

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

2024年3月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

876313

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準

組換えRSウイルスワクチン

アブリスボ[®] 筋注用ABRYSVO[®] intramuscular injection

剤形	凍結乾燥注射剤（専用溶解用液付）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1回0.5mL中、RSV-A融合前Fタンパク質0.06mg、RSV-B融合前Fタンパク質0.06mg
一般名	和名：組換えRSウイルスワクチン（生物学的製剤基準） 洋名：Recombinant Respiratory Syncytial Virus Vaccine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年1月18日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2024年1月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	13
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	15
VI. 薬効薬理に関する項目	43
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	43
2. 薬理作用	43
VII. 薬物動態に関する項目	52
1. 血中濃度の推移	52
2. 薬物速度論的パラメータ	52
3. 母集団（ポピュレーション）解析	53
4. 吸収	53
5. 分布	53

6. 代謝	53
7. 排泄	54
8. トランスポーターに関する情報	54
9. 透析等による除去率	54
10. 特定の背景を有する患者	54
11. その他	54
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	55
1. 警告内容とその理由	55
2. 禁忌内容とその理由	55
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	55
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	55
5. 重要な基本的注意とその理由	56
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	57
7. 相互作用	58
8. 副作用	59
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	60
10. 過量投与	60
11. 適用上の注意	61
12. その他の注意	63
IX. 非臨床試験に関する項目	64
1. 薬理試験	64
2. 毒性試験	64
X. 管理的事項に関する項目	67
1. 規制区分	67
2. 有効期間	67
3. 包装状態での貯法	67
4. 取扱い上の注意	67
5. 患者向け資材	67
6. 同一成分・同効薬	67
7. 国際誕生年月日	67
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	68
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	68
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	68
11. 再審査期間	68
12. 投薬期間制限に関する情報	68
13. 各種コード	68
14. 保険給付上の注意	68
XI. 文献	69
1. 引用文献	69
2. その他の参考文献	69
XII. 参考資料	70
1. 主な外国での発売状況	70
2. 海外における臨床支援情報	71
XIII. 備考	73
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	73
2. その他の関連資料	73

略語表

略語	略語内容
847A	本薬に含有される、RSV-A（オンタリオ株）のFタンパク質を由来とした安定化融合前Fタンパク質改変体
847B	本薬に含有される、RSV-B（プエノスアイレス株）のFタンパク質を由来とした安定化融合前Fタンパク質改変体
AESI	adverse event of special interest：特に注目すべき有害事象
Al(OH) ₃	aluminum hydroxide：水酸化アルミニウム
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
CI	confidence interval：信頼区間
EAC	endpoint adjudication committee：評価項目判定委員会
FHA	filamentous hemagglutinin：繊維状赤血球凝集素
Fタンパク質	RSV fusion glycoprotein：RSV 融合糖タンパク質
GMC	geometric means of the antibody concentrations：幾何平均抗体濃度
GMFR	geometric mean fold rise：幾何平均上昇倍率
GMT	geometric mean titer：幾何平均抗体価
ICD	informed consent document：同意説明文書
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリンG
LLOQ	lower limit of quantitation：定量下限値
MA-LRTI	medically attended lower respiratory tract illness：医療機関の受診に至った下気道疾患
MA-RTI	medically attended respiratory tract illness：医療機関の受診に至った気道疾患
NAAT	nucleic acid amplification test：核酸増幅検査
NDCMC	newly diagnosed chronic medical condition：新たに診断された慢性疾患
PRN	pertactin：パータクチン
PTx	pertussis toxin：百日咳毒素
RSV	respiratory syncytial virus：RS ウイルス
RSV-A	RSV subgroup A：RSV サブグループA
RSV-B	RSV subgroup B：RSV サブグループB
SIIV	seasonal inactivated influenza vaccine：季節性不活化インフルエンザワクチン
SpO ₂	oxygen saturation：酸素飽和度
Tdap	tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine adsorbed：3種混合ワクチン（破傷風・ジフテリア・百日咳）
VE	vaccine efficacy：ワクチン有効性
WHO	World Health Organization：世界保健機関
本剤	アブリスボ筋注用
本薬	2価RSV安定化融合前Fタンパク質サブユニットワクチン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

RS ウイルス (RSV) は、パラミクソウイルス科に属する RNA ウイルスであり、抗原性の違いから 2 つのサブグループ (RSV-A 及び RSV-B) に分類される。RSV は、乳児及び高齢者の呼吸器感染症の主な原因であり、年長児や非高齢者成人に感染した場合には感冒様症状のみで自然軽快するが、生後数ヵ月までの乳児に感染した場合には基礎疾患の有無にかかわらず、概して重症化しやすく、細気管支炎や肺炎を引き起こし、入院や死亡といった重篤な転帰に至ることもある^{1), 2)}。ほぼすべての乳幼児が 2 歳までに RSV に感染するとされている^{3), 4)}。

2023 年 10 月時点で、本邦において、RSV 感染症の治療を目的として乳幼児に使用可能な医薬品は承認されておらず、乳幼児における RSV 感染症に対する治療としては、栄養や水分補給、酸素補充等の対症療法が主に行われている。RSV 感染による重篤な下気道疾患の発症を抑制する医薬品として RSV F タンパク質を標的としたヒト化モノクローナル抗体であるパリビズマブが承認されており、投与対象者が早産児や先天性心疾患、免疫不全症等を有する新生児及び乳幼児といった RSV 感染症に罹患するリスクが高い新生児及び乳幼児とされている。

本剤は、膜融合前構造の三量体を形成するようにアミノ酸配列を改変し安定化させた、RSV-A 及び RSV-B に由来する 2 種類の組換え RSV F タンパク質抗原を有効成分とする遺伝子組換えワクチンであり、妊婦を接種対象とし、本剤を接種した母親から生まれた乳児における RSV 疾患の予防及び 60 歳以上の者における RSV 疾患の予防を目的としてファイザー社により開発されている。

本邦では、C3671001 試験、C3671003 試験及び C3671008 試験 [MATISSE 試験*] の成績を評価資料として 2023 年 2 月に承認申請を行い、2024 年 1 月に「妊婦への能動免疫による新生児及び乳児における RS ウイルスを原因とする下気道疾患の予防」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

本剤は 2023 年 11 月時点で、妊婦を接種対象とした適応及び 60 歳以上の者を接種対象とした適応について米国、欧州及びアルゼンチンにおいて承認されている。

*: MATISSE : Maternal immunization study for safety and efficacy

2. 製品の治療学的特性

(1) RSV の 2 つの主要なサブグループである RSV-A 及び RSV-B の安定化融合前 F タンパク質を抗原として含有する 2 価ワクチン製剤である。

(「IV-2. 製剤の組成」の項参照)

(2) 本剤に含まれる RSV の 2 つの主要なサブグループである RSV-A 及び RSV-B の安定化融合前 F タンパク質を筋肉内接種することで、RSV の膜融合前構造の F タンパク質に対する免疫応答が誘導され、RSV 感染阻害能を有する中和抗体が産生される。妊婦における本剤の接種により産生された中和抗体は移行抗体として、新生児及び乳児の RSV による下気道疾患の予防に寄与する。

(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(3) 妊娠 24 週から 36 週の妊婦に、1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。

(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

(4) 国際共同第Ⅲ相試験 (C3671008 試験) において、妊娠中に本剤を接種された健康な母親から出生した乳児参加者の生後 90 日以内の RSV を原因とする医療機関の受診に至った下気道疾患 (MA-LRTI) の発現を減少させる本剤の母子免疫のワクチン有効性 (VE) は 57.1% (99.5%信頼区間 (CI) : 14.7, 79.8) であり、統計的な成功基準 (CI の下限が 20%を超える) を満たさなかった。生後 90 日以内の RSV を原因とする高度の MA-LRTI の発現を減少させる本剤の母子免疫の VE は 81.8% (99.5%CI : 40.6, 96.3) であり、VE は生後 180 日 [VE : 69.4% (97.58% CI : 44.3, 84.1)] までのすべての評価時点で統計的な成功基準を満たした。

(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

(5) 重大な副反応としてショック、アナフィラキシーを注意喚起している。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 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】
なし	・ショック、アナフィラキシー ・ギラン・バレー症候群およびその他の免疫介在性脱髄疾患	なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査(妊婦および出生児に対する調査：C3671015)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アブリスボ筋注用

(2) 洋名

ABRYSVO intramuscular injection

(3) 名称の由来

海外に準じた。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

組換え RS ウイルスワクチン (生物学的製剤基準)

(2) 洋名 (命名法)

Recombinant Respiratory Syncytial Virus Vaccine

(3) ステム (stem)

該当しない

3. 構造式又は示性式

非公開

4. 分子式及び分子量

847A

分子式：該当しない

分子量：173606.7～195976.8 (理論値)

847B

分子式：該当しない

分子量：174267.3～196637.4 (理論値)

5. 化学名（命名法）又は本質

847A

オンタリオ株由来の同一の一次配列を有するプロトマーが3つ非共有結合した、細胞外ドメイン三量体の遺伝子組換えタンパク質である。各プロトマーは、T4 バクテリオファージ由来の三量体タンパク質フィブリチンの折畳みドメインに由来する改変C末端配列により三量体化される。

847B

ブエノスアイレス株由来の同一の一次配列を有するプロトマーが3つ非共有結合した、細胞外ドメイン三量体の遺伝子組換えタンパク質である。各プロトマーは、T4 バクテリオファージ由来の三量体タンパク質フィブリチンの折畳みドメインに由来する改変C末端配列により三量体化される。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

847A

PF-06934186、847A

847B

PF-06937100、847B

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当しない

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

847A の安定性

試験	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	エチレン酢酸 ビニル製容器	-40℃±10℃	24 ヶ月 (継続中)	規格内
加速試験		5±3℃	7 日	規格内
熱苛酷試験		25±2℃/60±5%RH	14 日	規格内
光安定性試験	包装なしのエチレン酢酸ビニル製容器及び包装ありのエチレン酢酸ビニル製容器	25±2℃/60±5%RH 可視光及び紫外光	総照度 120 万 lux・hr、 近紫外線 (UV) 200W・h/m ²	規格外

測定項目（他の測定項目は非開示）：

性状、pH、定量法、生物活性、純度試験、微生物限度*、エンドトキシン*

*：加速試験、熱苛酷試験、光安定性試験では実施していない

RH：相対湿度

847B の安定性

試験	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	エチレン酢酸 ビニル製容器	-40℃±10℃	24 ヶ月 (継続中)	規格内
加速試験		5±3℃	7 日	規格内
熱苛酷試験		25±2℃/60±5%RH	14 日	3 日まで 規格内
光安定性試験	包装なしのエチレン酢酸ビニル製容器及び包装ありのエチレン酢酸ビニル製容器	25±2℃/60±5%RH 可視光及び紫外光	総照度 120 万 lux・hr、 近紫外線 (UV) 200W・h/m ²	規格外

測定項目（他の測定項目は非開示）：

性状、pH、定量法、生物活性、純度試験、微生物限度*、エンドトキシン*

*：加速試験、熱苛酷試験、光安定性試験では実施していない

RH：相対湿度

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：免疫学的方法

定量法：紫外可視吸光度測定法（波長：280nm）

IV. 製剤に関する項目



1. 剤形

(1) 剤形の区別

アブリスボ筋注用抗原製剤：凍結乾燥注射剤

アブリスボ筋注用専用溶解用液：日局注射用水（プレフィルドシリンジ）（コンビネーション製品）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アブリスボ筋注用 抗原製剤	アブリスボ筋注用 専用溶解用液
外観		
性状	白色の塊 抗原製剤を専用溶解用液で溶解 したとき、無色澄明の液	無色澄明の液

(参考)

製法の概要

本剤は、抗原製剤及び専用溶解用液からなる。抗原製剤は組換え DNA 技術を応用してチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞より産生された RSV-A 融合前 F タンパク質抗原及び RSV-B 融合前 F タンパク質抗原をそれぞれクロマトグラフィーで精製後に安定剤を加えて混合し、凍結乾燥したものである。専用溶解用液は、注射用水（日局）をシリンジに充填したものである。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.9～7.7（溶解後）

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1.4（溶解後）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

抗原製剤を専用溶解用液で溶解後の本剤は0.5mL中に次の成分を含有する。

販 売 名	アブリスボ筋注用
有 効 成 分	RSV-A 融合前 F タンパク質 0.06mg RSV-B 融合前 F タンパク質 0.06mg
添 加 剤	トロメタモール 0.11mg、トロメタモール塩酸塩 1.04mg、精製白糖 11.3mg、D-マンニトール 22.5mg、ポリソルベート 80 0.08mg、塩化ナトリウム 1.10mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

日局注射用水 0.5mL

4. 力価

抗原製剤を専用溶解用液で溶解後の本剤は0.5mL中に RSV-A 融合前 F タンパク質 0.06mg、RSV-B 融合前 F タンパク質 0.06mg を有する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物（細胞基材に由来するもの及び細胞培養に由来するもの）及び目的物質由来不純物：日常的な工程管理及び原薬の規格試験により管理する。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	ガラス製バイアル	5±3℃	24 ヶ月 (継続中)	規格内
加速試験		30±2℃/65±5%RH	6 ヶ月	規格内
		25±2℃/60±5%RH		規格内
熱苛酷試験		40±2℃/75±5%RH	1 ヶ月	規格内
光安定性試験	遮光したガラス製 バイアル及び 遮光しないガラス 製バイアル	25±2℃/60±5%RH 可視光及び紫外光	総照度 120 万 lux・hr、 近紫外線 (UV) 200W・h/m ²	規格内

測定項目（他の測定項目は非開示）：

性状、水分、溶解時間、不溶性異物、不溶性微粒子*、pH、定量法、生物活性、純度試験、エンドトキシン**、無菌性**、含量

*：熱苛酷試験、光安定性試験では実施していない

**：加速試験、熱苛酷試験、光安定性試験では実施していない

RH：相対湿度

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

「VIII-11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

試験	保存形態	保存条件	保存期間	結果
使用時試験 (溶解液)	シリンジ	15℃、室内光	4 時間	規格内
		30℃、室内光	4 時間	規格内

測定項目（他の測定項目は非開示）：

性状、不溶性異物、pH、タンパク質濃度、生物活性

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル [専用溶解用液（日局注射用水 0.5mL）入りプレフィルドシリンジ 1 シリンジ付き]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

凍結乾燥製剤

バイアル	ガラス
ゴム栓	クロロブチルゴム
キャップ	アルミニウム、ポリプロピレン

専用溶解用液

シリンジ	ガラス
プランジャーSTOPパー	クロロブチルゴム
プランジャーロッド、フィンガーグリップ	ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

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

<解説>

C3671008 試験の結果、本剤の接種を受けた母親から出生した乳児において、二つの主要評価項目のうち「RSVを原因とする高度のMA-LRTI」について、生後180日時点までの予防効果が示され、「RSVを原因とするMA-LRTI」については、生後90日時点までの発症例に基づく統計的な成功基準は満たされなかったものの、生後180日時点まで臨床的に意義のある有効性がみられた。生後180日以降のRSVを原因とするMA-LRTI発症例も含めた副次評価項目の試験成績より、生後180日以降においても一定の有効性は期待できると判断され効能又は効果を「妊婦への能動免疫による新生児及び乳児におけるRSウイルスを原因とする下気道疾患の予防」とした。

(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の臨床試験において生後6ヵ月までの有効性が検証されている。生後6ヵ月以降の有効性は確立していない。 [17.1.1 参照]

5.2 本剤の接種後14日以内に出生した乳児における有効性は確立していない。本剤の有効性は妊婦への能動免疫により産生された抗体が胎児に移行することにより得られることから、本剤の接種後14日以内に出生した乳児においては、胎児への抗体の移行が十分でない可能性がある。 [17.1.1 参照]

<解説>

5.1 C3671008 試験で主要有効性評価項目として有効性が検証されたのは生後180日時点までであり、180日以降は副次有効性評価項目や探索的評価項目として評価したものであることから、効能又は効果に関連する注意として臨床試験で検証したのは生後6ヵ月までである旨を記載した。

5.2 C3671008 試験で母親に本剤接種後14日以内に出生した乳児参加者における有効性データも収集したが、生後180日以内に主要有効性評価項目が発現した乳児参加者は少数(本剤群3例、プラセボ群1例)であり、有効性は確立されなかった。本剤接種後14日以内に出生した乳児では胎児への抗体移行が十分でない可能性もあることから、効能又は効果に関連する注意として、注意喚起することとした。

(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解後、妊娠 24～36 週の妊婦に、1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の抗原量は、C3671001 試験及び C3671003 試験の安全性及び免疫原性データに基づき選択した。18～85 歳の健康な男性及び非妊娠女性を対象とした C3671001 試験において、3 用量（60 μ g、120 μ g 又は 240 μ g）の本薬とアジュバントである Al(OH)₃ の添加の有無の組み合わせを検討した結果、いずれの群においても忍容性が確認され、RSV に対する中和抗体の誘導が認められた。18～49 歳の妊婦を対象とした C3671003 試験において、2 用量（120 μ g 又は 240 μ g）の本薬と Al(OH)₃ 添加の有無の組み合わせを検討した結果、いずれの群においても中和抗体の誘導が認められたが、用量依存的な顕著な中和抗体価の上昇はみられず、Al(OH)₃ 添加による中和抗体価の顕著な上昇はみられなかった。また、本薬群のいずれにおいても、RSV に対する中和抗体価の母親から乳児への胎盤移行率が 1 を超え、母親に対する本剤の接種により、乳児において RSV に対する中和抗体価が上昇することが確認され、本薬群における中和抗体価の幾何平均抗体価（GMT）は出生時から生後 6 ヶ月までプラセボ群よりも高かった。また、母親参加者において、局所反応、全身反応、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合はいずれの群においても同程度であり、用量又は製剤（Al(OH)₃ 添加の有無）との明らかな関連は認められなかった。乳児参加者においても、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合はいずれの群においても同程度であり、用量又は製剤（Al(OH)₃ 添加の有無）との明らかな関連は認められなかった。

上述の結果に基づき、C3671008 試験における検討では本剤の抗原量を 120 μ g、Al(OH)₃ 非含有とすることとし、妊娠 24～36 週の妊婦を対象に、本薬 120 μ g/0.5mL の製剤を 1 回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を評価した。その結果、本剤の有効性が確認され、安全性及び忍容性も良好であることが確認された。

C3671008 試験における日本部分集団における本剤の有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果は全体集団の結果と一貫しており、日本部分集団における本剤の安全性及び忍容性も良好であった。

C3671008 試験では妊娠 24～36 週の妊婦を対象に実施した。母親参加者のワクチン接種時の妊娠週数に基づく部分集団の記述的解析において、RSV を原因とする MA-LRTI 確定例及び RSV を原因とする高度の MA-LRTI 確定例に基づく VE はいずれの評価時点でも全集団での結果と同様の傾向であり、生後 180 日以内の評価時点において VE の点推定値は 20%を超えていた。また、C3671008 試験において、母親参加者の特に注目すべき有害事象（AESI）に設定した早産の発現割合は母親参加者のワクチン接種時の妊娠週数による差はなく、C3671003 試験において本剤を接種した母親参加者の分娩時の RSV に対する中和抗体価は妊娠週数に関わらず本剤接種前を上回り、妊娠週数別の安全性及び免疫原性について臨床的に意義のある差異は生じていないと考える。したがって、本剤の接種対象は C3671008 試験において有効性及び安全性が認められた妊娠 24～36 週の妊婦と設定した。本剤の接種可能期間を広範に設けることにより、妊婦の健康状態や妊娠の経過、医療機関での妊婦健診のスケジュール、予定帝王切開のスケジュール等の様々な要因を踏まえて主治医及び妊婦自身が最適な本剤の接種時期を決定することが可能となる。

なお、他のワクチンとの同時接種について、C3671001 試験において本薬と季節性不活化インフルエンザワクチン (SIIV) との同時接種によりインフルエンザワクチンの抗原に対する抗体価が低い傾向が認められ、同時接種時の安全性は忍容可能であった。本薬と 3 種混合ワクチン (破傷風・ジフテリア・百日咳) (Tdap) との同時接種について検討した C3671004 試験において、本薬の単独接種と Tdap との同時接種時の安全性は忍容可能であった。Tdap との同時接種により百日せき菌の防御抗原に対する免疫応答が低下する結果が得られたが、妊婦において必要な抗体価は確立しておらず⁵⁾、免疫応答低下の臨床的意義は不明であることから、百日せき菌の防御抗原を含有するワクチンとの同時接種を禁止はせず、添付文書において相互作用に関する情報提供を行う。

(「V-5. (3) 用量反応探索試験」、「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」及び「VIII-7. 相互作用」の項参照)

以上より、本剤の用法及び用量を「抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解後、妊娠 24～36 週の妊婦に、1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。」とし、本剤の接種対象は妊娠 24～36 週の妊婦である旨を明示した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種対象者・接種時期

本剤は妊娠 28～36 週の間接種することが望ましい。本剤の臨床試験において、妊娠 28～36 週に本剤を接種した場合に有効性がより高い傾向が認められている。 [17. 1. 1 参照]

7.2 溶解後は溶液全量を採用し接種すること。 [14. 1. 3、14. 2. 1 参照]

7.3 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。 [14. 2. 4 参照]

<解説>

7.1 C3671008 試験は妊娠週数に基づく各部分集団間での VE の比較検証が可能な治験デザインではなく、妊娠 28～36 週に接種することでより高い有効性が得られるというエビデンスは得られていないものの、VE の点推定値では本剤接種時の妊娠週数が 28～36 週で高い傾向がみられた。各部分集団で集積された症例数が少ないため CI の幅が広く、結論付けることはできないが、VE の点推定値の傾向を踏まえ、用法及び用量に関連する注意として、本剤の接種は妊娠 28～36 週の間接種することがより望ましい旨を注意喚起するため、設定した。

7.2 専用溶解用液で溶解した溶液の全量をシリンジに抜き取り、抜き取った溶液は全量を接種することを注意喚起するため、設定した。

7.3 定期接種実施要領及び異なるワクチンの接種間隔に係る添付文書の「使用上の注意」の改訂について (令和 2 年 2 月 28 日付薬生安発 0228 第 5 号) を参考に、設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

治験番号 [実施国]	治験 デザイン	相	主な 評価項目	対象／無作為割り付け数	用法及び用量 接種間隔
C3671001 [米国] (評価資料)	多施設共同、 無作為化、観 察者盲検、用 量設定、プラ セボ対照試 験	I/II相	安全性、 免疫原性	18～85 歳の健康な男性及 び非妊娠女性 治験参加者：1235 例 (先行コホート 168 例、 拡大コホート 1067 例)	<先行コホート> 本薬 (60、120、240 μg のいずれか)、 本薬 (60、120、240 μg のいずれか) +A1 (OH) ₃ 、プラセボのいずれかを 1 回筋肉内接種 <拡大コホート> 接種 1：本薬 (60、120、240 μg のい ずれか) と SIIV 又はプラセボ、本 薬 (60、120、240 μg のいずれか) +A1 (OH) ₃ と SIIV 又はプラセボ、プ ラセボとプラセボを 1 回筋肉内接種 接種 2：接種 1 に SIIV を接種した者 はプラセボ、プラセボを接種したも のは SIIV を筋肉内接種
C3671003 [国際共同：アルゼ ンチン、チリ、南ア フリカ、米国] (評価資料)	多施設共同、 無作為化、観 察者盲検、プ ラセボ対照 試験	第IIb相	安全性、 免疫原性	妊娠 24～36 週の 18～49 歳 の健康な妊婦とその乳児 母親参加者：581 例 乳児参加者 (組み入れ例 数)：572 例	本薬 (120 μg 又は 240 μg)、本薬 (120 μg 又は 240 μg) +A1 (OH) ₃ 、プラセ ボのいずれかを 1 回筋肉内接種
C3671008 ^{a)} [国際共同：アルゼ ンチン、オーストラ リア、ブラジル、カ ナダ、チリ、デンマ ーク、フィンラン ド、ガンビア、日 本、韓国、メキシ コ、オランダ、ニュ ージーランド、フィ リピン、南アフリ カ、スペイン、台 湾、米国] (評価資料)	多施設共同、 無作為化、二 重盲検、プ ラセボ対照試 験	第III相	有効性、 安全性	妊娠 24～36 週の 49 歳以 下の健康な妊婦 (単胎) と その乳児 母親参加者：7392 例 (日本 からの参加者 462 例を含 む) 乳児参加者 (組み入れ例 数)：7128 例 (日本からの 参加者 434 例を含む)	本剤 120 μg 又はプラセボを 1 回筋 肉内接種
C3671004 [米国] (参考資料)	多施設共同、 無作為化、観 察者盲検、プ ラセボ対照 試験	第IIb相	安全性、 免疫原性	18～49 歳の健康な非妊娠 女性 治験参加者：713 例	以下のいずれかを同時に筋肉内接 種 ^{b)} ・本薬 120 μg/プラセボ (生理食塩 液) ・本薬 120 μg/Tdap ・本薬 240 μg +A1 (OH) ₃ /プラセボ (生理食塩液) ・本薬 240 μg +A1 (OH) ₃ /Tdap ・プラセボ (生理食塩液) /Tdap
C3671014 [米国] (参考資料)	多施設共同、 並行群間、無 作為化、二重 盲検、プラセ ボ対照試験	第III相	安全性、 免疫原性	18～49 歳の健康な男性及 び非妊娠女性 治験参加者：993 例	本剤 120 μg の 3 つの製造ロットの いずれか又はプラセボを 1 回筋肉内 接種

a) 中間解析 (安全性のデータカットオフ日：2022 年 9 月 2 日、有効性のデータカットオフ日：2022 年 9 月 30 日)

b) 2 種類の治験薬をスラッシュで接続して表記した

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解後、妊娠 24～36 週の妊婦に、1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。」である。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

1) 海外第 I / II 相試験 (C3671001 試験)^{6)、7)}

目的	健康成人を対象とした本薬の安全性、忍容性及び免疫原性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、観察者盲検、用量設定、プラセボ対照試験
対象	18～85 歳の健康な男性及び非妊娠女性 無作為割り付け数：1235 例（先行コホート 168 例、拡大コホート 1067 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">・病歴、身体学的検査及び治験責任医師の臨床的判断により、本治験への組み入れに適格であると判断された健康成人 注：既存の安定している疾患（組み入れ前の 6 週間に疾患の悪化による治療の著しい変更又は入院を必要としなかった疾患と定義）を有する者についても、本治験に組み入れることができる。・先行コホートの治験参加者のみ：組み入れ [同意説明文書 (ICD) に署名] 時点で 18～85 歳の男性及び女性・拡大コホートの治験参加者のみ：組み入れ (ICD に署名) 時点で 18～49 歳又は 65～85 歳の男性及び女性・拡大コホートの治験参加者（再接種のみ）：240 μg 群及びプラセボ群の治験参加者のうち、来院 1 と来院 2 で 2 回接種を完了し、再接種コホートへの参加に関する ICD に署名と日付を記入した者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・先行コホートの治験参加者のみ：スクリーニング時の血液学的検査又は血液生化学検査でグレード 1 以上の検査値異常が認められた者 注：ビリルビン値を除き、異常値がグレード 1 (Toxicity Grading Scale に従う) で安定している治験参加者は、治験責任医師の判断により本治験に適格とされた。（注：「安定した」グレード 1 の臨床検査値異常は、初回の血液検体でグレード 1 と評価され、再検査でもグレード 1 以下のままであった場合と定義した。）・先行コホートの治験参加者のみ：スクリーニング来院時に、ヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎表面抗原、B 型肝炎コア抗体、C 型肝炎ウイルス抗体のいずれかの検査で陽性の者・病歴、臨床検査又は身体的検査に基づき既知の免疫不全者又は免疫不全が疑われる者・免疫抑制作用を有する治療（がん又は自己免疫疾患などに対する細胞傷害性薬剤又は副腎皮質ステロイド薬の全身投与を含む）を受けている者又は本治験期間中に受ける予定がある者。急性疾患の治療目的で副腎皮質ステロイド薬の全身投与を短期間（14 日未満）受けた場合、その使用中止から治験薬接種前までの期間が 28 日以上経過するまで本治験に組み入れないこととした。吸入・噴霧、関節内、滑液包内又は局所（皮膚又は眼）への副腎皮質ステロイド薬の投与は許容した。・自己免疫疾患の既往又は治療を必要とする活動性自己免疫疾患 [全身性又は皮膚エリテマトーデス、自己免疫性関節炎又は関節リウマチ、ギラン・バレー症候群、多発性硬化症、シェーグレン症候群、特発性血小板減少性

	<p>紫斑病、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、乾癬及びインスリン依存性糖尿病（1型）を含むがこれらに限定されない]を有する者</p> <p>・拡大コホートの治験参加者のみ（再接種の治験参加者を含む）：治験薬接種前6ヵ月（182日）以内にインフルエンザワクチンの接種を受けた者</p>
試験方法	<p>先行コホート</p> <p>来院1で全治験参加者にAl(OH)₃含有又は非含有の本薬（60μg、120μg及び240μg）もしくはプラセボを左腕の三角筋に1回0.5mLを筋肉内接種した。</p> <p>拡大コホート</p> <p>来院1で全治験参加者に左右の腕に各1回計2回筋肉内接種した。左腕の三角筋にはAl(OH)₃含有又は非含有の本薬（60μg、120μg及び240μg）もしくはプラセボを、右腕の三角筋にはSIIV又はプラセボをそれぞれ1回0.5mLを筋肉内接種した。</p> <p>来院2では、来院1での接種ワクチンに基づきSIIV又はプラセボを、利き腕と反対の腕の三角筋に1回0.5mLを筋肉内接種した。</p>
評価項目	<p>主要評価項目</p> <p><u>安全性</u></p> <p>先行コホート及び拡大コホート：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬接種1終了後14日間に報告された局所反応 ・治験薬接種1終了後14日間に報告された全身反応 ・治験薬接種1終了後1ヵ月間に発現した有害事象 ・治験薬接種1終了後12ヵ月間に発現し、医療機関の受診に至った有害事象及び重篤な有害事象 <p>拡大コホート：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬接種2終了後1ヵ月間に発現した有害事象 <p>副次評価項目</p> <p><u>免疫原性</u></p> <p>先行コホート：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬接種1前、治験薬接種1終了後2週、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、6ヵ月時に測定した、RSV-A及びRSV-Bそれぞれに対する中和抗体価 <p>拡大コホート：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬接種1前及び接種1終了後1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、6ヵ月時に測定した、RSV-A及びRSV-Bそれぞれに対する中和抗体価 ・SIIV接種前及び接種後1ヵ月時に測定したSIIVに含まれるすべての株に対する赤血球凝集抑制抗体価 ・SIIV接種前及び接種後1ヵ月時に測定したA型インフルエンザウイルスH3N2亜型に対する中和抗体価

結果

先行コホートでは治験薬の接種を完了した 168 例全例が安全性集団とされ、評価可能 RSV 免疫原性集団は 165 例であった。

拡大コホートでは治験薬の接種を完了した 1065 例全例が安全性集団とされた。そのうち各集団への適格性基準を満たさない参加者を除く、1031 例（18～49 歳では各群 38～41 例、65～85 歳では各群 38～43 例）が評価可能 RSV 免疫原性集団とされた。

本試験には 50～85 歳の年齢層も含まれるが、本剤の主な接種対象年齢と想定され、国際共同第 III 相試験（C3671008 試験）の対象となった年齢層に含まれる 18～49 歳の年齢層の結果についてのみ以下に記載する。

安全性：

電子日誌に報告された局所反応及び全身反応

先行コホート及び拡大コホート（接種 1 において SIV を同時接種していない治験参加者）の治験参加者より治験薬接種（接種 1）後 14 日間に電子日誌に報告された局所反応及び全身反応を以下に示す。いずれの群においても、局所反応及び全身反応の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。

治験薬接種（接種 1）後 14 日間に電子日誌に報告された局所反応及び全身反応
[C3671001 試験（先行コホート及び拡大コホート）^{a)}、安全性集団（18～49 歳）]

		本薬 60 μ g 群 N=54 n (%)	本薬 60 μ g +AL 群 N=52 n (%)	本薬 120 μ g 群 N=53 n (%)	本薬 120 μ g +AL 群 N=52 n (%)	本薬 240 μ g 群 N=52 n (%)	本薬 240 μ g +AL 群 N=53 n (%)	プラセボ群 N=53 n (%)
局 所 反 応	全体	22 (40.7)	31 (59.6)	25 (47.2)	37 (71.2)	20 (38.5)	36 (67.9)	10 (18.9)
	注射部位疼痛	22 (40.7)	30 (57.7)	24 (45.3)	37 (71.2)	19 (36.5)	35 (66.0)	9 (17.0)
	発赤	3 (5.6)	1 (1.9)	2 (3.8)	3 (5.8)	1 (1.9)	6 (11.3)	1 (1.9)
	腫脹	4 (7.4)	2 (3.8)	4 (7.5)	3 (5.8)	2 (3.8)	10 (18.9)	0
全 身 反 応	全体	39 (77.2)	34 (65.4)	33 (62.3)	40 (76.9)	34 (65.4)	41 (77.4)	25 (47.2)
	発熱 ^{b)}	0	2 (3.8)	2 (3.8)	0	1 (1.9)	2 (3.8)	0
	嘔気	10 (18.5)	6 (11.5)	13 (24.5)	11 (21.2)	9 (17.3)	11 (20.8)	6 (11.3)
	嘔吐	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.8)	3 (5.7)	1 (1.9)
	下痢	11 (20.4)	10 (19.2)	12 (22.6)	12 (23.1)	12 (23.1)	11 (20.8)	6 (11.3)
	頭痛	28 (51.9)	23 (44.2)	23 (43.4)	24 (46.2)	23 (44.2)	22 (41.5)	14 (26.4)
	疲労	24 (44.4)	22 (42.3)	20 (37.7)	27 (51.9)	28 (53.8)	25 (47.2)	16 (30.2)
	筋肉痛	19 (35.2)	19 (36.5)	21 (39.6)	27 (51.9)	17 (32.7)	28 (52.8)	6 (11.3)
関節痛	6 (11.1)	3 (5.8)	7 (13.2)	14 (26.9)	9 (17.3)	10 (18.9)	3 (5.7)	

N：解析対象例数、n：発現例数、AL：Al(OH)₃

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

b) 38.0℃以上（口腔内体温）

治験薬接種 1 終了後 1 ヶ月間及び 12 ヶ月間に発現した有害事象の概要

治験薬接種（接種 1）後 1 ヶ月間に報告された有害事象及び治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象、治験薬接種（接種 1）後 12 ヶ月間に報告された医療機関の受診に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は、以下のとおりであった。

有害事象等の発現状況 [C3671001 試験 (先行コホート及び拡大コホート) ^{a)}、
安全性集団 (18~49 歳)]

	本薬 60 μ g 群 N=54	本薬 60 μ g +AL 群 N=52	本薬 120 μ g 群 N=53	本薬 120 μ g +AL 群 N=53	本薬 240 μ g 群 N=53	本薬 240 μ g +AL 群 N=53	プラセボ群 N=53
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象 ^{b)}	9 (16.7)	11 (21.2)	9 (17.0)	9 (17.0)	6 (11.3)	9 (17.0)	5 (9.4)
関連あり ^{b)}	3 (5.6)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
MAE ^{c)}	10 (18.5)	7 (13.5)	11 (20.8)	12 (22.6)	10 (18.9)	12 (22.6)	11 (20.8)
SAE ^{c)}	0	1 (1.9)	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	3 (5.7)	1 (1.9)

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

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

b) 観察期間は治験薬接種 (接種 1) 後から治験薬接種 1 ヶ月後まで

c) 観察期間は治験薬接種 (接種 1) 後から治験薬接種 12 ヶ月後まで

いずれの群においても、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象及び死亡例はなかった。

治験薬接種 2 終了後 1 ヶ月間に発現した有害事象

治験薬接種 2 終了後 1 ヶ月時 (拡大コホート) までの有害事象発現割合は、本薬群では 7.3%~26.8%であり、プラセボ群では 9.8%であった。

免疫原性:

RSV に対する 50%中和抗体価の接種前から接種後 1 ヶ月時までの幾何平均上昇倍率 (GMFR) は、本薬を接種した全 6 群 (本薬の 3 用量それぞれに Al(OH)₃ 含有又は非含有の 2 製剤あり) で高く、RSV-A に対して 10.6~16.9、RSV-B に対して 10.3~19.8 の値であった。

RSV に対する 50%中和抗体価の GMT は本薬接種後の最初の測定時点 (先行コホートでは 2 週時、拡大コホートでは 1 ヶ月時) でピークに達し、その後、ゆっくりと低下したが接種後 12 ヶ月間は高値を維持した。接種前から接種後 12 ヶ月時までの GMFR は、RSV-A 及び RSV-B の両方の抗原において、3.7~5.2 の値であった。抗 RSV 融合前 F タンパク質免疫グロブリン G (IgG) の幾何平均抗体濃度 (GMC) レベルも同様のパターンであった。RSV に対する中和抗体価の GMT、抗 RSV 融合前 F タンパク質 IgG の GMC 及び抗 RSV 融合前 F タンパク質 IgG1 の GMC はいずれも男性と比べ女性で若干高い傾向があった。接種後 1 ヶ月時の RSV-A 及び RSV-B の IgG GMFR に対する中和抗体価の GMFR の比は高く、これは誘導された抗体のほとんどが RSV を中和することを示唆した。この比は製剤間で同程度であった。

SIIIV と同時接種した際の SIIIV に対する免疫応答は SIIIV 単独接種時と比較して低い傾向が認められた。本薬に対する免疫応答は SIIIV との同時接種の影響を受けなかった。

2) 海外第Ⅱb 相試験 (C3671003 試験) ^{7), 8)}

目的	健康な妊婦とその乳児を対象とした本薬の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験
対象	妊娠 24～36 週の 18～49 歳の健康な妊婦とその乳児 母親参加者（無作為割り付け数）：581 例 乳児参加者（組み入れ例数）：572 例
主な選択基準	<p>母親参加者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬接種予定日に妊娠 24 週～36 週となる 18～49 歳以下の健康な妊婦。単胎妊娠であり、合併症を伴わず、合併症に対する既知のリスク因子を有さない者。さらに、超音波検査で重大な胎児異常が観察されていない者 ・ 病歴、身体的検査、スクリーニング臨床検査及び臨床的判断により、本治験への組み入れに適切であると判断された者 ・ 本治験の実施期間を通して治験参加が可能であると予測され、治験参加中、電話連絡が可能なる者。さらに、生まれた乳児の本治験への参加に同意する意思がある者 <p>乳児参加者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ (両) 親が ICD に署名及び同意の日付を記入していること ・ 母親参加者は同意取得プロセスに参加し、母親参加者が本治験に参加する前に、自身と胎児／乳児について同意文書に署名及び日付を記入しなければならない。各国の規制要件により義務付けられている場合は、胎児／乳児の父親から同意を取得する。 ・ (両) 親が、予定されている来院、接種計画、臨床検査及びその他の治験手順を遵守する意思及び能力を有していること
主な除外基準	<p>母親参加者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験責任医師の見解に基づき筋肉内接種が禁忌となるような出血性素因又は出血時間の延長に関連する状態にある者 ・ 治験責任医師の判断に基づき、治験参加者の本治験への参加及び治験完了に関連したリスクを大幅に増加させる、あるいは治験参加者の評価を妨げる可能性のある重大な疾患を有する母親参加者、又は胎児がこれらの状態にある者 ・ 本治験への参加及び治験完了に関連したリスクを増加させるような過去又は現在の妊娠に伴う合併症又は異常を有する者 ・ 既承認又は研究／治験用の RSV ワクチンに対し、接種歴を有する者又は本治験参加期間中に接種予定がある者 <p>乳児参加者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験関係者の直系の子孫（子や孫等）
試験方法	母親参加者を本薬 [120 µg 又は 240 µg、各用量に 2 製剤 [Al(OH) ₃ 含有又は非含有]] のいずれか、又はプラセボに 1:1:1:1:1 の比で無作為に割り付け、治験薬を利き腕と反対の腕の三角筋に 1 回 0.5mL を筋肉内接種した。

評価項目	<p><u>安全性</u></p> <p>主要評価項目（母親参加者）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬接種後 7 日間に報告された事前に規定した局所反応 ・ 治験薬接種後 7 日間に報告された事前に規定した全身反応 ・ 治験薬接種時から接種後 1 ヶ月時までに発現した有害事象 ・ 治験期間中に発現した、産科合併症、医療機関の受診に至った有害事象及び重篤な有害事象 <p>主要評価項目（乳児参加者）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定の出生転帰 ・ 出生後 1 ヶ月齢時までに発現した有害事象 ・ 12 ヶ月齢までに発現した重篤な有害事象、注目すべき有害事象（先天異常、発育遅延）及び医療機関の受診に至った有害事象 ・ 先天異常〔子宮内発育中に起きた構造異常又は機能異常（代謝障害など）で出生前、出生時及び出生後に特定できるものと定義〕 <p><u>免疫原性</u></p> <p>副次評価項目（母親参加者）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ RSV-A 及び RSV-B それぞれに対する中和抗体価 <ul style="list-style-type: none"> ○ 接種前 ○ 接種後 2 週時 ○ 接種後 1 ヶ月時 ○ 分娩時^{a)} <p>副次評価項目（乳児参加者）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ RSV-A 及び RSV-B それぞれに対する中和抗体価 <ul style="list-style-type: none"> ○ 出生時^{a)} ○ 生後 1 ヶ月時 ○ 生後 2 ヶ月時 ○ 生後 4 ヶ月時 ○ 生後 6 ヶ月時 <p>注：乳児参加者を 2 つの採血スケジュールのうち、いずれか 1 つに無作為に割り付けた。</p> <p>a) RSV-A 中和抗体価及び RSV-B 中和抗体価の母親から乳児への胎盤移行率を含む。</p>
------	---

結果

治験薬の接種を完了した母親参加者は 579 例で全例が安全性集団に含まれた。評価可能免疫原性集団は 562 例であった。

治験薬の接種を完了した母親参加者から生まれた乳児参加者は 572 例で全例が安全性集団に含まれた。評価可能免疫原性集団は 522 例であった。

安全性：

母親参加者

電子日誌に報告された局所反応及び全身反応

母親参加者により治験薬接種後 7 日間に電子日誌に報告された局所反応及び全身反応を以下に示す。いずれの群においても局所反応及び全身反応の大部分は軽度又は中等度であった。

治験薬接種後 7 日間に電子日誌に報告された局所反応及び全身反応（母親参加者）
(C3671003 試験、安全性集団)

		本薬 120 μg 群	本薬 120 μg+AL 群	本薬 240 μg 群	本薬 240 μg+AL 群	プラセボ群
		N=114	N=115	N=116	N=114	N=117
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応	全体	36 (31.6)	81 (70.4)	41 (35.3)	70 (61.4)	16 (13.7)
	注射部位疼痛	33 (28.9)	81 (70.4)	40 (34.5)	69 (60.5)	15 (12.8)
	発赤	5 (4.4)	5 (4.3)	7 (6.0)	4 (3.5)	1 (0.9)
	腫脹	4 (3.5)	6 (5.2)	6 (5.2)	5 (4.4)	0
全身反応	全体	72 (63.2)	89 (77.4)	70 (68.1)	79 (69.3)	73 (62.4)
	発熱 ^{a)}	4 (3.5)	6 (5.2)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
	悪心	37 (32.5)	31 (27.0)	29 (25.0)	22 (19.3)	26 (22.2)
	嘔吐	19 (16.7)	15 (13.0)	8 (6.9)	5 (4.4)	9 (7.7)
	下痢	15 (13.2)	13 (11.3)	13 (11.2)	13 (11.4)	16 (13.7)
	頭痛	33 (28.9)	43 (37.4)	43 (37.1)	33 (28.9)	30 (25.6)
	疲労	55 (48.2)	55 (47.8)	53 (45.7)	58 (50.9)	55 (47.0)
	筋肉痛	31 (27.2)	51 (44.3)	40 (34.5)	41 (36.0)	14 (12.0)
関節痛	17 (14.9)	14 (12.2)	24 (20.7)	12 (10.5)	11 (9.4)	

N：解析対象例数、n：発現例数、AL：Al(OH)₃

a) 38.0°C以上（口腔内体温）

有害事象の概要

母親参加者において治験薬接種後 1 ヶ月時までに認められた有害事象及び治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象、試験期間中に認められた医療機関の受診に至った有害事象、重篤な有害事象及び産科合併症の発現状況は以下のとおりであった。

母親参加者における有害事象等の発現状況（C3671003 試験、安全性集団）

	本薬 120 μg 群	本薬 120 μg+AL 群	本薬 240 μg 群	本薬 240 μg+AL 群	プラセボ群
	N=115	N=117	N=116	N=114	N=117
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象 ^{a)}	26 (22.6)	28 (23.9)	35 (30.2)	26 (22.8)	29 (24.8)
関連あり ^{a)}	1 (0.9)	0	0	0	0
MAE ^{b)}	23 (20.0)	22 (18.8)	18 (15.5)	24 (21.1)	20 (17.1)
SAE ^{b)}	7 (6.1)	15 (12.8)	15 (12.9)	19 (16.7)	14 (12.0)
産科合併症 ^{b)}	27 (23.5)	33 (28.2)	35 (30.2)	38 (33.3)	38 (32.5)

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

a) 観察期間は治験薬接種後から治験薬接種後 1 ヶ月時まで

b) 観察期間は治験薬接種後から分娩後 12 ヶ月時まで

接種後1ヵ月間に報告された有害事象 (4例以上)

母親参加者において治験薬接種後1ヵ月間にいずれかの群で4例以上報告された有害事象は以下のとおりであった。

母親参加者において治験薬接種後1ヵ月間にいずれかの群で4例以上に認められた有害事象 (C3671003 試験、安全性集団)

事象名 (PT)	本薬 120 μ g 群	本薬 120 μ g + AL 群	本薬 240 μ g 群	本薬 240 μ g + AL 群	プラセボ群
	N=115	N=117	N=116	N=114	N=117
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
早産	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.4)	1 (0.9)	2 (1.7)
悪心	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.4)	1 (0.9)	1 (0.9)
腹痛	0	0	4 (3.4)	0	0

N : 解析対象例数、n : 発現例数、AL : Al(OH)₃

MedDRA ver. 24.1

接種後1ヵ月間に報告された関連ありと判断された有害事象

母親参加者において本薬 120 μ g 群 1例に治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された浮動性めまいが報告された。

治験期間中に報告された重篤な有害事象、死亡、中止に至った有害事象

治験期間中に発現した重篤な有害事象は、治験責任医師によりいずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象、死亡例の報告はなかった。

妊娠転帰

母親参加者の大部分が妊娠合併症を伴わない妊娠で、正期産での経膈分娩であった。

乳児参加者

有害事象の概要

乳児参加者において、生後1ヵ月時までに認められた有害事象及び治験責任医師により母親参加者に接種した治験薬と関連ありと判断された有害事象、生後12ヵ月時までに認められた医療機関の受診に至った有害事象、重篤な有害事象の発現状況は以下のとおりであった。

乳児参加者における有害事象等の発現状況 (C3671003 試験、安全性集団)

	本薬 120 μ g 群	本薬 120 μ g + AL 群	本薬 240 μ g 群	本薬 240 μ g + AL 群	プラセボ群
	N=114	N=117	N=113	N=112	N=116
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象 ^{a)}	58 (50.9)	55 (47.0)	53 (46.9)	55 (49.1)	59 (50.9)
関連あり ^{a)}	0	0	0	0	0
MAE ^{b)}	26 (22.8)	35 (29.9)	34 (30.1)	43 (38.4)	37 (31.9)
SAE ^{b)}	41 (36.0)	39 (33.3)	35 (31.0)	44 (39.3)	38 (32.8)

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

a) 観察期間は出生から生後1ヵ月時まで

b) 観察期間は出生から生後12ヵ月時まで

生後1ヵ月時までに報告された有害事象（4例以上）

乳児参加者において生後1ヵ月時までにいずれかの群で4例以上報告された有害事象は以下のとおりであった。

乳児参加者において生後1ヵ月時までにいずれかの群で4例以上に認められた有害事象 (C3671003 試験、安全性集団)

事象名 (PT)	本薬120 μ g群	本薬120 μ g+AL群	本薬240 μ g群	本薬240 μ g+AL群	プラセボ群
	N=114	N=117	N=113	N=112	N=116
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
黄疸	12 (10.5)	10 (8.5)	9 (8.0)	9 (8.0)	5 (4.3)
高ビリルビン血症	5 (4.4)	7 (6.0)	2 (1.8)	11 (9.8)	5 (4.3)
先天性母斑	7 (6.1)	8 (6.8)	6 (5.3)	8 (7.1)	3 (2.6)
早産児	6 (5.3)	4 (3.4)	8 (7.1)	4 (3.6)	3 (2.6)
胃食道逆流性疾患	0	0	3 (2.7)	2 (1.8)	7 (6.0)
先天性臍ヘルニア	2 (1.8)	4 (3.4)	6 (5.3)	1 (0.9)	3 (2.6)
臍ヘルニア	4 (3.5)	2 (1.7)	3 (2.7)	3 (2.7)	3 (2.6)
先天性舌小帯短縮症	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (3.5)	3 (2.7)	3 (2.6)
鼻閉	4 (3.5)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.7)
便秘	2 (1.8)	0	0	0	4 (3.4)

N：解析対象例数、n：発現例数、AL：Al(OH)₃

MedDRA ver. 24.1

治験期間中に報告された関連ありと判断された有害事象

治験期間中、乳児参加者において治験責任医師により母親参加者に接種した治験薬と関連ありと判断された有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象、死亡、中止に至った有害事象、AESI（先天異常、発育遅延）

治験期間中に発育遅延の報告はなかった。先天異常の大部分は軽度であり、中等度以上の先天異常の発現割合は全治験薬群で同程度であった。治験責任医師により母親参加者に接種した治験薬と関連ありと判断された先天異常の報告はなかった。死亡例の報告はなかった。

特定の出生転帰

乳児の大部分は正期産であり、分娩後の合併症もなかった。特定の出生時合併症の発現割合は全治験薬群で同程度に報告された。

免疫原性：

母親参加者において、中和抗体価の本薬接種前から接種後2週時点でのGMFRは高く（RSV-AとRSV-Bの併合中和抗体価のGMFRの範囲：20.8～27.7）、分娩後6ヵ月間にわたり中和抗体価はベースラインを上回った（接種後6ヵ月時点のRSV-AとRSV-Bの併合中和抗体価のGMFRの範囲：5.6～7.7）。母親から乳児への胎盤移行率はすべての接種群で1を上回った。生後6ヵ月までの乳児におけるRSV中和抗体価のGMTは、プラセボ接種を受けた母親参加者から生まれた乳児（232例）と比較して、本薬接種を受けた母親参加者から生まれた乳児（943～1569例）で高く維持された。RSV中和抗体価のGMTは、Al(OH)₃非含有の本薬接種を受けた母親参加者と比較して、Al(OH)₃含有の本薬接種を受けた母親参加者で高かったが、乳児参加者で同様の結果は認められなかった。

RSV-A 及び RSV-B それぞれに対する中和抗体価（母親参加者）

母親参加者における治験薬接種前後〔ベースライン（治験薬接種前）、治験薬接種後 2 週時点、治験薬接種後 1 ヶ月時点、分娩時、分娩後 6 ヶ月時点〕の RSV-A、RSV-B、RSV-A 及び RSV-B の併合に対する中和抗体（50%中和抗体価）の GMT 及び GMFR（各時点の抗体価／ベースラインの抗体価）はそれぞれ以下のとおりであった。

RSV に対する中和抗体（50%阻害希釈倍率）の GMT^{a)}（母親参加者）（C3671003 試験、評価可能免疫原性集団）

	本薬120 µg群 N=112		本薬120 µg+AL群 N=113		本薬240 µg群 N=112		本薬240 µg+AL群 N=110		プラセボ群 N=115	
RSV-Aに対する中和抗体価										
	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]
ベースライン	111	1574 [1369.2, 1808.7]	112	1577 [1343.2, 1850.9]	112	1432 [1221.3, 1678.2]	110	1521 [1318.6, 1754.4]	114	1450 [1263.5, 1663.3]
接種後 2週	102	31871 [27687.5, 36685.8]	100	31644 [25759.8, 38873.3]	99	33532 [28298.3, 39733.8]	101	39874 [33992.0, 46773.6]	104	1597 [1357.6, 1879.4]
接種後 1ヵ月	102	24149 [19744.0, 29537.1]	98	31007 [26875.8, 35773.7]	97	23692 [19234.9, 29182.2]	96	28106 [24409.9, 32362.2]	97	1549 [1294.9, 1853.7]
分娩時	107	12914 [10781.2, 15469.2]	109	17259 [14982.9, 19881.3]	103	12231 [9925.5, 15071.8]	103	15814 [13512.2, 18507.5]	111	1150 [957.4, 1380.3]
分娩後 6ヵ月	99	10986 [8864.6, 13615.0]	95	12456 [10115.4, 15337.4]	98	8132 [6654.6, 9937.2]	91	10146 [8115.0, 12685.9]	98	2204 [1831.9, 2652.3]
RSV-Bに対する中和抗体価										
	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]
ベースライン	111	1756 [1513.0, 2038.3]	112	1756 [1475.2, 2090.8]	112	1647 [1387.5, 1955.6]	110	1792 [1510.8, 2125.2]	115	1652 [1419.8, 1923.2]
接種後 2週	102	39152 [31938.0, 47996.6]	100	36382 [28841.0, 45893.9]	99	43030 [35419.6, 52275.2]	101	59967 [46848.7, 66861.1]	104	1615 [1354.4, 1926.1]
接種後 1ヵ月	102	34397 [28139.5, 42046.9]	98	37931 [31958.7, 45019.8]	97	30339 [23978.7, 38387.3]	96	39055 [32898.8, 46363.2]	97	1686 [1415.4, 2007.3]
分娩時	107	16157 [12864.8, 20291.4]	109	19952 [16221.3, 24540.1]	103	16011 [12916.4, 19847.7]	103	19130 [15276.7, 23955.2]	111	1184 [977.1, 1435.7]
分娩後 6ヵ月	99	12784 [10205.6, 16013.3]	95	13320 [10614.5, 16715.8]	98	8930 [6967.1, 11445.8]	91	12240 [9416.3, 15909.6]	98	2219 [1852.2, 2658.3]
RSV-A及びRSV-Bに対する中和抗体価（併合）										
	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]
ベースライン	111	1662 [1457.0, 1896.8]	112	1664 [1420.8, 1949.0]	112	1536 [1314.4, 1794.3]	110	1651 [1424.7, 1913.0]	114	1541 [1352.1, 1756.6]
接種後 2週	102	35324 [30291.6, 41193.4]	100	33930 [27651.6, 41635.1]	99	37985 [31879.5, 45260.3]	101	47240 [40532.1, 55058.6]	104	1606 [1370.6, 1882.3]
接種後 1ヵ月	102	28821 [23777.6, 34934.8]	98	34295 [29708.4, 39589.5]	97	26811 [21660.0, 33185.8]	96	33131 [28710.6, 38232.8]	97	1616 [1369.7, 1906.6]
分娩時	107	14445 [12190.4, 17116.3]	109	18557 [15825.1, 21759.7]	103	13994 [11561.6, 16938.1]	103	17393 [14524.3, 20828.4]	111	1167 [975.4, 1395.9]
分娩後 6ヵ月	99	11851 [9579.1, 14661.3]	95	12881 [10490.4, 15815.8]	98	8522 [6885.5, 10546.4]	91	11144 [8837.6, 14052.1]	98	2212 [1870.2, 2615.4]

抗体価が定量下限値（LLOQ）未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた（LLOQ：50（RSV-A）、70（RSV-B））

N：解析対象例数、n：各時点において有効な測定結果がある例数、AL：AL (OH)。

a) 中和抗体の測定結果を解析用に対数変換し、GMT 及びその両側 95%CI を算出した。

RSVに対する中和抗体価（50%阻害希釈倍率）のGMFR^{a)}（母親参加者）（C3671003試験、評価可能免疫原性集団）

	本薬120 μ g群 N=112	本薬120 μ g+AL群 N=113	本薬240 μ g群 N=112	本薬240 μ g+AL群 N=110	プラセボ群 N=115					
RSV-Aに対する中和抗体価										
	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]
接種後2週	102	19.8 [16.35, 24.04]	99	20.4 [16.12, 25.77]	99	23.3 [19.27, 28.10]	101	25.3 [20.97, 30.52]	103	1.1 [0.95, 1.28]
接種後1ヵ月	102	14.9 [11.89, 18.65]	97	19.6 [16.21, 23.61]	97	15.9 [12.85, 19.80]	96	17.8 [14.99, 21.04]	96	1.0 [0.94, 1.18]
分娩時	106	8.3 [6.85, 10.05]	108	10.9 [9.33, 12.78]	103	8.6 [6.81, 10.74]	103	10.6 [8.91, 12.56]	110	0.8 [0.67, 0.95]
分娩後6ヵ月	98	7.3 [5.89, 8.96]	95	7.9 [6.55, 9.53]	98	5.8 [4.82, 6.95]	91	6.5 [5.23, 8.12]	98	1.5 [1.29, 1.78]
RSV-Bに対する中和抗体価										
	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]
接種後2週	102	21.8 [17.24, 27.47]	99	21.0 [16.69, 26.35]	99	26.4 [21.36, 32.51]	101	30.4 [24.35, 37.83]	104	1.0 [0.84, 1.16]
接種後1ヵ月	102	19.2 [15.43, 23.84]	97	22.0 [18.30, 26.41]	97	17.7 [13.94, 22.51]	96	20.9 [17.42, 25.12]	97	1.0 [0.90, 1.17]
分娩時	106	9.2 [7.19, 11.74]	108	11.2 [9.20, 13.74]	103	9.5 [7.80, 11.48]	103	10.7 [8.49, 13.49]	111	0.7 [0.61, 0.87]
分娩後6ヵ月	98	7.5 [6.01, 9.40]	95	7.4 [5.98, 9.19]	98	5.4 [4.37, 6.59]	91	6.6 [5.22, 8.31]	98	1.4 [1.16, 1.60]
RSV-A及びRSV-Bに対する中和抗体価（併合）										
	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]	n	GMFR [95%CI]
接種後2週	102	20.8 [17.08, 25.26]	99	20.8 [16.68, 26.00]	99	24.8 [20.44, 29.99]	101	27.7 [22.85, 33.60]	103	1.0 [0.90, 1.21]
接種後1ヵ月	102	16.9 [13.63, 20.95]	97	20.9 [17.44, 25.02]	97	16.9 [13.52, 21.19]	96	19.3 [16.27, 22.84]	96	1.0 [0.93, 1.16]
分娩時	106	8.7 [7.18, 10.63]	108	11.2 [9.46, 13.14]	103	9.1 [7.46, 10.99]	103	10.6 [8.79, 12.88]	110	0.8 [0.64, 0.90]
分娩後6ヵ月	98	7.4 [5.98, 9.13]	95	7.7 [6.36, 9.35]	98	5.6 [4.65, 6.78]	91	6.6 [5.27, 8.14]	98	1.4 [1.23, 1.68]

抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた（LLOQ：50（RSV-A）、70（RSV-B））

N：解析対象例数、n：治験薬接種前後の両時点でも有効な測定結果がある例数、AL：AL(OH)₃

a) 中和抗体の測定結果を解析用に対数変換し、GMFR及びその両側95%CIを算出した。

RSV-A 及び RSV-B それぞれに対する中和抗体価（乳児参加者）

乳児参加者における RSV-A、RSV-B、RSV-A 及び RSV-B の併合に対する中和抗体（50%中和抗体価）の GMT は以下のとおりであった。

RSV に対する中和抗体（50%阻害希釈倍率）の GMT^{a)}（乳児参加者）（C3671003 試験、評価可能免疫原性集団）

	本薬120 μ g群 N=100		本薬120 μ g+AL群 N=109		本薬240 μ g群 N=103		本薬240 μ g+AL群 N=104		プラセボ群 N=106	
RSV-Aに対する中和抗体価										
	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]
出生時	100	22904 [18636.8, 28147.5]	108	23281 [19155.8, 28294.3]	103	20530 [17271.7, 24403.0]	103	24290 [19858.5, 29710.2]	106	2150 [1776.7, 2602.6]
生後 1ヵ月	37	13532 [8775.4, 20865.4]	37	14667 [10428.4, 20627.6]	33	12685 [9161.6, 17563.9]	41	15383 [12253.4, 19311.4]	30	1514 [1200.9, 1908.0]
生後 2ヵ月	27	11127 [8424.3, 14695.8]	35	7455 [5517.1, 10073.8]	37	6943 [4890.5, 9858.0]	35	10552 [8019.3, 13884.7]	40	702 [529.5, 930.8]
生後 4ヵ月	35	2673 [1904.5, 3753.0]	30	3919 [2905.9, 5285.8]	34	2148 [1681.5, 2743.3]	31	2936 [2217.6, 3887.3]	36	478 [336.3, 680.2]
生後 6ヵ月	35	1529 [1164.8, 2008.3]	39	1124 [790.0, 1600.4]	40	930 [643.0, 1344.2]	29	1048 [747.6, 1468.5]	39	233 [176.2, 307.0]
RSV-Bに対する中和抗体価										
	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]
出生時	100	30195 [24308.9, 37506.3]	109	28437 [22968.2, 35207.9]	103	25112 [20172.4, 31262.1]	104	32967 [27494.5, 39529.5]	106	2029 [1669.5, 2466.2]
生後 1ヵ月	37	17418 [11133.3, 27251.5]	38	18708 [12994.4, 26934.9]	33	17911 [12397.2, 25876.7]	41	20353 [15477.7, 26762.8]	30	1586 [1181.0, 2129.1]
生後 2ヵ月	27	13411 [10016.5, 17955.2]	35	8341 [5847.7, 11898.6]	37	7251 [5387.9, 9757.8]	35	12359 [9060.4, 16857.4]	40	700 [542.3, 903.6]
生後 4ヵ月	35	3168 [2261.8, 4436.5]	30	4075 [2952.0, 5624.6]	35	2621 [2029.1, 3385.5]	31	4135 [3093.4, 5526.2]	36	458 [313.6, 668.3]
生後 6ヵ月	35	1609 [1094.5, 2364.3]	39	1195 [805.8, 1772.0]	40	956 [656.8, 1392.7]	29	1381 [966.6, 1972.0]	40	221 [162.9, 300.9]
RSV-A及びRSV-Bに対する中和抗体価（併合）										
	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]	n	GMT [95%CI]
出生時	100	26298 [21457.5, 32230.1]	108	25654 [21050.5, 31264.7]	103	22706 [18796.3, 27428.7]	103	28368 [24009.7, 33517.1]	106	2089 [1736.3, 2513.0]
生後 1ヵ月	37	15352 [10075.0, 23394.3]	37	16189 [11506.9, 22776.5]	33	15073 [10821.5, 20995.5]	41	17694 [14065.1, 22259.3]	30	1549 [1223.4, 1961.9]
生後 2ヵ月	27	12215 [9383.8, 15901.5]	35	7886 [5857.7, 10616.2]	37	7095 [5198.1, 9685.2]	35	11420 [8658.8, 15060.8]	40	701 [549.8, 893.8]
生後 4ヵ月	35	2910 [2135.8, 3965.1]	30	3996 [2960.9, 5393.6]	34	2339 [1849.3, 2957.4]	31	3484 [2701.4, 4493.7]	36	468 [330.0, 663.6]
生後 6ヵ月	35	1569 [1181.4, 2082.5]	39	1159 [822.1, 1634.4]	40	943 [658.2, 1350.8]	29	1203 [862.7, 1676.7]	39	232 [177.1, 304.9]

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた（LLOQ：50（RSV-A）、70（RSV-B））

N：解析対象例数、n：各時点において有効な測定結果がある例数、AL：Al(OH)₃

a) 各中和抗体価の測定結果を解析用に対数変換し、GMT 及びその両側 95%CI を算出した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解後、妊娠 24～36 週の妊婦に、1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験 (C3671008 試験 [MATISSE 試験*]) {中間解析 [安全性のデータカットオフ日 : 2022 年 9 月 2 日、有効性のデータカットオフ日 : 2022 年 9 月 30 日]} ^{7), 9)}

* : MATISSE : Maternal immunization study for safety and efficacy

目的	本剤の接種を受けた母親から生まれた乳児を対象とした本剤の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	妊娠 24 週～36 週の 49 歳以下の健康な妊婦（単胎）とその乳児 母親参加者（無作為割り付け数）：7392 例（日本からの参加者 462 例を含む） 乳児参加者（組み入れ例数）：7128 例（日本からの参加者 434 例を含む）
主な選択基準	母親参加者 治験薬接種予定日に妊娠 24 週～36 週（最終月経期間又は超音波検査に基づく）である 49 歳以下の健康な妊婦。 合併症を伴わず、単胎妊娠であり、 ・ 合併症の既知のリスク因子を有さず、胎児（異常）超音波検査（Fetal anomaly ultrasound examination）で重大な胎児異常が観察されていない者 ・ ICD への署名並びに予定されている来院、治療計画、臨床検査及びその他の治験手順を遵守する意思及び能力を有する者 乳児参加者 ・ (両) 親又は法的保護者が ICD に署名及び同意の日付を記入していること。 又は、 乳児の母親参加者（又は未成年の場合は法的保護者）が同意取得の過程に立ち会っていること。 各国の規制要件により義務付けられている場合は、胎児又は乳児の父親から同意を取得すること。 ・ (両) 親又は法的保護者が、予定されている来院、治療計画、臨床検査及びその他の治験手順を遵守する意思及び能力を有していること。
主な除外基準	母親参加者 ・ 妊娠前の BMI が 40kg/m ² を超える者 ・ 治験責任医師の見解に基づき筋肉内接種が禁忌となるような出血性素因又は出血時間の延長に関連する状態にある者 ・ ワクチン接種に伴う重度の副反応及び（又は）治験薬の構成成分に対する又はワクチンに関連する重度のアレルギー反応（例：アナフィラキシー）の既往を有する者 ・ 本治験への参加及び治験完了に関連したリスクを増加させるような妊娠合併症又は異常を有する者あるいはその既往を有する者 ・ 治験薬接種 60 日前から分娩時まで血液製剤、血漿製剤又は免疫グロブリンの投与を受けたあるいは予定する者。ただし例外として、抗 D (Rho) 人免疫グロブリン (RhoGAM 等) は随時、投与することができる。 ・ 既承認又は研究／治験用の RSV ワクチンの接種歴を有する者又は治験参加期間中に接種予定がある者

試験方法	<p>本治験への組み入れに適格と判断された 49 歳以下の妊婦を、本剤又はプラセボに 1 : 1 の比で無作為に割り付け、治験薬を 1 回筋肉内接種した。本治験に用いる本剤中の RSV 融合前 F タンパク質抗原の用量は 120 μg (RSV-A 及び RSV-B 各 60 μg) で、アジュバント非含有であった。</p>
評価項目	<p>有効性</p> <p>主要評価項目（乳児参加者）</p> <p>評価項目判定委員会 (EAC) の判定により確定した RSV を原因とする MA-LRTI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 生後 90 日以内に発現 ・ 生後 90 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 120 日以内に発現 ・ 生後 120 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 150 日以内に発現 ・ 生後 150 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 180 日以内に発現 <p>EAC の判定により確定した RSV を原因とする高度の MA-LRTI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 生後 90 日以内に発現 ・ 生後 90 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 120 日以内に発現 ・ 生後 120 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 150 日以内に発現 ・ 生後 150 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 180 日以内に発現 <p>副次評価項目（乳児参加者）</p> <p>RSV による入院 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 生後 90 日以内に発生 ・ 生後 90 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 120 日以内に発生 ・ 生後 120 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 150 日以内に発生 ・ 生後 150 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 180 日以内に発生 ・ 生後 180 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 360 日以内に発生 <p>治験実施計画書に規定された基準を満たすあらゆる原因の MA-LRTI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 生後 90 日以内に発現 ・ 生後 90 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 120 日以内に発現 ・ 生後 120 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 150 日以内に発現 ・ 生後 150 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 180 日以内に発現 ・ 生後 180 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 360 日以内に発現 <p>RSV を原因とする MA-LRTI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 生後 210 日以内に発現 ・ 生後 210 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 240 日以内に発現 ・ 生後 240 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 270 日以内に発現 ・ 生後 270 日時点での解析が有効性基準を満たし、かつ生後 360 日以内に発現 <p>安全性</p> <p>主要評価項目（母親参加者）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬接種後 7 日間に報告された事前に規定した局所反応 ・ 治験薬接種後 7 日間に報告された事前に規定した全身反応 ・ 治験薬接種時から接種後 1 ヶ月時までに報告された有害事象 ・ 本治験実施期間中に報告された重篤な有害事象 (来院 1 から分娩後 6 ヶ月時来院までの期間)

	<p>主要評価項目（乳児参加者）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・特定の出生転帰 ・生後1ヵ月時までに報告された有害事象 ・重篤な有害事象及び新たに診断された慢性疾患（NDCMC）： <ul style="list-style-type: none"> ○出生から6ヵ月齢まで（すべての乳児参加者の1回目のRSV流行期） ○出生から12ヵ月齢まで（すべての乳児参加者を対象） ○出生から24ヵ月齢まで（本治験の1年目に組み入れられた母親参加者から生まれた乳児参加者）
<p>症例定義</p>	<p>RSVを原因とするMA-LRTI</p> <ul style="list-style-type: none"> ・乳児参加者の医療機関の受診に至った気道疾患（MA-RTI）来院 医療機関の受診に至り、かつ以下のRTIの徴候・症状を1つ以上有した 「24時間以上の鼻汁」、「持続期間を問わず、呼吸困難、努力性呼吸又は速い呼吸」「咳嗽」、「持続期間を問わず、呼吸症状による哺乳不能」、「無呼吸」、「その他の懸念される呼吸症状」 <p>かつ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・多呼吸（呼吸数が、生後2ヵ月齢（生後60日齢）未満では60回/分以上、生後2～12ヵ月齢未満では50回/分以上、生後12～24ヵ月齢では40回/分以上）又は ・酸素飽和度（SpO₂）が95%未満 又は ・陥没呼吸 <p>かつ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・RSV検査結果が陽性^{注1)} <p>RSVを原因とする高度のMA-LRTI</p> <ul style="list-style-type: none"> ・乳児のMA-RTI来院（RSVを原因とするMA-LRTIの症例定義と同一） <p>かつ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・多呼吸（呼吸数が、生後2ヵ月齢（生後60日齢）未満では70回/分以上、生後2～12ヵ月齢未満では60回/分以上、生後12～24ヵ月齢では50回/分以上）又は ・SpO₂が93%未満 又は ・高流量鼻カニューラ又は人工呼吸器装着（侵襲的あるいは非侵襲的） 又は ・4時間を超えるICUへの収容 又は ・無反応/意識不明 <p>かつ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・RSV検査結果が陽性^{注1)} <p>注1) 中鼻甲介の鼻腔ぬぐい液を乳児参加者から採取し、中央検査機関で行われたRT-PCR検査で陽性である、又は通常診療の一環として受診先の医療機関で実施されたRSV検査であっても、FDAの認可を受けた核酸増幅検査（NAAT）を用いたRSV検査の結果で陽性が認められ、かつ、NAATを用いたRSV検査が現行のClinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）の認定又はそれに相当する米国の認定/認証又はそれに相当する米国外の認定を受けた検査機関で実施された場合には評価項目の判定に有効な検査とした。</p>
<p>解析方法</p>	<p>乳児参加者を対象として有効性の主要評価項目及び副次評価項目について、以下のように帰無仮説及び対立仮説を設定し、本剤群とプラセボ群を比較して検証した。</p>

	<p>1. 有効性の主要評価項目：RSV を原因とする MA-LRTI 及び RSV を原因とする高度の MA-LRTI の VE^{注2)} については帰無仮説を $H_0 : VE \leq 20\%$、対立仮説を $H_a : VE > 20\%$ と設定。</p> <p>2. 有効性の副次評価項目：生後 360 日以内の RSV による入院、RSV を原因とする MA-LRTI、あらゆる原因の MA-LRTI の VE^{注2)} については、帰無仮説を $H_0 : VE \leq 0\%$、対立仮説を $H_a : VE > 0\%$ と設定。</p> <p>注 2) VE を本剤の 1 回接種を受けた母親参加者から出生した乳児参加者における評価項目のプラセボ群に対する本剤群の相対リスク減少率と定義した。</p> <p>有効性の解析では、2つの主要評価項目のいずれか一方の帰無仮説が棄却(CI の下限が 20%を超える)された場合、試験成功とした。</p> <p>乳児参加者の RSV を原因とする MA-LRTI 及び RSV を原因とする高度の MA-LRTI の発現率は、両群とも生後 90 日、120 日、150 日及び 180 日時点で評価した。</p> <p>2つの主要評価項目のうち、少なくとも 1 つで帰無仮説が棄却された場合、副次評価項目の仮説を検証した。</p>
--	--

結果

安全性データカットオフ日時点（2022年9月2日）で、無作為割り付けされ治験薬の接種を完了した母親参加者は日本からの参加者 462 例を含む 7358 例（本剤群：3682 例、プラセボ群：3676 例）であり、このうち、治験を完了した参加者の割合は 76.9%で、継続中の参加者の割合は 18.0%であった。治験薬の接種を完了した母親参加者から出生し本治験に組み入れられた乳児参加者は日本からの参加者 434 例を含む 7128 例（本剤群：3570 例、プラセボ群：3558 例）であり、これらの乳児参加者で、生後 1 ヶ月時来院及び生後 6 ヶ月時来院を完了した割合はそれぞれ 95.7%及び 79.3%であった。治験継続中の乳児参加者の割合は 93.4%であった。

安全性データカットオフ日時点（2022年9月2日）で、治験薬の接種を完了した母親参加者のうち、試験期間中に盲検を解除された 1 例を除く 7357 例（本剤群：3681 例、プラセボ群：3676 例）が安全性集団に含まれた。本治験に組み入れられた乳児参加者のうち、試験期間中に盲検を解除された 2 例を除く 7126 例（乳児本剤群 3568 例、乳児プラセボ群 3558 例）が安全性集団及び mITT 有効性集団^{a)}に含まれた。また、6975 例（乳児本剤群 3495 例、乳児プラセボ群 3480 例）が評価可能有効性集団^{b)}に含まれ、有効性解析の主要な解析対象集団とされた。

治験薬接種時の母親参加者の年齢の中央値は 29.0 歳（範囲：14 歳～47 歳）、妊娠週数の中央値は 31.30 週（範囲：24.0 週～36.9 週）であった。乳児参加者の大部分が正期産（93.7%以上が在胎週数 37 週以上 42 週未満で出生）であった。

- a) mITT 有効性集団は、治験薬の接種を受けた母親参加者から出生した全ての乳児参加者とされた。
- b) 評価可能有効性集団は、以下の条件を満たした全ての乳児参加者とされた。①本治験参加に適格と認められる、②分娩 14 日前までに無作為割り付けされ、治験薬接種を受けた母親参加者から出生した、③パリーブズマブ又はその他の RSV を標的とするモノクローナル抗体を使用していない、④治験実施計画書からの重大な逸脱がない、⑤生後 180 日未満に 20mL/kg を超える輸血（血液製剤の種類は問わない）を受けていない。

有効性：

主要評価項目

生後 180 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI（EAC による確定例）

主要有効性評価項目である生後 90、120、150 及び 180 日以内に発現した RSV を原因とする MA-LRTI（EAC 確定）の減少に対する VE 及び累積発生率をそれぞれ以下の表及び図に示した。乳児参加者の評価可能有効性集団において、有効性データカットオフ日までに集積された症例数に基づき計算された RSV を原因とする MA-LRTI の減少に対する VE は生後 90 日時点で統計的な成功基準（CI の下限が 20%を超える）を満たさなかった。

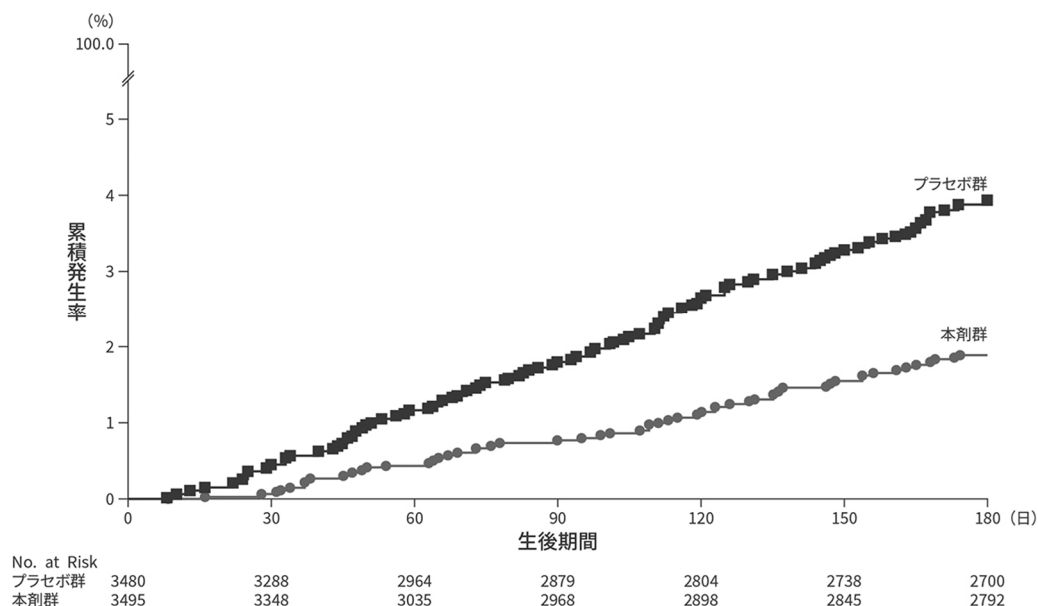
生後 180 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI (EAC 確定) に対する VE (主要解析結果)
(C3671008 試験、評価可能有効性集団)

評価時点	本剤群 (例)	プラセボ群 (例)	VE (%) (CI) ^{a)}
	N=3495 n (%)	N=3480 n (%)	
生後 90 日	24 (0.7)	56 (1.6)	57.1 (14.7, 79.8)
生後 120 日	35 (1.0)	81 (2.3)	56.8 (31.2, 73.5) ^{b)}
生後 150 日	47 (1.3)	99 (2.8)	52.5 (28.7, 68.9) ^{b)}
生後 180 日	57 (1.6)	117 (3.4)	51.3 (29.4, 66.8) ^{b)}

N: 解析対象例数、n: 確定例数

- a) 中間解析の実施及び 2 つの主要評価項目の設定による評価の多重性を考慮し、生後 90 日時点では両側 99.5%CI、それ以降の評価時点では両側 97.58%CI を示した。
b) 生後 90 日時点の VE が事前に規定した統計的な成功基準を満たさなかったため、生後 120 日以降の VE の解析は事後解析である。

RSV を原因とする MA-LRTI (EAC 確定) の累積発生率 (C3671008 試験、評価可能有効性集団)



生後 180 日以内の RSV を原因とする高度の MA-LRTI (EAC による確定例)

主要有効性評価項目である生後 90、120、150 及び 180 日以内に発現した RSV を原因とする高度の MA-LRTI (EAC 確定) の減少に対する VE 及び累積発生率をそれぞれ以下の表及び図に示した。乳児参加者の評価可能有効性集団において、有効性データカットオフ日までに集積された症例数に基づき計算された RSV を原因とする高度の MA-LRTI の減少に対する VE は、生後 180 日までのすべての評価時点で統計的な成功基準 (CI の下限が 20%を超える) を満たした。

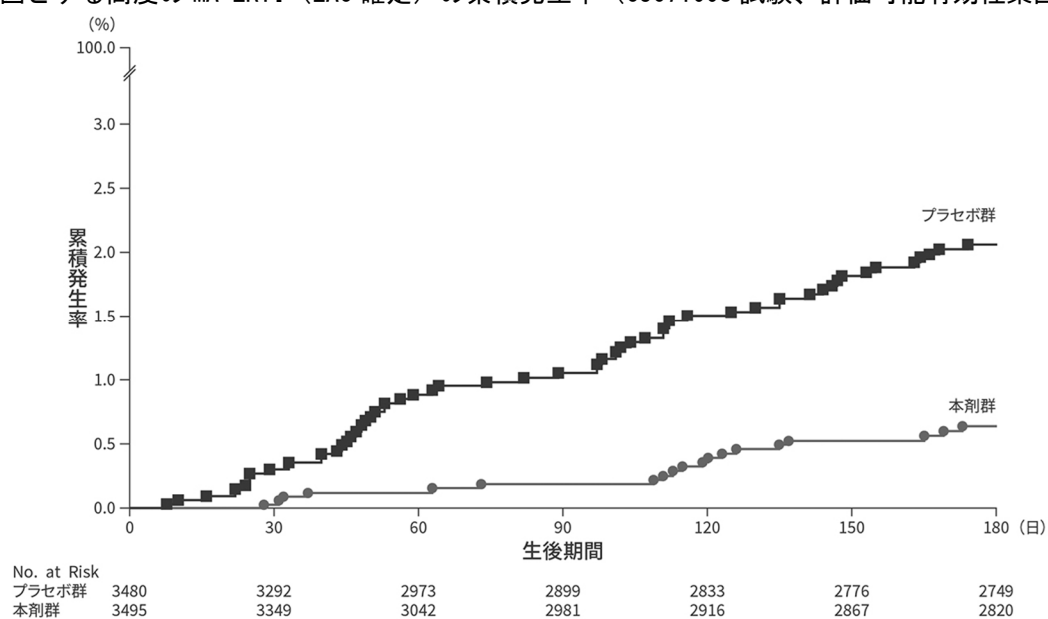
生後 180 日以内の RSV を原因とする高度の MA-LRTI (EAC 確定) に対する VE (主要解析結果)
(C3671008 試験、評価可能有効性集団)

評価時点	本剤群 (例)	プラセボ群 (例)	VE (%) (CI) ^{a)}
	N=3495 n (%)	N=3480 n (%)	
生後 90 日	6 (0.2)	33 (0.9)	81.8 (40.6, 96.3)
生後 120 日	12 (0.3)	46 (1.3)	73.9 (45.6, 88.8)
生後 150 日	16 (0.5)	55 (1.6)	70.9 (44.5, 85.9)
生後 180 日	19 (0.5)	62 (1.8)	69.4 (44.3, 84.1)

N: 解析対象例数、n: 確定例数

a) 中間解析の実施及び 2 つの主要評価項目の設定による評価の多重性を考慮し、生後 90 日時点では両側 99.5%CI、それ以降の評価時点では両側 97.58%CI を示した。

RSV を原因とする高度の MA-LRTI (EAC 確定) の累積発生率 (C3671008 試験、評価可能有効性集団)



主要有効性評価項目の部分集団解析*

妊娠週数に基づく部分集団

治験薬接種時の母親参加者の妊娠週数に基づく部分集団での乳児参加者における生後 180 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI 及び高度の MA-LRTI の減少に対する VE を以下の表に示した。比較可能な例数が得られている場合、各部分集団の本剤の VE は主要解析での本剤の VE とおおむね同程度であった。

※部分集団解析は事前に規定された解析計画にないが、審査報告書の機構見解で、部分集団でも全体集団と同様の有効性が期待できるとされ、電子添文に記載された。

治験薬接種時の母親参加者の妊娠週数に基づく部分集団での生後 180 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI (EAC 確定) に対する VE (C3671008 試験、評価可能有効性集団)

評価時点	治験薬接種時の母親参加者の妊娠週数 ^{a)}	本剤群 (例)	プラセボ群 (例)	VE (%) (95%CI)
生後 90 日	24 週以上 28 週未満	6	13	55.1 (-26.6, 86.0)
	28 週以上 32 週未満	4	22	81.1 (44.4, 95.3)
	32 週以上 36 週以下	14	21	34.7 (-34.6, 69.3)
生後 120 日	24 週以上 28 週未満	10	20	51.3 (-8.9, 79.7)
	28 週以上 32 週未満	7	26	72.0 (33.8, 89.8)
	32 週以上 36 週以下	18	35	49.7 (8.7, 73.2)
生後 150 日	24 週以上 28 週未満	17	23	28.1 (-40.7, 63.9)
	28 週以上 32 週未満	10	31	66.5 (29.9, 85.3)
	32 週以上 36 週以下	20	45	56.5 (24.8, 75.7)
生後 180 日	24 週以上 28 週未満	22	27	20.7 (-44.6, 57.0)
	28 週以上 32 週未満	11	35	67.4 (34.2, 85.0)
	32 週以上 36 週以下	24	55	57.3 (29.8, 74.7)

a) 治験薬接種時の母親参加者の妊娠週数に基づく各部分集団の解析対象例数は 24 週以上 28 週未満：本剤群 890 例、プラセボ群 866 例、28 週以上 32 週未満：本剤群 1030 例、プラセボ群 1070 例、32 週以上 36 週以下：本剤群 1572 例、プラセボ群 1539 例、36 週超え：本剤群 3 例、プラセボ群 5 例であった。治験薬接種時の妊娠週数が 36 週超えの母親参加者から出生した乳児参加者において RSV を原因とする MA-LRTI の発現はなく VE は算出されなかった。

治験薬接種時の母親参加者の妊娠週数に基づく部分集団での生後 180 日以内の RSV を原因とする高度の MA-LRTI (EAC 確定) に対する VE (C3671008 試験、評価可能有効性集団)

評価時点	治験薬接種時の母親参加者の妊娠週数 ^{a)}	本剤群 (例)	プラセボ群 (例)	VE (%) (95%CI)
生後 90 日	24 週以上 28 週未満	4	11	64.6 (-19.4, 91.8)
	28 週以上 32 週未満	1	11	90.6 (35.0, 99.8)
	32 週以上 36 週以下	1	11	91.1 (38.8, 99.8)
生後 120 日	24 週以上 28 週未満	7	15	54.6 (-18.3, 84.3)
	28 週以上 32 週未満	2	13	84.0 (29.4, 98.2)
	32 週以上 36 週以下	3	18	83.7 (44.1, 96.9)
生後 150 日	24 週以上 28 週未満	10	17	42.8 (-32.4, 76.6)
	28 週以上 32 週未満	2	16	87.0 (44.8, 98.6)
	32 週以上 36 週以下	4	22	82.2 (47.6, 95.5)
生後 180 日	24 週以上 28 週未満	11	19	43.7 (-24.6, 75.8)
	28 週以上 32 週未満	2	18	88.5 (51.8, 98.7)
	32 週以上 36 週以下	6	25	76.5 (41.3, 92.1)

a) 治験薬接種時の母親参加者の妊娠週数に基づく各部分集団の解析対象例数は 24 週以上 28 週未満：本剤群 890 例、プラセボ群 866 例、28 週以上 32 週未満：本剤群 1030 例、プラセボ群 1070 例、32 週以上 36 週以下：本剤群 1572 例、プラセボ群 1539 例、36 週超え：本剤群 3 例、プラセボ群 5 例であった。治験薬接種時の妊娠週数が 36 週超えの母親参加者から出生した乳児参加者において RSV を原因とする高度の MA-LRTI の発現はなく VE は算出されなかった。

副次評価項目

生後 210～360 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI (治験責任医師報告)

生後 210～360 日のすべての評価時点での RSV を原因とする MA-LRTI (治験責任医師報告) の減少に対する VE を以下の表に示した。有効性データカットオフ日までに集積された症例数に基づき計算された本剤の VE は生後 210～360 日のすべての評価時点で統計的な成功基準 (CI の下限が 0%を超える) を満たした。

生後 210～360 日以内の RSV を原因とする MA-LRTI (治験責任医師報告) に対する VE
(C3671008 試験、評価可能有効性集団)

評価時点	本剤群 (例) N=3495	プラセボ群 (例) N=3480	VE (%) (99.17% CI)
	n (%)	n (%)	
生後 210 日	70 (2.0)	127 (3.6)	44.9 (17.9, 63.5)
生後 240 日	76 (2.2)	133 (3.8)	42.9 (16.1, 61.6)
生後 270 日	82 (2.3)	137 (3.9)	40.1 (13.0, 59.2)
生後 360 日	92 (2.6)	156 (4.5)	41.0 (16.2, 58.9)

N : 解析対象例数、n : 発症例数

生後 360 日以内の RSV による入院 (EAC による確定例)

生後 90 日、120 日、150 日、180 日及び 360 日以内の RSV による入院 (EAC による確定例) 例数は以下のとおりであった。全ての評価時点で本剤群における入院例数はプラセボ群の入院例数と比べて少ない結果であった。有効性データカットオフ日までに集積された症例数に基づき計算された本剤の VE は生後 180 日までのすべての評価時点で統計的な成功基準 (CI の下限が 0% を超える) を満たしたが、生後 360 日の評価時点では成功基準を満たさなかった。

生後 360 日以内の RSV による入院 (EAC 確定) 例数に基づく VE (全体集団)
(C3671008 試験、評価可能有効性集団)

	本剤群 N=3495	プラセボ群 N=3480	VE [両側 99.17%CI] (%)
	n (%)	n (%)	
生後 90 日以内	10 (0.3)	31 (0.9)	67.7 [15.9, 89.5]
生後 120 日以内	15 (0.4)	37 (1.1)	59.5 [8.3, 83.7]
生後 150 日以内	17 (0.5)	39 (1.1)	56.4 [5.2, 81.5]
生後 180 日以内	19 (0.5)	44 (1.3)	56.8 [10.1, 80.7]
生後 360 日以内	38 (1.1)	57 (1.6)	33.3 [-17.6, 62.9]

N : 解析対象例数、n : 入院例数

生後 180 及び 360 日以内に発現したあらゆる原因の MA-LRTI (治験責任医師報告)

有効性データカットオフ日時点で、生後 180 日以内にあらゆる原因の MA-LRTI (治験責任医師報告) が発現した乳児参加者 (評価可能有効性集団) は本剤群で 392 例、プラセボ群で 402 例であり、本剤の VE は 2.5% (99.17%CI : -17.9%, 19.4%) であった。生後 360 日以内にあらゆる原因の MA-LRTI (治験責任医師報告) が発現した乳児参加者 (評価可能有効性集団) は本剤群で 504 例、プラセボ群で 531 例であり、本剤の VE は 5.1% (99.17%CI : -12.1%, 19.6%) であった。本剤の VE は生後 360 日以内のすべての評価時点で統計的な成功基準 (CI の下限が 0% を超える) を満たさなかった。

安全性：

母親参加者

電子日誌に報告された局所反応及び全身反応

安全性データカットオフ時点で、母親参加者により治験薬接種後7日間に電子日誌に報告された局所反応及び全身反応を以下に示す。両群において、局所反応及び全身反応の重症度の大部分は軽度から中等度であり、発現から2~3日で消失した。

**治験薬接種後7日間に電子日誌に報告された局所反応及び全身反応（母親参加者）
（C3671008 試験、安全性集団）**

		本剤群 N=3663	プラセボ群 N=3639
		n (%)	n (%)
局 所 反 応	全体	1556 (42.5)	378 (10.4)
	注射部位疼痛	1488 (40.6)	369 (10.1)
	注射部位紅斑	264 (7.2)	8 (0.2)
	注射部位腫脹	227 (6.2)	8 (0.2)
全 身 反 応	全体	2340 (63.9)	2156 (59.2)
	発熱 ^{b)}	94 (2.6)	107 (2.9) ^{a)}
	疲労	1688 (46.1)	1594 (43.8)
	頭痛	1134 (31.0)	1004 (27.6)
	悪心	732 (20.0)	700 (19.2)
	筋肉痛	972 (26.5)	623 (17.1)
	関節痛	424 (11.6)	382 (10.5)
	嘔吐	287 (7.8)	254 (7.0)
下痢	412 (11.2)	417 (11.5)	

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 解析対象例数：3638

b) 38.0℃以上（口腔内体温）

有害事象の概要

母親参加者において治験薬接種後1ヵ月時までに認められた有害事象及び治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象、治験薬接種後6ヵ月時までに認められた重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現状況は以下のとおりであった。

母親参加者における有害事象の概要（C3671008 試験、安全性集団）

	本剤群 N=3682	プラセボ群 N=3675
	n (%)	n (%)
有害事象 ^{a)}	507 (13.8)	483 (13.1)
高度の有害事象 ^{a)}	63 (1.7)	48 (1.3)
関連あり ^{a)}	15 (0.4)	6 (0.2)
重篤な有害事象 ^{b)}	598 (16.2)	558 (15.2)
治験中止に至った有害事象 ^{b)}	0	1

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 観察期間は治験薬接種後から治験薬接種1ヵ月後まで

b) 観察期間は治験薬接種後から分娩後6ヵ月まで

接種後1ヵ月間までに報告された有害事象 (1.0%以上)

母親参加者において治験薬接種後1ヵ月間にいずれかの群で1.0%以上に報告された有害事象は以下のとおりであった。

母親参加者において治験薬接種後1ヵ月間にいずれかの群で1.0%以上に認められた有害事象 (C3671008 試験、安全性集団)

	本剤群	プラセボ群
	N=3682	N=3675
	n (%)	n (%)
早産	79 (2.1)	70 (1.9)
子癇前症	37 (1.0)	32 (0.9)

N：解析対象例数、n：発現例数

MedDRA ver. 25.0

接種後1ヵ月間に報告された関連ありと判断された有害事象

母親参加者において治験薬接種後1ヵ月間に治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤群に15例（リンパ節症、注射部位内出血各2例、注射部位そう痒感、倦怠感、体温上昇、四肢痛、全身性エリテマトーデス、浮動性めまい、錯感覚、子癇、切迫早産、発疹、蕁麻疹各1例）、プラセボ群に6例（疲労2例、悪心、腋窩痛、注射部位反応、咽頭炎、胎盤早期剥離各1例（重複あり））認められた。

分娩後6ヵ月時点までの主な器官別大分類別の重篤な有害事象、死亡、中止に至った有害事象、AESI
接種後から分娩後6ヵ月時点までの主な器官別大分類別の重篤な有害事象は、「妊娠、産褥および周産期の状態」であり、本剤群の12.1%、プラセボ群の11.2%に報告された。発現割合が1.0%以上の基本語別の重篤な有害事象（本剤群、プラセボ群、以降同順）は子癇前症（1.8%、1.4%）、胎児ジストレス症候群（1.8%、1.6%）、妊娠高血圧（1.1%、1.0%）、胎児機能不全心拍パターン（1.0%、0.8%）及び分娩過程停止（1.0%、1.1%）であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は本剤群で四肢痛、切迫早産、全身性エリテマトーデス、子癇（各1例）、プラセボ群で胎盤早期剥離（1例）であった。

本剤群で1例の母親参加者が分娩後出血及び血液量減少性ショックにより死亡した。死亡は分娩後から分娩後1ヵ月時点までの期間に報告され、この死亡は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

母親参加者において本剤群で治験中止に至った有害事象はなかった。

AESIの早産は、本剤群5.6%、プラセボ群4.7%であった。また、SARS-CoV-2検査陽性は、本剤群3.9%、プラセボ群3.0%であった。

妊娠転帰

妊娠転帰は、本剤群及びプラセボ群で同様であった。母親参加者の分娩の大部分は経膣分娩であり、分娩時の妊娠週数の中央値は、両群で39.14週であった。

乳児参加者

有害事象の概要

乳児参加者において生後 1 ヶ月時までに認められた有害事象及び治験責任医師により母親参加者に接種した治験薬と関連ありと判断された有害事象、生後 12 ヶ月時までに認められた重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現状況は以下のとおりであった。

乳児参加者における有害事象の概要 (C3671008 試験、安全性集団)

	本剤群	プラセボ群
	N=3568	N= 3558
	n (%)	n (%)
有害事象 ^{a)}	1324 (37.1)	1229 (34.5)
高度の有害事象 ^{a)}	161 (4.5)	134 (3.8)
関連あり ^{a)}	1 (<0.1)	0
重篤な有害事象 ^{b)}	619 (17.3)	611 (17.2)
治験中止に至った有害事象 ^{b)}	0	0

N : 解析対象例数、n : 発現例数

a) 観察期間は出生から生後 1 ヶ月時 (生後 30 日) まで

b) 観察期間は出生から生後 12 ヶ月時 (生後 365 日) まで

出生後 1 ヶ月間に報告された有害事象 (1.0%以上)

乳児参加者において出生後 1 ヶ月間にいずれかの群で 1.0%以上に報告された有害事象は以下のとおりであった。

乳児参加者において出生後 1 ヶ月間にいずれかの群で 1.0%以上に認められた有害事象 (C3671008 試験、安全性集団)

	本剤群	プラセボ群
	N=3568	N=3558
	n (%)	n (%)
新生児黄疸	257 (7.2)	240 (6.7)
早産児	202 (5.7)	169 (4.7)
低出生体重児	181 (5.1)	155 (4.4)
新生児高ビリルビン血症	108 (3.0)	104 (2.9)
呼吸窮迫	67 (1.9)	63 (1.8)
先天性舌小帯短縮症	53 (1.5)	38 (1.1)
新生児一過性頻呼吸	47 (1.3)	48 (1.3)
心房中隔欠損症	30 (0.8)	46 (1.3)
低血糖	42 (1.2)	39 (1.1)
先天性母斑	42 (1.2)	29 (0.8)
新生児低血糖症	39 (1.1)	29 (0.8)
妊娠週に比して小さい児	32 (0.9)	38 (1.1)
おむつ皮膚炎	30 (0.8)	36 (1.0)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

MedDRA ver. 25.0

出生後 1 ヶ月間に報告された関連ありと判断された有害事象

乳児参加者において出生後 1 ヶ月時点で治験責任医師により母親参加者に接種した治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤群に 1 例 (早産) が認められた。

生後 24 ヶ月時点までに報告された重篤な有害事象（先天異常を含む）、死亡、中止に至った有害事象、AESI、NDCMC

乳児参加者において生後 24 ヶ月時までに報告された重篤な有害事象の発現割合は、本剤群及びプラセボ群ともに 17.5%であった。生後 24 ヶ月時までの主な器官別大分類別の重篤な有害事象（本剤群、プラセボ群、以降同順）は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（4.6%、4.2%）、「先天性、家族性および遺伝性障害」（4.3%、5.3%）、「妊娠、産褥および周産期の状態」（3.9%、3.5%）並びに「感染症および寄生虫症」（3.0%、2.5%）であった。本剤群の主な基本語別の重篤な有害事象（1.0%以上）は、新生児黄疸（2.1%、1.9%）、新生児高ビリルビン血症（1.4%、1.1%）、早産児（1.4%、1.2%）並びに呼吸窮迫（1.3%、1.2%）であった。重篤な有害事象として報告された先天異常の発現割合は、本剤群 5.0%、プラセボ群 6.2%であった。治験責任医師により母親参加者に接種した治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は報告されなかった。

生後 24 ヶ月時までに報告された乳児死亡の発現割合は、本剤群で 0.1%、プラセボ群で 0.3%であった。治験責任医師により母親参加者に接種した治験薬と関連ありと判断された乳児死亡は報告されなかった。

乳児参加者において治験中止に至った有害事象はなかった。

本治験の AESI には、低出生体重児、早産児、及び発育遅延が含まれた。低出生体重児の発現割合は本剤群 5.1%、プラセボ群 4.3%であった。早産児の発現割合は本剤群 5.7%、プラセボ群 4.7%であった。いずれの群でも出生後 24 ヶ月時までに発育遅延が報告された乳児参加者は 0.1%未満であった。

乳児参加者において生後 24 ヶ月時までに報告された NDCMC の発現割合は、本剤群及びプラセボ群でいずれも 2.8%以下であった。MA-RTI の事象として報告された、又は有害事象として報告された喘息関連の疾患の発現割合は、本剤群とプラセボ群でいずれも 3.1%以下であった。

特定の出生転帰

乳児参加者の出生転帰は本剤群とプラセボ群と同様であった。出生時の在胎週数、アプガースコア又は出生体重に差は認められなかった。出生時の身体的検査で認められた異常所見の発現割合は本剤群とプラセボ群でいずれも 13.5%以下であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

妊婦及び出生児に対する特定使用成績調査（計画中）

本剤の接種を受けた妊婦及びその出生児の使用実態下の安全性を確認予定である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序

本剤に含まれる RSV の 2 つの主要なサブグループである RSV-A 及び RSV-B の安定化融合前 F タンパク質を筋肉内接種することで、RSV の膜融合前構造の F タンパク質に対する免疫応答が誘導され、中和抗体が産生される¹⁰⁾。RSV の膜融合前構造の F タンパク質に対する中和抗体は RSV 感染阻害能を有する^{11)~14)}。妊婦における本剤の接種により産生された中和抗体は移行抗体として、新生児及び乳児の RSV による下気道疾患の予防に寄与する¹⁵⁾。

RSV ワクチンの科学的根拠¹⁵⁾

F タンパク質はウイルス膜に固定された分子で、3 つのプロトマーから成る三量体である。RSV の細胞への侵入過程において、F タンパク質は融合前構造から融合後構造に構造変化する。F タンパク質が構造変化することで、ウイルスは宿主細胞膜と融合する。構造の違いは抗原性の違いにつながる。融合前構造は、ヒト血清中の中和抗体によって認識される主要な標的である¹⁶⁾。融合前の F タンパク質は、融合後の F タンパク質とは対照的に準安定的な構造で存在するため、改良ワクチン抗原として有用性を発揮するために安定化が必要である^{11)、12)}。この新たな知見に基づき、ファイザー社では、構造改変により安定化させた 2 種類の融合前 F タンパク質ワクチン抗原 (RSV の各サブグループにつき 1 種類ずつ) を開発した。

ファイザー社では、融合前 F タンパク質と抗体フラグメントとの複合体の結晶構造¹¹⁾に基づいて、実用的なワクチン抗原となるように十分に安定化させた融合前 RSV F タンパク質構成体を作製した。この構成体は、RSV F タンパク質細胞外ドメインであり、C 末端に位置する T4 フィブリチン由来の三量体形成フォールドドメインを有し、内因性の安定化をもたらす変異により融合前構造に「固定」されている。本剤に含まれる抗原の元となる、安定化融合前 F タンパク質構造体 (847 と命名) は、アカゲザルでは融合後 F タンパク質抗原の 50 倍超の中和抗体価を誘導した。(「VI-2. (2) 1) アカゲザルを用いた融合前 F タンパク質構造体 847 の免疫原性評価」の項参照)

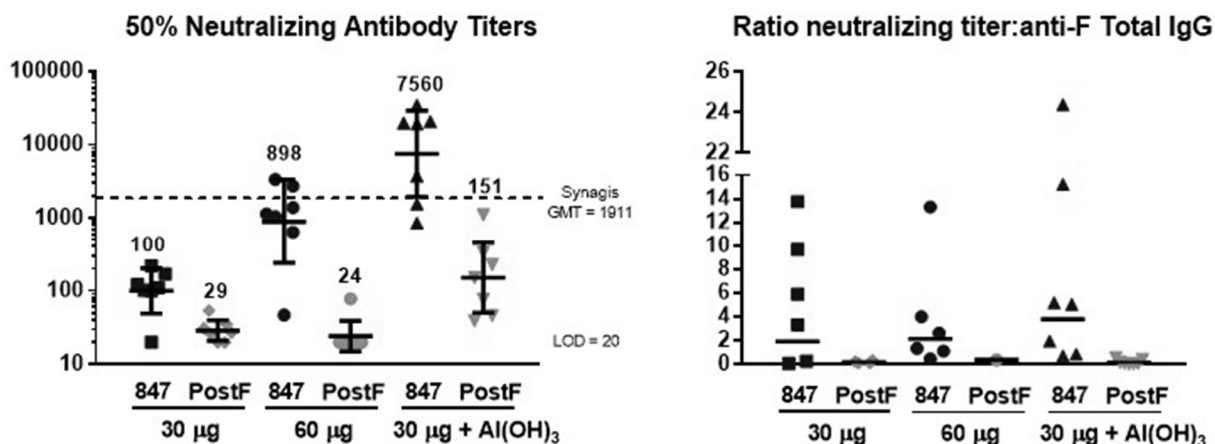
2 つのサブグループの RSV F タンパク質のアミノ酸配列相同性は約 90% である。RSV-A と RSV-B の間である程度の交差中和作用が生じるが、サブグループ間で抗原性に差があるため、予防効果にも差が生じると考えられる。両サブグループの F タンパク質間の配列の違いは、最も強力な RSV 中和抗体応答及び防御抗体応答を誘導する融合前構造特異のエピトープに大部分が集中している^{17)、18)}。したがって、現時点の多様性を有する RSV に適切に対応するため、標準的な実験室株ではなく近年の流行株を用いて開発し、サブグループ A (オンタリオ遺伝子型) 由来の F タンパク質抗原 (847A) 及びサブグループ B (プエノスアイレス遺伝子型) 由来の F タンパク質抗原 (847B) による 2 価ワクチンとした。これらの F タンパク質抗原の各天然型配列に、安定的な融合前構造をもたらす変異を導入した。コットンラットにこの 2 価抗原を接種したところ、1 価単独よりも概ね高い中和抗体価が誘導された。(「VI-2. (2) 2) コットンラットを用いた 847A 及び 847B の免疫原性評価」の項参照)

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁹⁾

1) アカゲザルを用いた融合前 F タンパク質構造体 847 の免疫原性評価

成熟アカゲザル (7 例/群) に、847 又は融合後 F タンパク質細胞外ドメイン (いずれも RSV 実験室株 A2 由来) を 30 μ g [0.2mg Al(OH)₃ 添加又は非添加製剤] 又は 60 μ g [Al(OH)₃ 非添加製剤] の用量で試験 0 週及び 4 週に筋肉内投与した。試験 6 週に血清を採取し、RSV-A 中和抗体価及び F タンパク質に対する総 IgG 抗体価を測定した。847 の投与により、融合後 F タンパク質に比べてより高い中和抗体価の誘導が認められた (左図)。また、847 の高用量群 (60 μ g) の中和抗体価は低用量群 (30 μ g) に比べて高値であった。847 投与及び融合後 F タンパク質投与のいずれにおいても、それぞれ対応する F タンパク質構造体に対する IgG の誘導がみられたが、融合後 F タンパク質投与群における中和抗体価と IgG 抗体価の比は低値であり、融合後 F タンパク質投与により誘導された IgG は機能性に乏しいことが示唆された (右図)。一方、847 投与群における中和抗体価と F タンパク質に対する総 IgG 抗体価の比はそれに比べて高値であり、機能性の高い抗体の誘導が示された。

アカゲザルに 847 又は融合後 F タンパク質を投与したときの中和抗体価



PostF : 融合後 F タンパク質、GMT : 幾何平均抗体価

左図 : 50%中和抗体価の幾何平均値を横線、95%CI をエラーバーで示す。また、パリビズマブ投与群の中和抗体価幾何平均値 (Synagis GMT=1911) を破線で示す。検出下限値 (LOD) は 20。

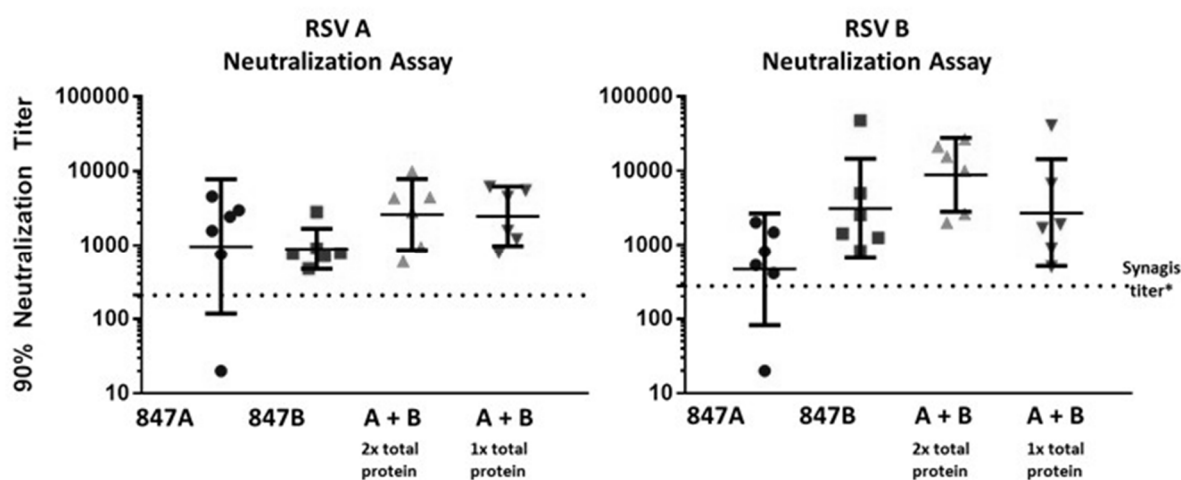
右図 : 50%中和抗体価と F タンパク質に対する総 IgG 抗体価の比を示す。総 IgG 抗体価は、投与したワクチン抗原に対応した F タンパク質構造体に対する IgG 産生量を直接酵素免疫測定法により測定した。

2) コットンラットを用いた 847A 及び 847B の免疫原性評価

コットンラット (6 例/群) に 847A (7.5 μ g) 又は 847B (7.5 μ g) を抗原として含有する 1 価製剤 (いずれもアジュバント非添加)、あるいは 847A 及び 847B を含有する 2 価製剤 [847A+847B (各 7.5 μ g、計 15 μ g) 又は 847A+847B (各 3.75 μ g、計 7.5 μ g) (いずれもアジュバント非添加)] を試験 0 週及び試験 3 週に筋肉内投与した。試験 5 週に血清を採取し、RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体応答を評価した。

1 価製剤投与群において両サブグループに対する中和抗体応答が認められ、交差性を有することが示唆されたが、2 価製剤による両サブグループに対する中和抗体価はそれらの値を上回った。

融合前 F タンパク質構造体 847A 及び 847B の 1 価又は 2 価製剤を
コットンラットに投与したときの免疫原性評価

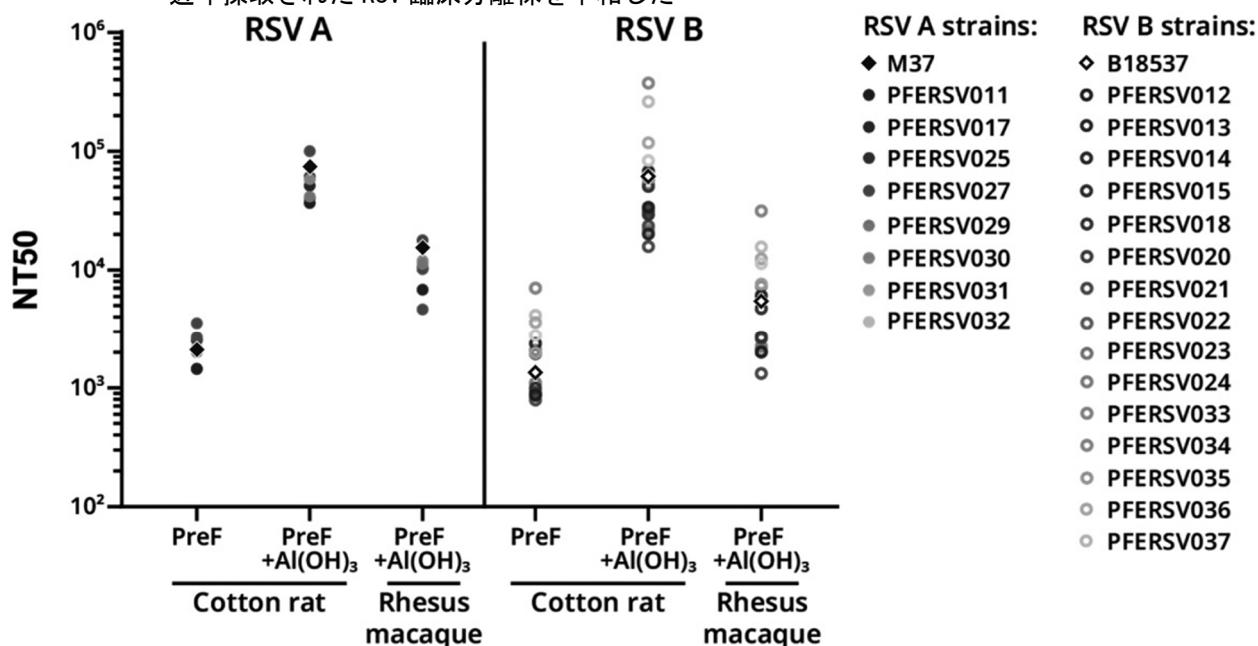


図中の横線は各群の 90%中和抗体価の幾何平均値、図形記号は個体値、エラーバーは 95%CI を示す。また、コットンラットにパリビズマブを 15mg/kg (臨床用量) の用量で筋肉内投与後 24 時間に採取した血清から得た中和抗体価を破線で示す。

3) 本薬の各種臨床分離株に対する中和試験（コットンラット及びアカゲザル）

コットンラット（10例/群）及びアカゲザル（10例/群）に、本薬 [Al(OH)₃ 添加又は非添加] を 60 μg（847A：30 μg、847B：30 μg）の用量で試験0週及び4週に筋肉内投与した。試験6週に採血して得た血清を用いて、米国で2015年～2018年の流行期に採取されたRSV-A及びRSV-Bの臨床分離株に対する中和抗体応答を検討した。RSV-A及びRSV-Bの各種臨床分離株に対する中和抗体価は、M37（RSV-A 実験室参照株）²⁰ 及びB18537（RSV-B 実験室参照株）に対するものと同等であり、近年流行する株に対する本薬の中和抗体誘導能が示された。

本薬を投与したコットンラット及びアカゲザルの血清は
近年採取されたRSV臨床分離株を中和した



NT50 : 50%中和抗体価

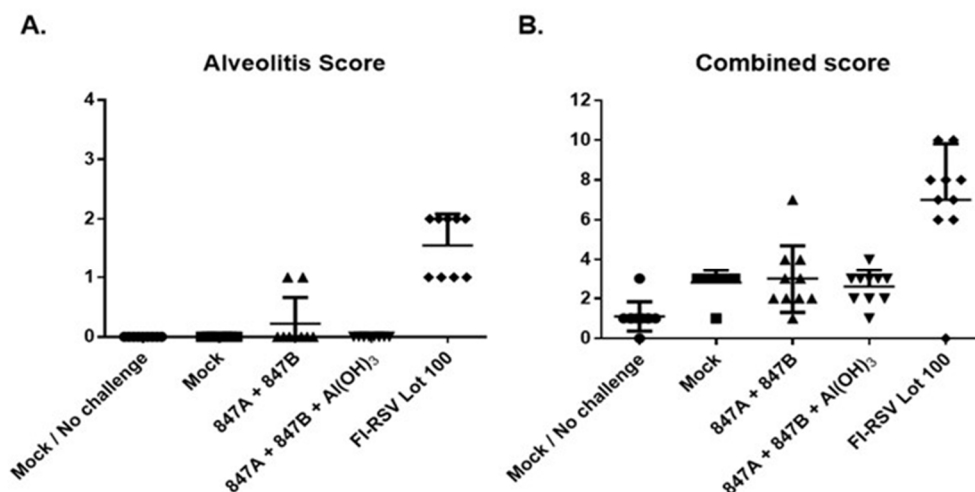
4) コットンラットを用いた種々の本薬の効果及びワクチン関連呼吸器疾患増強リスクについての評価

コットンラットを用いて、種々の本薬の免疫原性、効果及び呼吸器の病変を増強するリスクを評価する試験を2試験実施した。

1回目の試験では、コットンラット（10例/群）に Al(OH)₃（0.2mg）添加又は非添加の本薬（Expi293細胞で産生）を 50 μg（847A 及び 847B：それぞれ 25 μg）の用量で試験0日及び28日に筋肉内投与後、未精製 RSV（HEp-2細胞で増殖）を鼻腔内曝露し、呼吸器病変の増強の可能性を評価するために肺の病理組織学的検査によるスコアリングを実施した。また、肺及び鼻甲介のウイルス量並びに血清を用いて中和抗体価を測定した。

本薬投与群の RSV 曝露後の肺の病理組織学的検査では病変の悪化は認められず、病理スコアは本薬未投与群と同等であった。

本薬投与コットンラットの RSV 曝露後の呼吸器病変スコア



FI-RSV：ホルマリン処理による不活化 RSV ワクチン

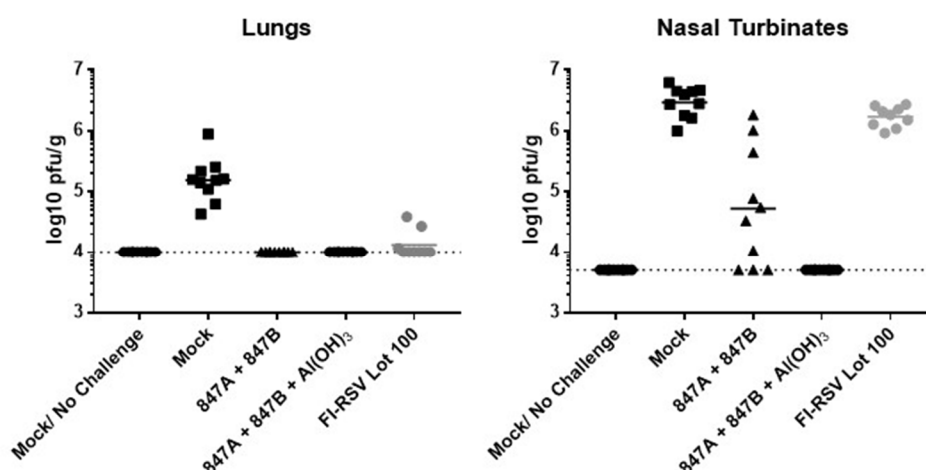
A. 肺肺炎に関するスコア

B. 肺肺炎、細気管支周囲炎、血管周囲炎及び間質性肺炎の複合スコア

図中の横線はスコアの平均値、図形記号は個体スコア、エラーバーは標準偏差を示す。

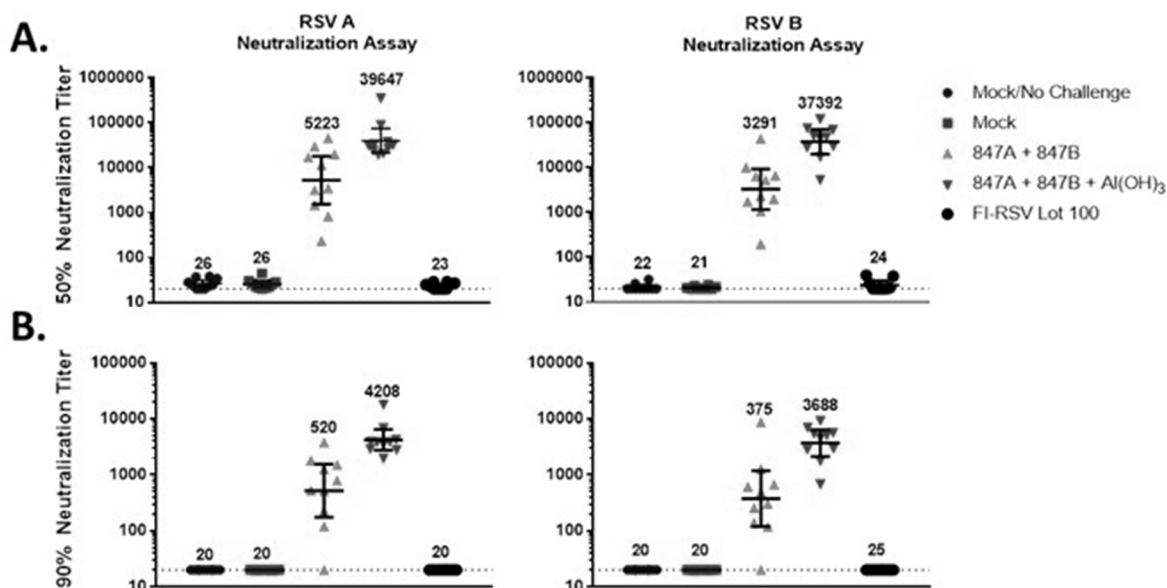
各投与群のコットンラットの RSV 曝露後 5 日に肺及び鼻甲介のウイルス排出を定量した。A1(OH)₃ 添加又は非添加の本薬投与群では下気道(肺)のウイルス発現はみられなかった。上気道(鼻甲介)では、A1(OH)₃ 添加及び非添加の本薬投与群でウイルス発現量は低値であり、特に A1(OH)₃ 添加の本薬投与群で顕著であった。また、血清における中和抗体価も A1(OH)₃ 添加の本薬投与群でより高値であった。

本薬投与コットンラットの RSV 曝露後の呼吸器におけるウイルス発現量



FI-RSV : ホルマリン処理による不活化 RSV ワクチン
 pfu/g : プラーク形成単位を組織重量で除した補正值
 各群の横線は幾何平均値を、図形記号は個体値を表す。

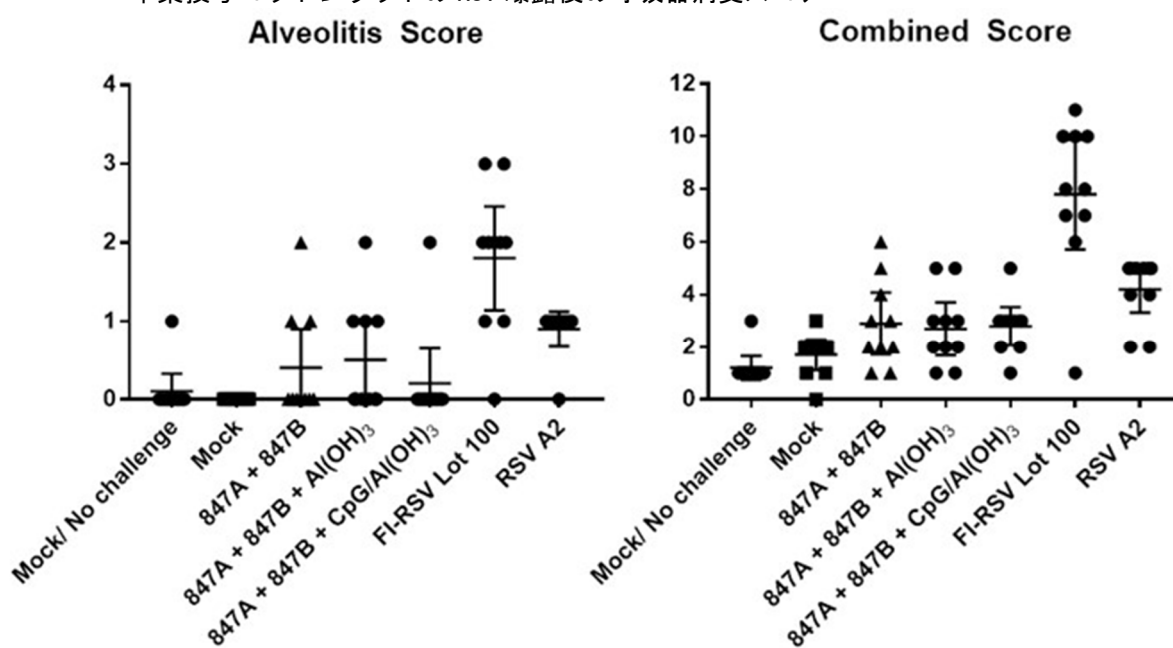
本薬投与コットンラットの RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価



A. 各群の 50% 中和抗体価
 B. 各群の 90% 中和抗体価
 図中の横線は幾何平均値、図形記号は個体値、エラーバーは 95%CI を示す。

2 回目の試験では、コットンラット（10 例/群）を用いて臨床試験で使用する本薬の 3 種類の製剤について評価した。第 I 相臨床試験用の治験薬と同様の工程で、847A 及び 847B を CHO 細胞で生産し、試験に用いた。コットンラットに、アジュバント非添加、もしくは Al(OH)₃ (0.2mg) 又は CpG 24555/Al(OH)₃ (0.1mg/0.15mg) 添加の本薬（847A 及び 847B を各 30 μg、総抗原量は 60 μg）を 2 回（試験 0 日及び 28 日）筋肉内投与した。対照群にはリン酸緩衝生理食塩液（PBS）を筋肉内投与し、加えて、FI-RSV 又は RSV-A2 株をそれぞれ筋肉内投与又は鼻腔内投与する群を設けた。各被験物質の 2 回目投与後 21 日に未精製 RSV（HEp-2 細胞で増殖）を鼻腔内曝露し、1 回目の試験と同様に、肺の病理組織学的検査によるスコアリングにより呼吸器病変の増強の可能性を評価し、肺及び鼻甲介のウイルス量測定並びに血清中の中和抗体価測定を行った。いずれの本薬投与群においても、肺炎のスコアは RSV-A2 株投与群に比べて低かった。

本薬投与コットンラットの RSV 曝露後の呼吸器病変スコア



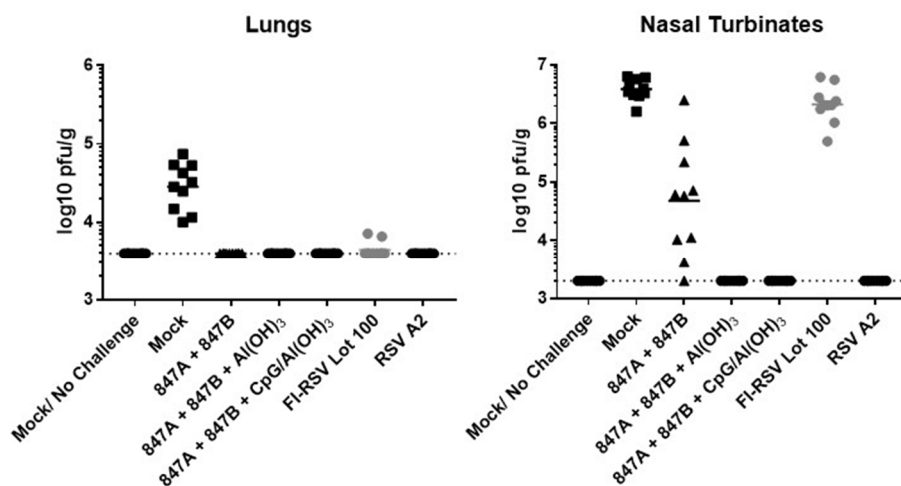
左図：肺炎に関するスコア

右図：肺炎、細気管支周囲炎、血管周囲炎及び間質性肺炎の複合スコア

図中の横線はスコアの平均値、図形記号は個体スコア、エラーバーは標準偏差を示す。

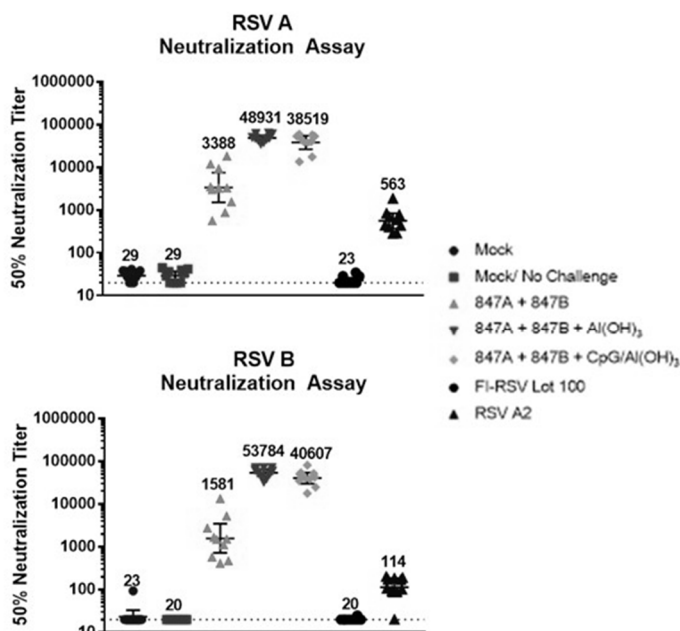
RSV 曝露後 5 日に、肺及び鼻甲介のウイルス排出を定量した。すべての本薬投与群及び RSV-A2 投与群で、下気道（肺）におけるウイルス発現は認められず、完全な保護が示された。上気道（鼻甲介）では、Al(OH)₃ 及び CpG 24555/Al(OH)₃ 添加の本薬投与群並びに RSV-A2 投与群で完全な保護がみられた。本薬投与群では、この結果に相関するような高い中和抗体価の誘導が確認された。

本薬投与コottonラットの RSV 曝露後の呼吸器におけるウイルス発現量



pfu/g : プラーク形成単位を組織重量で除した補正值
各群の横線は幾何平均値を、図形記号は個体値を表す。

本薬投与コottonラットの RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価



上図 : RSV-A に対する 50% 中和抗体価

下図 : RSV-B に対する 50% 中和抗体価

図中の横線は幾何平均値、図形記号は個体値及びエラーバーは 95% CI を示す。また、各群散布図の上部に 50% 中和抗体価の幾何平均値を示す。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

非臨床薬物動態試験は実施されていない。なお、世界保健機関（WHO）の非臨床試験ガイドライン²¹⁾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。

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

2.1 明らかな発熱を呈している者

2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

2.3 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者

2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

<解説>

予防接種法第7条及び予防接種法施行規則第2条に基づき、予防接種を受けることが適当でない者を記載した。

2.1 明らかな発熱を呈している者への本剤の接種は避けること。なお、明らかな発熱とは、通常37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関又は施設で行い、接種前に健康状態を把握すること。

2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者への本剤の接種は避けること。重篤な急性疾患にかかっている場合には、病気の進行状況が不明である。

なお、接種を受けることができない者は、「重篤な」急性疾患にかかっている者であるため、急性疾患であっても、軽症と判断できる場合には接種を行うことができる。

2.3 本剤の成分によってアナフィラキシーを起こしたことがある者への本剤の接種は避けること。本剤の接種により同様の症状を発現する可能性がある。

2.4 前記2.1から2.3以外で予防接種を行うことが不適当な状態にある者への本剤の接種は避けること。接種不適当者は、個別のケース毎に接種医が判断することになる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。〔9.1 参照〕
- 8.3 被接種者又は保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- 8.4 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

<解説>

- 8.1 本剤の接種については「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」を参照すること。
- 8.2 「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」（平成25年3月30日付け健発0330第2号厚生労働省健康局長通知）の別添「定期接種実施要領」に基づき設定した。
「接種不適合者」、「接種要注意者」等を識別するために大変重要であるので、本剤の接種前に、問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって被接種者の健康状態を必ず確認すること。
- 8.3 「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」（平成25年3月30日付け健発0330第2号厚生労働省健康局長通知）の別添「定期接種実施要領」に基づき設定した。
本剤接種後の局所の異常反応や、体調の変化による異常な症状の出現等による健康被害を未然に防ぐために、被接種者又はその保護者に対して、留意するよう伝えること。
- 8.4 失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察するよう、注意喚起を設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。[8.2 参照]

9.1.1 血小板減少症、凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者

筋肉内接種部位の出血のおそれがある。

9.1.2 本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者

9.1.3 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

9.1.4 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患等の基礎疾患を有する者

[9.2、9.3 参照]

9.1.5 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

9.1.6 過去に痙攣の既往のある者

<解説>

9.1.1 出血リスク増大に注意を要する被接種者の場合、筋肉内接種後の出血リスクを最小限に抑えるため、企業中核データシート（CCDS）に基づき、筋肉内接種ワクチン類に共通の一般的な注意喚起として設定した。

9.1.2～9.1.3 「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」（平成25年3月30日付け健発0330第2号厚生労働省健康局長通知）の別添「定期接種実施要領」及びCCDSに基づき、ワクチン類共通の注意喚起として設定した。

9.1.4～9.1.6 「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」（平成25年3月30日付け健発0330第2号厚生労働省健康局長通知）の別添「定期接種実施要領」に基づき、ワクチン類共通の注意喚起として設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.4 参照]

<解説>

「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」（平成25年3月30日付け健発0330第2号厚生労働省健康局長通知）の別添「定期接種実施要領」に基づき、ワクチン類共通の注意喚起として設定した。これらの被接種者に対しては、健康状態及び体質を考慮し、接種の可否を判断し、被接種者あるいはその保護者に対して十分に説明し、同意を確実に得た上で注意して接種すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。 [9.1.4 参照]

<解説>

「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」（平成25年3月30日付け健発0330第2号厚生労働省健康局長通知）の別添「定期接種実施要領」に基づき、ワクチン類共通の注意喚起として設定した。これらの被接種者に対しては、健康状態及び体質を考慮し、接種の可否を判断し、被接種者あるいはその保護者に対して十分に説明し、同意を確実に得た上で注意して接種すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への本剤の移行は不明である。

<解説>

本剤の母乳中への移行について、動物及びヒトのいずれにおいてもデータは得られていないが、本剤の接種対象者は妊婦であることから、C3671008試験の結果及びCCDSに基づき、設定した。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
百日せき菌の防御抗原を含有するワクチン 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	百日せき菌の防御抗原を含有するワクチンの単独接種と比べて本剤との同時接種で百日せき菌の防御抗原に対する免疫応答が低下するとの報告がある ²²⁾ 。	機序及び臨床的影響は不明である。

<解説>

本薬と Tdap との同時接種試験（C3671004 試験）において、本薬と Tdap を同時接種した際の RSV（RSV-A 及び RSV-B）に対する免疫応答は、本薬の単独接種により誘導される免疫応答に対して非劣性（GMR の両側 95%CI 下限値が 0.5 を上回る）であり、Tdap に含まれるジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対する免疫応答は、Tdap の単独接種により誘導される免疫応答に対して非劣性〔抗体保有率（抗体保有の基準： ≥ 0.1 IU/mL）の差の両側 95%CI 下限が -10% を上回る〕であった。一方、本薬と Tdap を同時接種したときの百日せき菌の防御抗原に対する免疫応答について、Tdap 単独接種に対する非劣性を評価した結果は以下のとおりであり、百日せき菌の防御抗原〔百日咳毒素（PTx）、繊維状赤血球凝集素（FHA）及びパータクチン（PRN）〕に対する免疫応答は、Tdap の単独接種により誘導される免疫応答と比較して、事前に規定した非劣性基準（GMR の両側 95%CI 下限値が 0.67 を上回る）を満たさなかった。本治験結果を考慮し、百日せき菌の防御抗原を含有するワクチンとの同時接種について注意喚起を設定した。

本薬と Tdap との同時接種の有無別の百日せき成分に対する抗体濃度
（C3671004 試験、評価可能免疫原性集団）

		本薬+Tdap N=272	プラセボ+Tdap N=134	GMR [両側 95%CI] ^{a)}
		GMC [両側 95%CI] ^{a)}	GMC [両側 95%CI] ^{a)}	
抗 PTx 抗体	接種前	5.55 [4.79, 6.43]	5.66 [4.49, 7.14]	0.80 [0.64, 1.00]
	接種 1 ヶ月後	36.59 [33.10, 40.46]	45.90 [37.43, 56.29]	
抗 FHA 抗体	接種前	25.07 [21.88, 28.72]	26.39 [22.11, 31.50]	0.59 [0.50, 0.70]
	接種 1 ヶ月後	113.30 [104.13, 123.28]	191.33 [164.46, 222.59]	
抗 PRN 抗体	接種前	28.31 [23.41, 34.24]	23.63 [18.23, 30.63]	0.60 [0.48, 0.76]
	接種 1 ヶ月後	154.13 [135.98, 174.70]	257.05 [211.55, 312.34]	

GMR：（本薬+Tdap）／（プラセボ+Tdap）、N：解析対象例数

a) 抗体濃度の測定結果を解析用に対数変換し、GMC、GMR 及びその両側 95%CI を算出した。

8. 副作用

<p>11. 副反応</p> <p>次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p>

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副反応

ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

<解説>

本剤はタンパク質製剤であり、他のワクチンと同様に発現リスクは潜在的に存在し、発現した場合には重篤な転帰につながるおそれがあり、速やかな医学的介入が必要となることから、他のワクチンの添付文書を参考に、設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副反応

	10%以上	10%未満
局所症状 (注射部位)	疼痛 (40.6%)	紅斑、腫脹
精神神経系	頭痛 (31.0%)	
筋・骨格系	筋肉痛 (26.5%)	

注) 臨床試験において、電子日誌及び症例報告書により母親参加者から収集した副反応の発現割合

<解説>

C3671008 試験の結果 (安全性データカットオフ日: 2022年9月2日) 及びCCDSに基づき、本剤の副反応及びその発現割合を記載した。(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルに添付された専用溶解用液以外は使用しないこと。

14.1.2 添付の専用溶解用液が充填されたシリンジに注射針を装着し、抗原製剤を含むバイアルに専用溶解用液全量を加えた後、プランジャーロッドを押し込んだ空のシリンジ及び注射針を装着したまま、ゆっくりと円を描くように回して完全に溶解すること。振り混ぜないこと。

14.1.3 溶解後速やかに溶液全量を装着したままのシリンジに抜き取ること。〔7.2 参照〕

14.1.4 筋肉内接種用の注射針に交換する。調製に用いた注射針は筋肉内接種に用いないこと。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 シリンジに抜き取った溶液は全量（0.5mL）接種すること。〔7.2 参照〕

14.2.2 調製後はすぐに使用すること。すぐに使用できない場合は、15～30℃で保存し、調製後 4 時間以内に使用する。調製後の液は凍結しないこと。

14.2.3 使用前に粒子状物質や色調の変化がないことを目視で確認し、異常が認められた場合には使用しないこと。調製後の液は無色澄明である。

14.2.4 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。〔7.3 参照〕

14.2.5 通常、上腕三角筋に筋肉内接種すること。静脈内、皮内、皮下への接種は行わないこと。

14.2.6 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

(1) 針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。

(2) 神経走行部位を避けること。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

<解説>

14.1.1～14.1.4 CCDS に基づき、設定した。使用前には次頁の【アブリスボ筋注用 薬剤調製方法】に従って、接種準備を行うこと。

14.2.1～14.2.5 CCDS に基づき、設定した。

14.2.6 本剤の用法は筋肉内接種であることから、一般的な筋肉内接種時の手技に関する注意喚起として設定した。

アブリスボ[®]筋注用 薬剤調製方法

- ①専用溶解用液が充填されたシリンジに注射針を装着します。

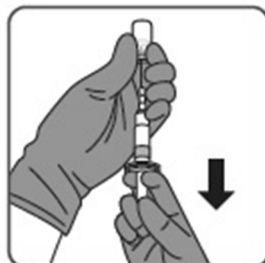


- ②シリンジ内の溶解用液を全量バイアルに注入し、針を刺したままバイアルを地面に水平に円を描くように回して粉末を完全に溶かします。



注：振りまぜないようにします。

- ③装着したままのシリンジに、溶解液を全量抜き取ります。このときにシリンジ内の溶液を確認してください（無色澄明〔透明〕、沈殿物なし）。



注：抜き取り時、プランジャーロッドを引き抜かないように注意します。

- ④筋肉内接種用の注射針に交換します。

※調製に使用した注射針は筋肉内接種に使用できません。



12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

〈参考〉

安全性薬理試験は実施していない。反復投与毒性試験において、本薬の毒性は認められず、中枢神経系、呼吸系及び心血管系などの生理機能への影響が示唆される変化はみられなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²³⁾

単回投与毒性試験は実施していないが、ラットを用いた反復投与毒性試験の初回投与時に単回投与毒性を評価した。その結果、本薬による毒性変化は認められなかった。

動物種	投与経路	投与量 (μg)	概略の致死量 (μg)
ラット	筋肉内	0, 240 ^a	>240

a: 総抗原量としての投与量であり、847A 120 μg 及び 847B 120 μg から成る。

(2) 反復投与毒性試験²³⁾

雌雄 Wistar Han ラット (15 例/性/群) に、Al(OH)₃ 添加又は非添加本薬を 240 μg/回 (847A 及び 847B: 各 120 μg) の用量で試験 1 日、22 日及び 36 日に計 3 回筋肉内投与した。対照群を 2 群設け、それぞれ生理食塩液又は溶媒 [Al(OH)₃ 含有] を同様に投与した。1 回あたりの投与容量は 0.5mL とし、0.25mL の容量で 2 箇所 (左右の大腿四頭筋) に投与した。投与期間終了後に 5 例/性/群については 1 ヶ月間の休薬期間を設けて回復性を評価した。

本薬の反復投与の結果、忍容性は良好であり、全身性の影響は認められなかった。本剤 (アジュバント非添加製剤) に類似した組成を持つ Al(OH)₃ 非添加本薬の投与群では、投与部位の慢性活動性炎症及び所属リンパ節の胚中心における細胞充実性の増加 [剖検で認められた所属リンパ節のサイズの異常 (拡大) に関連] がみられた。これらの所見は 1 ヶ月間の休薬期間終了時には認められず、回復性が示された。

Al(OH)₃ 添加本薬投与群では、溶媒対照群及び Al(OH)₃ 非添加本薬投与群と比較して、好中球数、急性期タンパク質 (フィブリノゲン及び α-2-マイクログロブリン) の増加並びにアルブミン/グロブリン比の減少 (グロブリンの増加又はアルブミンの減少に伴う) がみられた。これらは免疫応答及び投与部位での炎症性変化に関連する変化と考えられた。Al(OH)₃ 添加本薬投与群における投与部位及び所属リンパ節の変化には回復傾向が認められた。

RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体価測定では、本薬を投与した動物で機能的抗体応答の誘導がみられた。Al(OH)₃非添加本薬投与群に比べて、Al(OH)₃添加本薬投与群の中和抗体価は高値であった。無毒性量は 240 µg/回であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考>

遺伝毒性試験は実施していない。一般的に、感染症ワクチンの開発及び承認申請に際しては、遺伝毒性試験は必要ないと考えられている^{21)、24)}。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

がん原性試験は実施していない。一般的に、感染症ワクチンの開発及び承認申請に際しては、がん原性試験は必要ないと考えられている^{21)、24)}。

(5) 生殖発生毒性試験²³⁾

1) ウサギを用いた本薬の受胎能及び発生（催奇形性及び出生後の評価を含む）に関する筋肉内投与試験

雌ウサギの妊娠前から妊娠中にかけて本薬を投与し、母動物の受胎能並びに胚・胎児及び出生児の発生に及ぼす影響を評価する生殖発生毒性試験を実施した。

雌 New Zealand White ウサギ（44 例/群）に、Al(OH)₃添加又は非添加本薬を臨床用量の 2 倍量である 240 µg/回（847A 及び 847B：各 120 µg）の用量で交配開始前 21 日及び 7 日並びに妊娠 10 日及び 24 日の計 4 回、大腿四頭筋に筋肉内投与した。対照群を 2 群設け、それぞれ生理食塩液又は溶媒 [Al(OH)₃含有] を同様に投与した。1 回あたりの投与容量は 0.5mL とした。各群 44 例の雌ウサギを 2 つのサブグループに分け、無処置雄と交配させた後、22 例については妊娠 29 日に帝王切開を行い、胚・胎児発生への影響を評価した（帝王切開サブグループ）。残りの 22 例については分娩させ、生後 35 日の離乳まで出生児の発達を評価した（分娩サブグループ）。

Al(OH)₃添加及び非添加本薬の投与に関連する死亡並びに一般状態の変化はみられず、体重や摂餌量への影響も認められなかった。溶媒対照群及び Al(OH)₃添加本薬投与群の母動物各 1 例で、それぞれ分娩後 4 日及び 5 日に出生児の全例死亡が認められ、また、溶媒対照群及び Al(OH)₃添加本薬投与群の母動物各 1 例で、それぞれ妊娠 26 日及び 24 日に流産がみられた。いずれの母動物においても剖検で毒性所見はみられず、また、他の動物で同様の事象は認められなかったことから、本薬投与と関連性のない偶発的に発現した所見と判断した。

Al(OH)₃添加及び非添加本薬の投与に関連する母動物の交配及び受胎能への影響並びに卵巣及び子宮内容物の異常はみられなかった。また、胎児の生存及び成長への影響並びに外表、内臓及び骨格の奇形、異常及び変異は認められず、出生児の聴覚性驚愕反射及び瞳孔収縮反射への影響も認められなかった。

Al(OH)₃添加及び非添加本薬投与群の母動物において、RSV-A 及び RSV-B に対する免疫応答の誘導が認められた。また、胎児及び出生児でも免疫応答が検出された。一方、生理食塩液対照群及び溶媒対照群では、RSV-A 及び RSV-B に対する免疫応答の誘導はみられなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

〈参考〉

局所刺激性試験は実施していない。ラットを用いた反復投与毒性試験の一般状態及び投与部位観察並びに投与部位の病理組織学的検査によって筋肉内投与における局所刺激性を評価した。一般状態及び投与部位観察で変化は認められず、病理組織学的検査でみられた所見（慢性活動性炎症）は、他のワクチン抗原又はアルミニウム含有製剤の投与でみられたものと一致しており²⁵⁾、毒性的意義の乏しい変化と考えられた。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

〈参考〉

その他の毒性試験は実施していない。なお、本薬の免疫原性についてはラットを用いた反復投与毒性試験及びウサギを用いた生殖発生毒性試験で評価し、RSV-A 及び RSV-B に対する中和抗体の誘導が確認されている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アブリスボ筋注用 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：RSV-A 融合前 F タンパク質 0.06mg、RSV-B 融合前 F タンパク質 0.06mg 劇薬

2. 有効期間

有効期間：2年

(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 包装状態での貯法

貯 法：2～8℃

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

凍結させないこと。誤って凍結させたものは、使用しないこと。

5. 患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：シナジス筋注液 50mg、シナジス筋注液 100mg

7. 国際誕生年月日

2023年5月31日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準記載 年月日	販売開始年月日
アブリスボ筋注用	2024年1月18日	30600AMX00014	薬価基準未記載	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2024年1月18日～2032年1月17日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準記載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
アブリスボ筋注用	薬価基準未記載	631350AE1028	1821321010101	薬価基準未記載

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未記載）。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Hall C.B. et al.:J Infect Dis.1990;162 (6) :1283-1290 (PMID : 2230258)
- 2) Respiratory Syncytial Virus. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases 30th Ed.2015;667-676
- 3) IASR.2018;39:207-209
- 4) Glezen W.P. et al.:Am J Dis Child.1986;140 (6) :543-546 (PMID : 3706232)
- 5) Liang J.L. et al.:MMWR Recomm Rep.2018;67 (2) :1-44 (PMID : 29702631)
- 6) 海外第Ⅰ／Ⅱ相試験 (C3671001 試験) (2024年1月18日承認、CTD2.7.6.4)
- 7) アブリスボ筋注用審査報告書 (2024年1月18日)
- 8) 海外第Ⅱb相試験 (C3671003 試験) (2024年1月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 9) 国際共同第Ⅲ相試験 (C3671008 試験) (2024年1月18日承認、CTD2.7.6.1)
- 10) 非臨床試験緒言 (2024年1月18日承認、CTD2.6.1)
- 11) McLellan J.S. et al.:Science.2013;340 (6136) :1113-1117 (PMID : 23618766)
- 12) Liljeroos L. et al.:Proc Natl Acad Sci USA.2013;110 (27) :11133-11138 (PMID : 23776214)
- 13) Ngwuta J.O. et al.:Sci Transl Med.2015;7 (309) :309ra162 (PMID : 26468324)
- 14) Walsh E.E. et al.:J Infect Dis.2004;190 (2) :373-378 (PMID : 15216475)
- 15) 製品開発の根拠 (2024年1月18日承認、CTD2.5.1)
- 16) Gilman M.S.A. et al.:Sci Immunol.2016;1 (6) :aaj1879 (PMID : 28111638)
- 17) McLellan J.S. et al.:Curr Opin Virol.2015;11:70-75 (PMID : 25819327)
- 18) Hause A.M. et al.:PLoS One.2017;12 (6) :e0180623 (PMID : 28658276)
- 19) 効力を裏付ける試験 (2024年1月18日承認、CTD2.6.2.2)
- 20) Kim Y.I. et al.:PLoS One.2014;9 (11) :e113100 (PMID : 25415360)
- 21) World Health Organization. Annex 1. Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series No. 927.2005
- 22) 外国第Ⅱ相試験 (C3671004 試験) (2024年1月18日承認、CTD2.7.6.7)
- 23) 毒性試験 (2024年1月18日承認、CTD2.4.4)
- 24) World Health Organization. Annex 2. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO Technical Report Series No. 987.2014;59-100
- 25) Verdier F. et al.:Vaccine.2005;23 (11) :1359-1367 (PMID : 15661384)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は妊婦を接種対象とした適応及び60歳以上の者を接種対象とした適応について、米国（2023年5月に60歳以上の者に対する適応、2023年8月に妊婦を接種対象とした適応）、欧州（2023年8月に妊婦及び60歳以上の者を接種対象とした適応）及びアルゼンチン（2023年9月に妊婦及び60歳以上の者を接種対象とした適応）で承認された。2023年11月現在で本剤が承認されているのはこれら3つの国又は地域である。

外国における発売状況（2024年3月時点）

国名	米国	EU
会社名	Pfizer Inc.	Pfizer Europe MA EEIG
販売名	ABRYSV0 (Respiratory Syncytial Virus Vaccine) solution for intramuscular injection	Abrysvo powder and solvent for solution for injection Respiratory syncytial virus vaccine (bivalent, recombinant)
承認年月日	2023年5月31日	2023年8月23日
剤形及び含量	Solution for injection	Powder and solvent for solution for injection
効能又は効果	<p>ABRYSV0 is a vaccine indicated for active immunization of pregnant individuals at 32 through 36 weeks gestational age for the prevention of lower respiratory tract disease (LRTD) and severe LRTD caused by respiratory syncytial virus (RSV) in infants from birth through 6 months of age.</p> <p>ABRYSV0 is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of LRTD caused by RSV in individuals 60 years of age and older.</p>	<p>Abrysvo is indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Passive protection against lower respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus (RSV) in infants from birth through 6 months of age following maternal immunisation during pregnancy. • Active immunisation of individuals 60 years of age and older for the prevention of lower respiratory tract disease caused by RSV. <p>The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.</p>
用法及び用量	Administer a single dose (approximately 0.5 mL) of ABRYSV0 intramuscularly.	<p><u>Posology</u></p> <p><u>Pregnant individuals</u></p> <p>A single dose of 0.5 mL should be administered between weeks 24 and 36 of gestation.</p> <p><u>Individuals 60 years of age and older</u></p> <p>A single dose of 0.5 mL should be administered.</p>

		<p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety and efficacy of Abrysvo in children (from birth to less than 18 years of age) have not yet been established. Limited data are available in pregnant adolescents and their infants.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Abrysvo is for intramuscular injection into the deltoid region of the upper arm.</p> <p>The vaccine should not be mixed with any other vaccines or medicinal products.</p>
--	--	---

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解後、妊娠24～36週の妊婦に、1回0.5mLを筋肉内に接種する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

設定されていない。

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への本剤の移行は不明である。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年8月)	<p><u>Pregnancy Risk Summary</u></p> <p>All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2% to 4%, and 15% to 20%, respectively, and the estimated background risk of fetal deaths after 20 weeks is 0.6%.</p> <p>Study 1 enrolled 7,358 pregnant individuals who were randomized 1:1 and</p>

	<p>received ABRYSV0 or placebo (0.5 mL dose, containing the same buffer ingredients in the same quantities as in a single dose of ABRYSV0) revealed no evidence for vaccine-associated increase in the risk of congenital anomalies or fetal deaths. Study 2 evaluated 115 pregnant individuals who received ABRYSV0 and 117 who received placebo. A numerical imbalance in preterm births in ABRYSV0 recipients was observed compared to placebo recipients in these two clinical studies. Available data are insufficient to establish or exclude a causal relationship between preterm birth and ABRYSV0.</p> <p>A developmental toxicity study was performed in female rabbits administered a vaccine formulation containing two times the antigen content of a single human dose of ABRYSV0 prior to and during gestation. The study showed no evidence of harm to the fetus or to postnatal survival, growth, or development.</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>It is not known whether ABRYSV0 is excreted in human milk. Data are not available to assess the effects of ABRYSV0 on the breastfed infant or on milk production/excretion. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ABRYSV0 and any potential adverse effects on the breastfed child from ABRYSV0 or from the underlying maternal condition. For preventative vaccines, the underlying maternal condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.</p>
--	--

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項は設定されておらず、米国の添付文書及び欧州のSmPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

設定されていない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年8月)	<p>Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of ABRYSV0 to prevent RSV LRTD and severe RSV LRTD in infants born to individuals vaccinated at younger than 10 years of age have not been established.</p> <p>The safety and effectiveness of ABRYSV0 to prevent RSV LRTD in non-pregnant individuals younger than 18 years of age via active immunization have not been established.</p>
欧州のSmPC (2023年9月)	<p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety and efficacy of Abrysv0 in children (from birth to less than 18 years of age) have not yet been established. Limited data are available in pregnant adolescents and their infants.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ：

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> より検索

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

