

## 審査報告書

令和 6 年 10 月 10 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] アレックスビー筋注用  
[一 般 名] 組換え RS ウイルスワクチン  
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 12 月 12 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中に遺伝子組換え RSV 膜融合前融合タンパク質 (PreF3) 抗原を 120 µg 含有する凍結乾燥製剤と専用溶解用液剤から構成される用時溶解注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (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 50 歳以上の RS ウイルスによる感染症が重症化するリスクが高いと考えられる者における RS ウイルスによる感染症の予防に係る有効性は示され、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]

RS ウイルスによる感染症の予防

(変更なし)

### [用法及び用量]

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、60 歳以上の者又は 50 歳以上の RS ウイルスによる感染症が重症化するリスクが高いと考えられる者に 1 回 0.5 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 8 月 27 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] アレックスビー筋注用  
[一 般 名] 組換え RS ウイルスワクチン  
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 12 月 12 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中に遺伝子組換え RSV 膜融合前融合タンパク質 (PreF3) 抗原を 120 µg 含有する凍結乾燥製剤と専用溶解用液剤から構成される用時溶解注射剤

## [申請時の効能・効果]

RS ウイルスによる感染症の予防

(変更なし)

## [申請時の用法・用量]

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、60 歳以上の者又は RS ウイルスによる感染症に罹患するリスクが高いと考えられる 50 歳以上の者に 1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

(下線部追加)

## [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 .....                   | 2  |
| 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.... | 4  |
| 7. 臨床の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 .....        | 4  |
| 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 .....       | 25 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....                      | 25 |

## [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 つのサブタイプ (RSV-A 及び RSV-B) に分類される (Clin Rev Allergy Immunol 2013; 45:331-79)。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、非高齢成人においても糖尿病、冠動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、慢性腎臓病、慢性肝疾患及び心不全等の基礎疾患により、RSV 感染症の罹患率の上昇や重症化リスクが高まる可能性が報告されている (Pulm Ther 2022; 8: 255-68、Circulation. 2023; 21; 147:e93-621 等)。

2024 年 7 月時点で、本邦において、RSV 感染症の治療又は予防を目的として 50～59 歳の RSV による感染症に罹患するリスクが高いと考えられる者において使用可能な医薬品は承認されておらず、これらの者における RSV 感染症に対する治療として、酸素投与、静脈内輸液、気管支拡張薬等の支持療法が主に行われている。

本剤は、RSV の膜融合前型立体構造を保持するよう改変された RSV 膜融合タンパク質 (RSV PreF3 抗原) を有効成分とする遺伝子組換えワクチンであり、GlaxoSmithKline Biologicals 社により開発され、2024 年 7 月時点で、60 歳以上の成人を対象とした適応について、本邦を含め、米国、欧州等の 47 の国又は地域で承認されているが、50～59 歳の RSV による感染症に罹患するリスクが高いと考えられる者 (ハイリスク者) を対象とした適応は米国及びタイのみで承認されている。

今般、50～59 歳のハイリスク者を対象とした本剤の有効性及び安全性を評価した国際共同第Ⅲ相試験 (018 試験) の成績に基づき、50～59 歳のハイリスク者に対する用法・用量の追加に係る本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認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

本申請は新用量に係るものであるが、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ことから<sup>1)</sup>、新たな試験成績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

本申請に際し、本剤に関する生殖発生毒性試験が提出された。

### 5.1 生殖発生毒性試験

本剤又は妊婦用製剤<sup>2)</sup>を用いた生殖発生毒性試験が実施された (表 1)。

<sup>1)</sup> WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, Annex1, Technical Report Series No.927; 2005 及び「「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について (改訂)」(令和 6 年 3 月 27 日付け医薬品審査発 0327 第 1 号)

<sup>2)</sup> 本剤と同じ有効成分を含むアジュバント無添加の製剤

表1 生殖発生毒性試験

| 試験系                             | 投与経路 | 投与期間                                                                                                          | 用量 <sup>b)</sup>        | 主な所見                                                                                         | 無毒性量 <sup>b)</sup>                                                  | CTD                           |
|---------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 雌<br>ウサギ<br>(New Zealand White) | 筋肉内  | 帝王切開群<br>交配開始 28 日前～妊娠 24 日目 (計 6 回 <sup>a)</sup> )<br><br>自然分娩群<br>交配開始 28 日前～分娩 7 日後 (計 7 回 <sup>b)</sup> ) | 生理食塩液又は<br>本剤 120 µg    | 母動物 <sup>b)</sup><br>なし<br><br>胚・胎児 <sup>b) i)</sup><br>なし<br><br>F1 出生児 <sup>b)</sup><br>なし | 母動物 (一般毒性、生殖能) : 120 µg<br><br>胚・胎児 : 120 µg<br><br>F1 出生児 : 120 µg | 4.2.3.5.3                     |
| 雌<br>ウサギ<br>(New Zealand White) | 筋肉内  | 帝王切開群<br>交配開始 28 日前～妊娠 24 日目 (計 6 回 <sup>c)</sup> )<br><br>自然分娩群<br>交配開始 28 日前～分娩 7 日後 (計 7 回 <sup>d)</sup> ) | 生理食塩液又は<br>妊婦用製剤 120 µg | 母動物 <sup>d)</sup><br>なし<br><br>胚・胎児 <sup>j) k)</sup><br>なし<br><br>F1 出生児 <sup>d)</sup><br>なし | 母動物 (一般毒性、生殖能) : 120 µg<br><br>胚・胎児 : 120 µg<br><br>F1 出生児 : 120 µg | 参考 <sup>3)</sup><br>4.2.3.5.3 |
| 雌<br>ラット<br>(Wistar Han)        | 筋肉内  | 帝王切開群<br>交配開始 28 日前～妊娠 15 日目 (計 5 回 <sup>e)</sup> )<br><br>自然分娩群<br>交配開始 28 日前～分娩 7 日後 (計 6 回 <sup>f)</sup> ) | 生理食塩液又は<br>妊婦用製剤 48 µg  | 母動物 <sup>l)</sup><br>なし<br><br>胚・胎児 <sup>l)</sup><br>なし<br><br>F1 出生児 <sup>l)</sup><br>なし    | 母動物 (一般毒性、生殖能) : 48 µg<br><br>胚・胎児 : 48 µg<br><br>F1 出生児 : 48 µg    | 参考 <sup>3)</sup><br>4.2.3.5.3 |

- a) 交配開始前 28 及び 14 日、妊娠 3、9、16 及び 24 日目に生理食塩液又は本剤 0.5 mL を投与。  
b) 交配開始前 28 及び 14 日、妊娠 3、9、16 及び 24 日目、並びに分娩 7 日目に生理食塩液又は本剤 0.5 mL を投与。  
c) 交配開始前 28 及び 14 日、妊娠 3、11、16 及び 24 日目に生理食塩液又は本剤 0.5 mL を投与。  
d) 交配開始前 28 及び 14 日、妊娠 3、11、16 及び 24 日目、並びに分娩 7 日目に生理食塩液又は本剤 0.5 mL を投与。  
e) 交配開始前 28 及び 14 日、妊娠 3、9 及び 15 日目に生理食塩液又は本剤 0.2 mL を投与。  
f) 交配開始前 28 及び 14 日、妊娠 3、9 及び 15 日目、並びに分娩 7 日目に生理食塩液又は本剤 0.2 mL を投与。  
g) 1 個体当たりの抗原 (RSV PreF3) の投与量 (µg/body) として記載。  
h) 本剤群では、交配開始 4 日前、妊娠 29 日目及び分娩 35 日目の母動物、妊娠 29 日目の胎児並びに生後 35 日目の F1 出生児に RSV PreF3 に対する特異的 IgG 抗体の産生が確認された。  
i) 本剤群の胎児に外表、内臓又は骨格異常が認められたものの、申請者は本剤投与に起因する可能性は低い旨を説明している。  
j) 妊婦用製剤群では、交配開始 5 日前、妊娠 29 日目及び分娩 35 日目の母動物、妊娠 29 日目の胎児並びに生後 35 日目の F1 出生児に RSV PreF3 に対する特異的 IgG 抗体の産生が確認された。  
k) 妊婦用製剤群では試験実施施設の背景値を上回る着床前胚損失率の高値が認められたものの、申請者は妊婦用製剤投与に起因する可能性は低い旨を説明している。  
l) 妊婦用製剤群では、交配開始 5 日前、妊娠 21 日目及び分娩 21 日目の母動物、妊娠 21 日目の胎児並びに生後 21 日目の F1 出生児に RSV PreF3 に対する特異的 IgG 抗体の産生が確認された。

## 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以下の検討に基づき、本剤の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 5.R.1 本剤の妊婦等への投与について

機構は、本剤の妊婦等への投与について、生殖発生毒性試験で外表・内臓・骨格異常等の所見が認められていることを踏まえ、非臨床安全性の観点から添付文書において情報提供すべき事項がないか、申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の生殖発生毒性試験では、4/20 腹、4/141 例の胎児に外表 (二分脊椎)、内臓 (心室中隔欠損及び心室奇形又は大動脈拡張) 又は骨格異常 (頭頂骨孔) が認められたものの、共通の形態異常は認められなかったこと、試験実施施設の背景データにおいても当該所見は単発的に認められることから、本試験で認められた胎児の外表、内臓又は骨格異常は本剤投与に起因する所見ではないと考える。また、ウサギを用いた妊婦用製剤の毒性試験において、妊婦用製剤群では着床前胚損失率が高値 (24.48%) であり、試験実施施設の背景値の上限値 (22.8%) を上回ったものの、関連する他のパラメータ (平均着床数、平

<sup>3)</sup> GLP 適用試験ではあるものの、妊婦用製剤を用いた試験であり、本申請においては参考資料として扱うこととされた。

均生存胎児数等）に影響は認められていないこと等から、妊婦用製剤の胚毒性を示唆する所見ではないと考える。以上より、非臨床の観点から本剤の妊婦等への投与に際し、添付文書において情報提供すべき事項はないと考える。

機構は、申請者の説明について、受入れ可能と考える。ただし、本剤の妊婦等への投与における添付文書での注意喚起方針については、引き続き臨床の項（7.R.3.3 項参照）で議論する。

## 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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

液性免疫については、血清中の RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価をそれぞれのサブタイプのウイルスを用いた中和法により測定し、評価された（定量下限：RSV-A 18 ED<sub>60</sub> 及び RSV-B 30 ED<sub>60</sub>）。また、細胞性免疫については、末梢血単核細胞における CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞を細胞内サイトカイン染色し、評価された（定量下限：590/10<sup>6</sup> cells）。

### 6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験は、実施されていない。

## 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 2 に示す臨床試験成績が提出された。

表 2 臨床試験の概要

| 実施地域 | 試験名 | 相   | 対象被験者                                                       | 登録例数                                                                                                                                                                                    | 用法・用量の概略                                          | 主な評価項目      |
|------|-----|-----|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------|
| 国際共同 | 018 | III | コホート 1：<br>50～59 歳の健康成人及びハイリスク者<br><br>コホート 2：<br>60 歳以上の成人 | コホート 1：<br>健康成人（HA サブコホート）<br>プラセボ群 192 例（日本人 21 例）<br>本剤群 383 例（日本人 35 例）<br>ハイリスク成人（AIR サブコホート）<br>プラセボ群 191 例（日本人 19 例）<br>本剤群 386 例（日本人 37 例）<br><br>コホート 2：<br>本剤群 381 例（日本人 38 例） | プラセボ 0.7 mL 又は<br>本剤 0.5 mL（120 µg）<br>を 1 回筋肉内接種 | 安全性<br>免疫原性 |

### 7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：RSV OA=ADJ-018 試験、実施期間 2022 年 10 月～継続中、データカットオフ：2023 年 9 月 5 日（免疫原性解析）、同年 9 月 1 日（安全性解析））

50 歳以上の成人（コホート 1：50～59 歳、コホート 2：60 歳以上）（目標例数約 1,520 例（コホート 1：約 1,140 例（健康成人又はハイリスク成人の各サブコホートでプラセボ群約 190 例及び本剤群約 380 例）、コホート 2：約 380 例））<sup>4)</sup> を対象に、本剤の免疫原性及び安全性を評価することを目的とした無

<sup>4)</sup> 本剤の過去の臨床試験を参考に、AIR 本剤群と OA 本剤群のベースライン及び本剤接種 1 カ月後の各中和抗体価の分布は同一、OA 本剤群に対する HA 本剤群の本剤接種 1 カ月後の中和抗体価を 1.25 倍と仮定し、試験全体の有意水準 2.5%（片側）、各コホートの本剤群の症例数をそれぞれ 342 例確保した場合、全ての非劣性基準を満たすための検出力は 82.7%であった。10%の脱落を考慮して各本剤群 380 例とされた。

作為化観察者盲検並行群間比較試験（コホート 1）<sup>5)</sup> 及び非盲検非対照試験（コホート 2）が日本を含む 8 カ国<sup>6)</sup> の計 60 施設で実施された。コホート 1 は、事前に規定した基礎疾患<sup>7)</sup> を有する成人（AIR サブコホート）又はこれらの基礎疾患を有しない成人（HA サブコホート）から構成される 2 つのサブコホートに同数ずつ（各約 570 例）分けられ、各サブコホート内でそれぞれプラセボ群（HA プラセボ群及び AIR プラセボ群）と本剤群（HA 本剤群及び AIR 本剤群）とに 1:2 の比で割り付けられることとされた。コホート 2 は、全例が本剤群（OA 本剤群）に割り付けられることとされた。

用法・用量は、プラセボ（生理食塩液）0.7 mL 又は本剤 0.5 mL を 1 回筋肉内接種することとされた。

無作為化された 1,533 例（HA プラセボ群 192 例、HA 本剤群 383 例、AIR プラセボ群 191 例、AIR 本剤群 386 例及び OA 本剤群 381 例）に治験薬が接種され、全例が Exposed Set とされ、安全性解析対象集団とされた。このうち、92 例（HA プラセボ群 11 例、HA 本剤群 36 例、AIR プラセボ群 5 例、AIR 本剤群 21 例及び OA 本剤群 19 例）<sup>8)</sup> を除く 1,441 例（HA プラセボ群 181 例、HA 本剤群 347 例、AIR 本剤群 365 例、AIR プラセボ群 186 例及び OA 本剤群 362 例）及び 156 例（HA プラセボ群 15 例、HA 本剤群 54 例、AIR 本剤群 41 例、AIR プラセボ群 12 例及び OA 本剤群 34 例）<sup>9)</sup> を除く 1,377 例（HA プラセボ群 177 例、HA 本剤群 329 例、AIR プラセボ群 179 例、AIR 本剤群 345 例及び OA 本剤群 347 例）がそれぞれ Visit 1（治験薬接種日）と Visit 2（治験薬接種 30 日後）における PPS とされ、液性免疫応答の免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、治験薬接種 1 カ月後の RSV-A 及び RSV-B のそれぞれに対する中和抗体価（ED<sub>60</sub>）の幾何平均抗体価（GMT）及び中和抗体応答率（SRR）<sup>10)</sup> とされた。GMT 比の両側 CI の上限値が 1.5 以下、かつ SRR 差の両側 CI の上限値が 10%以下であることを非劣性基準とし、RSV-A 及び RSV-B についていずれも当該基準を満たした場合に、非劣性が検証されたと判断することとされた。RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価の GMT 及び SRR について、HA 本剤群及び AIR 本剤群の OA 本

<sup>5)</sup> 本剤とプラセボは識別可能であったため、治験薬の調製及び接種は被験者の臨床評価に関与していない指名された医療従事者が実施した。なお、被験者は試験終了まで盲検性が維持されるが、治験担当医師は治験薬接種半年後の安全性解析以降に治験薬接種 1 カ月後までの免疫原性及び治験薬接種 6 カ月後の安全性の解析結果を含む CSR を受領するため、治験薬接種 1 カ月後の解析以降は単盲検試験とみなされた。

<sup>6)</sup> 米国、ドイツ、スペイン、カナダ、ポーランド、アルゼンチン、日本、オランダ

<sup>7)</sup> 事前に規定された基礎疾患：慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患、喘息、嚢胞性線維症及びその他の慢性呼吸器疾患）、慢性心血管疾患（慢性心不全、冠動脈疾患及び不整脈）、糖尿病（1 型及び 2 型）、RSV 感染による下気道疾患のリスクが高いその他の疾患（慢性腎臓病及び慢性肝疾患）。これらの基礎疾患のうち少なくとも 1 つに診断され、過去 3 カ月間に治療の変更又は疾患重症度の変化がない安定した状態である者が組み入れられた。

<sup>8)</sup> 除外理由の内訳：ランダム化コードの解除（HA プラセボ群 3 例、HA 本剤群 18 例、AIR プラセボ群 1 例及び AIR 本剤群 3 例）、予定と異なる治験薬の接種（HA プラセボ群 3 例、HA 本剤群 10 例、AIR 本剤群 9 例及び OA 本剤群 1 例）、治験薬接種前の抗体価データの欠測（HA プラセボ群 3 例、HA 本剤群 3 例、AIR プラセボ群 3 例、AIR 本剤群 4 例及び OA 本剤群 5 例）、プロトコルで禁止されたワクチンの併用（HA プラセボ群 2 例、HA 本剤群 5 例、AIR プラセボ群 1 例、AIR 本剤群 2 例及び OA 本剤群 5 例）、温度逸脱のあった治験薬の使用（HA 本剤群 1 例及び OA 本剤群 4 例）、組入れ基準への違反（HA 本剤群 1 例、AIR 本剤群 1 例及び OA 本剤群 2 例）、プロトコルに沿わないワクチンの接種（AIR 本剤群 3 例）及びプロトコルで禁止された治療薬の投与（OA 本剤群 2 例）

<sup>9)</sup> 除外理由の内訳：追跡不能（HA 本剤群 3 例及び AIR 本剤群 2 例）、同意撤回（HA プラセボ群及び AIR プラセボ群各 1 例）、抗体価測定スケジュールの違反（HA プラセボ群 7 例、HA 本剤群 19 例、AIR プラセボ群 7 例、AIR 本剤群 18 例及び OA 本剤群 21 例）、ランダム化コードの解除（HA プラセボ群 3 例、HA 本剤群 18 例、AIR プラセボ群 1 例及び AIR 本剤群 3 例）、予定と異なる治験薬の接種（HA プラセボ群 3 例、HA 本剤群 9 例、AIR 本剤群 9 例及び OA 本剤群 1 例）、プロトコルで禁止されたワクチンの併用（HA プラセボ群 2 例、HA 本剤群 5 例、AIR プラセボ群 1 例、AIR 本剤群 2 例及び OA 本剤群 5 例）、抗体価データの欠測（HA 本剤群 4 例、AIR プラセボ群 3 例、AIR 本剤群 4 例及び OA 本剤群 1 例）、温度逸脱のあった治験薬の使用（HA 本剤群 1 例及び OA 本剤群 4 例）、組入れ基準への違反（HA 本剤群 1 例、AIR 本剤群 1 例及び OA 本剤群 2 例）、プロトコルで禁止された治療薬の投与（AIR 本剤群 1 例及び OA 本剤群 2 例）及びプロトコルに沿わないワクチンの接種（AIR 本剤群 3 例）

<sup>10)</sup> SRR はワクチン接種前に対する中和抗体価の増加倍率が 4 倍以上の被験者割合と定義された。

剤群に対する非劣性は、Graphical testing procedure<sup>11)</sup>に基づき評価され、試験全体の有意水準は2.5%（片側）に制御された。主要な結果は表3及び表4のとおりであり、HA本剤群及びAIR本剤群において、いずれの主要評価項目もOA本剤群に対する非劣性基準を満たしたことから、非劣性が検証された。

表3 本剤接種1カ月後のHA本剤群及びOA本剤群のGMT及びSRR（PPS）

|       | HA 本剤群 |                                         | OA 本剤群 |                                         | 群間比又は群間差                          |
|-------|--------|-----------------------------------------|--------|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| RSV-A | 例数     | 調整 GMT [95%CI] <sup>a)</sup>            | 例数     | 調整 GMT [95%CI] <sup>a)</sup>            | 調整 GMT 比 [95%CI] <sup>a)</sup>    |
|       | 326    | 7893.5 [7167.5, 8692.9]                 | 342    | 7492.6 [6819.1, 8232.7]                 | 0.95 [0.83, 1.09]                 |
|       | 例数     | SRR [95%CI] <sup>b)</sup> (%)<br>(該当例数) | 例数     | SRR [95%CI] <sup>b)</sup> (%)<br>(該当例数) | SRR 差 [95%CI] <sup>c)</sup> (%)   |
|       | 326    | 82.8 [78.3, 86.8]<br>(270)              | 342    | 80.4 [75.8, 84.5]<br>(275)              | -2.41 [-8.30, 3.50]               |
| RSV-B | 例数     | 調整 GMT [95%CI] <sup>a)</sup>            | 例数     | 調整 GMT [95%CI] <sup>a)</sup>            | 調整 GMT 比 [97.5%CI] <sup>a)</sup>  |
|       | 326    | 9009.5 [8226.8, 9866.6]                 | 341    | 8058.2 [7373.1, 8807.0]                 | 0.89 [0.77, 1.03]                 |
|       | 例数     | SRR [95%CI] <sup>b)</sup> (%)<br>(該当例数) | 例数     | SRR [95%CI] <sup>b)</sup> (%)<br>(該当例数) | SRR 差 [97.5%CI] <sup>c)</sup> (%) |
|       | 326    | 78.2 [73.3, 82.6]<br>(255)              | 341    | 74.5 [69.5, 79.0]<br>(254)              | -3.73 [-11.09, 3.68]              |

a) 調整 GMT 及び調整 GMT 比は、常用対数変換された中和抗体価を応答変数として、接種群を固定効果、ベースラインの常用対数変換された中和抗体価を共変量とした ANCOVA モデルにより算出

b) 95%CI は Clopper-Pearson 法により算出

c) 95%CI は Miettinen and Nurminen 法により算出

表4 本剤接種1カ月後のAIR本剤群及びOA本剤群のGMT及びSRR（PPS）

|       | AIR 本剤群 |                                         | OA 本剤群 |                                         | 群間比又は群間差                        |
|-------|---------|-----------------------------------------|--------|-----------------------------------------|---------------------------------|
| RSV-A | 例数      | 調整 GMT [95%CI] <sup>a)</sup>            | 例数     | 調整 GMT [95%CI] <sup>a)</sup>            | 調整 GMT 比 [95%CI] <sup>a)</sup>  |
|       | 343     | 8922.7 [8118.2, 9806.9]                 | 342    | 7440.1 [6768.4, 8178.5]                 | 0.83 [0.73, 0.95]               |
|       | 例数      | SRR [95%CI] <sup>b)</sup> (%)<br>(該当例数) | 例数     | SRR [95%CI] <sup>b)</sup> (%)<br>(該当例数) | SRR 差 [95%CI] <sup>c)</sup> (%) |
|       | 343     | 86.9 [82.8, 90.3]<br>(298)              | 342    | 80.4 [75.8, 84.5]<br>(275)              | -6.47 [-12.05, -0.94]           |
| RSV-B | 例数      | 調整 GMT [95%CI] <sup>a)</sup>            | 例数     | 調整 GMT [95%CI] <sup>a)</sup>            | 調整 GMT 比 [95%CI] <sup>a)</sup>  |
|       | 343     | 10054.7 [9225.4, 10958.7]               | 341    | 8062.8 [7395.9, 8789.9]                 | 0.80 [0.71, 0.91]               |
|       | 例数      | SRR [95%CI] <sup>b)</sup> (%)<br>(該当例数) | 例数     | SRR [95%CI] <sup>b)</sup> (%)<br>(該当例数) | SRR 差 [95%CI] <sup>c)</sup> (%) |
|       | 343     | 81.6 [77.1, 85.6]<br>(280)              | 341    | 74.5 [69.5, 79.0]<br>(254)              | -7.15 [-13.34, -0.94]           |

a) 調整 GMT 及び調整 GMT 比は、常用対数変換された中和抗体価を応答変数として、接種群を固定効果、ベースラインの常用対数変換された中和抗体価を共変量とした ANCOVA モデルにより算出

b) 95%CI は Clopper-Pearson 法により算出

c) 95%CI は Miettinen and Nurminen 法により算出

安全性の主な評価項目及び観察期間は、以下のとおりとされた。

- ・ 治験薬接種後4日間の接種部位特定有害事象（注射部位疼痛、注射部位紅斑及び注射部位腫脹）及び全身性特定有害事象（発熱（口腔内又は腋窩体温38℃以上）、頭痛、疲労、筋肉痛及び関節痛）
- ・ 治験薬接種後30日間の特定外有害事象
- ・ 治験薬接種6カ月後までの重篤な有害事象、免疫の関与が疑われる疾患（pIMD）
- ・ 試験終了時（治験薬接種12カ月後）までの本剤接種と関連ありと判断された重篤な有害事象、本剤接種と関連ありと判断されたpIMD、死亡

<sup>11)</sup> 4つの主要評価項目に対する検証仮説をそれぞれ、H1：RSV-A中和抗体価のOA本剤群に対するHA本剤群の非劣性、H2：RSV-B中和抗体価のOA本剤群に対するHA本剤群の非劣性、H3：RSV-A中和抗体価のOA本剤群に対するAIR本剤群の非劣性、H4：RSV-B中和抗体価のOA本剤群に対するAIR本剤群の非劣性とした。初めに有意水準2.5%（以下、いずれも片側）のもとH1に対する検定が実施され、棄却された場合に、H2及びH3に対してそれぞれ有意水準1.25%が分配される。次に、H2とH3のうち小さいp値をもつ仮説に対して有意水準1.25%のもと検定が実施され、棄却された場合にはもう1つの仮説に対して有意水準が受け渡され、H1から分配された1.25%と合わせた有意水準2.5%のもと検定が実施される。この仮説が棄却された場合には、その有意水準がH4へ受け渡され、H4について有意水準2.5%のもと検定が実施される。試験の結果、検定はH1（有意水準2.5%）、H2（有意水準1.25%）、H3（有意水準2.5%）、H4（有意水準2.5%）の順に実施された。

治験薬接種後 4 日間の特定有害事象の発現状況は表 5 のとおりであった。

表 5 治験薬接種後 4 日間の特定有害事象（安全性解析対象集団）

|            | HA プラセボ群<br>(191 例) | HA 本剤群<br>(377 例) | AIR プラセボ群<br>(189 例) | AIR 本剤群<br>(379 例) | OA 本剤群<br>(379 例) |
|------------|---------------------|-------------------|----------------------|--------------------|-------------------|
| 全体         | 30.9 (59)           | 85.1 (321)        | 33.9 (64)            | 81.8 (310)         | 69.1 (262)        |
| 接種部位特定有害事象 | 11.0 (21)           | 76.9 (290)        | 14.3 (27)            | 76.0 (288)         | 62.5 (237)        |
| 注射部位疼痛     | 10.5 (20)           | 76.4 (288)        | 13.8 (26)            | 75.2 (285)         | 61.2 (232)        |
| 注射部位腫脹     | 1.0 (2)             | 9.3 (35)          | 0.5 (1)              | 11.6 (44)          | 7.7 (29)          |
| 注射部位紅斑     | 0.5 (1)             | 11.9 (45)         | 0.5 (1)              | 14.5 (55)          | 12.1 (46)         |
| 全身性特定有害事象  | 25.1 (48)           | 60.5 (228)        | 29.1 (55)            | 53.8 (204)         | 40.6 (154)        |
| 疲労         | 17.3 (33)           | 43.8 (165)        | 19.0 (36)            | 35.9 (136)         | 23.7 (90)         |
| 頭痛         | 16.8 (32)           | 35.8 (135)        | 16.9 (32)            | 27.7 (105)         | 21.1 (80)         |
| 筋肉痛        | 5.8 (11)            | 39.0 (147)        | 13.8 (26)            | 32.2 (122)         | 21.1 (80)         |
| 関節痛        | 5.8 (11)            | 26.0 (98)         | 10.1 (19)            | 20.8 (79)          | 12.9 (49)         |
| 発熱         | 1.0 (2)             | 3.7 (14)          | 1.1 (2)              | 2.6 (10)           | 1.6 (6)           |

発現割合% (例数)

治験薬接種後 30 日間の特定外有害事象及び副反応の発現割合は、HA プラセボ群で 13.5% (26/192 例) 及び 2.6% (5/192 例)、HA 本剤群で 13.1% (50/383 例) 及び 3.7% (14/383 例)、AIR プラセボ群で 10.5% (20/191 例) 及び 1.6% (3/191 例)、AIR 本剤群で 14.5% (56/386 例) 及び 3.1% (12/386 例)、OA 本剤群で 16.3% (62/381 例) 及び 3.1% (12/381 例) であった。いずれかの群で 1%以上に認められた特定外有害事象及びその副反応の発現状況は表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬接種後 30 日間の特定外有害事象とその副反応（安全性解析対象集団）

|          | HA プラセボ群<br>(192 例) | HA 本剤群<br>(383 例) | AIR プラセボ群<br>(191 例) | AIR 本剤群<br>(386 例) | OA 本剤群<br>(381 例) |
|----------|---------------------|-------------------|----------------------|--------------------|-------------------|
| 特定外有害事象  |                     |                   |                      |                    |                   |
| 全体       | 13.5 (26)           | 13.1 (50)         | 10.5 (20)            | 14.5 (56)          | 16.3 (62)         |
| 頭痛       | 1.6 (3)             | 1.0 (4)           | 0.5 (1)              | 0.3 (1)            | 0.3 (1)           |
| 上咽頭炎     | 1.6 (3)             | 1.0 (4)           | 0                    | 1.6 (6)            | 1.3 (5)           |
| 筋肉痛      | 1.0 (2)             | 0.5 (2)           | 0                    | 0.3 (1)            | 0.8 (3)           |
| ウイルス感染   | 1.0 (2)             | 0.3 (1)           | 0.5 (1)              | 0                  | 0                 |
| 関節痛      | 0.5 (1)             | 1.0 (4)           | 0                    | 0.5 (2)            | 0.8 (3)           |
| 背部痛      | 0.5 (1)             | 1.0 (4)           | 0                    | 0.3 (1)            | 0.8 (3)           |
| 下痢       | 0.5 (1)             | 0.8 (3)           | 1.0 (2)              | 1.0 (4)            | 0.8 (3)           |
| COVID-19 | 0.5 (1)             | 0.5 (2)           | 0.5 (1)              | 0.5 (2)            | 1.3 (5)           |
| 上気道感染    | 0                   | 0.5 (2)           | 1.0 (2)              | 0.8 (3)            | 1.3 (5)           |
| 口腔咽頭痛    | 0                   | 0.5 (2)           | 1.0 (2)              | 0.5 (2)            | 0.3 (1)           |
| 特定外副反応   |                     |                   |                      |                    |                   |
| 全体       | 2.6 (5)             | 3.7 (14)          | 1.6 (3)              | 3.1 (12)           | 3.1 (12)          |
| 筋肉痛      | 1.0 (2)             | 0                 | 0                    | 0.3 (1)            | 0.3 (1)           |
| 関節痛      | 0.5 (1)             | 0.3 (1)           | 0                    | 0.3 (1)            | 0                 |
| 頭痛       | 0.5 (1)             | 0                 | 0                    | 0                  | 0                 |
| 下痢       | 0                   | 0.3 (1)           | 1.0 (2)              | 0.8 (3)            | 0.5 (2)           |
| 口腔咽頭痛    | 0                   | 0                 | 0.5 (1)              | 0.3 (1)            | 0                 |
| 上気道感染    | 0                   | 0                 | 0                    | 0                  | 0.3 (1)           |
| 上咽頭炎     | 0                   | 0                 | 0                    | 0                  | 0                 |
| ウイルス感染   | 0                   | 0                 | 0                    | 0                  | 0                 |
| 背部痛      | 0                   | 0                 | 0                    | 0                  | 0                 |
| COVID-19 | 0                   | 0                 | 0                    | 0                  | 0                 |

発現割合% (例数)、MedDRA ver.26.0

データカットオフまでに死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬接種 6 カ月後までの重篤な有害事象の発現割合は、HA プラセボ群で 2.1% (4/192 例、口腔膿瘍、乳癌、肥満及びうつ病各 1 例)、HA 本剤群で 0.5% (2/383 例、大腿骨骨折及び結腸腺癌各 1 例)、



AIR プラセボ群で 2.1% (4/191 例、蜂巣炎、骨髄炎、COVID-19 及び心膜炎各 1 例)、AIR 本剤群で 3.6% (14/386 例、肺炎 3 例、慢性閉塞性肺疾患 2 例、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪、蜂巣炎、腸球菌性菌血症、急性副鼻腔炎、アルコール中毒、喘息、急性呼吸不全、肥満、痛風性関節炎、小脳卒中、脳血管発作、うつ病及び非アルコール性脂肪肝各 1 例 (重複あり)) 及び OA 本剤群で 2.4% (9/381 例、肺炎 2 例、股関節部骨折、術後脊柱後湾症、結腸腺癌、心房細動、変形性関節症、冷式溶血性貧血及び単径ヘルニア各 1 例) であった。そのうち、OA 本剤群に認められた 1 例 (冷式溶血性貧血) は本剤との因果関係ありと判断され、転帰は未回復であった。

治験薬接種後 6 カ月までの pIMD の発現割合は、AIR プラセボ群で 0.5% (1/191 例、心膜炎 1 例)、AIR 本剤群で 1.0% (4/386 例、痛風性関節炎、脊椎炎、心膜炎及び痛風各 1 例) 及び OA 本剤群で 0.8% (3/381 例、リウマチ性多発筋痛、冷式溶血性貧血及び乾癬各 1 例) であり、HA プラセボ群及び HA 本剤群では認められなかった。そのうち、OA 本剤群に認められた 1 例 (冷式溶血性貧血) は本剤との因果関係ありと判断され、転帰は未回復であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、以下のように説明している。

本剤は、60 歳以上の成人に対する RSV-LRTD の予防を適応として欧米諸国等において承認され、本邦でも 2023 年 9 月 25 日に製造販売承認を取得した。60 歳以上の成人における本剤の有効性は、本邦からも参加した国際共同第Ⅲ相試験 (006 試験) において評価され、北半球の RSV 流行 1 シーズンにおける RSV-LRTD<sup>12)</sup> に対する本剤の VE [96.95%CI] (%) は 82.58 [57.89, 94.08] %であった (令和 5 年 6 月 23 日付け、アレックスビー筋注用審査報告書)。60 歳以上の成人において有効性が確認されたことに続き、本剤の開発計画として、RSV 感染症の発症率や罹患時の疾病負担に関する報告を踏まえ (JAMA network open 2023; 6: e2250634、Open Forum Infect Dis 2023; 10: ofad111)、アンメットメディカルニーズに対応した適応年齢の拡大が望ましいと考え、50～59 歳の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (018 試験) を立案した。50～59 歳及び 60 歳以上の両年齢層における RSV 感染症の発症率を考慮すると、50～59 歳の集団を対象とした無作為化並行群間比較試験を実施するためには、少なくとも VE を評価した 60 歳以上の集団と同程度の例数 (25,000 例) 以上の被験者を組み入れる必要があり、特にハイリスク者の組入れは実施可能性の観点から困難であった。そのため、018 試験では、既に本剤の有効性が確認されている 60 歳以上の成人を対照群に設定し、50～59 歳の成人と免疫原性を比較することにより、50～59 歳の成人での本剤の有効性を推論する免疫原性のブリッジングアプローチを利用することとした。また、60 歳以上の成人を対象とした本剤の臨床試験成績から、有効性及び安全性について懸念される内因性及び外因性民族的要因は認められず、50～59 歳の成人についても有効性及び安全性について影響を及ぼし得る内因性及び外因性民族的要因は想定されないことから、50～59 歳の成人についても本邦から国際共同試験に参加することは可能と考えた。

現時点で RSV 感染症の発症予防との免疫学的相関は確立されていないものの、中和抗体や T 細胞、Fc 関連の機能、粘膜 IgA 等、免疫応答において複数のコンパートメントが RSV 感染症予防に寄与することが想定される中で (Cell Host Microbe 2022; 30: 41-52、Lancet Healthy Longev 2022; 3: E405-16 等)、特に液性免疫応答から RSV 感染予防を予測できる可能性があることから (Pediatrics 1998; 102: 531-7、

<sup>12)</sup> 治験薬接種 15 日以降に発現した RT-PCR 検査で確定した RSV-A 又は RSV-B による LRTD

Nat Med 2023; 29: 1172-9 等)、018 試験では免疫原性のブリッジングアプローチに用いる指標として RSV 中和抗体の GMT 及び SRR を選択した。また、RSV 感染症予防において細胞性免疫が役立つ可能性も報告されていることを踏まえ (Front Immunol 2023; 14: 1260146、J Clin Invest 2020; 130: 523-38)、副次評価項目として細胞性免疫についても評価した。なお、本免疫原性のブリッジングアプローチは、規制当局等のガイドライン (「感染症予防ワクチンの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 0327 第 5 号)、WHO. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Technical Report Series 1004, Annex 9, 2017<sup>13)</sup>、European Medicines Agency (EMA) . Clinical evaluation of new vaccines - Scientific guideline<sup>14)</sup>) を参考にした上で、計画した。

018 試験では、50～59 歳の被験者をハイリスク又は健康な成人から構成される 2 つのサブコホートに割り付け、いずれのサブコホートにおいても、60 歳以上の集団との免疫原性の非劣性が検証された。しかしながら、非高齢成人でも糖尿病、冠動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、慢性腎臓病、慢性肝疾患や心不全等の基礎疾患により、RSV 感染症の罹患率の上昇や重症化リスクが高まる可能性が報告されている (Pulm Ther 2022; 8: 255-68、Circulation 2023; 21; 147:e93-621 等)。一方で、入院率等の重篤な転帰を考慮すると、基礎疾患を有さない 50～64 歳の集団では 65 歳以上に比べてその疾病負担は低いことが報告されている (J Infect Dis 2012; 206: 56-62、Clin Infect Dis 2022; 74: 1004-11 等)。そのため、50～59 歳の健康成人とハイリスク者で、本剤接種の有益性は異なると考えられ、リスク・ベネフィットを勘案し、本申請の対象は 50～59 歳のハイリスク成人に限定することが妥当であると考えた。なお、急性呼吸器感染症により受診した 50 歳以上の成人における RSV 感染症の疾病負担を推定する疫学調査<sup>15)</sup> を本邦で実施する計画である。

また、本剤の有効性の持続性については、006 試験において追跡調査された有効性の結果が得られたことから、本申請において評価した。

機構は、以下のように考える。

現時点で RSV 感染症の発症予防と免疫原性との相関性は確立されていないものの、実施可能性の観点及びこれまでに得られている RSV 感染症に係る免疫応答に関する知見等を踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験として 018 試験を実施し、既に本剤の有効性が検証された 60 歳以上の成人を対照群として 50～59 歳の成人について中和抗体を指標とした免疫応答の非劣性を検証して有効性を推定するブリッジングアプローチを用いるという申請者の方針は理解可能と考える。ただし、公表文献においても免疫原性と発症予防の関連性についての報告は一貫していないことから、疫学調査や文献情報等から引き続き情報収集を行うことが重要であると考ええる。

また、50～59 歳の成人では RSV 感染症に罹患しても軽症であることが多く、ワクチン接種により得られる有益性が 60 歳以上の成人と同様かは不明であるものの、50～59 歳のハイリスク成人については RSV 感染症の重症化や、RSV 感染症の罹患による併存疾患の悪化等の懸念もあり、RSV ワクチン接種の必要性が高い者も存在することから、リスク・ベネフィットを勘案した上で、本申請の対象として、50～59 歳のハイリスク成人に限定する申請者の方針は妥当と考える。なお、本邦で実施予定の 50 歳以上の成人における RSV 感染症の疾病負担を推定する疫学調査で得られる情報は、RSV ワクチンの臨床的意義の理解を深める知見となり得ることから、医療現場へ情報提供することが適切と考える。

<sup>13)</sup> <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-TRS-1004-web-annex-9> (最終確認日 2024 年 8 月 23 日)

<sup>14)</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines-scientific-guideline> (最終確認日 2024 年 8 月 23 日)

<sup>15)</sup> 急性呼吸器感染症により、長崎地区及びその周辺の研究機関を受診した高齢者を対象とした RSV による疾病負担を評価するための前向き、多施設共同疫学研究 (Nagasaki ROAD study)

以上から、本申請に係る有効性及び安全性の評価は、018 試験のうち、ハイリスク成人を組み入れたサブコホートについて主に検討する。有効性の審査にあたっては、有効性が検証された 60 歳以上の成人を対象に行われた 006 試験及び主に免疫原性を評価した国際共同第Ⅲ相試験（004 試験）の結果も参照し、また、本剤の有効性の持続性については 006 試験及び 004 試験の追加成績を踏まえて検討することとした。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 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。

免疫原性の主要評価項目は、治験薬接種 1 カ月後の免疫原性データ（データカットオフ：2023 年 9 月 5 日）に基づき評価を行った。その他の免疫原性の副次評価項目は、治験薬接種 6 カ月後までの免疫原性データ（データカットオフ：2024 年 1 月 17 日）に基づき評価を行った。日本人集団に関しては、治験薬接種 1 カ月後の免疫原性データ（データカットオフ：2023 年 9 月 5 日）に基づく評価のみ行った。

#### ① 全集団における免疫原性について

018 試験の AIR サブコホート及び OA 本剤群の治験薬接種 6 カ月後までの中和抗体価は表 7 のとおりであった。主要評価項目である本剤接種後 1 カ月後の RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価（ED<sub>60</sub>）の GMT 及び SRR のいずれについても、AIR 本剤群の OA 本剤群に対する非劣性基準が満たされた（7.1 項参照）。AIR 本剤群において本剤接種 6 カ月後の免疫応答は接種 1 カ月後に比べて減弱したものの、GMT は接種前及び AIR プラセボ群と比較して高値を示した。AIR 本剤群では、OA 本剤群に比べていずれの測定時点でも同等かそれ以上の免疫応答が認められた。

表 7 RSV-A 及び B に対する中和抗体価（018 試験、液性免疫解析対象集団）

| 評価<br>時点   | 評価項目           | AIR プラセボ群 |                         | AIR 本剤群 |                          | OA 本剤群 |                         |
|------------|----------------|-----------|-------------------------|---------|--------------------------|--------|-------------------------|
|            |                | 例数        |                         | 例数      |                          | 例数     |                         |
| RSV-A      |                |           |                         |         |                          |        |                         |
| 接種前        | GMT [95%CI]    | 186       | 729.8 [648.6, 821.0]    | 365     | 781.7 [727.5, 840.0]     | 362    | 772.2 [706.6, 843.8]    |
| 接種1カ<br>月後 | GMT [95%CI]    | 178       | 774.7 [683.0, 878.6]    | 345     | 8821.9 [7971.0, 9763.6]  | 346    | 7483.1 [6743.0, 8304.4] |
|            | MGI [95%CI]    | 175       | 1.04 [0.98, 1.11]       | 343     | 11.63 [10.52, 12.86]     | 341    | 9.60 [8.64, 10.66]      |
|            | SRR (%) (該当例数) | 178       | 0.6 (1)                 | 345     | 86.9 (298)               | 346    | 80.4 (274)              |
| 接種6カ<br>月後 | GMT [95%CI]    | 178       | 854.2 [756.2, 965.0]    | 346     | 3988.2 [3616.2, 4398.5]  | 354    | 3822.9 [3446.9, 4240.0] |
|            | MGI [95%CI]    | 175       | 1.14 [1.06, 1.23]       | 343     | 5.23 [4.79, 5.72]        | 349    | 4.98 [4.55, 5.46]       |
|            | SRR (%) (該当例数) | 178       | 2.3 (4)                 | 346     | 63.3 (217)               | 354    | 55.9 (195)              |
| RSV-B      |                |           |                         |         |                          |        |                         |
| 接種前        | GMT [95%CI]    | 186       | 1167.2 [1035.0, 1316.1] | 365     | 1141.6 [1051.0, 1240.0]  | 362    | 1104.2 [1016.2, 1199.9] |
| 接種1カ<br>月後 | GMT [95%CI]    | 178       | 1141.8 [1007.4, 1294.2] | 345     | 9967.3 [9059.3, 10966.3] | 345    | 8140.5 [7383.2, 8975.4] |
|            | MGI [95%CI]    | 175       | 0.97 [0.90, 1.03]       | 343     | 9.05 [8.23, 9.94]        | 340    | 7.20 [6.54, 7.93]       |
|            | SRR (%) (該当例数) | 178       | 0.6 (1)                 | 345     | 81.6 (280)               | 345    | 74.4 (253)              |
| 接種6カ<br>月後 | GMT [95%CI]    | 178       | 942.1 [825.4, 1075.3]   | 346     | 4029.7 [3644.7, 4455.4]  | 354    | 3666.5 [3322.5, 4046.1] |
|            | MGI [95%CI]    | 175       | 0.79 [0.72, 0.86]       | 343     | 3.56 [3.25, 3.89]        | 349    | 3.28 [3.00, 3.58]       |
|            | SRR (%) (該当例数) | 178       | 1.7 (3)                 | 346     | 45.8 (157)               | 354    | 37.2 (130)              |

また、細胞性免疫に係る結果は表 8 のとおりであった。RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞について、AIR 本剤群及び OA 本剤群において、本剤接種 1 カ月後に出現頻度の上昇が認められ、出現頻度は接種 6 カ月後においても接種前よりも大きく、両群で同程度であった。

表 8 RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の出現頻度 (018 試験、細胞性免疫解析対象集団<sup>16)</sup>)

| 評価時<br>点     | AIR プラセボ群 |            | AIR 本剤群 |             | OA 本剤群 |             |
|--------------|-----------|------------|---------|-------------|--------|-------------|
|              | 例数        | 幾何平均値±標準偏差 | 例数      | 幾何平均値±標準偏差  | 例数     | 幾何平均値±標準偏差  |
| 接種前          | 23        | 114.7±0.9  | 55      | 161.5±0.6   | 25     | 108.8±0.9   |
| 接種 1 カ<br>月後 | 27        | 131.9±0.8  | 46      | 1,043.6±0.6 | 23     | 1,029.2±0.8 |
| 接種 6 カ<br>月後 | 27        | 34.2±1.1   | 61      | 668.1±0.3   | 30     | 679.5±0.5   |

## ② リスク別の免疫応答について

018 試験に組み入れられた被験者について、AIR 本剤群で注目すべき基礎疾患<sup>17)</sup>を 1 つのみ有する被験者割合は 69.2% (267/386 例)、複数有する被験者割合は 30.8% (119/386 例)であった。また、OA 本剤群で注目すべき基礎疾患を 1 つのみ有する被験者割合は、24.4% (93/381 例)、複数有する被験者割合は 13.6% (52/381 例)であった。

注目すべき基礎疾患を有する被験者における免疫応答及び注目すべき基礎疾患別の免疫応答の結果はそれぞれ表 9 及び表 10 のとおりであり、注目すべき基礎疾患の数及び基礎疾患の種類によらず、本剤接種による免疫応答は概ね同程度であった。

表 9 注目すべき基礎疾患を有する被験者における RSV-A 及び B に対する中和抗体価 (ED<sub>60</sub>) (018 試験、液性免疫解析対象集団)

| 評価<br>時点              | 評価項目           | AIR プラセボ群 |                         | AIR 本剤群 |                            | OA 本剤群 |                           |
|-----------------------|----------------|-----------|-------------------------|---------|----------------------------|--------|---------------------------|
|                       |                | 例数        |                         | 例数      |                            | 例数     |                           |
| 注目すべき基礎疾患を 1 つのみ有する場合 |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| RSV-A                 |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| 接種前                   | GMT [95%CI]    | 133       | 730.3 [644.6, 827.3]    | 252     | 715.9 [662.1, 774.1]       | 90     | 825.8 [705.8, 966.2]      |
| 接種 1 カ<br>月後          | GMT [95%CI]    | 124       | 796.5 [692.7, 915.8]    | 238     | 7877.9 [7001.5, 8863.9]    | 83     | 9050.8 [7370.4, 11114.3]  |
|                       | SRR (%) (該当例数) | 124       | 0.8 (1)                 | 238     | 86.9 (205)                 | 83     | 85.5 (71)                 |
| RSV-B                 |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| 接種前                   | GMT [95%CI]    | 133       | 1186.9 [1040.2, 1354.3] | 252     | 1075.4 [977.3, 1183.3]     | 90     | 1214.8 [1049.5, 1406.2]   |
| 接種 1 カ<br>月後          | GMT [95%CI]    | 124       | 1167.6 [1007.1, 1353.7] | 238     | 9055.4 [8092.1, 10133.3]   | 83     | 9977.7 [8126.3, 12250.9]  |
|                       | SRR (%) (該当例数) | 124       | 0.8 (1)                 | 238     | 80.9 (191)                 | 83     | 73.5 (61)                 |
| 注目すべき基礎疾患を複数有する場合     |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| RSV-A                 |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| 接種前                   | GMT [95%CI]    | 53        | 728.5 [551.5, 962.3]    | 113     | 951.1 [819.7, 1103.7]      | 47     | 1119.4 [863.7, 1450.7]    |
| 接種 1 カ<br>月後          | GMT [95%CI]    | 54        | 726.8 [554.5, 952.7]    | 107     | 11347.3 [9388.5, 13714.8]  | 47     | 9571.1 [6944.6, 13190.9]  |
|                       | SRR (%) (該当例数) | 54        | 0                       | 107     | 86.9 (93)                  | 47     | 78.3 (36)                 |
| RSV-B                 |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| 接種前                   | GMT [95%CI]    | 53        | 1119.0 [855.4, 1463.8]  | 113     | 1304.4 [1111.2, 1531.2]    | 47     | 1432.8 [1084.2, 1893.6]   |
| 接種 1 カ<br>月後          | GMT [95%CI]    | 54        | 1084.8 [851.6, 1381.8]  | 107     | 12338.5 [10351.3, 14707.3] | 47     | 10610.8 [7811.7, 14413.0] |
|                       | SRR (%) (該当例数) | 54        | 0                       | 107     | 83.2 (89)                  | 47     | 76.1 (35)                 |

<sup>16)</sup> 細胞性免疫応答の PPS に含まれたのは、接種前は 178 例 (HA プラセボ群 28 例、HA 本剤群 47 例、AIR プラセボ群 23 例、AIR 本剤群 55 例、OA 本剤群 25 例)、接種 1 カ月後 168 例 (HA プラセボ群 27 例、HA 本剤群 45 例、AIR プラセボ群 27 例、AIR 本剤群 46 例、OA 本剤群 23 例)、接種 6 カ月後 200 例 (HA プラセボ群 28 例、HA 本剤群 54 例、AIR プラセボ群 27 例、AIR 本剤群 61 例、OA 本剤群 30 例)であった。

<sup>17)</sup> 慢性肺疾患、慢性心血管疾患、糖尿病、慢性肝疾患又は慢性腎臓病

表 10 注目すべき基礎疾患別の RSV-A 及び B に対する中和抗体価 (ED<sub>60</sub>) (018 試験、液性免疫解析対象集団)

|              | 評価項目           | AIR プラセボ群 |                         | AIR 本剤群 |                            | OA 本剤群 |                           |
|--------------|----------------|-----------|-------------------------|---------|----------------------------|--------|---------------------------|
|              |                | 例数        |                         | 例数      |                            | 例数     |                           |
| 慢性肺疾患        |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| RSV-A        |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| 接種前          | GMT [95%CI]    | 75        | 703.5 [601.2, 823.1]    | 138     | 873.3 [768.9, 991.9]       | 56     | 1031.2 [827.2, 1285.4]    |
| 接種 1 カ月後     | GMT [95%CI]    | 74        | 786.9 [653.6, 947.5]    | 128     | 8738.2 [7313.6, 10440.4]   | 54     | 8828.3 [6869.4, 11345.8]  |
|              | SRR (%) (該当例数) | 74        | 1.4 (1)                 | 128     | 81.9 (104)                 | 54     | 84.9 (45)                 |
| RSV-B        |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| 接種前          | GMT [95%CI]    | 75        | 1250.4 [1041.5, 1501.1] | 138     | 1312.4 [1141.8, 1508.5]    | 56     | 1388.7 [1146.3, 1682.3]   |
| 接種 1 カ月後     | GMT [95%CI]    | 74        | 1309.3 [1080.5 1586.5]  | 128     | 9959.1 [8487.3, 11686.0]   | 54     | 10719.7 [8398.5, 13682.5] |
|              | SRR (%) (該当例数) | 74        | 1.4 (1)                 | 128     | 75.6 (96)                  | 54     | 75.5 (40)                 |
| 慢性心血管疾患      |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| RSV-A        |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| 接種前          | GMT [95%CI]    | 57        | 759.3 [578.5, 996.8]    | 122     | 774.2 [680.2, 881.2]       | 54     | 906.2 [721.4, 1138.4]     |
| 接種 1 カ月後     | GMT [95%CI]    | 54        | 759.9 [576.2, 1002.2]   | 115     | 8932.5 [7426.8, 10743.3]   | 49     | 9148.6 [6631.7, 12620.6]  |
|              | SRR (%) (該当例数) | 54        | 0                       | 115     | 87.0 (100)                 | 49     | 85.7 (42)                 |
| RSV-B        |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| 接種前          | GMT [95%CI]    | 57        | 1130.6 [865.2, 1477.4]  | 122     | 1121.3 [959.8, 1310.0]     | 54     | 1301.7 [997.1, 1699.4]    |
| 接種 1 カ月後     | GMT [95%CI]    | 54        | 1041.5 [800.0, 1356.0]  | 115     | 9603.1 [8069.1, 11428.9]   | 49     | 10223.6 [7591.7, 13767.9] |
|              | SRR (%) (該当例数) | 54        | 0                       | 115     | 80.9 (93)                  | 49     | 75.5 (37)                 |
| 糖尿病          |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| RSV-A        |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| 接種前          | GMT [95%CI]    | 92        | 735.4 [609.2, 887.7]    | 179     | 794.6 [713.5, 884.9]       | 64     | 917.4 [752.0, 1119.0]     |
| 接種 1 カ月後     | GMT [95%CI]    | 88        | 754.4 [619.2, 919.0]    | 173     | 9928.1 [8582.5, 11484.7]   | 63     | 9594.7 [7342.2, 12538.4]  |
|              | SRR (%) (該当例数) | 88        | 0                       | 173     | 89.0 (153)                 | 63     | 79.4 (50)                 |
| RSV-B        |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| 接種前          | GMT [95%CI]    | 92        | 1134.2 [955.0, 1347.0]  | 179     | 1122.2 [991.9, 1269.5]     | 64     | 1242.4 [1010.8, 1526.9]   |
| 接種 1 カ月後     | GMT [95%CI]    | 88        | 1055.5 [888.4, 1254.0]  | 173     | 10718.0 [9298.6, 12354.0]  | 63     | 10192.4 [7836.5, 13256.5] |
|              | SRR (%) (該当例数) | 88        | 0                       | 173     | 83.1 (143)                 | 63     | 74.6 (47)                 |
| 慢性肝疾患又は慢性腎臓病 |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| RSV-A        |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| 接種前          | GMT [95%CI]    | 23        | 666.1 [498.1, 890.9]    | 54      | 933.1 [808.0, 1077.7]      | 16     | 1247.4 [731.5, 2126.9]    |
| 接種 1 カ月後     | GMT [95%CI]    | 23        | 665.2 [507.2, 872.5]    | 49      | 11769.3 [8986.9, 15413.1]  | 15     | 10792.3 [6409.0, 18173.2] |
|              | SRR (%) (該当例数) | 23        | 0                       | 49      | 89.8 (44)                  | 15     | 73.3 (11)                 |
| RSV-B        |                |           |                         |         |                            |        |                           |
| 接種前          | GMT [95%CI]    | 23        | 1035.3 [713.6, 1502.2]  | 54      | 1240.5 [1050.7, 1464.5]    | 16     | 1477.3 [1019.5, 2140.5]   |
| 接種 1 カ月後     | GMT [95%CI]    | 23        | 1040.8 [764.6, 1416.7]  | 49      | 14878.6 [11720.2, 18888.0] | 15     | 10278.3 [5826.9 18130.5]  |
|              | SRR (%) (該当例数) | 23        | 0                       | 49      | 91.8 (45)                  | 15     | 80.0 (12)                 |

## ③ 日本人集団における免疫原性について

018 試験の日本人集団において、主要評価項目である治験薬接種 1 カ月後の RSV-A 及び RSV-B のそれぞれに対する中和抗体の GMT 及び SRR の結果は表 11 のとおりであり、GMT 比及び SRR 差は全集団 (表 4) と同様であった。また、日本人集団では接種前の各評価項目の値 (表 12) が全集団 (表 7) と比較して低い傾向が認められたが、本剤接種後の接種前からの増加倍率の幾何平均値 (MGI) は日本人集団と全集団で同程度であった。

表 11 本剤接種 1 カ月後の RSV-A 及び B に対する中和抗体価 (ED<sub>60</sub>) の比較 (018 試験、日本人集団、PPS)

|       | AIR 本剤群 (36 例)               | OA 本剤群 (36 例)                | 群間比又は群間差                        |
|-------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| RSV-A | 調整 GMT [95%CI] <sup>a)</sup> | 調整 GMT [95%CI] <sup>a)</sup> | 調整 GMT 比 [95%CI] <sup>a)</sup>  |
|       | 6701.6 [5268.9, 8523.9]      | 5049.1 [3969.7, 6422.0]      | 0.75 [0.54, 1.06]               |
|       | SRR (%) <sup>b)</sup> (該当例数) | SRR (%) <sup>b)</sup> (該当例数) | SRR 差 [95%CI] (%) <sup>c)</sup> |
|       | 88.9 (32)                    | 77.8 (28)                    | -11.11 [-29.04, 6.68]           |
| RSV-B | 調整 GMT [95%CI] <sup>a)</sup> | 調整 GMT [95%CI] <sup>a)</sup> | 調整 GMT 比 [95%CI] <sup>a)</sup>  |
|       | 7618.7 [6025.8, 9632.7]      | 5701.5 [4509.4, 7208.7]      | 0.75 [0.54, 1.05]               |
|       | SRR (%) <sup>b)</sup> (該当例数) | SRR (%) <sup>b)</sup> (該当例数) | SRR 差 [95%CI] (%) <sup>c)</sup> |
|       | 72.2 (26)                    | 75.0 (27)                    | 2.78 [-17.79, 23.18]            |

a) 調整 GMT 及び調整 GMT 比は、常用対数変換された中和抗体価を応答変数として、接種群を固定効果、ペー  
スラインの常用対数変換された中和抗体価を共変量とした ANCOVA モデルにより算出

b) 95%CI は Clopper-Pearson 法により算出

c) 95%CI は Miettinen and Nurminen 法により算出

表 12 RSV-A 及び B に対する中和抗体価 (ED<sub>60</sub>) (018 試験、日本人集団、PPS)

|          | 評価項目           | AIR プラセボ群 |                        | AIR 本剤群 |                          | OA 本剤群 |                         |
|----------|----------------|-----------|------------------------|---------|--------------------------|--------|-------------------------|
|          |                | 例数        |                        | 例数      |                          | 例数     |                         |
| RSV-A    |                |           |                        |         |                          |        |                         |
| 接種前      | GMT [95%CI]    | 19        | 497.9 [349.4, 709.5]   | 36      | 674.6 [510.2, 892.0]     | 37     | 581.3 [468.2, 721.6]    |
| 接種 1 カ月後 | GMT [95%CI]    | 19        | 547.8 [405.8, 739.5]   | 36      | 6901.4 [5253.7, 9065.8]  | 36     | 4902.9 [3781.6, 6356.8] |
|          | MGI [95%CI]    | 19        | 1.10 [0.95, 1.27]      | 36      | 10.23 [7.66, 13.66]      | 36     | 8.31 [6.33, 10.91]      |
|          | SRR (%) (該当例数) | 19        | 0                      | 36      | 88.9 (32)                | 36     | 77.8 (28)               |
| RSV-B    |                |           |                        |         |                          |        |                         |
| 接種前      | GMT [95%CI]    | 19        | 1091.8 [779.4, 1529.6] | 36      | 1084.8 [792.6, 1484.7]   | 37     | 839.8 [689.1, 1023.5]   |
| 接種 1 カ月後 | GMT [95%CI]    | 19        | 1023.1 [758.1, 1380.6] | 36      | 8153.1 [6027.6, 11028.2] | 36     | 5327.7 [4171.7, 6804.1] |
|          | MGI [95%CI]    | 19        | 0.94 [0.75, 1.17]      | 36      | 7.52 [5.66, 9.98]        | 36     | 6.32 [4.95, 8.09]       |
|          | SRR (%) (該当例数) | 19        | 0                      | 36      | 72.2 (26)                | 36     | 75.0 (27)               |

018 試験における細胞性免疫応答の結果は表 13 のとおりであり、RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の出現頻度は、AIR 本剤群で OA 本剤群と比較して高かった。なお、本剤接種前の時点で、全集団と比較して日本人集団で低い傾向が認められたが、本剤接種後では、全集団の結果（表 8）と概ね同様であった。

表 13 RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の出現頻度 (018 試験、日本人集団、PPS)

|          | AIR プラセボ群 |            | AIR 本剤群 |            | OA 本剤群 |            |
|----------|-----------|------------|---------|------------|--------|------------|
|          | 例数        | 幾何平均値±標準偏差 | 例数      | 幾何平均値±標準偏差 | 例数     | 幾何平均値±標準偏差 |
| 接種前      | 7         | 154.6±1.0  | 10      | 91.8±0.8   | 4      | 49.8±1.1   |
| 接種 1 カ月後 | 6         | 280.5±0.3  | 9       | 1460.7±0.3 | 4      | 882.4±0.1  |

以上より、日本人集団においても全集団と同様の免疫応答を認めたことから、全集団と同様に、50～59 歳のハイリスクの日本人においても本剤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。

018 試験において、GMR 及び SRR について、本剤の RSV-LRTD に対する有効性が示されている 60 歳以上の成人に対する 50～59 歳のハイリスク者の非劣性が示され、細胞性免疫についても本剤接種による誘導が認められたことから、50～59 歳のハイリスク者においても本剤の有効性が期待できるとする申請者の説明は理解した。

また、リスク因子別の免疫原性については、部分集団により被験者数が限定的であるものの、基礎疾患の種類やその数によらず、本剤接種による免疫応答の程度は概ね同程度であったことを確認した。

全集団と同様に 50～59 歳のハイリスク者の日本人集団において、60 歳以上の成人と同等かそれ以上の免疫応答が認められ、50～59 歳の被験者においても、60 歳以上の成人と同様に本剤に係る内因性及び外因性民族的要因に明確な国内外差が認められないと考えられることから、日本人集団においても全集団と同様に有効性が期待できるとする申請者の説明は理解可能である。

以上の検討から、日本人を含む 50～59 歳のハイリスク者における本剤の有効性は否定するものではないと考える。ただし、RSV 感染症の発症予防と免疫応答の相関は現時点で確立されておらず、また、本邦の成人における RSV 感染症罹患時の疫学情報は限定的であり、今後新たに得られる情報は本剤の有効性の解釈の一助になると考えることから、実施中の臨床試験の成績、疫学調査の動向や文献情報等を引き続き注視し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

#### 7.R.2.2 本剤の持続性について

申請者は、以下のように説明している。

60 歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（006 試験）<sup>18)</sup> における南半球のシーズン 2 終了（データロックポイント：2023 年 9 月 30 日）まで追跡調査した有効性の結果が得られ（追跡期間中央値：23.3 カ月）、シーズン 1 前の本剤単回接種によって 2 シーズンにわたる良好な有効性が認められた（表 14）。しかしながら、シーズン 2 のみにおける VE の推定値はシーズン 1 と比較し低下しており、シーズン 1 からシーズン 2 でのワクチン効果の低下が考えられた。

また、006 試験において、本剤接種 1 年後に追加接種した（年 1 回、計 2 回接種）際の有効性は表 15 のとおりであり、VE は、シーズン 2 のみ、並びにシーズン 1 及び 2 のいずれにおいても本剤年 1 回接種した集団と本剤単回接種した集団で同程度であった。

表 14 本剤単回接種時の RSV-LRTD 初発例に対する VE（006 試験、mES）

|                           | プラセボ群      |                 | 本剤群        |                 | VE [CI] <sup>d)</sup> (%)          |
|---------------------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------------------------------|
|                           | 解析対象<br>例数 | RSV-LRTD<br>症例数 | 解析対象<br>例数 | RSV-LRTD<br>症例数 |                                    |
| シーズン 1 のみ <sup>a)</sup>   | 12,494     | 40              | 12,466     | 7               | 82.58 [57.89, 94.08] <sup>e)</sup> |
| シーズン 2 のみ <sup>b)</sup>   | 10,031     | 106             | 4,988      | 22              | 58.50 [33.85, 75.04] <sup>e)</sup> |
| シーズン 1 及び 2 <sup>c)</sup> | 12,498     | 154             | 12,468     | 32              | 67.67 [52.26, 78.70] <sup>f)</sup> |

a) 治験薬初回接種 15 日後から有効性データロックポイント（2022 年 4 月 11 日）までのデータ（追跡期間中央値：6.7 カ月）。

b) 治験薬 2 回目接種 15 日後から、有効性データロックポイント（2023 年 9 月 30 日）又は治験薬 3 回目接種までのデータ（追跡期間中央値：11.9 カ月）。

c) 治験薬初回接種 15 日後から、2 回目の治験薬接種を受けた被験者は 2023 年 9 月 30 日又は治験薬 3 回目接種まで、2 回目の治験薬接種を受けていない被験者は 2022 年 9 月 30 日までのデータ（追跡期間中央値：23.3 カ月）。

d) 主要評価項目であるシーズン 1 のみ集団に対する VE では 96.95%CI、副次評価項目であるシーズン 2 のみの集団並びにシーズン 1 及び 2 集団に対する VE では 95%CI を算出した。

e) 年齢層及び地域を共変量とした Poisson 回帰モデル。

f) 年齢層及び地域に加えて、シーズンを共変量とした Poisson 回帰モデル。

表 15 本剤年 1 回接種時の RSV-LRTD 初発例に対する VE（006 試験、mES）

|                           | プラセボ群      |                 | 本剤群        |                 | VE [CI] <sup>e)</sup> (%)          |
|---------------------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------------------------------|
|                           | 解析対象<br>例数 | RSV-LRTD<br>症例数 | 解析対象<br>例数 | RSV-LRTD<br>症例数 |                                    |
| シーズン 2 のみ <sup>a)</sup>   | 10,031     | 106             | 4,968      | 22              | 58.32 [33.56, 74.93] <sup>d)</sup> |
| シーズン 1 及び 2 <sup>b)</sup> | 12,498     | 154             | 12,468     | 32              | 67.59 [52.14, 78.65] <sup>e)</sup> |

a) 治験薬 2 回目接種 15 日後から、有効性データロックポイント（2023 年 9 月 30 日）又は治験薬 3 回目接種までのデータ（追跡期間中央値：11.9 カ月）。

b) 治験薬初回接種 15 日後から、2 回目の治験薬接種を受けた被験者は 2023 年 9 月 30 日まで、2 回目の治験薬接種を受けていない被験者は 2022 年 9 月 30 日までのデータ（追跡期間中央値：23.3 カ月）。

c) シーズン 2 のみの集団並びにシーズン 1 及び 2 集団に対する VE は 95%CI を算出した。

d) 年齢層及び地域を共変量とした Poisson 回帰モデル。

e) 年齢層及び地域に加えて、シーズンを共変量とした Poisson 回帰モデル。

免疫原性について、60 歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（004 試験）<sup>19)</sup> において、本剤初回接種から 25 カ月後までの免疫原性の結果が追加で得られ、その結果は表 16 のとおりであった。本剤単回接種群において、本剤初回接種 1 カ月後から 25 カ月後までに GMT の低下が認められたものの、本剤接種前より高い GMT が維持されていた。本剤 12 カ月間隔追加接種群において、初回接種 12 カ月後及び 24 カ月後に追加接種することで、それぞれの追加接種前と比較して GMT の上昇が認められた。

<sup>18)</sup> 006 試験の試験期間は北半球の被験者は 3 年、南半球の被験者は 2.5～3 年とされ、RSV シーズンは北半球では 10/1～翌年 4/30、南半球では 3/1～9/30 とされた。用法・用量は、最初の RSV シーズンは本剤又はプラセボを 1 回筋肉内接種することとされた。また、本剤群に割り付けられた被験者は 2 年目の RSV シーズン開始前に 2 つのサブグループ（本剤追加接種群と本剤単回接種群）に 1:1 の比で再無作為化することとされ、2 年目の RSV シーズン及び 3 年目の RSV シーズンの前に本剤追加接種群には本剤、本剤単回接種群及びプラセボ群にはプラセボを、それぞれ 1 回筋肉内接種することとされた。

<sup>19)</sup> 004 試験では被験者は 3 つのグループ（12 カ月間隔追加接種群、24 カ月間隔追加接種群及び 1 回接種群）に割り付けられることとされた。用法・用量は、以下のとおりとされた。

- ・ 12 カ月間隔追加接種群：本剤 0.5 mL を 1 回筋肉内接種し、その 12 カ月後及び 24 カ月後にそれぞれ 1 回筋肉内接種
- ・ 24 カ月間隔追加接種群：本剤 0.5 mL を 1 回筋肉内接種し、その 24 カ月後に 1 回筋肉内接種
- ・ 1 回接種群：本剤 0.5 mL を 1 回筋肉内接種

本剤 24 カ月間隔追加接種群において、初回接種 24 カ月後に追加接種することで、追加接種前と比較して GMT の上昇が認められ、本剤 12 カ月間隔追加接種群と比較して GMT は高値であった。

また、本剤追加接種により、細胞性免疫応答（RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の出現頻度）が認められ、いずれの群においても本剤初回接種 25 カ月後まで初回接種前の値を上回っていた。

表 16 本剤接種後の中和抗体価（ED<sub>60</sub>）の GMT の推移（004 試験）

| 測定時点                                        | Day 1                      | Day 31                      | Month 12                   | Month 13                   | Month 18                   | Month 24                   | Month 25                   |
|---------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 本剤単回接種群（本剤接種：Day 1）                         |                            |                             |                            |                            |                            |                            |                            |
| 例数                                          | 318                        | 306                         | 292                        | —                          | 292                        | 281                        | —                          |
| RSV-A                                       | 896.8<br>[815.6, 986.1]    | 9602.7<br>[8470.7, 10886.1] | 2796.8<br>[2497.8, 3131.5] | —                          | 2319.6<br>[2068.8, 2601.0] | 2325.4<br>[2061.9, 2622.5] | —                          |
| 例数                                          | 319                        | 306                         | 292                        | —                          | 292                        | 282                        | —                          |
| RSV-B                                       | 1260.0<br>[1142.8, 1389.2] | 9819.1<br>[8836.5, 10910.9] | 3004.1<br>[2691.1, 3353.6] | —                          | 2699.3<br>[2443.2, 2982.2] | 2335.8<br>[2087.7, 2613.3] | —                          |
| 本剤年 1 回接種群（本剤接種：Day 1、Month 12 及び Month 24） |                            |                             |                            |                            |                            |                            |                            |
| 例数                                          | 341                        | 327                         | 283                        | 271                        | 271                        | 258                        | 250                        |
| RSV-A                                       | 833.0<br>[763.8, 908.5]    | 8832.3<br>[7907.0, 9866.0]  | 2526.8<br>[2270.9, 2811.6] | 4894.1<br>[4380.1, 5468.4] | 3006.5<br>[2700.2, 3347.5] | 2352.0<br>[2102.8, 2630.7] | 4488.9<br>[4024.8, 5006.5] |
| 例数                                          | 341                        | 327                         | 283                        | 271                        | 271                        | 258                        | 250                        |
| RSV-B                                       | 1138.7<br>[1046.0, 1239.6] | 9195.8<br>[8345.7, 10132.6] | 2667.4<br>[2428.9, 2929.3] | 4591.2<br>[4173.6, 5050.6] | 3595.2<br>[3281.1, 3939.3] | 2456.3<br>[2224.7, 2712.1] | 4223.5<br>[3816.7, 4673.6] |
| 本剤 2 年 1 回接種群（本剤接種：Day 1 及び Month 24）       |                            |                             |                            |                            |                            |                            |                            |
| 例数                                          | 319                        | 297                         | 289                        | —                          | 278                        | 247                        | 223                        |
| RSV-A                                       | 861.9<br>[787.5, 943.2]    | 8771.4<br>[7856.2, 9793.2]  | 2673.3<br>[2402.6, 2974.4] | —                          | 2065.2<br>[1853.9, 2300.7] | 1933.5<br>[1712.2, 2183.5] | 5777.6<br>[5137.4, 6497.5] |
| 例数                                          | 319                        | 297                         | 289                        | —                          | 278                        | 247                        | 223                        |
| RSV-B                                       | 1330.3<br>[1210.4, 1462.1] | 9891.4<br>[8939.1, 10945.1] | 3002.4<br>[2725.4, 3307.5] | —                          | 2666.1<br>[2405.1, 2955.4] | 2124.6<br>[1904.1, 2370.6] | 6011.7<br>[5346.8, 6759.4] |

GMT [95%CI]

以上より、60 歳以上の成人に対して本剤の単回接種による有効性は、2 シーズンにわたって持続し、GMT は初回接種から少なくとも 24 カ月間は初回接種前を上回ることが示された。一方で、本剤初回接種 12 カ月後に追加接種をすることで中和抗体価は上昇するものの、初回接種 12 カ月後時点での追加接種による更なる有効性が得られないことが示されており、実施中の 006 試験や 004 試験の試験成績を踏まえて、追加接種の必要性や最適なタイミングを引き続き検討する。

機構は、006 試験の南半球におけるシーズン 2 終了までの追跡調査及び 004 試験における追加接種後の免疫応答について結果を確認した。これらの結果から、本剤接種後に一定の有効性の持続性は期待されるものの、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やタイミングを含めて適切な対応を検討する必要があると考える。

### 7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.3 の検討より、50～59 歳のハイリスク者における本剤の安全性は許容可能と考える。なお、本申請時点では治験薬接種 6 カ月後までのデータ（データカットオフ：2023 年 9 月 1 日）が提出されたが、その後、2023 年 11 月 24 日をデータカットオフとした安全性データが追加で提出されたため、当該安全性データに基づいて以下の評価を行った。日本人集団に関しては、本申請時点でのデータカットオフにおける治験薬接種 6 カ月後の安全性データに基づく評価のみ行った。

#### 7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。



# ① 018 試験の全集団における安全性

本申請の主要な試験である 018 試験における有害事象の概要は表 17 のとおりであり、治験薬接種後 4 日間の特定有害事象の発現状況は表 5 のとおりであった。

表 17 有害事象の概要 (018 試験、安全性解析対象集団、データカットオフ：2023 年 11 月 24 日)

|                          | HA プラセボ群      | HA 本剤群                       | AIR プラセボ群                   | AIR 本剤群                     | OA 本剤群         |
|--------------------------|---------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 接種部位特定有害事象 <sup>a)</sup> | 11.0 (21/191) | 76.9 (290/377)               | 14.3 (27/189)               | 76.0 (288/379)              | 62.5 (237/379) |
| 全身性特定有害事象 <sup>a)</sup>  | 25.1 (48/191) | 60.7 (229/377) <sup>d)</sup> | 29.6 (56/189) <sup>f)</sup> | 53.8 (204/379)              | 40.6 (154/379) |
| 特定外有害事象 <sup>b)</sup>    | 13.5 (26/192) | 13.3 (51/383) <sup>e)</sup>  | 10.5 (20/191)               | 14.8 (57/386) <sup>g)</sup> | 16.3 (62/381)  |
| 特定外副反応 <sup>b)</sup>     | 2.6 (5/192)   | 3.7 (14/383)                 | 1.6 (3/191)                 | 3.1 (12/386)                | 3.1 (12/381)   |
| 死亡                       | 0             | 0                            | 0.5 (1/191)                 | 0.5 (2/386)                 | 0              |
| 重篤な有害事象 <sup>c)</sup>    | 2.1 (4/192)   | 0.8 (3/383)                  | 2.1 (4/191)                 | 3.9 (15/386)                | 2.4 (9/381)    |
| 重篤な副反応 <sup>c)</sup>     | 0             | 0                            | 0                           | 0                           | 0.3 (1/381)    |
| 中止に至った有害事象               | 0             | 0                            | 0                           | 0                           | 0              |

発現割合% (発現例数/解析例数)

a) 治験薬接種後 4 日間に認められた事象

b) 治験薬接種後 30 日間に認められた事象

c) 治験薬接種後 6 カ月間に認められた事象

d) データカットオフ (2023 年 9 月 1 日) 以降に疲労 1 例が追加されたため、228 例から 229 例に修正。

e) データカットオフ (2023 年 9 月 1 日) 以降に上咽頭炎 1 例が追加されたため、50 例から 51 例に修正。

f) データカットオフ (2023 年 9 月 1 日) 以降に頭痛 1 例が追加されたため、55 例から 56 例に修正。

g) データカットオフ (2023 年 9 月 1 日) 以降にカンジダ感染 1 例及び腫痛 1 例が追加されたため、56 例から 57 例に修正。

治験薬接種後 4 日間の接種部位特定有害事象について、50～59 歳の本剤群 (HA 本剤群及び AIR 本剤群) の発現割合は、50～59 歳のプラセボ群 (HA プラセボ群及び AIR プラセボ群) と比較して明らかに高く、また、60 歳以上の本剤群 (OA 本剤群) と比較して若干高かったものの、いずれの群においてもほとんどが Grade 1 又は 2 の事象であった。各群での持続期間の中央値は、4 日以内であった。接種部位特定有害事象のうち Grade 3 の事象<sup>20)</sup> の発現状況は表 18 のとおりであった。50～59 歳の本剤群 (HA 本剤群及び AIR 本剤群) の Grade 3 の事象の発現割合は、50～59 歳のプラセボ群 (HA プラセボ群及び AIR プラセボ群) 及び 60 歳以上の本剤群 (OA 本剤群) と比較して若干高かった。最も多く報告された Grade 3 の事象は注射部位疼痛であり、Grade 3 の事象の持続期間の中央値は、2 日以内であった。

治験薬接種後 4 日間の全身性特定有害事象について、50～59 歳の本剤群 (HA 本剤群及び AIR 本剤群) の発現割合は、50～59 歳のプラセボ群 (HA プラセボ群及び AIR プラセボ群) 及び 60 歳以上の本剤群 (OA 本剤群) と比較して若干高かったものの、いずれの群においてもほとんどが Grade 1 又は 2 の事象であった。各群での持続期間の中央値は、3 日以内であった。接種部位特定有害事象のうち Grade 3 の事象<sup>20)</sup> の発現状況は表 18 のとおりであった。50～59 歳の本剤群 (HA 本剤群及び AIR 本剤群) の Grade 3 の事象の発現割合は、50～59 歳のプラセボ群 (HA プラセボ群及び AIR プラセボ群) 及び 60 歳以上の本剤群 (OA 本剤群) と比較して若干高かった。最も多く報告された Grade 3 の事象は疲労、筋肉痛及び頭痛であり、Grade 3 の事象の持続期間の中央値は、2 日以内であった。

<sup>20)</sup> 注射部位疼痛：安静時にも顕著な疼痛があり、通常の日常活動が行えない、注射部位紅斑／腫脹：最大径が 100 mm 超、頭痛／疲労／筋肉痛／関節痛：通常の活動を行えないほどの各症状、発熱：39.0℃超

表 18 治験薬接種後 4 日間における Grade 3 の特定有害事象 (018 試験、ES)

|            | HA プラセボ群<br>(191 例) | HA 本剤群<br>(377 例) | AIR プラセボ群<br>(189 例) | AIR 本剤群<br>(379 例) | OA 本剤群<br>(379 例) |
|------------|---------------------|-------------------|----------------------|--------------------|-------------------|
| 接種部位特定有害事象 | 0.5 (1)             | 3.2 (12)          | 0                    | 5.0 (19)           | 2.9 (11)          |
| 注射部位疼痛     | 0.5 (1)             | 3.2 (12)          | 0                    | 3.7 (14)           | 2.1 (8)           |
| 注射部位紅斑     | 0                   | 0                 | 0                    | 1.1 (4)            | 0.8 (3)           |
| 注射部位腫脹     | 0                   | 0                 | 0                    | 0.3 (1)            | 0                 |
| 全身性特定有害事象  | 2.1 (4)             | 6.1 (23)          | 2.6 (5)              | 4.2 (16)           | 2.6 (10)          |
| 頭痛         | 1.0 (2)             | 3.4 (13)          | 1.1 (2)              | 1.8 (7)            | 0.8 (3)           |
| 発熱         | 0.5 (1)             | 0.3 (1)           | 0.5 (1)              | 0                  | 0                 |
| 疲労         | 0.5 (1)             | 3.4 (13)          | 1.1 (2)              | 2.1 (8)            | 1.8 (7)           |
| 筋肉痛        | 0                   | 2.7 (10)          | 1.1 (2)              | 2.4 (9)            | 0.8 (3)           |
| 関節痛        | 0                   | 1.6 (6)           | 1.6 (3)              | 1.8 (7)            | 1.1 (4)           |

発現割合% (例数)

治験薬接種後 30 日間の特定外有害事象について、50～59 歳の本剤群 (HA 本剤群及び AIR 本剤群) の発現割合は、50～59 歳のプラセボ群 (HA プラセボ群及び AIR プラセボ群) 及び 60 歳以上の本剤群 (OA 本剤群) と同程度であり、いずれの群においてもほとんどが Grade 1 又は 2 の事象であった。このうち Grade 3 の有害事象は、HA プラセボ群では認められず、HA 本剤群で 1.0% (4 例：手根管症候群、疲労、胸痛及びアレルギー性皮膚炎各 1 例)、AIR プラセボ群で 2.1% (4 例：耳感染、結膜炎、上気道感染及び坐骨神経痛各 1 例)、AIR 本剤群で 1.0% (4 例：気管支炎、乳癌、うつ病、喘息及び慢性閉塞性肺疾患各 1 件 (重複あり)) 及び OA 本剤群で 0.5% (2 例：片頭痛及び嘔吐各 1 例) に認められた。Grade 3 の特定外有害事象のうち、治験薬との因果関係ありとされた事象は OA 本剤群の嘔吐 1 例のみであった。

データカットオフ (2023 年 11 月 24 日) までに試験中止に至った有害事象は、認められなかった。

データカットオフ (2023 年 11 月 24 日) までに、3 例 (AIR プラセボ群 1 例：死亡<sup>21)</sup>、AIR 本剤群 2 例：虚血性脳卒中<sup>22)</sup> 及び COPD<sup>23)</sup> 各 1 例) の死亡が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、データカットオフ (2023 年 11 月 24 日) 以降に 2 例 (AIR 本剤群 2 例：死亡<sup>24)</sup> 及び多臓器不全を伴う敗血症性ショック<sup>25)</sup> 各 1 例) の死亡が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現割合について、50～59 歳のプラセボ群 (HA プラセボ群及び AIR プラセボ群) 及び 60 歳以上の本剤群 (OA 本剤群) と比較して、HA 本剤群では若干低く、AIR 本剤群では若干高かった。このうち治験薬との因果関係ありと判断された事象は、OA 本剤群冷式溶血性貧血 1 例のみであり、転帰は未回復であった。

## ② 018 試験の日本人集団における安全性

018 試験における日本人集団での有害事象の概要及び特定有害事象の発現状況は、それぞれ表 19 及び

<sup>21)</sup> 61 歳日本人男性。プラセボ接種 306 日後に[ ]において死亡。死因は不明であるが、プラセボとの因果関係は否定された。

<sup>22)</sup> 51 歳外国人女性。基礎疾患として、病的肥満、慢性虚血性心疾患、肛門管癌、下肢の動脈虚血を有しており、喫煙歴有り。本剤接種約 7 カ月後に、心房細動、[ ]不全麻痺を伴う二次性虚血、うっ血性心不全のため、入院。その後 (日付は不明)、退院。本剤接種 303 日後に末梢動脈閉塞性疾患、虚血性脳卒中、全身状態悪化、全身浮腫及び乏尿を認めたため入院し、循環不全等も認めたため集中治療室で加療。入院から 32 日後に虚血性脳卒中のため死亡。本剤との因果関係は否定された。

<sup>23)</sup> 51 歳外国人女性。基礎疾患として COPD を有しており、元喫煙者 (治験期間中に禁煙)。本剤接種 65 日後に湿性咳嗽を呈し、COPD の増悪と診断された。事象発現から 34 日後、呼吸困難、疲労、透明鼻汁及び膿性痰が増加し、全身状態が悪化。事象発現 104 日後、呼吸困難、咳嗽及び白色痰の増加の訴え。事象発現 116 日後、COVID-19 陽性。事象発現 122 日後、呼吸困難、膿性痰を伴う持続性の咳と悪液質を認め、SpO<sub>2</sub> は 92% だったが、同日には被験者の状態はベースラインに回復し、重篤な有害事象は回復と報告。本剤接種 329 日後、末期 COPD の状態。本剤接種 343 日後に末期 COPD により死亡。本剤との因果関係は否定された。

<sup>24)</sup> 51 歳外国人女性。本剤接種 358 日後に死亡。死因は不明であるが、本剤との因果関係は否定された。

<sup>25)</sup> 51 歳外国人男性。本剤接種 301 日後に敗血症性ショック及び多臓器機能不全症候群により死亡。本剤との因果関係は否定された。

表 20 のとおりであった。

表 19 有害事象の概要 (018 試験、日本人集団、安全性解析対象集団、データカットオフ：2023 年 11 月 24 日)

|                          | HA プラセボ群    | HA 本剤群       | AIR プラセボ群   | AIR 本剤群      | OA 本剤群       |
|--------------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| 接種部位特定有害事象 <sup>a)</sup> | 0           | 82.9 (29/35) | 10.5 (2/19) | 81.1 (30/37) | 60.5 (23/38) |
| 全身性特定有害事象 <sup>a)</sup>  | 20.0 (4/20) | 60.0 (21/35) | 15.8 (3/19) | 62.2 (23/37) | 31.6 (12/38) |
| 特定外有害事象 <sup>b)</sup>    | 4.8 (1/21)  | 5.7 (2/35)   | 5.3 (1/19)  | 10.8 (4/37)  | 5.3 (2/38)   |
| 特定外副反応 <sup>b)</sup>     | 0           | 2.9 (1/35)   | 5.3 (1/19)  | 5.4 (2/37)   | 2.6 (1/38)   |
| 死亡                       | 0           | 0            | 0           | 0            | 0            |
| 重篤な有害事象 <sup>c)</sup>    | 4.8 (1/21)  | 0            | 5.3 (1/19)  | 0            | 5.3 (2/38)   |
| 重篤な副反応 <sup>c)</sup>     | 0           | 0            | 0           | 0            | 2.6 (1/38)   |
| 中止に至った有害事象               | 0           | 0            | 0           | 0            | 0            |

発現割合% (発現例数/解析例数)

a) 治験薬接種後 4 日間に認められた事象

b) 治験薬接種後 30 日間に認められた事象

c) 治験薬接種後 6 カ月間に認められた事象

表 20 治験薬接種後 4 日間の特定有害事象 (018 試験、日本人集団、安全性解析対象集団)

|            | HA プラセボ群<br>(20 例) | HA 本剤群<br>(35 例) | AIR プラセボ群<br>(19 例) | AIR 本剤群<br>(37 例) | OA 本剤群<br>(38 例) |
|------------|--------------------|------------------|---------------------|-------------------|------------------|
| 接種部位特定有害事象 | 0                  | 82.9 (29)        | 10.5 (2)            | 81.1 (30)         | 60.5 (23)        |
| 注射部位疼痛     | 0                  | 82.9 (29)        | 10.5 (2)            | 81.1 (30)         | 60.5 (23)        |
| 注射部位腫脹     | 0                  | 8.6 (3)          | 0                   | 13.5 (5)          | 5.3 (2)          |
| 注射部位紅斑     | 0                  | 2.9 (1)          | 0                   | 5.4 (2)           | 7.9 (3)          |
| 全身性特定有害事象  | 20.0 (4)           | 60.0 (21)        | 15.8 (3)            | 62.2 (23)         | 31.6 (12)        |
| 疲労         | 20.0 (4)           | 42.9 (15)        | 10.5 (2)            | 29.7 (11)         | 18.4 (7)         |
| 頭痛         | 15.0 (3)           | 31.4 (11)        | 10.5 (2)            | 24.3 (9)          | 13.2 (5)         |
| 筋肉痛        | 0                  | 45.7 (16)        | 0                   | 27.0 (10)         | 10.5 (4)         |
| 関節痛        | 0                  | 25.7 (9)         | 0                   | 5.4 (2)           | 10.5 (4)         |
| 発熱         | 0                  | 5.7 (2)          | 0                   | 0                 | 0                |

発現割合% (例数)

日本人集団の被験者数は少ないため結果の解釈には注意が必要であるものの、治験薬接種後 4 日間の特定有害事象の発現は全集団と日本人集団で同様であった。Grade 3 の事象は、注射部位疼痛が HA 本剤群 1 例 (2.9%) 及び注射部位紅斑が OA 本剤群 2 例 (5.3%) に認められた。

治験薬接種後 30 日間に報告された特定外有害事象は、HA プラセボ群 4.8% (1 例：背部痛 1 例)、HA 本剤群 5.7% (2 例：皮膚乾燥及び悪寒各 1 例)、AIR プラセボ群 5.3% (1 例：皮膚乾燥 1 例)、AIR 本剤群 10.8% (4 例：アトピー性皮膚炎、注射部位そう痒感、コントロール不良の糖尿病及び頭痛各 1 例) 及び OA 本剤群 5.3% (2 例：紅斑及び大腸ポリープ各 1 例) に認められた。このうち、治験薬との因果関係ありと判断された事象は、HA 本剤群の 1 例 (悪寒)、AIR プラセボ群の 1 例 (皮膚乾燥)、AIR 本剤群の 2 例 (アトピー性皮膚炎及び注射部位そう痒感) 及び OA 本剤群の 1 例 (紅斑) であった。Grade 3 の特定外有害事象は認められなかった。

データカットオフ (2023 年 11 月 24 日) までに試験中止に至った有害事象は、認められなかった。

データカットオフ (2023 年 11 月 24 日) までに、1 例 (AIR プラセボ群：死亡<sup>21)</sup> 1 例) の死亡が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、HA プラセボ群 1 例 (うつ病)、AIR プラセボ群 1 例 (COVID-19) 及び OA 本剤群 2 例 (術後脊柱後弯症及び冷式溶血性貧血各 1 例) に認められた。このうち、治験薬との因果関係ありと判断された事象は、OA 本剤群の冷式溶血性貧血 1 例のみであった。

### ③ 海外製造販売後の安全性情報

2023 年 5 月 3 日に米国で承認されて以降、2024 年 5 月 2 日までに、EU、イギリス、日本等の 17 の国

又は地域で承認され、9,516,222 回分の本剤が供給されている。本剤の製造販売後の自発報告として 2,717 件の副反応が報告され、このうち 364 件が重篤な事象であった。なお、得られている情報から安全性上の特段の懸念点は認められていない。

上記のとおり、018 試験の結果から、50～59 歳の集団において、本剤接種後に注射部位疼痛、疲労、筋肉痛、頭痛等の特定有害事象が、プラセボ接種後よりも発現割合が高く、本剤を接種した 60 歳以上の集団よりも若干高い割合で認められたものの、ほとんどが Grade 1 又は 2 の事象であったことや、特定外有害事象については各群で同程度であったこと、本剤接種後に死亡が 4 例認められたもののいずれも本剤との因果関係は否定されていることを踏まえ、本剤の安全性について重大な懸念は認められておらず、許容可能と判断した。また、日本人集団の安全性プロファイルは全集団と概ね同様であり、日本人特有の懸念は認められていない。さらに、海外製造販売後の安全性情報からも、安全性上の特段の懸念は確認されていない。以上を踏まえ、50～59 歳のハイリスク者に対する本剤の安全性は許容可能と考える。

機構は、018 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接種でも一般的に認められる事象（注射部位疼痛、疲労、筋肉痛、頭痛等）であり短期間で回復していること、60 歳以上の集団と 50～59 歳のハイリスク集団で安全性プロファイルは概ね同様であること、死亡例が認められたものの、いずれも本剤との因果関係は否定されていること、日本人集団で認められた有害事象についても全集団と概ね同様の傾向であり、日本人特有の安全性の懸念は認められていないことを確認した。なお、製造販売後に得られる情報に基づき、必要に応じて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.3.2 注目すべき有害事象

#### 7.R.3.2.1 免疫の関与が疑われる疾患（pIMD）について

申請者は、以下のように説明している。

一般的に、アジュバントの免疫賦活作用が pIMD の増悪又は発症につながる懸念が考えられることから（Vaccine 2013; 31: 1870-6）、60 歳以上の成人と同様に、50～59 歳の成人においても、注目すべき有害事象として pIMD の発現割合を検討することとした。018 試験では注目すべき有害事象として pIMD を収集し<sup>26)</sup>、それらの評価を、MedDRA 標準検索式「免疫介在性障害／自己免疫障害」をベースとして、ワクチン接種により引き起こされる可能性がある疾患（Immunology 2022; 165: 386-401、N Engl J Med 2023; 388: 609-20 等）が含まれるように、申請者が改変した検索式により行った。

018 試験において、治験薬接種 6 カ月後までに報告された pIMD の発現割合は、AIR プラセボ群 0.5%（1/191 例、心膜炎 1 例）、AIR 本剤群 1.0%（4/386 例、痛風性関節炎、脊椎炎、心膜炎及び痛風各 1 例）及び OA 本剤群 0.8%（3/381 例、リウマチ性多発筋痛、冷式溶血性貧血及び乾癬各 1 例）であり、HA プラセボ群及び HA 本剤群では認められなかった。このうち重篤な事象は、AIR プラセボ群の心膜炎、AIR 本剤群の痛風性関節炎及び OA 本剤群の冷式溶血性貧血であった。また、治験薬との因果関係ありと判断された事象は、OA 本剤群の冷式溶血性貧血の 1 例のみであった。本事象は 61 歳日本人男性において本剤接種 53 日後に発現したが、当該被験者は本剤接種前の血液検査所見（血清ビリルビン増加、貧血、

<sup>26)</sup> 018 試験では、治験実施計画書に事前に規定された自己免疫又は免疫性炎症反応を示す可能性の高い特定の注目すべき事象、又はその他、治験責任医師が医学的及び科学的に自己免疫が関与すると判断した事象を、pIMD として記録することとされた。

乳酸脱水素酵素増加)で溶血性貧血が示唆されたため、本剤接種前の溶血性貧血も否定はできなかった。なお、50～59歳のプラセボ群と本剤群の発現割合は両群で同程度であり、60歳以上と50～59歳の本剤群でも同等の結果であった。また、いずれの群においても神経系脱髄疾患は認められなかった。

以上のように、これまでに得られているデータからは本剤接種によるpIMDの発現リスクは明確ではないものの、本剤はアジュバントを含むワクチンであることからpIMDは重要な潜在的なリスクと考えられる。そのため、現時点では特段の注意喚起の必要性は高くなく、製造販売後にpIMDの発現状況について引き続き情報収集及び評価を行う予定である。新たな情報が得られた際には、注意喚起の必要性を検討する。

機構は、pIMDについて、本剤接種によりアジュバントの免疫賦活作用がpIMDの増悪又は発症につながる懸念があるものの、018試験において、プラセボ群と本剤群、また60歳以上と50～59歳の本剤群でも発現割合が同程度であったことから、現時点においても特段の注意喚起が必要でないとの申請者の考えは理解可能と考える。製造販売後に、pIMDについて引き続き情報収集及び評価を行い、新たな情報が得られた際には、注意喚起の必要性を検討することが適切と考える。

#### 7.R.3.2.2 心房細動について

申請者は、以下のように説明している。

60歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(006試験)の安全性解析(2022年4月30日時点)における治験薬接種後30日間の安全性評価で、心房細動が本剤群10例(7例が重篤)(0.1%)及びプラセボ群4例(1例が重篤)(0.1%未満)認められ、両群の発現例数に不均衡があった。そのうち8例(本剤群6例、プラセボ群2例)は既存の状態の悪化であり、6例(本剤群4例、プラセボ群2例)は新たに発現した事象であり、いずれの事象も、治験薬接種とは因果関係がなく、各被験者における心房細動のリスク因子が原因と考えられた。治験薬接種後6カ月時点では、重篤な有害事象として心房細動の発現割合に群間差はなく(プラセボ群14例(0.1%)及び本剤群16例(0.1%))、いずれも治験薬との因果関係は否定された。以上のように、心房細動に対する本剤接種との関連は明確ではなく、安全性上の懸念は特定されなかった。018試験では、本剤に関連した潜在的な心房細動のリスクの増加を検出又は除外するために、心房細動を注目すべき有害事象として収集<sup>27)</sup>することとした。

018試験において、治験薬接種後6カ月までに2例(OA本剤群2例)に新規発症の心房細動が認められた。その後、安全性データカットオフ(2023年11月24日)までに新たに1例(HA本剤群)で認められた。さらに、治験薬接種30日以降に1例(OA本剤群)で認められた。いずれも、本剤との因果関係は否定された。

1例目の被験者(OA本剤群)では、本剤接種12日後に心房細動が発現した。発現時は肺炎のため入院中であり、心不全(ニューヨーク心臓協会心機能分類クラスⅡ)及び急性腎不全の特定外有害事象を併発していた。本事象は非重篤と評価された。2例目の被験者(OA本剤群)は、関連する病歴として高血圧及び高コレステロール血症を有しており、本剤接種50日後に心房細動が発現し、発現時は脳卒中のため入院中であった。本事象は重篤と評価された。3例目の被験者(HA本剤群)は、関連する病歴として高血圧及び肥満を有しており、本剤接種170日後に心房細動が発現し、重篤と評価された。4例目の

<sup>27)</sup> 心房細動が疑われる症状、徴候又は状態はすべて記録し、有害事象として報告された。ただし、最終診断又は確定診断が下される、別の診断によって心房細動が除外される、又はその可能性が低いことが示されるまでは、注目すべき有害事象として扱われなかった。電子症例報告書(eCRF)の有害事象又は重篤な有害事象のセクションで報告された心房細動の各症例については、特定の「心房細動追跡調査票」を用いて追加情報が収集された。

被験者（OA 本剤群）は、関連する病歴として糖尿病、高血圧、高脂血症及び甲状腺機能亢進症を有しており、本剤接種 181 日後に心房細動が発現し、本事象は非重篤と評価された。

以上のように、018 試験では心房細動が本剤群のみで認められたものの、高齢者集団での心房細動の疫学を反映しており、本剤接種の影響ではなく心房細動で予想される疾患の経過であると考えられる。そのため、現時点では特段の注意喚起の必要性は高くなく、製造販売後に心房細動の発現状況について引き続き情報収集及び評価を行う予定である。

機構は、心房細動について、018 試験において本剤群（HA 本剤群及び OA 本剤群）のみで認められたものの、本剤の関与は明確ではなく、通常の高齢者集団における心房細動の疫学を反映している可能性が高いとする申請者の考えは理解可能と考える。製造販売後に、心房細動について引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた際には、注意喚起の必要性を検討することが適切と考える。

### 7.R.3.3 本剤の妊婦等への投与について

申請者は、以下のように説明している。

非臨床の観点から本剤の妊婦等への投与に際し、添付文書において情報提供すべき事項はないと考える（5.R.1 項参照）。一方で、本剤と抗原及び抗原量が同一でアジュバントを含まない製剤（妊婦用製剤）を用いて、18～49 歳の妊婦を対象とした海外第Ⅲ相試験（RSV MAT-009 試験）において、妊婦用製剤群では、プラセボ群と比較して、早産（妊娠 37 週未満の出生）及び新生児死亡（生後 28 日以内の新生児の死亡）の割合が高かった（早産：プラセボ群 4.9%（86/1,739 例）及び妊婦用製剤群 6.8%（237/3,494 例）、新生児死亡：プラセボ群 0.2%（3/1,739 例）及び妊婦用製剤群 0.4%（13/3,494 例））（N Engl J Med 2024； 390： 1009-21）。なお、018 試験では、除外基準に妊婦、授乳婦や今後妊娠を計画している女性等を規定しており、本剤を妊婦等に用いた試験成績はない。

以上を踏まえ、現時点で、妊婦等における本剤のリスクは不明ではあるものの、リスクを最小化するために、妊婦等に対して本剤を接種しないことが望ましい旨を添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

妊婦用製剤を用いた海外第Ⅲ相試験（RSV MAT-009 試験）において、早産及び新生児死亡の発現割合はプラセボ群と比較して妊婦用製剤群で大きいものの、臨床的に意味のある差か否か、また早産及び新生児死亡の妊婦用製剤及び本剤との関連性は不明である。また、非臨床での検討（5.R.1 項参照）において安全性上の懸念はないことも踏まえると、本剤の接種が必要とされる者において接種機会を奪うことがないよう、添付文書では海外第Ⅲ相試験（RSV MAT-009 試験）の情報を提供した上で、本剤接種による予防上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、本剤を接種するよう注意喚起することが現時点で適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。

RSV はすべての年齢層で気道感染を引き起こす感染性の高い RNA ウイルスである。成人での RSV 感染症発症率のデータの多くは、65 歳以上の集団ベースのインフルエンザサーベイランスシステムから得られるため、若年層を対象としたデータは限られているものの、一般集団における 50～59 歳と 60 歳以

上のRSV感染症の発症率は同程度であることがいくつかの観察研究で示されている(JAMA network open 2023; 6: e2250634, Open Forum Infect Dis 2023; 10: ofad111)。また、入院率等の重篤な転帰を考慮に入れると、50～64歳の一般集団では、65歳以上に比べてその疾病負担は低いことが報告されているものの(J Infect Dis 2012; 206: 56–62、Clin Infect Dis 2022; 74: 1004-11等)、非高齢成人においても糖尿病、冠動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、慢性腎臓病、慢性肝疾患や心不全等の基礎疾患により、RSV感染症の罹患率の上昇や重症化リスクが高まる可能性が報告されている(Pulm Ther 2022; 8: 255-68、Circulation 2023; 21; 147:e93-621等)。実際に、50～59歳の入院患者の多くは基礎疾患を有しており、(J Clin Virol 2017; 96: 37-43、Clin Infect Dis 2020; 70: 773–9等)、基礎疾患を有する50～64歳の患者におけるRSV感染症による入院率は、高齢者の一般集団と比べて同程度かそれ以上であることが報告されている(Clin Infect Dis 2021; 73: e158-63、Clin Infect Dis 2022; 74: 1004-11)。また、RSV感染症で入院した患者における人工呼吸器の使用、集中治療室の入室、入院期間、死亡率等の重篤な転帰の頻度は、50～59歳の患者と60歳以上の患者とで同程度であることが示されており(Open Forum Infect Dis 2017; 4: ofw270、Influenza Other Respir Viruses 2022; 16: 151-8等)、このような重篤な転帰による疾病負担に加え、RSV感染症は50歳以上の患者の生活の質にも影響を及ぼすとする報告がある(Influenza Other Respir Viruses 2022; 16: 462-73)。以上より、50～59歳のハイリスク者におけるRSV感染症の疾病負担は、60歳以上の成人と同程度であると考えられ、情報に限りはあるものの、本邦においても海外諸国と同様であると考えられる。

2024年7月時点で、本邦において、RSV感染症の治療又は予防を目的とした50～59歳のハイリスク者に使用可能な医薬品は承認されておらず、本剤は60歳以上を対象とした適応について、本邦を含め、米国、EU等の47の国又は地域で承認されているものの、50～59歳のハイリスク者を対象とした適応は米国及びタイのみで承認されている。

本剤は、018試験において、50～59歳のハイリスク者でRSV-A及びRSV-Bに対して60歳以上の成人と同等の免疫原性が確認されたことから、有効性が期待され(7.R.2参照)、安全性についても許容可能と考えられた(7.R.3参照)。

以上から、50～59歳のハイリスク者に対しても本剤を接種可能とすることは臨床的に意義がある。また、臨床試験の結果から、60歳以上の成人と同様に「RSウイルスによる感染症の予防」を効能・効果として設定することは可能と考える。

機構は、臨床試験の結果から、本剤の有効性が期待でき、安全性も許容可能であることを踏まえると、50～59歳のハイリスク者を対象とするRSVワクチンとして、効能・効果を60歳以上の成人と同様に、「RSウイルスによる感染症の予防」とすることは可能と考える。50～59歳のハイリスク者におけるRSV感染症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、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える。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、本申請の用法・用量について、以下のように説明している。

50～59歳のハイリスク者での本剤の有効性を評価するため、RSV感染症に対する予防効果が確認されている60歳以上の成人と、50～59歳のハイリスク者の免疫応答を比較する018試験を計画した(7.R.1項参照)。018試験の用法・用量は、60歳以上の成人における有効性を評価した国際共同第Ⅲ相試験(006試験)及び免疫原性を評価した国際共同第Ⅲ相試験(004試験)と同じ用法・用量(本剤0.5mLを1回筋肉内接種)とした。その結果、本剤接種により、50～59歳のハイリスク者と60歳以上の成人で同様

の免疫応答が誘導され、安全性プロファイルに特段の問題はないことを確認した（7.R.2 項及び 7.R.3 項参照）。以上から、50～59 歳のハイリスク者を接種対象として含めた本剤の用法・用量を、以下のとおり設定することは妥当と考える。

#### [用法・用量]

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、60 歳以上の者又は RS ウイルスによる感染症に罹患するリスクが高いと考えられる 50 歳以上の者に 1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

（下線部は本申請による追加）

また、50～59 歳の成人では、糖尿病、冠動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、慢性腎臓病、慢性肝疾患や心不全等の基礎疾患により、RSV 感染症が重症化するリスクが高まる可能性がある（Pulm Ther 2022; 8: 255-68、Circulation 2023; 21; 147: e93-621 等）。018 試験では、RSV による感染症に罹患するリスクが高い特定の慢性疾患として、以下のとおり選択基準に規定し、ハイリスク者を組み入れた。

- ・ 慢性肺疾患（COPD、喘息、嚢胞性線維症、その他の慢性呼吸器疾患（肺線維症、拘束性肺疾患、間質性肺疾患、肺気腫又は気管支拡張症））
- ・ 慢性心血管疾患（慢性心不全、冠動脈疾患、不整脈）
- ・ 1 型、2 型糖尿病
- ・ RSV 感染による下気道疾患のリスクが高いその他の疾患（慢性腎臓病、慢性肝疾患）

018 試験で規定した選択基準では、RSV 感染症に罹患するリスクが高くなる可能性がある病態をすべて網羅していないものの、RSV ワクチン使用に関する ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) vaccine recommendation (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2023; 72: 793-801) でリスク因子として記載されている基礎疾患（神経学的又は神経筋疾患等）を既往歴として有する者も 018 試験に組み入れられた。また、ACIP vaccine recommendation で示されているリスク因子に加え、肥満は 60 歳以上の成人で RSV 感染による入院で頻繁に認められる基礎疾患であり RSV 感染症に罹患するリスクが高いと考えられている（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2023; 72: 1075-82）。なお、免疫不全の者は、RSV 感染症に罹患するリスクが高いものの、ワクチン接種に対する免疫応答が低いことが想定されるため、これまでの臨床試験で被験者には含まれなかったが、別途、免疫不全患者（肺又は腎移植後患者）を対象に本剤の免疫応答及び安全性を評価する国際共同第 II b 相試験（RSV OA=ADJ-023 試験）が進行中である。免疫不全の者は本剤に対する免疫応答が低下するおそれがある旨を添付文書で注意喚起する。

以上を踏まえ、添付文書の用法・用量に関連する注意において、ハイリスク者と考えられる状態について、以下のとおり設定した。

#### [用法・用量に関連する注意]

RS ウイルスによる感染症に罹患するリスクが高いと考えられる 50 歳以上の者とは、以下のような状態の者を指す。

- ・ 慢性肺疾患、慢性心血管疾患、慢性腎臓病又は慢性肝疾患
- ・ 糖尿病
- ・ 神経疾患又は神経筋疾患
- ・ 肥満
- ・ 上記以外で、医師が本剤の接種を必要と認めた者



なお、本剤の有効性の持続性や追加接種の最適なタイミングについては、長期的な追跡調査等を今後も継続して実施し、評価する予定である（7.R.2.2 項参照）。

機構は、以下のように考える。

臨床試験の結果から、50～59 歳のハイリスク者において、60 歳以上の成人に対して免疫応答の非劣性が確認され、安全性についても特段の懸念が認められていないこと等を踏まえ、50～59 歳のハイリスク者に対する本剤の用法・用量を「1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する」と設定することは受入れ可能である。ただし、接種対象者の明確化のため、「抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、60 歳以上の者又は 50 歳以上の RS ウイルスによる感染症に罹患するリスクが高いと考えられる者に 1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。」と記載整備することが適切と考える。

接種対象者について、018 試験に組み入れられた被験者は、本剤の接種が想定される全ての状態の者を網羅できていないものの、申請者の説明は理解可能であることから、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」の記載は受入れ可能と考える。また、免疫不全の者については、RSV 感染症の予防に必要な免疫応答が他の状態の者と同様かは明らかではないことから、本剤の添付文書において、免疫不全の者は本剤に対する免疫応答が低下するおそれがあることについて注意喚起するという申請者の考えは理解可能である。しかしながら、これまでの臨床試験における被験者に免疫不全の者は含まれていないことから、実施中の臨床試験の成績等を踏まえ、新たな情報が得られた際には、医療現場へ情報を伝達するとともに、本剤接種の適否を検討する必要があると考える。

本剤の有効性の持続性や追加接種の最適なタイミングについては、これまでに得られた成績に加え（7.R.2.2 項参照）、今後得られる成績も踏まえ、引き続き検討する必要があると考える。

#### 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ている。

本剤の接種対象として追加される 50～59 歳のハイリスク者について、臨床試験成績等に基づく安全性評価から（7.R.3 項参照）、本申請にあたり、本剤の安全性検討事項として新たに設定する事項はないと考える。

本剤の安全性検討事項として、既に医薬品リスク管理計画に設定している「pIMD」及び「ショック、アナフィラキシー」については、018 試験の AIR 本剤群において pIMD 4 例（1.0%）以外の発現は認められておらず、当該 4 例はいずれも治験薬との関連が否定されている。一方で、60 歳以上の成人を対象とした第Ⅲ相試験（004 試験、006 試験、007 試験、009 試験）の初回承認時までの統合解析の結果、本剤接種群では、pIMD のうち乾癬、痛風、ベル麻痺、関節リウマチ及びギラン・バレー症候群が治験薬との関連が否定されていない事象として報告されており、本邦における追加の医薬品安全性監視活動として、60 歳以上の成人において、これらの発現リスクを検討するための製造販売後データベース調査を計画している。本申請の対象者についても、製造販売後には臨床試験に組み入れられた集団よりも多様な背景因子を有する者に対して本剤が接種されることを想定すると、当該調査の対象に 50～59 歳のハイリスク者も含め、引き続き評価する必要があると考える。なお、重要な潜在的リスクに設定している「ショック、アナフィラキシー」については、発現頻度が極めて低く、一部の施設や被接種者を対象とした製造販売後調査等により情報収集することは困難であることから、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。

また、本申請時点では、本剤が本邦における製造販売開始前であった状況を踏まえ市販直後調査を計画していたものの、本剤の臨床試験成績及び国内外における製造販売後の使用実績が集積され、本剤の製造販売後の安全性情報から新たな安全性上の懸念は認められていないことを踏まえ、市販直後調査は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は、自己免疫疾患を有する者や免疫に影響を及ぼす治療を受けている者を含め、様々な背景因子を有する者に対する接種が想定されること、アジュバントの免疫賦活作用が pIMD の増悪又は発症につながる懸念があることを踏まえると、pIMD の発現リスクについて、製造販売後に本申請の対象年齢も含めて継続的に安全性監視を行うとの申請者の方針は適切と考える。ただし、申請者は、計画中の製造販売後データベース調査において、第Ⅲ相試験（004 試験、006 試験、007 試験、009 試験）の初回承認時までの統合解析の結果において本剤接種群で報告された pIMD のうち、本剤接種と関連が否定されていない事象のみを評価対象とすることを提案しているが、018 試験の OA 本剤群において本剤接種との関連が否定されていない冷式溶血性貧血 1 例（0.3%）が認められていること等も考慮して、調査対象とする事象の範囲、調査例数等の調査計画の詳細については、引き続き検討する必要がある。

また、「ショック、アナフィラキシー」については、発現頻度が極めて低く、一部の施設や被接種者を対象とした製造販売後調査等により情報収集することは困難であることから、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との申請者の考えは受入れ可能である。

本剤の製造販売開始以降、国内外の接種経験から一定の安全性情報が集積され、新たな懸念は認められていないことを考慮すると、50～59 歳のハイリスク者への本剤の接種において、市販直後調査を実施せず、計画中の製造販売後データベース調査及び通常の医薬品安全性監視活動により本剤のリスク管理を行うことは可能と考える。ただし、これらの医薬品安全性監視活動に加え、国内外の副作用報告等からも評価を行い、必要に応じた措置を講じることが必要と考える。なお、製造販売後データベース調査の実施を含めた製造販売後の対応については、専門協議を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）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 50～59 歳の RS ウイルスによる感染症に罹患するリスクが高いと考えられる者における RSV による感染症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。50～59 歳の RS ウイルスによる感染症に罹患するリスクが高いと考えられる者における RSV 感染症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、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える。

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 10 月 9 日

### 申請品目

[販 売 名] アレックスビー筋注用  
[一 般 名] 組換え RS ウイルスワクチン  
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 12 月 12 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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について」、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「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。

#### 1.1 用法・用量について

専門協議では、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。

- 本剤の用法・用量で接種対象者として「RS ウイルスによる感染症に罹患するリスクが高いと考えられる者」が規定されていることについて、「7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について」で議論されているように、本剤の臨床試験に組み入れられた被験者背景では、RSV 感染症の重症化や、RSV 感染症の罹患による併存疾患の悪化等の懸念があることから、「RS ウイルス感染症の重症化リスクが高いと考えられる者」とすることがより適切であるとする。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本剤の用法・用量における接種対象の記載を修正することが適切と判断し、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように修正するよう申請者に求め、申請者は了解した。

[用法・用量]

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、60 歳以上の者又は 50 歳以上の RS ウイルスによる感染症が重症化するリスクが高いと考えられる者に 1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

(下線部は本申請による追加)

[用法・用量に関連する注意]

接種対象者

50 歳以上の RS ウイルスによる感染症が重症化するリスクが高いと考えられる者とは、以下のような状態の者を指す。

- ・ 慢性肺疾患、慢性心血管疾患、慢性腎臓病又は慢性肝疾患
- ・ 糖尿病
- ・ 神経疾患又は神経筋疾患
- ・ 肥満
- ・ 上記以外で、医師が本剤の接種を必要と認めた者

(下線部は本申請による追加)

## 1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

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」における検討を踏まえた情報提供活動を含め、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 21 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 22 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 21 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        | ・ 免疫の関与が疑われる疾患<br>・ ショック、アナフィラキシー | 該当なし    |
| 有効性に関する検討事項 |                                   |         |
| 該当なし        |                                   |         |

本申請において変更なし

表 22 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（ <u>60 歳以上の者</u> ）<br>・ 製造販売後データベース調査 | ・ 市販直後調査による情報提供（ <u>60 歳以上の者</u> ） |

下線部：本申請に伴う変更

## 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、以下の効能・効果及び用法・用量で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 13 年 9 月 24 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

RS ウイルスによる感染症の予防

(変更なし)

[用法及び用量]

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、60 歳以上の者又は 50 歳以上の RS ウイルスによる感染症が重症化するリスクが高いと考えられる者に 1 回 0.5 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。

以上

## [略語等一覧]

| 略語           | 英語                                              | 日本語                          |
|--------------|-------------------------------------------------|------------------------------|
| AIR          | At increased risk                               | ハイリスク者                       |
| ANCOVA       | Analysis of covariance                          | 共分散分析                        |
| CI           | Confidence interval                             | 信頼区間                         |
| COPD         | Chronic obstructive pulmonary disease           | 慢性閉塞性肺疾患                     |
| ES           | Exposed Set                                     | —                            |
| EU           | European Union                                  | 欧州連合                         |
| GMT          | Geometric mean titer                            | 幾何平均抗体価                      |
| HA           | Healthy adults                                  | 健康成人                         |
| LRTD         | Lower respiratory tract disease                 | 下気道疾患                        |
| MedDRA       | Medical dictionary for regulatory activities    | ICH 国際医薬用語集                  |
| MGI          | Mean geometric increase                         | 増加倍率の幾何平均値                   |
| OA           | Older adults                                    | 60 歳以上の成人                    |
| pIMD         | potential Immune-mediated diseases              | 免疫の関与が疑われる疾患                 |
| PPS          | Pre protocol set                                | 治験実施計画書に適合した対象集団             |
| RSV          | Respiratory syncytial virus                     | RS ウイルス                      |
| RSV PreF3 抗原 | —                                               | RSV 膜融合前型融合タンパク質抗原           |
| RT-PCR       | Reverse transcription polymerase chain reaction | 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応                |
| SRR          | Seroresponse rate                               | 中和抗体応答率                      |
| 機構           | —                                               | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構           |
| 0xx 試験       | —                                               | RSV OA=ADJ-0xx 試験            |
| ハイリスク者       | —                                               | RSV による感染症に罹患するリスクが高いと考えられる者 |
| 本剤           | —                                               | アレックスビー筋注用                   |