

審議結果報告書

令和7年4月25日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] エムレスビア筋注シリンジ
[一般名] RSウイルスRNAワクチン
[申請者名] モデルナ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和6年5月30日

[審議結果]

令和7年4月21日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] エムレスビア筋注シリンジ
[一 般 名] RS ウイルス RNA ワクチン
[申 請 者] モデルナ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 5 月 30 日

令和 7 年 4 月 8 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
18	19	死亡は、本剤 12.5 µg/プラセボ群 1 例（骨の肉腫）、本剤 25 µg/プラセボ群 1 例（交通事故）に認められ、いずれも因果関係は否定された。	死亡は、本剤 12.5 µg/プラセボ群 1 例（骨の肉腫）、本剤 25 µg/プラセボ群（交通事故）に認められ、いずれも因果関係は否定された。
29	表 20 注記	SRR は、ベースライン値が LLOQ 未満の場合は接種後の中和抗体価が LLOQ の 4 倍以上、ベースライン値が <u>LLOQ</u> 以上の場合はベースライン値から 4 倍以上の増加を示した被験者割合として定義した。	SRR は、ベースライン値が LLOQ 未満の場合は接種後の中和抗体価が LLOQ の 4 倍以上、ベースライン値が <u>ULOQ</u> 以上の場合はベースライン値から 4 倍以上の増加を示した被験者割合として定義した。
29	表 21 注記	SRR は、ベースライン値が LLOQ (35 AU/mL) 未満の場合は接種後の RSV preF 結合抗体濃度が LLOQ の 4 倍以上、ベースライン値が <u>LLOQ</u> 以上の場合はベースライン値から 4 倍以上の増加を示した被験者割合として定義した。	SRR は、ベースライン値が LLOQ (35 AU/mL) 未満の場合は接種後の RSV preF 結合抗体濃度が LLOQ の 4 倍以上、ベースライン値が <u>ULOQ (580,553 AU/mL)</u> 以上の場合はベースライン値から 4 倍以上の増加を示した被験者割合として定義した。
31	表 22 注記	SRR は、ベースライン値が LLOQ 未満の場合は接種後の中和抗体価が LLOQ の 4 倍以上、ベースライン値が <u>LLOQ</u> 以上の場合はベースライン値から 4 倍以上の増加を示した被験者割合として定義した。	SRR は、ベースライン値が LLOQ 未満の場合は接種後の中和抗体価が LLOQ の 4 倍以上、ベースライン値が <u>ULOQ</u> 以上の場合はベースライン値から 4 倍以上の増加を示した被験者割合として定義した。

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和7年4月8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] エムレスビア筋注シリンジ
[一般名] RS ウイルス RNA ワクチン
[申請者] モデルナ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和6年5月30日
[剤形・含量] 1 シリンジ中に RS ウイルスの融合前安定化 F 糖タンパク質をコードする mRNA 0.050 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 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。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

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

[用法及び用量]

60 歳以上の者に、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和7年2月18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] エムレスビア筋注シリンジ
[一 般 名] RS ウイルス RNA ワクチン
[申 請 者] モデルナ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和6年5月30日
[剤形・含量] 1 シリンジ中に RS ウイルスの融合前安定化 F 糖タンパク質をコードする mRNA 0.050 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

RS ウイルスによる感染症の予防

[申請時の用法・用量]

60 歳以上の者に、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

[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	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
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	11
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	11
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	43
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	44

[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

RS ウイルス (RSV) はニューモウイルス科に属する RNA ウイルスであり、RSV-A 及び RSV-B の 2 種類のサブグループに分類される。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、高齢者は加齢に伴い免疫力が低下しており、慢性心疾患や慢性肺疾患等の基礎疾患の有病率が高いため、RSV を原因とする疾患への罹患や死亡のリスクが高い (Clin Microbiol Rev 2000; 13: 371-84 等)。2019 年の報告では、先進国の 60 歳以上の成人で RSV を原因とする急性呼吸器疾患 (RSV-ARD) の発症が約 520 万例認められ、47 万例の入院及び 3 万例の院内死亡を引き起こしたと推定されている (Influenza Other Respir Viruses 2023; 17: e13031)。

本邦では、2011/2012 及び 2012/2013 シーズンに実施された研究において、成人の肺炎症例 817 例のうち 5.3% が RSV 関連疾患と診断された報告もある (感染症学雑誌 2016; 90: 645-51)。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、RSV-ARD の罹患率が 24/1,000 例、RSV 感染による下気道感染の罹患率は 8/1,000 例と報告されている (Influenza Other Respir Viruses 2022; 16: 298-307)。

2025 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、組換え RSV ワクチン (販売名: アブリスボ筋注用、アレックスビー筋注用) が製造販売されている。

本剤は、RSV サブタイプ A 株 (RSV-A A2 株) に由来する膜アンカー型の RSV の融合前安定化 F 糖タンパク質をコードする mRNA を有効成分とする LNP 封入 mRNA ワクチンであり、2024 年 12 月時点で、60 歳以上の成人を接種対象とした適応について、米国及び欧州を含む 5 つの国又は地域において製造販売承認されている。

今般、申請者は、60 歳以上の成人を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (P301 試験) の成績等に基づき、「RS ウイルスによる感染症の予防」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。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬 (RNA-100-AR02) は、RSV の膜融合を介して細胞への侵入を促進する三量体の F 糖タンパク質をコードし、融合前構造に安定化させるための変異を導入した mRNA である。原薬の mRNA 配列には、5'-Cap1 構造及び非翻訳領域、融合前安定化 F 糖タンパク質の翻訳領域、3'末端の非翻訳領域及びポリ A 鎖が含まれる。また、Toll 様受容体 (TLR) の活性化を回避し自然免疫応答を減少させるため、UTP の代わりに N1-Me-ΨTP が使用されている。

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

本剤の原材料の 1 つである直鎖プラスミド DNA の作製には、大腸菌セルバンクが用いられる。大腸菌セルバンクの MCB は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 配列、融合前安定化 F 糖タンパク質及びポリ A 鎖をコードする遺伝子を含むプラスミド DNA を導入した大腸菌 (XXXXXXXXXX 株) から調製された。WCB は、MCB から XXXXXXXXXX 代継代して調製された。

MCB では純度試験、XXXXXXXXXX、生細胞数、XXXXXXXXXX、宿主細胞の確認、プラスミドの塩基配列確認、制限酵素分析及びXXXXXXXXXXが実施されている。WCB では宿主細胞の確認が実施されないこと以外は MCB と同じ試験が実施されている。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、in vitro 転写、XXXXXXXXXX タンジェンシャルフローろ過、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX タンジェンシャルフローろ過、キャップ付加、XXXXXXXXXX タンジェンシャルフローろ過、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、最終タンジェンシャルフローろ過、清澄化、試験及び保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

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

2.1.3 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXする変更、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXである（変更後の製法を申請製法とする）。なお、本剤の非臨床試験及び臨床試験には、変更前の製法により製造されたXXXXXXXXXX原薬（RNA-100-AR01）を用いた製剤が使用された。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。なお、RNA-100-AR01 から RNA-100-AR02 への変更の際には、品質特性に関する同等性／同質性評価に加えて、マウスを用いた免疫原性試験においてXXXXXXXXXXが免疫原性及び安全性プロファイルに影響を与えないことが確認されている。

2.1.4 特性

2.1.4.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における評価項目

項目	試験方法	
一次構造	RNA 配列	塩基配列解析（サンガー法）、オリゴヌクレオチドマッピング（ XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX ）、N1-Me-ΨTP の同定（ XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX ）、次世代シーケンシング
	5'-Cap1 構造	RNase H 処理後、RP-HPLC/ESI-MS
	ポリ A 鎖長及び分散度	XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX
	ポリ A 鎖付加体率	XXXXXXXXXX
高次構造	二次構造	円偏光二色性スペクトル
	高次構造	示差走査熱量測定
物理的・化学的性質	吸光係数	UV
生物学的性質	In vitro 翻訳	SDS-PAGE、ウエスタンブロット

原薬の生物学的性質は、無細胞系により原薬中の RSV の融合前安定化 F 糖タンパク質をコードする mRNA 配列をタンパク質に翻訳し、生成物の分子量を SDS-PAGE により確認した。また、SDS-PAGE で分離された目的タンパク質と同じ分子量のバンドは RSV の F 糖タンパク質であることが、ウエスタンブロットにより確認された。

2.1.4.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質由来不純物は低分子量 RNA、高分子量 RNA、二本鎖 RNA、キャップ変異体、並びに点突然変異体及び挿入／欠失変異体とされた。低分子量 RNA 及びキャップ変異体は原薬の規格及び試験方法により管理されている。高分子量 RNA は、目的の mRNA から可逆的に形成された多量体又は目的の配列長を超える長さの mRNA であり、タンパク質発現に影響しないことが確認されている。二本鎖 RNA は in vitro 転写工程で形成される可能性があるが、in vitro 転写工程パラメータの最適化により、一貫して臨床試験で安全性が確認されたロットと同レベルで維持されるよう管理されている。点突然変異体及び挿入／欠失変異体は、製造工程で一貫して検出限界未満であることが確認されている。

2.1.4.3 製造工程由来不純物

鋳型 DNA、残留タンパク質（工程由来不純物A*、工程由来不純物B*、工程由来不純物C*、工程由来不純物D*、工程由来不純物E*）、低分子量不純物（工程由来不純物F*、工程由来不純物G*、工程由来不純物H*、工程由来不純物I*、工程由来不純物J*）、残留溶媒（工程由来不純物K* 及び工程由来不純物L*）及び残留 ■ が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.5 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（塩基配列）、pH、純度試験 [mRNA 純度及び目的物質由来不純物(RP-IP-HPLC)、5'-Cap1 付加体率(RP-IP-HPLC)、ポリ A 鎖付加体率(RP-HPLC)]、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（UV）が設定されている。

2.1.6 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験の概略は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主な安定性試験

試験名	製法	ロット数	温度	保存期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-80~-60℃	18 カ月 ^{a)}	■
加速試験	申請製法	3	2~8℃	6 カ月	■製バッグ

a) 60 カ月まで継続予定。

長期保存試験では、保存期間中において実施された試験項目について明確な経時変化は認められなかった。

加速試験では、■ カ月時点で mRNA 純度の低下及び目的物質由来不純物の増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、■製バッグを用いて、-90~-60℃で保存するとき、18 カ月と設定されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬 (RNA-100-AR02) が 4 種類の脂質成分 (SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG) で構成される脂質ナノ粒子に封入された、1 シリンジ (0.5 mL) あたり原薬 (RNA-100-AR02) 0.050 mg を含有する懸濁性注射剤である。製剤には、SM-102、コレステロール、DSPC、PEG2000-DMG、トロメタモール、トロメタモール塩酸塩、氷酢酸、酢酸ナトリウム水和物、精製白糖及び注射用水が添加剤として含まれる。また、製剤は、プレフィル用シリンジの先端キャップ付きシリンジに薬液が充填

されている医薬品たるコンビネーション製品であり、プレフィル用シリンジは本邦で届出済みである(医療機器製造販売届出番号：13B2X10352000002)。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、脂質ナノ粒子の製造工程、原薬 (RNA-100-AR02) を脂質ナノ粒子に封入して製剤中間体を製造する工程に続き、製剤中間体の解凍・貯留、希釈、清澄化、無菌ろ過、充填及び検査、ラベル未貼付中間製剤 (UDP) の凍結・保管、UDP の解凍、組立て、表示・包装、試験、包装製剤の凍結・保管、凍結包装製剤の試験及び保管の工程からなる。なお、UDP の凍結・保管及び解凍を実施せずに、直接組立て以降の工程を実施する製造方法も設定されている。

重要工程は、■■■■、■■■■■■■■及び■■■■■■とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

主な変更内容は以下のとおりである。

- 第一世代から第二世代：脂質ナノ粒子調製工程の導入、凍結乾燥製剤から液剤への変更、製造スケールの変更、処方・原薬濃度の変更
- 第二世代から第三世代：製造スケールの変更、処方・原薬濃度の変更
- 第三世代から申請製法：原薬の変更 (RNA-100-AR01 から RNA-100-AR02)、製造スケールの変更、充填容器をバイアルからシリンジに変更

第Ⅰ相試験には第一世代製剤が、第Ⅲ相試験には第二及び第三世代製剤が、それぞれ使用された。

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

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [mRNA (塩基配列)、脂質 (SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG (HPLC/CAD))]、純度試験 [mRNA 純度及び目的物質由来不純物 (RP-IP-HPLC)、脂質不純物 (HPLC/CAD)]、RNA 封入率 (UV)、in vitro 翻訳 (SDS-PAGE)、pH、浸透圧、平均粒子径及び多分散指数 (動的光散乱法)、不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、エンドトキシン、無菌、摺動降伏応力及び摺動平衡応力、脂質含量 [SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG (HPLC/CAD)] 及び定量法 (AEX-HPLC/UV) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験の概略は、表 3 のとおりであり、

表 3 製剤の主な安定性試験

試験名	製法	ロット数	温度	保存期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-25~-15℃	6 カ月 ^{a)}	プロモブチルゴム製の先端キャップ及びプランジヤーストップパー付き環状オレフィンコポリマー製シリンジ
加速試験	申請製法	3	2~8℃	9 カ月 ^{b)}	
	申請製法	3	23~27℃	3 カ月	
光安定性試験	申請製法 ^{c)}	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、25℃		

a) ■■ カ月まで継続予定。

b) ■■ 又は ■■ カ月まで継続予定。

c) パイロットスケールで製造。

長期保存試験の結果、保存期間中において実施された試験項目について明確な経時変化は認められなかった。

2～8℃保存による加速試験の結果、mRNA 純度の低下傾向及び目的物質由来不純物の増加傾向が認められた。

23～27℃保存による加速試験の結果、■カ月時点で mRNA 純度の低下及び目的物質由来不純物の増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、ブロモブチルゴム製の先端キャップ及びプランジャーストッパー付き環状オレフィンコポリマー製シリンジを用い、紙箱で遮光下、-40～-15℃で保存するとき、6 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

• CQA の特定

本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす品質特性として、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA：性状、確認試験（mRNA 配列）、mRNA 純度及び目的物質由来不純物、5'-Cap1 付加体率、ポリ A 鎖付加体率、ポリ A 鎖変異体、鋳型 DNA、残留タンパク質、pH、エンドトキシン、微生物限度

製剤の CQA：性状、確認試験（mRNA 配列、脂質）、RNA 含量、mRNA 純度及び目的物質由来不純物、RNA 封入率、粒子径、多分散指数、in vitro 翻訳（SDS-PAGE）、脂質含量、脂質不純物、pH、浸透圧、不溶性微粒子、採取容量、エンドトキシン、無菌、摺動降伏応力及び摺動平衡応力

• 工程の特性解析

スケールダウンモデル及び欠陥モード影響解析を用いた各工程の特性解析に基づき、工程パラメータのうち、CQA に影響を及ぼす CPP を特定し、各工程パラメータの許容管理幅が検討された。

• 管理方法の策定

上記の工程特性解析及び本剤と同様の製造方法で製造されるスパイクバックス筋注での製造実績を含む工程知識、品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程パラメータの管理、並びに規格及び試験法の組合せによる本剤の品質特性の管理が策定された（原薬の目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.4.2 及び 2.1.4.3 項参照）。

2.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等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 力価の管理について

機構は、本剤の作用機序を踏まえると、製剤が細胞内に取り込まれることにより抗原タンパク質が一定のレベルで発現することの確認は、管理戦略の観点から重要と考える。製剤の規格及び試験方法に設定されている ■■■■■ は ■■■■■ 原薬を用いて抗原タンパク質の発現を定性的に確認する試験であり、脂質ナノ粒子に内包された原薬の細胞への取込み過程を含めた試験系ではない。そ

のため、製剤の特性解析として実施された Hep3B 細胞を用いた定量的な *in vitro* 相対タンパク質発現 (IVRPE) 試験を力価試験として製剤の規格及び試験方法に設定することも含めて、製剤の抗原タンパク質発現の管理戦略を検討する必要があると判断した。当該対応については、審査報告 (2) で報告する。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、添加剤として、「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」(平成 21 年 6 月 23 日付け事務連絡)において、特定の製剤でのみ使用が認められている SM-102、PEG2000-DMG 及び DSPC が使用されている。

機構は、提出された資料等から、これらの添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について、また、本申請における用法・用量でのこれらの添加剤の安全性について、特段の問題はないと判断した。なお、これらの添加剤は、感染症予防ワクチンにおいて使用されることは許容できるものの、長期投与時の安全性に関する情報は得られていないことから、本剤の用法・用量に限った使用とすべきであり、一般的な使用前例として取り扱わないことが適切と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の効力を裏付ける試験としてマウスを用いた免疫原性試験及びコottonラットを用いた感染防御試験の成績が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

申請者は、3.1.1 及び 3.1.2 の結果から、本剤の免疫原性は確認され、本剤接種により呼吸器疾患増強 (ERD) に関連した免疫学的及び病理学的変化を生じることなく RSV に対する感染防御作用を期待できると考える旨を説明している。

3.1.1 抗体産生能及び T 細胞応答 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.4)

マウスを用いて本剤¹⁾投与後の血清中の RSV 特異的中和抗体 (マイクロ中和試験) 並びに RSV preF 及び postF 特異的 IgG 抗体 (ELISA) が測定された。また、脾臓細胞の T 細胞応答 (RSV F タンパク質をカバーする重複ペプチドプールで刺激後、サイトカイン応答をフローサイトメトリーで評価) が測定された。なお、本剤接種による ERD リスクの評価における比較対照として、ホルマリン不活化 RSV 投与群が設定された。

その結果、本剤を 2 回又は 3 回投与されたマウスにおいて、RSV-A に対する中和抗体並びに preF 及び postF 特異的 IgG 抗体の誘導が認められた。また、誘導された IgG 抗体のサブクラスは IgG 1 及び IgG 2a であり、1 型サイトカイン産生 CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞の誘導が認められたことから、本剤による免疫応答は 1 型ヘルパー T 細胞指向性を示した。これは、2 型ヘルパー T 細胞指向性を示したホルマリン不活化 RSV 投与による免疫応答とは異なっていた。

¹⁾ 立体構造を安定化させた RSV preF をコードし、XXXXXXXXXX 原薬 (RNA-100-AR01) 又は XXXXXXXXXX 原薬 (RNA-100-AR02) がスパイクバックス筋注と同一組成の LNP に混合された 20 mM Tris、87 mg/mL スクロース及び XXXXXX mM 酢酸ナトリウム (XXXXXX) を含有する製剤

3.1.2 感染防御試験 (CTD 4.2.1.1.3)

本剤²⁾を2回投与されたコトナラットにおいて、RSVに対する感染防御作用が検討された。RSV曝露5日後、鼻組織及び肺組織のRSV感染価、並びに肺組織を用いた病理組織学的検査及びReal-time PCRによるサイトカインのmRNA発現量が測定された。なお、本剤接種によるERDリスクの評価における比較対照として、ホルマリン不活化RSV投与群が設定された。

その結果、本剤(3又は30 µg)を投与された群において、RSV曝露後の鼻組織及び肺組織のウイルス量は対照群(ホルマリン mock 処理対照群、対照LNP群、PBS投与群)と比較して低値を示し、感染防御作用が認められた。肺組織の病理組織学的検査では、ホルマリン不活化RSVを投与された群において肺炎症の増強を示す所見が認められたものの、本剤を投与された群において病理組織学的検査スコアは対照群と同程度であり、肺炎症の増強を示す所見は認められなかった。

また、ホルマリン不活化RSVを投与された群では、ERDに関連する所見であるウイルス曝露後の肺における2型ヘルパーT細胞関連サイトカインのmRNA発現量の上昇が認められた。一方で、本剤を投与された群の2型ヘルパーT細胞関連サイトカインのmRNA発現量は、ホルマリン不活化RSVを投与された群と比較して低値を示した。

3.2 安全性薬理試験

本剤を用いた独立した安全性薬理試験は実施していないが、本剤の安全性薬理は、ラットを用いた反復投与毒性試験(CTD 4.2.3.2.7)等における一般状態観察及び病理組織学的所見で評価され、申請者は、本剤投与による心血管系、呼吸器系及び中枢神経系の生理機能への影響が懸念される所見は認められていないと説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本剤の非臨床薬理に特段の問題はないと判断した。なお、ヒトでのERDリスクについては、7.R.2.2項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の非臨床薬物動態試験として、サイトメガロウイルスの6種の糖タンパク質をそれぞれコードするmRNAを本剤と同じ組成のLNPに封入したmRNA-1647を用いたラットの生体内分布試験の成績が提出された(CTD 4.2.2.3.1)。また、本剤に含有されるLNPの構成脂質であるSM-102の代謝及び排泄に関する試験成績(CTD 4.2.2.4.1及び4.2.2.4.2)が提出された。

なお、本剤に使用されるLNPは、本邦で既承認のスパイクボックス筋注に使用されているLNPと同一組成であり、本申請に際して提出された試験成績は、スパイクボックス筋注(旧COVID-19ワクチンモデルナ筋注)の初回製造販売承認申請時及び承認事項一部変更承認申請時に提出されており評価済みである(令和3年5月17日付けCOVID-19ワクチンモデルナ筋注特例承認に係る報告書及び令和4年9月7日付けスパイクボックス筋注特例承認に係る報告書)。

²⁾ 立体構造を安定化させたRSV preFをコードし、XXXXXXXXXX原薬(RNA-100-AR01)がスパイクボックス筋注と同一組成のLNPに混合された20 mM Tris、87 mg/mL スクロース及びXXXXmM 酢酸ナトリウム(XXXX)を含有する製剤

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の生体内分布について、以下のように説明している。

ラットを用いた mRNA-1647 の生体内分布試験の結果、mRNA は主に投与部位、近位（膝窩）リンパ節、遠位（腋窩）リンパ節及び脾臓に分布し、半減期はそれぞれ 14.9 時間、34.8 時間、31.1 時間及び 63.0 時間であった。その他の組織への分布も認められたものの、いずれも投与 1～3 日までに mRNA は検出下限未満となった。

被験物質である mRNA-1647 は、本剤と同じ製造方法及び組成の LNP に mRNA を封入した製剤である。通常、mRNA は生体内に投与されると、LNP で製剤化されていない mRNA は生体内の核酸と同様に速やかに代謝されるが、LNP に封入することで mRNA が分解されることなく細胞内に取り込まれ、細胞質内でタンパク質を発現することが可能となる。そのため、LNP に封入した mRNA 製剤の生体内分布は、封入されている mRNA による影響を受けることなく、主に LNP の組成や粒子サイズ等の特性に依存すると考えられ（Mol Ther Nucleic Acids 2019; 15: 1-11、Nanomedicine (Lond) 2016; 11: 673-92）、それらが本剤と同等である mRNA-1647 の生体内分布試験の結果は、本剤に外挿可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性評価を目的として本剤²⁾の反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。なお、本剤に使用される LNP は、本邦で既承認のスパイクバックス筋注に使用されている LNP と同一組成であり、本申請に際して提出された評価資料（反復投与毒性試験：CTD 4.2.3.2.1～4.2.3.2.6 及び遺伝毒性試験：CTD 4.2.3.3.1.1～4.2.3.3.1.4、4.2.3.3.2.1）は、スパイクバックス筋注（旧 COVID-19 ワクチンモデルナ筋注）の初回製造販売承認申請時に提出されており評価済である（令和 3 年 5 月 17 日付け COVID-19 ワクチンモデルナ筋注特例承認に係る報告書）。

5.1 単回投与毒性試験

本剤の急性毒性について、ラットを用いた本剤²⁾の反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.7）における初回投与後の結果から評価され、死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた本剤²⁾の反復投与毒性試験が実施された（表 4）。主に投与部位の炎症反応及びリンパ系組織への影響（リンパ節周囲組織の炎症、脾臓の細胞充実性低下等）が認められた。回復群は設定されていないものの、本剤と同一組成の LNP を含む他の mRNA-LNP 製剤の反復投与毒性試験の成績等を踏まえると、いずれも回復性のある所見であると申請者は説明している。

表 4 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (µg/body)	主な所見	無毒性量 (µg/body)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	筋肉内	3週間 (2回 ^{a)})	溶媒 ^{b)} 又は本剤: 98	<p>本剤群^{c)} (雌雄): 投与部位の炎症^{d)} (腫脹・紅斑、皮下・筋線維・坐骨神経周囲組織の炎症細胞浸潤、筋線維の変性・壊死等)、白血球系パラメータの変化 (好中球数・好酸球数高値、リンパ球数・単球数低値)、赤血球分布幅の高値、網状赤血球数・血小板数低値、フィブリノゲン高値、aPTT 延長、血清中クレアチニン・グロブリン・トリグリセリド高値、血清中アルブミン・アルブミン/グロブリン比低値、腸骨・鼠経・膝窩リンパ節への影響 (腫大・硬化・周囲組織の炎症細胞浸潤・洞マクロファージの増加)、脾臓の重量増加・細胞充実性低下・リンパ系細胞のアポトーシス/壊死^{e)}</p> <p>本剤群 (雄のみ): 体重・体重増加量・摂餌量の低値、血清中グルコース低値、血清中カルシウム高値</p> <p>本剤群 (雌のみ): プロトロンビン時間延長、血清中尿素高値</p> <p>※回復群の設定なし。</p>	98	4.2.3.2.7

- a) 試験 1 及び 22 日に、200 µL/site で左及び右大腿部にそれぞれ投与。
b) 20 mM Tris、87 mg/mL スクロース及び mM 酢酸ナトリウム含有水溶液 ()。
c) 本剤群では、試験 23 日に RSV F タンパク質に対する抗体産生が認められた。
d) 一過性の後肢障害を伴っていた。
e) 程度は軽微で他のリンパ系組織に同様の所見は認められなかったこと等から、毒性学的意義の低い所見であると申請者は説明している。

5.3 遺伝毒性試験

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていないものの、他の mRNA-LNP 製剤を用いた in vivo 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.2.1 及び 4.2.3.3.2.2) 及び本剤の LNP を構成する添加剤 (SM-102 及び PEG2000-DGM) を用いた in vitro 試験の成績 (CTD 4.2.3.3.1.1~4.2.3.3.1.4) の成績を踏まえると、本剤接種時の遺伝毒性リスクは低いと申請者は説明している。

5.4 がん原性試験

本剤に関するがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた本剤²⁾ の生殖発生毒性試験が実施され、母動物、胚・胎児及び出生児への影響は認められなかった。

表 5 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	筋肉内	交配 28 日 前～妊娠 13 日 (4 回 ^{a)})	溶媒 ^{b)} 又は 本剤：96	母動物 ^{c)} 本剤群：投与部位の腫脹・ 後肢の障害 ^{d)} 、体重増加量・ 摂餌量の低値 ^{e)} 胚・胎児 ^{f)} なし F1 出生児 ^{g)} なし	母動物（一般毒性、生殖能）：96 胚・胎児：96 F1 出生児：96	4.2.3.5.3-1

a) 交配 28 及び 14 日前並びに妊娠 1 及び 13 日に 200 $\mu\text{L}/\text{site}$ で左又は右大腿部に交互に投与。

b) 20 mM Tris、87 mg/mL スクロース、 \blacksquare mM 酢酸ナトリウム含有水溶液 (\blacksquare)。

c) 試験 15 日、妊娠 1、13 及び 21 日（帝王切開時）並びに分娩 13 及び 21 日後に血清中抗 RSV 抗体産生が認められた。また、分娩 13 及び 21 日後に乳汁中抗 RSV 抗体産生が認められた。

d) 投与後約 2 日間持続し、概して 1 週間以内に消失した。

e) 一過性であり、投与部位反応に関連した変化であると申請者は説明している。

f) 妊娠 21 日（帝王切開時）に血清中抗 RSV 抗体産生が認められた。

g) 分娩 13 及び 21 日後に血清中抗 RSV 抗体産生が認められた。

5.6 局所刺激性試験

本剤の筋肉内接種時の局所刺激性は、本剤²⁾の反復投与毒性試験（5.2 項）の成績を基に評価された。当該試験に用いられた製剤と本剤の局所刺激性に関する品質特性（pH、浸透圧等）は類似しており、本剤の筋肉内接種時の忍容性は良好であると判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本剤の毒性に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

液性免疫の評価について、血清中 RSV preF 及び postF に対する IgG 抗体価は蛍光抗体法（定量範囲：35～580,553 及び 57～847,551 AU/mL）により、血清中 RSV-A 及び B に対する中和抗体価はウイルス中和試験により、測定された（RSV-A 及び RSV-B 中和抗体の定量範囲：13～259,061 IU/mL 及び 10～112,476 IU/mL）。RSV 及び他の呼吸器感染症病原体の検出は核酸検査により測定した。

6.2 臨床薬理試験

本申請において、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 6 に示す臨床試験成績が提出された。

表 6 臨床試験の概要

実施地域	試験名	相	対象者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
海外	mRNA-1345-P101	I	外国人若年成人 (18~49 歳)	100 例 (4 コホート) 各コホート 25 例	プラセボ又は本剤 50、100、200 µg を単回筋肉内接種、若しくはプラセボ又は本剤 100 µg を 56 日間隔で 3 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
			外国人高齢者 (65~79 歳)	300 例 (5 コホート) 各コホート 60 例	プラセボ又は本剤 12.5、25、50、100、200 µg を筋肉内接種し、12 カ月後に 1 回目の本剤の用量又はプラセボを筋肉内接種。なお、2 回目の接種は以下の組み合わせで 1:2:2 の比率でランダム化 (プラセボ/プラセボ:本剤/プラセボ:本剤/本剤)	
			日本人高齢者 (60 歳以上)	25 例 (プラセボ群 5 例、本剤群 20 例)	プラセボ又は本剤 100 µg を単回筋肉内接種	
国際共同	mRNA-1345-P301	II / III	高齢者 (60 歳以上)	36,557 例 プラセボ群 18,253 例 本剤群 18,304 例	プラセボ又は本剤 50 µg を単回筋肉内接種	安全性 有効性 免疫原性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : mRNA-1345-P101 試験、実施期間 2020 年 9 月~継続中、データカットオフ: 2021 年 9 月 27 日 (外国人健康若年成人)、2022 年 10 月 3 日 (外国人健康高齢者)、2022 年 9 月 13 日 (日本人健康高齢者))

外国人健康若年成人 (18~49 歳)、外国人健康高齢者 (65~79 歳) 及び日本人健康高齢者 (60 歳以上) (目標例数: 外国人若年成人パート 100 例、外国人高齢者パート 300 例、日本人高齢者パート 25 例、いずれのパートにおいても用量コホート別にプラセボ又は本剤に 1 : 4 の比で無作為化) を対象に³⁾、本剤の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした無作為化観察者盲検並行群間比較試験⁴⁾ が米国 21 施設で実施された。

用法・用量は、外国人若年成人パートではプラセボ又は本剤 (50 µg、100 µg 及び 200 µg) を 1 回 0.5 mL を単回筋肉内接種、若しくはプラセボ又は本剤 100 µg を 1 回 0.5 mL、56 日間隔で 3 回筋肉内接種、外国人健康高齢者パートではプラセボ又は本剤 (12.5、25、50、100 及び 200 µg) を筋肉内接種し、12 カ月後にプラセボ又は 1 回目接種と同じ用量の本剤を筋肉内接種⁵⁾、日本人健康高齢者パートではプラセボ又は本剤 100 µg を単回筋肉内接種することとされた。

外国人若年成人パートの単回接種コホートでは、無作為化された 75 例 (各用量コホート 25 例: プラセボ群 5 例、本剤群 20 例) のうち、治験薬が接種されなかった本剤 50 µg 群 1 例を除く 74 例に少なくとも 1 回治験薬が接種され、安全性解析対象集団とされた。74 例のうち、3 例⁶⁾ を除く 71 例 (プラセボ群 15 例、本剤 50 µg 群 18 例、本剤 100 µg 群 19 例、本剤 200 µg 群 19 例) が 1 回目接種 30 日後時点の PP 集団とされ、免疫原性解析対象集団とされた。3 回接種コホートでは、無作為化された 25 例 (プラセボ群 5 例、本剤群 20 例) のうち、全例に少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、25 例のうち、2 例⁷⁾ を除く 23 例 (プラセボ群 4 例、本剤群 19 例) が PP 集団とされ、免疫原性解析対象集団とされた。

³⁾ RSV 血清反応陽性の外国人小児 (生後 12~59 カ月) 及び妊娠可能な外国人女性 (18~40 歳) を対象にしたコホートのデータは、本申請では提出されなかった。

⁴⁾ 治験薬の準備、接種又は管理を担当する指定された非盲検の試験担当者を除く、治験担当医師、被験者又は被験者の両親/法定後見人、治験実施施設のモニター及び治験依頼者が盲検とされた。

⁵⁾ 2 回の接種は 1 : 2 : 2 (プラセボ/プラセボ: 本剤/プラセボ: 本剤/本剤) の比で無作為化された。

⁶⁾ 除外理由: 免疫原性データの欠損 3 例 (本剤 50 µg 群、100 µg 群及び 200 µg 群各 1 例)

⁷⁾ 除外理由: 免疫原性データの欠損 2 例 (プラセボ群及び本剤群各 1 例)

外国人高齢者パートでは、1回目接種において無作為化された300例（各用量コホート60例：プラセボ群12例、本剤群48例）のうち、2例⁸⁾を除く298例（プラセボ群59例、本剤12.5 μ g群48例、本剤25 μ g群48例、本剤50 μ g群47例、本剤100 μ g群48例、本剤200 μ g群48例）に少なくとも1回治験薬が接種され、1回目接種の安全性解析対象集団とされた。また、298例のうち、8例⁹⁾を除く290例（プラセボ群58例、本剤12.5 μ g群46例、本剤25 μ g群46例、本剤50 μ g群47例、本剤100 μ g群46例、本剤200 μ g群47例）が1回目接種のPP集団とされ、免疫原性解析対象集団とされた。1回目に接種された298例の被験者のうち、治験薬2回目接種した247例（プラセボ/プラセボ群52例、本剤/プラセボ群96例、本剤/本剤群99例）が2回目接種の安全性解析対象集団とされた。また、247例のうち、4例¹⁰⁾を除く243例（プラセボ/プラセボ群51例、本剤/プラセボ群94例、本剤/本剤群98例）が2回目接種のPP集団とされ、免疫原性解析対象集団とされた。

日本人高齢者パートでは、無作為化された25例（プラセボ群5例、本剤100 μ g群20例）全例に治験薬が接種されたが、プラセボ群に割り付けられたものの本剤100 μ gが接種された被験者1例は、安全性解析対象集団では本剤群として集計され（プラセボ群4例、本剤100 μ g群21例）、当該1例を除く24例（プラセボ群4例、本剤100 μ g群20例）がPP集団とされ、免疫原性解析対象集団とされた。

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。

- ・ 治験薬各回接種から7日後までの特定副反応¹¹⁾：局所性（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（発熱（38 $^{\circ}$ C以上¹²⁾）、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心/嘔吐、腋窩の腫脹/圧痛¹³⁾及び悪寒）
- ・ 治験薬各回接種から28日後までの非特定有害事象
- ・ 全試験期間の重篤な有害事象、接種中止に至った有害事象、試験中止に至った有害事象

<外国人若年成人パート>

① 単回接種群

治験薬接種7日後までの特定副反応の発現状況は、表7のとおりであった。

⁸⁾ 除外理由：同意撤回をしたプラセボ群1例及び接種中止となった本剤50 μ g群1例

⁹⁾ 除外理由：免疫原性データの欠損4例（本剤12.5 μ g群、25 μ g群、100 μ g群、200 μ g群各1例）、その他の治験逸脱4例（プラセボ群、本剤12.5 μ g群、25 μ g群、100 μ g群各1例）

¹⁰⁾ 除外理由：免疫原性データの欠損2例（本剤25 μ g/プラセボ群、本剤100 μ g/プラセボ群各1例）、その他の治験逸脱2例（プラセボ/プラセボ群、本剤100 μ g2回群各1例）

¹¹⁾ 有害事象の重症度はFDAのガイダンス「Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials」（2007年9月）を参考に設定、評価された。

¹²⁾ 口腔内推奨

¹³⁾ 腋窩の腫脹/圧痛は、局所性の特定反応として集計された。

表7 治験薬接種から7日後までの特定副反応 (P101 試験、外国人若年成人パート単回接種群、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (15例)		本剤 50 µg 群 (19例)		本剤 100 µg 群 (20例)		本剤 200 µg 群 (20例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
局所性 (全体)	0	0	73.7 (14)	5.3 (1)	90.0 (18)	0	100.0 (20)	10.0 (2)
注射部位疼痛	0	0	73.7 (14)	5.3 (1)	90.0 (18)	0	100.0 (20)	10.0 (2)
注射部位腫脹	0	0	10.5 (2)	0	15.0 (3)	0	5.0 (1)	0
注射部位紅斑	0	0	5.3 (1)	0	15.0 (3)	0	15.0 (3)	0
全身性 (全体)	40.0 (6)	0	57.9 (11)	5.3 (1)	70.0 (14)	5.0 (1)	100.0 (20)	30.0 (6)
頭痛	26.7 (4)	0	36.8 (7)	5.3 (1)	30.0 (6)	0	95.0 (19)	10.0 (2)
疲労	20.0 (3)	0	31.6 (6)	0	50.0 (10)	5.0 (1)	90.0 (18)	25.0 (5)
筋肉痛	13.3 (2)	0	31.6 (6)	0	35.0 (7)	5.0 (1)	90.0 (18)	20.0 (4)
悪心/嘔吐	13.3 (2)	0	15.8 (3)	0	25.0 (5)	0	55.0 (11)	0
悪寒	0	0	26.3 (5)	0	25.0 (5)	0	95.0 (19)	0
関節痛	0	0	10.5 (2)	0	30.0 (6)	0	75.0 (15)	10.0 (2)
腋窩の腫脹/圧痛	0	0	10.5 (2)	0	20.0 (4)	0	30.0 (6)	5.0 (1)
発熱	0	0	10.5 (2)	0	0	0	30.0 (6)	0

発現割合% (例数)

非特定有害事象の発現割合は、プラセボ群 33.3% (5/15 例)、本剤 50 µg 群 10.5% (2/19 例)、本剤 100 µg 群 10.0% (2/20 例)、本剤 200 µg 群 75.0% (15/20 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、頭痛 (プラセボ群 4 例、本剤 200 µg 群 2 例)、注射部位疼痛 (本剤 50 µg 群 2 例、本剤 200 µg 群 1 例)、アフタ性潰瘍 (本剤 200 µg 群 2 例)、上咽頭炎 (本剤 200 µg 群 2 例) 及び呼吸困難 (本剤 200 µg 群 2 例) であった。副反応は、本剤 50 µg 群 2 例 (注射部位疼痛 2 例)、本剤 100 µg 群 1 例 (注射部位硬結)、本剤 200 µg 群 3 例 (注射部位そう痒感、関節痛及び筋骨格硬直各 1 例) に認められた。

Grade 3 以上の非特定有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

② 3 回接種群

治験薬各回接種から 7 日後までの特定副反応の発現状況は、表 8 のとおりであった。

Grade 3 以上の特定副反応は、プラセボ群ではいずれの接種後においても認められず、本剤 100 µg 群では、局所性は 1 回目接種及び 3 回目接種後に注射部位疼痛各 1 例、全身性は 1 回目接種後に筋肉痛 1 例、2 回目接種後に 3 例 (頭痛 2 例、筋肉痛及び関節痛各 1 例 (重複あり))、3 回目接種後に 1 例 (疲労、筋肉痛及び関節痛) に認められた。

表 8 各回接種から 7 日後までの特定副反応 (P101 試験、外国人若年成人パート 3 回接種群、安全性解析対象集団)

	1 回目接種		2 回目接種		3 回目接種	
	プラセボ群 (5 例 ^{a)})	本剤 100 µg 群 (20 例 ^{a)})	プラセボ群 (4 例 ^{a)})	本剤 100 µg 群 (16 例 ^{a)})	プラセボ群 (3 例 ^{a)})	本剤 100 µg 群 (14 例 ^{a)})
局所性 (全体)	0	95.0 (19)	0	87.5 (14)	0	85.7 (12)
注射部位疼痛	0	95.0 (19)	0	87.5 (14)	0	85.7 (12)
注射部位腫脹	0	20.0 (4)	0	6.3 (1)	0	7.1 (1)
注射部位紅斑	0	15.0 (3)	0	12.5 (2)	0	0
全身性 (全体)	40.0 (2)	90.0 (18)	0	81.3 (13)	33.3 (1)	64.3 (9)
疲労	20.0 (1)	60.0 (12)	0	62.5 (10)	0	35.7 (5)
頭痛	20.0 (1)	55.0 (11)	0	68.8 (11)	33.3 (1)	50.0 (7)
筋肉痛	20.0 (1)	55.0 (11)	0	68.8 (11)	0	42.9 (6)
関節痛	20.0 (1)	35.0 (7)	0	56.3 (9)	0	35.7 (5)
悪寒	0	50.0 (10)	0	43.8 (7)	0	42.9 (6)
発熱	0	35.0 (7)	0	6.3 (1)	0	0
悪心/嘔吐	0	30.0 (6)	0	43.8 (7)	33.3 (1)	28.6 (4)
腋窩の腫脹/圧痛	0	30.0 (6)	0	31.3 (5)	0	0

発現割合% (例数)

a) 電子日誌から特定副反応の発現有無に係るデータが得られた例数

非特定有害事象は、プラセボ群ではいずれの接種後でも認められず、本剤 100 µg 群の 1 回目接種後 30.0% (6/20 例)、2 回目接種後 6.3% (1/16 例)、3 回目接種後 20.0% (3/15 例) に認められ、各接種後で 2 例以上に発現した事象は、頭痛 2 例 (1 回目接種後) 及び悪心 2 例 (3 回目接種後) であった。非特定副反応は、本剤 100 µg 群の 1 回目接種後 10.0% (2/20 例)、2 回目接種後 6.3% (1/16 例) に認められ、2 例以上に発現した事象はなかった。

Grade 3 以上の非特定有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

<外国人健康高齢者パート>

① 1 回目接種

治験薬 1 回目接種から 7 日後までの特定副反応の発現状況は、表 9 のとおりであった。

表9 1回目接種から7日後までの特定副反応 (P101 試験、外国人高齢者パート、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (58例 ^{a)})	本剤 12.5 µg 群 (46例 ^{a)})	本剤 25 µg 群 (44例 ^{a)})	本剤 50 µg 群 (47例 ^{a)})	本剤 100 µg 群 (47例 ^{a)})	本剤 200 µg 群 (47例 ^{a)})
局所性 (全体)	12.7 (7)	50.0 (23)	65.9 (29)	61.7 (29)	74.5 (35)	78.7 (37)
Grade 3 以上	5.5 (3)	0	6.8 (3)	0	0	2.1 (1)
注射部位疼痛	12.7 (7)	50.0 (23)	29 (65.9)	61.7 (29)	74.5 (35)	78.7 (37)
Grade 3 以上	5.5 (3)	0	6.8 (3)	0	0	2.1 (1)
注射部位紅斑	0	4.3 (2)	2.3 (1)	0	4.3 (2)	2.1 (1)
Grade 3 以上	0	0	0	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	0	2.1 (1)	4.3 (2)	4.3 (2)
Grade 3 以上	0	0	0	0	0	0
全身性 (全体)	45.5 (25)	50.0 (23)	52.3 (23)	53.2 (25)	78.7 (37)	60.0 (31)
Grade 3 以上	1.8 (1)	4.3 (2)	2.3 (1)	10.6 (5)	8.5 (4)	14.9 (7)
疲労	36.4 (20)	23.9 (11)	34.1 (15)	29.8 (14)	59.6 (28)	57.4 (27)
Grade 3 以上	0	0	0	6.4 (3)	4.3 (2)	12.8 (6)
関節痛	23.6 (13)	13.0 (6)	13.6 (6)	27.7 (13)	34.0 (16)	34.0 (16)
Grade 3 以上	0	0	0	4.3 (2)	0	6.4 (3)
筋肉痛	18.2 (10)	19.6 (9)	25.0 (11)	27.7 (13)	36.2 (17)	48.9 (23)
Grade 3 以上	0	0	0	4.3 (2)	0	8.5 (4)
頭痛	14.5 (8)	28.3 (13)	36.4 (16)	31.9 (15)	44.7 (21)	40.4 (19)
Grade 3 以上	1.8 (1)	4.3 (2)	2.3 (1)	6.4 (3)	6.4 (3)	2.1 (1)
悪心/嘔吐	9.1 (5)	4.3 (2)	6.8 (3)	6.4 (3)	14.9 (7)	10.6 (5)
Grade 3 以上	0	0	0	2.1 (1)	0	0
腋窩の腫脹/圧痛	5.5 (3)	6.5 (3)	11.4 (5)	6.4 (3)	14.9 (7)	8.5 (4)
Grade 3 以上	0	0	0	0	0	0
悪寒	5.5 (3)	6.5 (3)	4.5 (2)	8.5 (4)	19.1 (9)	36.2 (17)
Grade 3 以上	0	0	0	2.1 (1)	0	0
発熱	1.9 (1) ^{b)}	2.2 (1)	4.5 (2)	2.1 (1)	12.8 (6)	4.3 (2)
Grade 3 以上	0	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)

a) 電子日誌から特定副反応の発現有無に係るデータが得られた例数

b) 分母例数 54 例

治験薬 1 回目接種後のいずれかの群で 2 例以上に認められた非特定有害事象は、表 10 のとおりであった。非特定副反応の発現割合は、プラセボ群 10.2% (6/59 例)、本剤 12.5 µg 群 10.4% (5/48 例)、本剤 25 µg 群 4.2% (2/48 例)、本剤 50 µg 群 4.3% (2/47 例)、本剤 100 µg 群 10.4% (5/48 例) 及び本剤 200 µg 群 10.4% (5/48 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた非特定副反応は、関節痛 (プラセボ群 2 例、本剤 12.5 µg 群 3 例、本剤 100 µg 群 1 例、本剤 200 µg 群 2 例)、疲労 (プラセボ群 2 例、本剤 12.5 µg 群 2 例、本剤 100 µg 群 2 例、本剤 200 µg 群 1 例)、筋肉痛 (プラセボ群 1 例、本剤 12.5 µg 群 1 例、本剤 100 µg 群 1 例、本剤 200 µg 群 2 例) 及び頭痛 (本剤 100 µg 群 2 例) であった。

Grade 3 以上の非特定有害事象の発現割合は、プラセボ群 0% (0/59 例)、本剤 12.5 µg 群 12.5% (6/48 例)、本剤 25 µg 群 6.3% (3/48 例)、本剤 50 µg 群 10.6% (5/47 例)、本剤 100 µg 群 8.3% (4/48 例) 及び本剤 200 µg 群 6.3% (3/48 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は認められなかった。Grade 3 以上の非特定副反応は、本剤 50 µg 群 4.3% (2/47 例: プロトロンビン時間延長及び高血圧各 1 例) に認められた。

重篤な非特定有害事象は、プラセボ群 1.7% (1/59 例)、本剤 12.5 µg 群 12.5% (6/48 例)、本剤 25 µg 群 6.3% (3/48 例)、本剤 50 µg 群 8.5% (4/47 例)、本剤 200 µg 群 2.1% (1/48 例) に認められ、いずれかの群に 2 例以上認められた事象は、本剤 12.5 µg 群肺炎 2 例のみであった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 10 いずれかの群で 2 例以上に認められた非特定有害事象 (P101 試験、外国人高齢者パート、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (59 例)	本剤 12.5 µg 群 (48 例)	本剤 25 µg 群 (48 例)	本剤 50 µg 群 (47 例)	本剤 100 µg 群 (48 例)	本剤 200 µg 群 (48 例)
全体	35.6 (21)	66.7 (32)	50.0 (24)	63.8 (30)	41.7 (20)	60.4 (29)
関節痛	5.1 (3)	6.3 (3)	4.2 (2)	4.3 (2)	2.1 (1)	6.3 (3)
高血圧	3.4 (2)	4.2 (2)	6.3 (3)	2.1 (1)	0	4.2 (2)
疲労	3.4 (2)	4.2 (2)	0	0	8.3 (4)	4.2 (2)
歯感染	3.4 (2)	0	2.1 (1)	0	0	0
麦粒腫	3.4 (2)	0	0	0	0	0
上咽頭炎	1.7 (1)	4.2 (2)	0	0	2.1 (1)	2.1 (1)
上気道感染	1.7 (1)	4.2 (2)	0	0	0	0
接触皮膚炎	1.7 (1)	4.2 (2)	0	0	0	0
変形性関節症	1.7 (1)	2.1 (1)	2.1 (1)	2.1 (1)	2.1 (1)	4.2 (2)
筋肉痛	1.7 (1)	2.1 (1)	0	0	2.1 (1)	4.2 (2)
気管支炎	1.7 (1)	2.1 (1)	0	0	0	6.3 (3)
背部痛	1.7 (1)	0	2.1 (1)	2.1 (1)	6.3 (3)	2.1 (1)
尿路感染	1.7 (1)	0	2.1 (1)	2.1 (1)	2.1 (1)	4.2 (2)
光線角化症	1.7 (1)	0	0	2.1 (1)	4.2 (2)	0
浮動性めまい	1.7 (1)	0	0	0	2.1 (1)	4.2 (2)
頭痛	0	4.2 (2)	2.1 (1)	0	6.3 (3)	0
肺炎	0	4.2 (2)	0	0	2.1 (1)	0
2 型糖尿病	0	4.2 (2)	0	0	0	0
腱炎	0	4.2 (2)	0	0	0	0
基底細胞癌	0	4.2 (2)	0	0	0	0
COVID-19	0	0	6.3 (3)	2.1 (1)	2.1 (1)	8.3 (4)
心室性期外収縮	0	0	4.2 (2)	0	0	0
不安	0	0	2.1 (1)	0	0	4.2 (2)
皮膚裂傷	0	0	0	4.3 (2)	2.1 (1)	0
頸部痛	0	0	0	4.3 (2)	0	0
関節炎	0	0	0	2.1 (1)	0	4.2 (2)
弾発指	0	0	0	2.1 (1)	0	4.2 (2)
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	4.2 (2)
萎縮性外陰腫炎	0	0	0	0	0	4.2 (2)

発現割合% (例数)

MedDRA version 25.0

② 2 回目接種

治験薬 1 回目接種 12 カ月後に 2 回目接種として、プラセボ又は 1 回目接種と同じ用量の本剤を接種した (1 回目にプラセボが接種された被験者は、2 回目接種もプラセボが接種された。)。2 回目接種として、プラセボを接種した群を 2 回目プラセボ群、本剤を接種した群を 2 回目本剤群とした。

2 回目プラセボ群における 2 回目接種から 7 日後までの特定副反応の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11 2回目接種から7日後までの特定副反応 (P101 試験、外国人高齢者パート、2回目プラセボ群、安全性解析対象集団)

	プラセボ/ プラセボ群 (51例 ^{a)})	本剤 12.5 µg/ プラセボ群 (19例 ^{a)})	本剤 25 µg/ プラセボ群 (20例 ^{a)})	本剤 50 µg/ プラセボ群 (21例 ^{a)})	本剤 100 µg/ プラセボ群 (18例 ^{a)})	本剤 200 µg/ プラセボ群 (16例 ^{a)})
局所性 (全体)	9.8 (5)	5.3 (1)	5.0 (1)	9.5 (2)	16.7 (3)	6.3 (1)
Grade 3 以上	2.0 (1)	0	0	0	5.6 (1)	0
注射部位疼痛	9.8 (5)	5.3 (1)	5.0 (1)	9.5 (2)	16.7 (3)	6.3 (1)
Grade 3 以上	2.0 (1)	0	0	0	5.6 (1)	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0
全身性 (全体)	23.5 (12)	31.6 (6)	50.0 (10)	28.6 (6)	44.4 (8)	12.5 (2)
Grade 3 以上	0	5.3 (1)	0	4.8 (1)	11.1 (2)	0
疲労	19.6 (10)	15.8 (3)	25.0 (5)	14.3 (3)	27.8 (5)	12.5 (2)
Grade 3 以上	0	0	0	0	5.6 (1)	0
頭痛	13.7 (7)	10.5 (2)	25.0 (5)	23.8 (5)	27.8 (5)	0
Grade 3 以上	0	5.3 (1)	0	4.8 (1)	5.6 (1)	0
関節痛	13.7 (7)	5.3 (1)	15.0 (3)	19.0 (4)	22.2 (4)	6.3 (1)
Grade 3 以上	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	7.8 (4)	10.5 (2)	15.0 (3)	19.0 (4)	16.7 (3)	0
Grade 3 以上	0	0	0	0	5.6 (1)	0
悪寒	5.9 (3)	0	10.0 (2)	0	5.6 (1)	0
Grade 3 以上	0	0	0	0	0	0
発熱	3.9 (2)	0	0	0	0	0
Grade 3 以上	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	5.0 (1)	4.8 (1)	0	0
Grade 3 以上	0	0	0	0	0	0
悪心/嘔吐	0	0	5.0 (1)	0	16.7 (3)	0
Grade 3 以上	0	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)

a) 電子日誌から特定副反応の発現有無に係るデータが得られた例数

治験薬 2 回目接種後の非特定有害事象の発現割合は、プラセボ/プラセボ群 19.2% (10/52 例)、本剤 12.5 µg/プラセボ群 50.0% (10/20 例)、本剤 25 µg/プラセボ群 30.0% (6/20 例)、本剤 50 µg/プラセボ群 19.0% (4/21 例)、本剤 100 µg/プラセボ群 11.1% (2/18 例) 及び本剤 200 µg/プラセボ群 23.5% (4/17 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、COVID-19 (プラセボ/プラセボ群 1 例、本剤 12.5 µg/プラセボ群 2 例及び本剤 200 µg/プラセボ群 1 例) 及び関節痛 (プラセボ/プラセボ群 1 例、本剤 12.5 µg/プラセボ群 1 例及び本剤 25 µg/プラセボ群 2 例) であった。

非特定副反応の発現割合は、プラセボ/プラセボ群 3.8% (2/52 例)、本剤 12.5 µg/プラセボ群 5.0% (1/20 例)、本剤 25 µg/プラセボ群 10.0% (2/20 例)、本剤 50 µg/プラセボ群 0% (0/21 例)、本剤 100 µg/プラセボ群 0% (0/18 例) 及び本剤 200 µg/プラセボ群 0% (0/17 例) であった。認められた非特定副反応は、関節痛 (プラセボ/プラセボ群、本剤 12.5 µg/プラセボ群及び本剤 25 µg/プラセボ群各 1 例)、疲労 (プラセボ/プラセボ群及び本剤 25 µg/プラセボ群各 1 例)、筋肉痛 (本剤 12.5 µg/プラセボ群 1 例) 及び頭痛 (本剤 25 µg/プラセボ群 1 例) であった。

Grade 3 以上の非特定有害事象の発現割合は、プラセボ/プラセボ群 1.9% (1/52 例)、本剤 12.5 µg/プラセボ群 5.0% (1/20 例)、本剤 25 µg/プラセボ群 5.0% (1/20 例)、本剤 50 µg/プラセボ群 4.8% (1/21 例)、本剤 100 µg/プラセボ群 0% (0/18 例) 及び本剤 200 µg/プラセボ群 5.9% (1/17 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は認められず、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡は、本剤 12.5 µg/プラセボ群 1 例 (骨の肉腫)、本剤 25 µg/プラセボ群 1 例 (交通事故) に認められ、いずれも因果関係は否定された。

重篤な非特定有害事象は、プラセボ/プラセボ群 1.9% (1/52 例)、本剤 12.5 µg/プラセボ群 5.0% (1/20 例)、本剤 25 µg/プラセボ群 5.0% (1/20 例)、本剤 50 µg/プラセボ群 4.8% (1/21 例) 及び本剤 200 µg/

プラセボ群 5.9% (1/17 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上認められた重篤な事象は認められず、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験中止に至った有害事象は認められなかった。

2 回日本剤群における 2 回目接種から 7 日後までの特定副反応の発現状況は、表 12 のとおりであった。

表 12 2 回目接種から 7 日後までの特定副反応 (P101 試験、外国人健康高齢者パート、2 回日本剤群、安全性解析対象集団)

	本剤 12.5 µg 2 回群 (21 例 ^{a)})	本剤 25 µg 2 回群 (22 例 ^{a)})	本剤 50 µg 2 回群 (18 例 ^{a)})	本剤 100 µg 2 回群 (18 例 ^{a)})	本剤 200 µg 2 回群 (18 例 ^{a)})
局所性 (全体)	71.4 (15)	68.2 (15)	77.8 (14)	77.8 (14)	88.9 (16)
Grade 3 以上	4.8 (1)	4.5 (1)	5.6 (1)	5.6 (1)	11.1 (2)
注射部位疼痛	71.4 (15)	68.2 (15)	77.8 (14)	77.8 (14)	88.9 (16)
Grade 3 以上	4.8 (1)	4.5 (1)	5.6 (1)	5.6 (1)	11.1 (2)
注射部位腫脹	0	13.6 (3)	0	11.1 (2)	11.1 (2)
Grade 3 以上	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	4.5 (1)	5.6 (1)	11.1 (2)	16.7 (3)
Grade 3 以上	0	0	0	0	0
全身性 (全体)	52.4 (11)	50.0 (11)	50.0 (9)	83.3 (15)	94.4 (17)
Grade 3 以上	0	18.2 (4)	5.6 (1)	22.2 (4)	33.3 (6)
疲労	47.6 (10)	40.9 (9)	38.9 (7)	66.7 (12)	88.9 (16)
Grade 3 以上	0	9.1 (2)	0	5.6 (1)	16.7 (3)
頭痛	33.3 (7)	45.5 (10)	44.4 (8)	72.2 (13)	77.8 (14)
Grade 3 以上	0	4.5 (1)	5.6 (1)	5.6 (1)	11.1 (2)
筋肉痛	28.6 (6)	40.9 (9)	44.4 (8)	66.7 (12)	77.8 (14)
Grade 3 以上	0	9.1 (2)	0	5.6 (1)	11.1 (2)
関節痛	28.6 (6)	31.8 (7)	38.9 (7)	44.4 (8)	61.1 (11)
Grade 3 以上	0	4.5 (1)	0	0	11.1 (2)
悪寒	14.3 (3)	18.2 (4)	11.1 (2)	44.4 (8)	66.7 (12)
Grade 3 以上	0	0	0	0	5.6 (1)
悪心/嘔吐	4.8 (1)	18.2 (4)	11.1 (2)	27.8 (5)	16.7 (3)
Grade 3 以上	0	0	0	0	0
リンパ節症	4.8 (1)	4.5 (1)	5.6 (1)	5.6 (1)	16.7 (3)
Grade 3 以上	0	0	0	0	0
発熱	0	13.6 (3)	0	16.7 (3)	11.1 (2)
Grade 3 以上	0	0	0	11.1 (2)	0

発現割合% (例数)

a) 電子日誌から特定副反応の発現有無に係るデータが得られた例数

治験薬 2 回目接種後の非特定有害事象の発現割合は、本剤 12.5 µg 2 回群 19.0% (4/21 例)、本剤 25 µg 2 回群 40.9% (9/22 例)、本剤 50 µg 2 回群 16.7% (3/18 例)、本剤 100 µg 2 回群 16.7% (3/18 例) 及び本剤 200 µg 2 回群 35.0% (7/20 例) 例であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、COVID-19 (本剤 25 µg 2 回群 2 例、本剤 200 µg 2 回群 1 例) であった。

非特定副反応の発現割合は、本剤 12.5 µg 2 回群 0% (0/21 例)、本剤 25 µg 2 回群 4.5% (1/22 例)、本剤 50 µg 2 回群 5.6% (1/18 例)、本剤 100 µg 2 回群 5.6% (1/18 例) 及び本剤 200 µg 2 回群 10.0% (2/20 例) であった。認められた非特定副反応は、注射部位紅斑 (本剤 50 µg 2 回群及び本剤 200 µg 2 回群各 1 例)、悪心 (本剤 25 µg 2 回群 1 例)、疲労 (本剤 25 µg 2 回群 1 例)、注射部位疼痛 (本剤 100 µg 2 回群 1 例)、脱水 (本剤 200 µg 2 回群 1 例)、筋肉痛 (本剤 25 µg 2 回群 1 例) 及び頭痛 (本剤 25 µg 2 回群 1 例) であった。

Grade 3 以上の非特定有害事象の発現割合は、本剤 12.5 µg 2 回群 0% (0/21 例)、本剤 25 µg 2 回群 9.1% (2/22 例)、本剤 50 µg 2 回群 0% (0/18 例)、本剤 100 µg 2 回群 5.6% (1/18 例)、本剤 200 µg 2 回群

0% (0/18 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は認められず、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

重篤な非特定有害事象は、本剤 25 µg 2 回群 9.1% (2/22 例)、本剤 100 µg 2 回群 5.6% (1/18 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上認められた重篤な事象は認められず、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

<日本人高齢者パート>

治験薬接種 7 日後までの特定副反応の発現状況は、表 13 のとおりであった。Grade 3 以上の特定副反応は、いずれの群においても認められなかった。

表 13 治験薬接種 7 日後までの特定副反応 (P101 試験、日本人高齢者パート、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (4 例)	本剤 100 µg 群 (21 例)
局所性 (全体)	0	85.7 (18)
注射部位疼痛	0	85.7 (18)
注射部位紅斑	0	28.6 (6)
注射部位腫脹	0	19.0 (4)
全身性 (全体)	75.0 (3)	71.4 (15)
疲労	50.0 (2)	52.4 (11)
頭痛	25.0 (1)	28.6 (6)
筋肉痛	0	38.1 (8)
関節痛	0	28.6 (6)
悪寒	0	23.8 (5)
腋窩の腫脹/圧痛	0	19.0 (4)
発熱	0	4.8 (1)
悪心/嘔吐	0	4.8 (1)

発現割合% (例数)

非特定有害事象の発現割合は、プラセボ群 50.0% (2/4 例：回転性めまい及び頭痛各 1 例) 及び本剤 100 µg 群 4.8% (1/21 例：複視、注射部位腫脹及び頭蓋内動脈瘤各 1 例 (重複あり)) であり、このうち本剤 100 µg 群の注射部位腫脹は副反応とされた。Grade 3 以上の非特定有害事象は、本剤 100 µg 群 4.8% (1/21 例：複視) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : mRNA-1345-P301 試験、実施期間 2021 年 11 月～継続中、データカットオフ：2022 年 11 月 30 日 (有効性の主要解析)、2023 年 4 月 30 日 (有効性の追加解析及び安全性解析))

60 歳以上の成人 (医学的に安定している基礎疾患を有する者を含む) (目標例数¹⁴⁾ : Ⅱ相パート約

¹⁴⁾ 本試験は第Ⅱ/Ⅲ相シームレスデザインとされ、主要な有効性及び安全性の評価はⅡ相パート及びⅢ相パートのデータを併合して実施することとされた。Ⅱ相パート (米国のみで実施) は 2,000 例を組み入れる計画とし、最初の 400 例が 28 日以上追跡を完了した時点で Data Safety Monitoring Board (DSMB) による非盲検下での安全性データ評価がなされ、DSMB によるデータ評価において懸念が認められなければ、Ⅲ相パートの組入れを開始することとされた。

2,000 例、Ⅲ相パート約 35,000 例¹⁵⁾) を対象に、本剤の有効性、免疫原性及び安全性の検討を目的とした無作為化観察者盲検¹⁶⁾ プラセボ対照並行群間比較試験が米国 55 施設 (Ⅱ相パート)、日本を含む 22 カ国¹⁷⁾ の計 269 施設 (Ⅲ相パート) で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 50 µg (0.5 mL) を 1 回筋肉内接種することとされた。

有効性の主要解析時点 (データカットオフ 2022 年 11 月 30 日) において、無作為化¹⁸⁾ された 35,541 例 (プラセボ群 17,748 例、本剤群 17,793 例) のうち、治験薬を接種された 35,413 例 (プラセボ群 17,680 例、本剤群 17,733 例) が FAS とされ、325 例 (プラセボ群 164 例、本剤群 161 例)¹⁹⁾ を除く 35,088 例 (プラセボ群 17,516 例、本剤群 17,572 例) が PPE 集団とされ主要な有効性解析対象集団とされた。追加解析時 (データカットオフ 2023 年 4 月 30 日) において、無作為化された 36,557 例 (プラセボ群 18,253 例、本剤群 18,304 例) のうち、治験薬を接種された 36,429 例 (プラセボ群 18,185 例、本剤群 18,244 例) が FAS とされ、このうち、割り付けられた治験薬とは異なる治験薬が接種された 3 例 (プラセボ群 2 例、本剤群 1 例) がいたため安全性解析対象集団は 36,429 例 (プラセボ群 18,184 例、本剤群 18,245 例) とされた。このうち、特定副反応解析対象集団は 36,276 例 (プラセボ群 18,102 例、本剤群 18,174 例) とされた。

主要評価項目は、接種 14 日以降 12 カ月後までの RT-PCR 検査で確認された RSV 感染²⁰⁾ による下気道疾患 (RSV-LRTD) の初回発症の予防に対するワクチン有効性 (VE) とされ、1 つ目の主要評価項目として「2 つ以上症状/徴候が認められる RSV-LRTD」をイベントとした VE を、2 つ目の主要評価項目として「3 つ以上症状/徴候が認められる RSV-LRTD」をイベントとした VE をそれぞれ評価することとされた (VE=100×(1-プラセボ群に対する本剤群の HR)%)。RSV-LRTD 症例の定義は、以下のとおりとされた。

- RT-PCR 検査で確認された RSV 感染かつ、以下の①～⑦のうち 2 つ以上 (又は 3 つ以上) の症状/徴候の新規発現又は悪化を呈し、24 時間以上持続する。
 - ①息切れ、②咳嗽、発熱 [37.8°C (100.0°F) 以上] のいずれか又は両方、③喘鳴、ラ音、低音性連続性ラ音のいずれか又は組合せ、④喀痰排出、⑤頻呼吸 (毎分 20 回以上又はベースラインで頻呼吸がある場合はベースライン値から毎分 2 回以上の増加)、⑥低酸素血症 (酸素飽和度が新たに 93% 以下となるか、酸素補給の新規導入又は使用頻度の増加)、⑦胸膜性胸痛

2 つの主要評価項目の検定は、2 つ以上症状/徴候が認められる RSV-LRTD、3 つ以上症状/徴候が認められる RSV-LRTD の順で階層的に実施することとされ、VE の CI の下限値がいずれも 20%を上回っ

¹⁵⁾ 主要評価項目とされた 2 つ以上症状/徴候が認められる RSV-LRTD、及び 3 つ以上症状/徴候が認められる RSV-LRTD について以下を仮定した。

- 2 症状以上の RSV-LRTD : VE の期待値を 65%、プラセボ群における発症率を 0.5%
- 3 症状以上の RSV-LRTD : VE の期待値を 80%、プラセボ群における発症率を 0.2%

帰無仮説を VE≤20%、評価不能例を 10%とした。試験全体の有意水準を 2.5% (片側) として、有効性の中間解析に伴う検定の多重性は Lan-DeMets 消費関数 (Pocock 型) により調整した。ログランク検定に基づく、2 症状以上の RSV-LRTD を 86 例確保した場合の検出力は少なくとも 90%、3 症状以上の RSV-LRTD を 32 例確保した場合の検出力は約 89%であった。以上の評価が可能となるよう、必要な被験者数を約 37,000 例とした。

¹⁶⁾ 非盲検薬剤師、及び治験薬接種の準備、接種及び非盲検 DSMB の解析サポートを行う事前に指定した独立の非盲検チーム員を除く、治験担当医師、被験者又は被験者の両親/法定後見人、治験実施施設のモニター及び治験依頼者が盲検とされた。

¹⁷⁾ アルゼンチン、オーストラリア、バングラデシュ、ベルギー、カナダ、チリ、コロンビア、コスタリカ、フィンランド、ドイツ、日本、メキシコ、ニュージーランド、パナマ、ポーランド、シンガポール、南アフリカ、韓国、スペイン、台湾、英国及び米国

¹⁸⁾ 年齢区分 (60~74 歳、75 歳以上) 及び LRTD のリスク因子 (うっ血性心不全又は慢性閉塞性肺疾患) の有無を因子とした層別無作為化が実施された。なお、70~79 歳の被験者の割合を 30%、80 歳以上の被験者の割合を 10%確保することを目標とされた。

¹⁹⁾ 除外された理由: 治験薬接種から 14 日以降の来院又は調査ができなかった 209 例 (プラセボ群 108 例、本剤群 101 例、以下、同順)、重大なプロトコル違反 72 例 (30 例、42 例)、禁止薬剤の使用 41 例 (24 例、17 例)、割当て以外の治験薬接種 3 例 (2 例、1 例)

²⁰⁾ 症例の定義により、RSV 陽性の RT-PCR 検査用検体採取日から 14 日以内に対象症状/徴候が発現することが要求された。

た場合に本剤のプラセボに対する優越性が検証されたと判断することとされた。本試験は event-driven 試験であり、「2つ以上症状／徴候が認められる RSV-LRTD」の必要イベント数及び「3つ以上症状／徴候が認められる RSV-LRTD」の必要イベント数はそれぞれ 86 例及び 32 例（以下、同順）とされた。また、2つの主要評価項目について、上記の必要イベント数の約 50%（43 例及び 16 例）及び約 85%（74 例及び 28 例）が集積された後に有効性の中間解析²¹⁾を独立した統計解析担当者が実施することとされ、中間解析において2つの主要評価項目について有効性が示された場合、その中間解析を主要解析とみなし、その後に実施する主要評価項目の解析は補足的な解析とみなすこととされた。

1 回目の中間解析については、2つ以上症状／徴候が認められる RSV-LRTD が 64 例及び3つ以上症状／徴候が認められる RSV-LRTD が 20 例報告された時点で実施された。1 回目のデータカットオフ（2022 年 11 月 30 日）時点での治験薬接種後の追跡期間は、PPE 集団 35,088 例中、28 日以上 35,006 例（99.8%）、6 カ月以上 7,152 例（20.4%）、12 カ月以上 63 例（0.2%）であり、PPE 集団の追跡期間の中央値は 112 日（範囲：15～379 日）であった。

有効性について、1 回目中間解析時点における RSV-LRTD の初回発症の例数、発症率及び VE は表 14 のとおりであった。2つ以上症状／徴候が認められる RSV-LRTD に対する VE [両側 95.88% CI] (%) は 83.7 [66.0, 92.2] %、3つ以上症状／徴候が認められる RSV-LRTD に対する VE [両側 96.36% CI] (%) は 82.4 [34.8, 95.3] %であり、VE の CI の下限値はいずれも事前に設定された基準（20%）を上回ったことから有効性が検証されたと判断され、当該中間解析が主要解析とされた。

表 14 治験薬接種 14 日以降 12 カ月後までの 2つ以上又は 3つ以上の症状／徴候が認められる RSV-LRTD の初回発症の予防に対する VE (P301 試験、PPE 集団、1 回目中間解析時点（主要解析）、2022 年 11 月 30 日データカットオフ)

	プラセボ群 (17,516 例)	本剤群 (17,572 例)
2つ以上症状／徴候が認められる RSV-LRTD		
RSV-LRTD 発症例数 (%)	55 (0.31)	9 (0.05)
RSV-LRTD 発症率/1,000 人年 [両側 95%CI] ^{a)}	8.795 [6.626, 11.448]	1.435 [0.656, 2.724]
VE [両側 95.88%CI] ^{b)} (%)	83.7 [66.0, 92.2]	
3つ以上症状／徴候が認められる RSV-LRTD		
RSV-LRTD 発症例数 (%)	17 (0.10)	3 (0.02)
RSV-LRTD 発症率/1,000 人年 [両側 95%CI] ^{a)}	2.716 [1.582, 4.348]	0.478 [0.099, 1.398]
VE [両側 96.36%CI] ^{b)} (%)	82.4 [34.8, 95.3]	

a) 両側 95%CI は人年で調整した正確法 (Poisson 分布) に基づき算出

b) 接種群を固定効果とし、無作為化時の層別因子 (年齢区分及び LRTD のリスク因子の有無) で調整した層別 Cox 比例ハザードモデルに基づき算出 (タイデータは Efron 法により対処した)。なお、信頼係数は、解析時点におけるイベントの総発症例数に基づく Lan-DeMets 消費関数 (Pocock 型) の近似により算出した。

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。

- 治験薬接種から 7 日後までの特定副反応¹¹⁾：局所性（注射部位疼痛、注射部位紅斑（発赤）、注射部位腫脹（硬結）及び腋窩の腫脹/圧痛）及び全身性（発熱（38℃以上¹²⁾）、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心/嘔吐及び悪寒）
- 治験薬接種から 28 日後までの非特定有害事象
- データカットオフ（2023 年 4 月 30 日）までの重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象

²¹⁾ 中間解析に伴う検定の多重性は Lan-DeMets 消費関数 (Pocock 型) により調整し、試験全体の第一種の過誤確率は 2.5% (片側) に制御された。

治験薬接種から7日後までの特定副反応の発現状況は表15のとおりであった。

表15 治験薬接種から7日後までの特定副反応 (P301試験、特定副反応解析対象集団、2023年4月30日データカットオフ)

	プラセボ群 (18,102例)		本剤群 (18,174例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
特定副反応全体	38.5 (6,975/18,102)	4.0 (723/18,102)	68.1 (12,383/18,174)	6.1 (1,115/18,174)
局所性 (全体)	16.2 (2,939/18,097)	1.7 (310/18,097)	58.7 (10,591/18,171)	3.1 (561/18,171)
注射部位疼痛	13.8 (2,498/18,097)	1.1 (194/18,097)	55.9 (10,161/18,170)	1.7 (308/18,170)
腋窩の腫脹/圧痛	6.1 (1,105/18,096)	0.6 (116/18,096)	15.2 (2,764/18,168)	0.8 (138/18,168)
注射部位紅斑 (発赤)	0.6 (103/18,096)	0.3 (59/18,096)	2.0 (364/18,168)	0.6 (106/18,168)
注射部位腫脹 (硬結)	0.3 (61/18,096)	<0.1 (18/18,096)	3.7 (673/18,169)	0.9 (156/18,169)
全身性 (全体)	32.9 (5,959/18,101)	2.8 (513/18,101)	47.4 (8,613/18,171)	4.0 (719/18,171)
疲労	20.0 (3,618/18,096)	1.2 (218/18,096)	30.8 (5,589/18,167)	1.7 (316/18,167)
頭痛	18.8 (3,406/18,096)	1.2 (209/18,096)	26.7 (4,856/18,167)	1.5 (277/18,167)
筋肉痛	14.4 (2,610/18,096)	0.9 (154/18,096)	25.6 (4,655/18,167)	1.4 (260/18,167)
関節痛	14.0 (2,541/18,095)	0.7 (134/18,095)	21.7 (3,948/18,167)	1.1 (201/18,167)
悪寒	6.8 (1,228/18,095)	0.4 (79/18,095)	11.6 (2,114/18,167)	0.6 (110/18,167)
悪心/嘔吐	5.3 (950/18,095)	0.4 (75/18,095)	7.0 (1,274/18,167)	0.4 (80/18,167)
発熱	1.3 (235/18,096)	0.4 (69/18,096)	2.8 (502/18,160)	0.6 (111/18,160)

発現割合 (%) (発現例数/解析例数)

治験薬接種から28日後までの非特定有害事象及び副反応の発現割合は、プラセボ群 18.8% (3,412/18,184例) 及び 4.4% (795/18,184例)、本剤群 20.5% (3,749/18,245例) 及び 5.7% (1,035/18,245例) であり、いずれかの群で1%以上に認められた非特定有害事象及び副反応は表16のとおりであった。

表16 治験薬接種から28日後までにいずれかの群で1%以上に認められた非特定有害事象及び副反応 (P301試験、安全性解析対象集団、2023年4月30日データカットオフ)

	有害事象		副反応	
	プラセボ群 (18,184例)	本剤群 (18,245例)	プラセボ群 (18,184例)	本剤群 (18,245例)
全事象	18.8 (3,412)	20.5 (3,749)	4.4 (795)	5.7 (1,035)
関節痛	2.2 (408)	2.3 (424)	1.9 (339)	2.0 (359)
疲労	2.2 (405)	2.7 (492)	2.1 (388)	2.6 (466)
COVID-19	1.8 (321)	2.1 (381)	0	<0.1 (1)
筋肉痛	1.6 (294)	1.7 (307)	1.5 (266)	1.5 (281)
頭痛	1.4 (254)	1.7 (307)	1.1 (200)	1.3 (235)
上気道感染	1.1 (200)	1.2 (210)	<0.1 (1)	<0.1 (1)

発現割合% (例数)

MedDRA ver.25.0

治験薬接種から28日後までの Grade 3 以上の非特定有害事象及び副反応の発現割合は、プラセボ群 0.7% (135/18,184例) 及び 0.3% (52/18,184例)、本剤群 0.7% (129/18,245例) 及び 0.3% (53/18,245例) であった。いずれかの群で5例以上に認められた Grade 3 以上の非特定有害事象は、疲労 (プラセボ群 27例、本剤群 28例、以下、同順)、関節痛 (17例、13例)、頭痛 (9例、12例)、筋肉痛 (14例、11例)、高血圧 (5例、6例) 及び慢性閉塞性肺疾患 (5例、4例) であり、このうち、Grade 3 以上の非特定副反応は、疲労 (プラセボ群 27例、本剤群 28例、以下、同順)、関節痛 (16例、13例)、筋肉痛 (14例、11例)、頭痛 (9例、11例) 及び高血圧 (0例、2例) であった。

データカットオフまでに認められた死亡に至った有害事象は、プラセボ群 0.5% (83/18,184例、主な内訳：死亡10例、心筋梗塞8例、心肺停止6例、敗血症性ショック及び脳血管発作各5例、心停止4例、脳損傷、心肺不全及び慢性閉塞性肺疾患各3例、急性心筋梗塞、肺炎、出血性卒中及び交通事故各2例等) 及び本剤群 0.5% (84/18,245例、主な内訳：死亡11例、肺炎7例、心筋梗塞6例、急性心筋梗塞5例、心停止、慢性閉塞性肺疾患及び呼吸不全各3例、敗血症、肺の悪性新生物、脳血管発作、虚血性脳卒中、急性冠動脈症候群、心不全、心肺停止、心肺不全及び多臓器機能不全症候群各2例等) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

データカットオフまでに認められた重篤な有害事象は、プラセボ群 6.0% (1,092/18,184 例) 及び本剤群 6.1% (1,114/18,245 例) に認められ、いずれかの群に 0.1% 超に認められた重篤な有害事象は、肺炎 (プラセボ群 56 例 (0.3%)、本剤群で 64 例 (0.4%)、以下、同順)、慢性閉塞性肺疾患 (41 例 (0.2%)、51 例 (0.3%))、変形性関節痛 (28 例 (0.2%)、29 例 (0.2%))、尿路感染症 (33 例 (0.2%)、29 例 (0.2%)) 及び心房細動 (35 例 (0.2%)、23 例 (0.1%)) であった。治験薬と因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、プラセボ群 5 例 (発熱、痙攣発作、慢性閉塞性肺疾患、一過性脳虚血発作及び骨髄異形成症候群各 1 例)、本剤群 4 例 (悪寒、脱水、顔面麻痺及び表在性静脈血栓症各 1 例) に認められ、転帰は骨髄異形成症候群の回復中以外は、いずれも消失した。

データカットオフまでに認められた治験中止に至った有害事象は、プラセボ群 0.6% (105/18,184 例) 及び本剤群 0.5% (99/18,245 例) に認められ、大半は死亡によるものであった。治験薬と因果関係が否定されなかった治験中止に至った有害事象は、本剤群で 1 例 (疲労) に認められたが、消失した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 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。

① 有効性について

本剤の有効性については、60 歳以上の成人 (医学的状態が安定した基礎疾患を有する者を含む) を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (P301 試験) において、RSV による感染症の予防効果を評価した。P301 試験への本邦からの参加にあたっては、内因性及び外因性民族的要因について確認し、以下に示すように有効性評価に影響を及ぼすような要因は認められなかったことから、P301 試験に日本人を組み入れ、本剤の有効性を評価することは可能と判断した。

- 本剤の筋肉内接種により細胞内へ取り込まれた mRNA は、一過性にタンパク質を発現させ、食事等の影響を受けずに生体内において内因性の mRNA と同様の代謝を受けると考えられることから、本剤の有効性等において人種の影響は少ないと考えられること。
- 国内外の複数の公表文献等を踏まえると RSV 感染症の罹患状況、臨床経過、疾病負荷等について、国内外で大きな違いはないと考えられること (Influenza Other Respir Viruses 2022; 16: 298-307, N Engl J Med 2005; 352: 1749-59 等)。
- P301 試験開始当時、国内外のいずれでも、高齢者における RSV 感染症に対する治療や予防を目的として製造販売承認されている薬剤はなく、RSV 感染症を取り巻く医療環境は国内外で類似していると考えられたこと。
- 海外第 I 相試験 (P101 試験) (7.1.1 項参照) において海外在住の日本人高齢者コホート (60 歳以上) では、本剤 100 µg の単回筋肉内接種の安全性プロファイルは同用量を接種した外国人高齢者と大きな違いは認められず、免疫原性についても、外国人高齢者における本剤 25 µg、50 µg 及び 100 µg で認められた傾向と概ね類似していたこと。

<主要評価項目>

P301 試験の主要評価項目は、接種 14 日以降 12 カ月後までの RT-PCR 検査で確認された RSV-LRTD の初回発症の予防に対する VE とし、「2 つ以上症状/徴候が認められる RSV-LRTD」及び「3 つ以上症状/徴候が認められる RSV-LRTD」をイベントとした各 VE の CI の下限値がいずれも 20% を上回った

場合に有効性が検証されたと判断することとした。有効性について、「2 つ以上症状／徴候が認められる RSV-LRTD」の必要イベント数を 86 例、「3 つ以上症状／徴候が認められる RSV-LRTD」の必要イベント数を 32 例とした。また、2 つの主要評価項目について、有効性の評価を目的とした 2 回の中間解析を計画し、1 回目の中間解析は、それぞれ上記の必要イベント数の約 50% (43 例及び 16 例、以下、同順) が集積された後に、2 回目の中間解析は約 85% (74 例及び 28 例) が集積された後に実施することとし、中間解析及び最終解析の実施を考慮した試験全体の第一種の過誤確率は、Lan-DeMets 消費関数 (Pocock 型) に基づき、2.5% (片側) に制御した。

1 回目の中間解析 (データカットオフ日: 2022 年 11 月 30 日) において、初回発症の予防に対する VE の CI の下限値がいずれも 20% を上回り、本剤の有効性が検証され、当該中間解析が主要解析となった (7.2.1 項参照)。

2 つ以上症状／徴候が認められる RSV-LRTD 及び 3 つ以上症状／徴候が認められる RSV-LRTD の累積発症率は、それぞれ図 1 及び図 2 のとおりであった。

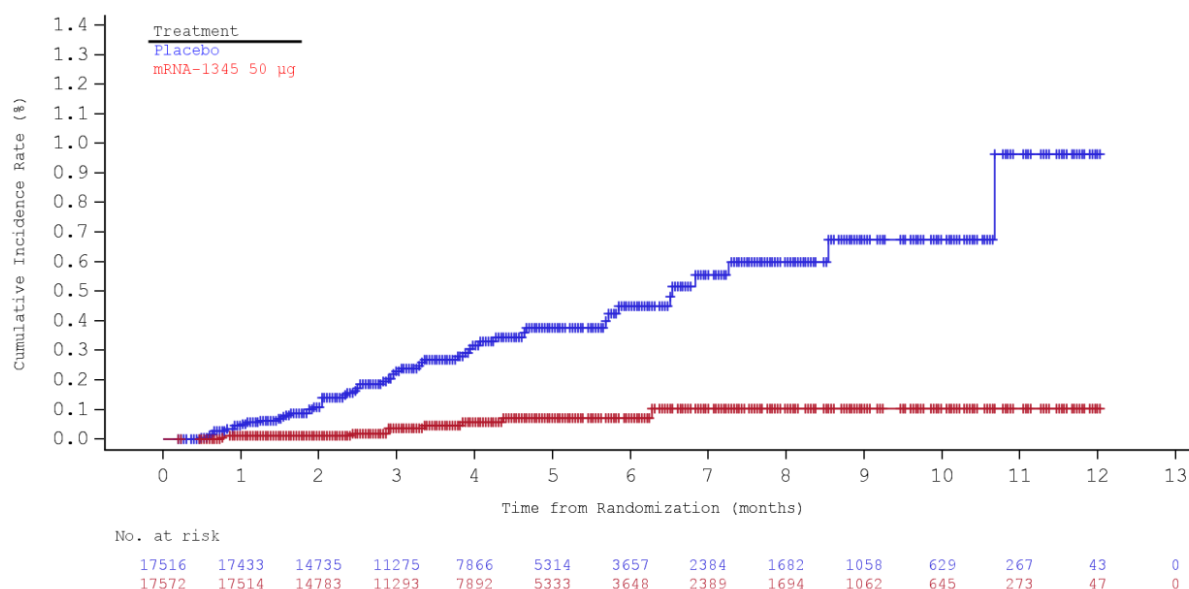


図 1 治療薬接種 14 日後から 12 カ月後までの 2 つ以上症状／徴候が認められる RSV-LRTD の初回発症例の累積発症率 (P301 試験、PPE 集団、1 回目中間解析時点 (主要解析)、2022 年 11 月 30 日データカットオフ)

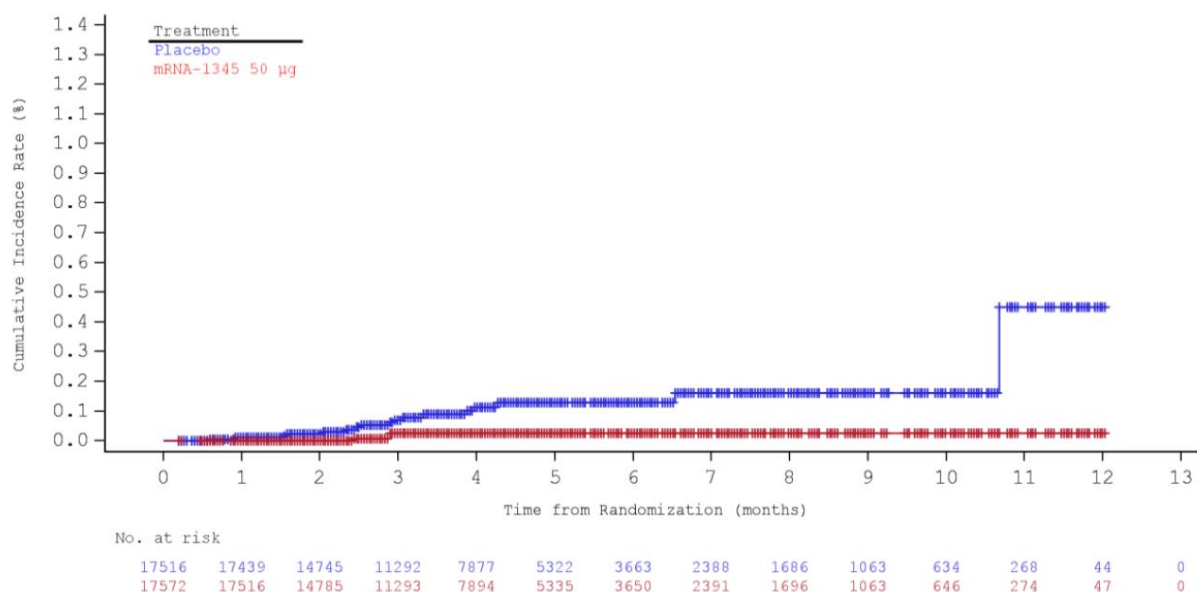


図2 接種14日後から12カ月後までの3つ以上症状／徴候が認められるRSV-LRTDの初回発症例の累積発症率 (P301試験、PPE集団、1回目中間解析時点(主要解析)、2022年11月30日データカットオフ)

<副次評価項目>

副次評価項目とされたRSV-ARD²²⁾の初回発症の予防に対するVEは表17、累積発症率は図3のとおりであった。

表17 接種14日以降12カ月後までのRSV-ARDの初回発症の予防に対するVE (P301試験、PPE集団、1回目中間解析時点(主要解析)、2022年11月30日データカットオフ)

	プラセボ群 (17,516例)	本剤群 (17,572例)
RSV-ARD発症例数(%)	82 (0.47)	26 (0.15)
RSV-ARD発症率/1,000人年 [両側95%CI] ^{a)}	13.119[10.434, 16.285]	4.148[2.710, 6.078]
VE [両側95%CI] ^{b)} (%)	68.4[50.9, 79.7]	

a) 両側95%CIは人年で調整した正確法(Poisson分布)に基づき算出

b) 接種群を固定効果とし、無作為化時の層別因子(年齢区分及びLRTDのリスク因子の有無)で調整した層別Cox比例ハザードモデルに基づき算出(タイデータはEfron法により対処した)。

²²⁾ ARD症例の定義: RT-PCR検査で確認されたRSV感染(RSV陽性のRT-PCR検査用検体採取日から14日以内に対象症状／徴候が発現)かつ、以下のうち1つ以上の症状／徴候の新規発現又は悪化を呈し、24時間以上持続する急性症候性呼吸器疾患: 咳嗽、鼻閉、鼻汁、咽頭痛、発熱[37.8°C(100.0°F)以上]、息切れ、頻呼吸(毎分20回以上又はベースラインで頻呼吸がある場合はベースライン値から毎分2回以上の増加)、低酸素血症(酸素飽和度が新たに93%以下となるか、酸素補給の新規導入又は使用頻度の増加)、喘鳴、喀痰排出、嘔声、副鼻腔痛、悪寒、胸膜性胸痛

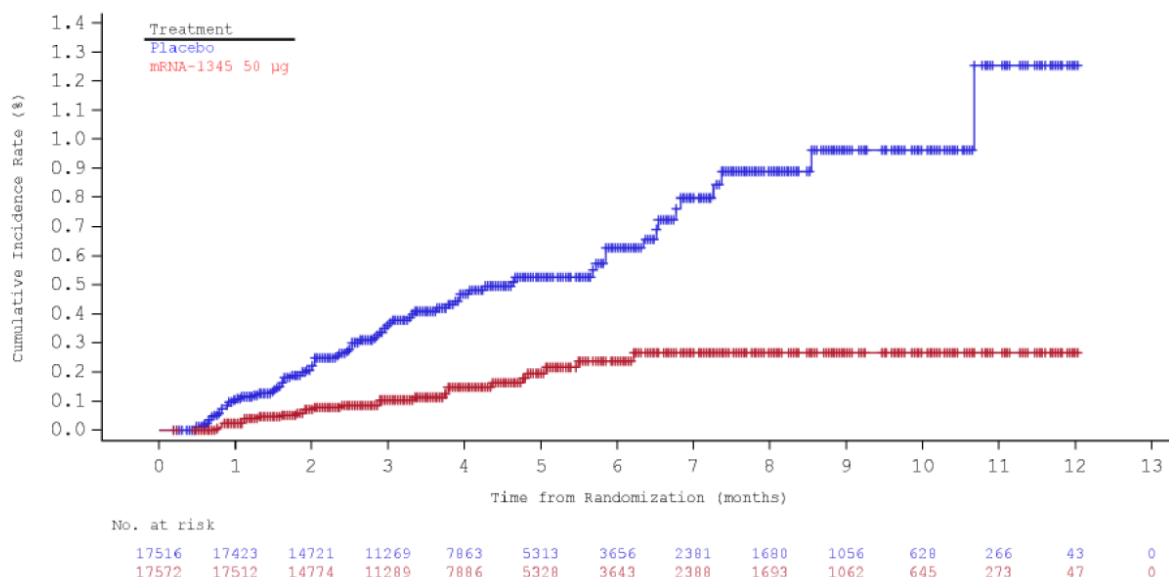


図3 治験薬接種14日後から12カ月後までのRSV-ARDの初回発症例の累積発症率
(P301試験、PPE集団、1回目中間解析時点(主要解析)、2022年11月30日データカットオフ)

<RSV サブタイプ別の有効性>

2つ以上症状/徴候又は3つ以上症状/徴候が認められるRSV-LRTDの初回発症の予防に対するVEのRSVサブタイプ別の部分集団解析の結果は表18のとおりであり、全集団と同様の傾向が認められた。

表18 治験薬接種14日以降12カ月後までのRSVサブタイプ別のRSV-LRTDの初回発症の予防に対するVE
(P301試験、PPE集団、1回目中間解析時点(主要解析)、2022年11月30日データカットオフ)

	プラセボ群 (17,516例)	本剤群 (17,572例)	VE [両側95%CI] ^{a)} (%)
	症例数 (%)	症例数 (%)	
2つ以上症状/徴候が認められるRSV-LRTD			
RSV-LRTD全体	55 (0.31)	9 (0.05)	83.7[66.0, 92.2]
RSV-A	36 (0.21)	3 (0.02)	91.7[73.0, 97.4]
RSV-B	19 (0.11)	6 (0.03)	68.5[21.1, 87.4]
3つ以上症状/徴候が認められるRSV-LRTD			
RSV-LRTD全体	17 (0.10)	3 (0.02)	82.4[34.8, 95.3]
RSV-A	10 (0.06)	1 (0.01)	90.0[22.0, 98.7]
RSV-B	7 (0.04)	2 (0.01)	71.5[-37.0, 94.1]

a) 接種群を固定効果とし、無作為化時の層別因子(年齢区分及びLRTDのリスク因子の有無)で調整した層別Cox比例ハザードモデルに基づき算出

<被験者背景別の有効性>

2つ以上症状/徴候が認められるRSV-LRTDの初回発症の予防に対するVEの被験者背景別の部分集団解析の結果は表19のとおりであった。また、3つ以上症状/徴候が認められるRSV-LRTDの総発症例数は、20例と少数例であった。イベント発現数の少ない項目や小規模の部分集団を対象とした部分集団解析結果の解釈には限界があるが、2つ以上症状/徴候が認められるRSV-LRTDの初回発症の予防に対するVEについては、概ね各部分集団で全集団と同様の傾向が認められた。

表 19 治験薬接種 14 日以降 12 カ月後までの部分集団別の 2 つ以上症状／徴候が認められる RSV-LRTD の
初回発症の予防に対する VE
(P301 試験、PPE 集団、1 回目中間解析時点 (主要解析)、2022 年 11 月 30 日データカットオフ)

		プラセボ群		本剤群		VE [両側 95%CI] (%) ^{a)}
		例数	RSV-LRTD 症例数	例数	RSV-LRTD 症例数	
年齢	60～69 歳	11,118	33	11,168	8	76.0 [48.0, 88.9]
	70～79 歳	5,416	22	5,440	1	95.4 [65.9, 99.4]
	80 歳以上	982	0	964	0	NE [NE, NE]
性	男性	8,875	25	8,974	4	84.1 [54.4, 94.5]
	女性	8,641	30	8,598	5	83.4 [57.3, 93.6]
人種	白人	11,121	39	11,144	8	79.5 [56.1, 90.4]
	黒人	2,111	2	2,163	0	100.0 [NE, 100.0]
	アジア人	1,521	6	1,533	1	83.6 [-36.0, 98.0]
	その他の人種	2,661	8	2,665	0	100.0 [NE, 100.0]
民族	ヒスパニック系又はラテン系	6,105	15	6,043	1	93.3 [48.9, 99.1]
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	11,203	40	11,347	6	85.2 [65.0, 97.3]
併存症	なし	12,431	38	12,377	7	81.6 [58.8, 91.8]
	あり	5,085	17	5,195	2	88.4 [49.9, 97.3]
フレイル	Fit (0～3 点)	13,250	45	13,396	8	82.3 [62.5, 91.7]
	Vulnerable/Frailty (4 点以上)	3,858	6	3,781	0	100.0 [NE, 100.0]
地域	北米/ヨーロッパ	10,896	34	10,945	7	79.5 [53.7, 90.9]
	中南米、アフリカ	5,139	14	5,148	1	92.9 [45.9, 99.1]
	アジア	1,481	7	1,479	1	85.7 [-16.3, 98.0]

NE：評価不能

a) 接種群を固定効果とし、無作為化時の層別因子 (年齢区分及び LRTD のリスク因子の有無) で調整した層別 Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

②免疫原性について

P301 試験において、治験実施計画書に従って割り付けられた治験薬を接種され、ベースラインと治験薬接種 28 日後の免疫原性の結果が得られ、重大な治験実施計画書の逸脱がなかった 1,848 例 (プラセボ群 333 例、本剤群 1,515 例) を PPI 集団として、免疫原性の検討を行った。治験薬接種後の RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価及び RSV preF 結合抗体濃度は、表 20 及び表 21 のとおりであった。プラセボ群では治験薬接種 28 日後の中和抗体価及び RSV preF 結合抗体濃度の変化は認められなかったものの、本剤群では治験薬接種 28 日後に RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価及び RSV preF 結合抗体濃度のいずれも明確な上昇が認められた。

なお、部分集団解析の結果、年齢、性別、人種、民族、基礎疾患又は地域にかかわらず全集団と同様に、本剤接種により RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価及び RSV preF 結合抗体濃度の上昇が認められた。

表 20 RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価 (P301 試験、PPI 集団)

		RSV-A		RSV-B	
		プラセボ群 (333 例)	本剤群 (1,515 例)	プラセボ群 (333 例)	本剤群 (1,515 例)
接種前	例数 ^{a)}	333	1,513	333	1,512
	GMT [両側 95%CI] ^{b)}	2403.72 [2136.01, 2704.98]	2552.82 [2414.25, 2699.35]	1350.25 [1203.25, 1515.20]	1425.35 [1352.69, 1501.91]
接種 28 日後	例数 ^{a)}	332	1,511	332	1,509
	GMT [両側 95%CI] ^{b)}	2417.17 [2155.94, 2710.04]	21475.40 [20273.94, 22748.05]	1304.74 [1159.97, 1467.58]	7245.98 [6864.75, 7648.38]
	例数 ^{c)}	332	1,509	332	1,506
	GMFR [両側 95%CI] ^{b)}	1.00 [0.95, 1.05]	8.44 [7.98, 8.92]	0.96 [0.90, 1.03]	5.11 [4.87, 5.37]
	SRR [両側 95%CI] ^{d) e)}	0.6 [0.1, 2.2]	74.2 [71.9, 76.3]	1.5 [0.5, 3.5]	56.5 [54.0, 59.0]

RSV-A (LLOQ: 13 IU/mL, ULOQ: 259,061 IU/mL)、RSV-B (LLOQ: 10 IU/mL, ULOQ: 112,476 IU/mL)

SRR は、ベースライン値が LLOQ 未満の場合は接種後の中和抗体価が LLOQ の 4 倍以上、ベースライン値が LLOQ 以上の場合はベースライン値から 4 倍以上の増加を示した被験者割合として定義した。

- a) 中和抗体価が測定された被験者数
b) 両側 95%CI は中和抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値に t 分布を仮定した結果を逆対数変換することにより算出
c) 接種前及び接種 28 日後の中和抗体価が測定された被験者数
d) 分母は、接種前及び接種 28 日後の中和抗体価が測定された被験者数
e) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

表 21 RSV preF 結合抗体濃度 (P301 試験、PPI 集団)

		プラセボ群 (333 例)	本剤群 (1,515 例)
接種前	例数 ^{a)}	333	1,513
	GMC [両側 95%CI] ^{b)}	10194.25 [9374.48, 11085.69]	10729.51 [10310.57, 11165.47]
接種 28 日後	例数 ^{a)}	332	1,511
	GMC [両側 95%CI] ^{b)}	10060.15 [9258.94, 10930.70]	81884.16 [78644.23, 85257.58]
	例数 ^{c)}	332	1,510
	GMFR [両側 95%CI] ^{b)}	0.99 [0.96, 1.01]	7.65 [7.33, 7.98]
	SRR [両側 95%CI] ^{d) e)}	0.3 [0.0, 1.7]	79.1 [77.0, 81.2]

SRR は、ベースライン値が LLOQ (35 AU/mL) 未満の場合は接種後の RSV preF 結合抗体濃度が LLOQ の 4 倍以上、ベースライン値が LLOQ 以上の場合はベースライン値から 4 倍以上の増加を示した被験者割合として定義した。

- a) RSV preF 結合抗体濃度が測定された被験者数
b) 両側 95%CI は RSV preF 結合抗体濃度又は抗体濃度増加倍率の対数変換値に t 分布を仮定した結果を逆対数変換することにより算出
c) 接種前及び接種 28 日後の RSV preF 結合抗体濃度が測定された被験者数
d) 分母は、接種前及び接種 28 日後の RSV preF 結合抗体濃度が測定された被験者数
e) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CRID-001 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。本剤 (50 µg) 接種後、RSV preF 特異的 CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞の増加が認められ、接種後 2 週間以内にピークに達し、経時的に減少が認められたものの、接種 3 カ月後までベースラインを上回る値が維持された。

以上のように、本剤接種による RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価及び RSV preF 結合抗体濃度の上昇並びに RSV preF 特異的 CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞の増加が認められ、本剤の有効性に寄与したと考える。

機構は、P301 試験の主要評価項目の結果から、60 歳以上の成人において 2 つ以上症状/徴候及び 3 つ以上症状/徴候が認められる RSV-LRTD の発症予防に対する本剤の有効性が示されたことを確認した (7.2.1 項参照)。また、副次評価項目である RSV-ARD の初回発症の予防に対する VE や RSV サブタイプ別の RSV-LRTD の初回発症の予防に対する VE についても、得られた結果を記述的に評価し主要評価項目の結果と矛盾しないことを確認した。部分集団における有効性についても、全集団と同様の傾向であったことを確認した。また、現時点で RSV 感染症予防と免疫原性の相関は確立しておらず、免疫応答

の程度から本剤の有効性を考察することは困難であるものの、P301 試験及び CRID-001 試験の免疫原性の結果から、本剤により液性免疫応答及び細胞性免疫応答が誘導されることを確認した。

以上の結果から、60 歳以上の成人における本剤の有効性は期待できると考える。

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。

P301 試験において、日本人の目標被験者数は 700 例²³⁾ とし、本邦での組入れは 2022 年 9 月 1 日～10 月 31 日に実施され、822 例（プラセボ群 408 例、本剤群 414 例）が組み入れられた。しかしながら、2023 年 4 月 30 日時点で、接種 14 日後から 12 カ月後までに 2 つ以上又は 3 つ以上症状／徴候が認められる RSV-LRTD 及び RSV-ARD の日本人症例の報告はなかった。

本邦での組入れ期間は、例年であれば RSV 流行期の開始前であったものの、本邦の小児科定点医療機関を対象とした感染症発生動向調査（<https://www.niid.go.jp/niid/en/10/2096-weeklygraph/1661-21rsv.html>（最終確認日：2025 年 2 月 18 日））によると、2022 年の RSV 感染症患者の報告数は 7 月にピークを迎えており、COVID-19 パンデミック後の RSV の季節性流行パターンは COVID-19 パンデミック前と比較して異なっていた。また、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）の実施が、RSV-LRTD 及び RSV-ARD 発症例の集積に影響した可能性がある。

P301 試験において、日本人集団で RSV-LRTD 及び RSV-ARD 発症例は認められず VE が算出できなかったものの、日本を含むアジア地域の部分集団やその他（年齢、性、人種、民族、併存症、フレイル、地域）の部分集団における VE は、全集団と同程度であったことを踏まえると（7.R.1.1 項参照）、日本人集団でも全集団と同様の有効性が期待できると考える。

また、免疫原性について、P301 試験における外国人集団²⁴⁾ 及び日本人集団²⁵⁾ の結果は、表 22 のとおりであった。外国人集団と比較して、日本人集団ではベースライン及び接種 28 日後における RSV-A 及び RSV-B の中和抗体価は低かったものの、GMFR は外国人集団と同様であった。また、接種 28 日後の SRR についても、日本人集団と外国人集団で同様であった。RSV 感染症予防と免疫原性の相関は確立されていないものの、文献報告等を踏まえると本剤の免疫応答が RSV 感染症予防に寄与する可能性はあり（7.R.1.1 項参照）、本剤接種後の免疫原性の結果も有効性を支持する結果になり得ると考える。

以上の臨床試験成績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 項参照）も踏まえると、日本人においても P301 試験の全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。

²³⁾ 日本国内での実施可能性を考慮して日本人の目標被験者数は 700 例と設定した。日本人被験者 700 例とした場合に想定される RSV-LRTD の発症件数はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ約 2 件及び 1 件であった。

²⁴⁾ PPI 集団は、2022 年 10 月 31 日までに無作為化され、治験薬を接種された全ての被験者から層別（年齢（60～74 歳、75 歳以上）、LRTD リスク因子（有無）、地域（北半球、南半球））に選択した部分集団であり、ベースライン及び接種後の少なくとも 1 時点で有効な RSV 免疫原性抗体価のデータがあり、主要な免疫原性評価に影響する重大な治験実施計画書の逸脱がなかった被験者 1,848 例（プラセボ群 333 例、本剤群 1,515 例）からなる。外国人集団の本剤群の RSV-A 及び B 中和抗体価は、PPI 集団のうち日本人 13 例を除く 1,502 例のデータを用いた。

²⁵⁾ PPISJ 集団は、国内の治験実施施設において無作為化され、治験薬を接種された被験者のうち、ベースライン及び接種後の少なくとも 1 時点で有効な RSV 免疫原性抗体価のデータがあり、主要な免疫原性評価に影響する重大な治験実施計画書の逸脱がなかった被験者 801 例（プラセボ群 395 例、本剤群 406 例）からなる（PPI 集団の日本人集団 15 例（プラセボ群 2 例、本剤群 13 例）を含む）。日本人集団の本剤群の RSV-A 及び B 中和抗体価は、PPISJ 集団のデータを用いた。

表 22 外国人集団及び日本人集団における RSV-A 及び B 中和抗体価 (P301 試験、PPI 集団、PPISJ 集団)

		RSV-A 中和抗体価		RSV-B 中和抗体価	
		外国人集団 (1,502 例)	日本人集団 (406 例)	外国人集団 (1,502 例)	日本人集団 (406 例)
GMT					
接種前	例数	1,500	406	1,499	406
	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	2556.92 [2417.43, 2704.45]	1505.62 [1354.48, 1673.63]	1431.77 [1358.51, 1508.97]	1080.11 [980.68, 1189.61]
接種 28 日後	例数	1,498	406	1,496	406
	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	21575.77 [20364.30, 22859.31]	10833.09 [9731.90, 12058.89]	7296.92 [6911.96, 7703.32]	4526.18 [4110.74, 4983.62]
	GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	8.47 [8.00, 8.95]	7.20 [6.55, 7.90]	5.12 [4.88, 5.38]	4.19 [3.87, 4.54]
SRR					
SRR [両側 95%CI] (%) ^{b)}		74.3 [72.0, 76.5]	71.4 [66.8, 75.8]	56.7 [54.1, 59.2]	46.3 [41.4, 51.3]

RSV-A (LLOQ: 13 IU/mL, ULOQ: 259,061 IU/mL)、RSV-B (LLOQ: 10 IU/mL, ULOQ: 112,476 IU/mL)

SRR は、ベースライン値が LLOQ 未満の場合は接種後の中和抗体価が LLOQ の 4 倍以上、ベースライン値が LLOQ 以上の場合はベースライン値から 4 倍以上の増加を示した被験者割合として定義した。

a) 両側 95%CI は中和抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値に t 分布を仮定した結果を逆対数変換することにより算出。

b) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

機構は、以下のように考える。

P301 試験において日本人の RSV-LRTD 発症例は認められなかったことから、日本人において VE の検討はできていないものの、P301 試験の全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、日本人においても全集団と同様の有効性が期待できるとする申請者の説明は受入れ可能である。

7.R.1.3 本剤の有効性の持続性について

申請者は、以下のように説明している。

本剤の有効性の持続性について、P301 試験の最新のデータカットオフ時点での結果を踏まえて検討した。

2024 年 3 月 8 日のデータカットオフ時点 (追跡調査期間の中央値 [最小値, 最大値] : 18.8 カ月 [1 日, 830 日]) の PPE 集団における 2 つ以上症状/徴候が認められる RSV-LRTD の初回発症の予防に対する VE は表 23、累積発症率は図 4 のとおりであった。また、PPE 集団における 3 つ以上症状/徴候が認められる RSV-LRTD、RSV-ARD の初回発症の予防に対する VE の結果も同様であった。

表 23 接種 14 日以降 12 カ月後、24 カ月後までの 2 つ以上症状/徴候が認められる RSV-LRTD の初回発症の予防に対する VE (P301 試験、PPE 集団、2024 年 3 月 8 日データカットオフ)

	接種 14 日後から 12 カ月後まで		接種 14 日後から 24 カ月後まで	
	プラセボ群 (18,132 例)	本剤群 (18,181 例)	プラセボ群 (18,132 例)	本剤群 (18,181 例)
RSV-LRTD 症例数 (%)	165 (0.91)	73 (0.40)	248 (1.37)	132 (0.73)
RSV-LRTD 発症率/1,000 人年 [両側 95%CI] ^{a)}	9.433 [8.049, 10.988]	4.136 [3.242, 5.200]	9.098 [8.001, 10.304]	4.789 [4.007, 5.679]
VE [両側 95%CI] ^{b)} (%)	56.1 [42.2, 66.7]		47.4 [35.0, 57.4]	

a) 両側 95%CI は人年で調整した正確法 (Poisson 分布) に基づき算出

b) 接種群を固定効果とし、無作為化時の層別因子 (年齢区分及び LRTD のリスク因子の有無) で調整した層別 Cox 比例ハザードモデルに基づき算出 (タイデータは Efron 法により対処した)。

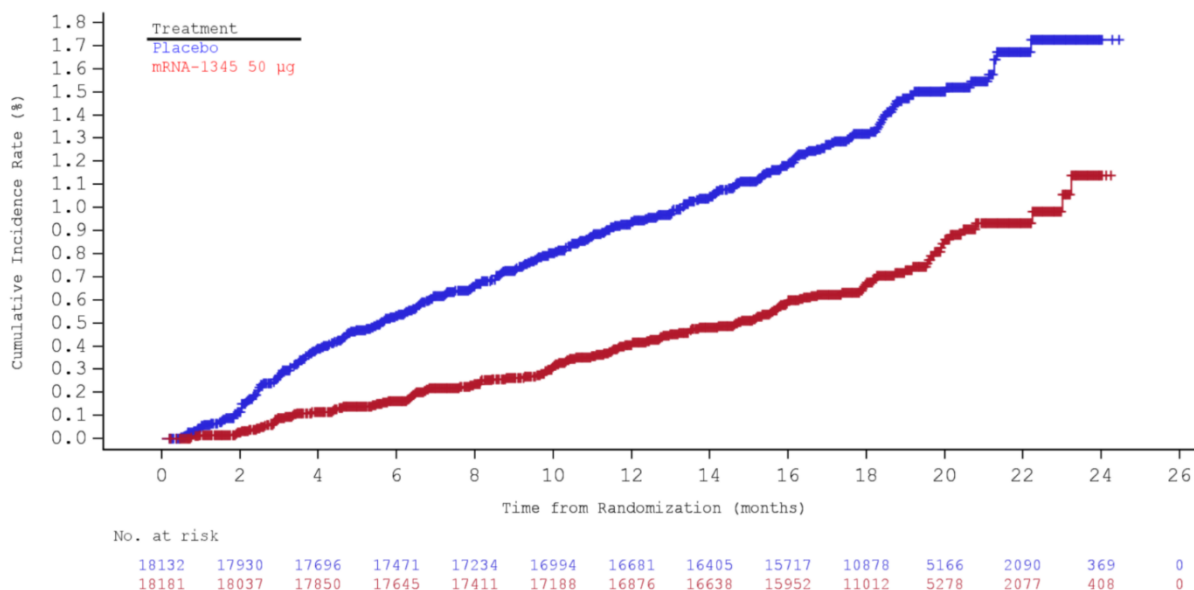


図4 接種14日後からデータカットオフまでの2症状/徴候以上が認められるRSV-LRTDの初回発症例の累積発症率 (P301試験、PPE集団 (2024年3月8日データカットオフ))

本剤の長期有効性について、P301試験の結果より、接種14日後から12カ月後及び24カ月後の追跡調査期間を通してVEが持続していたことが示され、2回のRSVシーズンを含む期間で有効性が期待される。なお、既承認の高齢者に対するRSVワクチンについて、海外では現在は単回接種が推奨されており、接種にあたり特定の季節を考慮する必要はないとされている (MMWR 2024; 73: 32: 696-702) が、継続中であるP301試験及びP302試験 (他ワクチンとの同時接種について評価する海外第III相試験) (7.R.5.2項参照) の結果を踏まえ、RSV関連疾患の予防における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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.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 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。

P301試験の安全性の概要は、表24のとおりであり、治験薬接種7日後までの特定副反応の発現状況は表15のとおりであった。

表 24 安全性の概要 (P301 試験、安全性解析対象集団、2023 年 4 月 30 日データカットオフ)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (18,184 例)	本剤群 (18,245 例)	プラセボ群 (405 例)	本剤群 (413 例)
特定副反応全体 ^{a)}	38.5 (6,975/18,102)	68.1 (12,383/18,174)	25.6 (103/403)	83.5 (343/411)
Grade3 以上の特定副反応全体	4.0 (723/18,102)	6.1 (1,115/18,174)	1.0 (4/403)	2.7 (11/411)
局所反応	16.2 (2,939/18,097)	58.3 (10,591/18,171)	12.7 (51/403)	79.8 (328/411)
Grade3 以上の局所反応	1.7 (310/18,097)	3.1 (561/18,171)	0.2 (1/403)	1.7 (7/411)
全身反応	32.9 (5,959/18,101)	47.4 (8,613/18,171)	18.9 (76/403)	44.8 (184/411)
Grade3 以上の全身反応	2.8 (513/18,101)	4.0 (719/18,171)	0.7 (3/403)	1.2 (5/411)
非特定有害事象 ^{b)}	18.8 (3,412)	20.5 (3,749)	9.1 (37)	10.7 (44)
非特定副反応	4.4 (795)	5.7 (1,035)	3.0 (12)	5.1 (21)
Grade3 以上の非特定有害事象	0.7 (135)	0.7 (129)	0.2 (1)	0
Grade3 以上の非特定副反応	0.3 (52)	0.3 (53)	0	0
死亡 ^{c)}	0.5 (83)	0.5 (84)	0	0
死亡に至った副反応	0	0	0	0
重篤な有害事象 ^{c)}	6.0 (1,092)	6.1 (1,114)	2.7 (11)	2.9 (12)
重篤な副反応	<0.1 (5)	<0.1 (4)	0	0
中止に至った有害事象	0.6 (105)	0.5 (99)	0	0
中止に至った副反応	0	<0.1 (1)	0	0

発現割合% (発現例数)。特定副反応については、発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a) 治験薬接種 7 日後まで

b) 治験薬接種 28 日後まで

c) データカットオフまで

① P301 試験の全集団における安全性

治験薬接種から 7 日後までの特定副反応の発現割合は、局所性ではプラセボ群 16.2% 及び本剤群 58.3%、全身性ではプラセボ群 32.9% 及び本剤群 47.4% であり、本剤群で発現割合が高かった。本剤群で発現割合の高かった特定副反応は、局所性では注射部位疼痛、全身性では疲労、頭痛、筋肉痛及び関節痛であった (7.2.1 項参照)。両群において、特定副反応の大半は Grade 1 であり、Grade 3 以上の特定副反応の発現割合はプラセボ群 4.0% 及び本剤群 6.1% であった。Grade 4 の局所性特定副反応は報告されず、Grade 4 の全身性特定副反応は発熱のみであり、Grade 4 の発熱の発現頻度は同程度であった (各群 0.2%)。ほとんどの局所性及び全身性の特定副反応は、接種後 1~2 日以内に発現し、発現後 1~2 日以内に消失した。接種 7 日後を超えて持続した特定副反応は、プラセボ群 5.1% 及び本剤群 6.7% であり、局所性特定副反応 (プラセボ群 0.7%、本剤群 1.7%、以下、同順)、全身性特定副反応 (4.8%、5.8%) であった。接種 7 日後を超えて持続した局所性特定副反応は、注射部位疼痛 (0.5%、1.0%) であった。接種 7 日後を超えて持続した全身性特定副反応のうち多く認められた事象は、疲労 (2.8%、3.4%)、関節痛 (2.6%、2.8%) 及び筋肉痛 (2.1%、2.3%) であった。

接種 28 日後までの非特定有害事象及び治験薬と因果関係が否定されなかった非特定有害事象の発現割合は、両群で同程度であった。両群において、接種 28 日後までに高頻度に報告された非特定有害事象は、反応原性に関連する事象又は一般的な感染症であった。

死亡に至った有害事象について、接種 7 日後までの死亡はプラセボ群 1 例 (交通事故) のみであり、28 日後まで両群とも 0.1% 未満、データカットオフまで両群ともに 0.5% に認められ、いずれの期間においても両群で同程度であった。いずれの事象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は、接種 7 日後まで両群とも 0.1%、接種 28 日後まで両群とも 0.6%、データカットオフまでにプラセボ群 6.0% 及び本剤群 6.1% であり、いずれの期間においても両群で同程度であった。データカットオフまでに治験薬と因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、プラセボ群 5 例 (発熱、痙攣発作、慢性閉塞性肺疾患、一過性脳虚血発作及び骨髄異形成症候群各 1 例)、本剤群 4 例 (悪寒、脱

水、顔面麻痺及び表在性静脈血栓症各1例)に認められ、転帰は骨髄異形成症候群の回復中以外は、いずれも消失した。

治験中止に至った有害事象の発現割合は、28日後まで両群とも0.1%未満、データカットオフまでにプラセボ群0.6%及び本剤群0.5%であり、いずれの期間も同程度であった。データカットオフまでの試験中止の理由の大半は死亡に至った有害事象であった。データカットオフまでに治験薬と因果関係が否定されなかった治験中止に至った有害事象は、本剤群の疲労1例に認められたが、転帰は回復であった。

② P301 試験の日本人集団における安全性

治験薬接種から7日後までの特定副反応は、表25のとおりであった。

表 25 治験薬接種から7日後までの特定副反応
(P301 試験、特定副反応解析対象集団、日本人集団、2023年4月30日データカットオフ)

	プラセボ群 (403 例)		本剤群 (411 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
特定副反応全体	25.6 (103)	1.0 (4)	83.5 (343)	2.7 (11)
局所性 (全体)	12.7 (51)	0.2 (1)	79.8 (328)	1.7 (7)
注射部位疼痛	10.9 (44)	0	77.6 (319)	0.2 (1)
腋窩の腫脹/圧痛	3.2 (13)	0	22.1 (91)	0
注射部位紅斑 (発赤)	0.5 (2)	0.2 (1)	2.7 (11)	0.2 (1)
注射部位腫脹 (硬結)	0.5 (2)	0	10.2 (42)	1.2 (5)
全身性 (全体)	18.9 (76)	0.7 (3)	44.8 (184)	1.2 (5)
疲労	12.4 (50)	0	29.2 (120)	0.5 (2)
頭痛	10.7 (43)	0	25.8 (106)	0.7 (3)
筋肉痛	6.0 (24)	0	25.3 (104)	0.2 (1)
関節痛	6.0 (24)	0	15.1 (62)	0
悪寒	3.0 (12)	0	9.2 (38)	0.2 (1)
悪心/嘔吐	2.2 (9)	0.2 (1)	1.9 (8)	0
発熱	0.5 (2)	0.5 (2)	1.9 (8)	0

発現割合 (%) (発現例数/解析例数)

局所性ではプラセボ群12.7%及び本剤群79.8%、全身性ではプラセボ群18.9%及び本剤群44.8%であり、本剤群で発現割合が高かった。局所性の特定副反応の発現割合は、日本人集団で全集団よりも高く、全身性の特定副反応は全集団と同様であった。

本剤群の局所性の特定副反応で多く認められた事象は、全集団同様、注射部位疼痛 (77.6%) であった。日本人集団で全集団よりも5%以上高い頻度で報告された本剤群の局所性の特定副反応は、注射部位疼痛 (日本人集団77.6%、全集団55.9%、以下、同順)、腋窩の腫脹又は圧痛 (22.1%、15.2%)、注射部位腫脹 (硬結) (10.2%、3.7%) であった。本剤群におけるGrade 3の局所性の特定副反応の発現割合は、日本人集団で低かった (1.7%、3.1%)。日本人集団において、Grade 4の局所性の特定副反応は認められなかった。

高頻度に報告された全身性の特定副反応は、疲労 (日本人集団29.2%、全集団30.8%、以下、同順)、頭痛 (25.8%、26.7%)、筋肉痛 (25.3%、25.6%)、関節痛 (15.1%、21.7%) であり、全集団と同程度であった。本剤群におけるGrade 3の全身性の特定副反応の発現頻度は、日本人集団で低かった (1.2%、3.8%)。日本人集団において、Grade 4の全身性の特定副反応は認められなかった。

局所性及び全身性の特定副反応の発現時期及び持続期間は全集団と同様であった。

治験薬接種から28日後までに発現した非特定有害事象の発現頻度は、両群で同程度 (プラセボ群9.1%、本剤群10.7%) であり、全集団 (プラセボ群18.8%、本剤群20.5%) より低かった。日本人集団で発現した非特定有害事象のプロファイルは全集団と同様であった。

日本人集団において、データカットオフまでに死亡に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象の発現割合は全集団と比較して低かった。

機構は、本剤の安全性について、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接種でも一般的に認められる事象（注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛等）であり短時間で消失していること、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。日本人における接種経験は限られていること等を踏まえると、新たな安全性の懸念が認められた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

7.R.2.2 注目すべき事象について

申請者は以下のように説明している。

注目すべき事象として、ショック・アナフィラキシー、ギラン・バレー症候群、ベル麻痺・顔面麻痺、心筋炎・心膜炎、及びワクチン接種に関連する呼吸器疾患増強（VAERD）・ワクチン接種に関連する疾患増強（VAED）について P301 試験（2023 年 4 月 30 日データカットオフ）及び P101 試験（外国人若年成人コホート：2021 年 9 月 27 日、外国人高齢者コホート：2022 年 10 月 3 日、日本人高齢者コホート：2022 年 9 月 13 日データカットオフ）における発現状況を検討し、検討結果は以下のとおりである。

① ショック、アナフィラキシー

MedDRA「アナフィラキシー反応（SMQ）」及び「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（SMQ）」（狭域）の PT を集計した。

P301 試験において、プラセボ群 5 例（急性呼吸不全及び呼吸困難 2 例、そう痒症、眼そう痒症、発疹、低血圧、喘鳴、心停止及び循環虚脱各 1 例、重複あり）及び本剤群 4 例（アナフィラキシー反応 2 例²⁶⁾、循環虚脱、眼そう痒症及び咳嗽各 1 例、重複あり）に認められ、重篤な事象は、プラセボ群 2 例（心停止、急性呼吸不全及び循環虚脱各 1 例、重複あり）及び本剤群 2 例（アナフィラキシー反応 2 例）に認められた。いずれも治験薬接種 7 日後以降に認められ、治験薬との因果関係は否定された。転帰は、プラセボ群の心停止及び急性呼吸不全 1 例は死亡、呼吸困難 1 例は未回復、本剤群はいずれも回復であり、それ以外はいずれも回復であった。

P101 試験では、いずれの群においても認められなかった。

以上より、本剤と関連するアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応のリスクは非常に低いと考えるが、一般的にワクチンにはショック、アナフィラキシー反応のリスクがあり、発現した場合には生命を脅かす可能性があることから、本剤の重要な潜在的なリスクとして、製造販売後においても安全性モニタリングを引き続き実施する。

② ギラン・バレー症候群

MedDRA「ギラン・バレー症候群（SMQ）」（狭域）の PT を集計した。

P301 試験及び P101 試験のデータカットオフまでにいずれの群においても認められなかった。

²⁶⁾ いずれも虫刺されによるアナフィラキシー反応とされた。

P301 試験及び P101 試験の臨床試験データ並びに申請者の SARS-CoV-2 ワクチンのデータによる mRNA ワクチン安全性データに基づくと、現時点でギラン・バレー症候群と本剤との潜在的な因果関係を支持するための十分な情報はないと考える。

実施中の本剤の臨床試験において AESI とし、製造販売後においても安全性モニタリングを引き続き実施する。

③ ベル麻痺、顔面麻痺

MedDRA PT「ベル麻痺」及び「顔面神経麻痺」を集計した。

P301 試験において、プラセボ群 5 例（ベル麻痺 3 例、顔面神経麻痺 2 例）及び本剤群 9 例（ベル麻痺 6 例、顔面神経麻痺 3 例）に認められ、重篤な事象はプラセボ群 2 例（顔面神経麻痺 2 例）及び本剤群 2 例（顔面神経麻痺 2 例）であった。本剤群の顔面神経麻痺 1 例（重篤）は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

P101 試験では、いずれの群においても認められなかった。

P301 試験で認められた治験薬と因果関係が否定されなかった本剤群の顔面神経麻痺 1 例は、本剤接種 5 日後に認められ、重篤とされたものの、当該被験者は、ベル麻痺のリスク因子である高血圧の既往歴があった。また、P301 試験におけるベル麻痺及び顔面神経麻痺の発現割合が本剤群とプラセボ群で同程度であったことから、現時点において、ベル麻痺及び顔面神経麻痺と本剤との因果関係を裏付ける根拠は不十分であり、安全性上の懸念は特段ないと考える。

④ 心筋炎、心膜炎

MedDRA「非感染性心筋炎／心膜炎（SMQ）」（狭域）の PT を集計した。

P301 試験において、プラセボ群 1 例（心膜炎 1 例）及び本剤群 3 例（心膜炎 2 例、心筋炎 1 例）に認められ、重篤な事象はプラセボ群 1 例（心膜炎 1 例）及び本剤群 1 例（心筋炎 1 例）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快又は回復であった。

P101 試験では、いずれの群においても認められなかった。

現時点において、心筋炎及び心膜炎のリスクに関して、本剤と心筋炎又は心膜炎の発症に因果関係があるとするには、情報が不十分であると考え。ただし、SARS-CoV-2 の mRNA ワクチン接種後に非常に稀ではあるものの心筋炎及び心膜炎の発現の報告があること（Lancet Respir Med 2022; 10: 679-88 等）並びに心筋炎及び心膜炎が発現した際の臨床的転帰が重大であることを踏まえ、心筋炎及び心膜炎は本剤の重要な潜在的リスクと考える。実施中の本剤の臨床試験において AESI とし、製造販売後においても安全性モニタリングを引き続き実施する。

⑤ VAERD、VAED

60 歳以上の成人 36,000 例以上を対象とした P301 試験において、実施した解析時点のいずれにおいても本剤はプラセボと比較して RSV-LRTD の発症率を減少させた。また、本剤群で発現した RSV-LRTD の症例が、プラセボ群の症例よりも重症であったという報告は認められなかった。

1960 年代に実施された臨床試験において、ホルマリン不活化 RSV ワクチン接種を受けた RSV 感染歴のない乳児において、RSV の自然感染後に RSV ワクチン関連 ERD が認められた（Am J Epidemiol 1969; 89: 449-63, Am J Epidemiol 1969; 89: 422-34）。RSV ワクチン関連 ERD の病因はまだ完全には解明されていないが、本剤の臨床試験成績や RSV ワクチンの WHO ガイドライン（WHO Technical Report Series

No.1024 Annex 2 Guidelines on the quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines. WHO; 2020) を踏まえると、本剤の接種対象である 60 歳以上の成人は RSV の感染歴がある集団であり、本剤接種後の VAERD 及び VAED のリスクは極めて低いと考える。

機構は、注目すべき事象について、申請者の説明を概ね了承した。ショック、アナフィラキシーについては、因果関係が否定されない重篤な有害事象は認められてはいないものの、他の既承認ワクチンにおける注意喚起状況を踏まえ、本剤においても同様にリスクがあると考えことから、同様に注意喚起することが適切と判断した。また、ベル麻痺、顔面麻痺について、発症例数は非常に限られているものの、本剤と因果関係が否定されなかった重篤な有害事象が認められていることを踏まえ、添付文書において適切に注意喚起することが適切と考える。なお、製造販売後調査については、7.R.6 項で議論する。

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は感染力の強いウイルスであり、世界中に蔓延し、あらゆる年齢層での呼吸器疾患の主要な原因である。自然感染後、RSVに対して一過性かつ不完全な免疫応答が起こり、生涯にわたって繰り返しRSV感染を経験する可能性がある (J Med Virol 2006; 78: 1493-7、Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 1040-9)。高齢者は加齢に伴って免疫力が低下しており、また慢性心疾患や慢性肺疾患等の基礎疾患の有病率が高いため、RSV疾患への罹患や、RSV疾患による死亡のリスクが高い (CDC OLDER ADULTS 2022、Clin Microbiol Rev 2000;13:371-84) が、成人のRSV感染症に適応のある治療薬はない。本剤のRSV感染症に対する有効性について、多様な背景をもつ60歳以上の成人を組み入れた国際共同試験第II/III相試験 (P301試験) において、プラセボ群を対照として、2つ以上症状/徴候及び3つ以上症状/徴候が認められるRSV-LRTDに対する予防効果が確認され、安全性も許容可能であった。したがって、本剤は、60歳以上の成人におけるRSV感染症に対する予防ワクチンとして臨床的意義を有すると考える。

本邦では、60歳以上の成人を対象に、RSVによるLRTDの予防に対するワクチンとして、組換えRSウイルスワクチンであるアレックスビー筋注用及びアブリスボ筋注用が製造販売承認されている。本剤は迅速に生産可能なmRNAワクチンであり、RSV予防の新たな選択肢となりうる。また、現時点で、アレックスビー筋注用及びアブリスボ筋注用はバイアル製剤であるところ、本剤はプレフィルドシリンジ製剤での提供を予定していることから、簡便な接種が可能となると考える。

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、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して臨床的意義があると判断した。

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。

国際共同試験第II/III相試験 (P301試験) の結果から、60歳以上の成人における本剤の有効性が認められ (7.R.1項参照)、安全性も許容可能であると考え (7.R.2項参照)。また、既承認のRSVワクチンの効能・効果を踏まえ、本剤の申請効能・効果について「RSウイルスによる感染症の予防」と設定することは妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験成績に加え、本邦で承認されている RSV ワクチンの効能・効果も踏まえると、本剤の効能・効果を RSV による感染症の予防とすることは可能であると考え。RSV は 2 つのサブタイプ (RSV-A、RSV-B) に分類されるが、それらにより引き起こされる RSV 感染症の症状に大きな差はなく、ワクチンの接種時にはいずれの RSV サブタイプが流行の主流となるかは不明である。また、本剤の作用機序からいずれのサブタイプにも有効性が期待できること、本剤の有効性についてサブタイプ別の有効性の明確な差異は認められていないことを踏まえると (7.R.1.1 項参照)、本剤の効能・効果においてターゲットとなる RSV サブタイプを示す意義は低いと考える。

また、P301 試験は継続中であり、今後得られるエビデンスに基づき、RSV 感染症の予防における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 (7.R.1.3 項参照)。

したがって、本剤の効能・効果は以下のように申請どおり設定し、添付文書の「効能又は効果に関連する注意」の項において、本剤の効果の持続性に関するデータが得られていない旨の記載をすることが適切と考える。

<効能・効果>

RS ウイルスによる感染症の予防

<効能又は効果に関連する注意>

本剤の効果の持続性に関するデータは得られていない。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (P101 試験) の外国人高齢者パート (65~79 歳) において、本剤 (12.5、25、50、100 及び 200 µg) を単回筋肉内接種 (0.5 mL) したときの安全性及び免疫原性を評価した。治験薬 1 回目接種 1 カ月後、RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価はいずれの接種群においても上昇した (表 26)。また、接種 1 カ月後の中和抗体価は、本剤 25、50 及び 100 µg 群間で同程度であり、12.5 µg 群では低く、200 µg 群では高い傾向が認められた。免疫原性に加え、各用量の安全性プロファイルと比較したところ、本剤 100 及び 200 µg 群では、本剤 12.5、25 及び 50 µg 群に比べて特定副反応の発現割合が高かった (7.1.1 項参照)。免疫原性及び安全性プロファイルのバランスの評価に基づき、国際共同第 II/III 相試験 (P301 試験) における本剤の用法・用量として、本剤 50 µg (0.5 mL) の単回筋肉内接種を選択した。

国際共同第 II/III 相試験 (P301 試験) において、本剤 50 µg (0.5 mL) を単回筋肉内接種した際の有効性が確認され (7.R.1 項参照)、安全性は許容可能と考えられたこと (7.R.2 項参照) から、本剤の申請用法・用量について「60 歳以上の者に、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。」と設定することは妥当と考える。

表 26 治験薬 1 回目接種前後の RSV-A 及び RSV-B 中和抗体価 (P101 試験、外国人高齢者パート、PP 集団)

	プラセボ群 (58 例)	本剤 12.5 µg 群 (46 例)	本剤 25 µg 群 (46 例)	本剤 50 µg 群 (47 例)	本剤 100 µg 群 (46 例)	本剤 200 µg 群 (47 例)
RSV-A 中和抗体価						
1 回目接種前						
例数	58	46	46	47	46	47
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	1590.7 [1141.8, 2215.9]	1329.8 [969.1, 1824.8]	1519.0 [1128.8, 2044.0]	1204.7 [918.5, 1580.0]	1224.9 [877.7, 1709.4]	1879.9 [1403.5, 2517.9]
1 回目接種 1 カ月後						
例数	56	44	45	44	43	47
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	1827.2 [1306.1, 2556.2]	13619.5 [9340.7, 19858.3]	19008.4 [14470.5, 24969.5]	13739.0 [9875.5, 19113.8]	17053.4 [12486.8, 23289.9]	31084.4 [24302.8, 39758.5]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	1.15 [0.99, 1.34]	10.19 [7.17, 14.48]	12.17 [8.90, 16.64]	12.03 [8.78, 16.47]	14.14 [10.23, 19.54]	16.54 [12.25, 22.33]
SRR [両側 95%CI] (%) ^{b)}	5.4 [1.1, 14.9]	75.0 [59.7, 86.8]	88.9 [75.9, 96.3]	84.1 [69.9, 93.4]	93.0 [80.9, 98.5]	93.6 [82.5, 98.7]
RSV-B 中和抗体価						
1 回目接種前						
例数	58	46	46	47	46	47
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	1450.8 [1053.2, 1998.7]	1437.5 [1015.1, 2035.4]	1507.7 [1055.3, 2153.9]	1135.3 [833.2, 1547.0]	941.0 [681.6, 1299.1]	1455.4 [1008.2, 2100.9]
1 回目接種 1 カ月後						
例数	56	44	45	44	43	47
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	1579.9 [1102.0, 2265.2]	8154.1 [5568.1, 11941.1]	10235.2 [7445.9, 14069.5]	9432.1 [6706.2, 13266.0]	9319.9 [6754.5, 12859.7]	18183.8 [13206.2, 25037.5]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	1.12 [0.98, 1.29]	5.29 [3.74, 7.49]	6.56 [4.86, 8.87]	8.96 [6.79, 11.84]	9.60 [7.31, 12.61]	12.49 [9.10, 17.16]
SRR [両側 95%CI] (%) ^{b)}	1.8 [0.0, 9.6]	54.5 [38.8, 69.6]	66.7 [51.0, 80.0]	79.5 [64.7, 90.2]	79.1 [64.0, 90.0]	80.9 [66.7, 90.9]

SRR は、ベースライン値が定量下限 (LLOQ) 未満の場合は治験薬接種後の抗体価が LLOQ の 4 倍以上、ベースライン値が LLOQ 以上の場合はベースライン値から 4 倍以上の増加を示した被験者の割合として定義した。

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値に t 分布を仮定した結果を逆対数変換することにより算出

b) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の用法・用量を以下のように申請どおり設定することは適切と考える。

<用法・用量>

60 歳以上の者に、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

7.R.5.2 ワクチンの同時接種について

申請者は、本剤と他のワクチンの同時接種について、以下のように説明している。

本剤とインフルエンザワクチン又は SARS-CoV-2 ワクチンとの同時接種について検討するため、海外第Ⅲ相試験 (P302 試験) を米国で実施している。

P302試験は、50歳以上の成人 (医学的に安定している基礎疾患を有する者を含む) を対象として、本剤とインフルエンザワクチン又はSARS-CoV-2ワクチンとの同時接種時の免疫原性及び安全性を検討した無作為化観察者盲検並行群間比較試験である。パートAでは本剤と季節性不活化インフルエンザワクチン (SIIV) (4価インフルエンザワクチン、販売名: AFLURIA)、パートBでは本剤とスパイクバックス筋注 (SARS-CoV-2の起源株とオミクロン株BA.1系統の2価ワクチン) の同時接種を実施し、単独接種

に対する同時接種の血清中和抗体価 (RSV-A、SARS-CoV-2) 又はHAI抗体価 (インフルエンザウイルス) の非劣性を検討することとした²⁷⁾。

本剤と SIIV の同時接種若しくは本剤又は SIIV のいずれかを単独接種 (パート A)、本剤とスパイクバック筋注の同時接種若しくは本剤又はスパイクバック筋注のいずれかを単独接種 (パート B) することとされ、全体で 3,304 例がワクチン接種を受けた (パート A : 1,623 例、パート B : 1,681 例)。試験は継続中であり、中間解析を行った (データベースロックは 2023 年 3 月 8 日 (パート A) 及び 2023 年 6 月 21 日 (パート B))。

免疫原性について、パート A の主要評価項目は、治験薬接種 1 カ月後の RSV-A に対する中和抗体価及び 4 種のインフルエンザ株に対する HAI 抗体価の GMR、並びに RSV-A に対する SRR 差とされ、パート B の主要評価項目は、治験薬接種 1 カ月後の RSV-A 及び 2 種の SARS-CoV-2 株に対する中和抗体の GMR、並びに RSV-A に対する SRR 差とされた。パート A 及びパート B における単独接種群に対する同時接種群の各標的抗原²⁸⁾に対する GMR、単独接種群と同時接種群の SRR 又は SCR の差の結果は、表 27 のとおりであった。

主要評価項目のうち RSV-A に対する中和抗体価及び 4 種のインフルエンザ株に対する HAI 抗体価の GMR、RSV-A 及び 2 種の SARS-CoV-2 株に対する中和抗体価の GMR について、いずれも非劣性基準を満たしていた。一方、主要評価項目のうち RSV-A に対する SRR の差については、パート B では非劣性基準を満たしたものの、パート A において非劣性基準を満たさなかった。パート A の全ての被験者がベースラインで RSV-A に対する中和抗体を保有し、比較的高い中和抗体価を有していたために、抗体価の 4 倍上昇を達成することが困難であった可能性がある。既に中和抗体を有している被験者で中和抗体価が 4 倍上昇することの有益性は不確かであり、本剤との同時接種時の有効性は期待されると考える。

²⁷⁾ パート A 及びパート B のそれぞれにおいて、以下の 2 つの基準をいずれも満たした場合に、同時接種群の単独群に対する非劣性が検証されたと判断することとされた。

(i) GMR : 95%CI の下限値が 0.667 を上回る、 (ii) SRR 又は SCR の差 : SRR 又は SCR の差の 95%CI の下限値が -10% を上回る。

²⁸⁾ RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価については、本剤+SIIV 同時接種群又は本剤+スパイクバック同時接種群と本剤単独群との比較。4 種のインフルエンザ株に対する HAI 価については、本剤+SIIV 同時接種群と SIIV 単独群との比較。2 種の SARS-CoV-2 株に対する中和抗体価については、本剤+スパイクバック同時接種群とスパイクバック単独群との比較。

表 27 治験薬接種 1 カ月後の単独接種群に対する同時接種群の各標的抗原に対する GMR、SRR^{d)} 又は SCR^{b)} (P302 試験、PP 集団)

パート A (同時接種群 639 例、本剤単独接種群 232 例、 SIIV 単独接種群 626 例)		パート B (同時接種群 514 例、本剤単独接種群 513 例、 スパイクバックス筋注単独接種群 519 例)	
GMR			
標的抗原	GMR [両側 95% CI] ^{c)}	標的抗原	GMR [両側 95% CI] ^{c)}
RSV-A	0.81 [0.67, 0.97]	RSV-A	0.80 [0.70, 0.90]
RSV-B	0.85 [0.73, 1.00]	RSV-B	0.89 [0.79, 1.00]
Influenza A/H1N1	0.89 [0.77, 1.03]	SARS-CoV-2 起源株	0.96 [0.87, 1.06]
Influenza A/H3N2	0.97 [0.86, 1.09]	SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.1 系統	1.00 [0.89, 1.14]
Influenza B/Victoria	0.93 [0.82, 1.05]		
Influenza B/Yamagata	0.91 [0.81, 1.02]		
SRR 又は SCR の差			
標的抗原	SRR 又は SCR の差 [両側 95% CI] ^{d)} (%)	標的抗原	SRR の差 [両側 95% CI] ^{d)} (%)
RSV-A	-11.2 [-17.9, -4.1]	RSV-A	-4.4 [-9.9, 1.0]
RSV-B	-14.3 [-21.5, -6.9]	RSV-B	-5.9 [-11.9, 0.3]
Influenza A/H1N1	-2.7 [-8.2, 2.9]	SARS-CoV-2 起源株	0.2 [-6.0, 6.3]
Influenza A/H3N2	-0.9 [-6.3, 4.4]	SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.1 系統	-0.9 [-6.6, 4.7]
Influenza B/Victoria	-0.9 [-6.2, 4.3]		
Influenza B/Yamagata	-1.2 [-6.3, 3.9]		

- a) RSV-A/RSV-B、SARS-CoV-2 株の中和抗体の SRR は、ベースライン値が定量下限 (LLOQ) 未満の場合は接種後の抗体価が LLOQ の 4 倍以上、ベースライン値が LLOQ 以上の場合はベースライン値から 4 倍以上の増加を示した被験者の割合として定義した。
- b) インフルエンザ株の SCR は、ベースライン値が 1:10 未満の場合は接種後の抗体価が 1:40 以上、ベースライン値が 1:10 以上の場合は接種後の抗体価がベースライン値から 4 倍以上に上昇した被験者の割合として定義した。
- c) 接種 29 日後の中和抗体価 (対数変換値) を応答変数、接種群、接種前の中和抗体価 (対数変換値) 及び年齢層 (50~59 歳/60~74 歳/75 歳以上) を因子とした共分散分析により推定した最小二乗平均値及び両側 95%CI を逆対数変換することにより算出。
- d) 両側 95%CI は Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

安全性について、治験薬接種から 7 日後までに認められた特定副反応は表 28 及び表 29 のとおりであった。SIIV 又はスパイクバックス筋注との同時接種群では単独接種群と比較して一部の特定副反応の発現割合が高かったものの、全体として認められた特定副反応の多くが軽度又は中等度であった。P302 試験の追跡調査期間 (中央値) は、パート A では約 6 カ月、パート B では約 7 カ月であり、治験薬と因果関係が否定されない重篤な有害事象、AESI、試験中止に至った有害事象又は死亡に至った有害事象は各群ともに認められなかった。本剤と SIIV 又はスパイクバックス筋注の同時接種時の安全性プロファイルは許容可能であり、新たな安全性の懸念は確認されなかった。

表 28 治験薬接種から 7 日後までの特定副反応 (P302 試験、パート A、特定副反応解析対象集団)

	本剤+SIIV 同時接種群 (678 例)		本剤単独群 (249 例)		SIIV 単独群 (683 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
特定副反応全体	58.4 (396/678)	5.9 (40/678)	59.0 (147/249)	7.6 (19/249)	42.8 (292/683)	3.5 (24/683)
局所性 (全体)	49.7 (337/678)	2.1 (14/678)	49.0 (122/249)	3.6 (9/249)	29.0 (198/683)	0.7 (5/683)
注射部位疼痛	47.9 (325/678)	1.2 (8/678)	46.6 (116/249)	1.6 (4/249)	25.8 (176/683)	0.1 (1/683)
腋窩の腫脹/圧痛	12.2 (83/678)	0.7 (5/678)	15.3 (38/249)	1.6 (4/249)	9.2 (63/683)	0.3 (2/683)
注射部位腫脹 (硬結)	1.9 (13/678)	0.4 (3/678)	2.8 (7/249)	0.4 (1/249)	1.0 (7/683)	0.3 (2/683)
注射部位紅斑 (発赤)	1.2 (8/678)	0.4 (3/678)	1.2 (3/249)	0	1.6 (11/683)	0.3 (2/683)
全身性 (全体)	41.3 (280/678)	4.1 (28/678)	40.2 (100/249)	4.4 (11/249)	31.6 (216/683)	2.8 (19/683)
疲労	25.8 (175/678)	2.1 (14/678)	24.9 (62/249)	1.2 (3/249)	22.0 (150/683)	1.3 (9/683)
筋肉痛	24.3 (165/678)	0.6 (4/678)	23.3 (58/249)	0.8 (2/249)	13.6 (93/683)	0.3 (2/683)
頭痛	23.2 (157/678)	1.0 (7/678)	24.5 (61/249)	0.8 (2/249)	17.1 (117/683)	0.6 (4/683)
関節痛	19.6 (133/678)	0.7 (5/678)	20.9 (52/249)	1.6 (4/249)	14.3 (98/683)	0.1 (1/683)
悪寒	9.0 (61/678)	0	11.2 (28/249)	0	6.6 (45/683)	0.1 (1/683)
悪心/嘔吐	8.0 (54/678)	0	6.8 (17/249)	0.4 (1/249)	3.4 (23/683)	0
発熱	3.1 (21/674)	1.3 (9/674)	6.9 (17/248)	2.4 (6/248)	2.1 (14/682)	0.9 (6/682)

発現割合 (%) (発現例数/解析例数)

表 29 治験薬接種から 7 日後までの特定副反応 (P302 試験、パート B、特定副反応解析対象集団)

	本剤+スパイクバックス同時接種群 (558 例)		本剤単独群 (555 例)		スパイクバックス単独群 (557 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
特定副反応全体	70.6 (394/558)	8.4 (47/558)	64.5 (358/555)	3.2 (18/555)	64.8 (361/557)	5.7 (32/557)
局所性 (全体)	62.9 (351/558)	2.2 (12/558)	57.1 (317/555)	1.1 (6/555)	56.7 (316/557)	1.1 (6/557)
注射部位疼痛	61.3 (342/558)	1.8 (10/558)	54.4 (302/555)	0.7 (4/555)	55.3 (308/557)	0.7 (4/557)
腋窩の腫脹/圧痛	19.4 (108/558)	0.5 (3/558)	16.8 (93/555)	0	15.3 (85/557)	0.4 (2/557)
注射部位紅斑 (発赤)	2.7 (15/558)	0.4 (2/558)	2.9 (16/555)	0.4 (2/555)	2.5 (14/557)	0
注射部位腫脹 (硬結)	2.5 (14/558)	0	2.7 (15/555)	0	2.5 (14/557)	0.2 (1/557)
全身性 (全体)	57.3 (320/558)	6.8 (38/558)	46.3 (257/555)	2.9 (16/555)	47.6 (265/557)	5.2 (29/557)
疲労	40.5 (226/558)	4.1 (23/558)	30.1 (167/555)	0.9 (5/555)	32.5 (181/557)	2.3 (13/557)
筋肉痛	40.0 (223/558)	3.0 (17/558)	26.7 (148/555)	1.3 (7/555)	30.7 (171/557)	1.6 (9/557)
関節痛	34.6 (193/558)	1.4 (8/558)	22.3 (124/555)	0.9 (5/555)	25.7 (143/557)	1.3 (7/557)
頭痛	31.9 (178/558)	1.4 (8/558)	26.7 (148/555)	1.1 (6/555)	29.6 (165/557)	1.6 (9/557)
悪寒	21.9 (122/558)	0.2 (1/558)	12.8 (71/555)	0.5 (3/555)	16.5 (92/557)	0.4 (2/557)
悪心/嘔吐	10.0 (56/558)	0	7.0 (39/555)	0	9.0 (50/557)	0
発熱	7.6 (42/556)	0.5 (3/556)	2.0 (11/555)	0.5 (3/555)	3.2 (18/555)	1.1 (6/555)

発現割合 (%) (発現例数/解析例数)

以上の結果を踏まえ、本剤とインフルエンザワクチン又は SARS-CoV-2 ワクチンの同時接種は可能であると考えられる。

機構は、本剤とインフルエンザワクチン又は SARS-CoV-2 ワクチンの同時接種は可能であるとの申請者の説明を了承した。

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。

本剤の臨床試験成績より、本剤接種による主な副反応はワクチン接種時に一般的に認められる事象(注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛等)であり、本剤の安全性プロファイルは良好であることが示されている(7.R.2.1 項参照)。

本剤の製造販売後の安全性検討事項に、「心筋炎、心膜炎」及び「ショック、アナフィラキシー」を重要な潜在的リスクとして設定する。臨床試験において認められたこれらの事象は、いずれも治験薬との関連が否定されているものの(7.R.2.2 項参照)、「心筋炎、心膜炎」については、SARS-CoV-2 の mRNA ワクチンで重要な特定されたリスクとして注意喚起されており、同様に mRNA ワクチンである本剤についても、引き続き注視する必要があると考える。現時点において、本剤接種と「心筋炎、心膜炎」の発症との関連性を示唆するエビデンスは明確ではないと考えていることから、これらの事象を含む本剤の安全性検討事項について、製造販売後の使用実態下での本剤接種による発現頻度やリスク因子を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として、60 歳以上を対象とした特定使用成績調査(目標例数: 800 例、観察期間: 接種後 28 日間)を計画している。通常的安全性監視活動の一つである自発報告による情報収集に加え、当該調査において収集された安全性情報に基づき、本剤の安全性に懸念が認められた場合には、必要に応じて新たな追加の安全性監視活動の実施を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績より、本剤の安全性は許容可能と判断した(7.R.2 項参照)。また、本剤の海外製造販売後の使用経験は限られていることを踏まえ、本剤の安全性検討事項である重要な潜在的リスクについて、製造販売後に継続的に安全性監視活動を行うとの申請者の方針は適切と考える。

しかしながら、下記の点を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において「心筋炎、心膜炎」及び「ショック、アナフィラキシー」に関する医療現場への情報提供、本剤に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、限られた例数での製造販売後調査等を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

- 2万人近くの被験者に本剤が接種された P301 試験において、「心筋炎、心膜炎」及び「ショック、アナフィラキシー」について認められた事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定された少数例のみであり（7.R.2.2 項参照）、提示された特定使用成績調査において、製造販売後の使用実態下での本剤接種による発現頻度やリスク因子を把握することは困難と考える。
- 本剤の臨床試験成績の安全性情報から、現時点で本剤特有の安全性の懸念は認められていない。

以上の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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 3.2.P.8.3 において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

3.2.P.8.3

承認申請者

- 申請資料の品質管理を適切に実施していなかったため、申請資料に誤記載が散見された。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

〈改善すべき事項〉

5.3.5.1.1

治験依頼者

- 一部の被験者において、症例報告書の記載が原資料と矛盾していることをモニタリングで把握していなかった

治験実施医療機関

- 原資料と症例報告書の不整合（既往歴・合併症、有害事象（重篤な有害事象を含む）、併用薬の未記載）

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 RSV 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。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。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7年4月7日

申請品目

[販売名] エムレスビア筋注シリンジ
 [一般名] RS ウイルス RNA ワクチン
 [申請者] モデルナ・ジャパン株式会社
 [申請年月日] 令和6年5月30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 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」、「7.R.5 用法・用量について」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 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、専門協議での議論を踏まえ、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30に示す安全性検討事項を設定すること、及び表31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30 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 ・ 心筋炎、心膜炎	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表31 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	・ 市販直後調査による情報提供

1.2 その他

1.2.1 品質について

審査報告(1)の作成時点において申請者に対応を求めていた製剤における力価の管理について、申請者は以下のように説明した。

機構の意見を踏まえ、Hep3B細胞を用いた in vitro 相対タンパク質発現 (IVRPE) 試験を製剤の工程管理試験として設定し、力価を管理する。当該試験は Hep3B 細胞に本剤を添加して培養し、細胞に取り込まれた mRNA (RNA-100-AR02) により発現された抗原タンパク質を、ELISA により定量する試験である。今後、追加の製剤の実測値を収集し、試験方法の分析能の評価を継続して行うとともに、製造実績が得られた段階で、管理値の適切性を再検討する。

機構は、申請者の説明を了承し、提出された資料及び以上の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

2. 審査報告 (1) の修正事項

審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
7	1	製剤の特性解析として実施された <u>HeLa</u> 細胞を用いた定量的な in vitro 相対タンパク質発現 (IVRPE) 試験	製剤の特性解析として実施された <u>Hep3B</u> 細胞を用いた定量的な in vitro 相対タンパク質発現 (IVRPE) 試験

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

RS ウイルスによる感染症の予防

[用法・用量]

60 歳以上の者に、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AEX-HPLC	Anion exchange high performance liquid chromatography	陰イオン交換液体クロマトグラフィー
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トランボプラスチン時間
ARD	Acute respiratory disease	急性呼吸器疾患
■	■	■
CAD	Charged aerosol detection	荷電化粒子検出法
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSPC	1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン
dsRNA	Double-stranded RNA	二本鎖 RNA
ERD	Enhanced respiratory disease	呼吸器疾患増強
ESI-MS	Electrospray ionization-MS	エレクトロスプレーイオン化質量分析
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均濃度
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMR	Ratio of geometric mean titers	幾何平均抗体価の比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HAI	Hemagglutination inhibition	血球凝集阻害
HR	Hazard ratio	ハザード比
■	■	■
IVRPE	In vitro relative protein expression	in vitro 相対タンパク質発現
IVT	In vitro transcription	in vitro 転写
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限値
LNP	Lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子
LRTD	Lower respiratory tract disease	下気道疾患
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
P101 試験	—	mRNA-1345-P101 試験
P301 試験	—	mRNA-1345-P301 試験
P302 試験	—	mRNA-1345-P302 試験
PDE1	Phosphodiesterase I	ホスホジエステラーゼ I
PEG2000-DMG	1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000	1,2-ジミリスチル-rac-グリセロ-3-メトキシポリエチレングリコール-2000
postF	Postfusion F protein	融合後 F 糖タンパク質
PPE	Per-protocol efficacy	治験実施計画書に適合した有効性解析対象
PPI	Per-protocol immunogenicity	治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象
preF	Prefusion F protein	融合前 F 糖タンパク質
PT	Preferred term	基本語

略語	英語	日本語
RP-HPLC	Reversed-phase high performance liquid chromatography	逆相液体クロマトグラフィー
RP-IP-HPLC	Ion-paired reversed-phase high performance liquid chromatography	逆相イオンペア液体クロマトグラフィー
RSV	Respiratory syncytial virus	RS ウイルス
RSV-A	Respiratory syncytial virus A subtype	RSV サブタイプ A
RSV-B	Respiratory syncytial virus B subtype	RSV サブタイプ B
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写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
SCR	Seroconversion rate	抗体陽転割合
SDS-PAGE	SDS-polyacrylamide gel electrophoresis	SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SIIV	Seasonal inactivated influenza vaccine	季節性不活化インフルエンザワクチン
SM-102	Heptadecan-9-yl 8-((2-hydroxyethyl)(6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl)amino)octanoate	ヘプタデカン-9-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸エステル
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SRR	Seroresponse rate	抗体応答割合
UV	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
VAED	Vaccine associated enhanced disease	ワクチン接種に関連する疾患増強
VAERD	Vaccine associated enhanced respiratory disease	ワクチン接種に関連する呼吸器疾患増強
VE	Vaccine efficacy	ワクチン効果
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	エムレスビア筋注シリンジ