 (12.1) | 3539 | 235 (6.6) |
| 注射部位疼痛 | 3621 | 382 (10.5) | 3539 | 212 (6.0) |
| 発赤 | 3619 | 97 (2.7) | 3532 | 23 (0.7) |
| 腫脹 | 3619 | 88 (2.4) | 3532 | 16 (0.5) |
| 全身反応全体 | 3621 | 993 (27.4) | 3539 | 909 (25.7) |
| 発熱 ^{a)} | 3619 | 51 (1.4) | 3532 | 51 (1.4) |
| 悪心 | 3621 | 124 (3.4) | 3539 | 132 (3.7) |
| 嘔吐 | 3621 | 32 (0.9) | 3539 | 30 (0.8) |
| 下痢 | 3621 | 213 (5.9) | 3539 | 183 (5.2) |
| 頭痛 | 3621 | 465 (12.8) | 3539 | 415 (11.7) |
| 疲労 | 3621 | 562 (15.5) | 3539 | 508 (14.4) |
| 筋肉痛 | 3621 | 367 (10.1) | 3539 | 297 (8.4) |
| 関節痛 | 3621 | 272 (7.5) | 3539 | 244 (6.9) |

N : 解析対象例数、n1 : 少なくとも 1 日の電子日誌のデータがある例数、n2 : 発現例数

a) 口腔内体温 (米国) 又は腋窩体温 (日本) で 38.0°C 以上

治験薬接種後 1 カ月間に認められた有害事象及びそのうちの副反応の発現割合は、本剤群で 9.0% (1,544/17,215 例) 及び 1.4% (239/17,215 例)、プラセボ群で 8.5% (1,453/17,069 例) 及び 1.0% (163/17,069 例) であった。いずれかの群で 0.2% 以上に認められた有害事象及びそのうちの副反応は表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの群で 0.2% 以上に認められた有害事象 (C3671013 試験、安全性集団)

| | 有害事象 | | 副反応 | |
|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|
| | 本剤群 (N=17215) | プラセボ群 (N=17069) | 本剤群 (N=17215) | プラセボ群 (N=17069) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 咳嗽 | 100 (0.6) | 108 (0.6) | 2 (<0.1) | 1 (<0.1) |
| COVID-19 | 90 (0.5) | 82 (0.5) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 80 (0.5) | 80 (0.5) | 32 (0.2) | 29 (0.2) |
| 注射部位疼痛 | 79 (0.5) | 43 (0.3) | 77 (0.4) | 39 (0.2) |
| 鼻漏 | 73 (0.4) | 92 (0.5) | 4 (<0.1) | 7 (<0.1) |
| カタル | 73 (0.4) | 81 (0.5) | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 72 (0.4) | 65 (0.4) | 1 (<0.1) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 45 (0.3) | 62 (0.4) | 3 (<0.1) | 5 (<0.1) |
| SARS-CoV-2 検査陽性 | 49 (0.3) | 51 (0.3) | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 41 (0.2) | 50 (0.3) | 2 (<0.1) | 3 (<0.1) |
| 疲労 | 46 (0.3) | 48 (0.3) | 15 (<0.1) | 23 (0.1) |
| インフルエンザ様疾患 | 48 (0.3) | 43 (0.3) | 11 (<0.1) | 10 (<0.1) |
| 転倒 | 48 (0.3) | 27 (0.2) | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 40 (0.2) | 24 (0.1) | 14 (<0.1) | 9 (<0.1) |
| 発熱 | 36 (0.2) | 32 (0.2) | 15 (<0.1) | 9 (<0.1) |
| 下痢 | 31 (0.2) | 33 (0.2) | 5 (<0.1) | 8 (<0.1) |
| 湿性咳嗽 | 29 (0.2) | 31 (0.2) | 0 | 1 (<0.1) |
| 注射部位紅斑 | 31 (0.2) | 6 (<0.1) | 31 (0.2) | 5 (<0.1) |
| インフルエンザ | 30 (0.2) | 22 (0.1) | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 29 (0.2) | 28 (0.2) | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 27 (0.2) | 20 (0.1) | 0 | 0 |
| 関節痛 | 27 (0.2) | 18 (0.1) | 3 (<0.1) | 2 (<0.1) |
| 高血圧 | 18 (0.1) | 26 (0.2) | 0 | 0 |

N : 解析対象例数、n : 発現例数

MedDRA/J ver.25.0

治験薬接種後データカットオフ日 (2022 年 7 月 14 日) までに報告された死亡例は本剤群で 0.3% (52/17,215 例)、プラセボ群で 0.3% (49/17,069 例) であった。2 例以上に認められた死因は本剤群で心肺停止 6 例、心停止 4 例、心筋梗塞、COVID-19 及び呼吸不全各 3 例、急性心筋梗塞、心不全、うっ血

性心不全、急性呼吸不全、死亡及び自殺既遂各 2 例、プラセボ群で急性心筋梗塞及び死亡各 5 例、心肺停止及び心停止各 4 例、COVID-19 肺炎、慢性閉塞性肺疾患、突然死及び脳血管発作各 2 例であり、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験薬接種後データカットオフ日までに報告された重篤な有害事象は、本剤群で 2.3% (396/17,215 例)、プラセボ群で 2.3% (387/17,069 例) に認められた。2 例以上に認められた事象は本剤群で急性心筋梗塞、心房細動、冠動脈疾患及び虚血性脳卒中各 11 例、尿路感染及び脳血管発作各 10 例、心筋梗塞及び急性腎障害各 9 例、うつ血性心不全 8 例、肺炎及び肺塞栓症各 7 例、心肺停止、蜂巣炎、憩室炎、敗血症及び転倒各 6 例、心停止、肺腺癌、足関節部骨折、大腿骨骨折、股関節部骨折、急性呼吸不全、高血圧、低血圧及び胸痛各 5 例、虫垂炎、COVID-19、COVID-19 肺炎、敗血症性ショック、前立腺癌、失神、一過性脳虚血性発作、慢性閉塞性肺疾患、非心臓性胸痛、うつ病及び胆嚢炎各 4 例、急性冠動脈症候群、狭心症、浸潤性乳管癌、乳腺浸潤性小葉癌、脳梗塞、呼吸不全、小腸閉塞、深部静脈血栓症、死亡、多臓器機能不全症候群、関節痛、背部痛、腰部脊柱管狭窄症、慢性腎臓病、錯乱状態、脱水及び前立腺炎各 3 例、不安定狭心症、心不全、穿孔性腸憩室炎、骨髓炎、誤嚥性肺炎、創傷感染、肛門扁平上皮癌、遠隔転移を伴う結腸癌、肝癌、喉頭癌、悪性黒色腫、神経内分泌腫瘍、遠隔転移を伴う前立腺癌、移行上皮癌、失語症、痙攣発作、頸椎骨折、挫傷、腓骨骨折、肋骨骨折、交通事故、上肢骨折、呼吸困難、喀血、肺水腫、腹痛、急性膵炎、直腸出血、上部消化管出血、高血圧クリーゼ、高血圧緊急症、変形性関節症、腎結石症、腎不全、自殺既遂、精神状態変化、糖尿病性代謝代償不全、低ナトリウム血症、胆石症、白内障及び貧血各 2 例であり、プラセボ群で急性心筋梗塞 13 例、心房細動、心筋梗塞、敗血症及び急性腎障害各 11 例、脳血管発作 10 例、尿路感染、肺炎及び失神各 9 例、肺塞栓症及び慢性閉塞性肺疾患各 8 例、虚血性脳卒中及び脱水 7 例、冠動脈疾患、急性呼吸不全及び変形性関節症各 6 例、うつ血性心不全、心停止、心房粗動、蜂巣炎、COVID-19、COVID-19 肺炎、乳癌、転倒、深部静脈血栓症、胸痛及び糖尿病性ケトアシドーシス各 5 例、心肺停止、急性冠動脈症候群、完全房室ブロック、洞結節機能不全、肺の悪性新生物、膝癌、頸動脈狭窄、くも膜下出血、大腿骨骨折、交通事故、大腸炎、腎結石症、急性胆嚢炎及び回転性めまい各 4 例、遠隔転移を伴う前立腺癌、一過性脳虚血性発作、脳出血、頭蓋脳損傷、低酸素症、腹痛、胃腸出血、胃潰瘍、高血圧、大動脈解離及び水腎症各 3 例、狭心症、心不全、徐脈、心原性ショック、心筋虚血、憩室炎、胃腸炎、膀胱癌、結腸腺癌、卵巣癌、脳梗塞、股関節部骨折、大腿骨頸部骨折、腰椎骨折、胸骨骨折、尺骨骨折、呼吸不全、肺水腫、肺腫瘍、急性膵炎、上部消化管出血、虚血性大腸炎、裂孔ヘルニア、低血圧、高血圧クリーゼ、起立性低血圧、動脈硬化症、血腫、末梢動脈瘤、非心臓性胸痛、死亡、突然死、腰部脊柱管狭窄症、尿閉、血尿、双極 1 型障害、胆石症、胆道疝痛、胆管炎、白内障、失血性貧血及びトロポニン増加各 2 例であった。治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は本剤群で 3 例（ギラン・バレー症候群、ミラー・フィッシャー症候群、過敏症各 1 例）に報告され、転帰は回復又は軽快であった。

治験薬接種後データカットオフ日までに新たに診断された慢性疾患は本剤群の 1.7% (301/17,215 例) 及びプラセボ群の 1.8% (313/17,069 例) に認められ、治験薬と関連ありと判断された事象は本剤群では認められず、プラセボ群の 1 例（頭痛）に認められたが、転帰は回復とされた。

治験薬接種後データカットオフ日までに治験中止に至った有害事象は、本剤群で 10 例（うつ病 3 例、急性精神病、自殺企図、子宮頸部癌第 4 期、神経膠芽細胞腫、貧血、眼瞼下垂、穿孔性腸憩室炎各 1 例）、プラセボ群で 6 例（膵癌 2 例、眼充血、舌変色、関節リウマチ、認知症及びくも膜下出血各 1 例）に認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 における検討より、C3671013 試験の全体集団における有効性解析の結果から 60 歳以上の成人における LRTI-RSV に対する本剤の有効性は期待でき、部分集団別の有効性解析の結果、免疫原性の結果、内因性及び外因性の民族的要因に基づく説明等を総合的に勘案すると、日本部分集団における本剤の有効性を否定するものではなく、日本人においても本剤の有効性は期待できると判断した。

7.R.1.1 本剤の有効性について

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 C3671013 試験において、60 歳以上の健康成人（医学的状態が安定した基礎疾患を有する者を含む）を対象に RSV による疾患の予防効果を評価した。60 歳以上の成人における LRTI-RSV 予防に関する医療上の必要性並びに本剤の海外第 I / II 相試験 C3671001 試験及び妊婦とその乳児を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 C3671008 試験の安全性データから、C3671013 試験に日本人を組み入れ、本剤の評価を行うことは可能と判断した。

C3671013 試験の主要評価項目は、評価可能有効性集団における、最初の症状発現日が治験薬接種 14 日後から流行期 1 の終了時まで発現した 2 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例及び 3 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例とし、各評価項目の確定例に基づく VE を算出した。また、治験薬接種 14 日後から流行期 1 の終了時まで発現した sLRTI-RSV 初発例及び ARI-RSV 初発例を副次評価項目として設定した。主要評価項目については、RSV サブグループ別（RSV A 陽性例及び RSV B 陽性例）の解析も行う計画とした。

高齢者における RSV 感染による LRTI 及び ARI について世界的に確立された症例定義はないものの、C3671013 試験における ARI 及び LRTI の症例定義は、過去の RSV に関連する臨床試験で用いられた定義（<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02608502>（最終確認日：2023 年 12 月 25 日））や疫学調査の報告（Clin Infect Dis 2014; 58: 342-9、Drug Aging 2015; 32: 261-9 等）等を参考に、専門家の助言に基づいて、臨床的に重要な RSV 関連 LRTI の同定に必要な高い特異度、十分な症例集積及び実施可能性のバランスを考慮し表 8 のとおり規定した。

治験参加者が ARI の症例定義に該当した場合、治験参加者により症状発現後 7 日以内（症状発現日の翌日又は翌々日を推奨）に中鼻甲介の鼻腔スワブを採取することとし、採取された鼻腔スワブを治験実施医療機関にて回収し中央検査機関における RT-PCR 検査により RSV 感染の有無を評価した²⁵⁾。ARI-RSV は、ARI の症状発現日から 7 日以内に RT-PCR 検査で RSV 感染が確定された ARI と定義し、LRTI-RSV は、RT-PCR 検査での RSV 陽性に加え、LRTI の症例定義の下気道症状／徴候を 2 つ以上又は 3 つ以上有することと定義した。

C3671013 試験は最終解析時に評価可能な 2 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例 59 例の集積を目標とする event-driven 試験であり、当該初発例の総数が 29 例以上となった時点で中間解析の実施を可能

²⁵⁾ 中央検査機関が実施した RSV 検査結果が不明の場合、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 [例：College of American Pathologists (CAP)] 若しくは判定手順書に記載の米国外の認定を受けた検査機関で実施した、NAAT を用いた検査結果を有効とした。迅速抗原検査の結果は評価項目の判定に用いなかった。

とし、中間解析の時点で、評価可能な3つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例の総数が15例以上である場合には、3つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例に基づく評価も中間解析に含める計画とした。結果的に、有効性の主要目的に関する中間解析は米国での1回目の流行期のARIサーベイランス終了日に近い日付に実施し、当該中間解析実施時点 (ARIサーベイランスのカットオフ日:2022年7月8日、鼻腔スワブ採取のカットオフ日:2022年7月14日) で、2つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例の総数は44例、3つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例の総数は16例であったことから、両主要評価項目の評価を中間解析に含めることとした。なお、副次評価項目に設定した sLRTI-RSV 初発例については、前述のカットオフ日までに必要最低例数(12例)に満たなかったため、有効性中間解析は実施せず、流行期1終了時に解析することとした。

中間解析時点の治験薬接種後の追跡期間の中央値 [範囲] は211.0 [15, 312] 日であった。

<主要評価項目>

2つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例に基づく VE 及び3つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例に基づく VE [両側 96.66%CI] は、それぞれ 66.7 [28.8, 85.8] % 及び 85.7 [32.0, 98.7] % であり、試験の主要目的に対応した評価である、2つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例に基づく VE について、VE の両側 96.66%CI の下限値は事前に規定された試験の成功基準 (20%を超える) を満たした (7.3.1 参照)。

RSV サブグループ別の結果について、2つ以上の症状を有する LRTI-RSV では RSV A による LRTI 初発例に基づく VE [両側 96.66%CI] は 88.9 [10.6, 99.8] % (発症例数:本剤群1例、プラセボ群9例)、RSV B による LRTI 初発例に基づく VE [両側 96.66%CI] は 56.5 [-0.7, 82.8] % (発症例数:本剤群10例、プラセボ群23例)であった。3つ以上の症状を有する LRTI-RSV では RSV A による LRTI 初発例に基づく VE [両側 96.66%CI] は 66.7 [-393.7, 99.6] % (発症例数:本剤群1例、プラセボ群3例)、RSV B による LRTI 初発例に基づく VE [両側 96.66%CI] は 90.0 [21.8, 99.8] % (発症例数:本剤群1例、プラセボ群10例)であった。

また、中間解析時点における2つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例に基づく VE 及び3つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例に基づく VE の部分集団解析の結果は、それぞれ表13及び表14のとおりであった。いくつかの部分集団では治験参加者数及び発症例数が限られており、VE の信頼区間の幅が広い場合、結果の解釈は慎重にする必要があるが、VE の計算に十分な治験参加者数及び発症例数が認められた部分集団では、VE の点推定値の結果は全体集団の主解析の結果と概ね同様であり、部分集団間で臨床的に意味のある差は認められなかった。なお、日本部分集団では、LRTI-RSV 症例は認められなかった。

表 13 中間解析時点における 2 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例に対する VE の部分集団解析
(C3671013 試験、評価可能有効性集団)

| | | 本剤群 N=16306 | | プラセボ群 N=16308 | | VE [96.66%CI] ^{a)} (%) |
|-------------------------------------|------------------------|----------------|----|------------------|----|------------------------------------|
| | | n1 | n2 | n1 | n2 | |
| 全体集団 | | 16306 | 11 | 16308 | 33 | 66.7 [28.8, 85.8] |
| 年齢 | 60～69 歳 | 10176 | 8 | 10191 | 19 | 57.9 [-7.4, 85.3] |
| | 70～79 歳 | 5207 | 2 | 5196 | 9 | 77.8 [-18.7, 98.1] |
| | 80 歳以上 | 923 | 1 | 921 | 5 | 80.0 [-104.3, 99.7] |
| 性別 | 男性 | 8327 | 6 | 8225 | 17 | 64.7 [-0.6, 89.7] |
| | 女性 | 7979 | 5 | 8083 | 16 | 68.8 [3.9, 92.0] |
| 人種 | 白人 | 12654 | 8 | 12652 | 30 | 73.3 [36.9, 90.3] |
| | 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 2131 | 3 | 2162 | 2 | -50.0 [-2143.8, 85.5] |
| | アジア人 | 1341 | 0 | 1330 | 1 | 100.0 [-5788.0, 100.0] |
| 民族 | ヒスパニック系/ラテン系 | 10614 | 1 | 10616 | 7 | 85.7 [-25.1, 99.8] |
| | 非ヒスパニック系/非ラテン系 | 5603 | 10 | 5601 | 26 | 61.5 [12.8, 84.6] |
| リスク状態 (事前に規定した重要な病歴 ^{b)}) | 病歴あり | 8314 | 6 | 8396 | 16 | 62.5 [-8.4, 89.1] |
| | 心肺リスク ^{c)} あり | 2420 | 4 | 2498 | 6 | 33.3 [-213.7, 87.9] |
| | 病歴なし | 7992 | 5 | 7912 | 17 | 70.6 [10.7, 92.4] |
| 国 | 米国 | 10093 | 7 | 10097 | 19 | 63.2 [2.2, 88.0] |
| | カナダ | 509 | 0 | 505 | 1 | 100.0 [-5788.0, 100.0] |
| | オランダ | 660 | 1 | 654 | 2 | 50.0 [-1105.6, 99.4] |
| | 南アフリカ | 467 | 2 | 469 | 6 | 66.7 [-109.5, 97.4] |
| | アルゼンチン | 3041 | 1 | 3042 | 5 | 80.0 [-104.3, 99.7] |
| | 日本 | 1151 | 0 | 1153 | 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) 中間解析実施時点の情報分数に基づく Pocock 調整 CI (信頼係数は 96.66%) を用いた

b) 現在喫煙している、糖尿病、肺疾患 (COPD やその他の肺疾患)、心疾患 (慢性心不全やその他の心疾患)、肝疾患、腎疾患、喘息

c) 1 つ以上の慢性心肺疾患 (喘息、COPD、慢性心不全) 現病歴・罹患歴がある

表 14 中間解析時点の 3 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例に対する VE の部分集団解析
(C3671013 試験、評価可能有効性集団)

| | | 本剤群 N=16306 | | プラセボ群 N=16308 | | VE [96.66%CI] ^{a)} (%) |
|-------------------------------------|------------------------|----------------|----|------------------|----|------------------------------------|
| | | n1 | n2 | n1 | n2 | |
| 全体集団 | | 16306 | 2 | 16308 | 14 | 85.7 [32.0, 98.7] |
| 年齢 | 60-69 歳 | 10176 | 2 | 10191 | 9 | 77.8 [-18.7, 98.1] |
| | 70-79 歳 | 5207 | 0 | 5196 | 2 | 100.0 [-573.8, 100.0] |
| | 80 歳以上 | 923 | 0 | 921 | 3 | 100.0 [-191.2, 100.0] |
| 性別 | 男性 | 8327 | 1 | 8225 | 9 | 88.9 [10.6, 89.7] |
| | 女性 | 7979 | 1 | 8083 | 5 | 80.0 [-104.3, 99.7] |
| 人種 | 白人 | 12654 | 1 | 12652 | 14 | 92.9 [48.2, 99.9] |
| | 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 2131 | 1 | 2162 | 0 | NE [NE, 98.3] |
| | アジア人 | 1341 | 0 | 1330 | 0 | NC |
| 民族 | ヒスパニック系/ラテン系 | 10614 | 0 | 10616 | 3 | 100.0 [-191.2, 100.0] |
| | 非ヒスパニック系/非ラテン系 | 5603 | 2 | 5601 | 11 | 81.8 [8.4, 98.4] |
| リスク状態 (事前に規定した重要な病歴 ^{b)}) | 病歴あり | 8314 | 2 | 8396 | 8 | 75.0 [-39.1, 97.9] |
| | 心肺リスク ^{c)} あり | 2420 | 2 | 2498 | 4 | 50.0 [-302.1, 96.4] |
| | 病歴なし | 7992 | 0 | 7912 | 6 | 100.0 [2.2, 100.0] |
| 国 | 米国 | 10093 | 2 | 10097 | 7 | 71.4 [-67.5, 97.7] |
| | カナダ | 509 | 0 | 505 | 0 | NC |
| | オランダ | 660 | 0 | 654 | 1 | 100.0 [-5,788.0,100.0] |
| | 南アフリカ | 467 | 0 | 469 | 5 | 100.0 [-26.7, 100.0] |
| | アルゼンチン | 3041 | 0 | 3042 | 1 | 100.0 [-5,788.0,100.0] |
| | 日本 | 1151 | 0 | 1153 | 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、NE : not evaluated、NC : not calculated

a) 中間解析実施時点の情報分数に基づく Pocock 調整 CI (信頼係数は 96.66%) を用いた

b) 現在喫煙している、糖尿病、肺疾患 (COPD やその他の肺疾患)、心疾患 (慢性心不全やその他の心疾患)、肝疾患、腎疾患、喘息

c) 1 つ以上の慢性心肺疾患 (喘息、COPD、慢性心不全) の現病歴・罹患歴がある

なお、申請後に得られた解析結果として、流行期 1 終了時点 (データカットオフ日 2022 年 10 月 13 日) における、2 つ以上の症状を有する LRTI-RSV の初発例数は 58 例 (本剤群 15 例、プラセボ群 43

例)、2つ以上の症状を有する LRTI-RSV に対する本剤の VE [両側 95%CI] は 65.1 [35.9, 82.0] %であり、3つ以上の症状を有する LRTI-RSV の初発例数は 20 例(本剤群 2 例、プラセボ群 18 例)、3つ以上の症状を有する LRTI-RSV に対する本剤の VE [両側 95%CI] は 88.9 [53.6, 98.7] %であった。

<副次評価項目>

副次評価項目である ARI-RSV 初発例について、評価可能有効性集団において治験薬接種 14 日後から ARI サーベイランスのカットオフ日までに報告された ARI-RSV 初発例は本剤群で 22 例、プラセボ群で 58 例であり、本剤の ARI-RSV に対する VE [両側 95%CI] は 62.1 [37.1, 77.9] %であった。

RSV サブグループ別の結果について、RSV A による ARI 初発例に基づく VE [両側 95%CI] は 66.7 [-10.0, 92.2] % (発症例数: 本剤群 4 例、プラセボ群 12 例)、RSV B による ARI 初発例に基づく VE [両側 95%CI] は 60.0 [29.5, 78.2] % (発症例数: 本剤群 18 例、プラセボ群 45 例) であり、ARI-RSV に対する本剤の有効性が確認された。

以上、C3671013 試験における主要評価項目の結果から、60 歳以上の成人における LRTI-RSV に対する本剤の有効性は確認され、副次評価項目については記述的な評価であるものの、RSV 感染症の下気道症状以外も含む ARI-RSV に対しても有効性が期待できる結果であると考え。また、部分集団解析の結果から特定の背景に関わらず本剤の有効性が期待できると考える。

② 免疫原性について

本剤(本薬 120 µg) 接種後の液性免疫応答について、C3671001 試験の結果を表 15 に、C3671013 試験の結果を表 16 に示す。

C3671001 試験において、RSV A 及び RSV B に対する中和抗体価は本剤接種後に増加し、接種後 1 カ月時点をピークに経時的に減少したが、接種 12 カ月後の GMFR の値は RSV A が 3.9、RSV B が 3.4 であり、抗体の持続性は良好であることが示された。また、抗 RSV 融合前 F タンパク質 IgG 抗体濃度(dLIA 法)についても中和抗体価と同様の推移を示した。C3671013 試験における免疫原性評価の解析対象集団である評価可能免疫原性集団には米国及び日本の一部の治験実施医療機関で組み入れられた治験参加者が含まれ、日本部分集団において、本剤接種前及び接種 1 カ月後の各抗体価はいずれも米国で組み入れられた参加者集団(以下、「米国部分集団」と比較して低い傾向が認められたが、GMFR は日本部分集団と米国部分集団で同程度であったことより、本剤接種に対する免疫応答は両集団で同様であることが示唆された。

これまでに、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(Vaccine 2001; 20: 954-60、Vaccine 2003; 21: 3479-82 等)を踏まえると、RSV に対する中和抗体価及び抗 F タンパク質 IgG 抗体濃度の上昇が RSV 関連疾患の予防に寄与することが示唆され、本剤接種後の中和抗体価の結果は本剤の有効性を支持すると考える。

表 15 RSV に対する中和抗体価 (50%中和抗体価) 及び抗 RSV 融合前 F タンパク質 IgG 抗体濃度 (C3671001 試験 (先行コホート及び拡大コホート) ^{a)}、評価可能 RSV 免疫原性集団 (50~85 歳))

| 120 µg 群 N=52 | n1 | n2 | RSV A に対する中和抗体 | | RSV B に対する中和抗体 | |
|------------------|----|----|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | | | GMT [両側 95%CI] ^{b)} | GMFR [両側 95%CI] ^{b)} | GMT [両側 95%CI] ^{b)} | GMFR [両側 95%CI] ^{b)} |
| 接種前 | 52 | | 2218 [1822.1, 2699.4] | | 1905 [1515.4, 2395.3] | |
| 接種 1 カ月後 | 52 | 52 | 22510 [17003.8, 29799.4] | 10.1 [7.39, 13.95] | 18157 [12534.2, 26301.7] | 9.5 [6.60, 13.76] |
| 接種 2 カ月後 | 52 | 52 | 13513 [10584.1, 17251.6] | 6.1 [4.63, 8.01] | 10982 [8197.8, 14710.9] | 5.8 [4.22, 7.87] |
| 接種 3 カ月後 | 51 | 51 | 14053 [11153.8, 17705.2] | 6.3 [4.85, 8.12] | 10588 [7865.6, 14253.3] | 5.5 [4.09, 7.26] |
| 接種 6 カ月後 | 52 | 52 | 10749 [8354.2, 13831.4] | 4.8 [3.60, 6.52] | 9119 [6607.1, 12586.8] | 4.8 [3.36, 6.82] |
| 接種 12 カ月後 | 51 | 51 | 8605 [6555.0, 11296.8] | 3.9 [3.01, 5.06] | 6532 [4786.2, 8914.5] | 3.4 [2.55, 4.59] |
| 120 µg 群 N=52 | n1 | n2 | 抗 RSV A 融合前 F タンパク質 IgG 抗体 | | 抗 RSV B 融合前 F タンパク質 IgG 抗体 | |
| | | | GMC [両側 95%CI] ^{b)} | GMFR [両側 95%CI] ^{b)} | GMC [両側 95%CI] ^{b)} | GMFR [両側 95%CI] ^{b)} |
| 接種前 | 52 | | 1705 [1291.4, 2249.9] | | 1801 [1340.5, 2420.7] | |
| 接種 1 カ月後 | 52 | 52 | 20031 [14441.0, 27783.9] | 11.8 [8.15, 16.95] | 19390 [13943.0, 26964.9] | 10.8 [7.47, 15.50] |
| 接種 2 カ月後 | 52 | 52 | 12719 [9497.1, 17033.7] | 7.5 [5.38, 10.35] | 12741 [9435.9, 17203.0] | 7.1 [5.11, 9.79] |
| 接種 3 カ月後 | 51 | 51 | 12326 [9822.0, 15469.5] | 7.2 [5.20, 9.92] | 12802 [9916.5, 16526.7] | 7.0 [5.07, 9.69] |
| 接種 6 カ月後 | 52 | 52 | 9908 [7587.5, 12937.7] | 5.8 [4.24, 7.96] | 10239 [7721.6, 13578.4] | 5.7 [4.13, 7.82] |
| 接種 12 カ月後 | 51 | 51 | 6895 [5238.0, 9076.4] | 4.0 [3.08, 5.30] | 7111 [5301.1, 9540.1] | 3.9 [2.97, 5.12] |

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、n1 : GMT 又は GMC の評価例数、n2 : GMFR の評価例数

a) 先行コホートの参加者と、拡大コホートのうち SIIV を同時接種していない参加者を併合

b) 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 が算出された

表 16 部分集団別の RSV に対する中和抗体価 (50%中和抗体価) (C3671013 試験、評価可能免疫原性集団)

| | | RSV A に対する中和抗体 | | RSV B に対する中和抗体 | |
|-------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 米国部分集団 N=307 | 日本部分集団 N=230 | 米国部分集団 N=307 | 日本部分集団 N=230 |
| 接種前 | n | 304 | 230 | 304 | 230 |
| | GMT [両側 95%CI] ^{a)} | 2353 [2113, 2620] | 1401 [1267, 1548] | 1849 [1659, 2061] | 1029 [933, 1135] |
| 接種 1 カ月後 | n | 307 | 230 | 307 | 230 |
| | GMT [両側 95%CI] ^{a)} | 27800 [24731, 31249] | 15967 [14194, 17961] | 23781 [20997, 26934] | 12821 [11269, 14587] |
| | GMFR [両側 95%CI] ^{a)} | 11.8 [10.24, 13.55] | 11.3 [10.07, 12.76] | 12.9 [11.13, 14.88] | 12.5 [10.99, 14.11] |

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))

N : 解析対象例数、n : 評価例数

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 が算出された

WI257521 試験において、細胞性免疫応答について探索的に検討した結果、治験薬接種後 7 日時点において、RSV F タンパク質特異的 CD4 陽性 T 細胞 (Th1 型) の顕著な上昇が本剤群で認められたが、プラセボ群では認められなかった。本剤群における RSV F タンパク質特異的 CD4 陽性細胞の発現割合は治験薬接種後 1 カ月 (ウイルスチャレンジ前) 時点では低下したが、治験薬接種前の値より高い状態を維持していた。本剤群及びプラセボ群のいずれの治験参加者においても全ての評価時点で RSV F タンパク質特異的 CD8 陽性 T 細胞及び RSV M タンパク質特異的 CD8 陽性 T 細胞は誘導されなかった。

なお、本薬と SIIV を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。

C3671001 試験において、本薬と SIIV との同時接種による影響を検討した結果、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 抗体価は本薬と SIIV の同時接種群において単独接種群 (本薬と SIIV を 28~35 日間隔で接種) と比較して低い傾向が認められ、本薬接種後 1 カ月時点の RSV に対する中和抗体価は SIIV との同時接種の影響を受けなかった。

65歳以上の成人を対象に本剤と SIIV を同時接種したときの安全性及び免疫原性の検討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 (C3671006 試験)²⁶⁾ の成績が本申請の申請後に得られた。本剤及び SIIV の同時接種又は単独接種 1 カ月後の GMR (同時接種/単独接種) [両側 95%CI] は、RSV A に対する中和抗体価が 0.86 [0.785, 0.951]、RSV B に対する中和抗体価が 0.85 [0.766, 0.943]、H1N1 A/Victoria 系統に対する HAI 抗体価が 0.86 [0.769, 0.963]、H3N2A/Darwin 系統に対する HAI 抗体価が 0.77 [0.680, 0.866]、B/Austria 系統に対する HAI 抗体価が 0.90 [0.789, 1.019]、B/Phuket 系統に対する HAI 抗体価が 0.87 [0.779, 0.964] であり、本剤及び SIIV のいずれについても、同時接種後の免疫応答は各ワクチンの単独接種後に対して非劣性であることが検証された。また、有害事象の発現割合は、本剤の単独接種と、本剤と SIIV との同時接種とで同程度であり、いずれも安全で忍容性は良好であった。これらの結果は、65歳以上の成人に対する本剤と SIIV の同時接種を支持するものとする。

機構の判断は、以下のとおりである。

C3671013 試験の結果から、60歳以上の成人における LRTI-RSV に対する本剤の有効性は期待できると判断した。部分集団別の有効性について、十分な治験参加者数が確保された集団においては、部分集団間で本剤の有効性に臨床的に意味のある差は認められていないという申請者の説明は受け入れ可能であるが、日本人における有効性については、7.R.1.2 で議論する。副次評価項目は記述的な評価であり、結果の解釈に留意を要するものの、ARI-RSV に対する結果について LRTI-RSV に対する結果と矛盾しないことを確認した。なお、現時点で RSV 感染症予防と免疫原性の相関は確立していないものの、C3671013 試験の有効性の結果並びに C3671001 試験及び C3671013 試験の免疫原性の結果を踏まえると、RSV に対する中和抗体価の結果も勘案して本剤の有効性について考察することは可能と考える。

7.R.1.2 日本人における有効性について

申請者は、以下のように説明している。

C3671013 試験においては、「国際共同治験に関する基本的考え方について (平成 19 年 9 月 28 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課)」で例示されている日本からの参加者数の設定方法 2 を参考に、有効性評価項目に対する一貫性評価のために十分な症例数が日本でも集積できるよう、また、治験実施医療機関数及び日本での RSV 流行期に合わせた組入れ期間を踏まえた実施可能性も考慮し、日本での目標組入れ数を約 2,300 例と設定した。各国又は地域の ARI サーベイランス期間を含む各流行期の評価は疫学データに基づいて実施した。疫学データとして、C3671013 試験に参加する各国又は地域のサーベイランスデータ由来の公開データ等を 1~2 週毎に評価し RSV 流行期を決定した²⁷⁾。2021 年の日本の RSV 流行期は全国的に例年よりも早く 4 月に開始し 9 月に終了したため、2022 年の RSV 流行期が 2021 年と同様早期開始した場合に備え、十分な RSV サーベイランス期間を確保するため、日本での参加者組入れ及び治験薬接種を 2021 年 10 月から 12 月の期間に行い、ARI サーベイランスは Day15 から日本での RSV 流行期 1 の終了予測日である 2022 年 10 月 7 日まで実施した。有効性の中間解析のデータカットオフ日

²⁶⁾ 治験参加者を本剤と SIIV の同時接種群 (接種 1: 本剤+SIIV/接種 2: プラセボ) 又は SIIV 接種の 1 カ月後に本剤を接種する連続接種群 (接種 1: プラセボ+SIIV/接種 2: 本剤) に 1:1 の比で割り付けた。無作為化された 1,403 例のうち 1 回以上治験薬が接種された 1,399 例 (同時接種群 703 例、連続接種群 696 例) を安全性の解析対象集団とし、1,352 例 (同時接種群 681 例、連続接種群 671 例) を評価可能 RSV 免疫原性集団、1,367 例 (同時接種群 680 例、連続接種群 687 例) を評価可能 SIIV 免疫原性集団とした。治験薬接種 1 カ月後の RSV に対する中和抗体価及びインフルエンザ株特異的 HAI 抗体価を評価指標とし、本剤及び SIIV の同時接種により誘導される免疫応答の、各ワクチンの単独接種により誘導される免疫応答に対する非劣性 (GMR に対する非劣性マージンは 0.667) を評価した。

²⁷⁾ 症例の確実な集積のため、また COVID-19 パンデミックの RSV 流行期への影響が不確定であったことから、本治験で定義する RSV 流行期/ARI サーベイランス終了の許容期間として、該当地域での疫学的データに基づく RSV 流行期終了予測日から約 8 週間を設定した。

(2022年7月14日)までの全期間は約9カ月で、日本の治験参加者2,318例が割り付けられ、2,315例(本剤群1,159例、プラセボ群1,156例)が治験薬接種を受けた。日本の治験参加者については事前に設定した目標組入れ数を満たしたものの、結果的にいずれの群においてもARI-RSV初発例及びLRTI-RSV初発例は認められず、日本部分集団でのVEは算出できなかった。その要因として、2022年の日本でのRSV流行期は7月3日に始まり、流行期開始から中間解析のARIサーベイランスカットオフ日(2022年7月8日)までの期間は1週間未満と短期であったことに加え、政府が推奨するCOVID-19に対する厳密な感染予防対策(マスクの着用、濃厚接触の回避、手指衛生)の実施や2022年のRSV流行期とCOVID-19の感染拡大時期が重なったことがLRTI-RSV初発例の集積に影響した可能性があると考えられた。

C3671013試験の中間解析で日本部分集団のVEは算出できなかったが、年齢、性別、人種、民族、国及び基礎疾患に基づく主要評価項目の部分集団解析において、VEの算出に十分な治験参加者数及び発症例数がある部分集団のVEの点推定値は概ね20%を上回り、全体集団の主要解析の結果と一貫した有効性が確認されたことを踏まえると(7.R.1.1参照)、日本部分集団を含む症例集積が十分でなくVEの算出ができなかった集団でも、C3671013試験全体と同様の有効性が期待できると考える。なお、全体集団と日本部分集団における背景は表17のとおりであり、性別の割合は全体集団と日本部分集団で異なったものの、全体集団における部分集団解析では性別による有効性の差は認められていないことから、当該背景の差異は有効性の評価に大きな影響を及ぼすものではないと考える。

表17 全体集団と日本部分集団の背景 (C3671013試験、安全性集団)

| | | 全体集団 | | 日本部分集団 | |
|--|--------|----------------|------------------|---------------|-----------------|
| | | 本剤群 N=17215 | プラセボ群 N=17069 | 本剤群 N=1159 | プラセボ群 N=1156 |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 年齢 ^{a)} | 60～69歳 | 10756 (62.5) | 10680 (62.6) | 762 (65.7) | 762 (65.9) |
| | 70～79歳 | 5488 (31.9) | 5431 (31.8) | 344 (29.7) | 344 (29.8) |
| | 80歳以上 | 970 (5.6) | 958 (5.6) | 53 (4.6) | 50 (4.3) |
| 性別 | 男性 | 8800 (51.1) | 8601 (50.4) | 839 (72.4) | 820 (70.9) |
| | 女性 | 8415 (48.9) | 8468 (49.6) | 320 (27.6) | 336 (29.1) |
| リスク状態 (事前に規定した重要な病歴 ^{b)}) | 病歴あり | 8867 (51.5) | 8831 (51.7) | 443 (38.2) | 460 (39.8) |
| | 病歴なし | 8348 (48.5) | 8238 (48.3) | 716 (61.8) | 696 (60.2) |

N: 解析対象例数、n: 例数

a) 全体集団の本剤群に60歳未満1例が組み入れられた

b) 現在喫煙している、糖尿病、肺疾患(COPDやその他の肺疾患)、心疾患(慢性心不全やその他の心疾患)、肝疾患、腎疾患、喘息

なお、日本部分集団において、治験薬接種後14日から流行期1終了時(データカットオフ日2022年10月13日)までに認められた2つ以上の症状を有するLRTI-RSV初発例は本剤群0例、プラセボ群1例であり、3つ以上の症状を有するLRTI-RSV初発例はいずれの群も0例であった。またARI-RSV初発例は2例(本剤群、プラセボ群各1例)であった。

また、免疫原性について、日本部分集団における本剤接種後の液性免疫応答は米国部分集団と同様の傾向が確認されており(7.R.1.1参照)、当該結果も日本人における本剤の有効性を支持する結果になりうると考える。

以上の臨床試験に基づく考察に加え、内因性及び外因性民族的要因に明確な国内外差を認めていないこと(7.R.1.1参照)を踏まえると、日本人においてもC3671013試験の全体集団で確認された結果と同様の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

C3671013 試験の全体集団及び部分集団別の有効性解析の結果、免疫原性の結果、内因性及び外因性民族的要因に基づく説明等を総合的に勘案すると、日本部分集団における本剤の有効性を否定するものではなく、日本人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け入れ可能である。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 における検討から本剤の安全性は許容可能と判断した。

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 全体集団における安全性

本申請の主要な試験である C3671013 試験における、治験薬接種後 7 日間の局所反応及び全身反応の発現割合は表 11 に示すとおりであり、局所反応はプラセボ群 (6.6% (235/3,539 例)) と比べて本剤群 (12.1% (438/3,621 例)) で高く、全身反応は本剤群 (27.4% (993/3,621 例)) とプラセボ群 (25.7% (909/3,539 例)) で同程度であった。両群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 1.0～1.5 日、全身反応で 1.0～2.0 日であった。局所反応及び全身反応のいずれも大部分の重症度は軽度又は中等度であり、高度の局所反応は、本剤群で 0.2% (8/3,621 例)、プラセボ群で 0.1% 未満 (2/3,539 例) に、高度の全身反応は、本剤群で 0.7% (27/3,621 例)、プラセボ群で 0.6% (20/3,539 例) に認められた。また、Grade 4 (>40℃) の発熱がプラセボ群の 1 例に認められた。

治験薬接種後 1 カ月間に認められた有害事象及びそのうちの副反応の発現割合は本剤群で 9.0% (1,544/17,215 例) 及び 1.4% (239/17,215 例)、プラセボ群で 8.5% (1,453/17,069 例) 及び 1.0% (163/17,069 例) であり、事象別の発現状況は表 12 に示すとおりであった。主な SOC 別の有害事象 (1.0% 以上) は、「感染症および寄生虫症」 (本剤群 2.3% (392 例)、プラセボ群 2.2% (374 例)、以下同順)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」 (2.2% (374 例)、2.4% (416 例)) 及び「一般・全身障害および投与部位の状態」 (1.8% (316 例)、1.3% (216 例)) であった。主な SOC 別の副反応は、「一般・全身障害および投与部位の状態」 (本剤群 1.0% (176 例)、プラセボ群 0.6% (95 例)) であり、大部分は治験薬接種による反応原性に関する事象 (注射部位反応、疲労、発熱等) であった。大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であり重度の有害事象の発現割合は本剤群 0.4% (65/17,215 例)、プラセボ群 0.3% (51/17,069 例)、生命を脅かす有害事象は本剤群 0.1% (24 例)、プラセボ群 0.1% (19 例) であり、重度の有害事象 2 例 (本剤群: ミラー・フィッシャー症候群 1 例、プラセボ群: ウイルス感染 1 例) 及び生命を脅かす有害事象 1 例 (本剤群: ギラン・バレー症候群) は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。

データカットオフ日 (2022 年 7 月 14 日) までに報告された重篤な有害事象の発現割合は本剤群 (2.3% (396 例)) 及びプラセボ群 2.3% (387 例) で同程度であった。主に認められた SOC 別の重篤な有害事象は、「心臓障害」 (本剤群 0.5% (81 例)、プラセボ群 0.5% (84 例)、以下同順) 及び「感染症および寄生虫症」 (0.5% (78 例)、0.4% (61 例)) であり、主な PT 別の重篤な有害事象は、急性心筋梗塞 (本剤群 11 例、プラセボ群 13 例、以下同順)、心房細動 (11 例、11 例)、虚血性脳卒中 (11 例、7 例)

及び冠動脈疾患（11例、6例）であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、本剤群で3例（ギラン・バレー症候群、ミラー・フィッシャー症候群、過敏症各1例）に報告され、データカットオフ日時点での転帰は、過敏症及びミラー・フィッシャー症候群は回復、ギラン・バレー症候群は軽快であった。

なお、中間解析のデータカットオフ日（2022年7月14日）以降、流行期1終了時（データカットオフ日2022年10月13日）までに新た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のうち、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。

② 日本部分集団における安全性

C3671013 試験の日本部分集団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割合は表18のとおりであり、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度で、高度の局所反応及び全身反応は認められなかった。

表18 日本部分集団における治験薬接種後7日間に報告された局所反応及び全身反応
(C3671013 試験、電子日誌サブセット安全性集団)

| | 本剤群 N=233 | プラセボ群 N=228 |
|------------------|--------------|----------------|
| | n (%) | n (%) |
| 局所反応 | | |
| 全体 | 24 (10.3) | 8 (3.5) |
| 注射部位疼痛 | 23 (9.9) | 7 (3.1) |
| 発赤 | 5 (2.1) | 1 (0.4) |
| 腫脹 | 5 (2.1) | 0 |
| 全身反応 | | |
| 全体 | 36 (15.5) | 35 (15.4) |
| 発熱 ^{a)} | 0 | 1 (0.4) |
| 悪心 | 4 (1.7) | 1 (0.4) |
| 嘔吐 | 2 (0.9) | 0 |
| 下痢 | 11 (4.7) | 11 (4.8) |
| 頭痛 | 13 (5.6) | 17 (7.5) |
| 疲労 | 18 (7.7) | 15 (6.6) |
| 筋肉痛 | 15 (6.4) | 6 (2.6) |
| 関節痛 | 7 (3.0) | 4 (1.8) |

N：少なくとも1日の電子日誌のデータがある例数、n：発現例数

a) 38.0℃以上

日本部分集団において接種後1カ月間に認められた有害事象の発現割合は、本剤群で4.7%（55/1,159例）、プラセボ群で3.8%（44/1,156例）と群間で同程度であり、いずれかの群で0.2%以上に認められた有害事象は表19のとおりであった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象（副反応）は、本剤群で1.6%（18/1,159例、注射部位疼痛5例、注射部位腫脹及び頭痛各3例、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、倦怠感及び発熱各2例、注射部位熱感、ミラー・フィッシャー症候群、湿疹、蕁麻疹、筋肉痛、鼻漏各1例（重複含む））、プラセボ群で0.3%（4/1,156例、注射部位疼痛2例、発熱、接種部位発疹、悪心各1例（重複含む））であった。

表 19 日本部分集団においていずれかの群で 0.2%以上に認められた有害事象 (C3671013 試験、安全性集団)

| | 本剤群 N=1159 | プラセボ群 N=1156 |
|----------|---------------|-----------------|
| | n (%) | n (%) |
| 転倒 | 9 (0.8) | 2 (0.2) |
| 上咽頭炎 | 6 (0.5) | 4 (0.3) |
| 注射部位疼痛 | 5 (0.5) | 2 (0.2) |
| 頭痛 | 5 (0.5) | 2 (0.2) |
| 挫傷 | 4 (0.3) | 1 (<0.1) |
| 注射部位腫脹 | 3 (0.3) | 0 |
| 発熱 | 3 (0.3) | 2 (0.2) |
| 注射部位紅斑 | 2 (0.2) | 0 |
| 注射部位そう痒感 | 2 (0.2) | 0 |
| 倦怠感 | 2 (0.2) | 0 |
| 創傷 | 2 (0.2) | 0 |
| 浮動性めまい | 2 (0.2) | 0 |
| 筋肉痛 | 2 (0.2) | 0 |
| 腹部不快感 | 2 (0.2) | 0 |
| 口腔咽頭不快感 | 2 (0.2) | 0 |

N：解析対象例数、n：発現例数
MedDRA/J ver.25.0

接種後 1 カ月間に認められた有害事象の大部分は両群ともに軽度又は中等度で、重度又は生命を脅かす有害事象の発現割合は本剤群で 0.3% (3/1,159 例、手首関節骨折、ミラー・フィッシャー症候群及び自殺既遂各 1 例) であり、プラセボ群では認められなかった。このうち、ミラー・フィッシャー症候群の 1 例は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断され、転帰は回復であった。なお、治験薬接種後 1 カ月以降からデータカットオフ日 (2022 年 7 月 14 日) までに、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の新たな報告はなかった。

治験薬接種後データカットオフ日までに認められた、死亡に至った有害事象は本剤群で 1 例 (自殺既遂) 及びプラセボ群で 1 例 (脳出血) であり、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験薬接種後データカットオフ日までに報告された重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で 1.6% (19/1,159 例、虫垂炎及び白内障各 2 例、大腸感染、肺炎、術後創感染、黄斑円孔、挫傷、大腿骨骨折、手首関節骨折、子宮頸部癌第 4 期、胆嚢癌第 0 期、咽頭癌、大動脈弁狭窄、心筋炎、脳梗塞、ミラー・フィッシャー症候群、自殺既遂及びうつ病各 1 例 (重複含む)) 及びプラセボ群で 1.7% (20/1,156 例、白内障 2 例、慢性副鼻腔炎、ウイルス性胃腸炎、中耳炎、黄斑円孔、下肢骨折、腰椎骨折、結腸癌、膵癌、下垂体腫瘍、心房細動、完全房室ブロック、洞結節機能不全、脳梗塞、脳出血、てんかん、鉄欠乏性貧血、腹痛、痔瘻、SARS-CoV-2 検査陽性及び静脈瘤各 1 例 (重複含む)) と群間で同程度であった。これらの事象のうち、本剤群のミラー・フィッシャー症候群を除き、治験薬との関連なしと判断された。新たに診断された慢性疾患の発現割合は本剤群で 0.6% (7 例)、プラセボ群で 0.4% (5 例) と同程度で、PT 別の発現割合は本剤群の高血圧のみが 0.2% (2 例) 認められ、その他の事象は全て 0.1%未満 (1 例) であった。治験中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群で 0.3% (3 例、貧血、眼瞼下垂、子宮頸部癌第 4 期各 1 例)、プラセボ群で 0.1%未満 (1 例、膵癌) と同程度であり、いずれも治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

以上、C3671013 試験において、本剤接種後に注射部位疼痛、頭痛、注射部位腫脹等の局所反応及び全身反応が一定の割合で認められたものの、全て軽度又は中等度であり、本剤の安全性について重大な懸念は認められず、忍容性は良好であった。また、日本部分集団においても本剤は安全で忍容性は良好で

あり、日本人に特有の安全性の懸念は認められなかった。一方で、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特定使用成績調査の安全性検討事項に設定し、製造販売後も引き続き情報収集及び評価を行う。

機構は、臨床試験で本剤接種後に認められた有害事象の多くは他のワクチンでも一般的に認められる事象（注射部位疼痛、頭痛、疲労、筋肉痛等）であり短時間で回復し、発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であり、本剤の安全性に懸念は認められないと考える。また、日本部分集団と全体集団の安全性プロファイルに大きな差は認められず、日本人特有の安全性の懸念は認められていないと判断した。

7.R.2.2 海外製造販売後の安全性情報

申請者は、以下のように説明している。

2023 年 12 月 8 日までに、 回接種分以上の本剤が販売され、申請者が保有する安全性データベースに基づく本剤の製造販売後²⁸⁾の報告として 343 例 769 件の有害事象が報告された。製造販売後の自発報告データ（カットオフ日：2023 年 12 月 8 日）の解析に基づく新たなリスクは特定されておらず、また、本剤の安全性に係る研究報告や安全対策に係る措置もなかった。

本剤の重要な潜在的リスクとして、「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」に加えて、臨床試験において報告はないものの、タンパク質製剤である本剤の接種において潜在的に発現する可能性があると考え、「ショック、アナフィラキシー」を設定している。「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」及び「ショック、アナフィラキシー」について、申請者が保有する安全性データベースを解析した結果（カットオフ日：2023 年 12 月 8 日、MedDRA ver.26.1 を使用）は以下のとおりであり、引き続き重要な潜在的リスクとして安全性監視を行う。

「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」に関する症例報告（MedDRA SMQ ギラン・バレー症候群（狭域）及び MedDRA SMQ 脱髄（狭域））は、米国の Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) からの報告として、ギラン・バレー症候群 8 例であった。いずれの症例についても、既往歴や併用薬の報告やギラン・バレー症候群の原因として最も多い事象発現前の感染症の有無の言及がない等、適切な因果関係の評価を実施する上で十分な情報がなく、いずれも Brighton Collaboration の症例定義による分類（Vaccine 2011; 29: 599-612）は報告症例（レベル 4）であった。また、米国で報告された症例 8 例のうち 0 日目に発現した 1 例の自発報告を除く 7 例について、自然発生率として、米国における 65 歳以上のメディケア受益者を対象とした 2019 年のデータ（10 万人年あたり 4.6）（Vaccine 2023; 41: 333-53）、欧州の The vACCine covid-19 monitoring readinESS (ACCESS) におけるデータ（10 万人年あたり 6.7²⁹⁾）（Vaccine 2023; 41: 251-62）、及び北米、欧州等において 2017 年から 2019 年までに得られたデータベースからの情報（10 万人年あたり 7.8³⁰⁾）（BMJ 2021; 373: n1435）を用い、リスク期間を Brighton Collaboration のガイドライン (Brighton collaboration SPEAC document: Guillain Barre and Miller

²⁸⁾ 本剤は米国において 60 歳以上の成人に対する適応が 2023 年 5 月に、妊婦を接種対象とした適応が 2023 年 8 月に承認されており、その他、欧州（2023 年 8 月）、アルゼンチン（2023 年 9 月）、英国（2023 年 11 月）に、60 歳以上の成人及び妊婦接種対象とした適応が承認されている。

²⁹⁾ 60 歳以上の男性及び女性における値の平均

³⁰⁾ 55 歳以上の男性及び女性における値の平均

Fisher Syndromes.³¹⁾等) に従って 5~28 日間及び 2~42 日間と設定して解析したギラン・バレー症候群の O/E 比 [両側 95%CI] はそれぞれ 0.599 [0.241, 1.235] ~1.003 [0.403, 2.068] 及び 0.351 [0.141, 0.723] ~0.587 [0.236, 1.210] であり、自然発生率又は使用したリスク期間にかかわらず、統計的に有意な O/E 比の上昇は示されなかった。

「ショック、アナフィラキシー」に関する症例報告 (MedDRA SMQ アナフィラキシー反応 (狭域)) は、アナフィラキシー反応 1 例であった。本剤接種から症状発現までの時間が 15 分と短いことから、本剤接種との時間的関連性が示唆されたが、当該症例の有害事象に関する情報は限られており、Brighton Collaboration による分類は報告症例 (レベル 4) に該当すると判断されている。

機構は、現時点で得られている安全性情報から新たなリスクは特定されていないとの申請者の説明を了承するが、海外における製造販売の期間が短く、現時点で得られている海外製造販売後の情報は限られており、引き続き得られた情報に基づき、安全性検討事項の設定、添付文書改訂等の適切な対応を検討する必要があると考える。

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 は高齢者における呼吸器感染症の主要な原因ウイルスの一つである。COPD やうつ血性心不全等の併存疾患を有する高齢者では RSV 疾患の重症化リスクが高く、入院や死亡といった重篤な転帰に至ることもある (Antivir Ther 2007; 12: 659-70, Clin Infect Dis 2019; 69: 197-203)。高齢者における重度の RSV 疾患の発症機序は十分に解明されていないが、加齢に伴う免疫機能低下により病原体に対する免疫応答が減弱すること、呼吸筋及び横隔膜の筋力低下や肺コンプライアンスの減少により肺の伸展が制限される等の可能性がある。成人の RSV 疾患は臨床徴候及び症状のみから診断することは困難であり、成人では小児において実施されているほど RSV 検査が一般的に実施されていないため、成人の RSV 疾患の負荷は過小評価されている可能性があるが、高齢者の介護施設等で RSV 疾患のアウトブレイクが繰り返し報告されており、RSV 疾患は高齢者において重要な公衆衛生上の懸念と考えられ、効果的な感染対策が必要である (IASR 2022; 43:87-8)。本邦では、2023 年 5 月時点で、高齢者における RSV 疾患に対する治療を目的とした医薬品は承認されておらず、RSV 疾患の治療は、症状緩和目的での解熱剤、鎮咳去痰剤等の使用や輸液が行われ、重症の場合、酸素吸入、機械的人工換気等が行われる等、対症療法が主体である。高齢者における RSV 疾患の負荷を軽減することを目的に、60 歳以上の成人を対象に RSV 疾患の予防を目的としたワクチンの開発を行った。

本剤は、様々な背景を有する 60 歳以上の成人を対象とした臨床試験において、LRTI-RSV 及び ARI-RSV に対する有効性が確認され (7.R.1 参照)、安全性についても許容可能と考えられたことから (7.R.2 参照)、60 歳以上の成人における RSV を原因とする急性呼吸器感染症及び下気道疾患の予防ワクチンとして臨床的意義があると考ええる。

機構は、提出された臨床試験の結果から、LRTI-RSV に対する本剤の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断した。本邦では、2023 年 9 月に、60 歳以上の者を接種対象とし、「RS ウイルスによる感染症の予防」を効能・効果とする組換え RS ウイルスワクチンとしてアレックスビー筋注用が承認されており、本剤は、60 歳以上の成人を対象とする RSV ワクチンの選択肢の一つとなりうると考える。

³¹⁾ <https://brightoncollaboration.org/guillain-barre-and-miller-fisher-syndromes-2/> (最終確認日: 2023 年 12 月 25 日)

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明している。

C3671013 試験の主要評価項目の結果から、60 歳以上の成人における LRTI-RSV に対する本剤の有効性は確認された。また、副次評価項目の結果から、幅広い症状を含む ARI-RSV に対しても有効性が認められると考える(7.R.1.1 参照)。以上より、本剤の効能・効果は、「能動免疫による 60 歳以上の成人における RS ウイルスを原因とする急性呼吸器疾患及び下気道疾患の予防」とした。

機構は、以下のように考える。

日本からも参加した国際共同試験である C3671013 試験の主要評価項目は 2 つ以上の症状を有する LRTI-RSV の初発例及び 3 つ以上の症状を有する LRTI-RSV の初発例であり、主要評価項目に基づく VE の結果より、「RS ウイルスを原因とする下気道疾患の予防」を本剤の効能・効果とすることは可能である。C3671013 試験の副次評価項目である ARI-RSV 初発例については記述的な評価であるものの、VE の結果から ARI-RSV に対する本剤の有効性が示唆された。C3671013 試験の臨床試験成績に加え、類薬であるアレックスビー筋注用の効能・効果が「RS ウイルスによる感染症の予防」であることを踏まえると、本剤の効能・効果を、「RS ウイルスを原因とする下気道疾患」に限定せず「RS ウイルスによる感染症の予防」とすることは可能であり、医療現場における混乱を避ける観点から接種対象が同じとなる RSV ワクチンの効能・効果と揃えることは合理的である。また、本申請は本剤の接種対象とその効果を期待する対象が同一であり、本邦で承認されている他のワクチンの効能・効果を踏まえると、必ずしも「能動免疫による」旨を効能・効果に記載する必要はないと考える。

以上より、本剤の効能・効果は「60 歳以上の者における RS ウイルスによる感染症の予防」とすることが適切と考える。

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、60 歳以上の成人に対する本剤の用法・用量の設定根拠、並びに本剤の有効性の持続及び追加接種の必要性について、以下のように説明している。

<本剤の用法・用量の設定根拠について>

本剤の抗原量は、海外第 I / II 相試験である C3671001 試験及び C3671002 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 (Al(OH)₃ 又は CpG/Al(OH)₃) の添加の有無の組み合わせを検討した。その結果、いずれの群においても安全性は忍容可能であり、アジュバントの添加の有無及び本薬の 2 用量 (120 µg 又は 240 µg) の間で免疫原性の結果に大きな差は見られなかった(7.1.1 及び 7.1.2 参照)。これらの試験成績より、ヒトチャレンジ試験である海外第 II a 相試験 (WI257521 試験) に用いる製剤は、アジュバント非含有の本薬 120 µg (RSV A 融合前 F タンパク質及び RSV B 融合前 F タンパク質各 60 µg 含有) とすることとし、試験を実施した結果、許容可能な局所反応、全身反応及び安全性プロファイルが認められ、有効性が確認された。したがって、国際共同第 III 相試験 (C3671013 試験) における本薬の用量として 120 µg を選択し、60 歳以上の成人を対象に、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、60 歳以上の成人における LRTI-RSV の

予防に関する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)。C3671013 試験に組み入れられた治験参加者の年齢層別、性別、人種、民族、国及び事前に規定した病歴のリスク因子に基づく主要評価項目の部分集団解析の結果は主解析の結果と概ね同様であり、部分集団間に臨床的に意味のある差は認められなかった。また、免疫原性評価の対象とした米国部分集団及び日本部分集団において、本剤接種により中和抗体価の誘導が認められた。したがって、本剤の有効性に影響を及ぼすような民族的要因はなく、60 歳以上の日本人成人において本剤は RSV 疾患予防に有効であることが支持された。

また、全体集団と同様に、日本部分集団においても本剤の安全性及び忍容性が示された。

以上より、60 歳以上の成人に対する本剤の用法・用量は、「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。」とした。

<本剤の有効性の持続及び追加接種の必要性について>

国際共同第Ⅲ相試験(C3671013 試験)における、2 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例に対する本剤の VE 及び 3 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例に対する本剤の VE の推定値は中間解析時点(ARI サーベイランスのカットオフ日 2022 年 7 月 8 日)でそれぞれ 66.7%及び 85.7%であり、流行期 1 終了時点(データカットオフ日 2022 年 10 月 13 日)でそれぞれ 65.1%及び 88.9%であった(7.R.1.1 参照)。

本剤の有効性の持続期間及び複数回接種の必要性について、現時点では十分な評価は行われていないが、今後、以下の評価を行う予定であり、今後得られる長期的な有効性や免疫原性のデータに基づき、複数回接種の必要性等について引き続き検討する。

- ・ C3671013 試験において、本剤の単回接種後、2 回の RSV 流行期を通した有効性の持続について、2 つ以上及び 3 つ以上の症状を有する LRTI-RSV、sLRTI-RSV 及び ARI-RSV について、2 回目の RSV 流行期における VE 及び 2 回の RSV 流行期を通した VE を評価する。
- ・ C3671013 試験において、本剤 1 回目接種から約 2 年後(サブスタディ A)又は約 1 年後(サブスタディ B)に本剤の 2 回目接種を行うサブスタディを実施中であり、本剤の 2 回目接種前及び 2 回目接種後 1、6、12 及び 18 カ月後の RSV に対する中和抗体価を指標に免疫原性を評価し、複数回接種の必要性について検討する。

なお、追加接種について、C3671001 試験の拡大コホートで本薬 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、接種 3 として 1 回目の治験薬接種(接種 1)の約 12 カ月後に 1 回目の治験薬接種と同一の割付け群で治験薬を接種し、免疫原性及び安全性を評価³²⁾したときの 65~85 歳の治験参加者における本薬 240 µg 接種時の免疫原性の結果を表 20 に示す。1 回目の本薬接種から 12 カ月後の本薬の追加接種により RSV に対する中和抗体価は上昇したが、その程度は 1 回目の本薬接種後の上昇よりも小さかった。安全性について、本薬(240 µg)の追加接種後 14 日間の局所反応及び全身反応の発現割合は 1 回目の本薬接種後の発現割合から増加せず、その他の有害事象の発現割合も 1 回目の接種後と同程度であり、忍容性は良好であった。

³²⁾ 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、治験参加者が接種 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治験参加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。なお、試験全体で再接種に同意した 267 例中 263 例(98.5%)が治験薬の接種 3 を終了し、248 例(92.9%)が治験を完了した。

表 20 RSV に対する中和抗体 (50%阻害希釈倍率) の GMT^{a)}
(C3671001 試験 (再接種コホート)、評価可能 RSV 免疫原性集団 (65~85 歳))

| | | 本薬 240 µg+SHIV 群 N=20 | | 本薬 240 µg+プラセボ群 N=22 | | プラセボ+プラセボ群 N=21 | |
|-----------------------------------|-----------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|
| RSV A に対する中和抗体価 | | | | | | | |
| | | n | GMT [両側 95%CI] | n | GMT [両側 95%CI] | n | GMT [両側 95%CI] |
| 1 回目の治験薬 接種 (接種 1) | 治験薬接種前 | 20 | 2045 [1444.6, 2894.4] | 22 | 1663 [1199.6, 2305.5] | 21 | 1485 [1065.1, 2069.3] |
| | 接種 1 カ月後 | 20 | 23638 [14916.0, 37461.6] | 21 | 19166 [12863.8, 28556.1] | 21 | 1552 [1071.2, 2247.1] |
| 1 回目接種 12 カ 月後の追加接 種 (接種 3) | 治験薬接種前 | 20 | 6794 [4230.1, 10913.5] | 22 | 4871 [3525.0, 6729.9] | 21 | 1459 [977.9, 2177.0] |
| | 接種 1 カ月後 | 20 | 9438 [6737.4, 13219.9] | 22 | 10552 [7551.2, 14744.7] | 21 | 1438 [947.9, 2181.2] |
| | 接種 6 カ月後 | 19 | 4969 [1955.2, 12628.7] | 22 | 8587 [6297.1, 11708.5] | 21 | 1611 [1076.0, 2412.3] |
| | 接種 12 カ月後 | 19 | 5189 [2402.6, 11207.6] | 22 | 5880 [4324.0, 7995.8] | 20 | 1497 [1002.7, 2235.2] |
| RSV B に対する中和抗体価 | | | | | | | |
| | | n | GMT [両側 95%CI] | n | GMT [両側 95%CI] | n | GMT [両側 95%CI] |
| 1 回目の治験薬 接種 (接種 1) | 治験薬接種前 | 20 | 2476 [1748.6, 3506.3] | 22 | 1939 [1414.4, 2657.2] | 21 | 1723 [1219.2, 2435.9] |
| | 接種 1 カ月後 | 20 | 29474 [16452.1, 52802.5] | 21 | 22811 [13518.1, 38492.4] | 21 | 1426 [964.3, 2110.2] |
| 1 回目接種 12 カ 月後の追加接 種 (接種 3) | 治験薬接種前 | 20 | 7084 [4164.1, 12052.5] | 22 | 5126 [3626.2, 7246.6] | 21 | 1756 [1196.1, 2578.5] |
| | 接種 1 カ月後 | 20 | 10645 [6605.7, 17153.8] | 22 | 10879 [7148.5, 16555.4] | 21 | 1626 [1097.9, 2407.5] |
| | 接種 6 カ月後 | 19 | 6110 [2453.8, 15211.4] | 22 | 9732 [4905.7, 19306.7] | 21 | 2191 [1565.0, 3066.3] |
| | 接種 12 カ月後 | 19 | 7497 [3731.8, 15060.0] | 22 | 8999 [5828.4, 13894.0] | 20 | 1941 [1332.6, 2827.7] |

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

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 が算出された

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性及び安全性に関する検討 (7.R.1 及び 7.R.2 参照) 並びに申請者の説明を踏まえ、60 歳以上の成人に対する本剤の用法・用量を 1 回 0.5 mL、筋肉内接種と設定することは可能である。一方、現時点で本剤の有効性の持続性については結論が得られていないことから、今後得られる長期的なデータに基づき、本剤の追加接種の必要性を含めて適切な対応を検討する必要がある。

以上より、60 歳以上の成人に対する本剤の用法・用量は申請者から提案された用法・用量を整備し、以下のように設定することが適切である。

[用法及び用量]

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解後、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

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 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 例報告され、いずれも治験薬との関連ありと判断された (7.R.2.1 参照)。発現頻度が非常に低いと考えられるこれらの事象も含め、使用実態下における 60 歳以上の成人に対する本剤の安全性を確認することを目的とした特定使用成績調査 (目標例数: 1,000 例、観察期間: 本剤接種後 28 日間) を計画している。C3671013 試験では、基礎疾患等の背景を有する者 (医学的状態が安定した者に限る) も含めて安全性評価が行われているが、製造販売後においては、臨床試験には組み入れられなかった背景を有する者に対しても本剤が接種されると想定される。したがって、特定使用成績調査においては、RSV 疾患の重症化リスクが高いと考えられる者として、基礎疾患等の背景を有する者 (臨床試験では検討されていない免疫不全、悪性腫瘍、自己免疫疾患等の患者も含む) についても一定数調査が可能となるよう計画している。

また、特定使用成績調査に加え、国内外で製造販売後に得られる情報も踏まえ、本剤の免疫介在性脱髄疾患に関するリスク評価、免疫不全・免疫抑制状態の者におけるリスク・ベネフィットバランスの検討等を評価し、更なる安全対策の要否等を検討する予定である。

機構は、本剤の安全性検討事項とされた「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、いずれも発現頻度が極めて低いことが想定され、使用実態下における本剤の安全性を確認することを主な目的とした調査を実施すると申請者の方針についてはやむを得ないものとする。C3671013 試験の対象には医学的状態が安定した基礎疾患を有する者は含まれていたが、計画された特定使用成績調査（目標例数：1,000 例）においては臨床試験では除外された集団も一定数調査可能な計画とされており、また、C3671013 試験の日本部分集団の例数と同程度の規模の計画とされている。「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、C3671013 試験で認められた 2 例のうち、1 例は日本人において認められていること、類似の RSV ワクチンにおいても潜在的なリスクとして引き続き検討されている事項でもあることを踏まえると、使用実態下において発現頻度が低いことが想定されるこれらの事象についても、実施予定の調査の中で情報収集し、評価することに意義はあると考える。また、RSV ワクチンの使用経験は類薬も含め限られていることから、安全性検討事項に設定された事項に限らず、未知のリスクに関する検討も引き続き必要であり、他のワクチンと同様に、製造販売後調査での情報収集に加え、自発報告や研究報告等から得られる情報も含め、多角的に本剤の安全性監視を行うことも重要であるとする。

特定使用成績調査の計画に関する議論も含め、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（CTD5.3.5.1.1）に対してGCP実地調査を実施した。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。

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、本品目の、「60 歳以上の者における RS ウイルスによる感染症の予防」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考える。本品目は 60 歳以上の成人における RSV による感染症を予防するワクチンの新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があるとする。

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 6 年 2 月 13 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 6 年 1 月 26 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。

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

なお、妊婦を接種対象とした母子免疫の効能・効果に係る医薬品製造販売承認申請が令和 6 年 1 月 18 日付けで承認されたため、60 歳以上の成人に対する効能・効果に係る医薬品製造販売承認申請 (令和 5 年 5 月 26 日付け) は製造販売承認事項一部変更承認申請として、以下の効能・効果及び用法・用量で令和 6 年 1 月 26 日に再申請された。

[再申請時の効能・効果]

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

○能動免疫による 60 歳以上の成人における RS ウイルスを原因とする急性呼吸器疾患及び下気道疾患の予防

(下線部追加)

[再申請時の用法・用量]

〈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〉

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。

〈能動免疫による 60 歳以上の成人における RS ウイルスを原因とする急性呼吸器疾患及び下気道疾患の予防〉

1 回 0.5 mL を単回、筋肉内に接種する。

(下線部追加)

1.1 有効性について

専門協議において、専門委員より、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」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。

- 本剤の臨床的有効性を考える上で、LRTI-RSV の重症化抑制効果に関する結果についての情報も重要と考える。

国際共同第Ⅲ相試験（C3671013 試験）の中間解析時点（データカットオフ日：2022 年 7 月 14 日）において、副次評価項目である sLRTI-RSV（sLRTI-RSV の定義：LRTI-RSV の基準（表 8 参照）を満たし、かつ、「LRTI-RSV による入院」、「酸素補充の新たな使用または使用の増加」、「CPAP（持続陽圧呼吸療法）を含む人工呼吸器の新たな使用または使用の増加」の少なくとも 1 つに該当する）の発症例数は必要最低例数（12 例）に満たなかったため、sLRTI-RSV は中間解析には含まれなかった。流行期 1 終了時点（データカットオフ日：2022 年 10 月 13 日）の LRTI-RSV 初発例又は sLRTI-RSV 初発例に基づく VE は表 21 のとおりである。

表 21 流行期 1 の終了時点における LRTI-RSV 初発例又は sLRTI-RSV 初発例に対する VE（C3671013 試験、評価可能有効性集団）

| | 本剤群 (N=18058) | | プラセボ群 (N=18076) | | VE ^{a)} [両側 95%CI] (%) |
|---------------------------|---------------|-------------|-----------------|-------------|------------------------------------|
| | n (%) | 発症率/1000 人年 | n (%) | 発症率/1000 人年 | |
| 2 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例 | 15 (0.08) | 1.41 | 43 (0.24) | 4.06 | 65.1 [35.9, 82.0] |
| 3 つ以上の症状を有する LRTI-RSV 初発例 | 2 (0.01) | 0.19 | 18 (0.10) | 1.70 | 88.9 [53.6, 98.7] |
| sLRTI-RSV 初発例 | 0 | 0 | 2 (0.01) | 0.19 | 100.0 [-432.5, 100.0] |

N：解析対象例数、n：発症例数

a) VE=1-リスク比

機構は、流行期 1 の終了時点における sLRTI-RSV の発症例数は少なく、結果の解釈には留意する必要があるものの、得られた結果は RSV による感染症に対する本剤の重症化抑制効果を予見する可能性があるものと考え。また、機構は、RSV による感染症に対する本剤の重症化抑制効果等の臨床的有用性について、今後、本剤の臨床試験成績や製造販売後の調査等の結果から新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供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。

1.2 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。

- 本剤の有効性の持続期間及び追加接種の必要性について、今後得られる臨床試験成績等を踏まえて評価し、得られた知見を医療現場に情報提供してほしい。

機構は、臨床試験、製造販売後の調査、文献情報等から情報収集を行い、有効性の持続期間及び追加接種の必要性について評価し、得られた知見に関して医療現場に情報提供を行う等、適切な対応を行うよう申請者に求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、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。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議の内容を踏まえ、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22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23及び表24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22 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 | | |

60歳以上の成人に対する効能・効果に係る申請において変更なし

表23 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 |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査(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を目的とした使用) ・市販直後調査(60歳以上の者におけるRSウイルスによる感染症の予防を目的とした使用) ・特定使用成績調査(妊婦および出生児に対する調査) ・特定使用成績調査(60歳以上の者に対する調査) | <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供(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を目的とした使用) ・市販直後調査による情報提供(60歳以上の者におけるRSウイルスによる感染症の予防を目的とした使用) |

下線部：60歳以上の成人に対する効能・効果に係る申請に伴う変更

表24 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60歳以上の者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 |
| 対象患者 | 本剤の接種を受けた60歳以上の者 |
| 観察期間 | 本剤接種日から接種後28日まで |
| 予定例数 | 1,000例 |
| 主な調査項目 | 被接種者の情報(既往歴、合併症等)、本剤の接種状況、本剤以外のワクチン接種状況、有害事象の発現状況、RSV検査結果(呼吸器感染有りの場合)等 |

2. 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。なお、再審査期間は残余期間(令和14年1月17日まで)と設定する。

[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
- 60歳以上の者におけるRSウイルスによる感染症の予防

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈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〉

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0.5mLを筋肉内に接種する。

〈60歳以上の者におけるRSウイルスによる感染症の予防〉

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解後、1回0.5mLを筋肉内に接種する。

(下線部追加)

[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

別記

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|---------------------|---|---------------------|
| Al(OH) ₃ | Aluminum hydroxide | 水酸化アルミニウム |
| ARI | Acute respiratory illness | 急性呼吸器疾患 |
| ARI-RSV | Respiratory syncytial virus associated acute respiratory illness | RSV を原因とする急性呼吸器疾患 |
| CD4 | Cluster of differentiation 4 | 分化抗原 4 |
| CD8 | Cluster of differentiation 8 | 分化抗原 8 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary disease | 慢性閉塞性肺疾患 |
| CpG | — | CpG 24555 |
| dLIA | Direct Luminex immunoassay | — |
| GM | Geometric mean | 幾何平均 |
| GMC | Geometric mean concentration | 幾何平均濃度 |
| 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 |
| HAI | Hemagglutinin inhibition | 赤血球凝集抑制 |
| IgG | Immunoglobulin G | 免疫グロブリン G |
| LLOQ | Lower limit of quantitation | 定量下限値 |
| LRTI | Lower respiratory tract illness | 下気道疾患 |
| LRTI-RSV | Respiratory syncytial virus associated lower respiratory tract illness | RSV を原因とする下気道疾患 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version | ICH 国際医薬用語集日本語版 |
| O/E 比 | Observed to Expected ratio | — |
| PFU | Plaque forming units | — |
| PT | Preferred terms | 基本語 |
| qRT-PCR | Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction | 定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 |
| 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 |
| RT-PCR | Reverse transcription-polymerase chain reaction | 逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 |
| SARS-CoV-2 | Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 | 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 |
| sLRTI-RSV | Respiratory syncytial virus associated severe lower respiratory tract illness | RSV を原因とする高度の下気道疾患 |
| SMQ | Standard MedDRA query | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | System Organ Class | 器官別大分類 |
| VE | Vaccine efficacy | ワクチン有効性 |

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|----|----|---------------------------------|
| 機構 | — | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 |
| 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 |