

2024(令和6)年9月4日

組換えRSウイルスワクチン アブリスボ®筋注用 臨床試験成績等の概要

第27回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会
2024年9月4日

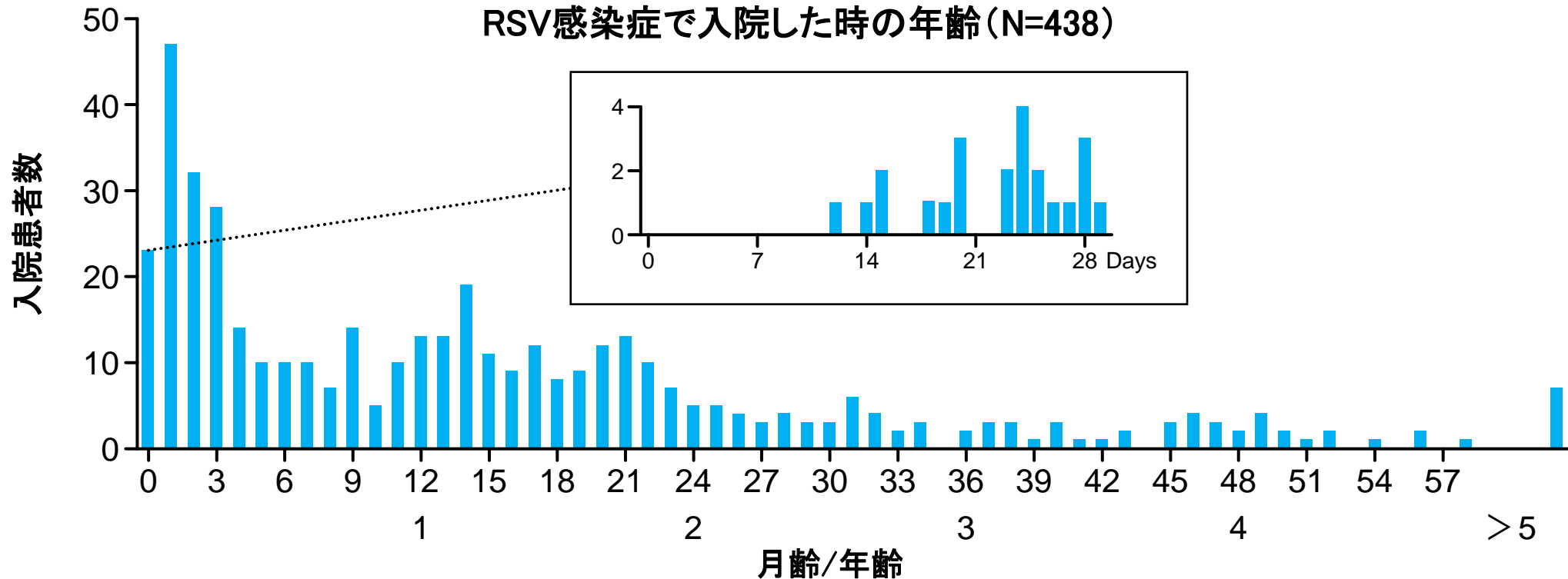
ファイザー株式会社

RSV感染症により入院した小児患者の年齢分布

【目的】長野県におけるRSV感染症の小児入院患者の詳細およびパリビズマブの予防効果の調査

【デザイン】国内多施設共同試験

【方法】2016年4月～2017年3月までに、長野県の11病院の小児科病棟においてRSV感染症により入院した小児患者を対象に、RSV感染症の割合や入院期間、入院時の年齢（月）を含む項目を質問票を用いて調査

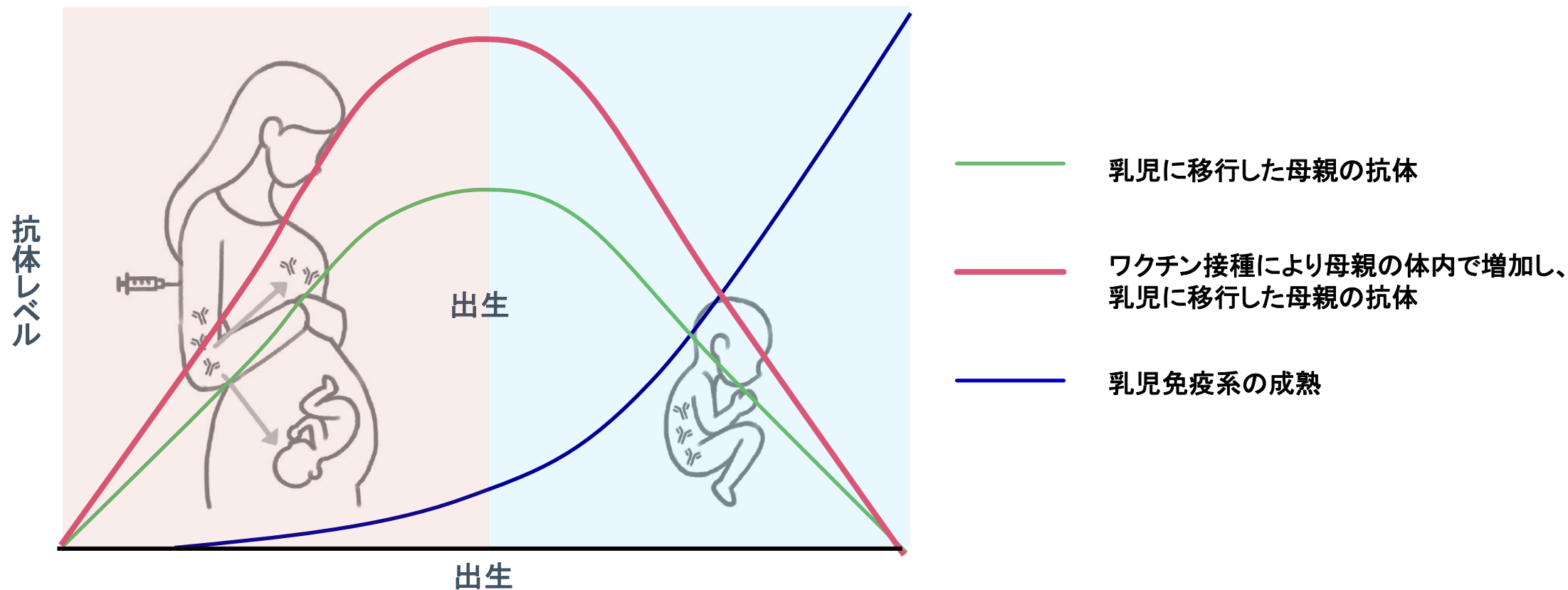


- RSVにより入院した患児の総数は438例であり、小児入院患者総数に占める割合は平均7%であった。
- 小児入院患者の83%がRSV感染症を重症化させる基礎疾患を有していなかった。
- 小児入院患者のうち、生後6カ月未満の患児が全体の約35%、3カ月未満の患児は約24%、1カ月未満の患児は約5%であった*。
- 年齢別の小児入院患者数は、生後1カ月がピークで、次いで生後2カ月が多く、その後、月齢が上がるとともに減少した。

* 論文中には、月齢毎の入院例数の記載がなかったため、グラフより月齢ごとの例数を推測した。

母親へのワクチン接種は出生直後より乳児を感染症から守る

母親のワクチン接種によって誘導された抗体は、胎盤を通して胎児に移行する(モデル図)^{1,2}



1. Marchant A et al.: Lancet Infect Dis 17(7): e197, 2017. 2. Albrecht M Arck PC.: Front Immunol 11: 555, 2020より作図

組換えRSウイルスワクチン アブリスボ®筋注用 製品概要

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

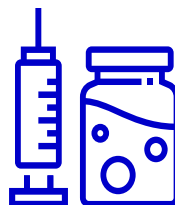


60歳以上の者におけるRSウイルスによる感染症の予防



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



剤形

- 抗原製剤
- 専用溶解用液



貯法

- 2～8℃

C3671008試験

ワクチンの接種を受けた母親から生まれた乳児を対象とした、RSV融合前Fサブユニットワクチンの有効性および安全性を評価する、第3相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

[実施期間：2020年6月17日～2023年10月27日(主要解析：2022年9月, 最終解析：2023年10月)]

主要解析のデータカットオフ日

- 有効性解析(乳児参加者)：2022年9月30日
- 有効性解析(母親参加者)および安全性解析(乳児参加者および母親参加者)：2022年9月2日

日本部分集団(安全性集団、接種したワクチンに基づく例数)

- 母親参加者：462例(本剤群：230例, プラセボ群：232例)
- 乳児参加者：434例(本剤群：218例, プラセボ群：216例)

A Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Subunit Vaccine in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy

C3671008(主要解析)

ワクチン接種を受けた母親から生まれた乳児を対象とした、RSV融合前Fサブユニットワクチン(本剤)の有効性および安全性を評価する第3相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

18カ国、7,392人の妊婦が参加
本剤群とプラセボ群に1:1で無作為割付け



妊娠24週以上36週以下の49歳以下の妊婦

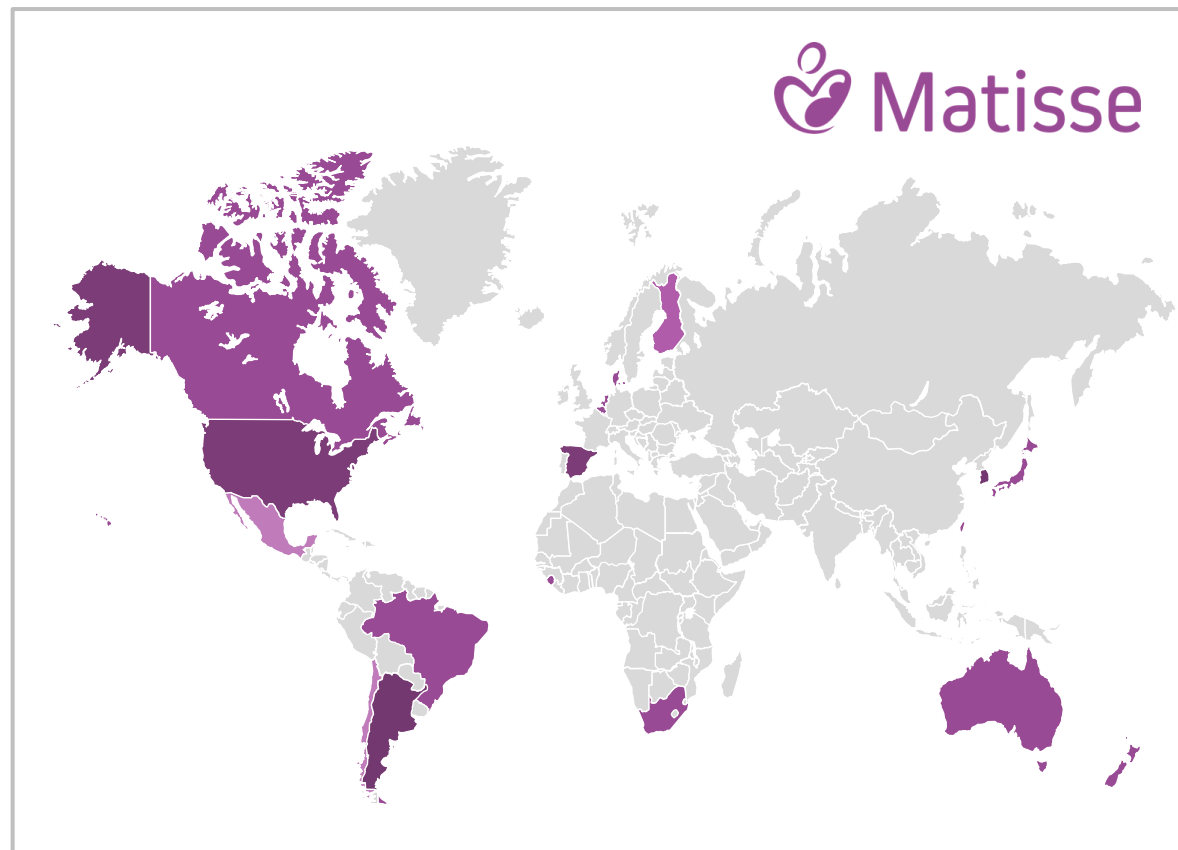


母親参加者から出生した
7,128人の乳児を組み入れ

日本で組み入れた治験参加者(日本部分集団)の
ワクチン接種完了例数(安全性集団)

- 母親参加者462例
- 乳児参加者434例

社内資料 国際共同第Ⅲ相試験(C3671008試験)承認時評価資料



治験実施期間、2020年6月より開始

主要解析のデータカットオフ日:2022年9月2日(乳児参加者および母親参加者の安全性解析)、
2022年9月30日(乳児参加者の有効性解析)

C3671008(主要解析) 治験参加者背景(母親参加者の安全性集団)

	本剤 (N ^a =3682); n ^b (%)	プラセボ (N ^a =3675); n ^b (%)	総数 (N ^a =7357); n ^b (%)
ワクチン接種時の年齢			
平均値(標準偏差)	29.1 (5.6)	29.0 (5.7)	29.0 (5.6)
中央値(範囲)	29.0 (16-45)	29.0 (14-47)	29.0 (14-47)
ワクチン接種時の妊娠週数*			
24週以上28週未満	941 (25.6)	909 (24.7)	1850 (25.1)
28週以上32週未満	1085 (29.5)	1128 (30.7)	2213 (30.1)
32週以上36週以下	1653 (44.9)	1632 (44.4)	3285 (44.7)
36週超	3 (<0.1)	6 (0.2)	9 (0.1)

*ワクチン接種時の妊娠週数の中央値 = 31.3週

注: 妊娠24週未満(妊娠23週6日)でワクチン接種を受けた母親参加者が1例があり、妊娠24週以上28週未満としてカウントされた。

a. N: 各群の治験参加者数。この治験参加者数を分母として割合を算出した。

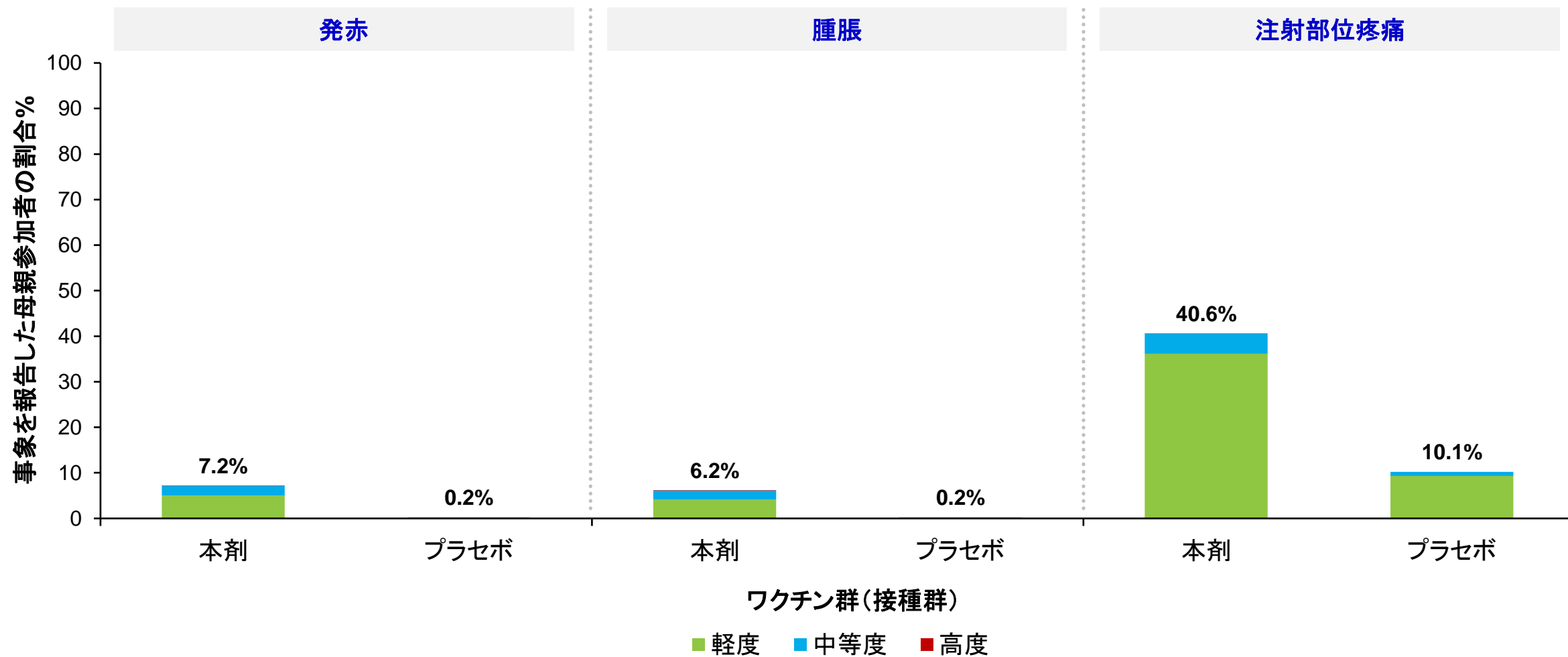
b. n: カテゴリーに該当する治験参加者数。

社内資料 国際共同第Ⅲ相試験(C3671008試験)承認時評価資料

C3671008(主要解析)

ワクチン接種後7日間の局所反応

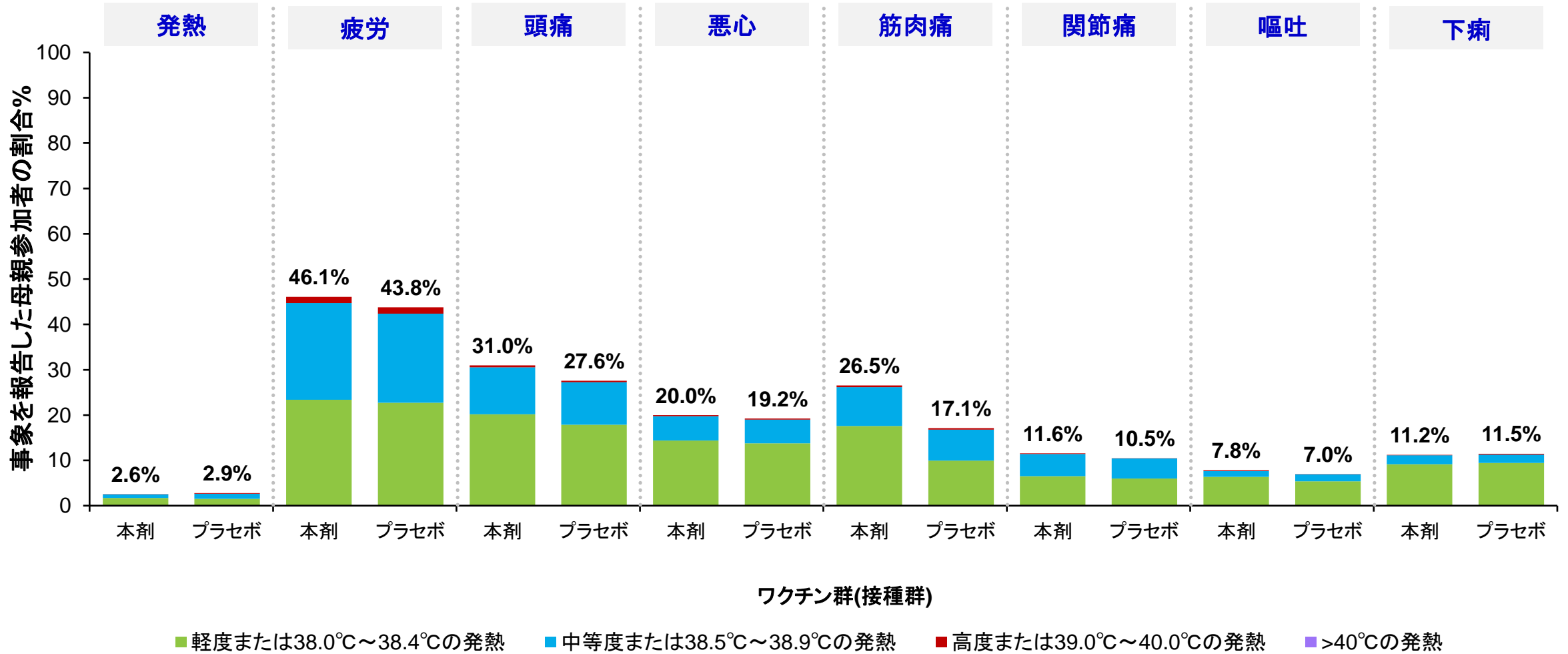
母親参加者 (N=7302)



C3671008(主要解析)

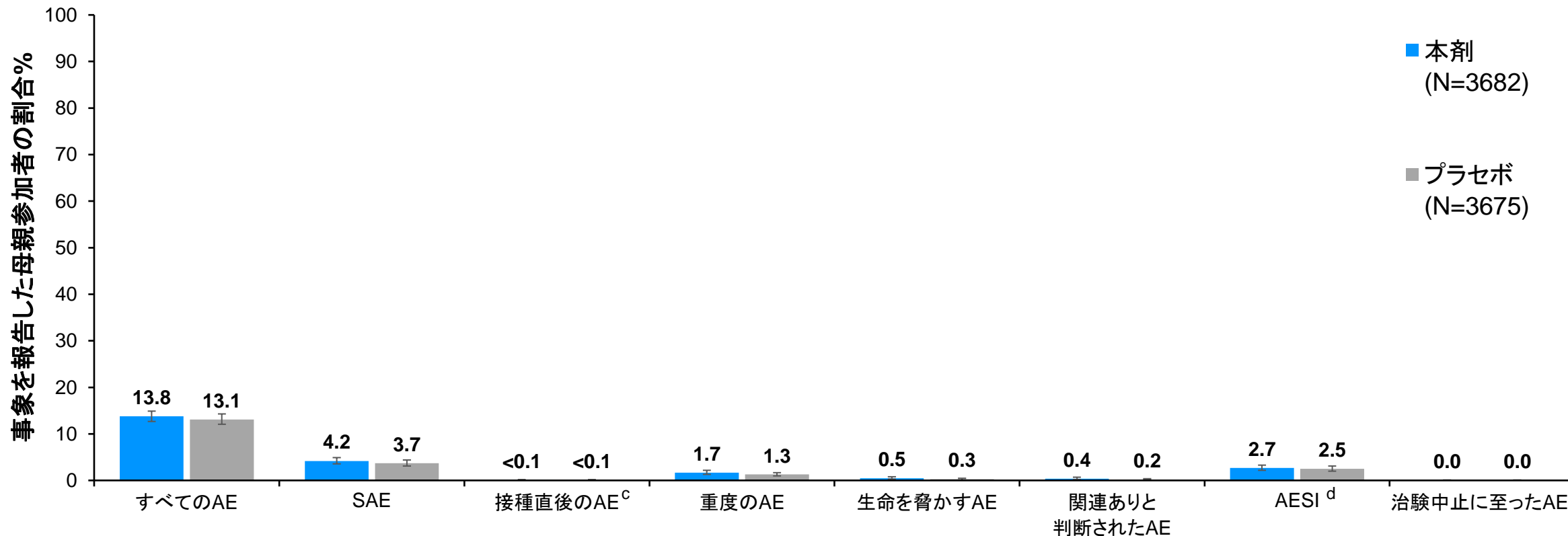
ワクチン接種後7日間の全身反応

母親参加者 (N=7302)



C3671008(主要解析)

ワクチン接種後1カ月間に有害事象(カテゴリー別)を報告した治験参加者の割合(%)* 母親参加者^{a,b}



*統計解析計画では、ワクチン接種後1カ月は30日間としている。

a. N: 各群の治験参加者数。この例数を分母として発現割合を算出した。

b. Clopper-Pearson 法を用いて正確な両側信頼区間(CI)を算出した。

c. 接種直後のAEは母親参加者にワクチンを接種後30分以内に発現したすべてのAEと定義した。

d. AESIは早産とSARS-CoV-2検査(PCR 検査または抗原検査)陽性とし、試験期間を通して収集した。

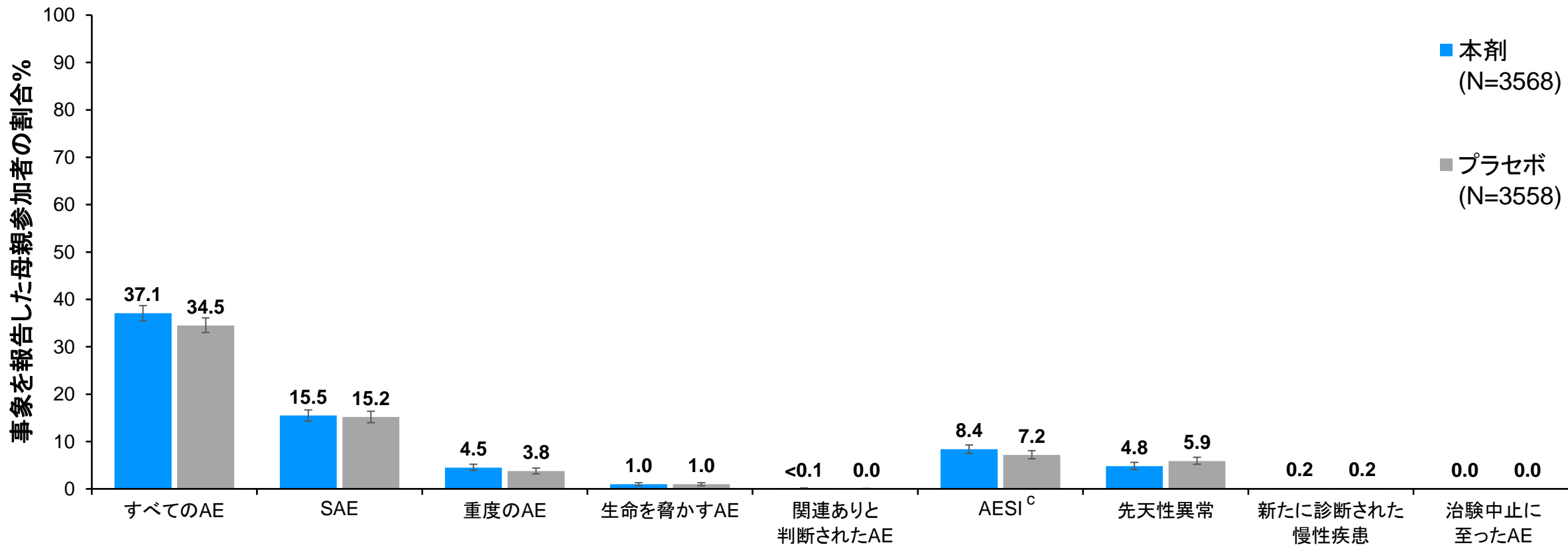
AE=adverse event: 有害事象、AESI=adverse event of special interest: 特に注目すべき有害事象、SAE=serious adverse event: 重篤な有害事象

社内資料 国際共同第三相試験(C3671008試験)承認時評価資料

C3671008(主要解析)

生後1カ月間に有害事象(カテゴリー別)の報告が認められた治験参加者の割合(%)*

乳児参加者^{a,b}



*生後1カ月は30日間としている。しかし、プロトコールに従い、非SAEは出生後28日間のみ収集された。

a. N: 各群の治験参加者数。この例数を分母として発現割合を算出した。

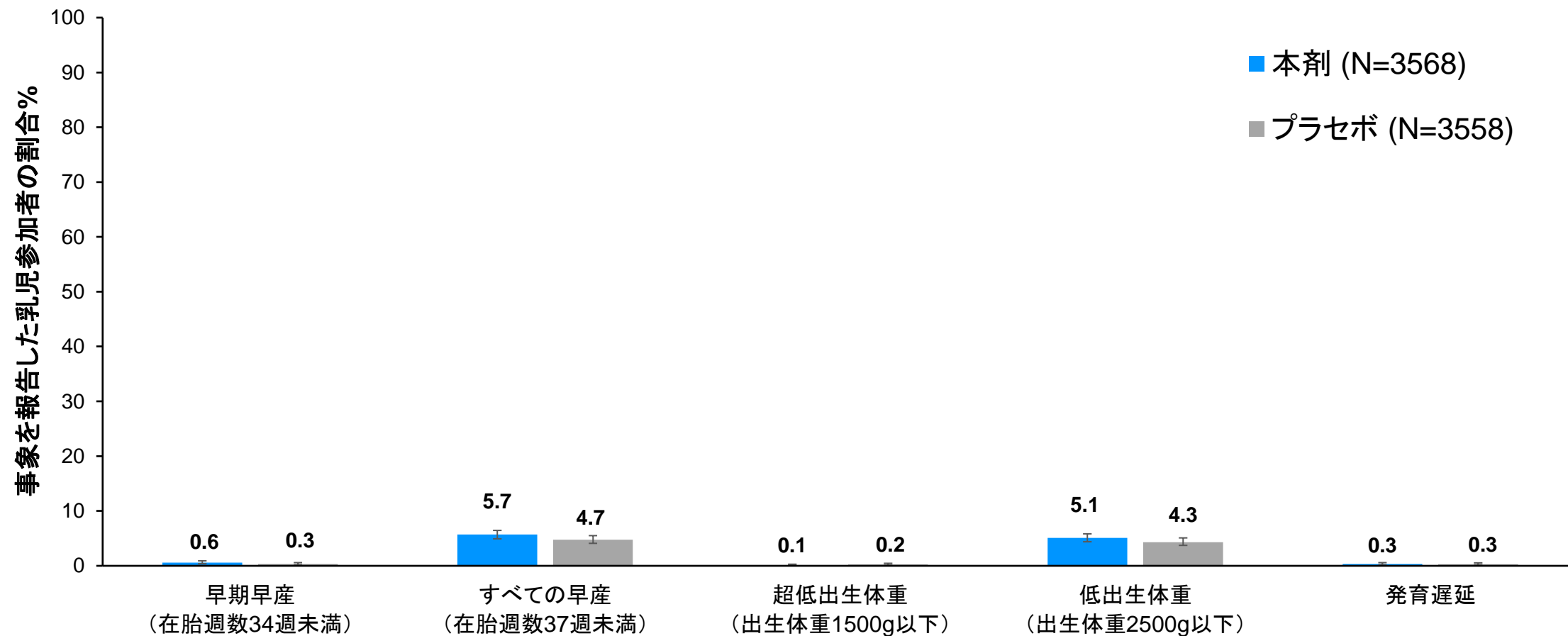
b. Clopper-Pearson法を用いて正確な両側信頼区間(CI)を算出した。

c. AESIは低出生体重児、早産児、発育遅延およびSARS-CoV-2検査(PCR検査または抗原検査)陽性とし、試験期間を通して収集された。

AE=adverse event: 有害事象、AESI=adverse event of special interest: 特に注目すべき有害事象、SAE=serious adverse event: 重篤な有害事象

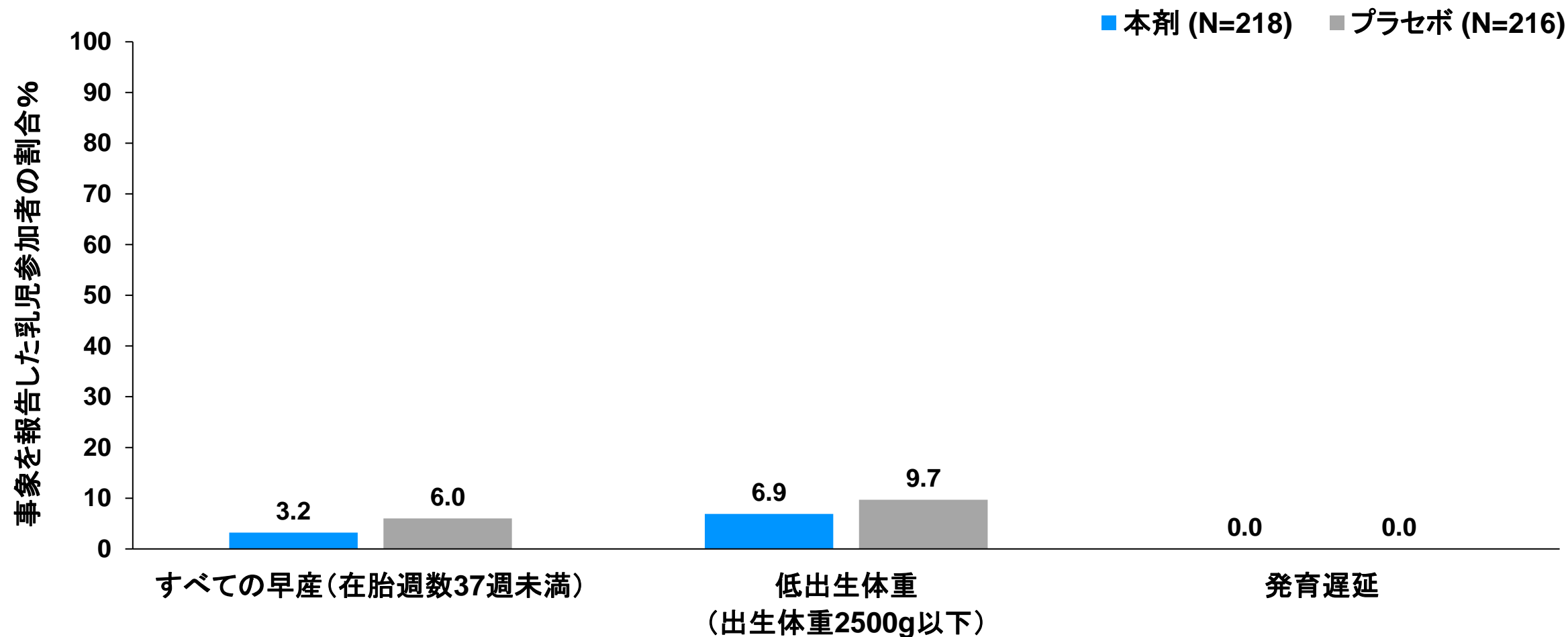
C3671008(主要解析) 出生転帰および発育遅延 - 乳児参加者

早産、低出生体重、および発育遅延が報告された乳児参加者(AESI)



AESI=adverse event of special interest: 特に注目すべき有害事象

C3671008 (日本部分集団の乳児参加者、データカットオフ日:2022年9月2日) 出生転帰および発育遅延(AESI)



C3671008(主要解析) 試験で報告された死亡および胎児死亡

	事象の種別	本剤 (N=3682)	プラセボ (N=3675)
母親参加者の死亡: n = 1			
• 本剤を投与された母親参加者: 1例	母親参加者の死亡	1 (<0.1%)	0
胎児死亡: n = 18			
• 本剤あるいはプラセボを投与された母親参加者の胎児死亡: 18例	胎児死亡または死産	10 (0.3%)	8 (0.2%)
乳児参加者の死亡: n = 17			
• 様々な死亡原因: 16例			
• 評価項目判定委員会でRSVによる急性呼吸器疾患と判定: 1例 (プラセボ群)	乳児参加者の死亡	5 (0.1%)	12 (0.3%)

第3相試験における有効性評価項目

主要評価項目	基準
<p>生後90、120、150および180日以内に発現した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) [評価項目判定委員会(EAC)確定]</p>	<ul style="list-style-type: none"> 乳児参加者のMA-RTI かつ 多呼吸[呼吸数が、生後2カ月齢(生後60日齢)未満では60 bpm以上、生後2～12カ月齢未満では50 bpm以上、生後12～24カ月齢では40 bpm以上]または SpO₂ 95%未満 または 陥没呼吸
<p>生後90、120、150および180日以内に発現したRSVを原因とする高度のMA-LRTI (EAC確定)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 乳児参加者のMA-RTI かつ 多呼吸[呼吸数が、生後2カ月齢(生後60日齢)未満では70 bpm以上、生後2～12カ月齢未満では60 bpm以上、生後12～24カ月齢では50 bpm以上]または SpO₂ 93%未満 または 高流量鼻カニューラまたは人工呼吸器装着(侵襲的あるいは非侵襲的)または 4時間を超えるICUへの収容 または 無反応/意識不明



中央検査機関が実施したRT-PCR法を用いたRSV検査結果が陽性または
認定された検査機関が実施したNAATを用いたRSV検査結果が陽性

EAC=end point adjudication committee: 評価項目判定委員会、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、RSV=respiratory syncytial virus: RSウイルス、RTI=respiratory tract illness: 気道疾患、RT-PCR=reverse transcription-polymerase chain reaction: 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、SpO₂=oxygen saturation: 酸素飽和度

医療機関の受診(MA): 乳児参加者が医療従事者の元に連れてこられた、あるいは医療従事者の診察を受けた(例: 外来もしくは入院、救急外来、応急診療または在宅での往診)

MA-RTI: 医療機関の受診に至り、かつ以下の RTI の徴候・症状を 1 つ以上有したものの: 「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」

C3671008(主要解析)

2つの主要評価項目における生後累積日数別のワクチン有効性(乳児参加者)

RSV陽性 高度MA-LRTI	本剤 (N ^a =3495)	プラセボ (N ^a =3480)	ワクチン有効性 ^c (%) (CI*)
期間	n ^b (%)	n ^b (%)	
生後90日以内	6 (0.2)	33 (0.9)	81.8 (40.6, 96.3)
生後120日以内	12 (0.3)	46 (1.3)	73.9 (45.6, 88.8)
生後150日以内	16 (0.5)	55 (1.6)	70.9 (44.5, 85.9)
生後180日以内	19 (0.5)	62 (1.8)	69.4 (44.3, 84.1)
RSV陽性 MA-LRTI			
期間	n ^b (%)	n ^b (%)	ワクチン有効性 ^c (%) (CI*)
生後90日以内	24 (0.7)	56 (1.6)	57.1 (14.7, 79.8)
生後120日以内	35 (1.0)	81 (2.3)	56.8 (31.2, 73.5) ^d
生後150日以内	47 (1.3)	99 (2.8)	52.5 (28.7, 68.9) ^d
生後180日以内	57 (1.6)	117 (3.4)	51.3 (29.4, 66.8) ^d

CI=confidence interval: 信頼区間

*CIは生後90日以内は両側99.5%、それ以降は両側97.58%。試験の成功基準は、2つの主要評価項目のいずれか一方でワクチン有効性のCIの下限が20%を越えることとした。

a. N: 解析対象者数

b. n: MA-LRTI確定例

c. ワクチン有効性は $1 - (P/[1-P])$ として算出した。Pは本剤群のMA-LRTI確定例を両群のMA-LRTI確定例で除した値である。CIは、90日以内は両側99.5%、それ以降は両側97.58%。生後90日時点の主要解析の有意水準はLan-DeMets法によるO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いて設定され、Bonferroniの調整により2つの主要評価項目に対して有意水準を分配した(各主要評価項目の有意水準は0.005)

d. 生後90日時点での試験の成功基準を満たさなかったため、生後120日時点以降については事後解析である。

C3671008(主要解析)

乳児参加者の生後累積日数別のワクチン有効性:RSV陽性 MA-LRTI

期間	本剤 (N ^a =3495)	プラセボ (N ^a =3480)	ワクチン有効性 ^c (%) (99.17% CI)
	n ^b (%)	n ^b (%)	
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)

*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。

CI=confidence interval:信頼区間

a. N:解析対象者数

b. n:MA-LRTI確定例

c. ワクチン有効性は $1-(P/[1-P])$ として算出した。Pは本剤群のMA-LRTI確定例を両群のMA-LRTI確定例で除した値である。CIは、90日以内は両側99.5%、それ以降は両側97.58%。生後90日時点の主要解析の有意水準はLan-DeMets法によるO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いて設定され、Bonferroniの調整により2つの主要評価項目に対して有意水準を分配した(各主要評価項目の有意水準は0.005)

C3671008(日本部分集団の乳児参加者、データカットオフ日:2022年9月) 2つの主要評価項目における生後累積日数別のワクチン有効性

RSV陽性 高度MA-LRTI

母親参加者のワクチン群*

	本剤 N ^a = 214 n ^b	プラセボ N ^a = 213 n ^b	ワクチン有効性 (95% CI)
生後90日以内	0	3	100% (-140.9, 100)
生後120日以内	1	4	75.1% (-151.5, 99.5)
生後150日以内	1	4	75.1% (-151.5, 99.5)
生後180日以内	1	4	75.1% (-151.5, 99.5)

RSV陽性 MA-LRTI

母親参加者のワクチン群*

	本剤 N ^a = 214 n ^b	プラセボ N ^a = 213 n ^b	ワクチン有効性 (95% CI)
生後90日以内	0	7	100% (30.9, 100)
生後120日以内	1	8	87.6% (7.2, 99.7)
生後150日以内	1	8	87.6% (7.2, 99.7)
生後180日以内	1	8	87.6% (7.2, 99.7)

*母親参加者のワクチン群: 母親参加者の無作為割り付けに従い、乳児参加者を各群に含めた

CI=confidence interval: 信頼区間、MA-LRTI=medically attended lower respiratory tract illness: 医療機関の受診に至った下気道疾患、RSV=respiratory syncytial virus: RSウイルス

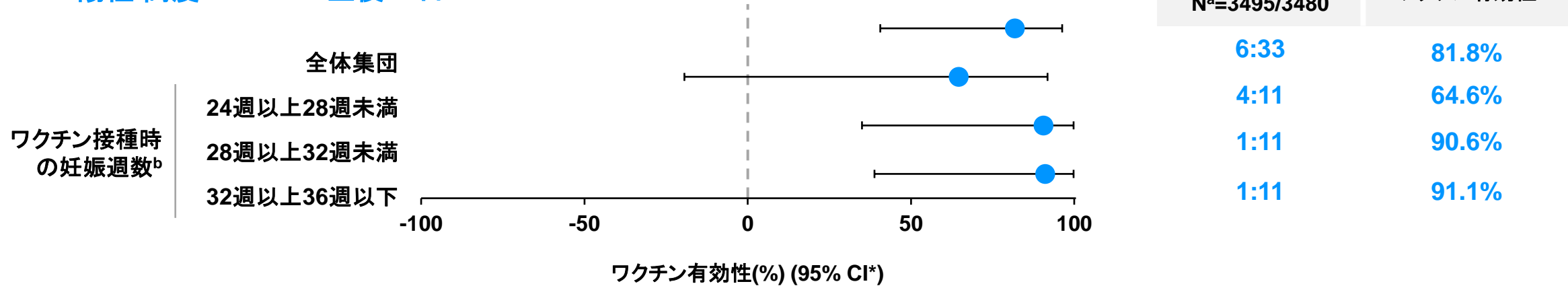
a.N: 解析対象者数

b.n: MA-LRTI確定例

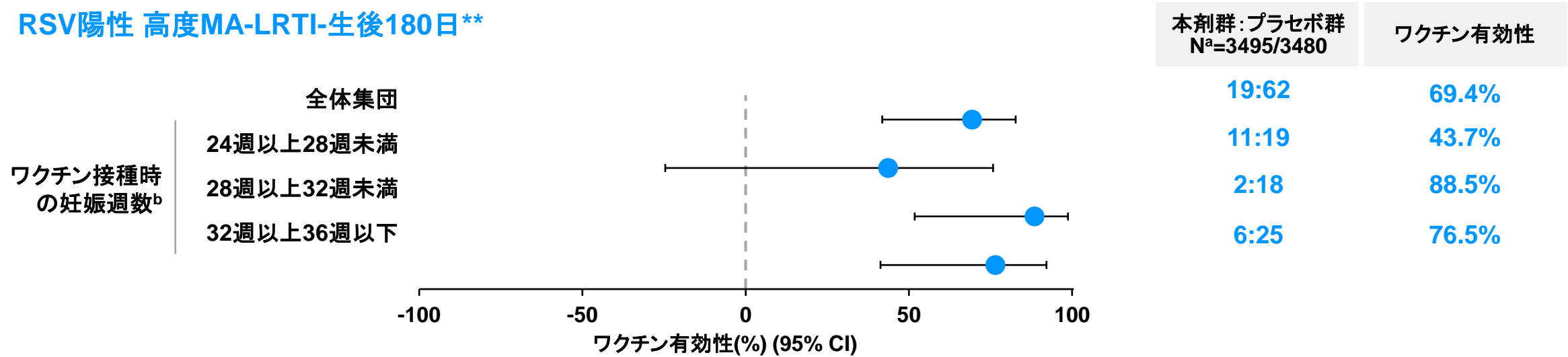
C3671008

ワクチン接種時の母親参加者の妊娠週数に基づくワクチン有効性:RSV陽性 高度MA-LRTI

RSV陽性 高度MA-LRTI-生後90日*



RSV陽性 高度MA-LRTI-生後180日**



a. N: 各群の治験参加者数(リスクにある治験参加者)

b. 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。

*全体集団(生後90日時点)の信頼区間は両側99.5%、**全体集団(生後180日時点)の信頼区間は両側97.58%

まとめ

C3671008（主要解析）

安全性

- 安全性について、本剤が接種された妊婦及びその乳児において安全性の懸念は認められなかった

有効性

RSV陽性 高度MA-LRTI

- 生後90日、120日、150日、180日以内のいずれの評価時点でも試験の成功基準を満たし、有効性が示された

RSV陽性 MA-LRTI

- 生後90日以内については試験の成功基準を満たさなかったが、生後90日、120日、150日、180日以内の各時点のワクチン有効性の推定値からはいずれも安定した有効性が示唆された
- 主要評価項目である生後180日時点までのRSV陽性 MA-LRTI及びRSV陽性 高度MA-LRTI発症例に基づくワクチン有効性の結果より、本剤を接種した妊婦から出生した新生児及び乳児において、生後6カ月間、RSV を原因とする下気道疾患の予防効果が期待できる。
一方、その予防効果は時間経過とともに低下していくと想定されるものの、生後180日以降のRSV陽性 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考えられる*

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

安全性情報のタイムライン

海外安全性情報

- 米国の市販後の安全性情報は、米国予防接種諮問委員会(ACIP)より2024年6月(公表済)、10月に公表予定
- 海外の安全性情報は、安全性定期報告に添付されて報告予定
(安全性定期報告はPMDAに、2024年8月(提出済)から2026年2月(予定)までは6ヵ月ごと、以降は1年ごとに提出予定)
2024年5月30日までに海外で収集された副反応の集積状況からは、新たな安全性の懸念は認められていない。

国内安全性情報

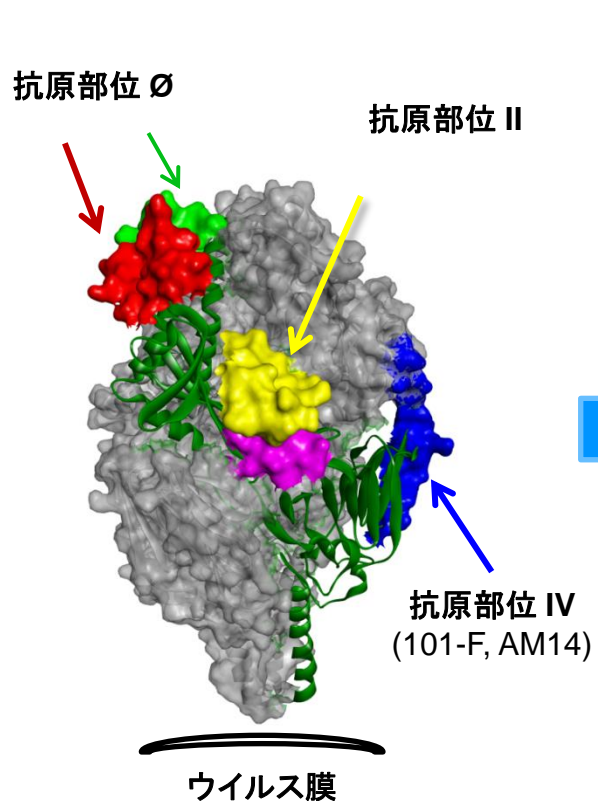
- 市販直後調査(重篤な副反応症例等の発生に関する情報を迅速に収集)
調査期間:販売開始後6ヵ月間(2024年5月31日~11月30日予定)
〈中間報告〉公開時期:2024年9月2日(第1回)、2024年11月中旬頃予定(第2回)
〈最終結果〉公開時期:2025年4月以降(詳細は未定)
市販直後調査の第1回中間報告(2024年5月31日~7月30日)までに収集された副反応の集積状況からは、新たな安全性の懸念は認められていない。
- 特定使用成績調査(妊婦および出生児の使用実態下の安全性の収集)
目標症例数:妊婦450例およびそのすべての出生児
中間集計結果は、安全性定期報告にてPMDAに提出予定
(安全性定期報告は、2024年8月(提出済)から2026年2月(予定)までは6ヵ月ごと、以降は1年ごとに提出予定)
- 当局に集積された安全性情報は、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、薬事審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)で公表予定である(2024年10月以降3ヵ月ごと)。

組換えRSウイルスワクチン
アブリスボ®筋注用
臨床試験成績等の概要
参考資料

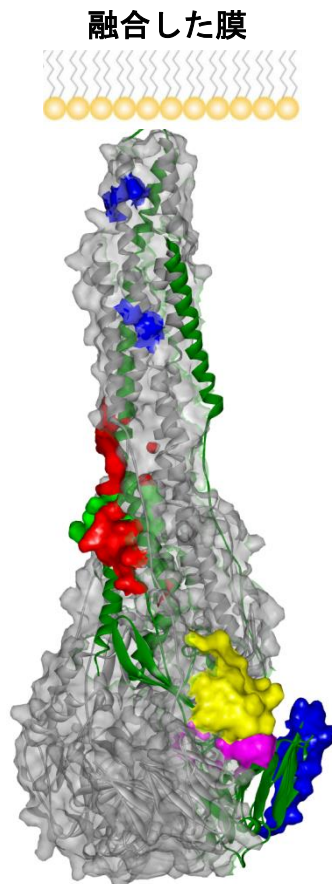
ファイザー株式会社

RSV Fタンパク質の構造

融合前Fタンパク質 三量体



融合後Fタンパク質 三量体



RSVが感染する際、融合前Fタンパク質のみが宿主細胞膜に融合する

融合前Fタンパク質に特異的な抗体が、最も効果的にウイルス感染を防ぐことができる。

C3671008試験(日本部分集団、データカットオフ日:2022年9月2日)

ワクチンの接種を受けた母親から生まれた乳児を対象とした、RSV融合前Fサブユニットワクチンの有効性および安全性を評価する、第3相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
(実施期間:2020年6月17日~2023年10月27日)

日本部分集団(安全性集団、接種したワクチンに基づく例数)

母親参加者:462例(本剤群:230例,プラセボ群:232例)

乳児参加者:434例(本剤群:218例,プラセボ群:216例)

A Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Subunit Vaccine in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy

C3671008 (日本部分集団)

治験参加者背景 (母親参加者の安全性集団、データカットオフ日: 2022年9月2日)

	本剤 (N ^a =230); n ^b (%)	プラセボ (N ^a =232); n ^b (%)	総数 (N ^a =462); n ^b (%)
ワクチン接種時の年齢			
平均値 (標準偏差)	32.0 (4.78)	32.0 (4.95)	32.0 (4.86)
中央値 (範囲)	32.0 (20–45)	32.0 (20–44)	32.0 (20–45)
ワクチン接種時の妊娠週数			
平均値 (標準偏差)	31.3 (3.28)	31.0 (3.27)	31.2 (3.28)
中央値 (範囲)	31.8 (24.0–36.0)	31.3 (24.0–36.9)	31.6 (24.0–36.9)
ワクチン接種時の妊娠週数			
24週以上28週未満	47 (20.4)	51 (22.0)	98 (21.2)
28週以上32週未満	69 (30.0)	81 (34.9)	150 (32.5)
32週以上36週以下	114 (49.6)	99 (42.7)	213 (46.1)
36週超	0	1 (0.4)	1 (0.2)

a. N: 各群の治験参加者数。この治験参加者数を分母として割合を算出した。

b. n: カテゴリーに該当する治験参加者数。

T Otsuki et al. Vaccine 2024:S0264-410X(24)00668-6.

C3671008(日本部分集団)

治験参加者背景(乳児参加者の安全性集団、データカットオフ日:2022年9月2日)

	本剤 (N ^a =218); n ^b (%)	プラセボ (N ^a =216); n ^b (%)	総数 (N ^a =434); n ^b (%)
性別			
男児	111 (50.9)	107 (49.5)	218 (50.2)
女児	107 (49.1)	109 (50.5)	216 (49.8)
出生時の在胎週数			
24週以上28週未満	0	0	0
28週以上34週未満	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
34週以上37週未満	6 (2.8)	12 (5.6)	18 (4.1)
37週以上42週未満	211 (96.8)	202 (93.5)	413 (95.2)
42週超	0	1 (0.5)	1 (0.2)
出生体重			
超低出生体重(1000g未満)	0	0	0
極低出生体重(1000g以上1500g未満)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
低出生体重(1500g以上2500g未満)	15 (6.9)	20 (9.3)	35 (8.1)

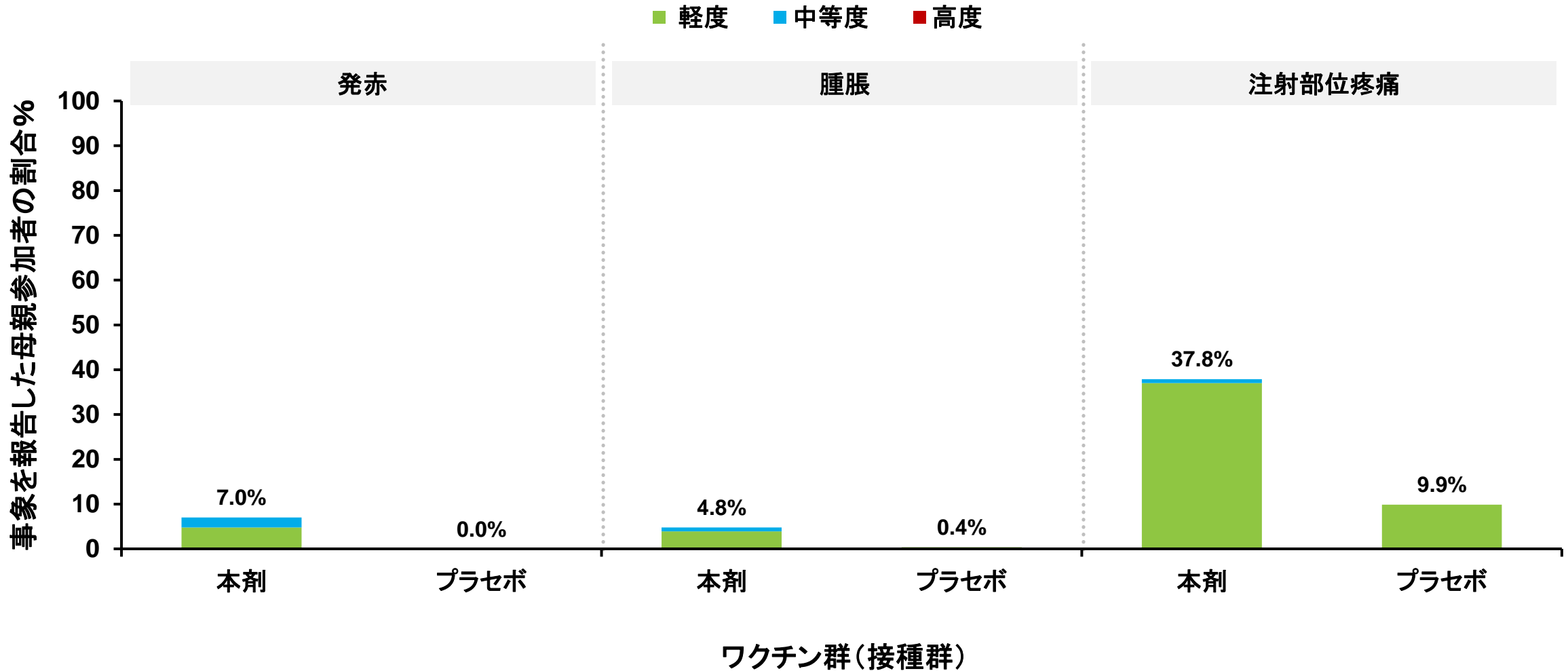
a. N: 各群の治験参加者数。この治験参加者数を分母として割合を算出した。

b. n: カテゴリーに該当する治験参加者数。

T Otsuki et al. Vaccine 2024:S0264-410X(24)00668-6.

C3671008(日本部分集団)

ワクチン接種後7日間の局所反応 母親参加者(N=462)

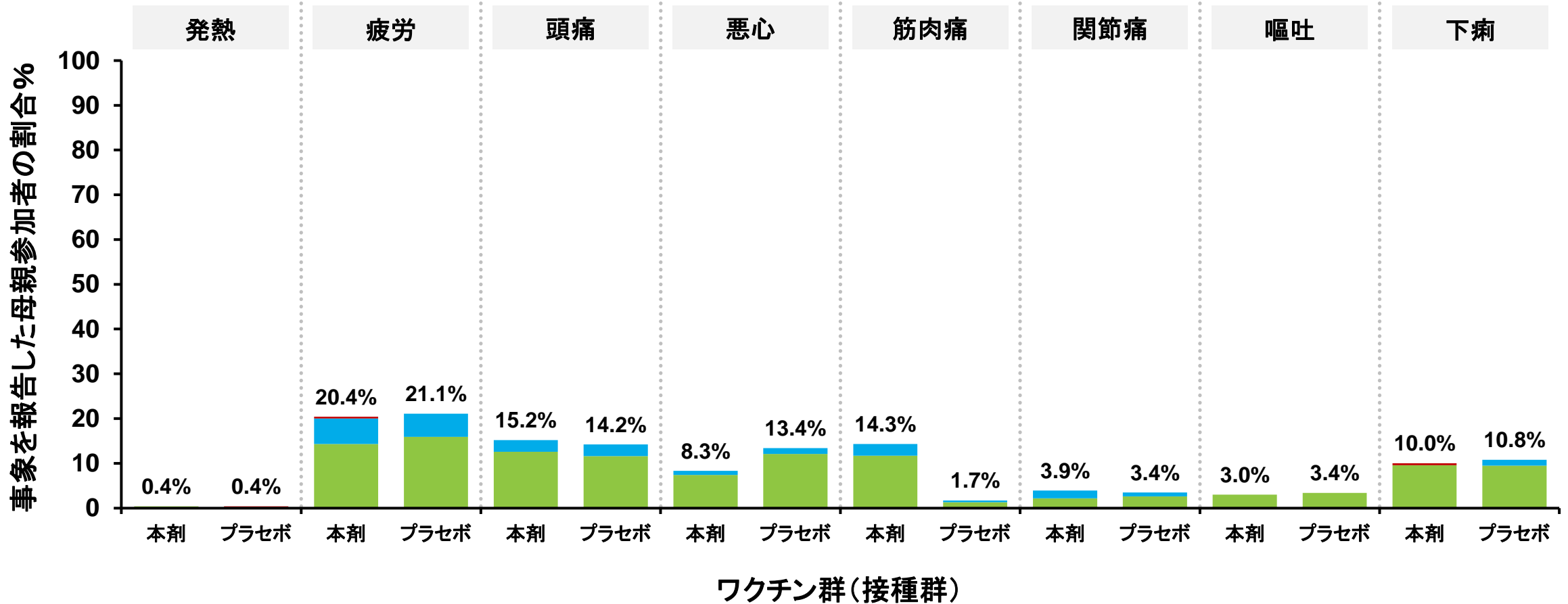


C3671008(日本部分集団)

ワクチン接種後7日間の全身反応

母親参加者(N=462)

■ 軽度または38.0°C~38.4°Cの発熱 ■ 中等度または38.5°C~38.9°Cの発熱 ■ 高度または39.0°C~40.0°Cの発熱 ■ >40°Cの発熱



T Otsuki et al. Vaccine 2024:S0264-410X(24)00668-6.
審査報告書

C3671008試験

ワクチンの接種を受けた母親から生まれた乳児を対象とした、RSV融合前Fサブユニットワクチンの有効性および安全性を評価する、第3相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
[実施期間：2020年6月17日～2023年10月27日(主要解析：2022年9月, 最終解析：2023年10月)]

主要解析のデータカットオフ日

有効性解析(乳児参加者)：2022年9月30日

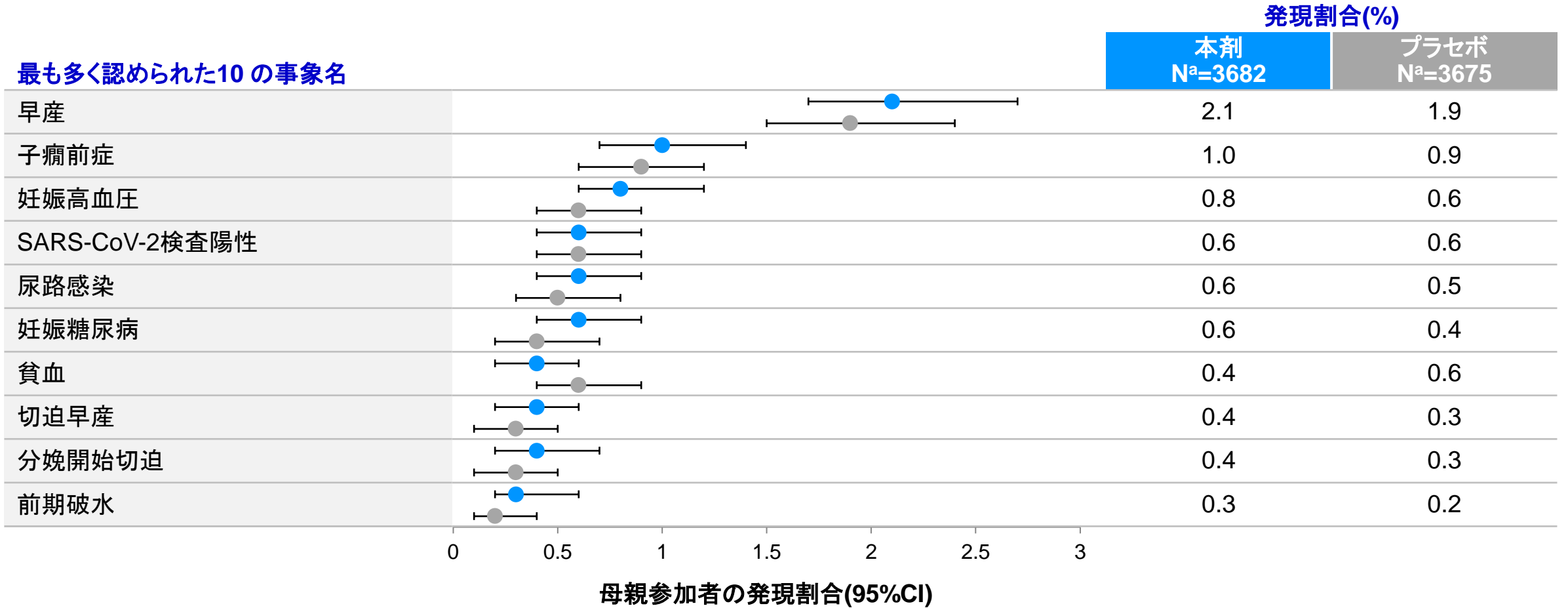
有効性解析(母親参加者)および安全性解析(乳児参加者および母親参加者)：2022年9月2日

A Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Subunit Vaccine in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy

C3671008(主要解析)

ワクチン接種後1カ月以内に報告された有害事象

母親参加者

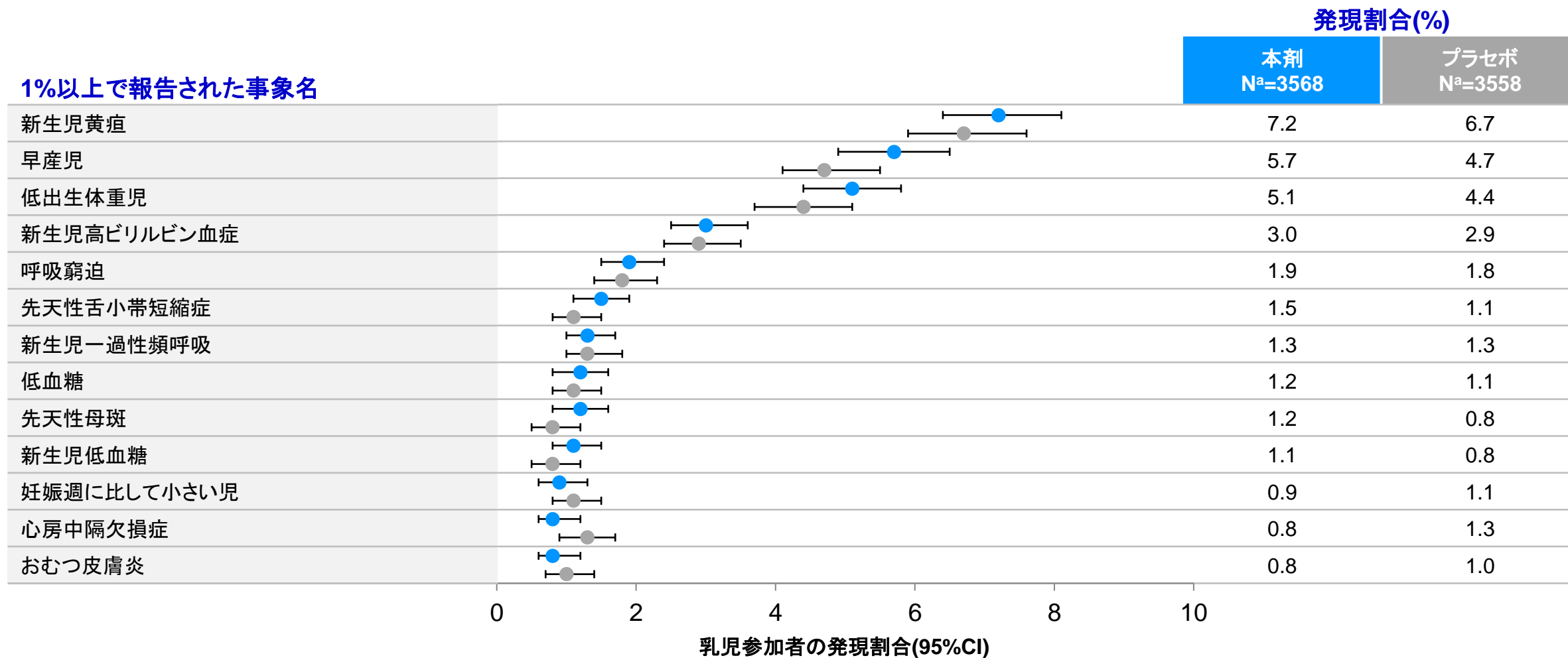


a. N: 各ワクチン群の治験参加者数。この例数を分母として発現割合を算出した。

C3671008(主要解析)

出生後1カ月以内に報告された有害事象(発現割合1.0%以上)

乳児参加者



a. N: 各ワクチン群の治験参加者数。この例数を分母として発現割合を算出した。

C3671008(主要解析)

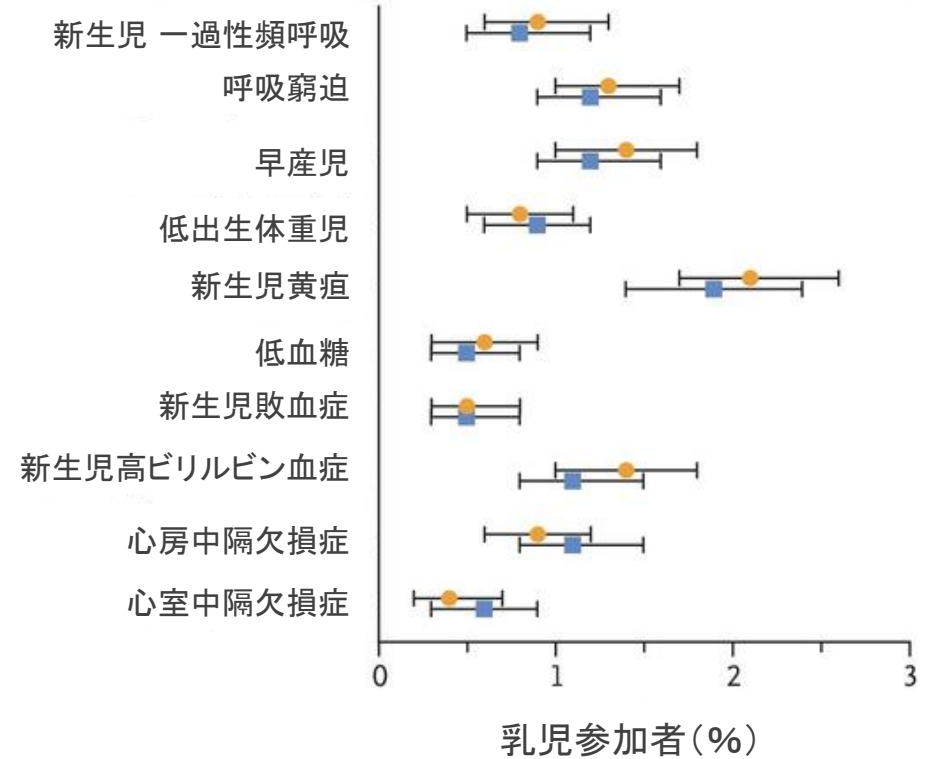
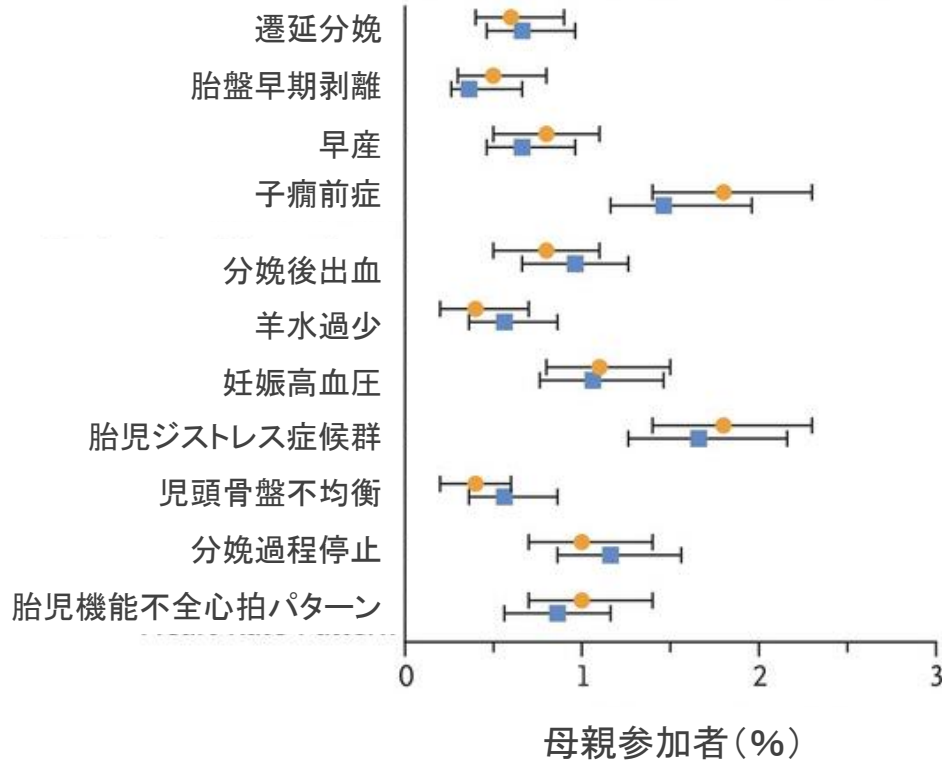
最も多く報告された重篤な有害事象(発現割合0.4%以上)

母親参加者: ワクチン接種から分娩後6カ月まで

乳児参加者: 出生から生後24カ月まで

重篤な有害事象

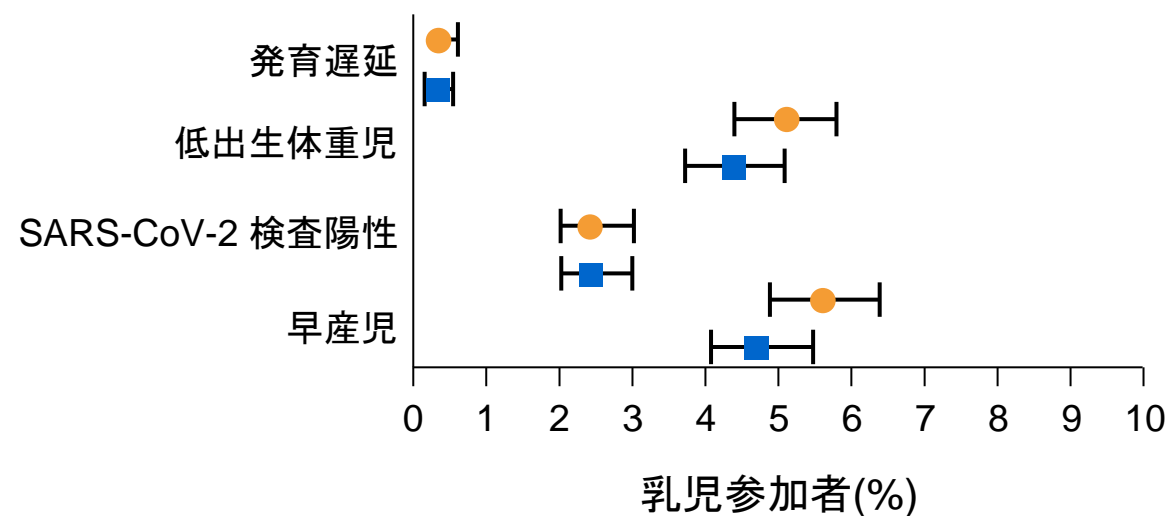
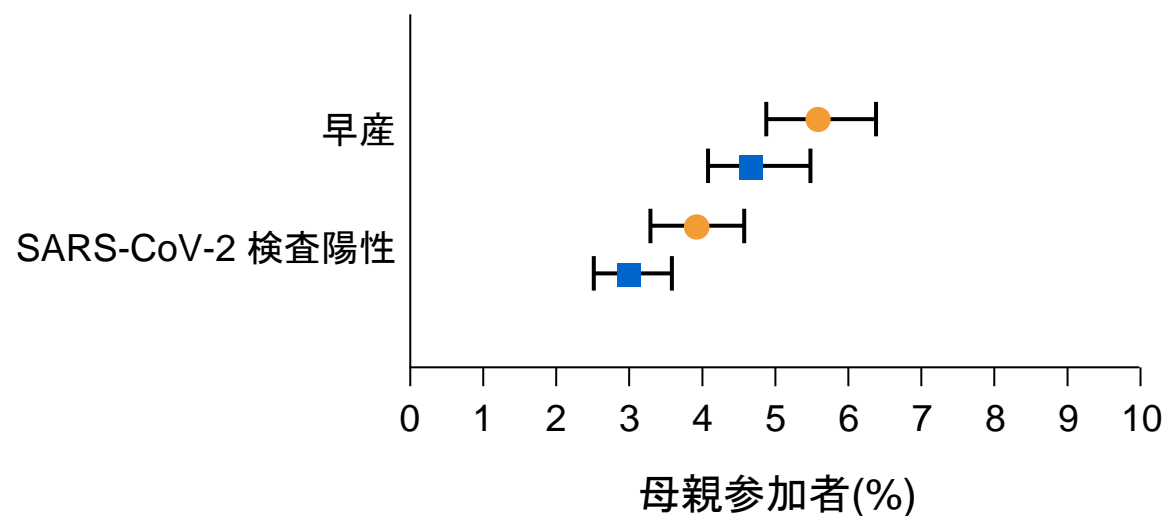
- 本剤(母親参加者、N=3682; 乳児参加者、N=3568)
- プラセボ(母親参加者、N=3675; 乳児参加者、N=3558)



Adapted from Figure 4C, Kampmann B et al. N Engl J Med 2023;388:1451-1464.

C3671008(主要解析) 特に注目すべき有害事象

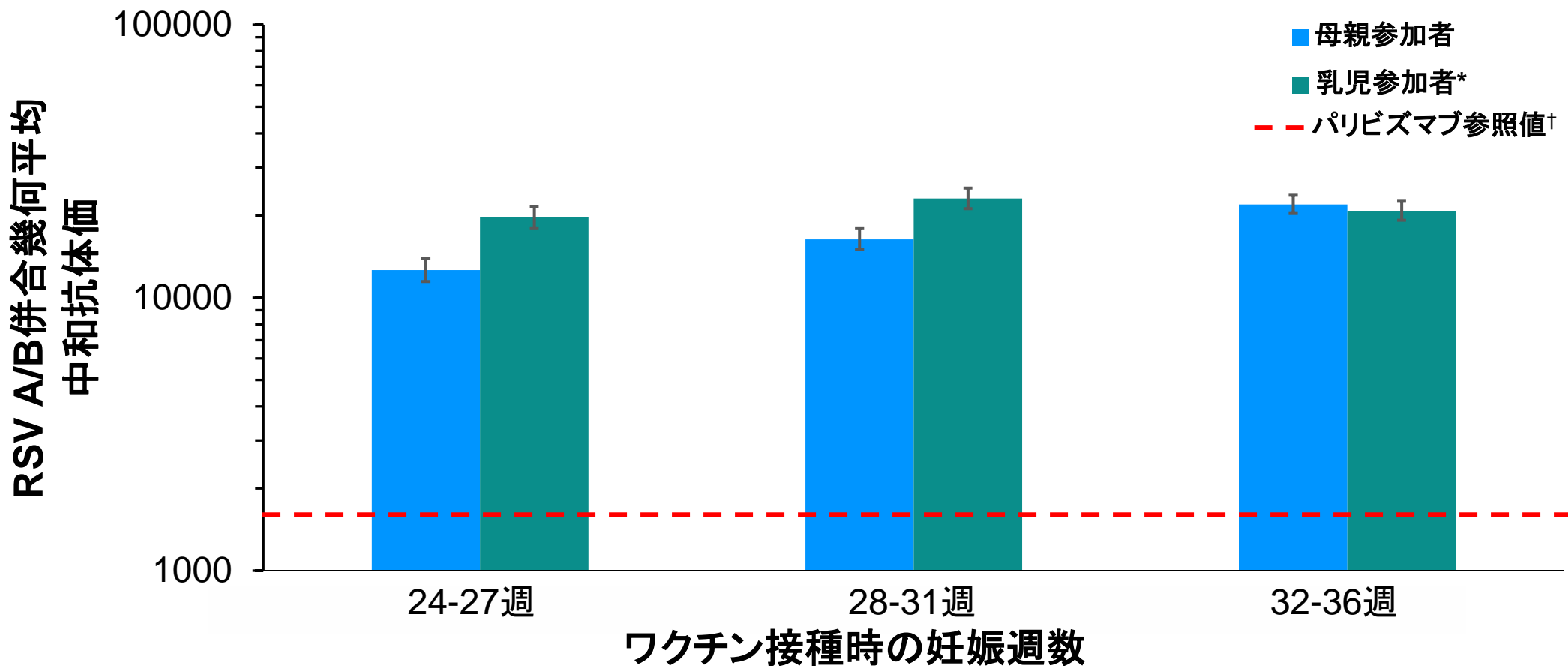
- 本剤
[(母親参加者(n=3682); 乳児参加者(n=3568)]
- プラセボ
[母親参加者(n=3675); 乳児参加者(n=3558)]



Adapted from Figure 4B, Kampmann B et al. N Engl J Med 2023;388:1451-1464

C3671008

ワクチン接種時 妊娠週数別の分娩時幾何平均中和抗体価および 母親から乳児への中和抗体の経胎盤移行率



経胎盤移行率

1.57

1.41

0.96

1. Kampmann B. Presented at: 6th International Neonatal & Maternal Immunization Symposium; March 12-14, 2024; San Jose, Costa Rica.

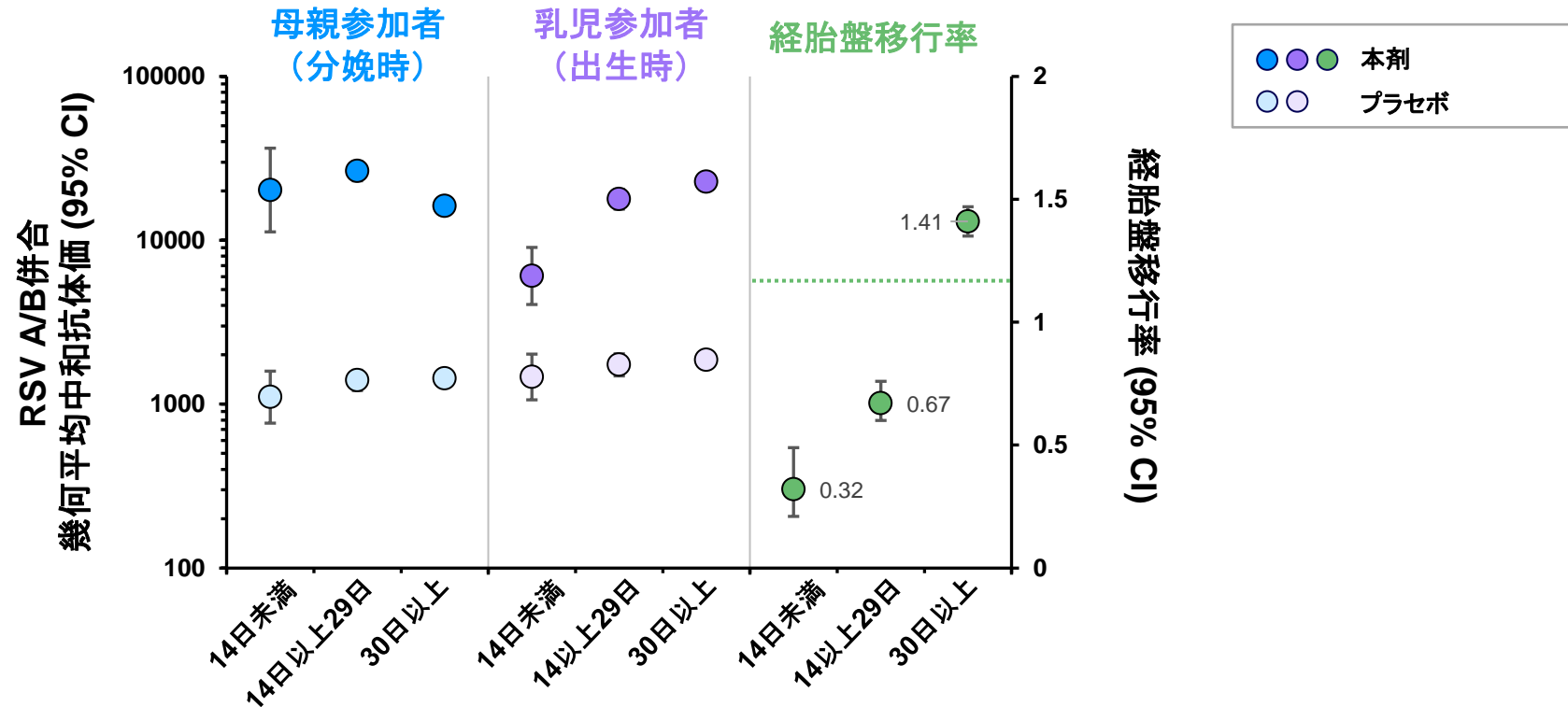
*乳児の大部分(94%)は正期産(妊娠37週以上)で生まれた(Kampmann B, et al. *N Engl J Med.* 2023;388:1451-1464).

†パブリズマブ参照値=乳児におけるRSVによるICU収容に対して予防効果が検証されたパブリズマブの用量100ug/mLに相当するRSV A/B 50%中和抗体価 (Forbes ML, Kumar VR, Yogev R, et al. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2789-94).

C3671008

ワクチン接種から分娩までの期間別の幾何平均中和抗体価および 母親から乳児への中和抗体の経胎盤移行率

ワクチン接種から分娩までの期間別の評価可能免疫原性集団*	
	14日未満 (N=32)
	14日以上29日 (N=147)
	30日以上 (N=931)



*From convenience sample

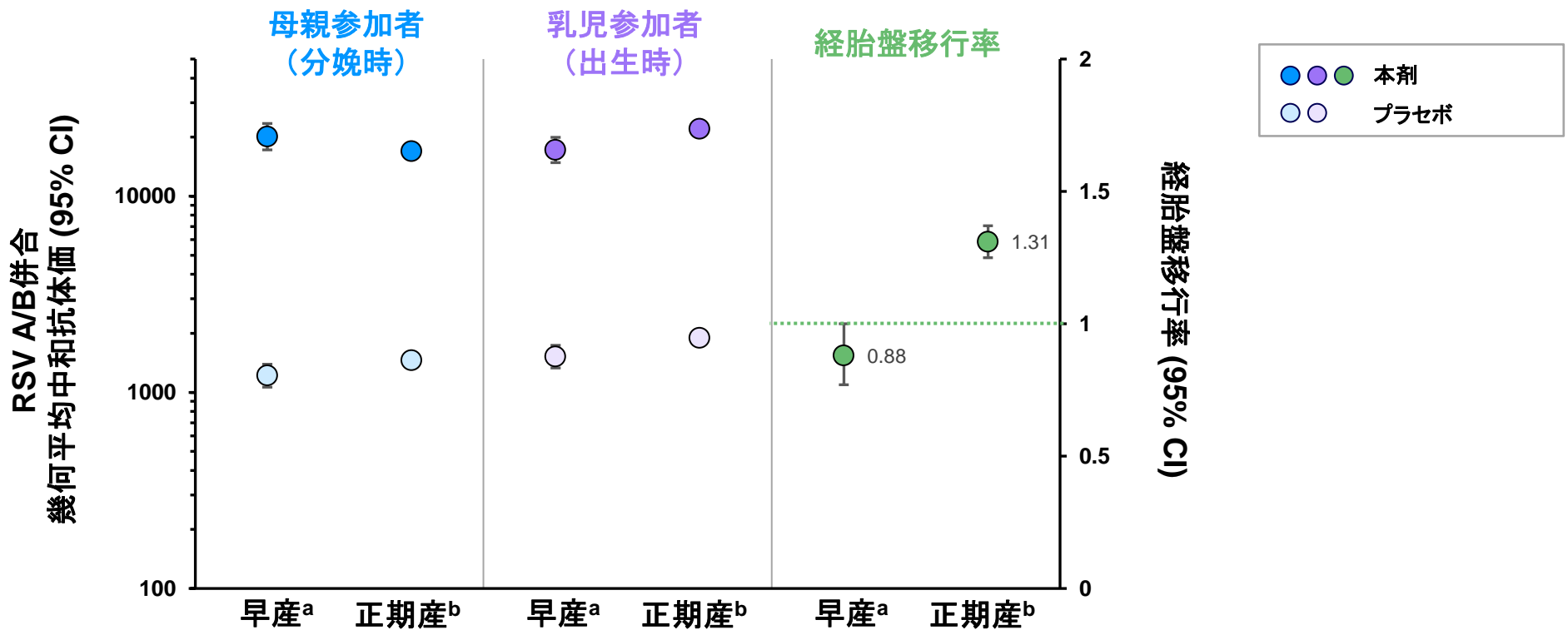
CI=confidence interval: 信頼区間、RSV=respiratory syncytial virus: RSウイルス、RSV A=RSV subgroup A: RSV サブグループA、RSV B=RSV subgroup B: RSV サブグループB

Kampmann B et al. Safety and immunogenicity of bivalent prefusion vaccines administered during pregnancy to prevent infant RSV. Oral presentation at INMIS Conference, March 12, 2024.

C3671008

出生時の在胎週数別の幾何平均中和抗体価および 母親から乳児への中和抗体の経胎盤移行率

出生時の在胎週数別の早産部分集団 (N=379)	
	24週以上28週未満 (N=2)
	28週以上34週未満 (N=32)
	34週以上37週未満 (N=345)



a. 早産: 在胎週数37週未満
b. 正期産: 妊娠37週以降の出産

CI=confidence interval: 信頼区間、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
Kampmann B et al. Safety and immunogenicity of bivalent pre-fusion vaccines administered during pregnancy to prevent infant RSV. Oral presentation at INMIS Conference, March 12, 2024.

C3671008試験(最終解析)

ワクチンの接種を受けた母親から生まれた乳児を対象とした、RSV融合前Fサブユニットワクチンの有効性および安全性を評価する、第3相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験



[実施期間: 2020年6月17日~2023年10月27日(主要解析:2022年9月, 最終解析:2023年10月)]

A Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Subunit Vaccine in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy

C3671008 (最終解析*)

ワクチン接種を受けた母親から生まれた乳児を対象とした、本剤の有効性および安全性を評価する第3相、無作為化、プラセボ対象、二重盲検試験

合計^a

	母親参加者: 出産6ヵ月後の安全性	7386 (主要解析より29例多い)
	乳児参加者: 最長2年の安全性および呼吸器サーベイランス	7307 (主要解析より181例多い)

2020年
6月

2022年
9月

2023年
10月

主要解析:

2020年6月～2022年9月

最終解析:

2020年6月～2023年10月

*最終解析には安全性、有効性、免疫原性の結果が含まれる。なお本解析で示された有効性は記述統計のみである。

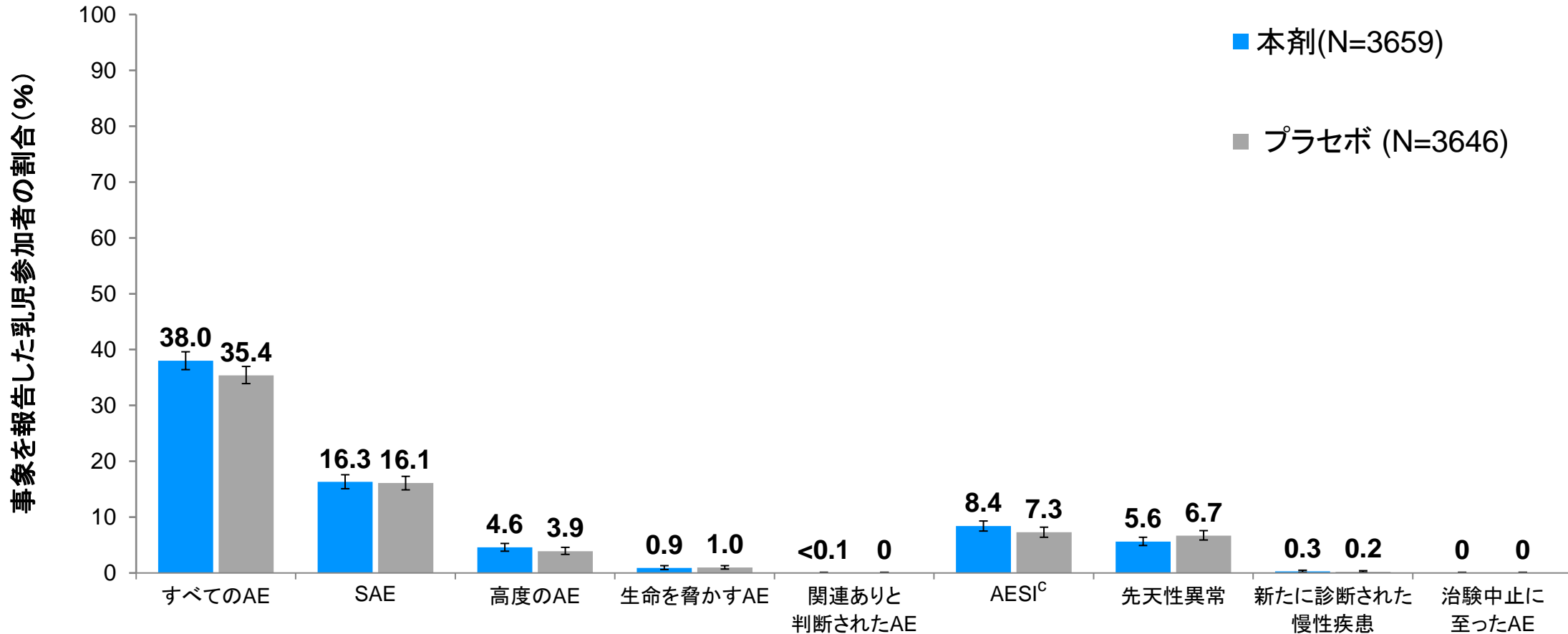
a. ワクチン接種を完了した例数

Munjal I. Oral presentation at RSVVW'24, February 15, 2024, Mumbai, India

C3671008(最終解析)

生後1カ月間に有害事象(カテゴリー別)を報告した割合(%)*

乳児参加者の安全性集団^{a,b}



*統計解析計画では、生後1カ月は30日間としている。しかし、プロトコルに従い、非SAEは出生後28日間のみ収集された。

a.N: 各群の試験参加者数。この例数を分母として発現割合を算出した。

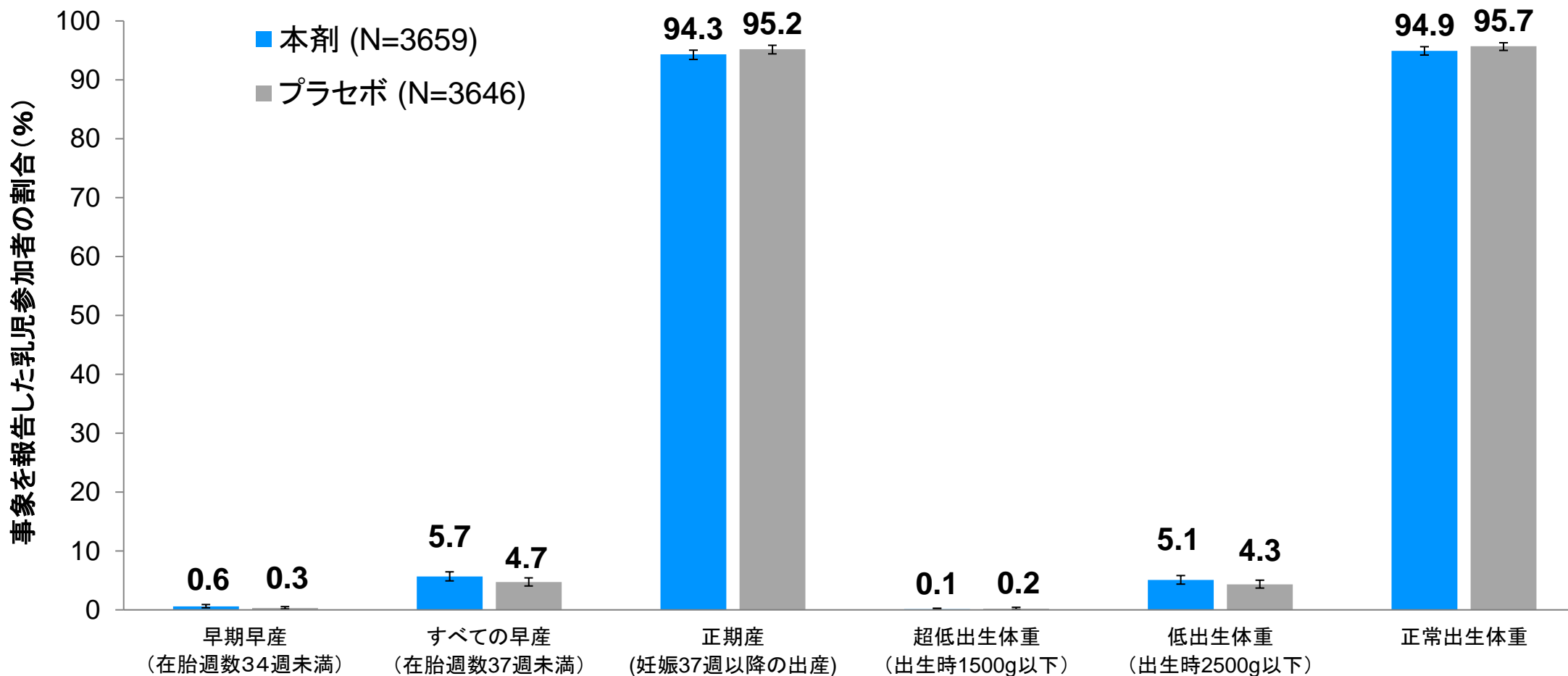
b.Clopper-Pearson法を用いて正確な両側信頼区間(CI)を算出した。

c.AESIは低出生体重児、早産児、発育遅延およびSARS-CoV-2検査(PCR検査または抗原検査)陽性とし、試験期間を通して収集された。

AE=adverse event: 有害事象、AESI=adverse event of special interest: 特に注目すべき有害事象、SAE=serious adverse event: 重篤な有害事象

Munjali I. Oral presentation at RSVVW'24, February 15, 2024, Mumbai, India

C3671008 (最終解析) 出生転帰- 乳児参加者^a



a. N: 各ワクチン群の治験参加者数。この例数を分母として発現割合を算出した。

Munjali I. Oral presentation at RSVVW'24, February 15, 2024, Mumbai, India

C3671008 (最終解析)
妊娠転帰
(母親参加者の安全性集団)

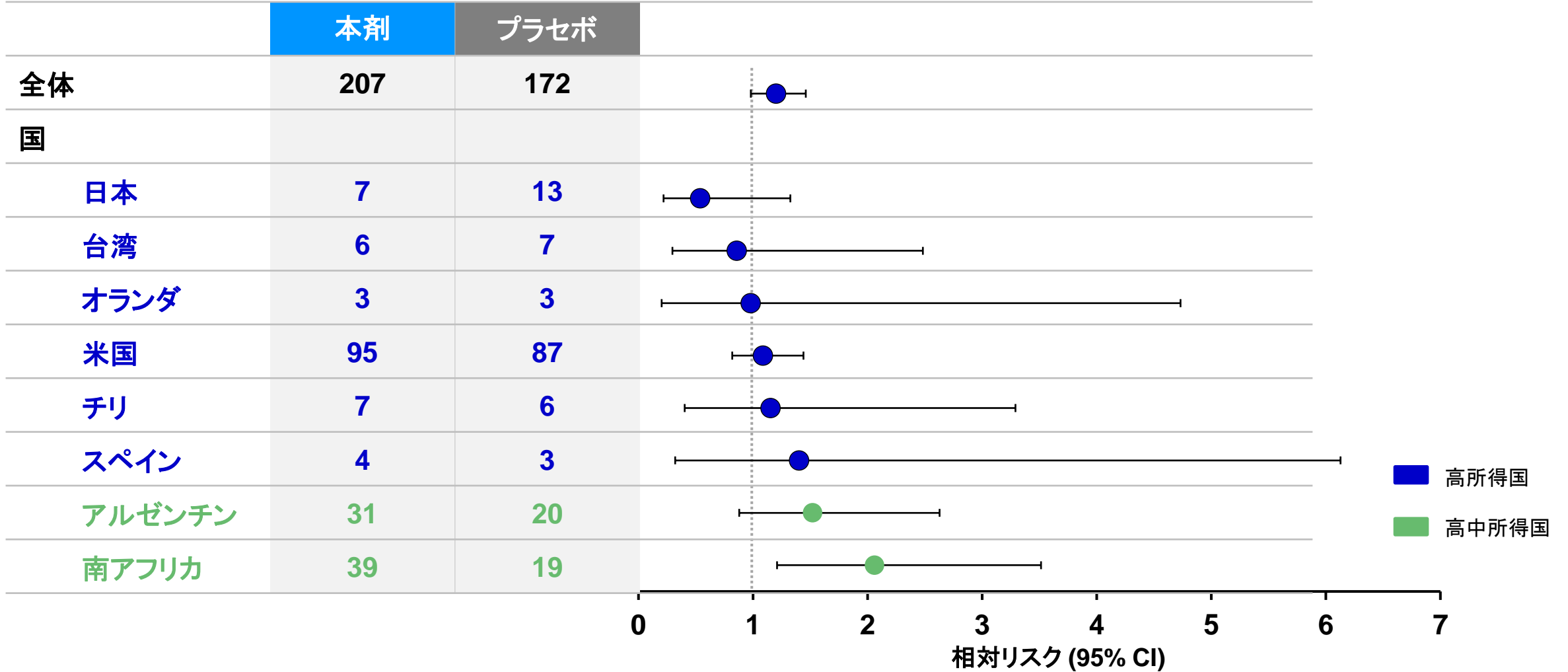
	本剤 n ^b (%)	プラセボ n ^b (%)
ワクチン接種から分娩までの日数	N^a=3669	N^a=3657
平均値 (標準偏差)	57.6 (25.96)	57.9 (26.14)
中央値 (範囲)	54.0 (2,121)	55.0 (1,132)
分娩時の妊娠週数	N^a=3656	N^a=3643
平均値 (標準偏差)	39.1 (1.40)	39.1 (1.36)
中央値 (範囲)	39.1 (27.4, 43.9)	39.1 (27.9, 44.3)
分娩転帰	N^a=3669	N^a=3657
経膈分娩	2577 (70.2)	2569 (70.2)
帝王切開	1092 (29.8)	1087 (29.7)
母親参加者および胎児の死亡	N^a=3682	N^a=3675
母親参加者の死亡	1 (<0.1)	0
胎児死亡または死産	10 (0.3)	9 (0.2)

a. N: 各ワクチン群の治験参加者数。この例数を分母として発現割合を算出した。
b. n: カテゴリーに該当する治験参加者数。

C3671008(最終解析)

国別の早産の報告数(早産が5例を超える国)

例数

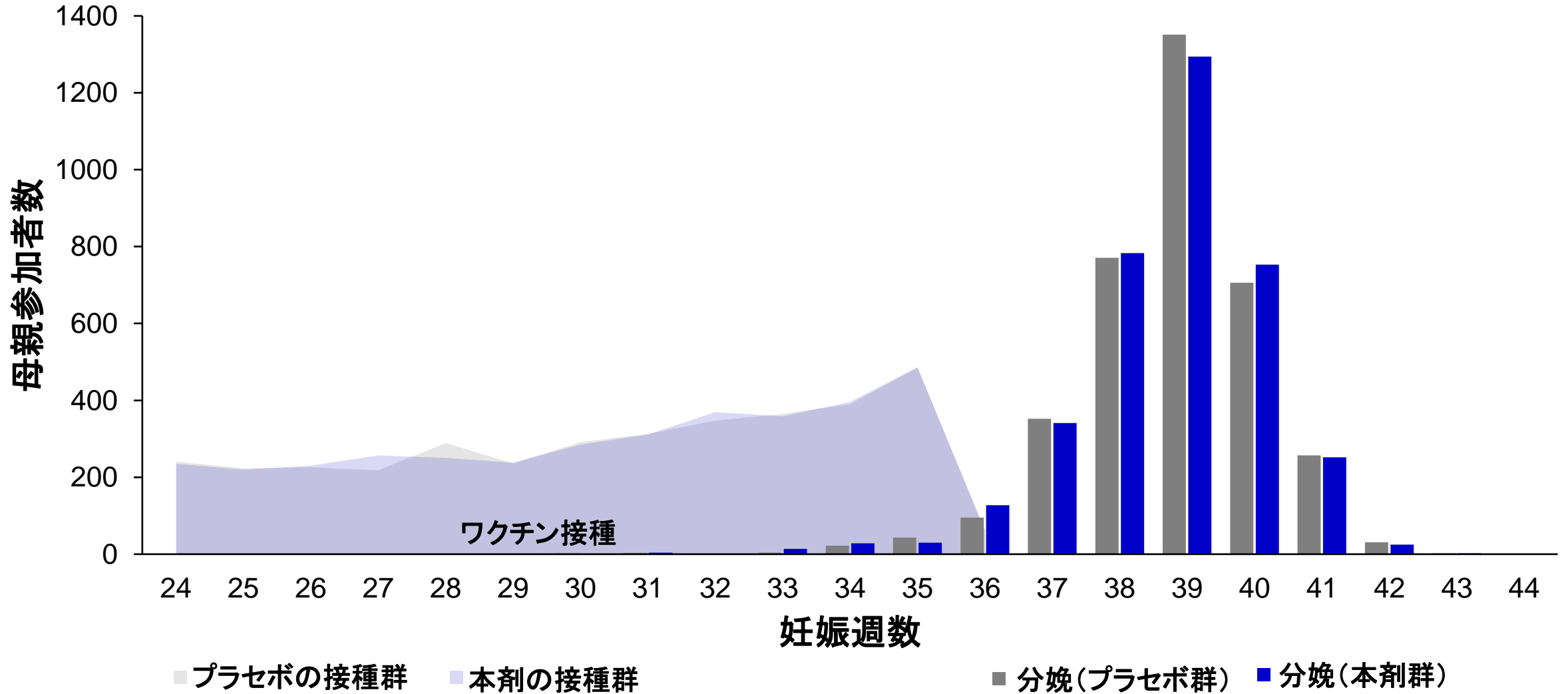


CI=confidence interval: 信頼区間

Munjal I. Oral presentation at RSVVW'24, February 15, 2024, Mumbai, India

C3671008(最終解析)

母親参加者のワクチン接種時および分娩時の妊娠週数



、RSV=respiratory syncytial virus:RSウイルス
Munjali I. Oral presentation at RSVVW'24, February 15, 2024, Mumbai, India

C3671008(最終解析)

全体およびサブカテゴリー別の乳児参加者の死亡

事象の種類	本剤 N ^a =3659 n ^b	プラセボ N ^a =3646 n ^b	相対リスク (95%CI)
死因を問わない乳児死亡の合計 (n=22)	8	14	0.57 (0.24, 1.36)
RSVによる乳児死亡	0	1	-
早産児死亡	1*	2	0.50 (0.05, 5.49)
新生児死亡 (出生後30日未満)	3*	5	0.60 (0.14, 2.50)

a. N: 各ワクチン群の治験参加者数。

b. n: カテゴリーに該当する治験参加者数。

*早産児1例が新生児期(30日未満)に死亡した。この乳児は、南アフリカで組み入れられた本剤群の乳児参加者であり、早産児と新生児の両サブカテゴリーに含まれる。

CI=confidence interval: 信頼区間、RSV=respiratory syncytial virus: RSウイルス

Munjali I. Oral presentation at RSVVW'24, February 15, 2024, Mumbai, India

C3671008 (最終解析)

RSV陽性 高度MA-LRTI (EAC確定) に基づくワクチン有効性 (乳児参加者)

母親参加者のワクチン群*

有効性の主要評価項目は統計的な成功基準 (CIの下限が20%を上回る) を満たした

主要解析 ¹	生後90日	生後120日	生後150日	生後180日
	本剤* (N ^a =3495), n ^b (%)	6 (0.2)	12 (0.3)	16 (0.5)
プラセボ* (N ^a =3480), n ^b (%)	33 (0.9)	46 (1.3)	55 (1.6)	62 (1.8)
ワクチンの有効性 (CI*)	81.8% (40.6, 96.3)	73.9% (45.6, 88.8)	70.9% (44.5, 85.9)	69.4% (44.3, 84.1)

有効性の最終解析結果は主要解析結果と一貫していた

最終解析 ²	生後90日	生後180日
	本剤* (N ^a =3585), n ^b (%)	6 (0.2)
プラセボ* (N ^a =3563), n ^b (%)	34 (1.0)	70 (2.0)
ワクチンの有効性 (95% CI)	82.4% (57.5, 93.9)	70.0% (50.6, 82.5)

*母親参加者のワクチン群: 母親参加者の無作為割り付けに従い、乳児参加者を各ワクチン群に含めた

a. N: 各群の治験参加者数 (リスクにある治験参加者)。この治験参加者数を分母として割合を算出した。

b. n: 症例数

*90日以内は両側99.5%、それ以降は両側97.58%。生後90日時点の主要解析の有意水準はLan-DeMets法によるO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いて設定され、Bonferroniの調整により2つの主要評価項目に対して有意水準を分配した (各主要評価項目の有意水準は0.005)。

CI=confidence interval: 信頼区間、MA-LRTI=medically attended lower respiratory tract illness: 医療機関の受診に至った下気道疾患、RSV=respiratory syncytial virus: RSウイルス
Kampmann B et al. N Engl J Med 2023;388:1451-1464; Munjal I. Oral presentation at RSVVW'24, February 15, 2024, Mumbai, India.: 社内資料 国際共同第Ⅲ相試験 (C3671008試験)