

審議結果報告書

令和 5 年 9 月 7 日
医薬局医薬品審査管理課

〔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
〔申請者名〕 グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕 令和4年10月19日

〔審議結果〕

令和5年8月28日に開催された医薬品第二部会において、以下のように用法及び用量を修正した上で本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

用法及び用量

新	旧
抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、60歳以上の者に1回0.5 mLを筋肉内に接種する。	抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、 <u>通常</u> 、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。

審査報告書の修正表

[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 4 年 10 月 19 日

令和 5 年 8 月 4 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
29	24 及び 30	表 <u>27</u>	表 <u>26</u>
30	4 及び 8	表 <u>28</u>	表 <u>27</u>
34	15 及び 21	表 <u>29</u>	表 <u>28</u>
38	19 及び 25	表 <u>30</u>	表 <u>29</u>
38	20 及び 27	表 <u>31</u>	表 <u>30</u>

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和5年8月4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4年10月19日
[剤形・含量] 1バイアル中に遺伝子組換え RSV 膜融合前融合タンパク質 (PreF3) 抗原を 120 µg 含有する凍結乾燥製剤と専用溶解用液剤から構成される用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (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 60 歳以上の成人における RS ウイルスによる感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

RS ウイルスによる感染症の予防

[用法及び用量]

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、通常、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]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 5 年 6 月 23 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] 乾燥組換え RS ウイルスワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）（申請時）
[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 4 年 10 月 19 日
[剤形・含量] 1 バイアル中に遺伝子組換え RSV 膜融合前融合タンパク質（PreF3）抗原を 120 µg 含有する凍結乾燥製剤と専用溶解用液剤から構成される用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

RS ウイルスのサブタイプ A 及び B の感染による下気道疾患の予防

[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、通常、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.....	8
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.....	9
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..	10
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	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.....	35
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	35

[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, Respiriology 2015; 20:1182-91)。RSV はヒトの気道に感染し、健康な非高齢成人においては、感冒様症状のみで自然軽快することがほとんどであるが、高齢者等では気管支炎や肺炎等の重症感染症を引き起こすことがある。また、RSV 感染を契機として肺疾患、心疾患等の基礎疾患が悪化し、入院や死亡といった重篤な転帰に至ることもある (Clin Infect Dis 2021; 73: e158-e163、<https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/older-adults.html>)。

本邦において 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 感染による ARI 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)。また、高齢者施設における RSV の集団感染の報告もある (IASR 2013; 34: 208-209, IASR 2018; 39: 126-127, IASR 2022; 43: 87-88)。

2023 年 6 月時点で、本邦において、RSV 感染症の治療又は予防を目的として成人において使用可能な医薬品は承認されておらず、成人における RSV 感染症に対する治療として、酸素投与、静脈内輸液、気管支拡張薬等の支持療法が主に行われている。

本剤は、RSV の膜融合前型立体構造を保持するよう改変された RSV 膜融合タンパク質 (RSVPreF3 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、2023 年 6 月時点で米国及び欧州において承認されている。

今般、申請者は、60 歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (006 試験) 等の成績から本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、「RS ウイルスのサブタイプ A 及び B の感染による下気道疾患の予防」を申請効能・効果として本剤の医薬品製造販売承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、PreF3 抗原の遺伝子を組み込んだ CHO 細胞を培養し、精製した遺伝子組換え PreF3 抗原を有効成分とするワクチンである。また、アジュバントとして、MPL 及び QS-21 を含む AS01E を使用している。

2.1 原薬

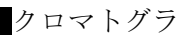
2.1.1 細胞基材の調製及び管理

PreF3 抗原の三量体形成の安定化等を目的として、野生型 RSV 膜融合タンパク質に対してアミノ酸配列の置換、C 末端への T4 ファージ由来 fibritin タンパク質三量体形成ドメインの融合等を行った配列を発現ベクターに挿入し、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

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

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

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、細胞の解凍、前培養、生産培養、清澄化、クロマトグラフィー、処理、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、ナノろ過、限外ろ過、濃度調整、バイオバーデン除去ろ過、充填、保管及び試験工程からなる。

重要工程は、生産培養、、クロマトグラフィー、
クロマトグラフィー及びナノろ過工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

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

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト後の未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程 ^{a)}	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス (X-MuLV)	仮性狂犬病 ウイルス (PRV)	レオウイルス 3 型 (Reo-3)	マウス微小 ウイルス (MMV)
				
 クロマトグラフィー				
 クロマトグラフィー				
ナノろ過				
総ウイルスクリアランス指数	≥14.31	≥14.52	≥18.43	12.42

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、表 2 のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、B、C 及び D とし、製法 D が申請製法である）。非臨床試験及び初期の臨床試験で用いられた原薬は製法 A 又は製法 B により、第Ⅲ相臨床試験で用いられた原薬は製法 C により製造され、国内市販予定製剤に用いられる原薬は製法 D により製造される。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

表 2 原薬の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 A から製法 B	・ ・ ・の条件 ・の条件
製法 B から製法 C	・の条件 ・の条件 ・の条件 ・条件 ・処方
製法 C から製法 D	・ ・条件 ・処方

2.1.5 原薬の特性

2.1.5.1 構造、物理的・化学的性質及び生物学的性質

原薬について、表 3 に示す特性解析が実施された。

表 3 特性解析における評価項目

一次／高次構造	ペプチドマップ、分子量（質量分析）、二次構造（ XXXXXXXXXX ）、三次構造（ XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX 高速液体クロマトグラフィー）、高次構造（ XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、X 線結晶解析、 XXXXXXXXXX ）
物理的・化学的性質	サイズバリエーション（SDS-PAGE）、電荷バリエーション（等電点電気泳動）
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル（ XXXXXXXXXX 高速液体クロマトグラフィー）
生物学的性質	抗原抗体相互作用（ XXXXXXXXXX ）、免疫原性（マウス）、免疫学的特性（ELISA、 XXXXXXXXXX ）

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

翻訳後に形成される PreF3 三量体のうち、XXXXXXXXXX が目的物質である。2.1.5.1 における特性解析結果に基づき、類縁物質 A*、類縁物質 B* 及び類縁物質 C* が目的物質関連物質とされた。なお、XXXXXXXXXX はこれまでの解析で検出されたことはない。また、凝集体が目的物質由来不純物とされた。凝集体は原薬及び製剤の規格により、適切に管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

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

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA）、pH、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー）、HCP（ELISA）、エンドトキシン、定量法（UPLC 及び ELISA）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験の概略は、表 4 のとおりである。

表 4 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 D	3	XXXX ℃	XX カ月 ^{a)}	XXXXXXXXXX 製キャップ及び XXXXXXXXXX 製容器

a) XX カ月まで試験継続中

長期保存試験において、測定された期間において実施された試験項目について明確な経時変化の傾向は認められなかった。以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX 製キャップ及び XXXXXXXXXX 製容器を用いて XXXX℃ で保存するとき XX カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤は、PreF3 凍結乾燥製剤と専用溶解用液である AS01E 製剤で構成され、用時調製される懸濁注射剤である。

2.2.2 PreF3 凍結乾燥製剤

PreF3 凍結乾燥製剤は、1 バイアル当たり、有効成分である遺伝子組換え PreF3 抗原を 163 µg 含有する凍結乾燥製剤であり、表示容量 120 µg に対し、溶解後の接種量確保のため過量充填されている。当該製剤には、添加剤としてトレハロース水和物、ポリソルベート 80、リン酸二水素カリウム、リン酸二カリウムが含まれる。

2.2.2.1 PreF3 凍結乾燥製剤の製造方法

PreF3 凍結乾燥製剤の製造工程は、最終バルク調製、無菌ろ過、充てん及び凍結乾燥、並びに包装・表示・保管工程からなる。重要工程は、充てん及び凍結乾燥工程とされている。

PreF3 凍結乾燥製剤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。

2.2.2.2 PreF3 凍結乾燥製剤の製造工程の開発の経緯

開発中における PreF3 凍結乾燥製剤の製造工程の主な変更点は表 5 のとおりである（それぞれの製法を、製法 a、b、c 及び d とし、製法 d が申請製法である）。各製法変更に伴い、変更前後での製剤の品質の同等性／同質性が確認されている。なお、非臨床試験には製法 a の製剤、第 I/II 相試験には製法 a 及び製法 b の製剤、第 III 相試験には製法 c の製剤がそれぞれ使用されている。

表 5 PreF3 凍結乾燥製剤の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 a から製法 b	・ [REDACTED]
製法 b から製法 c	・ [REDACTED] ・ 製剤処方 ・ [REDACTED] 方法 ・ [REDACTED] 条件
製法 c から製法 d	・ [REDACTED] ・ [REDACTED] 条件

2.2.2.3 PreF3 凍結乾燥製剤の管理

PreF3 凍結乾燥製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA）、浸透圧、pH、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー）、含湿度、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、トレハロース含量、ポリソルベート 80 含量及び定量法（液体クロマトグラフィー及び ELISA）が設定されている。

2.2.2.4 PreF3 製剤の安定性

PreF3 凍結乾燥製剤の主要な安定性試験の概略は、表 6 のとおりである。

表 6 PreF3 凍結乾燥製剤の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 C	製法 c	3	2～8℃	24 カ月 ^{a)}	プロモプチルゴム栓及び ガラスバイアル
	製法 D	製法 d	5		6 カ月 ^{b)}	

a) [REDACTED] カ月（[REDACTED] ロット）又は [REDACTED] カ月（[REDACTED] ロット）まで継続中

b) [REDACTED] カ月（[REDACTED] ロット）まで継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められなかった。[REDACTED] は実施されていない。

以上より、PreF3 凍結乾燥製剤の有効期間は、一次容器としてプロモブチルゴム栓及びガラスバイアル（3 mL）を用い、紙箱で遮光下、凍結を避けて 2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.2.3 AS01_E 製剤

AS01_E 製剤は 1 バイアル（0.5 mL）中に、MPL 及び QS-21 各 25 µg をアジュバントとして含有し、基剤として DOPC 及びコレステロールから構成されるリポソームが含まれ、その他、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム及び塩化ナトリウムが添加されている。

2.2.3.1 AS01_E 製剤の製造方法

AS01_E 製剤の製造工程は、濃縮リポソームバルクの製造、QS-21 液体バルクの製造、AS01_E 最終バルク調製、充てん及び包装・表示・保管工程からなる。重要工程は [REDACTED]、[REDACTED]、AS01_E 最終バルク調製及び充てん工程とされている。

AS01_E 製剤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。

2.2.3.2 AS01_E 製剤の製造工程の開発の経緯

開発中における AS01_E 製剤の製造工程の主な変更点は表 7 のとおりである（それぞれの製法を、製法イ、ロ、ハ、ニ及びホとし、製法ホが申請製法である）。各製法変更に伴い、変更前後での製剤の品質の同等性／同質性が確認されている。なお、非臨床試験には製法ハの製剤、第 I/II 相試験には製法ハ及び製法ニの製剤、第Ⅲ相試験には製法ホの製剤がそれぞれ使用されている。

表 7 AS01_E 製剤の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法イから製法ロ	・ [REDACTED] の [REDACTED] ・ [REDACTED] の [REDACTED] ・ [REDACTED] の [REDACTED]
製法ロから製法ハ	・ [REDACTED] の [REDACTED] ・ [REDACTED] の [REDACTED]
製法ハから製法ニ	・ [REDACTED] の [REDACTED] ・ 製剤処方
製法ニから製法ホ	・ [REDACTED] の [REDACTED] ・ [REDACTED] の [REDACTED]

2.2.3.4 AS01_E 製剤の管理

AS01_E 製剤の規格及び試験方法として、性状、浸透圧、pH、粒子径、多分散指数、純度試験（[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]）、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、[REDACTED] [REDACTED]、MPL 含量、QS-21 含量、[REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] が設定されている。

2.2.3.5 AS01_E 製剤の安定性

AS01_E 製剤の主要な安定性試験の概略は、表 8 のとおりである。

表 8 AS01_E 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法ハ	3	2～8℃ (倒立)	60 カ月	クロロブチルゴム栓及び ガラスバイアル
	製法ニ	3		24 カ月 ^{a)}	
	製法ホ	3		9 カ月 ^{a)}	
加速試験	製法ハ	3	23～27℃	193 日	
	製法ニ	5		193 日	
	製法ホ	1		193 日	
苛酷試験	製法ハ	3	35～39℃	30 日	
	製法ニ	5		30 日	
	製法ホ	1		30 日	

a) 60 カ月まで継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められなかった。██████████は実施されていない。

以上より、AS01_E 製剤の有効期間は、一次容器としてクロロブチルゴム栓及びガラスバイアル (3 mL) を用い、紙箱で遮光下、凍結を避けて 2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び PreF3 凍結乾燥製剤の開発には QbD の手法が利用され、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

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び製剤化に関連する品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA :

██████、██████、██████、██████、██████、██████、
HCP、宿主細胞由来 DNA、外来性レトロウイルス様粒子、エンドトキシン及び発熱性物質、バ
イオバーデン、感染性因子 (外来性ウイルス、マイコバクテリア及びマイコプラズマ)、██████
██████、██████、██████、██████、██████、██████、██████
██████、██████、██████、██████、██████

PreF3 凍結乾燥製剤の CQA :

██████、██████、エンドトキシン及び発熱性物質、微生物汚染、██████、██████、██████
██████ (██████、██████及び██████)、██████、██████、██████、██████ (██████
██████)、██████ (██████)、溶出物及び抽出物、██████、██████、██████
██████、██████、██████、██████、██████、██████、██████、██████
██████

- 工程の特性解析

各工程が CQA に及ぼす影響に関する解析に基づき、各██████の██████が検討された。

- 管理方法の策定

上述の工程の██████を含む██████、██████に関する██████等に基づき、██████
██████、██████並びに██████及び██████の██████による原薬及び PreF3 凍結乾燥製剤の品質
特性の管理方法が策定された (目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、
2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照)。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から原薬、PreF3 凍結乾燥製剤及び AS01_E 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 新添加剤について

PreF3 凍結乾燥製剤には、筋肉内投与における使用前例のない新添加剤としてトレハロース水和物が含有されている。

機構は、トレハロース水和物は日本薬局方に適合しており、規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないと判断した。また、提出された資料において、安全性が AS01_B アジュバントを添加した本薬を用いた毒性試験の成績から評価されたことを踏まえ、今回の使用については、感染症予防ワクチンにおいては許容するが、一般的な使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。また、QS-21 については、既承認の感染症予防ワクチン（シングリックス筋注用）において使用実績があり、規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないこと、投与経路及び一日最大使用量は既承認の感染症予防ワクチンの範囲内であり、AS01_B アジュバントを添加した本薬を用いた毒性試験の成績から特段の懸念は認められていないことを確認した。QS-21 の使用については、引き続き感染症予防ワクチンにおいては許容するが、一般的な使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

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（マウスを用いた免疫原性試験）の成績が提出された。なお、本剤の接種対象者（60 歳以上の者）は RSV の感染歴がある集団であり、WHO の非臨床試験ガイドライン（WHO Technical Report Series No.1024 Annex 2 Guidelines on the quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines. WHO; 2020）において、RSV の感染歴がある集団では RSV ワクチン接種による呼吸器疾患増強リスクは低いとされていることを踏まえ、当該リスクに係る非臨床薬理試験は実施されていない。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 免疫原性試験（CTD 4.2.1.1 : 20170126-0174 試験）

マウス（雌 12～26 例／群）に、成分は同じで含量が異なるアジュバント（AS01_B、AS01_E 又は AS01_F）を添加した本薬又はアジュバント無添加の本薬を 3 回（14 日間隔）筋肉内投与後の抗 RSV-A 中和抗体価及び抗 RSV-B 中和抗体価は、アジュバント添加本薬群のいずれもアジュバント無添加群より高値であった。また、いずれのアジュバント添加本薬群においても、サイト Ø¹⁾ 特異的 IgG 抗体の誘導が認められ、全身及び肺における抗原特異的 CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞応答が認められた。

3.2 安全性薬理試験

本剤を用いた独立した安全性薬理試験は実施されていないが、本剤の安全性薬理は、ウサギ反復筋肉内投与毒性試験（5.2 参照）における一般状態観察で評価され、申請者は、本剤投与による心血管系、呼吸器系及び中枢神経系の生理機能への影響は認められないと説明している。

¹⁾ 膜融合前型立体構造の膜融合タンパク質のみに存在する、高い中和活性を有する抗体を誘導可能なエピトープ (Science 2013;340:1113-7)。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本剤の作用機序について

機構は、本剤の作用機序について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

ワクチンによる RSV 感染症の予防に係る機序は明らかにはなっていないものの、これまでの文献報告から高齢者における RSV による LRTD 予防には、RSV に対する中和抗体及び RSV 特異的 T 細胞応答の両方を誘導する必要があると考えられている (Clin Vaccine Immunol 2013; 20: 239-47、J Infect Dis 2004; 189: 233-8 等)。マウスを用いた免疫原性試験 (3.1.1 参照) では、本剤の投与により RSV に対する中和抗体並びに RSV 特異的 CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞の誘導が確認されている。一方で、臨床試験では、本剤接種により RSV に対する中和抗体及び RSV 特異的 CD4 陽性 T 細胞の応答が確認され、RSV 特異的 CD8 陽性 T 細胞応答は確認されなかったものの (7.R.1.1 参照)、臨床イベント (RSV-LRTD) に基づく有効性は確認されている (7.R.1.1 参照)。本剤の作用機序は完全には解明されていないものの、これまでに得られている試験成績を踏まえると、本剤は RSV に対する中和抗体及び RSV 特異的 CD4 陽性 T 細胞の誘導により、RSV 感染による疾患の予防に寄与すると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に関し、非臨床薬物動態試験は実施されていない。

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、本剤の単回投与時の毒性 (急性毒性) は、ウサギにおける反復筋肉内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2) での初回投与後の結果から評価され、死亡及び一般状態の変化は認められていない。

5.2 反復投与毒性試験

AS01_B を添加した本薬を用いて、ウサギにおける反復筋肉内投与毒性試験が実施された (表 9)。主な所見は、投与部位における炎症性変化であった。

表9 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	主な所見 (本薬+AS01 _B 群)	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	添付資料 CTD
雌雄 ウサギ (NZW)	筋肉内	32日間 (計3回) ^{a)} + 休薬4週間	本薬 (0 ^{b)} 、120 μg 、 又は本薬 (120 μg) +AS01 _B ^{c)}	本薬+AS01 _B ：投与部位の炎症、白血球及び好中球の増加、CRP 及びフィブリノゲンの高値 回復性：あり	本薬 (120 μg) +AS01 _B	4.2.3.2
			本薬 (0 ^{b)} 、240 μg 、 又は本薬 (240 μg) +AS01 _B ^{c)}	本薬+AS01 _B ：投与部位の炎症、白血球及び好中球の増加、CRP 及びフィブリノゲンの高値 回復性：あり	本薬 (240 μg) +AS01 _B	4.2.3.2

a) 試験開始後 1、15、29 日目に、0.5 mL/site で大腿部（1カ所）に投与

b) 溶媒：生理食塩液

c) AS01_Eと構成成分は同じで各成分の含量が2倍のアジュバント

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。

5.4 がん原性試験

本剤を用いたがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本剤の接種対象は60歳以上の成人であることから、生殖発生毒性試験は提出されていない。

5.6 局所刺激性試験

本剤の筋肉内投与における局所刺激性は、ウサギにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2）の結果から評価され、本剤投与部位に回復性のある軽度の炎症が認められた。

5.R 機構における審査の概略

提出された資料から、機構は、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

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

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、血清中の RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体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され（定量下限：RSV-A 18 ED₆₀ 及び RSV-B 30 ED₆₀）、RSVPreF3 タンパク質に結合する IgG 抗体が ELISA により測定された（定量下限：25 ELU/mL）。細胞性免疫の評価について、末梢血単核細胞における CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞は細胞内サイトカイン染色により測定された（定量下限：590/10⁶ cells）。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験は実施されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 10 に示す臨床試験成績が提出された。

表 10 臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	無作為化例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	002 試験	I/II	パート A : 18～40 歳の成人 パート B : 60～80 歳の成人	パート A:48 例 パート B:1,019 例	パート A : 本薬 (30 µg、60 µg 又は 120 µg) 又はプラセボを 2 カ月間隔で 2 回筋肉内接種 パート B : 本薬 (アジュバント無添加)、本薬/AS01 _E 、本薬/AS01 _B のいずれか又はプラセボを 2 カ月間隔で 2 回筋肉内接種 (本薬用量はそれぞれ 30 µg、60 µg 及び 120 µg)	安全性 免疫原性
	国内	003 試験	I	60 歳～80 歳の成人	40 例	本薬 120 µg /AS01 _B 又はプラセボを 2 カ月間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
	国際共同	006 試験	III	60 歳以上の成人	25,040 例	・最初の RSV シーズン : 本剤又はプラセボを 1 回筋肉内接種 ・2 年目及び 3 年目の RSV シーズン 最初の RSV シーズンで本剤群に割り付けられた被験者 : 2 年目の RSV シーズンの前に再無作為化され、2 年目及び 3 年目の各 RSV シーズン前に本剤又はプラセボを 1 回筋肉内接種 最初のシーズンでプラセボ群に割り付けられた被験者 : 2 年目及び 3 年目の各シーズン前にプラセボを 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性 有効性
	国際共同	004 試験	III	60 歳以上の成人	1,660 例	・12 カ月間隔追加接種群 : 本剤を 12 カ月間隔で計 3 回筋肉内接種 ・24 カ月間隔追加接種群 : 本剤を 24 カ月間隔で計 2 回筋肉内接種 ・1 回接種群 : 本剤を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性

AS01_E : MPL 25 µg 及び QS-21 25 µg を含有するアジュバント、AS01_B : AS01_E の 2 倍濃度の MPL 及び QS-21 を含有するアジュバント
本剤 : RSVPreF3 を 120 µg、アジュバントとして AS01_E を含む

7.1 第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1 : 002 試験、実施期間 2019 年 1 月～2021 年 2 月)

RSV ワクチンの接種歴がない健康成人 (パート A : 18～40 歳、パート B : 60～80 歳の自己管理及び日常生活動作が可能者) (目標例数 パート A : 48 例、パート B : 1,000 例 (60～69 歳を約 700 例、70～80 歳を約 300 例)) を対象に、本薬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²⁾ が海外 2 カ国 (米国及びベルギー) の計 21 施設で実施された。

用法・用量はアジュバント無添加の本薬、アジュバントとして AS01_E 若しくは AS01_B を添加した本薬 (本薬用量はいずれも 30 µg、60 µg 及び 120 µg) 又はプラセボを 1 回 0.5 mL、2 カ月間隔で 2 回、筋肉内接種することとされた。

パート A で無作為化された 48 例 (各群 12 例) 全例に少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、48 例のうち、6 例を除く (除外理由 : 追跡不能 3 例 (本薬 60 µg 群 2 例、本薬 120 µg 群 1 例)、割付け群とは別の治験薬が接種された 2 例 (本薬 30 µg 群 1 例、本薬 60 µg 群 1 例)³⁾、規定された期間に免疫原性が評価されなかった 1 例 (本薬 60 µg 群 1 例)) 42 例 (本薬 30 µg 群 11 例、本薬 60 µg 群 8 例、本薬 120 µg 群 11 例、プラセボ群 12 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。

パート B で無作為化された 1,019 例のうち 1,005 例 (本薬 30 µg 群 101 例、本薬 60 µg 群 97 例、本薬 120 µg 群 100 例、本薬 30 µg/AS01_E 群 101 例、本薬 60 µg/AS01_E 群 101 例、本薬 120 µg/AS01_E 群 100 例、本薬 30 µg/AS01_B 群 103 例、本薬 60 µg/AS01_B 群 100 例、本薬 120 µg/AS01_B 群 101 例、プラセボ群 101 例、以下同順) 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、このうち 73 例を除く (除外理由 : 同意撤回 2 例 (本薬 120 µg/AS01_E 群 1 例、本薬 30 µg/AS01_B 群 1 例)、追

²⁾ 治験薬の調製及び接種は、被験者の臨床評価に関与していない指名された医療従事者が実施し、被験者と各試験の評価者 (副反応、安全性、免疫原性、有効性等) に対しては盲検化された。

³⁾ 本薬 30 µg 群 (割付け時) の 1 例に対して誤って本薬 60 µg が接種され、本薬 60 µg 群 (割付け時) の 1 例に対して誤って本薬 30 µg が接種された。安全性解析においては、それぞれ実際に接種された用量群に含めて解析された。

跡不能 1 例（本薬 120 µg 群 1 例）、試験実施地域からの移住 1 例（本薬 30 µg/AS01_E 群 1 例）、規定された期間に免疫原性が評価されなかった 60 例（本薬 30 µg 群 7 例、本薬 60 µg 群 6 例、本薬 120 µg 群 8 例、本薬 30 µg/AS01_E 群 7 例、本薬 60 µg/AS01_E 群 3 例、本薬 120 µg/AS01_E 群 5 例、本薬 30 µg/AS01_B 群 4 例、本薬 60 µg/AS01_B 群 5 例、本薬 120 µg/AS01_B 群 7 例、プラセボ群 8 例）、組入れ基準に適合していなかった 4 例（本薬 120 µg 群 1 例、本薬 30 µg/AS01_E 群 1 例、本薬 30 µg/AS01_B 群 1 例、プラセボ群 1 例）、プロトコルから逸脱したワクチン接種 4 例（本薬 30 µg 群 1 例、本薬 60 µg 群 1 例、本薬 30 µg/AS01_B 群 2 例）、免疫原性が評価されなかった 1 例（本薬 120 µg/AS01_B 群 1 例））932 例（93 例、90 例、90 例、92 例、98 例、94 例、95 例、95 例、93 例、92 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。

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。

- ・ 治験薬各回接種後 1～7 日目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）及び全身性の特定有害事象（発熱（38℃以上⁴⁾）、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪寒及び胃腸症状（嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等））
- ・ 治験薬各回接種後 1～30 日目のその他の有害事象（特定有害事象以外）
- ・ （パート A）治験薬 1 回目接種日（Day 1）～2 回目接種 1 カ月後（Day 91）の重篤な有害事象
- ・ （パート B）治験薬 1 回目接種日（Day 1）～観察期間終了時（Month 14）の重篤な有害事象

<パート A>

治験薬各回接種後 7 日間の特定有害事象の発現状況は表 11 のとおりであった。

表 11 各回接種後 7 日間の特定有害事象（002 試験パート A、安全性解析対象集団）

	本薬 30 µg 群 (12 例 ^{a)})	本薬 60 µg 群 (12 例 ^{a)})	本薬 120 µg 群 (11 例 ^{a)})	プラセボ群 (12 例 ^{a)})
接種部位（全体）	6 (50.0)	9 (75.0)	8 (72.7)	1 (8.3)
注射部位疼痛	6 (50.0)	9 (75.0)	8 (72.7)	1 (8.3)
注射部位紅斑	0 (—)	1 (8.3)	0 (—)	0 (—)
注射部位腫脹	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)
全身性（全体）	7 (58.3)	8 (66.7)	6 (54.5)	10 (83.3)
発熱	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)
悪寒	0 (—)	2 (16.7)	0 (—)	1 (8.3)
頭痛	3 (25.0)	5 (41.7)	5 (45.5)	4 (33.3)
疲労	5 (41.7)	5 (41.7)	4 (36.4)	7 (58.3)
筋肉痛	0 (—)	1 (8.3)	1 (9.1)	0 (—)
関節痛	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)
胃腸症状	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (18.2)	3 (25.0)

例数 (%)

a) 電子日誌から特定有害事象の発現有無に係るデータが得られた例数

その他の有害事象の発現割合は、本薬 30 µg 群 16.7% (2/12 例)、本薬 60 µg 群 33.3% (4/12 例)、本薬 120 µg 群 33.3% (4/12 例)、プラセボ群 50.0% (6/12 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に発現したその他の有害事象は、上気道感染（本薬 30 µg 群 0 例、本薬 60 µg 群 1 例、本薬 120 µg 群 1 例、プラセボ群 3 例）、頭痛（プラセボ群 2 例、本薬接種群はいずれも 0 例）であった。その他の副反応は本薬 60 µg 群のみ 16.7% (2/12 例) に認められ、その内訳はリンパ節症及び咽頭炎各 1 例であった。

死亡、重篤又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。

⁴⁾ 口腔内推奨

<パート B>

治験薬各回接種後 7 日間の特定有害事象の発現状況は表 12 のとおりであった。

表 12 各回接種後 7 日間の特定有害事象 (002 試験パート B、安全性解析対象集団)

	本薬			本薬/AS01 _E			本薬/AS01 _B			プラセボ 群 (100 例 a))
	30 µg 群 (100 例 a))	60 µg 群 (97 例 a))	120 µg 群 (100 例 a))	30 µg 群 (101 例 a))	60 µg 群 (100 例 a))	120 µg 群 (100 例 a))	30 µg 群 (103 例 a))	60 µg 群 (100 例 a))	120 µg 群 (101 例 a))	
接種部位 (全体)	24 (24.0)	20 (20.6)	31 (31.0)	62 (61.4)	65 (65.0)	69 (69.0)	84 (81.6)	81 (81.0)	85 (84.2)	9 (9.0)
注射部位疼痛	23 (23.0)	19 (19.6)	31 (31.0)	60 (59.4)	63 (63.0)	65 (65.0)	81 (78.6)	78 (78.0)	82 (81.2)	8 (8.0)
注射部位紅斑	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	7 (6.9)	9 (9.0)	14 (14.0)	23 (22.3)	20 (20.0)	24 (23.8)	1 (1.0)
注射部位腫脹	0 (—)	1 (1.0)	4 (4.0)	8 (7.9)	9 (9.0)	11 (11.0)	17 (16.5)	9 (9.0)	14 (13.9)	0 (—)
全身性 (全体)	40 (40.0)	30 (30.9)	40 (40.0)	55 (54.5)	49 (49.0)	53 (53.0)	64 (62.1)	60 (60.0)	69 (68.3)	33 (33.0)
発熱	1 (1.0)	0 (—)	0 (—)	3 (3.0)	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (5.8)	8 (8.0)	4 (4.0)	0 (—)
悪寒	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	11 (10.9)	7 (7.0)	6 (6.0)	21 (20.4)	19 (19.0)	19 (18.8)	3 (3.0)
頭痛	16 (16.0)	12 (12.4)	17 (17.0)	28 (27.7)	23 (23.0)	23 (23.0)	45 (43.7)	38 (38.0)	37 (36.6)	13 (13.0)
疲労	29 (29.0)	20 (20.6)	29 (29.0)	41 (40.6)	38 (38.0)	35 (35.0)	45 (43.7)	47 (47.0)	53 (52.5)	24 (24.0)
筋肉痛	4 (4.0)	5 (5.2)	4 (4.0)	12 (11.9)	12 (12.0)	15 (15.0)	27 (26.2)	22 (22.0)	32 (31.7)	7 (7.0)
関節痛	8 (8.0)	7 (7.2)	2 (2.0)	13 (12.9)	17 (17.0)	15 (15.0)	28 (27.2)	17 (17.0)	23 (22.8)	10 (10.0)
胃腸症状	10 (10.0)	9 (9.3)	14 (14.0)	13 (12.9)	11 (11.0)	15 (15.0)	18 (17.5)	12 (12.0)	19 (18.8)	13 (13.0)

例数 (%)

a) 安全性解析対象集団のうち、電子日誌から特定有害事象の発現有無に係るデータが得られた例数

その他の有害事象及び副反応の発現割合は表 13 のとおりであった。5%以上に発現した有害事象は上気道感染 (本薬 120 µg/AS01_B 群 5.9% (6/101 例)、その他の群は 2~4%) であり、これらのうち副反応は認められなかった。

表 13 その他の有害事象及び副反応 (002 試験パート B、安全性解析対象集団)

	本薬			本薬/AS01 _E			本薬/AS01 _B			プラセボ 群 (101 例)
	30 µg 群 (101 例)	60 µg 群 (97 例)	120 µg 群 (100 例)	30 µg 群 (101 例)	60 µg 群 (101 例)	120 µg 群 (100 例)	30 µg 群 (103 例)	60 µg 群 (100 例)	120 µg 群 (101 例)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	34 (33.7)	28 (28.9)	30 (30.0)	40 (39.6)	29 (28.7)	36 (36.0)	39 (37.9)	34 (34.0)	43 (42.6)	33 (32.7)
副反応	5 (5.0)	4 (4.1)	6 (6.0)	15 (14.9)	7 (6.9)	8 (8.0)	14 (13.6)	9 (9.0)	20 (19.8)	9 (8.9)

例数 (%)

死亡は本薬 60 µg 群 1 例 (大動脈瘤破裂、心肺停止及び出血性ショック)、本薬 120 µg 群 1 例 (死亡 (原因不明))、本薬 30 µg/AS01_B 群 1 例 (心停止及び呼吸窮迫) 及び本薬 120 µg/AS01_B 群 1 例 (肺癌第 4 期 (細胞タイプ不明)) に認められたが、全て治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の報告は表 14 に示すとおりであったが、全て治験薬との因果関係は否定された。

表 14 重篤な有害事象 (002 試験パート B、安全性解析対象集団)

	% (例数)	重篤な有害事象 (MedDRA ver. 23.1)
本薬 30 µg 群	12.9 (13/101)	乳癌、前立腺癌、子宮癌、背部痛、筋力低下、椎間板突出、腰部脊柱管狭窄症、脊椎すべり症、大腿骨骨折、胸部損傷、頭部損傷、損傷、顎の骨折、皮膚裂傷、上肢骨折、心房細動、不整脈、完全房室ブロック、心筋症、心室性頻脈、肺塞栓症、喘息、自己免疫性脳炎、感覚鈍麻、意識消失、胆石症、高カリウム血症、回転性めまい、子宮頸部上皮異形成及び直腸癌各 1 例 (重複含む)
本薬 60 µg 群	3.1 (3/97)	膝蓋骨骨折、心肺停止、虚血性脳卒中、大動脈瘤破裂及び出血性ショック各 1 例 (重複含む)
本薬 120 µg 群	5.0 (5/100)	背部痛、急性心筋梗塞、頸腕症候群、死亡及び鉄欠乏性貧血各 1 例
本薬 30 µg /AS01 _E 群	7.9 (8/101)	肺塞栓症 2 例、乳癌、子宮肉腫、変形性関節症、頸部脊柱管狭窄症、半月板損傷、脳血管発作及び双極性障害各 1 例 (重複含む)
本薬 60 µg /AS01 _E 群	5.9 (6/101)	乳癌 2 例、寛骨臼骨折、虫垂炎、肺炎、小腸閉塞及び大うつ病各 1 例 (重複含む)
本薬 120 µg /AS01 _E 群	11.0 (11/100)	前立腺癌、肛門癌、筋力低下、硬膜下血腫、心室性期外収縮、COVID-19、医療機器関連感染、慢性閉塞性肺疾患、便秘、胆嚢炎、胸痛及び表在性血栓性静脈炎各 1 例 (重複含む)
本薬 30 µg /AS01 _B 群	8.7 (9/103)	背部痛 2 例、変形性関節症、急性心筋梗塞、心停止、感染性関節炎、菌血症、術後創感染、脊髄膿瘍、脊髄感染、ブドウ球菌感染、肺塞栓症、呼吸窮迫、上部消化管出血及び急性腎障害各 1 例 (重複含む)
本薬 60 µg /AS01 _B 群	5.0 (5/100)	前立腺癌各 2 例、虫垂炎、脾炎、アルコール乱用各 1 例
本薬 120 µg /AS01 _B 群	8.9 (9/101)	ホルモン受容体陽性乳癌、浸潤性乳管癌、肺癌第 4 期 (細胞タイプ不明)、腹膜の悪性新生物、変形性関節症、大腿骨骨折、肺塞栓症、胆石症及び胆道仙痛各 1 例
プラセボ群	8.9 (9/101)	乳癌、腎明細胞癌、変形性関節症、四肢痛、肋骨骨折、心房細動、肺炎、細菌性関節炎及び糖尿病各 1 例

治験中止に至った有害事象は 7 例 (本薬 60 µg 群 1 例 (大動脈瘤破裂、心肺停止及び出血性ショック)、本薬 120 µg 群 1 例 (死亡 (原因不明) 1 例)、本薬 30 µg/AS01_E 群 1 例 (乳癌)、本薬 30 µg/AS01_B 群 1 例 (心停止及び呼吸窮迫各 1 例 (重複含む))、本薬 120 µg/AS01_B 群 3 例 (ホルモン受容体陽性乳癌、腹膜の悪性新生物及び肺癌第 4 期 (細胞タイプ不明) 各 1 例)) に認められ、全て治験薬との因果関係は否定された。

免疫原性について、1 回目接種 30 日後の RSV-A 中和抗体価、RSVPreF3 特異的 IgG 抗体濃度及び IL-2、CD40L、TNF- α 、IFN- γ のうち 2 つ以上のマーカーを産生する RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の出現頻度は表 15 のとおりであった。

表 15 RSV-A 中和抗体価、RSVPreF3 特異的 IgG 抗体濃度及び RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の出現頻度
(002 試験パート B、免疫原性解析対象集団)

接種群	測定時期	RSV-A 中和抗体価		RSVPreF3 特異的 IgG 抗体濃度		RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の出現頻度 ^{a)}	
		n	GMT [両側 95%CI]	n	GMC [両側 95%CI]	n	幾何平均±標準偏差
本薬 30 µg 群	接種前	101	1015.5 [865, 1192.2]	101	7500.2 [6582.4, 8545.9]	82	98.5±0.9
	1 回目接種 30 日後	93	5422.6 [4395, 6690.5]	93	53994.0 [46566.7, 62605.8]	76	915.5±0.3
本薬 60 µg 群	接種前	96	1146.5 [931.6, 1411.0]	96	7209.7 [6150.9, 8450.7]	77	86.2±0.9
	1 回目接種 30 日後	90	7371.0 [5922.5, 9173.8]	90	71618.4 [60729.6, 84459.5]	68	998.6±0.5
本薬 120 µg 群	接種前	99	976.7 [837.7, 1138.8]	99	7134.9 [6377.7, 7982.0]	84	142.5±0.7
	1 回目接種 30 日後	90	9403.1 [7471.2, 11834.4]	90	90933.2 [79096.2, 104541.6]	76	1104.9±0.3
本薬 30 µg /AS01 _E 群	接種前	100	960.9 [801, 1152.7]	100	6760.5 [5913.7, 7728.5]	82	122.0±0.8
	1 回目接種 30 日後	92	5258.5 [4351.8, 6354.1]	92	53598.9 [47062.7, 61043.0]	76	1501.5±0.3
本薬 60 µg /AS01 _E 群	接種前	101	966.4 [822.9, 1134.8]	101	7438.0 [6544.6, 8453.4]	82	118.3±0.8
	1 回目接種 30 日後	97	6509.4 [5306.8, 7984.4]	97	63823.4 [55601.6, 73261.0]	73	1292.6±0.5
本薬 120 µg /AS01 _E 群	接種前	100	961.9 [809.5, 1143.0]	100	6685.4 [5827.0, 7670.4]	83	92.4±0.9
	1 回目接種 30 日後	94	9350.9 [7606.0, 11496.1]	94	83462.5 [70906.1, 98242.3]	75	1185.7±0.5
本薬 30 µg /AS01 _B 群	接種前	102	981.6 [832.7, 1157.2]	102	7468.5 [6544.0, 8523.5]	80	104.0±0.8
	1 回目接種 30 日後	95	6026.1 [4960.9, 7320.1]	95	59026.1 [51236.4, 68000.0]	77	1961.2±0.3
本薬 60 µg /AS01 _B 群	接種前	100	1023.0 [879.2, 1190.2]	100	7245.5 [6265.8, 8378.3]	87	97.9±0.8
	1 回目接種 30 日後	95	6899.5 [5767.8, 8253.2]	95	70524.0 [60825.4, 81769.1]	80	1706.2±0.3
本薬 120 µg /AS01 _B 群	接種前	101	1035.7 [864.5, 1240.7]	101	6655.4 [5862.2, 7555.9]	86	122.3±0.8
	1 回目接種 30 日後	93	8527.7 [7107.9, 10231.0]	93	78831.2 [68382.5, 90876.4]	76	1594.1±0.3
プラセボ群	接種前	100	837.4 [701.3, 999.9]	100	6543.8 [5663.0, 7561.6]	84	102.5±0.8
	1 回目接種 30 日後	92	751.7 [625.2, 903.9]	92	6593.4 [5672.0, 7664.4]	77	113.6±0.7

n：測定結果が得られた例数

a) CD4 陽性 T 細胞 100 万個当たりの IL-2、CD40L、TNF-α、IFN-γ のうち 2 つ以上のマーカーを産生する RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞数

7.1.2 国内第I相試験（CTD 5.3.5.1：003 試験）、実施期間 2019 年 9 月～2020 年 12 月）

自己管理及び日常生活動作が可能な 60～80 歳の日本人健康成人（医学的に安定している基礎疾患（糖尿病、高血圧、心疾患等）を有する者を含む）（目標例数 40 例（各群 20 例））を対象に、本薬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が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、アジュバントとして AS01_B を添加した本薬（120 µg）又はプラセボを 1 回 0.5 mL、2 カ月間隔で 2 回、筋肉内接種することとされた。

無作為化された 40 例（本薬群 20 例、プラセボ群 20 例）全例に少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、全例が PP 集団とされ、免疫原性解析集団とされた。

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。

- ・ 治験薬各回接種後 1～7 日目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）及び全身性の特定有害事象（発熱（口腔内体温 38℃以上）、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪寒及び胃腸症状）
- ・ 治験薬各回接種後 1～30 日目のその他の有害事象（特定有害事象以外）
- ・ 治験薬 1 回目接種日（Day 1）～観察期間終了時（Month 14）の重篤な有害事象

治験薬各回接種後 7 日間の特定有害事象の発現状況は表 16 のとおりであった。

表 16 治験薬各回接種後 7 日間の特定有害事象 (003 試験、安全性解析対象集団)

	全体		1 回目接種後		2 回目接種後	
	本薬群 (20 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬群 (20 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬群 (20 例)	プラセボ群 (20 例)
接種部位 (全体)	18 (90.0)	4 (20.0)	17 (85.0)	1 (5.0)	17 (85.0)	4 (20.0)
注射部位疼痛	18 (90.0)	4 (20.0)	17 (85.0)	1 (5.0)	17 (85.0)	4 (20.0)
注射部位紅斑	1 (5.0)	0 (－)	1 (5.0)	0 (－)	0 (－)	0 (－)
注射部位腫脹	2 (10.0)	0 (－)	2 (10.0)	0 (－)	0 (－)	0 (－)
全身性 (全体)	16 (80.0)	2 (10.0)	10 (50.0)	2 (10.0)	11 (55.0)	2 (10.0)
発熱	4 (20.0)	0 (－)	0 (－)	0 (－)	4 (20.0)	0 (－)
悪寒	5 (25.0)	0 (－)	1 (5.0)	0 (－)	4 (20.0)	0 (－)
頭痛	6 (30.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	5 (25.0)	1 (5.0)
疲労	13 (65.0)	2 (10.0)	9 (45.0)	2 (10.0)	9 (45.0)	1 (5.0)
筋肉痛	9 (45.0)	1 (5.0)	6 (30.0)	0 (－)	5 (25.0)	1 (5.0)
関節痛	5 (25.0)	0 (－)	1 (5.0)	0 (－)	5 (25.0)	0 (－)
胃腸症状	1 (5.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (－)	1 (5.0)

例数 (%)

その他の有害事象及び副反応の発現割合は、本薬群 35.0% (7/20 例) 及び 15.0% (3/20 例)、プラセボ群 30.0% (6/20 例) 及び 0/20 例であり、いずれかの群で 2 例以上に認められたその他の有害事象及び副反応は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で 2 例以上に認められたその他の有害事象及び副反応 (003 試験、安全性解析対象集団)

MedDRA ver. 23.1	本薬群 (20 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬群 (20 例)	プラセボ群 (20 例)
関節痛	3 (15.0)	0 (－)	1 (5.0)	0 (－)
鼻漏	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (－)
口腔咽頭痛	0 (－)	2 (10.0)	0 (－)	0 (－)

例数 (%)

重篤な有害事象はプラセボ群 1 例 (橈骨骨折及び尺骨骨折) に報告されたが、治験薬との因果関連は否定された。死亡、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

免疫原性について、1 回目接種 30 日後の RSV-A 中和抗体価及び RSVPreF3 特異的 IgG 抗体濃度が測定され、結果は表 18 のとおりであった。

表 18 RSV-A 中和抗体価及び RSVPreF3 特異的 IgG 抗体濃度 (003 試験、免疫原性解析対象集団)

接種群	測定時期	RSV-A 中和抗体価		RSVPreF3 特異的 IgG 抗体濃度	
		n	GMT [両側 95% CI]	n	GMC [両側 95% CI]
本薬群	接種前	20	727.3 [445.6, 1187.3]	20	6676.7 [4490.0, 9928.2]
	1 回目接種 30 日後	20	5315.0 [3452.8, 8181.5]	20	85252.4 [66071.9, 110078.4]
プラセボ群	接種前	20	656.0 [464.7, 926.2]	20	7090.2 [5123.8, 9811.4]
	1 回目接種 30 日後	20	582.3 [372.1, 911.2]	20	7242.6 [5534.1, 9478.6]

n : 評価例数

7.2 第III相試験

7.2.1 国際共同第III相試験（CTD 5.3.5.1：006 試験、実施期間：2021 年 5 月～継続中、データカットオフ：2022 年 4 月 11 日（有効性解析 1）、同年 9 月 30 日（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 25,000 例⁵⁾（北半球 16,000～23,000 例、南半球 1,500～2,000 例））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並行群間比較試験が日本を含む 17 カ国（北半球 14 カ国：米国、ドイツ、日本等、南半球 3 カ国：南アフリカ、オーストラリア及びニュージーランド）の計 278 施設で実施された。割付け比は 1:1:1:3（本剤ロット 1 群：本剤ロット 2 群：本剤ロット 3 群：プラセボ群）とされた。本試験の試験期間は北半球の被験者は 3 年、南半球の被験者は 2.5～3 年とされ、RSV シーズンは北半球では 10/1～4/30、南半球では 3/1～9/30 とされた。

用法・用量は、最初の RSV シーズンは本剤 0.5 mL 又はプラセボ 0.7 mL⁶⁾ を 1 回筋肉内接種することとされた。また、本剤ロット 1～3 群に割り付けられた被験者は 2 年目の RSV シーズン開始前に 2 つのサブグループ（本剤追加接種群と本剤単回接種群）に 1:1 の比で再無作為化することとされ、2 年目の RSV シーズン及び 3 年目の RSV シーズンの前に本剤追加接種群には本剤、本剤単回接種群及びプラセボ群にはプラセボを、それぞれ 1 回筋肉内接種することとされた。

無作為化⁷⁾された 25,040 例のうち、24,981 例に 1 回目の治験薬が接種され、このうちインフォームド Consent が無効とされた 15 例を除く 24,966 例（本剤群 12,467 例、プラセボ群 12,499 例）が Exposed Set とされ、安全性解析対象集団とされた。このうち特定有害事象は 1,757 例（本剤群 879 例、プラセボ群 878 例）が対象として評価された。

また、Exposed Set のうち 1 回目の治験薬接種後 15 日以内に RSV-ARI が確認された 6 例を除く 24,960 例（本剤群 12,466 例、プラセボ群 12,494 例）が mES とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、RT-PCR 検査で確定した RSV-A 又は RSV-B 感染による LRTD（RSV-LRTD）初回発現を指標に評価することとされた。RSV-LRTD は、以下の LRTD 症例の定義に合致し、RT-PCR 検査で少なくとも 1 つのスワブ検体で RSV 陽性が確認された症例とされた。なお、LRTD 症例の定義を満たす症例⁸⁾又は治験責任医師若しくは治験分担医師が LRTD と判定した症例で、RSV 陽性が確認された症例については、呼吸器分野の外部専門家で構成された独立評価委員会による盲検下で評価が行われ、独立評価委員会により症例定義に該当することが確認された症例が有効性の主要解析の対象とされた。

LRTD 症例の定義：24 時間以上持続する 1 つ以上の下気道徴候を含む 2 つ以上の下気道症状／徴候がある、又は 24 時間以上持続する 3 つ以上の下気道症状がある症例

- ・ 下気道症状：喀痰の新規発現又は増加、咳嗽の新規発現又は増加、呼吸困難の新規発現又は増加

⁵⁾ 主要評価項目とされた北半球における最初の RSV シーズン終了後の RSV-LRTD に対する VE について、真の VE を 70%と仮定し、検出力 90%以上、有意水準片側 0.025 のもとで、有意な VE（両側 95%CI の下限値が 20%を超える）を示すために必要な RSV-LRTD 発症例数は 56 例以上と算出された。最初の RSV シーズンの RSV-LRTD 発症率を 0.6%と仮定し、有効性解析における評価不能症例の割合を 10%と仮定した場合に、北半球において必要な被験者数は少なくとも 16,000 例と算出された。また、試験実施時期における COVID-19 に対する予防対策が RSV 流行に影響を及ぼし、RSV-LRTD 発症率が低くなる可能性も考慮して最初の RSV シーズンの RSV-LRTD 発症率を 0.42 と想定し、北半球において必要な被験者数は最大 23,000 例とされた。

⁶⁾ プレフィルドシリンジに充填された生理食塩液がプラセボとして用いられ、当該製剤の容量 (0.7 mL) を全量接種することとされた。申請者は、006 試験は観察者盲検で実施されており、本剤とプラセボの接種量の差は小さいことから試験結果に影響を及ぼす可能性はない旨を説明している。

⁷⁾ サブセット（免疫原性及び副反応サブセットに含まれる被験者と含まれない被験者）ごとに年齢、実施医療機関及び地域を最小化因子として考慮した無作為化が実施された。

⁸⁾ 治験責任医師又は治験分担医師が ARI と判定した症例を対象に、資格を有する GlaxoSmithKline 社の社員が事前に規定された LRTD 症例の定義への該当性を盲検化で評価した症例を含む。

- 下気道徴候：喘鳴の新規発現又は増加、胸部聴診に基づく水泡音／いびき音の新規発現又は増加、呼吸数 20 回／分以上、酸素飽和度の低値又は低下（酸素飽和度 95%未満、又はベースライン値が 95%未満の場合は 90%以下）、酸素補充療法が必要

有効性の主要評価項目について、RSV-LRTD 症例が 56 例以上集積した場合に最終解析を実施する計画とされた。また、北半球の最初の RSV シーズン終了時点で RSV-LRTD 症例が 56 例に満たなかった場合は、RSV-LRTD 症例が 35 例以上集積された時点で中間解析⁹⁾を実施する計画とされた。また、中間解析を実施した場合は、最終解析は RSV-LRTD 症例が 60 例以上集積された時点又は主要目的に関連する全てのデータが利用可能になった時点で実施する計画とされた。

北半球の最初の RSV シーズン終了時のデータカットオフ（2022 年 4 月 11 日）までに、47 例の RSV-LRTD 症例が集積され、中間解析（解析 1）が実施された。中間解析（解析 1）における RSV-LRTD 症例の VE 及び累積発現曲線はそれぞれ表 19 及び図 1 のとおりであり、VE の CI の下限値は事前に規定された基準（20%超え）を満たし、当該結果が主要な解析結果として取り扱われ、最終解析は行わないこととされた。

表 19 中間解析（解析 1）時点の RSV-LRTD 症例に対する VE（006 試験、mES、2022 年 4 月 11 日データカットオフ）

本剤群			プラセボ群			VE [両側 96.95%CI] ^{a)} (%)
N	RSV-LRTD 症例数	RSV-LRTD 発症率 ／1,000 人年	N	RSV-LRTD 症例数	RSV-LRTD 発症率 ／1,000 人年	
12,466	7	1.0	12,494	40	5.8	82.58 [57.89, 94.08]

N=解析対象例数

a) Wang-Tsiatis 法による調整 α を用い、中間解析時点の主要評価項目の解析では両側 96.95% CI を算出することとされた

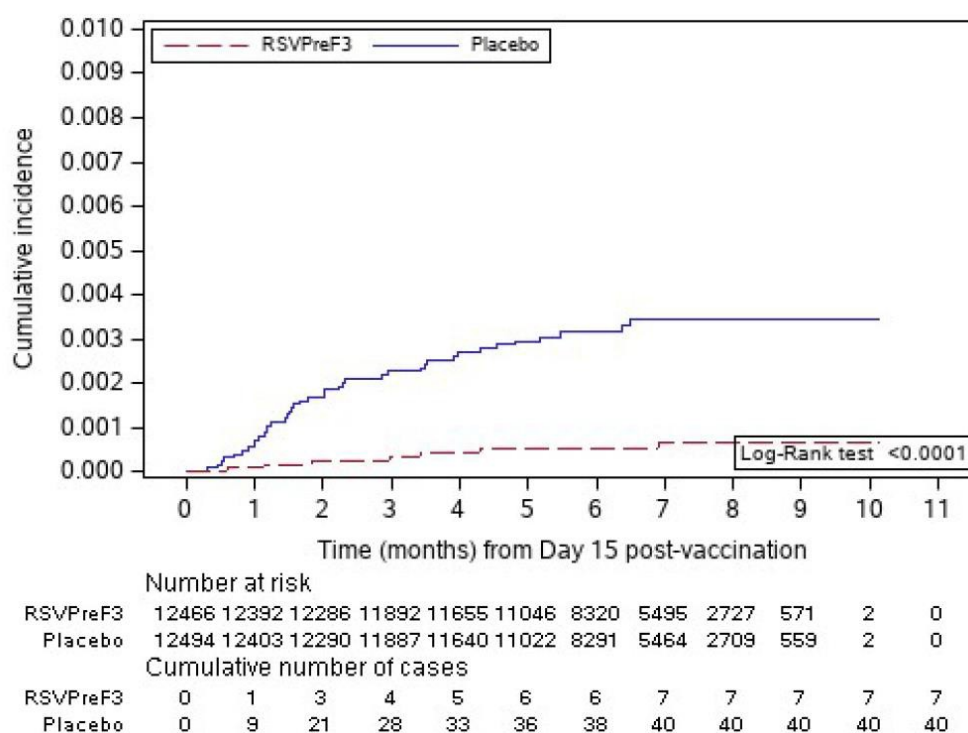


図 1 中間解析（解析 1）時点の RSV-LRTD 症例の累積発現曲線（006 試験、mES、2022 年 4 月 11 日データカットオフ）

⁹⁾ 2021 年 10 月 6 日に中間解析の計画が追加された。中間解析の実施における第 1 種の過誤の調整には、O'Brien-Fleming の境界と Pocock 境界の間に位置する境界を与える α 消費法である Wang-Tsiatis 法が用いられた。成功基準は最終解析と中間解析のいずれも同じ基準（CI 下限値が 20%超え）を適用することとされた。中間解析には調整 α が用いられ、主要評価項目に係る解析には両側 96.95%CI を算出することとされた。

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。

- ・ 治験薬各回接種後 1～4 日目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、腋窩又は鼓膜体温 38℃以上）、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛）
- ・ 治験薬各回接種後 1～30 日目のその他の有害事象（特定有害事象以外）
- ・ 治験薬各回接種後 6 カ月までの重篤な有害事象
- ・ 治験期間中の死亡

治験薬 1 回目接種後 4 日間の特定有害事象の発現状況は表 20 のとおりであった。

表 20 治験薬 1 回目接種後 4 日間の特定有害事象（006 試験、特定有害事象評価集団）

	本剤群 (879 例)	プラセボ群 (878 例)
特定有害事象 (全体)	632 (71.9)	245 (27.9)
接種部位 (全体)	547 (62.2)	88 (10.0)
注射部位疼痛	535 (60.9)	81 (9.3)
注射部位紅斑	66 (7.5)	7 (0.8)
注射部位腫脹	48 (5.5)	5 (0.6)
全身性 (全体)	434 (49.4)	204 (23.2)
発熱	18 (2.0)	3 (0.3)
頭痛	239 (27.2)	111 (12.6)
疲労	295 (33.6)	141 (16.1)
筋肉痛	254 (28.9)	72 (8.2)
関節痛	159 (18.1)	56 (6.4)

例数 (%)

治験薬 1 回目接種後のその他の有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群 33.0% (4,117/12,467 例) 及び 24.9% (3,105/12,467 例)、プラセボ群 17.8% (2,229/12,499 例) 及び 5.8% (731/12,499 例) であった。いずれかの群で 1%以上に認められたその他の有害事象及び副反応は表 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの群で 1%以上に認められたその他の有害事象及び副反応（006 試験、安全性解析対象集団）

MedDRA ver. 25.0	有害事象		副反応	
	本剤群 (12,467 例)	プラセボ群 (12,499 例)	本剤群 (12,467 例)	プラセボ群 (12,499 例)
注射部位疼痛	1,967 (15.8)	174 (1.4)	1,936 (15.5)	172 (1.4)
注射部位紅斑	452 (3.6)	27 (0.2)	449 (3.6)	27 (0.2)
注射部位腫脹	319 (2.6)	19 (0.2)	316 (2.5)	19 (0.2)
疲労	318 (2.6)	133 (1.1)	256 (2.1)	77 (0.6)
発熱	215 (1.7)	38 (0.3)	189 (1.5)	21 (0.2)
頭痛	651 (5.2)	362 (2.9)	464 (3.7)	183 (1.5)
鼻漏	141 (1.1)	108 (0.9)	43 (0.3)	38 (0.3)
口腔咽頭痛	124 (1.0)	108 (0.9)	32 (0.3)	26 (0.2)
関節痛	128 (1.0)	93 (0.7)	62 (0.5)	21 (0.2)
筋肉痛	152 (1.2)	53 (0.4)	126 (1.0)	26 (0.2)

例数 (%)

データカットオフ又は 2 回目接種前までに報告された死亡例は、本剤群 0.7% (88/12,467 例、主な内訳：死亡 11 例、心筋梗塞 8 例、COVID-19、COVID-19 肺炎及び敗血症各 5 例、心不全 4 例、うっ血性心不全、肺炎及び脳出血各 3 例、心停止、急性心筋梗塞、多臓器機能不全症候群、脳血管発作、虚血性脳卒中、膵癌及び銃創各 2 例等) 及びプラセボ群 0.8% (95/12,499 例、主な内訳：死亡 18 例、心筋梗塞 6 例、脳血管発作及び肺塞栓症各 5 例、肺炎 4 例、心不全、敗血症及び脳動脈硬化症各 3 例、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、心停止、心肺停止、突然死、多臓器機能不全症候群、膵腺癌及び自殺既遂各 2 例等) であり、本剤群 1 例（心肺不全）、プラセボ群 2 例（肺塞栓症及び報告事象不明各 1 例）は治験薬との因果関係ありと判断された。

治験薬 1 回目接種後 6 カ月以内の重篤な有害事象は、本剤群 4.3% (539/12,467 例、主な内訳：COVID-19 肺炎 20 例、肺炎 16 例、変形性関節症 15 例、心房細動及び COVID-19 各 14 例、前立腺癌及び脳血管発作各 11 例、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、胸痛及び失神各 10 例、急性心筋梗塞 8 例、敗血症及び心不全各 7 例、冠動脈疾患、虫垂炎、虚血性脳卒中、小腸閉塞、慢性閉塞性肺疾患及び肺塞栓症各 6 例、狭心症、乳癌、大腿骨骨折、呼吸困難、足変形及び急性腎障害各 5 例等)、プラセボ群 4.3% (535/12,499 例、主な内訳：肺炎 33 例、COVID-19 肺炎及び心房細動各 16 例、心筋梗塞、脳血管発作 15 例、COVID-19 14 例、死亡 13 例、変形性関節症、急性心筋梗塞及び一過性脳虚血発作各 10 例、失神、肺塞栓症、慢性閉塞性肺疾患及び前立腺癌各 9 例、心不全及び胸痛各 8 例、うっ血性心不全及び胆石症各 7 例、敗血症、冠動脈疾患及び乳癌各 6 例、憩室炎、膀胱癌、大腿骨骨折、腸閉塞、単径ヘルニア及び急性呼吸不全各 5 例等) に認められ、本剤群 9 例 (痙攣発作、一過性脳虚血発作、失神、ベル麻痺、心肺不全、急性心筋梗塞、急性骨髄性白血病、非小細胞肺癌及び網膜静脈閉塞各 1 例)、プラセボ群 6 例 (肺塞栓症 2 例、痙攣発作、一過性脳虚血発作、免疫性血小板減少症及び巨細胞性動脈炎各 1 例) は治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬との因果関係ありとされた重篤な有害事象の転帰は、本剤群の心肺不全 1 例及びプラセボ群の肺塞栓症 1 例で死亡、本剤群の非小細胞肺癌及び急性骨髄性白血病各 1 例並びにプラセボ群の巨細胞性動脈炎 1 例で未回復であり、その他は回復又は軽快であった。

また、治験薬 1 回目接種後 6 カ月以降データカットオフ又は 2 回目接種前までに、新たに報告された治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、本剤群 2 例 (血小板減少症、汎血球減少症、慢性リンパ性白血病各 1 例 (重複含む)) 及びプラセボ群 1 例 (死亡 (報告事象不明)) に認められ、転帰はプラセボ群の死亡 (報告事象不明) の 1 例は死亡、本剤群の汎血球減少症及び慢性リンパ性白血病は未回復、血小板減少症は回復であった。

データカットオフまでに治験中止に至った有害事象は本剤群 1.7% (207/12,467 例)、プラセボ群 1.5% (188/12,499 例) に認められ、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は本剤群 4 例 (非小細胞肺癌、急性骨髄性白血病、心肺不全及び慢性リンパ性白血病各 1 例)、プラセボ群 6 例 (死亡、注射部位疼痛、疼痛、肺塞栓症、高血圧及び巨細胞性動脈炎各 1 例) であった。

7.2.2 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.2 : 004 試験、実施期間：2021 年 2 月～継続中、データカットオフ：2022 年 8 月 8 日)

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) (目標例数約 1,650 例¹⁰⁾) を対象に、本剤の長期安全性及び免疫応答の持続性を評価することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が日本を含む 5 カ国 (米国、フィンランド、日本等) の計 46 施設で実施された。被験者は 3 つのグループ (12 カ月間隔追加接種群、24 カ月間隔追加接種群及び 1 回接種群) に 3:1:1 の比で割り付けられることとされた。

用法・用量は、以下のとおりとされた。

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

¹⁰⁾ このうち液性免疫応答の評価対象として約 1,005 例 (12 カ月間隔追加接種群約 345 例、24 カ月間隔追加接種群及び 1 回接種群の全被験者) を確保することとされた。

無作為化された 1,660 例のうち 1,653 例（12 カ月間隔追加接種群 993 例、24 カ月間隔追加接種群 329 例及び 1 回接種群 331 例）に 1 回目の治験薬が接種され、全例が Exposed Set とされ、安全性解析対象集団とされた。Exposed Set のうち 986 例が液性免疫応答の免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性について、本剤 1 回目接種後 12 カ月までの結果は表 22 のとおりであった。

表 22 RSV-A 及び B 中和抗体価（004 試験、免疫原性解析対象集団）^{a)}

	接種前		接種後 30 日目		接種後 6 カ月		接種後 12 カ月	
	n	GMT [両側 95% CI]	n	GMT [両側 95% CI]	n	GMT [両側 95% CI]	n	GMT [両側 95% CI]
RSV-A 中和抗体価	985	863.4 [819.7, 909.4]	937	9096.5 [8509.0, 9724.5]	924	3749.0 [3532.0, 3979.5]	870	2667.2 [2505.5, 2839.4]
RSV-B 中和抗体価	986	1235.0 [1171.2, 1302.1]	937	9627.0 [9084.7, 10201.6]	924	4295.7 [4069.5, 4534.4]	870	2886.1 [2724.2, 3057.7]

n：評価例数

a) 接種群を統合した結果

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。

- ・ 治験薬各回接種後 1～4 日目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、腋窩又は鼓膜体温 38℃以上）、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛）
- ・ 治験薬各回接種後 1～30 日目のその他の有害事象（特定有害事象以外）
- ・ 治験薬各回接種後 6 カ月までの重篤な有害事象
- ・ 治験期間中の死亡

本剤 1 回目接種後 4 日間の特定有害事象の発現状況は表 23 のとおりであった。

表 23 本剤 1 回目接種後 4 日間の特定有害事象（004 試験、安全性解析対象集団）

	本剤（1,646 例 ^{a)} ）
特定有害事象（全体）	1,217（73.9）
接種部位（全体）	1,024（62.2）
注射部位疼痛	996（60.5）
注射部位紅斑	159（9.7）
注射部位腫脹	124（7.5）
全身性（全体）	815（49.5）
発熱	25（1.5）
頭痛	336（20.4）
疲労	517（31.4）
筋肉痛	551（33.5）
関節痛	255（15.5）

例数（%）

a) 電子日誌から特定有害事象の発現有無に係るデータが得られた例数

本剤 1 回目接種後 30 日間のその他の有害事象及び副反応の発現割合は 12.8%（212/1,653 例）及び 3.6%（59/1,653 例）であった。1%以上に認められたその他の有害事象は頭痛（1.1%（18/1,653 例））であった。

データカットオフまでに死亡例は 0.4%（7/1,653 例：死亡 2 例、心突然死、心筋梗塞、心停止、COVID-19 肺炎及び肺の悪性新生物各 1 例）に認められ、すべて本剤との因果関係は否定された。

本剤 1 回目接種後 6 カ月以内の重篤な有害事象は 3.9%（65/1,653 例、主な内訳：心房細動 5 例、冠動脈疾患 4 例、心筋梗塞、乳癌、肺腺癌、小細胞肺癌、蜂巣炎、尿路感染、失神、死亡及び胆石症各 2 例等）に認められ、1 例（ギラン・バレー症候群）で本剤との因果関係ありと判断されたが、転帰は回復であった。また、12 カ月間隔追加接種群における本剤 2 回目接種後 30 日間の重篤な有害事象は 0.8%（7/902

例：COVID-19、ウイルス性胃腸炎、浸潤性乳管癌、骨髓異形成症候群、麻痺性イレウス、関節炎及び痙攣発作各 1 例) に認められた。痙攣発作 1 例は本剤との因果関係ありと判断され、転帰は回復であった。

データカットオフまでに治験中止に至った有害事象は 0.8% (13/1,653 例) に認められたが、すべて本剤との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

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、日本からも参加した国際共同第Ⅲ相試験である 006 試験において、60 歳以上の成人を対象として評価を行っている。006 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の国内外差について確認し、以下に示すように明確な差異は認めなかったことから、北半球での RSV シーズンにおける有効性評価が可能となるようデザインした 006 試験に日本人を組み入れ、本剤の評価を行うことは可能と判断した。

- ・ RSV は、ウイルスが宿主の肺尖部線毛上皮細胞を標的とし、RSV-G 糖タンパク質を介して細胞表面の受容体に結合して感染するため、感染機序に民族差はないと考えられた。
- ・ RSV 感染症の罹患率について、本邦での疫学データは限られているものの、入手可能なデータ (Influenza Other Respir Viruses 2022; 16: 298-307) からは、米国や欧州の報告 (J Infect Dis 2021; 223: 147-56、Clin Infect Dis 2021; 73: 802-7、Open Forum Infect Dis 2018; 5: ofy316、Eur Respir J 2021; 57: 2002688 等) と大きく異ならないと考えられた。また、米国、欧州、日本等における 60 歳以上の ARI 患者における RSV の罹患率に関する報告から、RSV の罹患率に地域差があるとは考えられなかった (J Infect Dis 2014; 209: 1715-25、Int J Infect Dis 2020; 95: 384-90、Influenza Other Respir Viruses 2012; 6: 211-7 等)。
- ・ RSV の流行時期は北半球と南半球で異なるが、本邦における RSV シーズンの時期及び期間は北米に近いと考えられた (J Infect Dis 2018; 217: 1356-64)。
- ・ 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。
- ・ その他、RSV 感染症のリスク因子や RSV の病態生理等についても国内外差は確認されていない。
- ・ 国内第Ⅰ相試験 (003 試験、7.1.2 参照) と海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (002 試験、7.1.1 参照) の 60～80 歳の成人に本薬 120 µg+AS01_B を接種したときの免疫原性及び安全性に大きな違いは認められなかった。

006 試験の主要評価項目は、治験薬接種 15 日以降に発現した RT-PCR 検査で確定した RSV-A 又は RSV-B による LRTD 症例を指標として評価した。RSV 感染症は上気道及び下気道の徴候・症状が認められ、上気道から下気道への感染進展は疾患重症化の徴候と考えられる。高齢者に対しては、より重症な LRTD の予防がワクチン接種の重要な目的と考えたことから、当該主要評価項目を設定した。また、LRTD の進展につながる RSV 感染による ARI についても、副次評価項目として設定した。高齢者における RSV 感染による LRTD 及び ARI については、確立された症例定義はないが、WHO のガイダンス (World Health Organization (WHO). Guidelines on the quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines. Geneva,

2019;Annex 2, WHO TRS No 1024. November 2020¹¹⁾) では「RSV に関する疫学調査の結果報告又は完了した臨床試験の結果報告に基づく情報が、満たすべき最低限の徴候及び症状の選択に役立つ場合がある」とされている。RSV 領域に関するこれまでの経験（他のワクチンの臨床試験計画や申請者の疫学調査（CTD 5.3.5.4 EPI-RSV-022 OA BOD））や、規制当局のガイダンス（European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of medicinal products indicated for the prophylaxis or treatment of respiratory syncytial virus (RSV) disease. 18 October 2018¹²⁾ 、Food and Drug Administration (FDA). Respiratory Syncytial Virus Infection: Developing Antiviral Drugs for Prophylaxis and Treatment Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. October 2017¹³⁾ 、World Health Organization (WHO). Guidelines on the quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines. Geneva, 2019;Annex 2, WHO TRS No 1024. November 2020¹¹⁾) 、成人の呼吸器感染症の診断・治療ガイドライン（Respirology 2015; 20: 1182-91、Prim Care Respir J 2010; 19: 21-7）及び外部専門家からの助言を参考に、ARI 及び LRTD の症例定義を以下のとおり設定した。

【ARI 症例定義】

24 時間以上持続する 2 つ以上の呼吸器症状／徴候がある、又は 24 時間以上持続する 1 つ以上の呼吸器症状／徴候かつ 1 つ以上の全身症状／徴候がある

- ・ 呼吸器症状／徴候：鼻閉・鼻漏、咽頭痛、喀痰の新規発現又は増加、咳嗽の新規発現又は増加、呼吸困難の新規発現又は増加、喘鳴の新規発現又は増加、胸部聴診に基づく水泡音／いびき音の新規発現又は増加、呼吸数 20 回／分以上、酸素飽和度の低値又は低下（酸素飽和度 95%未満、又はベースライン値が 95%未満の場合は 90%以下）、酸素補充療法が必要
- ・ 全身症状／徴候：発熱／熱っぽさ、疲労、体の痛み、頭痛、食欲減退

【LRTD 症例定義】

24 時間以上持続する 2 つ以上の下気道症状／徴候があり、うち 1 つ以上の下気道徴候を含む、又は 24 時間以上持続する 3 つ以上の下気道症状がある

- ・ 下気道症状：喀痰の新規発現又は増加、咳嗽の新規発現又は増加、呼吸困難の新規発現又は増加
- ・ 下気道徴候：喘鳴の新規発現又は増加、胸部聴診に基づく水泡音／いびき音の新規発現又は増加、呼吸数 20 回／分以上、酸素飽和度の低値又は低下（酸素飽和度 95%未満、又はベースライン値が 95%未満の場合は 90%以下）、酸素補充療法が必要

ARI の症例定義に該当する被験者¹⁴⁾ は、症状発現後 14 日以内に採取された鼻腔及び咽頭スワブを用いて RT-PCR 検査により RSV 感染の有無を評価された。1 つ以上のスワブ検体で RSV 陽性が確認され、ARI 又は LRTD の症例定義に合致した症例が RSV-ARI 又は RSV-LRTD とされた。

RSV の流行において、RSV-A と RSV-B のサブタイプの相対的な検出割合はシーズン毎に異なるが、RSV-A と RSV-B による感染症の病態は類似していることから、主要評価項目では RSV-A による LRTD と RSV-B による LRTD の両方の発症イベントをあわせて評価することは可能と考え、RSV サブタイプ毎の有効性は副次評価項目で評価する計画とした。

¹¹⁾ <https://www.who.int/publications/m/item/respiratory-syncytial-virus-vaccines-annex-2-trs-no-1024>（最終確認日：2023 年 6 月 23 日）

¹²⁾ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-indicated-prophylaxis-treatment-respiratory_en.pdf（最終確認日：2023 年 6 月 23 日）

¹³⁾ <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Respiratory-Syncytial-Virus-Infection--Developing-Antiviral-Drugs-for-Prophylaxis-and-Treatment-Guidance-for-Industry.pdf>（最終確認日：2023 年 6 月 23 日）

¹⁴⁾ 被験者は 24 時間以上続く 2 つ以上の ARI に関連する症状又は徴候を認めた場合は速やかに治験責任医師若しくは治験分担医師又は実施医療機関のスタッフに連絡するよう指示された。ARI の症状発現後 5 日以内（48 時間以内が望ましい）に鼻腔スワブ検体を自己採取することとされた。また、ARI の症状発現から 6 日以内（6 日以内の来院ができない場合は最長 14 日以内）に実施医療機関に来院し、鼻腔及び咽頭スワブ検体を採取された。

有効性の主要目的に関する中間解析（解析 1、データカットオフ 2022 年 4 月 11 日）の結果、RSV-LRTD に対する本剤の VE [両側 96.95%CI] は 82.58 [57.89, 94.08] %であり、CI の下限値は事前に規定した基準（20%）を超え、主要評価項目が検証されたことから、解析 1 の結果を主要な解析結果と取り扱うこととした（7.2.1 参照）。また、南半球の最初の RSV シーズン終了時に実施された 2 回目の解析（解析 2、データカットオフ 2022 年 9 月 30 日）時点で、RSV-LRTD 症例は 57 例（本剤群 10 例、プラセボ群 47 例）集積され、VE [両側 95%CI] は 78.86 [57.61, 90.48] %であり、主要な解析結果を支持する結果であった。解析 1 時点及び解析 2 時点の治験薬接種後の追跡期間の中央値はそれぞれ 6.7 カ月及び 11.5 カ月であった。

また、主な副次評価項目の解析 1 時点の結果は以下のとおりであり、重度の RSV-LRTD（定義 2）による評価は困難であったものの、その他の評価項目ではいずれでも本剤の有効性が確認された。

- RSV サブタイプ毎の有効性について、RSV-A による LRTD 及び RSV-B による LRTD 症例に基づく VE [両側 95%CI] はそれぞれ 84.62 [32.08, 98.32] %及び 80.88 [49.40, 94.27] %であった
- RSV-ARI に対する VE [両側 95%CI] は 71.71 [56.23, 82.27] %であった
- 重度の RSV-LRTD（定義 1：下気道徴候（LRTD 症例定義参照）が 2 つ以上あり、治験責任医師又は治験分担医師が重度と評価した RSV-LRTD 症例）に対する VE [両側 95%CI] は 94.10 [62.37, 99.86] %であった
- 重度の RSV-LRTD（定義 2：酸素補充療法、持続陽圧呼吸療法、その他の人工呼吸器装着のいずれかが実施されている RSV-LRTD 症例）はプラセボ群 2 例のみで認められ、当該定義に基づく有効性評価は困難であった

また、感度分析として実施された他の呼吸器系ウイルス（ヒトメタニューモウイルス、SARS-CoV-2 又はインフルエンザウイルス）の重複感染がない RSV-LRTD 症例に基づく VE [両側 96.95%CI] は 78.69 [43.41, 93.60] %であり、主要な解析結果を支持する結果であることが確認された。

また、解析 1 時点における被験者背景別の部分集団解析の結果は表 24 のとおりであった。性別の VE の点推定値は男性よりも女性で低かったものの、現時点でワクチンの有効性に性差があるというエビデンスはない。その他の部分集団で十分な被験者数又は RSV-LRTD 症例数があつた集団においては、部分集団間で本剤の有効性に明確な差異は認められず、様々な背景を有する集団に対して本剤の有効性が期待できると考える。なお、日本人集団において RSV-LRTD 症例は発現しなかった（7.R.1.2 参照）。

表 24 部分集団別の RSV-LRTD 症例に対する VE (006 試験、mES、解析 1 時点 (2022 年 4 月 11 日データカットオフ))

		本剤群			プラセボ群			VE [両側 95%CI] (%)
		N	RSV-LRTD 症例数	RSV-LRTD 発症率/ 1,000 人年	N	RSV-LRTD 症例数	RSV-LRTD 発症率/ 1,000 人年	
年齢別	60-69 歳	6,963	4	1.0	6,979	21	5.5	80.96 [43.56, 95.25]
	70-79 歳	4,487	1	0.4	4,487	16	6.5	93.81 [60.15, 99.85]
	80 歳以上	1,016	2	3.6	1,028	3	5.4	33.83 [-477.68, 94.47]
性別	男性	5,979	2	0.6	6,070	21	6.2	90.45 [60.92, 98.91]
	女性	6,487	5	1.4	6,424	19	5.5	74.10 [28.27, 92.44]
地域別	北米	4,704	1	0.4	4,711	15	5.3	93.35 [56.76, 99.84]
	欧州	5,915	5	1.5	5,925	25	7.7	80.06 [46.98, 94.04]
	アジア	876	1	2.1	881	0	0.0	— ^{a)}
	南半球	971	0	0.0	977	0	0.0	— ^{a)}
	北半球	11,495	7	1.1	11,517	40	6.1	82.58 [60.69, 93.41]
人種別	白人	9,886	5	0.9	9,928	39	6.9	87.23 [67.57, 96.07]
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	1,064	1	2.2	1,101	1	2.1	-12.85 [-8783.25, 98.57]
	アジア人	953	1	1.9	956	0	0.0	— ^{a)}
	その他の人種	563	0	0.0	509	0	0.0	— ^{a)}
民族別	非ヒスパニック系又は 非ラテン系	11,779	7	1.1	11,807	39	6.0	82.13 [59.59, 93.26]
	ヒスパニック系又は ラテン系	682	0	0.0	681	1	2.7	100 [-1741.47, 100.00]
リスク	低又は中リスク (CCI≤3)	8,235	4	0.9	8,367	23	5.0	82.39 [48.45, 95.57]
	高リスク (CCI>3)	4,231	3	1.3	4,127	17	7.4	82.88 [40.79, 96.79]

N=解析対象例数、CCI : Charlson Comorbidity Index

a) 被験者数及び RSV-LRTD 症例数が少ないため、評価されていない

以上より、006 試験における主要評価項目の結果から、60 歳以上の成人における RSV-LRTD に対する本剤の有効性は確認され、副次評価項目については記述的な評価であるものの、RSV 感染症の幅広い症状に対して有効性が期待できる結果であると考えます。また、部分集団解析の結果から様々な背景を有する集団に対して本剤の有効性が期待できると考えます。

②免疫原性について

004 試験及び 006 試験における液性免疫応答について、結果は表 25 のとおりであった。004 試験において、RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体の GMT は本剤接種後に増加し、その後経時的に減少したが、接種 12 カ月後の GMT は接種前よりも高値を維持していた。また、RSVPreF3 特異的 IgG 抗体濃度においても中和抗体価と同様の推移を示した。日本人集団においては、接種前の各評価項目の値が全体集団と比較して低い傾向が認められたが、本剤接種後の接種前からの増加倍率は日本人部分集団と全体集団で同程度であった。

表 25 RSV-A 及び B 中和抗体価並びに RSVPreF3 特異的 IgG 抗体濃度
(004 試験及び 006 試験、免疫原性解析対象集団、全体集団及び日本人集団)

		RSV-A 中和抗体価 GMT [両側 95%CI]		RSV-B 中和抗体価 GMT [両側 95%CI]		RSVPreF3 特異的 IgG 抗体濃度 GMC [両側 95%CI]	
		全体集団	日本人集団	全体集団	日本人集団	全体集団	日本人集団
004 試験							
接種前	n	985	149	986	149	985	149
	GMC/ GMT	863.4 [819.7, 909.4]	669.2 [588.4, 761.0]	1235.0 [1171.2, 1302.1]	994.4 [886.6, 1115.4]	7486.9 [7194.9, 7790.7]	7074.5 [6394.8, 7826.3]
	増加倍率	10.5 [9.9, 11.2]	10.1 [8.7, 11.8]	7.8 [7.3, 8.3]	7.4 [6.5, 8.5]	12.2 [11.6, 12.8]	10.4 [9.2, 11.8]
接種 30 日後	n	937	148	937	148	937	148
	GMC/ GMT	9096.5 [8509.0, 9724.5]	6793.9 [5895.6, 7829.1]	9627.0 [9084.7, 10201.6]	7447.8 [6517.4, 8511.0]	91123.5 [87326.7, 95085.3]	74375.2 [67170.3, 82352.9]
	増加倍率	10.5 [9.9, 11.2]	10.1 [8.7, 11.8]	7.8 [7.3, 8.3]	7.4 [6.5, 8.5]	12.2 [11.6, 12.8]	10.4 [9.2, 11.8]
接種 6 カ月後	n	924	147	924	147	924	147
	GMC/ GMT	3749.0 [3532.0, 3979.5]	2783.4 [2452.8, 3158.5]	4295.7 [4069.5, 4534.4]	3577.4 [3166.0, 4042.4]	35162.8 [33679.8, 36711.2]	30841.1 [27858.1, 34143.6]
	増加倍率	4.4 [4.2, 4.6]	4.2 [3.8, 4.7]	3.5 [3.4, 3.7]	3.6 [3.3, 4.0]	4.7 [4.5, 5.0]	4.4 [3.9, 4.9]
接種 12 カ月後	n	870	— a)	870	— a)	870	— a)
	GMC/ GMT	2667.2 [2505.5, 2839.4]	— a)	2886.1 [2724.2, 3057.7]	— a)	26161.1 [25098.1, 27269.1]	— a)
	増加倍率	3.1 [3.0, 3.3]	— a)	2.3 [2.2, 2.5]	— a)	3.5 [3.4, 3.6]	— a)
006 試験							
接種前	n	885	45	885	45	885	45
	GMC/ GMT	918.0 [865.7, 973.5]	477.2 [379.8, 599.7]	1195.8 [1130.5, 1264.8]	832.2 [671.8, 1030.9]	7041.1 [6719.7, 7377.8]	4682.7 [3830.3, 5724.8]
	増加倍率	10.2 [9.5, 11.0]	15.2 [11.6, 19.8]	8.6 [8.0, 9.2]	9.5 [7.2, 12.6]	13.1 [12.3, 13.9]	16.1 [12.6, 20.5]

n=評価例数

増加倍率：接種前に対する接種後の増加倍率の幾何平均値

a) 接種 12 カ月後は未算出

細胞性免疫応答について、004 試験において、CD40L、4-1BB、IL-2、TNF- α 、IFN- γ 、IL-13 及び IL-17 のうち 1 つ以上のサイトカインを含む 2 種類以上の活性化マーカーを産生する RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞又は CD8 陽性 T 細胞を評価した結果、RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の出現頻度（CD4 陽性 T 細胞 100 万個当たり）の幾何平均は接種前 96.7、1 回目接種 30 日後 1262.1、1 回目接種 6 カ月後 617.9、1 回目接種 12 カ月後 509.1 であり、本剤接種後に上昇が認められ、その後経時的に減少したが、接種 12 カ月後でも接種前より高値を維持していた。一方、RSVPreF3 特異的 CD8 陽性 T 細胞は、本剤接種による変化は認められなかった。また、IFN- γ 産生 RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の誘導は認められたが、IL-13 や IL-17 産生 RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の誘導は認められなかったことから、本剤は Th1 細胞応答を示すと考えられた。日本人集団においても本剤接種後に RSVPreF3 特異的 CD4 陽性細胞の増加が認められ、RSVPreF3 特異的 CD8 陽性 T 細胞の変化は認められなかった。

これまでに、RSV 感染症予防と免疫原性の相関は確立していない（Viral Immunol 2018; 31: 195-203）ものの、液性免疫は RSV 感染症において重要な役割を果たしていることを示唆する報告がある（Lancet Infect Dis 2015; 15: 1398-408、J Infect Dis 1998; 177: 463-6、J Infect Dis 2004; 189: 233-8）。一方で、自然感染により誘導された液性免疫応答と RSV 感染との関連についての報告は一貫しておらず（Am J Respir Crit Care Med 2015; 191:1040-9）、免疫系で RSV 感染予防に寄与する因子は RSV 特異的中和抗体のみではない可能性がある。細胞性免疫については、高齢者では若年成人と比較して、RSV 特異的 T 細胞応答、機能性及び増殖能が低下していることが示されており（Mech Ageing Dev 2005; 126: 1223-9、J Infect Dis 2005; 191: 1710-8、Exp Gerontol 2007; 42: 427-31）、IFN- γ 及び CD8 陽性 T 細胞応答の低下並びに IL-13 応答の亢進は高齢者における RSV 感染症の重症化に関与していると報告されている（Clin Vaccine Immunol 2013; 20: 239-47）。以上より、文献報告において一貫した知見は得られていないものの、液性

免疫及び細胞性免疫は RSV 感染症予防に寄与する可能性が示唆されている。本剤は、高齢者において血清中和抗体応答の増強及び血中 RSV 特異的 T 細胞応答の増強又は新たな誘導により、RSV 感染症に対する有効性を期待するワクチンとして設計されている。本剤は臨床試験において、60 歳以上の成人に対する有効性が確認され（7.R.1.1 参照）、液性免疫及び細胞性免疫の誘導が確認され、少なくとも接種後 12 カ月までは接種前よりも高い液性免疫及び細胞性免疫の値を維持することが確認された。また、日本人集団においても結果が得られている範囲においては、全体集団と同様の免疫応答の傾向が確認された。なお、006 試験においては、複数シーズンにわたり本剤の有効性と免疫原性を評価する計画であり、RSV 感染症予防と免疫原性の相関についても評価する予定である。

機構は、以下のように考える。

006試験の結果からRSV-LRTDに対する本剤の有効性は期待できると判断した。副次評価項目は記述的な評価であり、結果の解釈に留意を要するものの、得られている結果についてはRSV-LRTDに対する結果と矛盾しないことを確認した。部分集団別の有効性については、十分な被験者数が確保された集団においては、部分集団間で本剤の有効性に明確な差異は認められていないとの申請者の説明は受け入れ可能であるが、日本人集団における有効性については、7.R.1.2で議論する。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について考察することは困難であるが、004試験及び006試験の成績から本剤により誘導される液性免疫応答及び細胞性免疫応答について確認した。

7.R.1.2 日本人集団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。

006 試験においては、主要評価項目で一貫性のある程度評価可能な日本人例数として 600 例¹⁵⁾を組み入れる計画であった。結果、1,038 例の日本人集団を組み入れたが、解析 1 及び解析 2 のいずれの時点でも日本人集団において RSV-LRTD 症例は確認されなかった。世界的な COVID-19 パンデミック及びそれに対する公衆衛生対策は、RSV を含む呼吸器系ウイルスの流行に大きな影響を及ぼした（BMC Infect Dis 2021; 21: 734）。2020/2021 年の RSV シーズンには世界的にほとんど流行が認められず、2021/2022 年の RSV シーズンには例年より早い時期（春から夏）に流行のピークが認められ、冬には収束した。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：2023 年 6 月 23 日））によると、2021 年の RSV 感染症患者の報告数は 7 月にピークを迎え、10 月には流行が収束し、006 試験の北半球における最初のシーズンの終了時点（2022 年 4 月）まで RSV 感染症患者の報告数は低い状態が続いていた。本邦での 006 試験の被験者の組入れは 2021 年 6～10 月に行われ、大部分が RSV 流行のピーク後に組み入れられていたことや、COVID-19 パンデミックに対する公衆衛生対策等による影響が、日本人集団で RSV-LRTD 症例が確認されなかった要因と考えられる。

006 試験は世界の様々な地域で実施し、多様な集団（地域、人種、民族、年齢層、併存疾患等）を組み入れた大規模試験であり、全体集団及び様々な部分集団において一貫した有効性が確認されていること

¹⁵⁾ 全体集団と同様に、日本人集団における最初の RSV シーズンにおける RSV-LRTD 発症率を 0.6%、真の VE を 70%、最初の RSV シーズンにおける評価不能割合を 10%と仮定し、一貫性について以下の①を 68.2%の確率で、②を 74.7%の確率で検討可能な日本人として 600 例組入れ予定とされた。

① 全体集団の VE を VE_{all}、日本人集団の VE を VE_{Japan} として、 $VE_{Japan} / VE_{all} > 0.5$ が成立すること。

② 日本人以外の集団の VE を VE_{Non-Japan}、日本人集団の VE を VE_{Japan} として、 $VE_{Non-Japan} > 0$ かつ $VE_{Japan} > 0$ が成立すること。

を踏まえると（7.R.1.1 参照）、日本人集団含めて症例集積が十分でなく有効性の結論に至らなかった集団にも 006 試験全体の有効性データを適用可能と考える。なお、全体集団と日本人集団における被験者背景は表 26 のとおりであり、人種や民族を除き大きな差異は認められていない。

表 26 全体集団と日本人集団の被験者背景（006 試験、mES）

		全体集団		日本人集団	
		本剤群 (N=12,466)	プラセボ群 (N=12,494)	本剤群 (N=516)	プラセボ群 (N=522)
年齢	65 歳以上	74.3 (9,258)	74.6 (9,325)	75.8 (391)	78.9 (412)
	70 歳以上	44.1 (5,503)	44.1 (5,515)	51.0 (263)	56.5 (295)
	80 歳以上	8.2 (1,016)	8.2 (1,028)	11.0 (57)	12.6 (66)
性別	男性	48.0 (5,979)	48.6 (6,070)	53.7 (277)	56.9 (297)
	女性	52.0 (6,487)	51.4 (6,424)	46.3 (239)	43.1 (225)
リスク	低又は中リスク (CCI≤3)	66.1 (8,235)	67.0 (8,367)	72.3 (373)	71.1 (371)
	高リスク (CCI>3)	33.9 (4,231)	33.0 (4,127)	27.7 (143)	28.9 (151)

% (例数)

N=解析対象例数、CCI : Charlson Comorbidity Index

また、免疫原性について、日本人集団における液性免疫応答及び細胞性免疫応答は全体集団と同様の傾向が確認された（7.R.1.1 参照）。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 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 参照）も踏まえると、日本人においても 006 試験の全体集団で確認された結果と同様の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

006試験の全体集団及び部分集団別の有効性解析の結果、免疫原性の結果、内因性及び外因性民族的要因に基づく説明等を総合的に勘案すると、日本人集団における本剤の有効性を否定するものではなく、日本人集団においても全体集団と同様の有効性が期待できるとする申請者の説明は受入れ可能と考える。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.3 における検討から本剤の安全性は許容可能と判断した。

以上の判断については専門協議を踏まえて最終的に判断する。

7.R.2.1 臨床試験における安全性

申請者は、以下のように説明している。

① 全体集団における安全性

本申請の主要な試験である 006 試験における治験薬接種後 4 日間の特定有害事象の発現状況は表 20（7.2.1 参照）に示すとおりであり、このうち Grade 3 の事象¹⁶⁾は本剤群 4.1%（36/879 例）、プラセボ群 0.9%（8/878 例）に認められた。本剤群で 1%以上に発現した Grade 3 の事象は疲労 1.7%（15/879 例）、筋肉痛 1.4%（12/879 例）、頭痛 1.3%（11/879 例）、関節痛 1.3%（11/879 例）及び注射部位疼痛 1.0%（9/879 例）であったが、ほとんどが 4 日以内に回復した。その他の有害事象の発現状況は表 21（7.2.1 参照）に示すとおりであり、特定有害事象と同様の事象（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、

¹⁶⁾ 接種部位疼痛：安静時にも顕著な疼痛があり、通常の日常活動が行えない、頭痛、疲労、筋肉痛及び関節痛：通常の活動を行えないほどの各症状、接種部位紅斑／腫脹：100 mm 超、発熱：39.0℃ 超

頭痛、疲労等)の報告が大部分であった。Grade 3のその他の有害事象及び副反応は本剤群 2.0% (246/12,467 例) 及び 0.9% (112/12,467 例)、プラセボ群 1.3% (158/12,499 例) 及び 0.2% (25/12,499 例) に認められ、本剤群で主に認められた事象は注射部位疼痛 0.2% (27/12,467 例) 及び頭痛 0.2% (26/12,467 例) であり、これらの事象のほとんどが本剤との因果関係ありとされた。

死亡及び重篤な有害事象については、60 歳以上の成人を対象とする 4 つの第Ⅲ相試験 (004 試験、006 試験、007 試験¹⁷⁾ 及び 009 試験¹⁸⁾) において本剤を 1 回接種された被験者 (007 試験における不活化 4 価季節性インフルエンザワクチンとの同時接種例は除く) 15,303 例の各試験のデータカットオフまでのデータを用いた統合解析の結果に基づき説明する。重篤な有害事象は 4.6% (701/15,303 例) に報告され、因果関係ありと判断された事象は 11 例 (ギラン・バレー症候群、失神、ベル麻痺、痙攣発作、一過性脳虚血発作、急性骨髄性白血病、粘液型脂肪肉腫、非小細胞肺癌、心肺不全、急性心筋梗塞及び網膜静脈閉塞各 1 例) であり、転帰が死亡の心肺不全並びに未回復の急性骨髄性白血病及び網膜静脈閉塞を除き、回復であった。死亡に至った重篤な有害事象は 0.4% (63/15,303 例) に報告され、「心臓障害」18 例 (心筋梗塞 10 例、心停止 3 例等) が最も多く、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」14 例 (死亡 10 例、突然死 2 例等)、「感染症および寄生虫症」13 例 (COVID-19 肺炎 6 例、COVID-19 及び敗血症各 3 例等) が多かった。心肺不全 1 例は治験責任医師又は治験分担医師により治験薬との因果関係ありと判断されたが、本剤接種との時間的関連 (接種 30 日後に発現) や複数の基礎疾患 (2 型糖尿病、高血圧、慢性閉塞性肺疾患及び肥満) を有していたことから、申請者は本剤との因果関係はおそらくないと考えている。

また、統合解析には含まなかった 007 試験における不活化 4 価季節性インフルエンザワクチンとの同時接種群において、重篤な有害事象は 15 例に認められ、急性散在性脳脊髄炎 2 例は不活化 4 価季節性インフルエンザワクチンとの因果関係ありとされ、うち 1 例は死亡例であった。

② 日本人集団における安全性

006 試験及び 004 試験における日本人集団での特定有害事象の発現状況は表 26 のとおりであり、全体集団 (006 試験 : 表 20、7.2.1 参照、004 試験 : 表 23、7.2.2 参照) と比較して、日本人集団では本剤群とプラセボ群のいずれでも接種部位特定有害事象が高い割合で認められた。日本人集団において Grade 3 以上の特定有害事象¹⁶⁾ は 006 試験で本剤群 1 例 (頭痛)、004 試験で 5 例 (注射部位疼痛、注射部位腫脹及び筋肉痛各 2 例、注射部位紅斑 1 例 (重複含む)) に認められた。

表 26 日本人集団における治験薬接種後 4 日間の特定有害事象 (004 試験 : 安全性解析対象集団、006 試験 : 特定有害事象評価集団)

	006 試験		004 試験
	本剤群 (45 例)	プラセボ群 (45 例)	本剤 (150 例)
特定有害事象	93.3 (42)	13.3 (6)	80.0 (120)
接種部位 (全体)	86.7 (39)	6.7 (3)	67.3 (101)
注射部位疼痛	84.4 (38)	4.4 (2)	67.3 (101)
注射部位紅斑	17.8 (8)	2.2 (1)	8.7 (13)
注射部位腫脹	15.6 (7)	— (0)	9.3 (14)
全身性 (全体)	48.9 (22)	6.7 (3)	49.3 (74)
発熱	— (0)	— (0)	— (0)
頭痛	15.6 (7)	2.2 (1)	20.0 (30)
疲労	24.4 (11)	6.7 (3)	27.3 (41)
筋肉痛	8.9 (4)	— (0)	36.0 (54)
関節痛	33.3 (15)	2.2 (1)	13.3 (20)

% (例数)

¹⁷⁾ 海外第Ⅲ相試験。本邦未承認の不活化 4 価季節性インフルエンザワクチンと本剤の同時接種と本剤単独接種時の免疫原性及び安全性の比較を目的とし、60 歳以上の成人を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験。

¹⁸⁾ 海外第Ⅲ相試験。本剤 3 ロットの同等性・同質性の評価を目的とし、60 歳以上の成人を対象とした無作為化二重盲検比較試験。

日本人集団で接種後 30 日間に認められたその他の有害事象及び副反応の発現割合は、006 試験では本剤群 39.0% (201/516 例) 及び 33.7% (174/516 例)、プラセボ群 11.5% (60/522 例) 及び 4.4% (23/522 例)、004 試験では本剤 10.0% (15/150 例) 及び 4.0% (6/150 例) であった。いずれかの群で 1%以上に認められたその他の有害事象及び副反応の発現割合は、006 試験については表 27 のとおりであり、004 試験では注射部位そう痒感 2.0% (3/150 例) 及び 2.0% (3/150 例)、帯状疱疹 1.3% (2/150 例) 及び 0/150 例であった。

表 27 日本人集団におけるいずれかの群で 1%以上に認められたその他の有害事象及び副反応 (006 試験、安全性解析対象集団)

MedDRA ver. 25.0	有害事象		副反応	
	本剤群 (516 例)	プラセボ群 (522 例)	本剤群 (516 例)	プラセボ群 (522 例)
注射部位疼痛	20.3 (105)	0.8 (4)	20.2 (104)	0.8 (4)
注射部位紅斑	4.3 (22)	0.2 (1)	4.3 (22)	0.2 (1)
注射部位腫脹	4.5 (23)	— (0)	4.5 (23)	— (0)
注射部位熱感	2.1 (11)	— (0)	2.1 (11)	— (0)
注射部位そう痒感	1.2 (6)	0.6 (3)	1.2 (6)	0.6 (3)
投与部位疼痛	2.5 (13)	— (0)	2.5 (13)	— (0)
投与部位紅斑	1.0 (5)	— (0)	1.0 (5)	— (0)
疲労	3.1 (16)	0.6 (3)	2.9 (15)	0.4 (2)
倦怠感	1.7 (9)	0.6 (3)	1.6 (8)	0.4 (2)
発熱	5.6 (29)	1.0 (5)	4.8 (25)	0.4 (2)
頭痛	2.5 (13)	1.3 (7)	2.5 (13)	0.6 (3)
関節痛	1.0 (5)	0.6 (3)	0.8 (4)	0.2 (1)

% (例数)

日本人集団で Grade 3 のその他の有害事象は 006 試験で本剤群 1 例 (発熱)、プラセボ群 2 例 (疼痛、上腹部痛及び感覚鈍麻各 1 例 (重複あり))、004 試験で 1 例 (ギラン・バレー症候群) に認められ、ギラン・バレー症候群は治験薬との因果関係ありとされた。

日本人集団で死亡例は 006 試験のプラセボ群 1 例 (急性心筋梗塞) に認められ、004 試験では認められなかった。重篤な有害事象は 006 試験で本剤群 1.0% (5/516 例、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、上腕骨骨折、皮膚裂傷、変形性関節症及び糖尿病性ケトアシドーシス各 1 例 (重複含む))、プラセボ群 2.5% (13/522 例、急性心筋梗塞、膝蓋骨骨折、橈骨骨折、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型)、膀胱癌、再発前立腺癌、腸閉塞、食道粘膜裂傷、腰部脊柱管狭窄症、虫垂炎、視床出血、慢性腎臓病、骨盤内臓器脱及び末梢動脈瘤各 1 例 (重複含む))、004 試験で 2.0% (3/150 例、変形性関節症、リンパ腫及びギラン・バレー症候群各 1 例) に認められ、004 試験のギラン・バレー症候群 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、本剤接種後に注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛等の特定有害事象が一定の割合で認められたものの、ほとんどが Grade 1 又は 2 の事象であり、本剤の安全性について重大な懸念は認められておらず、安全性は許容可能と判断した。また、日本人集団の安全性プロファイルは全体集団と概ね同様であり、特有の懸念は認められていない。なお、004 試験の日本人集団で認められたギラン・バレー症候群については、免疫の関与が疑われる疾患として 7.R.2.2 で検討する。

機構は、臨床試験で本剤接種後に認められた有害事象の多くは他のワクチン接種でも一般的に認められる事象 (注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛等) であり短期間で回復していること、日本人集団で認められた有害事象についても全体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。

7.R.2.2 免疫の関与が疑われる疾患について

申請者は、以下のように説明している。

アジュバントは免疫賦活作用を有するため、免疫系に影響を及ぼし、免疫の関与が疑われる疾患の増悪又は発症につながる懸念が考えられるとの報告がある（Vaccine 2013; 31: 1870-6）。そのため、申請者は、アジュバントを含むワクチンの開発においては全ての臨床試験で免疫の関与が疑われる疾患の発現状況についてモニタリングを行っている。本剤の臨床試験では治験薬接種 6 カ月後まで免疫の関与が疑われる疾患を有害事象として収集し¹⁹⁾、それらの評価を、MedDRA 標準検索式「免疫介在性障害／自己免疫障害」をベースとして、ワクチン接種により引き起こされる可能性がある疾患（Immunology 2022; 165: 386-401、N Engl J Med 2023; 388: 609-20、Br J Clin Pharmacol 2019; 85: 2694-706 等）が含まれるように、申請者が改変した検索式により行った。

本剤の 4 つの第Ⅲ相試験（004 試験、006 試験、007 試験及び 009 試験）の統合解析の結果、免疫の関与が疑われる疾患は 0.4%（55/15,303 例、2 例以上報告された事象：痛風 13 例、関節リウマチ 5 例、乾癬 4 例、ベル麻痺及び顕微鏡的大腸炎各 3 例、リウマチ性多発筋痛、乾癬性関節症及び間質性肺疾患各 2 例）に報告された。本剤との因果関係ありとされた事象は 9 例（ベル麻痺 2 例、ギラン・バレー症候群、多発性関節炎、関節リウマチ、汎血球減少症、バセドウ病、痛風及び乾癬各 1 例）であり、転帰（各試験のデータカットオフ時点）は多発性関節炎、関節リウマチ、汎血球減少症、バセドウ病及び乾癬は未回復、その他は回復であった。このうちギラン・バレー症候群及びベル麻痺各 1 例は重篤であった。ギラン・バレー症候群の 1 例は、本剤接種との時間的関連はある（本剤接種 9 日後に発現）ものの、他の原因を除外するための情報やギラン・バレー症候群の診断を確定するエビデンスが不十分であった。ベル麻痺の 1 例は、本剤接種との時間的関連はない（本剤接種 41 日後に発現）と考えられ、別の要因（ 及び ）により発現した可能性も考えられ、申請者は本剤との因果関係はおそらくないとする。統合解析には含まれなかった 007 試験の不活化 4 価季節性インフルエンザワクチンと本剤の同時接種群においては、免疫の関与が疑われる疾患のうち治験薬との因果関係ありとされたのは 3 例（急性散在性脳脊髄炎 2 例、痛風 1 例）であり、急性散在性脳脊髄炎 2 例は不活化 4 価季節性インフルエンザワクチンとの因果関係あり、痛風 1 例は本剤と不活化 4 価季節性インフルエンザワクチンのいずれとも因果関係ありと判断された。急性散在性脳脊髄炎 2 例は重篤（転帰は 1 例は死亡、1 例は未回復）であり、いずれの症例もワクチン接種との時間的関連はあったが、診断を確定するエビデンスが不十分であった。

なお、プラセボ対照試験である 006 試験における治験薬接種 6 カ月までの免疫の関与が疑われる疾患は本剤群 0.3%（41/12,467 例）及びプラセボ群 0.3%（34/12,499 例）に認められ、このうち治験薬との因果関係ありと判断されたのは本剤群 3 例、プラセボ群 5 例であり、接種群間で発現に偏りは認められなかった。また、サブグループ別（年齢層別、地域別、民族別、人種別及び性別）の発現状況の検討の結果、サブグループ間で違いは認められなかった。

これまでに得られているデータからは本剤の免疫の関与が疑われる疾患の発現リスクは明確ではないものの、免疫の関与が疑われる疾患はアジュバントを含むワクチンの重要な潜在的なリスクと考えられ

¹⁹⁾ 本剤の臨床試験では、治験実施計画書に事前に規定された自己免疫又は免疫性炎症反応を示す可能性の高い特定の注目すべき事象、又はその他、治験責任医師が医学的及び科学的に自己免疫が関与すると判断した事象を、免疫の関与が疑われる疾患として記録することとされた。

る。そのため、本剤の医薬品リスク管理計画における安全性検討事項に設定し、引き続き情報収集及び評価を行う予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.3 ショック、アナフィラキシーについて

申請者は以下のように説明している。

本剤の臨床試験を通じて、本剤接種後 30 分間に過敏症又はアナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応が発現した症例の報告はなかった。アナフィラキシーを含む過敏症反応の可能性のある症例として、本剤の臨床試験（002 試験、003 試験、004 試験、006 試験、007 試験及び 009 試験）で接種後 30 日間に報告された有害事象から MedDRA 標準検索式「過敏症」及び「アナフィラキシー反応」を用いて検索した結果、発疹、注射部位発疹、蕁麻疹、接触皮膚炎等が認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であった。なお、プラセボ対照試験である 006 試験におけるこれらの有害事象の発現割合は、本剤群 0.7%（88/12,467 例）及びプラセボ群 0.4%（49/12,499 例）であった。

臨床試験において本剤によるショック、アナフィラキシーが疑われる有害事象の報告はないものの、ショックやアナフィラキシーを含む過敏症はワクチン全般に発現する可能性があり、発現した場合には重篤な転帰につながる恐れもある。したがって、本剤の添付文書でショック、アナフィラキシーについて注意喚起を行い、本剤の医薬品リスク管理計画における安全性検討事項に設定し、製造販売後に引き続き情報収集・評価を行う予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。

RSV 感染症は軽度の感冒様症状から重度の下気道症状にわたる幅広い症状を引き起こす。健康な非高齢成人では RSV 感染症に罹患しても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、高齢者では RSV 感染により、気管支炎や肺炎等の重症感染症を引き起こしたり、RSV 感染を契機として肺疾患、心疾患等の基礎疾患が悪化し、入院や死亡といった重篤な転帰に至ることもある（Clin Infect Dis 2021; 73: e158-e163、<https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/older-adults.html>）。高齢者施設での RSV の集団感染の報告もあり（IASR 2013; 34: 208-209, IASR 2018; 39: 126-127, IASR 2022; 43: 87-88）、RSV 感染症は高齢者において重要な公衆衛生上の懸念と考えられるが、本邦で高齢者における RSV 感染症の治療又は予防を目的とする医薬品は承認されていない（2023 年 6 月時点）。本剤は、様々な背景を有する 60 歳以上の成人を組み入れた臨床試験において、RSV 感染症に対する有効性が確認され（7.R.1 参照）、安全性についても許容可能と考えられた（7.R.2 参照）ことから、60 歳以上の成人における RSV 感染症の予防ワクチンとして臨床的意義があると考ええる。

機構は、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 ワクチンとして本剤を承認する意義はあると考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果を「RS ウイルスのサブタイプ A 及び B の感染による下気道疾患の予防」として承認申請を行ったが、その後、以下の説明に基づき、効能・効果を「RS ウイルスのサブタイプ A 及び B による感染症の予防」に変更することを提案した。

本剤の有効性については、7.R.1.1 に記載したとおり、006 試験の主要評価項目の結果から、RSV-LRTD に対する本剤の有効性が確認された。また、副次評価項目の結果から、RSV-A 及び RSV-B の両方のサブタイプに対して有効性が確認され、また、RSV-ARI 及び重度の RSV-LRTD に対する有効性も確認された。以上より、本剤は RSV-A 及び RSV-B のサブタイプによらず、RSV 感染による幅広い疾患に対して予防効果をもたらすと考えことから、本剤の効能・効果を「RS ウイルスのサブタイプ A 及び B による感染症の予防」と設定することが可能と判断した。

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他のワクチンの効能・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。また、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いこと、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ことから、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。したがって、本剤の効能・効果は「RS ウイルスによる感染症の予防」とすることが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について以下のように説明している。

本剤の抗原量は、海外第 I / II 相試験 (002 試験、7.1.1 参照) のパート B において、複数の抗原量 (30 µg、60 µg 又は 120 µg) とアジュバント (無添加、AS01_E 又は AS01_B) を組み合わせた本薬製剤を筋肉内接種したときの免疫原性及び安全性に基づき検討した。その結果、液性免疫応答について、本薬接種前後の RSV-A 中和抗体価の増加倍率は、抗原量 120 µg の本薬群で他の抗原量の本薬群よりも高く、細胞性免疫応答では抗原量反応性は認められなかった。また、アジュバント添加の影響は、液性免疫応答では認められなかったが、細胞性免疫応答についてはアジュバント添加群 (AS01_B 又は AS01_E) でアジュバント無添加群よりも RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の出現頻度の増加が確認された。加えて、いずれの抗原量とアジュバントの組み合わせにおいても安全性に懸念は認められなかったことから、国際共同第 III 相試験で検討する抗原量は 120 µg、アジュバントは各成分の含量が AS01_B の半分の AS01_E を選択し、1 回接種量は 0.5 mL とした。また、002 試験では 1 回目接種 2 カ月後に 2 回目接種が行われたが、液性免疫応答について 1 回目接種後からの更なる増加は認められなかったことから、国際共同第 III 相試験で主に評価する接種スケジュールは単回接種が選択された。なお、国際共同第 III 相試験の実施前に、国内第 I 相試験 (003 試験、7.1.2 参照) が実施され、002 試験で評価した最も高い抗原量 (120 µg) とより高用量のアジュバント (AS01_B) を含む本薬製剤を日本人に筋肉内接種したときの免疫原性及び安全性の評価を行い (003 試験、7.1.2 参照)、002 試験の結果と大きな違いは認められなかったことを確認している。

002 試験の結果に基づき設定した用法・用量で国際共同第 III 相試験 (006 試験) を実施し、その結果、本剤の有効性は確認され、安全性についても許容可能であることが確認された。

機構は、本剤の有効性の持続と追加接種の必要性について、申請者に説明を求め、申請者は以下のよう

に説明した。

本剤の有効性の持続について、国際共同第Ⅲ相試験（006 試験）における主要な解析である北半球の最初の RSV シーズン終了時（解析 1、治験薬接種後の追跡期間の中央値は 6.7 カ月）における RSV-LRTD に対する本剤の VE は 82.58%であり、その後の 2 回目の解析である南半球の最初の RSV シーズン終了時（解析 2、治験薬接種後の追跡期間の中央値は 11.5 カ月）における RSV-LRTD に対する本剤の VE は 78.86%であった（7.R.1.1 参照）。解析 2 時点で、解析 1 時点から新たに集積された RSV-LRTD 症例は 10 例と少ないことから、現時点の追跡期間における本剤の有効性の経時変化についての評価は困難であった。

また、免疫原性については、国際共同第Ⅲ相試験（004 試験）において本剤接種後少なくとも 12 カ月までは接種前よりも高い値の液性免疫及び細胞性免疫を維持することが確認された（7.R.1.2 参照）。さらに 004 試験では本剤 1 回目接種 12 カ月後に追加接種した 1 カ月後の免疫原性の結果が得られており、RSV-A 及び RSV-B の中和抗体価並びに RSVPreF3 特異的 IgG 抗体濃度は追加接種前の値よりも上昇したが、1 回目接種 30 日後の値には達しなかった（表 28）。また、追加接種 1 カ月後の RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞の出現頻度（CD4 陽性 T 細胞 100 万個当たり）の幾何平均は 1,816.0 であり、1 回目接種 30 日後（1,257.3）を上回る上昇が認められた。しかしながら、RSV 感染症予防と免疫原性の相関は確立されておらず、004 試験の各評価時点の免疫応答が RSV 感染症予防を期待できるレベルであるのかを考察することは困難である。

表 28 本剤追加接種群における RSV-A 及び B 中和抗体価並びに RSVPreF3 特異的 IgG 抗体濃度
(004 試験、免疫原性解析対象集団)

	RSV-A 中和抗体価		RSV-B 中和抗体価		RSVPreF3 特異的 IgG 抗体濃度	
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMC [両側 95%CI]
接種前	342	832.4 [763.4, 907.7]	342	1138.7 [1046.2, 1239.3]	342	7334.7 [6868.3, 7832.8]
1 回目接種 30 日後	328	8827.2 [7905.0, 9857.0]	328	9219.7 [8368.7, 10157.3]	328	86929.7 [80662.7, 93683.6]
1 回目接種 12 カ月後	284	2529.9 [2274.5, 2814.0]	284	2671.4 [2433.3, 2932.9]	284	24733.5 [22994.3, 26604.2]
追加接種 1 カ月後 (1 回目接種 13 カ月後)	273	4883.0 [4372.3, 5453.3]	273	4593.2 [4178.1, 5049.4]	272	58116.1 [54428.1, 62054.1]

n: 評価例数

これまでに得られているデータからは、本剤 1 回接種による有効性の持続についての結論は得られておらず、本剤の追加接種の必要性は不明である。006 試験では最大 3 回の RSV シーズンにわたり本剤の有効性を評価する計画であり、その中で本剤の追加接種群も設定して評価予定である。また 004 試験等でも長期の免疫原性の持続や追加接種時の免疫原性について評価予定である。今後得られる長期的な有効性や免疫原性のデータに基づき、追加接種の必要性等について引き続き検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性項（7.R.1 参照）及び安全性項（7.R.2 参照）における検討並びに申請者の説明を踏まえ、本剤の用法・用量を申請内容のとおりに設定することは可能と考える。一方、現時点で本剤の有効性の持続性については結論が得られていないことから、今後得られる長期的なデータに基づき、本剤の追加接種の必要性を含めて適切な対応を検討する必要がある。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

本剤の重要な潜在的リスクに設定予定の免疫の関与が疑われる疾患について、006 試験における本剤群とプラセボ群の発現割合は同様であったが、本剤との因果関係が否定されていない事象も認められている（7.R.2.2 参照）。製造販売後には臨床試験に組み入れられた集団より多様な背景因子を有する者に対して本剤の接種が想定されることも踏まえ、免疫の関与が疑われる疾患の発現リスクについては引き続き評価する必要があると考える。したがって、本邦における追加の医薬品安全性監視活動として、免疫の関与が疑われる疾患のうち、第Ⅲ相試験の統合解析において複数例に発現が認められた関節リウマチ、リウマチ性多発筋痛、乾癬、ベル麻痺の発現リスクの検討を目的とする製造販売後データベース調査を計画している。なお、重要な潜在的リスクに設定予定のショック、アナフィラキシーについては、通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集を行い、必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する予定である。

機構は、本剤の使用実態下では、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して本剤が接種されることを踏まえると、免疫の関与が疑われる疾患の発現リスクについて、製造販売後に継続的に安全性監視を行うとの申請者の方針は適切と考える。ただし、申請者は、計画中の製造販売後データベース調査において免疫の関与が疑われる疾患のうち限られた事象のみを評価対象とすることを提案しているが、調査対象とする事象の範囲、調査例数等の調査計画の詳細については引き続き検討する必要がある。また、本剤接種後の免疫の関与が疑われる疾患の発現状況については、製造販売後データベース調査に加え、国内外の副作用報告等からも評価を行い、必要に応じた措置を講じていくことが必要と考える。当該製造販売後データベース調査の実施も含めた製造販売後の対応については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。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：RSV OA=ADJ-006（212494））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 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。これまでに本邦で成人を対象とする RSV 感染症の予防を目的として承認されている薬剤はなく、本品目は 60 歳以上の成人を対象とする RSV 感染症の予防ワクチンとして臨床的意義があると考えられる。

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 5 年 8 月 4 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 4 年 10 月 19 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.2 安全性について」、「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。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 有効性について

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

- 006 試験における有効性の結果は COVID-19 流行下における公衆衛生対策等が影響した可能性は否定できず、特に本邦では試験実施期間中のマスク着用率が高く、RSV への曝露が少なかった可能性がある。また、部分集団別の有効性解析では、VE が低い部分集団（黒人又はアフリカ系アメリカ人や 80 歳以上の集団）も認められている。これらの点を踏まえると 006 試験の全体集団の有効性の結果を日本人に対しても適用可能であるかは疑問が残る。

機構は以下のように考える。

006 試験は日本人集団と全体集団における有効性の一貫性を評価可能となるよう計画され、COVID-19 流行の影響も考慮して組入れ例数を増やす対応も行われたが、結果として日本人集団においては RSV-LRTD 症例が認められず、全体集団との成績の一貫性を評価することができなかった。COVID-19 流行下における公衆衛生対策等が 006 試験の結果に影響した可能性はあるものの、内因性民族的要因については有効性に影響を及ぼすような国内外差は認められていない。また、被験者数や RSV-LRTD 症例の集積が少なく、本剤の有効性を結論付けることができなかった部分集団もあるが、全体集団や十分な被験

者数や症例集積があった部分集団においては本剤の有効性が確認されていると考える（審査報告（1）7.R.1.1 参照）。これらのことを踏まえると、日本人に対しても本剤の有効性が期待できると判断することは可能と考える。

1.2 臨床的位置付けについて

専門協議において専門委員より、審査報告（1）の「7.R.3 臨床的位置付けについて」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本邦の成人における RSV 感染症に関する疫学データは限られており、RSV 感染による疾病負荷は明確ではないことから、本剤接種によるベネフィットリスク評価は難しいものの、高齢者では RSV 感染が致死的な転帰に至る場合もあり、RSV 感染症を予防するための薬剤がない現状において、本剤の一定の臨床的意義はあると考える。今後、本邦における RSV 感染症によるリスクについて明らかにし、どのような背景を有する者において本剤がより有用であるのかを明らかにしてほしい。

機構は、専門委員の意見について申請者に伝達し、申請者は RSV 感染症によるリスクや疾病負荷等の情報を引き続き収集し、本剤の接種が特に推奨される者の背景等が特定された場合には医療現場に情報提供する等、適切に対応する旨回答した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、以上の議論を踏まえ、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 29 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 30 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。なお、製造販売後データベース調査において重要な潜在的リスクとされた免疫の関与が疑われる疾患の発現状況の検討等を行うとする申請者の方針については了承するが、計画の詳細については引き続き検討する。

表 29 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		

表 30 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 ・製造販売後データベース調査	・市販直後調査による情報提供

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正した。なお、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響はない。

頁	行	訂正前		訂正後	
12	表 11		本薬60 µg群 (12例 ^{a)})		本薬60 µg群 (12例 ^{a)})
		全身性（全体）	8 (66.7)	全身性（全体）	7 (58.3)
13	7～8	これらのうち副反応は認められなかった。		これらのうち副反応は <u>本薬/AS01B 120 µg 群 1.0% (1/101 例) 及びプラセボ群 1.0% (1/101 例) であった認められなかった。</u>	

（下線部追記・変更、取消線部削除）

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、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は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]

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、通常、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
ARI	Acute Respiratory Illness	急性呼吸器疾患
AS01	—	3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A、 精製キラヤサポニン及びリポソームを含むア ジュバントシステム
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養した細胞
CD40L	Cluster of Differentiation 40 Ligand	—
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
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
DOPC	Diioleoylphosphatidylcholine	ジオレオイルホスファチジルコリン
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
GMC	Geometric mean concentrarion	幾何平均濃度
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバ イオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全 性評価」 (平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号)
ICH Q5B ガイ ドライン	—	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生 産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分 析」 (平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号)
ICH Q5D ガイ ドライン	—	「生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品 ／生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由 来、調製及び特性解析」 (平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号)
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IFN- γ	Interferon-gamma	インターフェロン- γ
IL	Interleukin	インターロイキン
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
mES	modified Exposed Set	—
MPL	3-O-desacyl-4'-monophosphoryl Lipid A	3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A
PP 集団	Per-Protocol	治験実施計画書に適合した対象集団
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QS-21	QS-21 Stimulon® (Quillaja saponaria Molina fraction 21)	精製キラヤサポニン (キラヤ抽出液の 21 番目 の画分)
RSV	Respiratory syncytial virus	RS ウイルス
PreF3 抗原	—	RSV 膜融合前型融合タンパク質抗原
RT-PCR	Reverse transcription Polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

略語	英語	日本語
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate -polyacrylamide gel electrophoresis	SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
TNF- α	Tumor Necrosis Factor-alpha	腫瘍壊死因子- α
UPLC	Ultra high performance liquid chromatography	超高速液体クロマトグラフィー
VE	Vaccine Efficacy	ワクチン効果
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
00x 試験	—	RSV OA=ADJ-00x 試験
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	アレックスビー筋注用
本薬	—	遺伝子組換え PreF3 抗原