

審査報告書

令和8年4月6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7年6月20日
[剤形・含量] 1バイアル中に遺伝子組換えRSV膜融合前型融合タンパク質（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18～49歳のRSV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RSV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、以下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~~18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。

(取消線部削除、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8年2月9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7年6月20日
[剤形・含量] 1バイアル中に遺伝子組換えRSV膜融合前型融合タンパク質(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~~50~~18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。

(取消線部削除、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	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	19
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	20

[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ものの、高齢者や慢性疾患 (糖尿病、冠動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、慢性腎臓病、慢性肝疾患及び心不全等) がある場合には、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)。本邦においては、2026 年 1 月時点で、高齢者又は慢性疾患を有する者に対しては、60 歳以上の成人に対する RSV mRNA ワクチン (販売名: エムレスピア筋注シリンジ) 及び組換え RSV ワクチン (販売名: アプリスポ筋注用)、並びに 60 歳以上の成人又は RSV 感染症が重症化するリスクが高いと考えられる 50 歳以上の成人に対して本剤が承認されている。一方、50 歳未満でも慢性疾患を有する場合には、RSV 感染により入院するリスクが高いこと (Clin Infect Dis 2022; 74: 1004-11、Infect Dis Ther 2024; 13: 845-60 等) が報告されているものの、これらの者に対する RSV 感染症の予防を目的としたワクチンは承認されていない。

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 社により開発された。2026 年 1 月時点で、60 歳以上の成人又は RSV 感染症が重症化するリスクが高い 50 歳以上の成人を対象とした適応については本邦を含め、欧州、米国等の 50 以上の国又は地域で承認されており、18~49 歳を対象とした適応については欧州及び [REDACTED] で承認されている。

今般、基礎疾患を有する 18~49 歳の成人を対象とした本剤の国際共同第 III 相試験 (025 試験) の成績に基づき、RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18~49 歳の成人に対する用法・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¹⁾、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

本申請は新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時及び RSV 感染症が重症化するリスクが高い 50 歳以上の成人に対する用法・用量の追加に係る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。

¹⁾ WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, Annex 1, 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 日付け医薬薬審査発 0327 第 1 号)

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

本申請において、「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」は提出されていない。本申請において提出された臨床試験における免疫原性評価の測定方法については、7.R.2.1 項に記載する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す臨床試験成績が提出された。

表 1 臨床試験の概要

実施地域	試験名 (jRCT 番号)	相	コホート及び登録例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
国際共同	RSV OA=ADJ-025 (jRCT2031240020)	III	<パート A> コホート 1: 基礎疾患 ²⁾ を有する 18~49 歳の成人 At Increased Risk (AIR) 群 426 例 (日本人 42 例) コホート 2: 60 歳以上 Older Adults (OA) 群 429 例 (日本人 41 例) <パート B> コホート 3: 基礎疾患 ²⁾ を有する 18~49 歳の成人 603 例 (日本人 14 例)	本剤 0.5 mL (120 µg) 1 回筋肉内接種	免疫原性 安全性

7.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1: RSV OA=ADJ-025 試験、実施期間 2024 年 4 月~2025 年 3 月)

18 歳以上の成人 (パート A; コホート 1 (AIR 群): 基礎疾患²⁾ を有する 18~49 歳の成人、コホート 2 (OA 群): 60 歳以上の成人、パート B; コホート 3: 基礎疾患²⁾ を有する 18~49 歳の成人) を対象に、本剤の免疫原性及び安全性の評価を目的としたパート A (目標例数約 850 例 (コホート 1 (AIR 群): 約 425 例、コホート 2 (OA 群): 約 425 例)³⁾ と、安全性の評価を目的としたパート B (目標例数約 600 例⁴⁾) からなる非盲検非対照試験が、日本を含む 6 カ国⁵⁾ の計 52 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mL を 1 回筋肉内接種することとされた。

本試験に登録された 1,459 例 (パート A の 855 例 (コホート 1: 426 例、コホート 2: 429 例) 及びパート B のコホート 3: 604 例) のうち被験者都合により脱落したパート B のコホート 3 の 1 例を除く 1,458 例 (パート A の 855 例 (コホート 1: 426 例、コホート 2: 429 例) 及びパート B のコホート 3: 603 例) に本剤が接種され全例が Exposed set (ES) とされ、安全性解析対象集団とされた。このうち、PPS の基準⁶⁾ に合致したパート A の 810 例 (コホート 1: 393 例、コホート 2: 417 例) が本剤接種 1 カ月後⁷⁾ における PPS とされ⁸⁾、PPS が主たる免疫原性解析対象集団とされた。

²⁾ 慢性心肺疾患 (慢性閉塞性肺疾患、喘息、嚢胞性線維症、その他の慢性呼吸器疾患、慢性心不全、既存の冠動脈疾患及び不整脈)、糖尿病、RSV 感染症に罹患するリスクが高いその他の疾患 (糸球体濾過率が 30~90 mL/min/1.73 m² の慢性腎臓病、中等度又は重度の慢性肝疾患、及び神経疾患又は神経筋疾患)。これらの基礎疾患の 1 つ以上について、過去 3 カ月間に治療の変更又は疾患の悪化がない安定した状態である者。

³⁾ 本剤の過去の臨床試験成績を参考に、GMT については、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 (常用対数変換した中和抗体価の両群共通の標準偏差は 0.45) と仮定し、SRR については、両群ともに RSV-A で 81.6%、RSV-B で 78.7% と仮定した。試験全体の有意水準を 2.5% (片側) とし、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、GMT 及び SRR の両方に関する非劣性基準を満たすための検出力は 90% であった。15% は評価不能となると仮定し、少なくとも 722 例 (AIR 群と OA 群各 361 例) の評価可能な被験者を確保するため、目標被験者数は 850 例 (各群 425 例) とされた。

⁴⁾ 安全性評価のため、コホート 1 とコホート 3 の AIR 群が合計 1,025 例 (真の発現割合が 0.3% 以上の有害事象が認められる確率が 95% 以上である症例数) となるよう、パート B の目標症例数は約 600 例とされた。

⁵⁾ オーストラリア、カナダ、ドイツ、日本、南アフリカ及び米国

⁶⁾ 治験実施計画書に従って治験薬を接種され、接種前後の免疫原性の結果が得られた者。また、事前に規定された採血間隔を遵守し、免疫原性に影響を及ぼす可能性のある疾患及び状態を有さず、併用禁止薬/ワクチンの使用がないすべての適格な被験者。PPS に含まれる被験者は、評価時点ごとに定義した。

⁷⁾ 31 日目 (接種日を 1 日目とする)

⁸⁾ PPS 除外例の内訳: 評価時点の逸脱 (AIR 群 16 例及び OA 群 8 例)、温度逸脱のあった治験薬の使用 (AIR 群 7 例及び OA 群 4 例)、評価データなし (AIR 群 4 例及び OA 群 1 例)、追跡不能 (AIR 群 5 例)、その他 (AIR 群 1 例)

免疫原性の主要評価項目は、本剤接種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(ED₆₀)の幾何平均抗体価(GMT)及び中和抗体応答率(SRR)⁹⁾とされた。GMT比(OA群/AIR群)の両側CIの上限値が1.5以下、かつSRR差(OA群-AIR群)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、まずRSV-Aについて当該基準への該当性を確認し、当該基準を満たした場合に、RSV-Aについて非劣性が検証されたと判断するとされた。さらにRSV-Aについて非劣性が検証された場合、RSV-Bについて当該基準への該当性を確認し、当該基準を満たした場合に、RSV-Bについて非劣性が検証されたと判断するとされた。RSV-A及びRSV-Bに対する中和抗体価のGMT及びSRRについて、主要な結果は表2のとおりであり、いずれの主要評価項目も非劣性基準を満たしたことから、RSV-A及びRSV-BについてAIR群のOA群に対する非劣性が検証された。

表2 本剤接種1カ月後のRSV-A及びBに対する中和抗体価(ED₆₀)の比較(025試験、パートA:PPS)

	AIR群		OA群		群間比又は群間差
	例数	調整GMT [95%CI] ^{a)}	例数	調整GMT [95%CI] ^{a)}	調整GMT比 [95%CI] ^{a)}
RSV-A	343	11914.6 [10933.2, 12984.2]	324	8591.5 [7902.7, 9340.3]	0.72 [0.64, 0.81]
	例数	SRR [95%CI] (%)	例数	SRR [95%CI] (%)	SRR差 [95%CI] ^{b)} (%)
	343	87.1 [83.3, 90.2]	324	77.7 [73.4, 81.6]	-9.36 [-14.58, -4.14]
RSV-B	例数	調整GMT [95%CI] ^{a)}	例数	調整GMT [95%CI] ^{a)}	調整GMT比 [95%CI] ^{a)}
	343	12503.4 [11490.5, 13605.4]	322	9087.6 [8372.1, 9864.2]	0.73 [0.65, 0.82]
	例数	SRR [95%CI] (%)	例数	SRR [95%CI] (%)	SRR差 [95%CI] ^{b)} (%)
	343	87.3 [83.6, 90.4]	322	77.2 [72.9, 81.2]	-10.06 [-15.29, -4.83]

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、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Miettinen and Nurminen法により算出

c) 本主要解析実施後にAIR群の1例の本剤接種1カ月後の検体について治験実施計画書からの逸脱(凝固時間不十分)が発覚した。そのため当該PPS不適格症例のデータを除いた追加解析を実施し、上記の治験実施計画書からの逸脱が主要評価項目の結果解釈に影響を及ぼさない事が確認された。

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。

- 本剤接種後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)
- 本剤接種後30日間の特定外有害事象
- 本剤接種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(pIMD¹⁰⁾)、心房細動

本剤接種後4日間の特定有害事象の発現状況は表3のとおりであった。

⁹⁾ 中和抗体価がワクチン接種前に比べ4倍以上増加した被験者割合

¹⁰⁾ 自己免疫性疾患、その他の炎症性及び/又は関連する神経性障害

表3 本剤接種後4日間の特定有害事象 (025試験、ES)

	コホート1 AIR 群 (425例 ^{a)})	コホート3 AIR 群 (602例 ^{a)})	全 AIR 群 (コホート1及び3) (1,027例 ^{a)})	OA 群 (コホート2) (428例 ^{a)})
全体	90.6 (385)	79.9 (481)	84.3 (866)	69.4 (297)
接種部位特定有害事象	84.5 (359)	70.8 (426)	76.4 (785)	58.2 (249)
注射部位疼痛	84.2 (358)	70.2 (422) ^{b)}	76.0 (780) ^{c)}	57.5 (246)
注射部位紅斑	8.5 (36)	8.7 (52) ^{b)}	8.6 (88) ^{c)}	5.4 (23)
注射部位腫脹	5.9 (25)	7.8 (47) ^{b)}	7.0 (72) ^{c)}	4.4 (19)
全身性特定有害事象	82.4 (350)	69.8 (420)	75.0 (770)	54.9 (235)
筋肉痛	66.8 (284)	55.0 (331)	59.9 (615)	39.5 (169)
疲労	64.7 (275)	56.0 (337)	59.6 (612)	34.6 (148)
頭痛	46.6 (198)	41.5 (250)	43.6 (448)	18.2 (78)
関節痛	29.2 (124)	27.7 (167)	28.3 (291)	18.2 (78)
発熱 (38°C以上)	5.9 (25)	4.3 (26)	5.0 (51)	2.6 (11)

発現割合% (例数)、MedDRA J ver.27.1

a) eDiary に参加登録及び該当する場合は36時間以内に治験責任医師の評価記録がある被験者

b) 解析対象例数は、接種部位特定有害事象について、a) に該当する被験者601例

c) 解析対象例数は、接種部位特定有害事象について、a) に該当する被験者1,026例

本剤接種後30日間の特定外有害事象及び副反応の発現割合は、全AIR群で18.5% (190/1,029例) 及び8.7% (90/1,027例)、OA群で17.7% (76/429例) 及び3.0% (13/429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4のとおりであった。

表4 いずれかの群で1%以上に認められた本剤接種後30日間の特定外有害事象とその副反応 (025試験、ES)

	コホート1 AIR 群 (426例)	コホート3 AIR 群 (603例)	全 AIR 群 (コホート1及び3) (1,029例)	OA 群 (コホート2) (429例)
特定外有害事象				
全体	16.9 (72)	19.6 (118)	18.5 (190)	17.7 (76)
悪心	3.3 (14)	2.0 (12)	2.5 (26)	0.5 (2)
悪寒	1.2 (5)	2.2 (13)	1.7 (18)	0.5 (2)
喘息	1.2 (5)	1.2 (7)	1.2 (12)	0.5 (2)
上気道感染	0.5 (2)	1.7 (10)	1.2 (12)	1.6 (7)
リンパ節症	1.4 (6)	0.3 (2)	0.8 (8)	0
上咽頭炎	1.2 (5)	0.2 (1)	0.6 (6)	1.4 (6)
口腔咽頭痛	0.2 (1)	1.0 (6)	0.7 (7)	0.5 (2)
COVID-19	0.2 (1)	1.0 (6)	0.7 (7)	0.2 (1)
注射部位そう痒感	0	1.2 (7)	0.7 (7)	0.2 (1)
胃腸炎	0	1.0 (6)	0.6 (6)	0
特定外副反応				
全体	7.7 (33)	9.5 (57)	8.7 (90)	3.0 (13)
悪心	1.9 (8)	1.8 (11)	1.8 (19)	0.2 (1)
悪寒	1.2 (5)	2.0 (12)	1.7 (17)	0.5 (2)
注射部位そう痒感	0	1.2 (7)	0.7 (7)	0.2 (1)

発現割合% (例数)、MedDRA J ver.27.1

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。

重篤な有害事象の発現割合は、全AIR群で1.4% (14/1,029例；蜂巣炎、創傷蜂巣炎、感染による喘息増悪、肺敗血症、胃腸炎、骨髄炎、大腸菌性菌血症、急性心筋梗塞、外陰部癌第3期、高血圧、アルコール性膵炎、コントロール不良の糖尿病、1型糖尿病、血管性浮腫及び糖尿病性足病変各1例 (重複あり)) 及びOA群で3.0% (13/429例；蜂巣炎、肺炎、敗血症、完全房室ブロック、心房細動、前立腺癌、前立腺癌第2期、一過性全健忘、神経学的症状、一過性脳虚血発作、骨盤静脈血栓症、血栓性静脈炎、大腸炎、手首関節骨折、椎間板突出及び急性腎障害各1例 (重複あり)) であったものの、いずれの事象も本剤との因果関係なしと判断された。

pIMD の発現割合は、全 AIR 群で 0.2% (2/1,029 例；血腫（非重篤）及び 1 型糖尿病（重篤）各 1 例）及び OA 群で 0.2% (1/429 例；悪性貧血（非重篤））であった。そのうち、全 AIR 群の血腫のみ本剤との因果関係ありと判断され、転帰は回復であった。

心房細動は、全 AIR 群の 1 例（非重篤）及び OA 群の 1 例（重篤）で認められたものの、いずれの事象も本剤との因果関係なしと判断された。

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」に対する RSV 感染症の予防を適応として承認されている。60 歳以上の成人における本剤の有効性は、国際共同第Ⅲ相試験（006 試験）の結果、RSV-LRTD¹¹⁾に対する本剤の VE [96.95%CI] (%) が 82.58 [57.89, 94.08] %であり、96.95%CI の下限値が事前に規定された基準を超えたことにより検証された（令和 5 年 8 月 4 日付けアレックスビー筋注用審査報告書）。また、RSV 感染症が重症化するリスクが高いと考えられる 50～59 歳の成人については、慢性心肺疾患、糖尿病等の基礎疾患を有する者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（RSV OA=ADJ-018、以下「018 試験」）の結果、60 歳以上の成人に対する免疫原性の非劣性が検証され、本剤の接種対象として承認された（令和 6 年 10 月 10 日付けアレックスビー筋注用審査報告書）。

一方、18～49 歳の成人においても、基礎疾患の存在によって RSV 感染症による疾病負担が高まることが知られており（Clin Infect Dis 2022; 74: 1004-11、Infect Dis Ther 2024; 13: 845-60 等）、重症化リスクが高い場合には RSV 感染症を予防する意義がある。そのため、RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18～49 歳の成人についても、重症化リスクが高い 50～59 歳の成人に対する開発と同様の考え方に基づき、60 歳以上の成人に対する免疫原性の非劣性を検証する国際共同第Ⅲ相試験（025 試験）を実施した。

025 試験は、免疫原性の非劣性の検証を主目的としたパート A と、安全性評価を主目的としたパート B で構成されており、パート A のコホート 1 は「基礎疾患²⁾を有する 18～49 歳」、パート A のコホート 2 は「60 歳以上」を対象とし、RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価（GMT 及び SRR）について、コホート 1 のコホート 2 に対する非劣性を検証した。また、XXXXXXXXXXに基づき、18～49 歳の成人における本剤の安全性をより明らかにするためのパート B（コホート 3）を設定し、本剤接種例を 025 試験全体で 1,000 例以上確保することとした。

これまでに実施された本剤の臨床試験成績から、有効性及び安全性に大きな影響を及ぼし得る内因性及び外因性民族的要因は認められていないことから、18～49 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。

機構は、以下のように考える。

18～49 歳の成人においても、基礎疾患の存在によって RSV 感染症による疾病負担が高まることから、重症化リスクが高い場合には RSV 感染症を予防する意義があるとの申請者の説明は妥当と考える。また、RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18～49 歳の成人に対する本剤の有効性について、同リスクが高い 50～59 歳の成人に対する開発（令和 6 年 10 月 10 日付けアレックスビー筋注用審査報告書）に

¹¹⁾ 本剤接種後 15 日以降に発現した逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）検査で確定した RSV-A 又は RSV-B による LRTD

準じ、慢性心肺疾患や糖尿病等の基礎疾患を有する者を対象に 60 歳以上の成人を比較対照として免疫原性の非劣性を検証する開発計画は受入れ可能である。これまでに実施された本剤の国際共同試験の成績を踏まえると、本邦から 025 試験に参加し、当該試験成績に基づいて、RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18～49 歳の日本人成人における有効性と安全性を説明することは可能と考えた。

7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.4 の検討より、RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18～49 歳の成人において、本剤の RSV 感染症の予防効果は期待でき、日本人においても有効性は期待できると考える。

7.R.2.1 免疫原性の測定方法について

本剤の免疫原性は、006 試験及び 018 試験と同じ分析法で測定した。

血清中の RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価は、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 ED₆₀ 及び RSV-B 30 ED₆₀）。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：CD4 又は CD8 陽性 T 細胞 100 万個当たり 590 個）。

7.R.2.2 全集団の免疫原性について

申請者は、RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18～49 歳の成人に対する本剤の免疫原性の結果と有効性について、以下のように説明している。

025 試験の主要評価項目である、パート A（PPS）における本剤接種 1 カ月後の RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価（ED₆₀）の GMT 及び SRR の結果は表 2 のとおりであり、いずれの評価項目についても、AIR 群の OA 群に対する非劣性が検証された。

副次評価項目である本剤接種 6 カ月後までの中和抗体価は表 5 のとおりであった。いずれの評価項目においても、AIR 群及び OA 群の本剤接種 6 カ月後の免疫応答は、本剤接種 1 カ月後に比べて減弱したものの接種前と比較すると高かった。

表 5 本剤接種 6 カ月後までの RSV-A 及び B に対する中和抗体価（ED₆₀）（025 試験、パート A：PPS）

評価時点	評価項目	AIR 群		OA 群	
		例数		例数	
RSV-A					
接種前	GMT [95%CI]	419	892.6 [821.5, 969.9]	425	913.8 [837.2, 997.4]
接種 1 カ月後	GMT [95%CI]	393	11853.4 [10875.3, 12919.5]	417	8632.4 [7858.3, 9482.6]
	MGI [95%CI] ^{a)}	393	13.32 [12.01, 14.78]	417	9.45 [8.55, 10.45]
	SRR [95%CI] (%)	342	87.0 [83.3, 90.2]	324	77.7 [73.4, 81.6]
接種 6 カ月後	GMT [95%CI]	393	4439.8 [4042.1, 4876.7]	406	3917.7 [3553.0, 4319.7]
	MGI [95%CI] ^{a)}	393	4.98 [4.54, 5.47]	406	4.40 [4.04, 4.80]
	SRR [95%CI] (%)	242	61.6 [56.6, 66.4]	207	51.0 [46.0, 55.9]
RSV-B					
接種前	GMT [95%CI]	418	988.1 [905.9, 1077.8]	425	1045.1 [953.7, 1145.2]
接種 1 カ月後	GMT [95%CI]	393	12337.6 [11334.3, 13429.7]	417	9178.5 [8367.7, 10067.8]
	MGI [95%CI] ^{a)}	392	12.50 [11.27, 13.87]	417	8.75 [7.89, 9.69]
	SRR [95%CI] (%)	342	87.2 [83.5, 90.4]	322	77.2 [72.9, 81.2]
接種 6 カ月後	GMT [95%CI]	393	4335.6 [3941.7, 4769.0]	406	4355.0 [3971.4, 4775.7]
	MGI [95%CI] ^{a)}	392	4.40 [4.00, 4.85]	406	4.26 [3.87, 4.69]
	SRR [95%CI] (%)	204	52.0 [47.0, 57.1]	201	49.5 [44.5, 54.5]

a) MGI は本剤接種後の接種前からの増加倍率の幾何平均値

また、細胞性免疫応答について、RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の結果は表 6 のとおりであった。AIR 群及び OA 群のいずれにおいても、本剤接種 1 カ月後に出現頻度が上昇し、接種 6 カ月後においても接種前よりも大きかった。

表 6 RSV PreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の出現頻度 (025 試験、パート A : 細胞性免疫解析対象集団)

評価時点	AIR 群		OA 群	
	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	69	256.1±0.7	48	121.3±0.8
接種 1 カ月後	66	1,883.2±0.3	43	1,188.6±0.3
接種 6 カ月後	62	877.0±0.5	37	620.5±0.2

intracellular cytokine staining 法で測定した CD4 陽性 T 細胞 100 万個当たり

以上より、025 試験において、主要評価項目である、接種 1 カ月後の RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価 (ED₆₀) の GMT 及び SRR のいずれについても、AIR 群の OA 群に対する非劣性が検証され、本剤接種 6 カ月後の免疫応答についても AIR 群は OA 群に比べて劣る傾向は認められなかった。したがって、60 歳以上の成人と同様に、慢性心肺疾患、糖尿病等の基礎疾患を有する 18~49 歳の成人においても本剤の有効性は期待できる。

7.R.2.3 日本人集団における免疫原性について

申請者は、日本人集団における本剤の免疫原性の結果と有効性について、以下のように説明している。

日本人集団の免疫原性について、主要評価項目である本剤接種 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 7 のとおりであり、GMT 比 (OA 群/AIR 群) 及び SRR 差 (OA 群-AIR 群) は全集団 (表 2) と同様の傾向であった。

表 7 本剤接種 1 カ月後の RSV-A 及び B に対する中和抗体価 (ED₆₀) の比較 (025 試験、日本人集団、パート A : PPS)

	AIR 群 (35 例)	OA 群 (37 例)	群間比又は群間差
RSV-A	調整 GMT [95%CI] ^{a)}	調整 GMT [95%CI] ^{a)}	調整 GMT 比 [95%CI] ^{a)}
	10301.7 [7796.6, 13611.7]	6709.0 [5117.0, 8796.4]	0.65 [0.44, 0.96]
	SRR (%) (該当例数)	SRR (%) (該当例数)	SRR 差 [95%CI] (%) ^{b)}
	85.7 (30)	83.8 (31)	-1.93 [-19.42, 15.86]
RSV-B	調整 GMT [95%CI] ^{a)}	調整 GMT [95%CI] ^{a)}	調整 GMT 比 [95%CI] ^{a)}
	10636.9 [7845.3, 14421.7]	6684.5 [4971.9, 8987.1]	0.63 [0.41, 0.96]
	SRR (%) (該当例数)	SRR (%) (該当例数)	SRR 差 [95%CI] (%) ^{b)}
	85.7 (30)	75.7 (28)	-10.04 [-28.50, 8.86]

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 Miettinen and Nurminen 法により算出

日本人集団における接種 6 カ月後までの中和抗体価は、表 8 のとおりであり、全集団の結果 (表 5) と比較して大きく異なる傾向はなかった。

表 8 本剤接種 6 カ月後までの RSV-A 及び B に対する中和抗体価 (ED₆₀) (025 試験、日本人集団、パート A : PPS)

評価時点	評価項目	AIR 群		OA 群	
		例数		例数	
RSV-A					
接種前	GMT [95%CI]	35	721.6 [551.1, 945.0]	37	569.6 [448.2, 723.8]
接種 1 カ月後	GMT [95%CI]	35	10766.5 [8382.3, 13828.9]	37	6434.7 [4661.5, 8882.5]
	MGI [95%CI] ^{a)}	35	14.92 [10.62, 20.97]	37	11.30 [8.37, 15.25]
	SRR [95%CI] (%)	30	85.7 [69.7, 95.2]	31	83.8 [68.0, 93.8]
接種 6 カ月後	GMT [95%CI]	35	3660.9 [2829.9, 4735.8]	36	3029.8 [2095.7, 4380.3]
	MGI [95%CI] ^{a)}	35	5.07 [4.01, 6.42]	36	5.36 [3.99, 7.21]
	SRR [95%CI] (%)	22	62.9 [44.9, 78.5]	21	58.3 [40.8, 74.5]
RSV-B					
接種前	GMT [95%CI]	35	912.9 [688.4, 1210.6]	37	733.2 [540.4, 994.7]
接種 1 カ月後	GMT [95%CI]	35	11089.8 [8220.4, 14960.6]	37	6426.0 [4578.7, 9018.7]
	MGI [95%CI] ^{a)}	35	12.15 [8.52, 17.32]	37	8.76 [6.15, 12.49]
	SRR [95%CI] (%)	30	85.7 [69.7, 95.2]	28	75.7 [58.8, 88.2]
接種 6 カ月後	GMT [95%CI]	35	4837.2 [3479.6, 6724.4]	36	4061.4 [2935.0, 5620.0]
	MGI [95%CI] ^{a)}	35	5.30 [3.94, 7.12]	36	5.58 [4.07, 7.65]
	SRR [95%CI] (%)	20	57.1 [39.4, 73.7]	19	52.8 [35.5, 69.6]

a) MGI は本剤接種後の接種前からの増加倍率の幾何平均値

日本人集団における細胞性免疫応答について、RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の出現頻度は表 9 のとおりであり、全集団の結果 (表 6) と概ね同様であった。

表 9 RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の出現頻度 (025 試験、日本人集団、パート A : PPS)

評価時点	AIR 群		OA 群	
	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	6	213.0±0.6	4	138.6±0.5
接種 1 カ月後	6	1,500.3±0.1	4	1,018.3±0.2
接種 6 カ月後	6	1,184.0±0.3	3	560.1±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、慢性心肺疾患、糖尿病等の基礎疾患を有する 18~49 歳の日本人成人においても本剤の有効性は期待できると考える。

7.R.2.4 リスク別の免疫応答について

申請者は、リスク別の免疫応答について、以下のように説明している。

025 試験の組入れ基準には、RSV 感染症が重症化するリスクが高い 50~59 歳の成人の開発における評価に用いた 018 試験と同様に、慢性心肺疾患、糖尿病、慢性腎臓病又は慢性肝疾患を有する者を設定した。さらに、025 試験では米国 ACIP (2023 年) の会議において RSV 感染症の重症化リスクが高いとされた基礎疾患 (United States, 2023.MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2023; 72: 793-801) に基づき、神経疾患又は神経筋疾患¹²⁾も含めた。025 試験におけるリスクとなる疾患の数及び種類別の免疫応答の結果はそれぞれ表 10 及び表 11 のとおりである。本剤接種による免疫応答は、いずれの集団でもリスクとなる基礎疾患の数や種類によらず同様であった。本剤接種 1 カ月後の免疫応答は、60 歳以上の成人を対象とした 006 試験及び 50~59 歳の成人を対象とした 018 試験の結果から、基礎疾患の数や種類にかかわらず同様であることが確認されており、025 試験の 18~49 歳の成人においても、リスクとなる基礎疾患の数や種類によらず、本剤接種による免疫応答は概ね同程度であった。

¹²⁾ 018 試験では、神経学的又は神経筋疾患は既往歴として有する者が対象に含まれた。

表 10 リスクとなる基礎疾患の数と RSV-A 及び B に対する中和抗体価 (ED₆₀) (025 試験、パート A : PPS)

評価時点	評価項目	AIR 群		OA 群	
		例数	GMT 又は SRR	例数	GMT 又は SRR
リスクとなる基礎疾患を 1 つのみ有する場合					
RSV-A					
接種前	GMT [95%CI]	258	870.9 [783.0, 968.6]	150	1037.9 [890.3, 1209.9]
接種	GMT [95%CI]	239	10973.0 [9833.6, 12244.5]	148	10016.5 [8568.7, 11708.8]
1 カ月後	SRR (%) (該当例数)	239	87.4 (209)	148	78.4 (116)
RSV-B					
接種前	GMT [95%CI]	257	1004.9 [901.5, 1120.1]	150	1149.5 [979.3, 1349.2]
接種	GMT [95%CI]	239	11749.6 [10533.5, 13106.1]	148	10391.4 [8888.8, 12148.0]
1 カ月後	SRR (%) (該当例数)	238	86.1 (205)	148	79.1 (117)
リスクとなる基礎疾患を複数有する場合					
RSV-A					
接種前	GMT [95%CI]	161	928.5 [812.0, 1061.9]	128	852.5 [726.3, 1000.5]
接種	GMT [95%CI]	154	13361.6 [11633.6, 15346.3]	125	8349.3 [6999.9, 9958.7]
1 カ月後	SRR (%) (該当例数)	154	86.4 (133)	125	79.2 (99)
RSV-B					
接種前	GMT [95%CI]	161	961.9 [831.6, 1112.7]	128	961.0 [812.0, 1137.2]
接種	GMT [95%CI]	154	13308.9 [11626.3, 15235.0]	125	9410.8 [8010.0, 11056.5]
1 カ月後	SRR (%) (該当例数)	154	89.0 (137)	125	81.6 (102)

表 11 リスクとなる基礎疾患別の RSV-A 及び B に対する中和抗体価 (ED₆₀) (025 試験、パート A : PPS)

評価時点	評価項目	AIR 群		OA 群	
		例数	GMT 又は SRR	例数	GMT 又は SRR
慢性肺疾患					
RSV-A					
接種前	GMT [95%CI]	197	900.4 [803.3, 1009.2]	89	943.4 [749.3, 1187.7]
接種	GMT [95%CI]	188	12084.8 [10728.1, 13613.2]	89	9647.9 [7799.3, 11934.7]
1 カ月後	SRR (%) (該当例数)	188	89.4 (168)	89	77.5 (69)
RSV-B					
接種前	GMT [95%CI]	197	1007.6 [886.1, 1145.8]	89	1050.5 [847.1, 1302.7]
接種	GMT [95%CI]	188	12060.6 [10703.2, 13590.2]	89	10356.2 [8573.7, 12509.4]
1 カ月後	SRR (%) (該当例数)	188	86.7 (163)	89	84.3 (75)
慢性心血管疾患					
RSV-A					
接種前	GMT [95%CI]	36	917.0 [668.7, 1257.5]	64	877.2 [718.9, 1070.4]
接種	GMT [95%CI]	33	11946.8 [8671.2, 16459.8]	62	9667.0 [7411.2, 12609.3]
1 カ月後	SRR (%) (該当例数)	33	78.8 (26)	62	77.4 (48)
RSV-B					
接種前	GMT [95%CI]	35	981.8 [724.6, 1330.3]	64	1069.3 [852.5, 1341.4]
接種	GMT [95%CI]	33	9798.9 [6919.2, 13877.1]	62	10545.8 [8201.2, 13560.6]
1 カ月後	SRR (%) (該当例数)	32	81.3 (26)	62	80.6 (50)
糖尿病					
RSV-A					
接種前	GMT [95%CI]	215	896.0 [798.9, 1004.9]	129	1023.9 [876.9, 1195.5]
接種	GMT [95%CI]	198	12674.7 [11178.8, 14370.7]	126	9174.1 [7784.1, 10812.3]
1 カ月後	SRR (%) (該当例数)	198	88.4 (175)	126	74.6 (94)
RSV-B					
接種前	GMT [95%CI]	215	974.2 [867.9, 1093.5]	129	1102.8 [924.3, 1315.8]
接種	GMT [95%CI]	198	13387.7 [11889.9, 15074.3]	126	9804.0 [8355.3, 11503.9]
1 カ月後	SRR (%) (該当例数)	198	91.9 (182)	126	73.8 (93)
慢性腎疾患又は慢性肝疾患					
RSV-A					
接種前	GMT [95%CI]	49	829.7 [629.0, 1094.4]	18	917.1 [598.1, 1406.0]
接種	GMT [95%CI]	47	12247.9 [9246.0, 16224.5]	18	8994.4 [4806.7, 16830.6]
1 カ月後	SRR (%) (該当例数)	47	80.9 (38)	18	77.8 (14)
RSV-B					
接種前	GMT [95%CI]	49	851.2 [642.5, 1127.9]	18	840.9 [577.8, 1223.8]
接種	GMT [95%CI]	47	13093.7 [9958.1, 17216.7]	18	8995.4 [5629.5, 14373.7]
1 カ月後	SRR (%) (該当例数)	47	80.9 (38)	18	88.9 (16)
神経疾患又は神経筋疾患					
RSV-A					
接種前	GMT [95%CI]	106	998.9 [833.7, 1196.8]	117	797.2 [674.6, 942.0]
接種	GMT [95%CI]	104	13036.7 [11166.9, 15219.6]	114	8116.9 [6739.5, 9775.7]
1 カ月後	SRR (%) (該当例数)	104	85.6 (89)	114	82.5 (94)
RSV-B					
接種前	GMT [95%CI]	106	956.4 [787.9, 1161.0]	117	953.8 [798.0, 1140.1]
接種	GMT [95%CI]	104	12655.9 [10777.0, 14862.3]	114	9318.9 [7843.4, 11071.9]
1 カ月後	SRR (%) (該当例数)	104	87.5 (91)	114	86.8 (99)

機構は、7.R.2.1～7.R.2.4 を踏まえ、以下のように考える。

025 試験において、主要評価項目である、本剤接種 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 (ED₆₀) の GMT 及び SRR について、AIR 群の OA 群に対する非劣性が検証され (表 2)、本剤接種 6 カ月後の免疫応答についても AIR 群は OA 群に比べて劣る傾向は認められなかったこと等から、慢性心肺疾患や糖尿病等の基礎疾患を有する 18～49 歳の成人においても、本剤の一定の免疫反応は示された。

日本人集団において、免疫原性の結果 (表 7、表 8 及び表 9) は全集団と同様の傾向であり、一定の免疫反応が期待できる。

また、リスクとなる基礎疾患別の免疫原性については、基礎疾患によっては被験者数が限られていることに注意が必要であるものの、基礎疾患の数や種類によらず、AIR 群は OA 群に比べ、RSV-A 及び

RSV-B に対する中和抗体価のいずれについてもやや高い傾向であり、慢性心肺疾患や糖尿病等の基礎疾患を有する 18～49 歳の成人における本剤接種後の免疫応答の程度は、60 歳以上の成人と比べて劣る傾向はないことを確認した。

以上の試験成績及び 18～49 歳の成人において基礎疾患の存在によって RSV 感染症による疾病負担が高くなることが知られていること（7.R.1 参照）を踏まえると、日本人を含む RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18～49 歳の成人において、本剤の RSV 感染の予防に対する有効性は期待できるとの申請者の考えは理解できる。ただし、現時点では RSV 感染症の発症予防効果を示す免疫応答の閾値は確立しておらず、また、本邦における 18～49 歳の成人における RSV 感染症の疫学情報や本剤の追加接種の情報は限られることから、引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.4 の検討より、RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18～49 歳の成人における本剤の安全性は、許容可能と考える。

7.R.3.1 025 試験の安全性の概要について

申請者は、以下のように説明している。

025 試験における全集団及び日本人集団の有害事象の概要は、表 12 のとおりであった。

接種部位特定有害事象及び全身性特定有害事象の発現割合は、全集団において、全 AIR 群（コホート 1 及びコホート 3 の AIR 群の合計）は OA 群と比較して高い傾向が認められた。日本人集団でも同様の傾向であったものの、日本人集団では全集団と比べ、全 AIR 群と OA 群のいずれについても特定有害事象の発現割合が高かった。

特定外有害事象の発現割合は、全集団において AIR 群と OA 群に大きな違いはなく、日本人集団では全 AIR 群で OA 群よりもやや低かった。全集団において、死亡及び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 AIR 群と OA 群に大きな違いはなく、日本人集団では認められなかった。

表 12 有害事象の概要（025 試験、ES）

	全集団		日本人集団	
	全 AIR 群	OA 群	全 AIR 群	OA 群
接種部位特定有害事象（接種後 4 日間）	76.4 (785/1,027 ^{a)})	58.2 (249/428)	98.2 (55/56)	78.0 (32/41)
全身性特定有害事象（接種後 4 日間）	75.0 (770/1,027 ^{a)})	54.9 (235/428)	89.3 (50/56)	58.5 (24/41)
特定外有害事象（接種後 30 日間）	18.5 (190/1,029)	17.7 (76/429)	10.7 (6/56)	17.1 (7/41)
特定外副反応（接種後 30 日間）	8.7 (90/1,029)	3.0 (13/429)	0	2.4 (1/41)
死亡（接種後 6 カ月間）	0	0	0	0
重篤な有害事象（接種後 6 カ月間）	1.4 (14/1,029)	3.0 (13/429)	0	0
重篤な副反応（接種後 6 カ月間）	0	0	0	0
中止に至った有害事象（接種後 6 カ月間）	0	0	0	0

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a) eDiary に参加登録及び該当する場合は 36 時間以内に治験責任医師の評価記録がある被験者

接種部位特定有害事象及び全身性特定有害事象の重症度¹³⁾は、全集団及び日本人集団において、全 AIR 群及び OA 群のいずれにおいても、ほとんどは軽度又は中等度であり、Grade 3 の接種部位特定有害事象及び全身性特定有害事象の発現割合は、全集団では全 AIR 群でそれぞれ 1.6%及び 5.8%、OA 群で

¹³⁾ 025 試験では、軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）又は重度（Grade 3）の 3 段階で評価

それぞれ 0.2%及び 2.3%、日本人集団では全 AIR 群で 1.8%及び 0%、OA 群で 1.8%及び 2.4%であった。接種部位特定有害事象及び全身性特定有害事象の各群での持続期間の中央値は、全集団及び日本人集団ともにいずれの群でも 3 日以内であった。

全 AIR 群において、OA 群と比べて有害事象の発現割合が高い傾向が認められた、接種部位特定有害事象及び全身性特定有害事象について、さらに検討した (表 13)。

接種部位特定有害事象について、全 AIR 群では OA 群と比較して特に注射部位疼痛の発現割合が高い傾向が認められた。日本人集団でも同様の傾向であったものの、全 AIR 群と OA 群のいずれも全集団と比べて日本人集団の方が注射部位疼痛の発現割合は高かった。Grade 3 の注射部位疼痛の発現割合は、全 AIR 群と OA 群のいずれにおいても低く、全集団と日本人集団で異なる傾向は認められなかった。Grade を限定しない注射部位疼痛の各群での持続期間の中央値は、全集団及び日本人集団ともにいずれの群でも 2~3 日であった。

全身性特定有害事象について、筋肉痛、疲労、頭痛及び関節痛の発現割合は、全集団において全 AIR 群が OA 群と比較して高い傾向が認められ、日本人集団でも同様の傾向であった。しかしながら、全集団及び日本人集団ともにいずれの群でも Grade 3 の筋肉痛、疲労、頭痛及び関節痛の発現割合は低かった。Grade を限定しない筋肉痛、疲労、頭痛及び関節痛の各群での持続期間の中央値は、全集団及び日本人集団ともにいずれの群でも 1~2.5 日であった。

表 13 本剤接種後 4 日間の特定有害事象 (025 試験、ES)

	全集団		日本人集団	
	全 AIR 群 (1,027 例 ^{a)})	OA 群 (428 例 ^{a)})	全 AIR 群 (56 例 ^{a)})	OA 群 (41 例 ^{a)})
接種部位特定有害事象	76.4 (785)	58.2 (249)	98.2 (55)	78.0 (32)
注射部位疼痛	76.0 (780) ^{b)}	57.5 (246)	96.4 (54)	65.9 (27)
Grade 3	1.3 (13) ^{b)}	0.2 (1)	1.8 (1)	0
注射部位紅斑	8.6 (88) ^{b)}	5.4 (23)	19.6 (11)	24.4 (10)
100 mm 超	0.2 (2) ^{b)}	0	1.8 (1)	0
注射部位腫脹	7.0 (72) ^{b)}	4.4 (19)	16.1 (9)	17.1 (7)
100 mm 超	0.2 (2) ^{b)}	0	0	0
全身性特定有害事象	75.0 (770)	54.9 (235)	89.3 (50)	58.5 (24)
筋肉痛	59.9 (615)	39.5 (169)	80.4 (45)	53.7 (22)
Grade 3	2.1 (22)	0	0	0
疲労	59.6 (612)	34.6 (148)	67.9 (38)	29.3 (12)
Grade 3	3.0 (31)	0.5 (2)	0	2.4 (1)
頭痛	43.6 (448)	18.2 (78)	37.5 (21)	14.6 (6)
Grade 3	2.1 (22)	0.2 (1)	0	0
関節痛	28.3 (291)	18.2 (78)	21.4 (12)	17.1 (7)
Grade 3	1.2 (12)	0.2 (1)	0	0
発熱 (38℃以上)	5.0 (51)	2.6 (11)	7.1 (4)	0
39℃超	1.1 (11)	1.4 (6)	0	0

発現割合% (例数)

a) eDiary に参加登録及び該当する場合は 36 時間以内に治験責任医師の評価記録がある被験者

b) 解析対象例数は a) に該当する参加者 1,026 例

以上より、025 試験では、全 AIR 群で注射部位疼痛、筋肉痛、疲労、関節痛及び頭痛の発現割合が OA 群と比較して高かったものの、Grade 3 の事象は少なく、全 AIR 群と OA 群で同程度であった。したがって、慢性心肺疾患、糖尿病等の基礎疾患を有する 18~49 歳の成人における本剤の安全性は許容可能と考えられた。日本人集団について、全集団に比べて特定有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、日本人集団の忍容性に問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

025 試験の結果、特定有害事象の発現割合について全 AIR 群は OA 群と比較して高い傾向が認められたものの、重度の事象は少なかった。特定外有害事象については、全集団において全 AIR 群と OA 群に大きな違いはなく、死亡及び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 AIR 群と OA 群に大きな違いは認められなかった。日本人集団について、全集団に比べて特定有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、重度の事象は少なく、日本人集団の忍容性に大きな問題は認められなかった。

以上の試験成績、及び 7.R.1 に示したとおり、18～49 歳の成人において基礎疾患の存在によって RSV 感染症による疾病負担が高くなることが知られていることを踏まえると、RSV 感染症の重症化リスクが高い 18～49 歳の成人における本剤の安全性は、60 歳以上の成人と比べて臨床的に大きな問題はなく、許容可能と判断する。また、日本人特有の安全性の懸念は認められていないことから、RSV 感染症の重症化リスクが高い 18～49 歳の日本人成人においても、安全性は許容可能と考える。

7.R.3.2 注目すべき有害事象

申請者は、以下のように説明している。

025 試験では、本剤接種 6 カ月後までの安全性について、重篤な有害事象に加えて、医薬品リスク管理計画 (RMP) において「重要な潜在的リスク」に設定されている「免疫の関与が疑われる疾患 (pIMD)」、及び先行する試験 (006 試験及び 018 試験) で認められた心房細動について、注目すべき有害事象として収集する計画とした。

① pIMD について

本剤のアジュバントである AS01E は直接的に免疫賦活剤として作用するため、理論上、本剤が免疫反応を誘発し、感受性の高い者における免疫介在性疾患の発症要因となる可能性がある。したがって、本剤でこれまでに実施した 60 歳以上の成人を対象とした 006 試験及び 50～59 歳の成人を対象とした 018 試験と同様に、025 試験においても pIMD について本剤接種 6 カ月後まで収集¹⁴⁾ した。

025 試験において、pIMD は全 AIR 群 0.2% (2/1,029 例；血腫の増悪及び 1 型糖尿病の悪化各 1 例) 及び OA 群 0.2% (1/429 例；悪性貧血 1 例) に認められた。このうち重篤な事象は、全 AIR 群の 1 型糖尿病の悪化で、本剤接種との関連はなしと判断され、転帰は回復であった。全 AIR 群の血腫の増悪は、本剤接種と関連ありと判断されたものの、重症度は軽度で、転帰は回復であった。OA 群の悪性貧血は、本剤接種との関連はなしと判断され、重症度は軽度で、転帰は未回復であった。

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、025 試験からは本剤接種による pIMD の発現リスクは明らかではなく、現時点では特段の注意喚起は行わず、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。

② 心房細動について

60 歳以上の成人を対象とした 006 試験において、本剤接種との関連は明確ではなかったものの、心房細動の発現例数に本剤群とプラセボ群で不均衡が認められたこと、018 試験において、心房細動の通常の疫学的頻度ではあるものの心房細動が本剤群のみで認められたことから、025 試験においても心房細動について本剤接種 6 カ月後まで収集した。

¹⁴⁾ 025 試験では、治験実施計画書に事前に規定された自己免疫疾患又は自己免疫に起因する可能性のある炎症性及び/又は神経疾患を pIMD として記録することとされた。

025 試験において、心房細動は全 AIR 群及び OA 群に 1 例ずつ認められた。全 AIR 群の 1 例は、非重篤で、本剤接種との関連はなしと判断され、転帰は回復であった。OA 群の 1 例は、重篤で、本剤接種との関連はなしと判断され、転帰は未回復であった。

現時点では特段の注意喚起の必要性は高くなく、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。

機構は、以下のように考える。

pIMD 及び心房細動について、025 試験の結果から全 AIR 群及び OA 群のいずれにおいても発現割合は低く、また、慢性心肺疾患、糖尿病等の基礎疾患を有する 18～49 歳の成人において、60 歳以上の成人と比べて発現が増える傾向は認められていないことから、現時点では特段の注意喚起は必要ないとの申請者の考えは理解可能と考える。ただし、引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた際には、臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.3 本剤の妊婦等への接種について

申請者は、以下のように説明している。

これまでに実施した非臨床試験のデータからは、本剤の生殖発生毒性に関する懸念は示唆されていない。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）を用いた 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）。この結果を踏まえ、妊婦等における本剤のリスクは不明ではあるものの、添付文書では 15 項「その他の注意」に当該結果を記載し、9.5 項で「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、妊娠終了まで接種を延期することが望ましい。」と記載し注意喚起を行っている。

025 試験では、妊娠する可能性のある女性は本剤接種の 1 カ月前から適切な避妊法を実施し、本剤接種日の接種前の妊娠検査が陰性で、本剤接種後の 1 カ月以上にわたって適切な避妊法を継続することに同意した場合のみ組入れ可能とした。全 AIR 群で 3 例の妊娠が報告されたものの、いずれも先天異常のない児を出産した。

本剤の企業中核データシートでは、RSV MAT-009 試験を踏まえて本剤を妊娠中に接種することは「not recommended」としている。今般、RSV 感染症の重症化リスクが高い者に対する本剤の適応年齢が 18 歳以上となることで、これまでの適応年齢である 50 歳以上の集団よりも多くの妊娠可能な女性が含まれるようになること、また母子免疫への適応が承認されている RSV ワクチンが存在することから、添付文書の 9.5 項の記載を「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には接種しないことが望ましい。」に変更することが妥当と考える。本変更により、本剤の母子免疫に対する適応外使用のリスクを最小化し、適正使用を推進できると考える。

機構は、これまでに本剤の生殖発生毒性に関する懸念は示されておらず、025 試験の結果から新たな懸念は認められていないことから、現在の添付文書の妊婦等に関する記載を変更することは必須ではないと考える。一方で、RSV 感染症の重症化リスクが高い者に対する本剤の適応年齢が 18 歳以上となる

ことで、妊娠可能な年齢層の女性が接種対象により含まれるようになることから、申請者の説明も踏まえ、添付文書の注意喚起内容等について、専門協議で議論したい。

7.R.3.4 製造販売後の安全性情報

申請者は、以下のように説明している。

本剤は、2023年5月3日に米国で承認されて以降、2025年5月2日までに、日本を含む50以上の国又は地域で承認され、 回分が供給されている。日本での60歳以上の成人を対象とする初回の承認（2023年9月25日）から2025年5月2日までの国内の出荷数量は 本で、124例252件の副反応報告があり、このうち重篤は17件、非重篤は235件であった。10件以上報告された副反応は、ワクチン接種部位疼痛、発熱、倦怠感、疼痛、ワクチン接種部位腫脹、紅斑等であった。製造販売後に集積した自発報告を評価した結果、本剤の安全性に対する新たな懸念は認められず、本剤のベネフィット・リスクプロファイルに変更はなかった。

機構は、現時点までの国内外の市販後データから、新たな対応が必要な安全性の懸念は認められていないと考える。ただし、注目すべき有害事象であるpIMD及び心房細動、妊婦への接種等について引き続き情報収集し、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.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。

本剤は、RSV感染症が重症化するリスクが高いと考えられる50歳以上の成人に対し承認され使用可能であるが、同リスクが高いと考えられる18～49歳の成人においてもアンメットメディカルニーズが存在している。18～49歳の成人で慢性心不全、冠動脈疾患、糖尿病、喘息やCOPD等の基礎疾患がある場合は、基礎疾患がない場合と比較してRSV感染により入院するリスクが高い（Clin Infect Dis 2022; 74: 1004-11、Infect Dis Ther 2024; 13: 845-60等）。米国では、RSV感染で入院した18～49歳の成人の86%が基礎疾患を1つ以上、42%が3つ以上有しており、基礎疾患の種類は50歳以上と同様であったものの、若年成人では肥満¹⁵⁾（53%）、喘息（32%）及び免疫低下状態（25%）が多かった（CDC Advisory Committee on Immunization Practices, October 25, 2023; <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/134689>（最終確認日：2026年2月9日））。

RSV感染症が重症化するリスクが高い18～49歳の成人においてRSV感染症を予防することは、既承認の60歳以上の成人及びRSV感染症が重症化するリスクが高い50歳以上の成人と同様に臨床上のベネフィットをもたらすと考える。また、本邦においてもRSV感染症の疾病負担は諸外国と同様と考えられる。2026年1月時点で、本邦においてRSV感染症が重症化するリスクが高い18～49歳の成人に対してRSV感染症を予防するワクチンは承認されていない。

本剤は、025試験の結果、慢性心肺疾患、糖尿病等の基礎疾患を有する18～49歳の成人において、RSV-A及びRSV-Bに対して60歳以上の成人に劣らない免疫原性が確認された（7.R.2参照）。7.R.1で議論されているように、025試験に組み入れられたような基礎疾患を有する18～49歳の成人では、RSV感染症の疾病負担が高いことを踏まえると、本剤はRSV感染症の重症化リスクが高い18～49歳の成人に対する有効性が期待される。また、安全性についても許容可能であった（7.R.3参照）。

¹⁵⁾ 海外において、一般的にはBMIが30 kg/m²以上

以上から、RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18～49 歳の成人に本剤を接種可能とすることは臨床的に意義があり、60 歳以上の成人及び RSV 感染症が重症化するリスクが高い 50 歳以上の成人と同様に本剤の効能・効果を「RS ウイルスによる感染症の予防」として設定することは可能と考える。

機構は、025 試験の結果から、RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18～49 歳の成人に対して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、本剤の効能・効果を変更せず、「RS ウイルスによる感染症の予防」とすることは妥当と考える。また、RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18～49 歳の成人に対して RSV 感染症予防を目的とするワクチンは本邦で承認されておらず、本剤の接種が可能となることは、臨床的に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、以下のように説明している。

RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18～49 歳の成人に対する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 歳以上の成人との免疫応答を比較する 025 試験を計画した (7.R.1 参照)。025 試験の用法・用量は、既承認の 60 歳以上の成人及び RSV 感染症が重症化するリスクが高い 50 歳以上の成人に対する用法・用量 (本剤 0.5 mL を 1 回筋肉内接種) と同じである。その結果、本剤接種により、RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18～49 歳の成人において 60 歳以上の成人に劣らない免疫応答が誘導され (7.R.2 参照)、安全性に特段の問題は認められなかった (7.R.3 参照)。以上から、RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18～49 歳の成人を接種対象に追加するよう、本剤の用法・用量を、以下のとおり変更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 ~~50~~18 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。

(取消線部削除、下線部追加)

現行の添付文書の用法・用量に関連する注意に記載している、RSV 感染症が重症化するリスクが高いと考えられる接種対象者について、025 試験では米国 ACIP (2023 年) の会議においてリスクが高いとされた基礎疾患に基づき (7.R.2.4 参照)、組入れ基準として 18～49 歳の慢性心肺疾患、糖尿病、慢性腎臓病、慢性肝疾患、神経疾患又は神経筋疾患を有する者を設定した²⁾。これらの疾患は、50～59 歳の成人を対象とした 018 試験の組入れ基準とほぼ同様であるが、025 試験では神経疾患又は神経筋疾患¹²⁾も追加した (7.R.2.4 参照)。その結果、18～49 歳の成人においても、リスクとなる基礎疾患の有無やその種類にかかわらず、本剤を接種することで免疫応答が誘導された (表 10、表 11)。なお、肥満は米国 ACIP (2023 年) ではリスクが高い基礎疾患に含まれていないことから、025 試験の選択基準には設定しなかった。しかしながら、以下のような理由から肥満は 18～49 歳の成人においても RSV 感染症の重症化リスクと考えられ、18～49 歳の接種対象者の条件として添付文書に記載することは妥当と考える。

- 世界保健機関 (WHO) は BMI 30 kg/m²以上を肥満と定義している。肥満はウイルス性の呼吸器感染症における重症化リスクの増加と関連付けられている (Infect Dis Ther 2025; 14: S39-61)。RSV 感染症で入院した成人の 32%が BMI 30 kg/m²以上で、18～49 歳の成人の RSV 感染症による入院率は BMI 30 kg/m²未満と比較して高いとされている (Clin Infect Dis 2022; 74: 1004-11)。

- 本邦では、日本人における肥満に関連する健康障害を発症するリスクの観点から、日本人の肥満は BMI 25 kg/m²以上と定義されている（肥満症診療ガイドライン 2022：日本肥満学会）。日本人における RSV 感染症の重症化と肥満の関連性を示した研究は報告されていないものの、他の呼吸器感染症に関する研究は複数報告されており、特に COVID-19 の重症化と肥満が関連していることが示されている（J Infect Chemother 2024; 30: 1054-60、J Infect Chemother 2023; 29: 1109-13 等）。
- 025 試験では、AIR 群で肥満に該当する割合は、BMI 25 kg/m²以上が 75.2%（774/1,029 例）、BMI 30 kg/m²以上が 50.7%（522/1,029 例）であり、日本人集団の BMI の中央値は 26.0 kg/m²であった。BMI 25 kg/m²以上又は 30 kg/m²以上のいずれの集団においても、本剤接種による免疫応答は全集団と同様で、安全性も許容可能であった。

以上から、現行の添付文書の用法・用量に関連する注意に記載している RSV 感染症の重症化リスクが高いと考えられる状態については変更せず、年齢のみ 18 歳以上に変更することは妥当と考える。

[用法・用量に関連する注意]

~~50~~18 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

(取消線部削除、下線部追加)

機構は、以下のように考える。

025 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、RSV 感染症が重症化するリスクが高いと考えられる 18～49 歳の成人に対する本剤の用法・用量を、025 試験の設定及び既承認の対象における用法・用量と同様に、「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。したがって、本剤の用法・用量を、申請どおり変更することは受入れ可能である。

接種対象者について、025 試験の結果を踏まえると、18～49 歳の成人に対しても試験の対象とされた疾患（慢性心肺疾患、糖尿病、慢性腎臓病、慢性肝疾患、神経疾患又は神経筋疾患）に関し、現行の添付文書の用法・用量に関連する注意から変更しないことは受入れ可能である。025 試験で規定されていなかった肥満については、海外では概ね BMI 30 kg/m²以上が RSV 感染症における重症化リスクとして評価されていること、日本人における RSV 感染症の重症化と肥満の関連性を示した報告はないことから、18～49 歳の日本人成人において、肥満（BMI 25 kg/m²以上）が RSV 感染症が重症化するリスクが高い状態として妥当と判断する根拠は十分ではない。そのため、本剤の接種対象に 18～49 歳の成人を追加するにあたり、RSV 感染症の重症化と肥満の程度（BMI）との関係について、文献情報等の知見に基づき医療現場に適切に提供すべきである。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、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 RSV 感染症による重症化リスクの高い 18～49 歳の成人について、臨床試験成績等に基づく全体及び日本人集団の安全性評価から新たな安全性の懸念は認められていないため（7.R.3 参照）、RSV 感染症による重症化リスクの高い 18～49 歳の成人固有の安全性検討事項を設定する必要はないと考える。

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、025 試験の AIR 群では pIMD 2 例（0.2%）以外の発現は認められなかった。pIMD として報告された有害事象（血腫及び 1 型糖尿病各 1 例）のうち、血腫は本剤接種と関連ありと判断されているものの、非重篤であり、臨床的に問題となる出血リスクではなく、RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18～49 歳の成人において pIMD に関する安全性上の新たな懸念は生じていないと考えられる。

しかしながら、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、pIMD に関する追加の医薬品安全性監視活動として、初回承認時より計画している製造販売後データベース調査の対象者を 50 歳以上から 18 歳以上に変更し、18～49 歳を含めて本剤接種による pIMD のリスクを検討する予定である。ショック、アナフィラキシーについては、引き続き通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集を行い、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する予定である。

なお、RSV 感染症が重症化するリスクが高い 18～49 歳の成人について、本剤接種による新たな安全性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。

本剤接種による pIMD のリスクについて、計画中の製造販売後データベース調査の対象者を 18 歳以上に変更し、RSV 感染症による重症化リスクの高い 18～49 歳の成人も含めて検討するとの申請者の方針は適切と考える。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を行う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により情報収集を行い、必要に応じて追加の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。

市販直後調査について、実施しないとの申請者の説明は受入れ可能と考えるものの、通常及び追加の安全性監視活動によるリスク管理を行い、必要に応じた措置を講じることが必要と考える。

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。

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、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 18～49 歳の RSV 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 RSV 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。18～49 歳の RSV 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 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 8 年 4 月 6 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 7 年 6 月 20 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

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.4 臨床的位置付け及び効能・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 安全性について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、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妊婦用製剤を用いた海外第Ⅲ相試験においてプラセボ群と比較して妊婦用製剤群で早産及び新生児死亡が多かったことを踏まえ、現行の添付文書では、妊婦等に対して本剤の予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には接種が可能であるものの妊娠期間中は接種の延期を推奨していることに関して、以下の意見が出された。

- 本剤の妊婦及び胎児に対する安全性について、現時点までに新たな懸念は認められていないものとする。しかしながら、本剤の適応年齢が 18 歳以上となることで接種対象として妊婦及び妊娠可能な女性がこれまでより多く含まれることから、妊娠期間中は本剤の接種を延期することが望ましい旨を、より明確に注意喚起することが適切と考える。
- 本邦において母子免疫による RSV 感染症の予防に対して他の RSV ワクチンが定期接種化予定であることを踏まえると、本剤が母子免疫による RSV 感染症の予防目的に誤接種される可能性が懸念される。そのため、本剤が母子免疫による RSV 感染症の予防目的に接種されることのないよう、添付文書で分かりやすく注意喚起することが適切である。

機構は、本剤を妊婦等に接種した場合の安全性に新たな懸念は認められていないものの、専門協議での意見を踏まえ、本申請により本剤の適応年齢が 18 歳以上となることを考慮し、本剤が母子免疫による

RSV 感染症の予防目的に妊婦に誤接種されることのないよう、資材等を用いて注意喚起すること、及び添付文書における注意喚起の明確化を申請者に求めた。申請者は了解し、資材等を用いた注意喚起を行うこと、添付文書については、以下のとおり「5. 効能又は効果に関連する注意」を設定するとともに、妊婦及び妊娠可能な女性は本剤を接種しないことが望ましいことが明確になるように現行の注意喚起を整備する旨が回答された。

機構は、申請者の回答を了承した。

[5. 効能又は効果に関連する注意]

本剤は母子免疫による新生児及び乳児における RS ウイルス感染症の予防に対する適応はない。

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」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 14 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 14 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 ・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 15 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
・製造販売後データベース調査 ^{a)}	該当なし

a) 本申請において、対象集団を 50 歳以上から 18 歳以上に変更

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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。

[効能・効果]

RS ウイルスによる感染症の予防

(変更なし)

[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~~18 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。

(取消線部削除、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
ACIP	The advisory committee on immunization practices	—
AIR	At increased risk	ハイリスク者
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
ED ₆₀	Estimated Dilution 60	血清非含有対照に対しシグナルを 60%減少させる希釈倍率の推定用量
ES	Exposed set	—
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
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	Per 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 感染症	—	RS ウイルスによる感染症
RSV PreF3 抗原	—	RSV 膜融合前型融合タンパク質抗原
SRR	Seroreponse rate	中和抗体応答率
VE	Vaccine efficacy	ワクチン有効性
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
本剤	—	アレックスビー筋注用