

2024 年 3 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号

87625

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

抗RSウイルスヒトモノクローナル抗体製剤
筋肉内注射用ニルセビマブ（遺伝子組換え）製剤ベイフォータス[®]筋注50mgシリンジベイフォータス[®]筋注100mgシリンジBeyfortus[®] 50mg/100mg solution for intramuscular injection in syringe

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 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	ベイフォータス筋注50mgシリンジ： 1シリンジ中（0.5mL）ニルセビマブ（遺伝子組換え）50mg含有 ベイフォータス筋注100mgシリンジ： 1シリンジ中（1.0mL）ニルセビマブ（遺伝子組換え）100mg含有
一般名	和名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Nirsevimab（Genetical Recombination）（JAN）
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3月26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	製造販売元：アストラゼネカ株式会社 販売元：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：サノフィワクチンコールセンター（平日9:00～17:00） TEL:0120-870-891 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本 IF は 2024 年 3 月作成の添付文書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（<http://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. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
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… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 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

1. 販売名…………… 4
 - (1) 和名…………… 4
 - (2) 洋名…………… 4
 - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
 - (1) 和名（命名法）…………… 4
 - (2) 洋名（命名法）…………… 4
 - (3) ステム（stem）…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 5
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

1. 物理化学的性質…………… 6
 - (1) 外観・性状…………… 6
 - (2) 溶解性…………… 6
 - (3) 吸湿性…………… 6
 - (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点…………… 6
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 6
 - (6) 分配係数…………… 6
 - (7) その他の主な示性値…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
 - (1) 剤形の区別…………… 8
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 8
 - (3) 識別コード…………… 8
 - (4) 製剤の物性…………… 8
 - (5) その他…………… 8
2. 製剤の組成…………… 8
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤…………… 8
 - (2) 電解質等の濃度…………… 8
 - (3) 熱量…………… 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…………… 9

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）… 9
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 10
 - (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…………… 10
 - (2) 包装…………… 10
 - (3) 予備容量…………… 10
 - (4) 容器の材質…………… 10
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 12
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 12
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 12
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 13
5. 臨床成績…………… 14
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 14
 - (2) 臨床薬理試験…………… 15
 - (3) 用量反応探索試験…………… 17
 - (4) 検証的試験…………… 25
 - 1) 有効性検証試験…………… 25
 - 2) 安全性試験…………… 38
 - (5) 患者・病態別試験…………… 38
 - (6) 治療的使用…………… 39
 - 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…………… 39
 - 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…………… 39
 - (7) その他…………… 39

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…………… 40
2. 薬理作用…………… 40
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 40
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 40
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 45

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 46
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 46
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 46
 - (3) 中毒域…………… 46
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 46
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 47
 - (1) 解析方法…………… 47

(2) 吸収速度定数	47
(3) 消失速度定数	47
(4) クリアランス	47
(5) 分布容積	47
(6) その他	47
3. 母集団（ポピュレーション）解析	47
(1) 解析方法	47
(2) パラメータ変動要因	48
4. 吸収	48
5. 分布	48
(1) 血液－脳関門通過性	48
(2) 血液－胎盤関門通過性	48
(3) 乳汁への移行性	48
(4) 髄液への移行性	48
(5) その他の組織への移行性	48
(6) 血漿蛋白結合率	48
6. 代謝	49
(1) 代謝部位及び代謝経路	49
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	49
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	49
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	49
7. 排泄	49
8. トランスポーターに関する情報	49
9. 透析等による除去率	49
10. 特定の背景を有する患者	49
11. その他	49

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	50
2. 禁忌内容とその理由	50
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	50
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	50
5. 重要な基本的注意とその理由	50
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	50
(1) 合併症・既往歴等のある患者	50
(2) 腎機能障害患者	51
(3) 肝機能障害患者	51
(4) 生殖能を有する者	51
(5) 妊婦	51
(6) 授乳婦	51
(7) 小児等	52
(8) 高齢者	52
7. 相互作用	52
(1) 併用禁忌とその理由	52
(2) 併用注意とその理由	52
8. 副作用	52
(1) 重大な副作用と初期症状	52
(2) その他の副作用	52
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
10. 過量投与	53

11. 適用上の注意	53
12. その他の注意	54
(1) 臨床使用に基づく情報	54
(2) 非臨床試験に基づく情報	54

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	55
(1) 薬効薬理試験	55
(2) 安全性薬理試験	55
(3) その他の薬理試験	55
2. 毒性試験	55
(1) 単回投与毒性試験	55
(2) 反復投与毒性試験	55
(3) 遺伝毒性試験	55
(4) がん原性試験	56
(5) 生殖発生毒性試験	56
(6) 局所刺激性試験	56
(7) その他の特殊毒性	56

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	57
2. 有効期間	57
3. 包装状態での貯法	57
4. 取扱い上の注意	57
5. 患者向け資材	57
6. 同一成分・同効薬	57
7. 国際誕生年月日	58
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	58
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	58
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	58
11. 再審査期間	58
12. 投薬期間制限に関する情報	58
13. 各種コード	58
14. 保険給付上の注意	58

XI. 文献

1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	60

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	61
2. 海外における臨床支援情報	62

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	64
(1) 粉碎	64
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	64
2. その他の関連資料	64

略語表

略語	英語	略語内容（日本語）
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under serum concentration-time curve from time zero to t hours	投与後 0 時間から t 時間までの AUC
AUC _{baseline CL}	AUC derived from post hoc clearance values at baseline from the population PK model	ベースラインのクリアランスの事後推定値を用いて算出した AUC
CHD	congenital heart disease	先天性心疾患
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CLD	chronic lung disease	慢性肺疾患
C _{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	
CPAP	continuous positive airway pressure	持続陽圧呼吸療法
CYP P450	cytochrome P450	シトクロム P450
EC ₉₀	90% maximal effective concentration	90%有効濃度
F	fusion	融合
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IC ₅₀	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgG1κ	immunoglobulin G1 kappa	免疫グロブリン G1κ
IM	Intramuscular	筋肉内
IMD	invasive meningococcal disease	侵襲性髄膜炎菌感染症
IV	intravenous	静脈内
KA	absorption rate constant	吸収速度定数
K _D	equilibrium dissociation constant(s)	平衡解離定数
LRTI	lower respiratory tract infection	下気道感染
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MA LRTI	medically attended lower respiratory tract infection	受診を要した下気道感染

略語	英語	略語内容（日本語）
MA RSV LRTI	medically attended respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection	受診を要した RS ウイルスによる下気道感染
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
NOCD	new onset chronic disease	新規発症慢性疾患
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
r	recombinant	遺伝子組換え
RSV	respiratory syncytial virus	RS ウイルス
RT-PCR	reverse transcriptase-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RR	relative risk	相対リスク
RRR	relative risk reduction	相対リスク減少
$t_{1/2}$	terminal half-life	消失半減期
T_{max}	time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
V_c	central volume	中央コンパートメントの分布容積
V_p	peripheral volume	末梢コンパートメントの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

RS ウイルス (Respiratory Syncytial Virus) は、新生児、乳幼児及び低年齢の小児の下気道感染の最も一般的な原因とされており、世界的には 2019 年に 5 歳未満の小児のうち 3300 万人が RS ウイルスによる下気道感染を発症し、360 万人が入院したと推定されている¹⁾。日本においても小児の RS ウイルス感染症の報告数は年々増加しており、年間 10 万例以上が報告されている²⁾。RS ウイルスによる下気道感染は、肺胞及び細気管支の感染、炎症を特徴とする重篤で生命を脅かす可能性のある疾患である³⁾。RS ウイルス感染症の重要なリスク因子としては、早産児、慢性肺疾患、ダウン症候群、先天性心疾患 (CHD) 及び免疫不全症等の基礎疾患が挙げられるが、RS ウイルス感染症による入院患者の大多数を占めているのは基礎疾患を有さない健康な小児であることから、RS ウイルス感染症は基礎疾患の有無にかかわらず、幅広い小児にとって深刻な健康被害をもたらさうる重篤な疾患だといえ、すべての新生児及び乳幼児で RS ウイルス感染症を予防することは、公衆衛生上の重要な優先事項と考えられる⁴⁾。

遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1k(IgG1k)モノクローナル抗体 (mAb) のベイフォータス®は、RS ウイルス F タンパク質の膜融合前構造に対する長時間作用型の中和抗体である。RS ウイルスの A 型及び B 型のいずれのサブタイプに対しても中和活性を有する¹¹⁾⁻¹³⁾。ベイフォータス®は、Fc 領域中で M252Y/S254T/T256E (YTE) の 3 つのアミノ酸を置換することで、血清中の消失半減期を延長しており、固定用量の単回投与によって少なくとも 5 ヶ月の発症抑制効果を得ることを目的として開発された。

ベイフォータス®は、2022 年 1 月に「生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える新生児及び乳幼児における RS ウイルスによる下気道疾患の発症抑制」を適応として欧州で医薬品販売承認申請を提出し、2022 年 10 月に欧州において承認された。また、2022 年 9 月に「生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える新生児及び乳幼児における RS ウイルスによる下気道疾患の発症抑制」を適応として米国で医薬品販売承認申請を提出し、2023 年 6 月に承認された。本邦では、海外後期第 II 相試験 (D5290C00003 試験)、国際共同第 III 相試験 (D5290C00004 [MELODY 試験])、国際共同第 II/III 相試験 (D5290C00005 [MEDLEY 試験]) 及び免疫不全を有する小児対象の国際共同第 II 相試験 (D5290C00008 [MUSIC 試験]) から得られたベイフォータス®の有効性及び安全性の臨床成績に基づき、2024 年 3 月に「1. 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス (Respiratory Syncytial Virus) 感染流行期の重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児、乳児及び幼児における、RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制 2. 生後初回の RS ウイルス感染流行期の 1. 以外のすべての新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防」を効能又は効果として、本剤の製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1) ベイフォータス®は、RS ウイルス F タンパク質の膜融合前構造に対する長時間作用型の遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1k (IgG1k) モノクローナル抗体 (mAb) である。

(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

2) ベイフォータス®は、血清中の消失半減期を延長するように改良された抗体製剤である。

(「V. 5. (4)検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照)

3) ベイフォータス®の国際共同第 III 相試験、海外後期第 II 相試験で示された有効性は以下の通

I. 概要に関する項目

りであった。

- ・ベイフォータス®の単回投与によって、正期産児及び後期早産児における投与後 150 日（5 か月間）までの受診を要した RS ウイルスによる下気道感染の相対リスクは対照群と比べて 74.5% 減少した（95%CI：49.6, 87.1、 $p < 0.0001$ ：ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）【国際共同第Ⅲ相試験（MELODY 試験※）、主要評価項目：検証的な解析項目】。
 - ・ベイフォータス®の単回投与によって、早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における投与後 150 日（5 か月間）までの受診を要した RS ウイルスによる下気道感染の相対リスクは、対照群と比べて 70.1%減少した（95%CI：52.3, 81.2、 $p < 0.0001$ 、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）【海外後期第Ⅱ相試験※、主要評価項目：検証的な解析項目】。また、入院のリスクは 78.4%減少した（95%CI：51.9, 90.3、 $p = 0.0002$ 、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）【海外後期第Ⅱ相試験※、副次評価項目】。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- 4) ベイフォータス®単回投与 360 日後の抗 RS ウイルス中和活性は、100 IU/mL を上回っていました。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- 5) 重大な副作用として、重篤な過敏症反応、血小板減少が報告されている（承認時）。
主な副作用（発現割合 0.1～1%未満）として、発疹、注射部位反応、発熱が報告されている。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

※海外後期第Ⅱ相試験の全体集団には、一部承認外の低用量による成績が含まれます。また、MELODY 試験の結果には、海外後期第Ⅱ相試験が含まれます。

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 50mg、100mg のプレフィルドシリンジ製剤である。体重に応じてあらかじめ用量が固定されており、細かく調整する必要がない。
（「Ⅳ. 1. (2) 製剤の外観及び性状」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

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	有	市販直後調査による情報提供
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		

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。〔「I. 6. RMP の概要」の項参照〕

I. 概要に関する項目

(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

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	重篤な過敏症反応 血小板減少	該当なし
有効性に関する検討事項		
免疫不全を伴う児における有効性、ダウン症候群の児における有効性		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
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： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） 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		リスク最小化計画の概要 通常のリスク最小化活動： 電子添文による情報提供 追加のリスク最小化活動： 市販直後調査による情報提供
有効性に関する調査・試験の計画の概要 特定使用成績調査		

※ 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

ベイフォータス[®]筋注 50mg シリンジ
ベイフォータス[®]筋注 100mg シリンジ

(2) 洋名

Beyfortus[®] 50mg/100mg solution for intramuscular injection in syringe

(3) 名称の由来

特になし

2．一般名

(1) 和名（命名法）

ニルセビマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Nirsevimab (Genetical Recombination)（JAN）

(3) ステム

-mab：モノクローナル抗体
（-vi-：for viral）

3．構造式又は示性式

ニルセビマブの L 鎖及び H 鎖のアミノ酸配列及び糖鎖構造

L 鎖

DIQMTQSPSS LSAAVGDRVIT ITCQASQDIV NYLNWYQQKPGKAPKLLIYV
ASNLEGTGPS RFSGSGSGTD FSLTISSLPQ EDVATYYCQQ YDNLPFTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEK

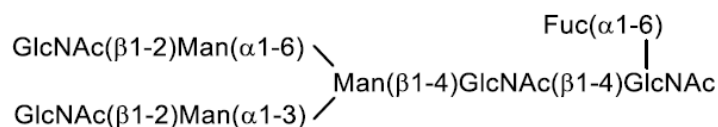
H 鎖

QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGGLLE DYIINWVRQA PGQGPEWMGG
IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADESTDYAY MELSSLRSED TAMYCATET
ALVVSETYLP HYFDNWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA
LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVTVTPSS
SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHCTPPCPA PELLGGPSVF
LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKLPAP IEKTISKAKG
QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
KTTTPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
SLSPGK

II. 名称に関する項目

H 鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H 鎖 N306 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K456 : 部分的プロセシング
L 鎖 C214-H 鎖 C229, H 鎖 C235-H 鎖 C235, H 鎖 C238-H 鎖 C238 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造 :



4. 分子式及び分子量

C₆₄₉₄H₁₀₀₆₀N₁₇₀₈O₂₀₅₀S₄₆ (タンパク質部分, 4 本鎖) : 146334.57

H 鎖 C₂₂₂₃H₃₄₃₈N₅₈₂O₆₈₈S₁₇ : 49869.68

L 鎖 C₁₀₂₄H₁₅₉₆N₂₇₂O₃₃₇S₆ : 23301.64

5. 化学名(命名法)又は本質

本質

ニルセビマブは、遺伝子組換え抗ヒト RS ウイルス F タンパク質モノクローナル抗体であり、ヒト IgG1 に由来する。H 鎖の 261、263 及び 265 番目のアミノ酸残基は、それぞれ Tyr、Thr 及び Glu に置換されている。ニルセビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ニルセビマブは、456 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 149,000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

MEDI8897 (開発コード)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～黄色の澄明～乳白光を呈する液

(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

pH : 5.5～6.5

等電点 : 5.9～6.2

2. 有効成分の各種条件下における安定性

有効成分の各種条件下における安定性

試験条件	保存形態	結果
長期保存試験（-45～-35℃）	プラスチック容器	実施期間（18 ヶ月）において規格内であった。
加速試験（2～8℃）		実施期間（12 ヶ月）において規格内であった。
苛酷試験 （23～27℃／55～65%RH）		規格内であった。
凍結／融解サイクル試験（3回）		3回の凍結／融解繰り返しにおいて、規格内であった。
試験項目：タンパク質含量、性状、pH、純度試験 等		

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ法

定量法

紫外可視吸光度測定法

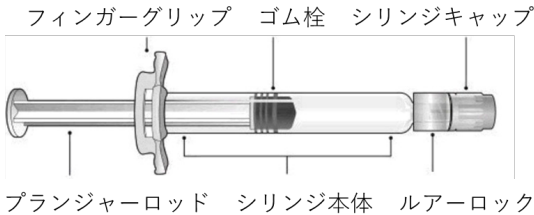
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観	プレフィルドシリンジ（PFS）充填無菌液剤
	
性状	無色～黄色の澄明～乳白光を呈する液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH 5.5～6.5

浸透圧 290～440mOsm/kg

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

	ベイフォータス筋注 50mg シリンジ	ベイフォータス筋注 100mg シリンジ
有効成分	1 シリンジ (0.5mL) 中 ニルセビマブ（遺伝子組換え） 50mg	1 シリンジ (1.0 mL) 中 ニルセビマブ（遺伝子組換え） 100mg
添加剤	L-ヒスチジン 1.1mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.6mg L-アルギニン塩酸塩 8mg 精製白糖 21mg ポリソルベート 80 0.1mg	L-ヒスチジン 2.2mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 3.3mg L-アルギニン塩酸塩 17mg 精製白糖 41mg ポリソルベート 80 0.2mg

本剤の有効成分ニルセビマブ（遺伝子組換え）は、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

培養細胞を用いたバイオアッセイ法

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物、目的物質関連物質

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の各種条件下における安定性

試験	保存形態	結果
長期保存試験（2～8℃）	ガラス製シリンジ	規格内であった。
加速試験（23～27℃/55～65%RH）		規格内であった。
苛酷試験（38～42℃/70～80%RH）		純度試験項目に変化※がみられた。
光安定性試験 （総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上）		遮光条件（市販用包装品）において規格内であった。
試験項目：含量、性状、pH、純度試験 等 ※分解物の増加		

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

ベイフォータス筋注 50 mg シリンジ : 0.5mL [1 プレフィルドシリンジ]

ベイフォータス筋注 100 mg シリンジ : 1.0mL [1 プレフィルドシリンジ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器	材質
シリンジ	ガラス
キャップ	ゴム製キャップが内側に付いたポリプロピレン製の硬質チップキャップ
ルアーロックアダプター	ポリカーボネート
プランジャーストッパー	フルオロポリマーフィルムでコーティングされたブ्रोモブチルゴム
プランジャーロッド	ポリプロピレン
バックストップ	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

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 生後初回又は2回目のRSウイルス（Respiratory Syncytial Virus）感染流行期の重篤なRSウイルス感染症のリスクを有する新生児、乳児及び幼児における、RSウイルス感染による下気道疾患の発症抑制
2. 生後初回のRSウイルス感染流行期の1. 以外のすべての新生児及び乳児におけるRSウイルス感染による下気道疾患の予防

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 重篤なRSウイルス感染症のリスクを有する新生児、乳児及び幼児に使用する場合、以下のいずれかに該当することを確認した上で投与すること。

○生後初回のRSウイルス感染流行期の、流行初期において

- ・在胎期間28週以下の早産で、12カ月齢以下の新生児及び乳児
- ・在胎期間29～35週の早産で、6カ月齢以下の新生児及び乳児

○生後初回及び生後2回目のRSウイルス感染流行期の、流行初期において

- ・過去6カ月以内に慢性肺疾患の治療を受けた24カ月齢以下の新生児、乳児及び幼児
- ・24カ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患の新生児、乳児及び幼児
- ・24カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児
- ・24カ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児及び幼児

5.2 本剤の投与に際しては、学会等から提唱されているガイドライン等を参考とし、個々の症例ごとに本剤の適用を考慮すること。

5.3 既に発症したRSウイルス感染症に対する本剤の治療効果は確立されていない。

5.4 本剤の臨床試験において、免疫不全を伴う児の一部で、健康な児と比べて血清中ニルセビマブの速い消失が認められた。この原因は明確ではないが、血中タンパク質喪失を伴う病態（例：慢性肝疾患、悪性腫瘍、ネフローゼ症候群、HIV感染症、オーメン症候群及び移植片対宿主）と関連している可能性がある。また、ダウン症候群の児の一部でも、健康な児と比べて血清中ニルセビマブの速い消失が認められた。これらの児では本剤の有効性が減弱する可能性があるため、他剤の使用も含め、本剤の投与可否を慎重に判断すること。〔16.5 参照〕

（解説）

- 5.1 RSウイルス（RSV）感染症の重症化リスク因子を有する被験者への投与については、既承認のパリビズマブが適応となる被験者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験（MEDLEY）及び免疫不全を有する被験者を対象とした第Ⅱ相国際共同試験（MUSIC）において、本剤の有効性及び安全性を評価した。従って、重篤なRSV感染症のリスクを有する被験者に使用する場合は、これら臨床試験と同一の基準を設け投与することが望ましい。
- 5.2 本剤の適正使用の観点から、類薬であるパリビズマブ（遺伝子組換え）と同様に学会等で提唱されるガイドライン等を参考に投与の必要性を判断すること。
- 5.3 本剤は類薬であるパリビズマブ（遺伝子組換え）と同様、RSVによる上気道疾患発症例等に対する有効性は確認されていない。

V. 治療に関する項目

5.4 免疫不全を有する被験者を対象とした MUSIC 試験において本剤を単回筋肉内投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度が低い被験者が 96 例中 24 例で認められた。血中タンパク質喪失状態の兆候が示唆された 14 例（慢性肝疾患 5 例、悪性腫瘍 3 例、オーメン症候群、HIV 感染症及び移植片対宿主病各 2 例、ネフローゼ症候群 1 例、うち 1 例ではオーメン症候群と移植片対宿主病を併発）では血清中ニルセビマブ濃度の急速な低下が認められた。また、MEDLEY 試験において、ダウン症候群の被験者に本剤を単回筋肉内投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度が低い被験者が 11 例中 3 例で認められた。これらを踏まえ、タンパク質喪失状態を伴う病態及びダウン症候群の児においては、本剤の有効性が減弱する可能性があり、本剤の投与の可否について慎重に判断する必要がある。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

生後初回の RS ウイルス感染流行期には、通常、体重 5kg 未満の新生児及び乳児は 50mg、体重 5kg 以上の新生児及び乳児は 100mg を 1 回、筋肉内注射する。

生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期には、通常、200mg を 1 回、筋肉内注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量については、海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相国際共同試験における臨床的有効性、安全性の評価とともに、母集団薬物動態（PK）解析及び有効性に関する曝露－反応解析の結果に基づき設定した。

生後初回の RS ウイルス感染流行期（シーズン 1）を迎える健康早産児を対象とした海外後期第Ⅱ相試験 Study 3 において、本剤 50mg を単回筋肉内（IM）投与したときの有効性、安全性及び曝露－反応関係の評価した結果、第Ⅲ相試験で検証するシーズン 1 の推奨用量として、体重別固定用量（体重 5 kg 未満の場合は 50 mg、5 kg 以上の場合は 100 mg）の単回 IM 投与が選択された。

- 有効性の主要評価項目である受診を要した RS ウイルス（RSV）による下気道感染（MARSV LRTI）の発現割合について、本剤投与による発現割合はプラセボと比較して有意に低下した（相対リスク減少 [RRR] : 70.1%）。一方、体重区分による部分集団解析では、投与時の体重が 5 kg 以上の被験者では有効性の低下が予測された（相対リスク減少 [RRR] : 体重 5kg 未満 86.2%、体重 5kg 超 58.5%）。
- 主要評価項目の曝露－反応解析により臨床的に有効な目標曝露量を設定した。本剤の曝露量は体重に依存しており、Study 3 における体重が 5 kg 以上の被験者の大部分で目標曝露量が達成されないことが示され、当該被験者が目標曝露量を達成するために 100 mg の用量が提案された。また生後 2 回目の RSV 感染流行期（シーズン 2）では、予想される体重の範囲に基づき 200 mg の用量が提案された。
- 本剤 50mg 単回 IM 投与の安全性及び忍容性は月齢及び体重区分で概ね一貫していた。推奨用量は、主に第Ⅲ相国際共同試験 MELODY における安全性及び有効性の評価により検証

V. 治療に関する項目

された。MELODY ではシーズン 1 を迎える健康小児に体重別固定用量を単回 IM 投与した結果、主要評価項目である MA RSV LRTI 発現割合はプラセボと比較して有意に低下し（RRR：74.5%）、投与後 150 日間（一般的な RSV 流行期間に相当）の受診を要した下気道感染（MA LRTI）に対する発症抑制効果が示された。

またシーズン 2 を迎える RSV 感染症に対して脆弱な 24 ヶ月齢以下の小児に本剤 200mg を単回 IM 投与した結果（MEDLEY 及び MUSIC）、血清中曝露量は、シーズン 1 の推奨用量で発症抑制効果が認められた曝露量と同程度であった。

推奨用量の妥当性については、各試験の併合データを用いた母集団 PK 解析及び有効性に関する曝露－反応解析によっても裏付けられた。

- MELODY において、体重別固定用量により、被験者の 95%超で曝露量が目標曝露量の AUC を上回り、Day 151 までに MA RSV LRTI を発現した被験者と発現しなかった被験者で曝露量は類似していた。
- MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団のデータ（MELODY の主要コホートで治験薬が投与された全被験者及び Study 3 で投与時の体重が 5 kg 未満で治験薬を投与された全被験者からなる併合データ）に基づく曝露－反応解析では、本剤曝露量と MA RSV LRTI 発現リスクの間に明らかな関係は認められず、曝露範囲全体で一貫した有効性が示された。
- 臨床試験の併合データに基づく母集団 PK 解析の結果から、体重及び成熟度の指標である月経後年齢以外に本剤投与後の PK に及ぼす臨床的に意味のある影響はないと考えられ、体重以外の要因に基づく用量調節は不要であると考えられた。
- 今回評価対象とした臨床試験（Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC）において、本剤 50、100 又は 200 mg を単回 IM 投与された計 3680 例における評価に基づく、本剤の安全性プロファイルは良好であり、安全性上の懸念は特定されなかった。

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 心肺バイパスを用いた心臓手術により本剤の血清中濃度が低下するため、術後安定した時点で速やかに、以下の通り補充投与することが望ましい。

<本剤の初回投与から 90 日未満の場合>

生後初回の RS ウイルス感染流行期における補充投与は体重に応じて 50mg 又は 100mg、生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期における補充投与は 200mg とする。

<本剤の初回投与から 90 日以上経過している場合>

生後初回の RS ウイルス感染流行期における補充投与は体重に関係なく 50mg、生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期における補充投与は 100mg とする。

（解説）

7.1 心臓バイパス手術後の補充投与

パリビズマブと同様、心肺バイパス手術後に血清中ニルセビマブ濃度の低下が予想されたことから、CHD を有する被験者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験（MEDLEY）のシーズン 1 又

V. 治療に関する項目

はシーズン 2 において、適切な血清中ニルセビマブ濃度を確保するため、心肺バイパス手術を受けた CHD を伴う被験者に対し、手術後の安定が得られ次第、補充投与を実施した。本剤の最初の投与後 90 日未満の場合、シーズン 1 では体重に従い 50 mg 又は 100 mg を、シーズン 2 では 200 mg を追加用量とした。最初の投与後 90 日以上経過している場合には、残りの RSV 感染流行期をカバーするため、シーズン 1 では体重によらず 50mg を、シーズン 2 では 100 mg を追加用量とした。

シーズン 1 の 5 例から得られた手術前後の対応する血清中ニルセビマブ濃度データ（約 3 週間以内）によれば、手術後の血清中ニルセビマブ濃度は低下し、再投与により上昇した。シーズン 2 にデータが得られた 1 例では、手術後の血清中ニルセビマブ濃度は手術前の 42% に低下した。MEDLEY のシーズン 1 では、本剤投与群の 8 例（日本人 1 例を含む）及びパリビズマブ投与群の 7 例（日本人 1 例を含む）が、心肺バイパスの外科手術に関連して治験薬の補充投与を受けたが、当該被験者に、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応の報告はなかった。8 例の限られたデータながら安全性シグナルは認められず、またシーズン 1 の Day 361 までに、ベースライン後に検出可能な抗薬物抗体（ADA）を発現した被験者はいなかった。

シーズン 2 では、本剤群において補充投与を受けた 2 例に、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応の報告はなかった。2 例とも安全性シグナルは認められず、シーズン 2 の少なくとも Day 151 までに検出可能な ADA の発現はみられなかった。

以上の結果を踏まえ、パリビズマブと同様に心肺バイパス手術後の補充投与について、用法及び用量に関連する使用上の注意として設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の有効性及び安全性について、下記の臨床データパッケージに示した評価資料 4 試験及び参考資料 2 試験の計 6 試験に基づき評価した。

臨床データパッケージ

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (投与例数 全例数/日本人例数)	概要（試験目的）
評価資料：			
D5290C00003 (Study 3) 海外 23 カ国	後期第 II 相 ランダム化、二重盲検、 ラセボ対照、並行群間比較	シーズン 1 を迎える極早産児及 び中等度早産児： 本剤群（968） プラセボ群（479）	本剤 50mg を IM 投与したときの 有効性、安全性、PK 及び ADA の評価
D5290C00004 (MELODY) 日本及び 海外 30 カ国	第 III 相 ランダム化、二重盲検、 ラセボ対照、並行群間比較	シーズン 1 を迎える正期産児及 び後期早産児： 本剤群（1997 / 99） プラセボ群（997 / 47）	本剤を体重別固定用量（50mg 又 は 100mg）で IM 投与したとき の有効性、安全性、PK 及び ADA の評価
D5290C00005 (MEDLEY) 日本及び 海外 24 カ国	第 II / III 相 ランダム化、二重盲検、実 薬対照（パリビズマブ）、 並行群間比較	シーズン 1 又は 2 を迎えるパリ ビズマブの適応となる小児： 本剤群（614 / 24） 対照群（304 / 9）	本剤 50mg 又は 100mg（シー ズン 1）あるいは 200mg（シー ズン 2）を IM 投与したときの安全 性、PK、ADA 及び記述的有効性 の評価

V. 治療に関する項目

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (投与例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
D5290C00008 (MUSIC) 日本及び 海外 7 カ国	第 II 相 非盲検、非対照、単回投与	免疫不全を有する 24 ヶ月齢以下 の小児 (100 / 26) シーズン 1 (46 / 15) シーズン 2 (54 / 11)	本剤 50 mg 又は 100 mg (シーズン 1) あるいは 200mg (シーズン 2) を単回 IM 投与したときの安全性、PK、ADA 及び記述的有効性の評価
参考資料			
D5290C00001 (Study 1) 海外 1 カ国	第 I 相 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	18 歳以上 50 歳未満の健康成人： 本剤群 (102) プラセボ群 (34)	本剤 300、1000、3000mg を単回 IV あるいは 100 又は 300 mg を単回 IM 投与したときの安全性及び忍容性、PK 及び ADA の評価
D5290C00002 (Study 2) 海外 3 カ国	後期第 I 相/前期第 II 相 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	シーズン 1 を迎える健康早産児： 本剤群 (71) 対照群 (18)	本剤 10、25 又は 50 mg を単回 IM 投与したときの安全性及び忍容性、PK 及び ADA の評価

IM：筋肉内 IV：静脈内 PK：薬物動態 ADA：抗薬物抗体

シーズン 1：生後初回の RS ウイルス感染流行期

シーズン 2：生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期

(2) 臨床薬理試験

注) 本剤の承認された用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照

1) 忍容性試験

① 健康成人における第 I 相国際共同試験 (外国人データ) ⁵⁾

18歳以上50歳未満の健康成人に用量漸増にて本剤300、1000又は3000 mg を単回 IV 投与、若しくは100又は300 mg を単回IM投与した (Study 1)。被験者は、IV コホート及び100mg IM コホートでは本剤及びプラセボ群に6：2の割合で、300mg IM コホートでは3：1 の割合でランダム割付され、それぞれの用量を投与された。

本剤投与群の64/102 例 (62.7%) 及びプラセボ投与群の21/34例 (61.8%) に有害事象が発現した。重度の有害事象として眼外傷、銃創が各1例 (いずれも本剤300 mg IM 投与) 及び血中クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加1 例 (プラセボ投与) の3件が報告されたが、いずれも治験薬に関連しないと判断された。重篤な有害事象は銃創及び虫垂炎の2 件 (いずれも本剤300 mg IM 投与) が報告された。死亡及び即時型過敏症は認められなかった。

ベースライン後いずれかの時点で ADA 陽性となった割合は本剤群で13.7% (14/102 例)、プラセボ群で15.2% (5/33 例) で、Day 361では本剤群で5.3% (5/95 例)、プラセボ群で10.7% (3/28 例) であった。Day 361で最も高かった抗体価は本剤群及びプラセボ群のいずれにおいても1：200であった。

② 健康早産児における第 I / II 相国際共同試験 (外国人データ) ⁶⁾

在胎期間32 週以上35 週未満の健康な早産児を対象とし、用量漸増にて本剤10、25 又は50 mg を単回 IM 投与した (Study 2)。25 mg 用量漸増コホート完了後、50 mg 用量漸増コホートと並行して25 mg 用量拡大コホートに30 例を組み入れた。同様に、50 mg 用量漸増コホートの完了後、50 mg 用量拡大コホートに30 例を組み入れた。用量漸増コホート及び拡大コホートにおいて、本剤群及びプラセボ群に4：1の割合でランダム割付した。

V. 治療に関する項目

治験薬を投与された89例（本剤群71例、プラセボ群18例）において、本剤群の93.0%及びプラセボ群の94.4%に有害事象が発現し、発現割合の高い有害事象は上気道感染、胃腸炎、咳嗽及び中耳炎で、本剤群及びプラセボ群で類似していた。治験薬に関連すると判断された有害事象（副作用）はいずれも本剤群に認められ、5例（25 mg 2例、50 mg 3例）に6件（発熱、鼻閉 [2例]、胃腸炎、上気道感染及び喘鳴）の副作用が発現した。重篤な有害事象は3例に5件（下気道感染及び熱性痙攣）認められたが、いずれも治験薬に関連すると判断された事象ではなかった。

本剤群でベースライン後のいずれかの時点で本剤に対する ADA 陽性となった割合は、28.2%で、Day 361 では26.5%、Day 151 では ADA 陽性例はいなかった。プラセボ群の18例では、ベースライン後の検体が得られなかった1例を除きいずれも ADA 陰性であった。ADA 陽性例では陰性例と比較して下気道感染（ADA 陽性：9/20例 [45.0%]、ADA 陰性：12/51例 [23.5%]）及び皮膚関連事象（ADA 陽性：12/20例 [60.0%]、ADA 陰性：22/51例 [43.1%]）の増加が認められた。過敏症に該当する皮膚関連事象はなかった。

2) 薬力学 (PD) 的試験

健康早産児に本剤 10、25又は50 mg を単回 IM 投与した海外用量漸増試験 (Study 2)⁶⁾において、ベースラインから投与後 Day 8まで抗 RSV 中和活性が用量依存的に増加することが確認された（ベースラインにおける抗 RSV 中和抗体レベルのそれぞれ50、80及び110倍超の上昇）。

生後初回の RS ウイルス感染流行期（シーズン1）を迎える早産児及び正期産児に本剤50mg又は100mg を単回 IM 投与した第Ⅱ～Ⅲ相試験 (Study3⁷⁾、MELODY⁹⁾及び MEDLEY¹⁰⁾及び MUSIC⁸⁾において、93%以上で抗 RSV 中和活性は4倍以上の上昇を示した。

本剤単回投与後の抗 RSV 中和活性の幾何平均値は、MELODY の Day 31ではベースラインからの140 倍超の上昇、Study 3の Day 91では90 倍超の上昇を示した。MELODY 及び Study 3 で本剤が投与された被験者では、Day 151ではベースライン値より50 倍超高く、その後は Day 361 まで低下したものの、ベースラインより高い活性が維持されていた。また、Day 361 における抗 RSV 中和活性は、パリビズマブ初回投与（後のピーク濃度時における活性と同程度であった）。

シーズン1で MEDLEY で本剤を投与された被験者における抗 RSV 中和活性（幾何平均濃度）は、Day 361 まで MELODY の被験者と同程度であった。Day 151 では、本剤群における中和活性（幾何平均濃度）は、パリビズマブ群より約10 倍高く、Day 361 までパリビズマブ群と比較して本剤群で高かった。シーズン2 では、シーズン1 に本剤が投与された被験者のベースラインにおける抗 RSV 中和活性（幾何平均濃度）は、シーズン1 にパリビズマブが投与された被験者と比較して高かった。

MUSIC のシーズン1 で本剤が投与された被験者における抗 RSV 中和活性（幾何平均濃度）は、Day 361 まで MEDLEY の被験者と同程度であった。抗 RSV 中和活性に関して、MUSIC のシーズン2 の結果と MEDLEY のシーズン2 の本剤投与後の結果は一貫していた。

日本人集団においても、本剤50mg 又は100mg を単回 IM 投与後の血清中抗 RSV 中和活性（抗体濃度）はベースラインと比較して上昇した。投与後 Day 31 における血清中抗 RSV 中

V. 治療に関する項目

和活性は MELODY ではベースラインと比較して約120倍、MEDLEY（シーズン1）では約153倍増加した。血清中抗RSV中和活性は、Day 151からDay 361まで緩やかに低下したものの、MELODY及びMEDLEYともにではベースラインと比較して7倍又はそれを超える高い値を維持した。MELODY シーズン2ではDay 31及びDay 151における血清中抗RSV中和活性はいずれの投与群でもベースラインと比較して増加し、日本人集団で認められた血清中抗RSV中和活性の範囲は、全体集団における値の範囲内であった。MUSICではいずれの用量（シーズン1の50/100 mg IM投与及びシーズン2の200 mg IM投与）においても日本人集団における値は外国人集団と比較してわずかに高かった。日本人集団における血清中ニルセビマブ濃度（平均値）は外国人集団と比較してわずかに高かったことから、日本人集団と外国人集団の間に見られた血清中抗RSV中和活性差は、血清中ニルセビマブ濃度に由来するものと考えられた。

3) QT/QTc

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

注) 本剤の承認された用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照

1) 健康早産児を対象とした海外後期第I相/前期第II相用量漸増試験（D5290C00002試験：Study 2）⁶⁾

本試験は小児に本剤を投与した最初の試験で、在胎期間32週以上35週未満の健康な早産児を対象とし、本剤10、25又は50 mgのいずれかの固定用量を単回IM投与したときの安全性、忍容性についてプラセボとの比較により評価した。さらに副次目的としてPK及びADAを評価した。

試験デザイン及び試験方法：

本試験は、3用量（10、25及び50 mg）による用量漸増コホート及び追加のPK及び安全性データを得るための拡大コホートにより構成されたランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。各用量漸増コホートに被験者10例を本剤群又はプラセボ群に4：1の比でランダム割付した。25 mgの用量漸増コホート（10例）の投与完了後、25 mgの拡大コホート（30例、本剤群：プラセボ群＝4：1）を、50 mgの用量漸増コホート（10例）と並行して組み入れ、同様に50 mgの用量漸増コホート（10例）の投与完了後、50 mgの拡大コホート（30例、本剤群：プラセボ群＝4：1）を組み入れた（表）。

各被験者について投与後Day 361まで追跡調査を行い、安全性、PK及びADAを評価した。

用量	用量漸増コホート（各10例）		拡大コホート（各30例）	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
10 mg	8	2	—	—
25 mg	8	2	24	6
50 mg	8	2	24	6
計	24	6	48	12

V. 治療に関する項目

結 果：

試験に参加した被験者の89例（本剤：71例、プラセボ：18例）がランダム割付され、治験薬を投与された。

在胎期間の平均値（範囲）は、本剤群及びプラセボ群とも33週（32～34 週）であった。

＜安全性＞

安全性の結果については前項「V-5. (2) 1) 忍容性試験」の②を参照。

＜PK 及び免疫原性＞

本剤10、25 及び50 mg を単回 IM 投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は62.5～72.9 日と推定された。本剤50 mg を単回 IM 投与した際、Day 151 における血清中ニルセビマブ濃度は、全被験者の87%で非臨床試験における90%有効濃度（EC₉₀）の閾値（6.8 µg/mL）を上回っていた。

本剤群で検体が入手できた被験者のうち、ベースライン後いずれかの時点における ADA 検出割合は28.2%（20/71 例）、Day 361では26.5%（18/68 例）であった。プラセボ群で検体が入手できた被験者では、Day 361までいずれの時点においても ADA 陰性であった。ADA 陽性の被験者はいずれも YTE^{注)} 置換に対する ADA を有していた。

注) M252Y/S254T/T256E substitutions in the immunoglobulin heavy chain to increase FcRn affinity that results in the increased half-life of an antibody：抗体の半減期を改変する免疫グロブリン重鎖定常領域のアミノ酸置換（3アミノ酸置換 M257Y/S259T/T261E）

＜抗 RSV 中和活性＞

血清中の抗 RSV 中和活性は、ベースラインから Day 8 まで用量依存的に増加し、Day 8～Day 151 まではプラセボ群と比較して高かった。Day 8 における中和活性は、ベースライン時と比較してそれぞれ50、80 及び110 倍超に相当した。

評価したすべての用量範囲において、血清中ニルセビマブ濃度は血清中抗 RSV 中和活性と相関し、ニルセビマブの抗 RSV 中和活性が確認された。

2) 極早産児及び中等度早産児における海外後期第Ⅱ相試験（D5290C00003試験：Study 3）⁷⁾

目的：

主要目的：本剤 50 mg を単回 IM 投与したときの MA RSV LRTI を指標とした有効性の評価

副次目的：

- 入院を要する MA RSV LRTI を指標とした有効性の評価
- 安全性及び忍容性の評価
- PK 及び ADA の評価

試験デザイン：後期第Ⅱ相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回 IM 投与、並行群間比較

対象：シーズン 1 を迎える健康な新生児及び乳児

主な選択基準：

- 試験参加地域又は国のガイドラインで RSV 感染症の発症抑制を目的とする薬剤（パリビズマブ）の投与対象とならない極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）

試験方法：

試験の適格性を満たした被験者を地域（北半球、南半球）及びランダム割付時の被験者の月齢（3.0 ヶ月齢以下、3.0 ヶ月齢超～6.0 ヶ月齢以下、6.0 ヶ月齢超）により層別化し、2：1 の割合で本剤 50mg 群又はプラセボ群にランダム割付した。

V. 治療に関する項目

それぞれに割付られた治験薬を単回 IM 投与し、有効性については一般的な 5 ヶ月間の RSV 感染流行期に相当する Day 151 まで評価し、安全性、PK 及び ADA については Day 361 まで追跡調査した。

評価項目：

<有効性>

主要評価項目

投与後 150 日（Day 151）における MA RSV LRTI^{注1)}の発現割合

注 1) 以下の基準に該当する場合、治験責任（分担）医師により MA RSV LRTI の定義に合致すると判断した。

- ・中央検査による逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）を用いた RSV の確認
- ・胸部聴診による下気道の所見の存在
- ・1 つ以上の重度の呼吸器疾患の臨床徴候の存在

副次評価項目

入院を伴う MA RSV LRTI^{注2)}の発現割合

注 2) 主要評価項目である MA RSV LRTI の定義に合致し、かつ入院となった症例

探索的評価項目

非常に重度（酸素補給又は IV 輸液を必要とする入院）の MA RSV LRTI の発現割合

<安全性>

Day 361 までに発現した有害事象、バイタルサイン、身体所見

<PK 及び免疫原性>

血清中ニルセビマブ濃度

血清中 ADA

統計解析：

<解析対象集団>

Intent-to-treat (ITT) 解析対象集団：本剤及びプラセボにランダム割付された全ての被験者

As-treated (AT) 解析対象集団：ランダム割付され用量を問わず治験薬の投与を受けた全ての被験者

<有効性>

有効性の評価項目の解析は ITT 解析対象集団に基づき、投与群、ランダム割付時の層別因子（地域及び月齢）を共変量に含むロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを用い、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現に関する本剤のプラセボに対する RRR（1－相対リスク [RR]）及びその両側 95% 信頼区間（95% CI）を推定した。両側 p 値が 0.05 以下の場合、統計学的に有意と判定した。欠測値については、プラセボ群で観察されたイベント発現割合（有効性の主要解析では層別因子別）を用いて、これら被験者のイベント発現状況を多重代入法により補完した。

副次及び探索的評価項目は主要評価項目と同様の方法で解析した。

推奨用量に関する部分集団解析では、ポアソン回帰モデルが収束しなかったため、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を使用した（事後解析）。

<安全性及び免疫原性>

安全性解析対象集団に基づき、Day 361 までの追跡データについて評価した。

有害事象は国際医薬用語集 Version 21.0（MedDRA ver 21.0）を用いてコーディングした。

安全性及び ADA データは記述統計を用いて要約し、統計学的検定は実施しなかった。

<PK>

ノンコンパートメント解析により PK パラメータを推定した。

V. 治療に関する項目

試験成績：

<対象集団>

計 1,453 例の早産児が本剤（969 例）又はプラセボ（484 例）にランダム割付され（ITT 解析対象集団）、このうち治験薬を投与されたのは本剤群 968 例（99.9%）、プラセボ群 479 例（99.0%）であった。Day 151 の有効性の追跡調査を完了したのは本剤群 945 例（97.5%）、プラセボ群 472 例（97.5%）で、試験を完了したのは本剤群 913 例（94.2%）、プラセボ群 454 例（93.8%）であった。主な中止理由は両群とも親／保護者による中止又は追跡不能であった。

ランダム割付時の人口統計学的特性及び被験者特性は本剤群とプラセボ群の間で類似していた。

在胎期間の平均値は 32.7 週で、29 週以上 32 週以下の被験者の割合は 35.2%、32 週超の割合は 64.8%であった。男児の割合は 52.4%、月齢の中央値は 2.8 カ月齢（範囲：0.1～11.9 カ月齢）、Day 1 の体重の中央値は 4.4 kg（範囲：1.2～11.1 kg）であった。

投与時の体重が 5 kg 未満の被験者は 860 例（59.5%）で、そのうち本剤群は 570 例（59.1%）、プラセボ群は 290 例（60.3%）であった。

<有効性>

主要評価項目

ITT 解析対象集団において、Day 151 までの MARSV LRTI の発現割合は本剤群 2.5%（24/969 例）、プラセボ群 9.5%（46/484 例）であり、プラセボに対する RRR は 70.1%（95% CI：52.3～81.2%、 $p < 0.0001$ ）であった（ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）。

事前に規定した投与時の体重別の部分集団解析の結果、承認用法・用量に従い本剤の投与を受けた 572 例（体重 5kg 未満の部分集団）では、Day 151 までの MARSV LRTI の発現割合は本剤群 1.2%（7/570 例）、プラセボ群 9.0%（26/290 例）で、RRR は 86.2%（95% CI：68.0～94.0%）であった（Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

副次及び探索的評価項目

Day 151 までの入院を伴う MARSV LRTI の発現割合は本剤群 0.8%（8/969 例）、プラセボ群 4.1%（20/484 例）であり、プラセボに対する RRR はロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルによる主解析では 78.4%（95%CI：51.9, 90.3、 $p = 0.0002$ ）、CMH 検定では 80.8%（95% CI：55.0～91.1、 $p = 0.0001$ ）であった。また体重 5kg 未満の部分集団における MARSV LRTI の発現割合は本剤群 0.5%（3/570 例）、プラセボ群 4.5%（13/290 例）で、プラセボに対する RRR は 86.5%（95% CI：53.5～96.1%）であった。

MARSV LRTI（非常に重度）の発現割合は本剤群 0.4%（4/969 例）、プラセボ群 3.3%（16/484 例）であり、プラセボに対する RRR は 87.5%（95%CI：62.9～95.8）であった。体重 5kg 未満の部分集団において本剤群 570 例で発現はみられず、プラセボ群では 3.8%（11/290 例）であった。

<安全性>

本剤を投与された 968 例中、有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は本剤群 86.2%（834 例）、プラセボ群 479 例では 86.8%（416 例）で、本剤群で発現割合の高い有害事象は上気道感染（40.8%）、上咽頭炎（16.9%）、胃腸炎（12.6%）、発熱（11.5%）、鼻炎（11.5%）であった。副作用は 22 例（2.3%）に認められ、2 例以上に認められた事象は過眠症 4 例（0.4%）、発疹 4 例（0.4%）及び易刺激性 2 例（0.2%）であった。承認用法・用量に従い本剤投与を受けた集団（投与時体重 5kg 未満の部分集団）での事後解析では、本剤を投与された 572 例中 8 例（1.4%）に副作用が認められ、2 例以上に認められた事象はなかった。

重篤な有害事象の発現割合は本剤群で 11.2%、プラセボ群で 16.9%で、本剤群で 1%超の被験者に認められたのは細気管支炎（2.1%）、気管支炎（1.4%）、下気道感染（1.4%）及び肺炎（1.3%）であった。治験責任（分担）医師により本剤と関連ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。

V. 治療に関する項目

Day 361 までに 5 例の死亡（本剤群 2 例、プラセボ群 3 例）が認められた。本剤群で認められたのは原因不明の死亡及び肺静脈狭窄各 1 例、プラセボ群では肺炎 2 例及び心嚢液貯留 1 例で、いずれも治験薬又は急性 RSV 感染症との関連なしと判断された。

<PK 及び免疫原性>

本剤 50 mg を単回 IM 投与したときの平均血清中ニルセビマブ濃度は、Day 91（検体採取時点）以降、非線形性は認められず、一相性を示しながら低下した。PK パラメータの定量的評価が可能であった 48 例において、みかけの $t_{1/2}$ は 59.3 ± 9.6 日（推定平均値 $\pm$ 標準偏差）であった。

Day 151 における血清中ニルセビマブ濃度は、97.8%（833/851 例）の被験者で非臨床試験に基づく EC₉₀ の目標値である 6.8 $\mu\text{g/mL}$ （コottonラットの肺中 RSV 量を 1000 分の 1 未満に減少させる濃度）を超えていた。曝露量の指標として AUC_{baseline CL}（母集団 PK 解析においてベースライン時クリアランス [CL] の事後推定値を用いて算出した血清中濃度－時間曲線下面積 [AUC]）の四分位数を用いた主要評価項目についての曝露－反応解析を行った。典型的な 5 ヶ月間の RSV 流行シーズンを通して MA RSV LRTI 発症抑制を達成するための臨床的に有効な目標曝露量として、第 1 四分位数（Q1）を上回る AUC_{baseline CL} が特定され、Q1 = 12.8 mg·day/mL とした。ニルセビマブの曝露量（AUC_{baseline CL}）は体重に依存しており、体重が 5 kg 以上の被験者の大部分で目標曝露量に達しないことが示唆され、シーズン 1 で体重が 5 kg 以上の被験者が目標曝露量を達成するために 100 mg の用量が推奨された。

本剤 50 mg を単回 IM 投与後測定検体が得られた被験者の 93% 以上において抗 RSV 中和活性はベースラインから 4 倍以上の上昇を示した。Day 151 において、本剤投与群の抗 RSV 中和活性はベースラインに比べて 50 倍超高かった。

ADA 発現割合（ベースライン後に治験薬投与下で ADA が陽性であった被験者の割合）は本剤群 5.6%（52/929 例）、プラセボ群 3.8%（18/469 例）であった。Day 361 において ADA 陽性であった 30 例のうち、YTE 置換に対する ADA が 76.7%（23/30 例）に、ニルセビマブに対する中和抗体が 10.0%（3/30 例）に認められた。

3) 免疫不全を有する小児における国際共同第 II 相試験（D5290C00008試験：MUSIC）⁸⁾

目的：

主要目的：本剤を IM 投与したときの安全性及び忍容性の評価

副次目的：

- PK 及び ADA の評価
- 有効性の評価

試験デザイン：第 II 相、非盲検、非対照、単回 IM 投与

対象：シーズン 1 又はシーズン 2 を迎える免疫不全の新生児、乳児及び幼児

主な選択基準：投与時の月齢が 24 カ月以下で、以下の条件に少なくとも 1 つ以上該当する被験者

- 複合型免疫不全（重症複合型免疫不全、X 連鎖高免疫グロブリン M [IgM] 症候群など）、抗体欠損症（X 連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、非 X 連鎖高 IgM 症候群など）、又はその他の免疫不全（ウィスコット・オルドリック症候群、ディジョージ症候群など）と診断された被験者
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症と診断された被験者
- 臓器又は骨髓移植歴がある被験者
- 免疫抑制性の化学療法を受けている被験者
- 高用量の全身性ステロイド療法（プレドニゾロン相当量として 0.5 mg/kg 隔日投与以上、ただし吸入剤又は局所使用を除く）を受けている被験者
- その他の免疫抑制療法（例：アザチオプリン、メトトレキサート、ミゾリビン、ミコフェノール

V. 治療に関する項目

ル酸モフェチル、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムス、サイトカイン阻害薬など）を受けている被検者

主な除外基準：

- 以下に示す免疫不全を伴う疾患以外の適応症（日本についてはパリビズマブが承認されている適応症を含む）のいずれかを満たす被験者
 - a) 在胎期間 28 週以下の早産で、12 カ月以下の被験者
 - b) 在胎期間 29～35 週の早産で、6 カ月齢以下の被験者
 - c) 過去 6 カ月以内に医学的な管理を要した気管支肺異形成症の既往がある 24 カ月齢以下の被験者
 - a) 血行動態に異常のある先天性心疾患を有する 24 カ月齢以下の被験者
 - d) ダウン症候群の 24 カ月齢以下の被験者
 - スクリーニング時に酸素補給、機械的換気、膜型肺による体外酸素加法、持続陽圧呼吸療法又はその他の機械的呼吸若しくは心補助を要する被験者
-

試験方法：

シーズン 1 を迎える生後 1 年以内の小児には本剤の体重別固定用量（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）を単回 IM 投与した。生後 1 年超及び 2 年以下のシーズン 2 を迎える小児には本剤 200 mg（異なる部位に 100 mg を 2 回注射）の固定用量を単回 IM 投与した。2 シーズン継続して本剤を投与することはなかった。

投与後約 1 年間の追跡調査を実施し、試験期間を通して被験者の下気道感染について調査した。

試験期間：投与後 360 日（Day 361）

目標登録数：合計 100 例

評価項目：

<有効性>

Day 151 における MA RSV LRTI の発現割合

<安全性>

Day 361 までに発現した有害事象、臨床検査（日本人のみ）、バイタルサイン、身体所見

<PK 及び免疫原性>

血清中ニルセビマブ濃度

血清中 ADA

統計解析：

本試験では、2 回の中間解析及び最終解析（Day 361）の計 3 回の解析を実施した。

正式な統計学的比較は行わず、記述統計を用いた。カテゴリーデータは例数及び割合を示し、連続変数は平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値を示した。

<解析対象集団>

AT 解析対象集団：試験に登録され、用量を問わず本剤投与を受けた全ての被験者

<有効性>

AT 解析対象集団に基づき、Day 151 の追跡調査を完了した時点で事前に規定した中間解析を実施した。

有効性については正式な仮説検定は行わず、PK に基づく外挿により評価し、MA RSV LRTI 発現の記述的なデータのみを収集した。

<安全性及び免疫原性>

AT 解析対象集団に基づき、各シーズンで少なくとも Day 361 までの追跡データに基づき評価した。有害事象は MedDRA Ver 25.0 を用いてコーディングした。

安全性及び ADA データは記述統計を用いて要約し、統計学的検定は実施しなかった。

<PK>

ノンコンパートメント解析により PK パラメータを推定した。

V. 治療に関する項目

試験成績：

<対象集団>

免疫不全を有する月齢 24 ヶ月以下の新生児、乳児及び幼児計 100 例（うち日本人 26 例）が登録され、本剤を単回 IM 投与された（AT 解析対象集団）。シーズン 1 を迎える 46 例については体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg を、シーズン 2 を迎える 54 例は 200 mg を投与された。そのうち Day 151 までの追跡調査を完了したのは 96 例（96.0%）で、94 例（94.0%）が Day 361 までの追跡調査を完了した（試験終了）。

試験終了までに 6 例（6.0%）が試験を中止し、中止理由は 3 例（3.0%）が本剤に関連しないと判断された死亡（死因：下気道感染、敗血症性ショック及び腫瘍出血各 1 例）、同意撤回、追跡不能及びその他の理由（他の臨床試験に組み入れられたため、治験責任（分担）医師の判断により試験を中止）が各 1 例（1.0%）であった。

治験実施計画書からの重要な逸脱例は 10 例（10.0%）で、臨床検査評価関連が 6 例（6.0%）、治験薬投与逸脱が 2 例※（2.0%）及び選択／除外基準によるものが 2 例（2.0%）であった。

※ 本剤 200 mg を投与する予定であった当該被験者（生後 2 年目）には 100 mg が投与された。

日本人集団では、26 例全例が Day 151 及び Day 361 の追跡調査を完了し、試験を終了した。

シーズン 1 を迎える 48 例（日本人 15 例）が本剤 50 mg（体重 5 kg 未満）あるいは 100 mg（体重 5 kg 以上）を単回 IM 投与され、また別の投与群としてシーズン 2 を迎える 52 例（日本人 11 例）が本剤 200 mg を単回 IM 投与された。月齢 12.3 ヶ月の日本人 1 例は予定された用量の半量（100mg）が投与され、当該被験者は生後 1 年目（シーズン 1）の AT 解析対象集団に含めた。

被験者の内訳は、複合免疫不全症、抗体欠損症及びその他の免疫不全症等の原発性免疫不全が 33 例、HIV 感染症 8 例、臓器又は骨髄移植後 16 例、免疫抑制性化学療法施行中 20 例、高用量の全身性ステロイド療法施行中 29 例、その他の免疫抑制療法施行中 15 例であった。

全体で男児の割合は 65.0%（65 例）、出生時体重の平均値は 3.20 kg で、83%（83 例）は 2.5 kg 超であった。在胎期間の中央値は 38.41 週（範囲：31～42 週）であった。シーズン 1 を迎える被験者（本剤 50 又は 100 mg 群、48 例）では、投与時の月齢の中央値は 8.3 ヶ月（範囲：0.7～12.3 ヶ月）、体重の中央値は 7.6 kg（範囲：2.9～11.2kg）であった。シーズン 2 を迎える被験者（本剤 200 mg 群、52 例）では、投与時の月齢の中央値は 17.90 ヶ月（範囲：12.0～23.9 ヶ月）、体重の中央値は 9.85 kg（範囲：6.2～14.7 kg）であった。

日本人集団では、男児の割合は 76.9%（20/26 例）、出生時の体重が 2.5 kg 超であったのは 84.6%（22/26 例）で、在胎期間の平均値は全体で 38.42 週であった。シーズン 1 を迎える被験者（本剤 50 mg 又は 100 mg）で投与時の月齢平均値は 8.23 ヶ月、Day 1 の体重の平均値は 7.35 kg であった。シーズン 2 を迎える被験者（本剤 200 mg）の投与時の月齢平均値は 17.76 ヶ月で、体重の平均値は 9.99 kg であった。26 例のうち原発性免疫不全 12 例、臓器又は骨髄移植歴 7 例、高用量の全身性ステロイド療法施行中 6 例、免疫抑制性の化学療法施行中 5 例、その他の免疫抑制療法施行中 5 例であった。HIV 感染症と診断された被験者はいなかった。

<安全性>

本剤を投与された計 100 例中、有害事象は 81 例（81.0%）に 771 件認められ、発現割合 30%超の有害事象は、比較的発現割合の高い有害事象は「感染症および寄生虫症」（73 例 [73.0%]）、「皮膚および皮下組織障害」（42 例 [42.0%]）及び「胃腸障害」（33 例 [33.0%]）に分類されるものであった。副作用は 100 例中 6 例（6.0%）に認められ、2 例以上に認められた事象は発熱 4 例（4.0%）であった。副作用はすべて投与後 7 日以内に発現し、いずれもグレード 1 又は 2 であった。重篤な有害事象は 32 例（32.0%）に 86 件認められたが、治験薬に関連すると判断された事象はなかった。3 例以上に認められたのは肺炎（5 例）、COVID-19 及び下気道感染（各 4 例）、発熱（3 例）であった。

Day 361 までに報告された死亡に至った有害事象（下気道感染、敗血症性ショック及び腫瘍出血）が 3 例（3.0%）に認められたが、治験薬との関連なしと判断された。その他、治験薬と関連のある重篤

V. 治療に関する項目

な有害事象、グレード 3 以上の有害事象、新規発症慢性疾患（NOCD）、免疫複合体病、アナフィラキシー、重度の過敏症又は血小板減少症は認められなかった。

日本人集団では本剤を投与された 26 例全例（100%）に有害事象が認められた。発現割合 30%超の有害事象は上気道感染（16/26 例 [61.5%]）、下痢（8/26 例 [30.8%]）及び上咽頭炎（8/26 例 [30.8%]）であった。副作用は 2 例（7.7%）に 3 件認められた（発熱：2/26 例 [7.7%] 及び発疹：1/26 例 [3.8%]）。重篤な有害事象は 6 例（23.1%）に認められ、2 例以上に認められたのはフローゼ症候群（2/26 例 [7.7%]）であった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。その他に治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象又は NOCD は認められなかった。本試験において発現した皮膚反応の発現割合は日本人集団で高かった（日本人集団：12/26 例 [46.2%]、外国人集団：9/74 例 [12.2%]）が、この差は、同意取得時に「皮膚および皮下組織障害」に分類される病歴を有する被験者の割合が日本人集団で高かったことに起因すると考えられた（日本人集団：16/26 例 [61.5%]、外国人集団：9/74 例 [12.2%]）。

日本人集団 26 例を対象に実施された臨床検査値の評価において、血液学検査値、肝機能検査値又は腎機能検査値に治験責任（分担）医師により何らかの傾向又は臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

<有効性>

本剤を投与された 100 例（日本人 26 例を含む）において、Day 151 まで又は Day 152 から Day 361 まで（96 例）に MARSV LRTI の発現は認められなかった。

<PK 及び免疫原性>

シーズン 1 で本剤 50 mg（5 kg 未満）又は 100 mg（5 kg 以上）、若しくはシーズン 2 で 200 mg を単回 IM 投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度は一相性を示しながら時間とともに低下し、PK の非線形性は認められなかった。シーズン 2（200 mg 投与）における血清中ニルセビマブ濃度はシーズン 1（50 mg 又は 100 mg 投与）より高い傾向を示したが、個別データはこれらの投与群間で実質的に重複していた。14 例（14.0%）の被験者で血清中ニルセビマブ濃度の経時推移に急速な低下が認められ、これら被験者の大半では、血中タンパク質喪失（ネフローゼ症候群又は蛋白漏出性胃腸症）の徴候が認められた。これら血清中濃度のより速やかな低下が認められた被験者を除外した集団では、治験薬投与後 150 日の血清中ニルセビマブ濃度は、第Ⅲ相検証試験（D5290C00004 試験：MELODY）の被験者と同程度であった。

日本人集団と外国人集団の PK を比較した結果、いずれの用量（シーズン 1：50 mg 又は 100 mg、シーズン 2：200 mg）においても両集団の間に明らかな差は認められず、直接比較による評価が可能であった Day 31 及び Day 151 における血清中ニルセビマブ濃度は、日本人集団と外国人集団の間で類似していた。

抗 RSV 中和活性（幾何平均濃度）は、Day 31 までにベースラインの 142.4 倍に上昇し、被験者の 95.5%においてベースラインからの 4 倍以上の上昇が認められ、Day 361 まで経時的に低下したものの、ベースラインを超えるレベルは維持されていた。

Day361 までの利用可能な検体が得られた被験者における治験薬投与下での ADA 発現割合は 11.3%（11/97 例）で、いずれも Day 151 まで ADA 陽性は認められず、すべての陽性例は Day 361 で認められた。中和活性を有する ADA 発現割合は 1.0%（1/97 例）、YTE 領域を標的とする ADA 発現割合は 11.3%（11/97 例）であった。ADA 陽性によるニルセビマブの PK への明らかな影響は認められなかった。

日本人集団では、中間解析において 2/26 例（7.7%）に治験薬投与下での ADA 陽性が認められたが、PK への明らかな影響はなかった。外国人集団では治験薬投与下での ADA 発現はなかった。ADA 陽性となった 2 例の Day 365 における抗体価はそれぞれ 200 及び 50 であった。Day 1、Day 31 又は Day 151 に ADA 陽性被験者は認められなかった。

V. 治療に関する項目

＜PK（AUC）に基づく有効性の外挿＞

有効性の外挿に際しては、以下の2つの手法を用いて実施した。

- 1) Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度の実測値を第Ⅲ相検証試験（MELODY）と比較する
- 2) 本試験で得られた曝露量の指標を有効性の目標曝露量と比較する（Study 3 及び MELODY の暴露－反応解析と PopPK の最終モデルを用いた個別の曝露量の事後推定を含む）

外挿の基準は、80%超の被験者でニルセビマブの有効性の目標曝露量以上を達成することとした。

推奨用量（シーズン1：50 又は 100 mg、シーズン2：200 mg）を投与した被験者における Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度は、MELODY と類似していた。評価可能であった被験者の 75.0%（72/96 例）において有効性の目標値を超える曝露量を達成した（シーズン1：71.7% [33/46 例]、シーズン2：78.0% [39/50 例]）。血清中ニルセビマブ濃度のより速やかな低下が認められた外れ値と考えられる被験者（多くが血中タンパク質喪失状態にあった）を除外した場合、全体の 86.6%（71/82 例）において有効性の目標値を超える曝露量を達成し（シーズン1：80.5% [33/41 例]、シーズン2：92.7% [38/41 例]）、シーズン1 又は 2 を迎える免疫不全を有する小児における RSV 感染症の発症抑制効果が示唆された。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- ① 正期産児及び後期早産児における第Ⅲ相国際共同試験（D5290C00004試験：MELODY）⁹⁾

目的：

主要目的： 本剤を単回 IM 投与したときの有効性について RT-PCR で確認された MA RSV LRTI の減少を指標にしたプラセボとの比較による評価

副次目的：

- 入院を伴う MA RSV LRTI の減少を指標とした有効性の評価
- 安全性及び忍容性の評価
- PK 及び ADA の評価

試験デザイン： 第Ⅲ相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回 IM 投与、並行群間比較

対象： シーズン1 を迎える健康な新生児及び乳児

主な選択基準：

- 在胎期間 35 週（日本では 36 週）以上の健康正期産児及び後期早産児
- 嚢胞性線維症やダウン症候群などの基礎疾患を有する場合、他のリスク因子がない被験者

主な除外基準：

- RSV 感染症の発症抑制を目的とする薬剤（パリビズマブ）の投与対象となる小児

試験方法：

本試験は有効性の主要解析対象となる主要コホート及び安全性コホートより構成^{注 1)}され、試験の適格性を満たした被験者を地域（北半球、南半球）及びランダム割付時の被験者の月齢（3.0 ヶ月齢以下、3.0 ヶ月齢超～6.0 ヶ月齢以下、6.0 ヶ月齢超）により層別化し、2：1 の割合で本剤群（投与時の体重 5 kg 未満：50 mg、5 kg 以上：100 mg）又はプラセボ群にランダム割付した。月齢 6 ヶ月超の被験者の組入れは、約 500 例を上限とした。

それぞれに割付られた治験薬を単回前外側大腿部に IM 投与し、有効性については一般的な 5 ヶ月間の RSV 流行シーズンに相当する Day 151 まで評価し、安全性、PK 及び ADA についてはすべての被験者を投与後 510 日（Day 511）まで追跡調査した。

注 1) 試験デザインの変更による試験中断前に登録された被験者（1490 例）を主要コホートとし主要解析を実施した。試験再開後、新たに設定した安全性コホートへの被験者登録を継続することとした。主要コホート及び安全性コホート（1522 例）では、同一の組入れ基準、調査方法、症例の評価及び評価項目の定義を用い、完全な二重盲検下で被験者を組み入れた。

V. 治療に関する項目

評価項目：

<有効性>

主要評価項目

Day 151 における MA RSV LRTI の発現割合

副次評価項目

入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合

探索的評価項目

- 非常に重度の MA RSV LRTI の発現割合
- RSV 検査を問わないすべての受診を要した MA LRTI
- 入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患

<安全性>

Day 361 までに発現した有害事象、臨床検査値（日本人のみ）、バイタルサイン、身体所見

<PK 及び免疫原性>

血清中ニルセビマブ濃度

血清中 ADA

統計解析：

<解析対象集団>

ITT 解析対象集団：本剤及びプラセボにランダム割付された全ての被験者

AT 解析対象集団：ランダム割付され、用量を問わず治験薬の投与を受けた全ての被験者

本試験では以下の 3 時点での解析を計画した。

- 1) 主要解析：主要コホートのランダム割付された全ての被験者が Day 361 の追跡調査を完了した時点（有効性、安全性、PK/ADA）
- 2) 安全性解析：安全性コホートの全ての被験者が Day 151 の追跡調査を完了した時点
- 3) 最終解析：すべての被験者が Day 511 の追跡調査（シーズン 2 における MA RSV LRTI 発現の調査）を完了した時点

また、本試験では主要コホート（正期産児及び後期早産児）と Study 3 の対象集団（極早産児及び中等度早産児）の有効性データの併合解析を事前に規定し、シーズン 1 を迎える小児の相補的な集団（S3/MELO 集団）を対象とした併合解析を意図して同様の試験デザインを採用した。

<有効性>

主要コホートにおける主要解析では ITT 解析対象集団に基づき、投与群、ランダム割付時の層別因子（地域及び月齢）を共変量に含むロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを用い、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現に関する本剤のプラセボに対する RRR 及びその両側 95% CI を推定した。主要評価項目の副次解析には、ランダム割付時の月齢グループで層別した CMH 検定を用いた。両側 p 値が 0.05 以下の場合、統計学的に有意と判定した。欠測値については、プラセボ群で観察されたイベント発現割合（有効性の主要解析では層別因子別）を用いて、これらの被験者のイベント発現状況を多重代入法により補完した。副次及び探索的評価項目は主要評価項目と同様の方法で解析した。

安全性コホートにおける有効性については記述的な結果を示し、主要コホートと安全性コホートの併合データ（併合コホート）を用いた有効性の探索的解析も実施した。

主要評価項目の主要解析の頑健性評価のため、補足的解析及び感度分析を実施した。

より重篤の RSV 感染症管理が入院から外来治療に移行しつつあることから、主要コホートにおける

V. 治療に関する項目

ITT 解析対象集団での入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合が極端に低くなり（プラセボ群で約 1% と想定）、主要コホートのデータのみを用いた副次解析では有意水準（ $p \leq 0.05$ ）に達しない可能性があった。そのため、正期産児及び早産児での入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性については、事前に規定した多重性を調整するための階層的検定手順を用い、Study 3 推奨用量と MELODY 主要コホートを含む S3/MELO 集団の併合解析を実施した。

<安全性及び免疫原性>

安全性解析対象集団における Day 361 までの追跡データに基づき、有害事象は MedDRA Version 23.1 を用いてコーディングした。

安全性及び ADA データは記述統計を用いて要約し、統計学的検定は実施しなかった。

<PK>

ノンコンパート解析により PK パラメータを推定した。

試験成績：

<対象集団>

主要コホート及び安全性コホートの合計（併合コホート）で 3012 例（うち日本人 147 例）が本剤（2009 例 [日本人 100 例]）又はプラセボ（1003 例 [日本人 47 例]）に 2 : 1 の比率でランダム割付され（ITT 解析対象集団）、本剤群の 1997 例（日本人 99 例）及びプラセボ群の 997 例（日本人 47 例）が治験薬の投与を受けた（AT 解析対象集団）。本剤群の 98.4%（1977 例）及びプラセボ群の 98.2%（985 例）が Day 151 までの追跡調査を、本剤群 93.2%（1873 例）及びプラセボ群の 92.0%（923 例）が Day 361 までの追跡調査を完了し、試験を終了した。主な中止理由は両投与群で親／保護者による同意撤回（79 例）又は追跡不能（89 例）であった。日本人集団では本剤群の 98.0%（98/100 例）、プラセボ群の 100%（47/47 例）が Day 151 の追跡調査を、本剤群の 98.0%（98/100 例）、プラセボ群の 97.9%（46/47 例）が Day 361 の追跡調査を完了し、試験を終了した。試験を中止した 2 例（いずれも主要コホートの本剤群）は親／保護者による中止又は追跡不能及びその他の理由によるものであった。

主要コホート 1490 例（日本人 50 例）では本剤群に 994 例（日本人 33 例）、プラセボ群に 496 例（日本人 17 例）がランダム割付され、本剤群の 987 例及びプラセボ群では 491 例が治験薬の投与を受けた。本剤群の被験者の 98.3%（977 例）及びプラセボ群の 98.4%（488 例）が Day 151 までの追跡調査を完了し、主要解析のデータカットオフ日（2021 年 3 月 11 日）時点で、試験を完了した被験者は本剤群で 89 例（9.0%）及びプラセボ群で 43 例（8.7%）であった。主な中止理由は親／保護者による中止（34 例）又は追跡不能（12 例）であった。主要コホートの日本人集団では、本剤群 93.9%（31/33 例）及びプラセボ群 100.0%（17/17 例）が試験を終了した。

被験者の内訳：解析対象例数（日本人例数）

	主要コホート		安全コホート		併合コホート	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
ITT	994 (33)	496 (17)	1015 (67)	507 (30)	2009 (100)	1003 (47)
AT	987 (32)	491 (17)	1011 (67)	505 (30)	1997 (99)	997 (47)

主要コホートの ITT 解析対象集団では、男児の割合は 51.6%、ランダム割付時の月齢の中央値は 2.6 ヶ月（範囲：0.03～11.10 ヶ月）、Day 1 の体重の中央値は 5.5 kg（範囲：1.8～11.5 kg）で、本剤群の 85.4%及びプラセボ群 82.3%が出生時体重が 2.5 kg を超えていた。在胎期間 37 週以上の正期産児は本剤群で 86.7%、プラセボ群では 84.6%であった。併合コホートにおける被験者の特性は主要コホートと類似していた。

日本人集団と全体集団の被験者特性に明らかな差は見られなかった。ランダム割付化時 3.0 カ月齢以下の被験者の割合は、日本人集団（41/50 例 [82.0%]）で全体集団（862/1490 例 [57.9%]）と比較して高かった。主要コホートの日本人集団で出生時体重が 2.5 kg 以下の被験者の割合は、プラセボ群（1/17 例 [5.9%]）と比較して本剤群（6/33 例 [18.2%]）で高かった。

V. 治療に関する項目

全体集団の被験者特性：例数（％）

被験者特性	主要コホート			併合コホート		
	本剤 (N=994)	プラセボ (N=496)	合計 (N=1490)	本剤 (N=2009)	プラセボ (N=1003)	合計 (N=3012)
女児例数（％）	464 (46.7)	257 (51.8)	721 (48.4)	938 (46.7)	500 (49.9)	1438 (47.7)
男児例数（％）	530 (53.3)	239 (48.2)	769 (51.6)	1071 (53.3)	503 (50.1)	1574 (52.3)
割付時月齢 ^a	2.60 (0.03, 11.10)	2.60 (0.03, 10.97)	2.60 (0.03, 11.10)	2.53 (0.00, 11.86)	2.50 (0.03, 14.00)	2.53 (0.00, 14.00)
出生時体重：						
≤ 2.5 kg	145 (14.6)	88 (17.7)	233 (15.6)	272 (13.5)	140 (14.0)	412 (13.7)
> 2.5 kg	848 (85.4)	408 (82.3)	1256 (84.4)	1736 (86.5)	863 (86.0)	2599 (86.3)
在胎期間：						
≥ 35<37 週	132 (13.3)	76 (15.4)	208 (14.0)	239 (11.9)	122 (12.2)	361 (12.0)
≥ 37 週	861 (86.7)	419 (84.6)	1280 (86.0)	1769 (88.1)	880 (87.8)	2649 (88.0)

a：中央値（範囲）

日本人集団の被験者特性：例数（％）

被験者特性	主要コホート			併合コホート		
	本剤 (N=33)	プラセボ (N=17)	合計 (N=50)	本剤 (N=100)	プラセボ (N=47)	合計 (N=147)
女児例数（％）	14 (42.4)	6 (35.3)	20 (40.0)	47 (47.0)	17 (36.2)	64 (43.5)
男児例数（％）	19 (57.6)	11 (64.7)	30 (60.0)	53 (53.0)	30 (63.8)	83 (56.5)
割付時月齢 ^a	1.807 (0.10, 4.47)	1.971 (0.10, 6.11)	1.938 (0.10, 6.11)	1.889 (0.10, 7.62)	2.004 (0.10, 6.24)	1.971 (0.10, 7.62)
Day 1 の体重 ^a	5.30 (2.7, 7.3)	5.60 (2.2, 9.0)	5.30 (2.2, 9.0)	5.25 (2.3, 9.4)	5.50 (2.2, 9.0)	5.30 (2.2, 9.4)
出生時体重：						
≤ 2.5 kg	6 (18.2)	1 (5.9)	7 (14.0)	15 (15.0)	3 (6.4)	18 (12.2)
> 2.5 kg	27 (81.8)	16 (94.1)	43 (86.0)	85 (85.0)	44 (93.6)	129 (87.8)
在胎期間：						
≥ 35>37 週	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	1 (2.1)	3 (2.0)
≥ 37 週	32 (97.0)	17 (100.0)	49 (98.0)	98 (98.0)	46 (97.9)	144 (98.0)

a：中央値（範囲）

<有効性>

主要評価項目（主要コホートの主要解析）

Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合は本剤群 1.2%（12/994 例）、プラセボ群 5.0%（25/496 例）で、プラセボに対する RRR は 74.5%（95% CI：49.6～87.1%、 $p < 0.0001$ ）で、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある発現割合の低下が示された。

日本人集団 50 例における Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合は本剤群 9.1%（3/33 例）、プラセボ群 5.9%（1/17 例）で、プラセボ群と比較して本剤群で数値的に高かった。主要コホートの被験者数が少なく有効性データの解釈には注意を要するが、これには多胎児の割合（本剤群：18.2%、プラセボ群：0%）、同胞が本試験に組み入れられた被験者の割合（本剤群：18.2%、プラセボ群：0%）等、組入れ時の被験者背景の差が影響している可能性も考えられた。

副次及び探索的評価項目

Day 151 までの副次評価項目及び探索的評価項目について、主要コホート及び併合コホートそれぞれの結果を表に示した。

主要コホート（1490 例）単独では、併合集団よりも小規模な集団であり、発現例が少なかったため（本剤群 6 例 [0.6%]、プラセボ群 8 例 [1.6%]）、入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性の推定値は統計学的な有意差は認められなかった（プラセボに対する RRR：62.1%、95% CI：-8.6, 86.8、 $p = 0.0708$ ）。

探索的評価項目である MA RSV LRTI（非常に重度）について、主要コホートで 64.2%（95% CI：-12.1, 88.6）、併合コホートで 78.6%（95% CI：48.8, 91.0）であった。

V. 治療に関する項目

探索的評価項目の結果は副次評価項目の結果と一貫していた。

併合コホート（3012 例）における探索的解析でも一貫した結果が認められ、Day 151 までの MA RSV LRTI のプラセボに対する RRR は 76.4%（95% CI：62.3, 85.2）と推定された。

全体集団における Day 151 までの各評価項目に対する有効性（ITT）

評価項目	主要コホート（N=1490）		併合コホート（N=3012）	
	本剤 (N=994)	プラセボ (N=496)	本剤 (N=2009)	プラセボ (N=1003)
MA RSV LRTI				
発現例数（％）	12 (1.2)	25 (5.0)	24 (1.2)	54 (5.4)
RRR（95% CI）	74.5% (49.6%, 87.1%)		76.4% (62.3%, 85.2%)	
P 値	0.0001		—	
入院を伴う MA RSV LRTI				
発現例数（％）	6 (0.6)	8 (1.6)	9 (0.4)	20 (2.0)
RRR（95% CI）	62.1% (-8.6%, 86.8%)		76.8% (49.4%, 89.4%)	
P 値	0.0708		—	
MA RSV LRTI（非常に重度）				
発現例数（％）	5 (0.5)	7 (1.4)	7 (0.3)	17 (1.7)
RRR（95% CI）	64.2% (-12.1%, 88.6%)		78.6% (48.8%, 91.0%)	
MA LRTI				
発現例数（％）	92 (9.3)	77 (15.5)	—	—
RRR（95% CI）	40.3% (20.7%, 55.0%)		—	
入院を伴う全ての呼吸器疾患				
発現例数（％）	24 (2.4)	16 (3.2)	—	—
RRR（95% CI）	24.9% (-40.0%, 59.7%)		—	

併合コホートの日本人集団では、本剤群 3/100 例（3.0%）、プラセボ群 2/47 例（4.3%）に MA RSV LRTI が認められた。安全性コホートで MA RSV LRTI が認められた被験者はプラセボ群 1 例のみであった。入院を伴う MA RSV LRTI は、主要コホート及び併合コホートともにプラセボ群では認められなかった。Day 152～Day 361 に本剤群 1/98 例（1.0%）に、Day 362～Day 511 では本剤群 2/98 例（2.0%）に MA RSV LRTI が認められた。

日本人集団における Day 151 までの各評価項目に対する有効性（ITT）

評価項目	主要コホート		併合コホート	
	本剤 (N=33)	プラセボ (N=17)	本剤 (N=100)	プラセボ (N=47)
MA RSV LRTI				
発現例数 (%)	3 (9.1)	1 (5.9)	3 (3.0)	2 (4.3)
RRR (95% CI)	-56.785 (-1295.842, 82.390)		22.608 (-356.114, 86.868)	
P 値	0.6869		0.7770	
入院を伴う MA RSV LRTI				
発現例数 (%)	1 (3.0)	0(0.0)	1 (1.0)	0(0.0)
RRR (95% CI)	—		—	

<S3/MEL0 併合集団における有効性>

Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合は本剤群 1.2%（19/1564 例）、プラセボ群 6.5%（51/786 例）で、プラセボに対する RRR は 79.5%（95% CI：65.9～87.7%）であった。

また入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合については本剤群 0.6%（9/1564 例）、プラセボ群 2.7%（21/786 例）、プラセボに対する RRR は 77.3%（95% CI：(50.3～89.7%、p = 0.0002)）で、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある結果が示された。

<安全性>

併合コホートの AT 解析対象集団（本剤群：1997 例、プラセボ群：997 例）に基づき、主要コホート（Day 511 まで）及び安全性コホート（Day 361 まで）における安全性データについて評価した。有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬と関連のある皮膚反応及び NOCD の発現割合は本剤群

V. 治療に関する項目

及びプラセボ群で類似していた。有害事象を1件以上発現した被験者の割合は、本剤群で86.2%、プラセボ群で84.6%で、本剤群でよくみられた有害事象は上気道感染（32.1%）、上咽頭炎（22.1%）、発熱（14.7%）であった。併合コホートで本剤を投与された1997例中、副作用と判断された有害事象は本剤群の25例（1.3%）に認められ、本剤群で2例以上に認められた事象は斑状丘疹状皮疹6例（0.3%）、易刺激性4例（0.2%）、下痢2例（0.1%）、発熱2例（0.1%）及び発疹2例（0.1%）であった。

重篤な有害事象は本剤群の8.3%、プラセボ群の7.5%に認められ、本剤群で発現割合0.5%超の事象は細気管支炎（1.4%）、胃腸炎（0.7%）、肺炎（0.7%）及びRSV細気管支炎（0.3%）であった。治験責任（分担）医師により本剤に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。

Day 361までに本剤投与群4例（早産児コホート3例、安全性コホート1例）で死亡が認められ、早産児コホートの1例（死因不明）は本剤50 mgが投与後Day 140に死亡が報告された。安全性コホートの1例はDay 360以降に交通事故による頭蓋底骨折で死亡で、その他胃腸炎2例であった。本剤と関連のある死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。

注目すべき有害事象と定義されるアナフィラキシー含む即時型〔I型〕過敏反応、免疫複合体疾患及び血小板減少症、並びにNOCDについて、本剤群の4例（0.2%）に認められた斑状丘疹状皮疹2例、発疹及び丘疹性皮疹の各1例（いずれも皮膚過敏症反応と特定された）で、いずれも、本剤による副作用と判断された。本剤群の7例に認められたNOCDは、副作用と判断されたものはなかった。

日本人集団における有害事象の発現割合は全体集団と比較して明らかな差はみられなかった。

併合コホートで本剤を投与された146例（本剤群：99例、プラセボ群：47例）における有害事象の発現割合は本剤群98.0%（97例）、プラセボ群95.7%（45例）で、発現割合20%以上の有害事象は「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」及び「胃腸障害」に分類される事象であった。「皮膚および皮下組織障害」の発現割合（100/146例〔68.5%〕）は全体集団（951/2994例〔31.8%〕）と比較して高かったが、この差は、同意取得時に「皮膚および皮下組織障害」に分類される病歴を有する被験者の割合が日本人集団で高かったことが一因と考えられた。副作用は本剤群の2例（2.0%）、プラセボ群の3例（6.4%）に認められ、本剤群で認められた副作用は発熱及び肝酵素上昇各1例であった。重篤な有害事象は本剤群の8例（8.1%）、プラセボ群の1例（2.1%）に認められ、本剤群で2例以上に認められたのはアデノウイルス性上気道感染、肺炎及び熱性痙攣が各2例であった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。また死亡に至る有害事象は認められなかった。

Day 361までの皮膚反応の発現割合は本剤群69.7%（69/99例）、プラセボ群61.7%（29/47例）で、全体集団（本剤群26.8%〔535/1997例〕、プラセボ群26.4%〔263/997例〕）と比較して高かった。血液学検査値、肝機能検査値又は腎機能検査値に何らかの傾向又は臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

<PK及び免疫原性>

主要コホートにおいて、本剤50 mg（Day 1の体重が5 kg未満）又は100 mg（Day 1の体重が5 kg以上）を単回IM投与したとき、いずれの用量群においても血清中ニルセビマブ濃度はDay 31以降直線的に低下し、血清中濃度の個別データは、体重5 kg未満の被験者と5 kg以上の被験者の間で実質的に重複していた。

日本人集団におけるPKプロファイルは全体集団と類似していた。Day 31以降の血清中ニルセビマブ濃度は、いずれの用量群でも一相性を示しながら低下し、非線形性を示唆する徴候は認められなかった。血清中ニルセビマブ濃度の平均値は体重5 kg以上と5 kg未満の部分集団で同程度であった。

抗RSV中和活性（幾何平均濃度）は、本剤投与後Day 31にベースラインから140倍を超える上昇を示し、Day 151ではベースラインと比較して約50倍高かった。RSV中和活性はDay 151からDay 361にかけて低下したが、本剤群ではベースラインより高く維持された。本剤群では、RSV抗原である融合前Fタンパク質に対する血清中抗体濃度（幾何平均濃度）は、ベースラインからDay 31までに56.2倍に上昇し、被験者の95.7%でベースラインから4倍以上の上昇が認められた。一方プラセボ群では、融合前Fタンパク質に対する血清中抗体濃度はベースライン時で最も高く、その後、

V. 治療に関する項目

経時的に低下した。

主要コホートを対象とした主解析では本剤群でベースライン時における ADA 陽性の割合は 0.1% (1/930 例)、治験薬投与下で ADA 陽性の割合 (ADA 発現割合) は 6.0% (57/951 例) であった。プラセボ群ではベースライン時での ADA 陽性の割合は 0.6% (3/468 例)、ADA 発現割合は 0.8% (4/473 例) であった。本剤群における中和活性を有する ADA 発現割合は 1.6% (14/896 例) で、YTE 領域を標的とする ADA 発現割合は 5.7% (51/896 例) であった。

日本人集団では Day 361 までに ADA 陽性被験者は認められなかった。

② RSV 感染高リスク小児における第Ⅱ/Ⅲ相試験 (D5290C00005試験 : MEDLEY) ¹⁰⁾

目的 :

主要目的 : 本剤を単回 IM 投与したときの安全性及び忍容性のパリビズマブとの比較による評価

副次目的 :

- PK 及び ADA の評価
- 記述的有効性の評価

試験デザイン : 第Ⅱ/Ⅲ相、ランダム化、二重盲検、実薬 (パリビズマブ) 対照、並行群間比較

対象 : パリビズマブの適応となる RSV 感染症の重症化リスク因子を有する 24 ヶ月齢以下の小児

主な選択基準 :

本試験では、シーズン1を迎える CLD/CHD を有しない早産児 (早産児コホート) 並びにシーズン 1 及びシーズン 2 を迎える CLD 及び/又は CHD を有する小児 (CLD/CHD コホート) を対象とした。

- 早産児コホート : 在胎期間 35 週 0 日以下 (日本人では 35 週以下)、生後 1 年以内 (日本では 6 ~12 カ月齢) の早産児で、以下に該当する被験者
 - 軽微な心房中隔欠損症若しくは心室中隔欠損症又は動脈管開存症を有し、いずれも合併症がない者、又は
 - 大動脈狭窄、肺動脈弁狭窄又は大動脈縮窄のいずれか 1 つを有している者
- CLD/CHD コホート (日本ではダウン症候群を含む)
 - CLD を有する被験者 : ランダム割付前 6 カ月以内に、医学的介入/管理 (酸素補給、気管支拡張薬又は利尿薬) を要する未熟児の CLD と診断を受けた生後 1 年以内の小児
 - 大動脈狭窄、CHD を有する被験者 : 血行動態に異常のある CHD の記録がある生後 1 年以内の小児 (未手術又は部分的に治療した CHD であること) ^{注)}

注) 血行動態に異常のある非チアノーゼ性心疾患を有する小児の場合は、肺高血圧症 (肺動脈の測定血圧が 40 mmHg 以上) を有する、又は CHD の管理に毎日の投薬を要すること。

主な除外基準 :

- ランダム割付時に入院している被験者 (ランダム割付後 7 日以内に退院が予定される場合を除く)
- ランダム割付時に機械的換気、膜型肺による体外酸素加法、持続陽圧呼吸法又はその他の機械的呼吸若しくは心補助を要する被験者
- ランダム割付後 2 週以内に心臓手術が予想される被験者
- ランダム割付後の余命が 6 カ月未満と予想される被験者

試験方法 :

＜シーズン 1＞

試験の適格性を満たした在胎期間 35 週 0 日以下 (日本では 35 週以下) の早産児 (早産児コホート) 及び CLD 又は CHD (未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する被験者、日本ではダウン症候群を含む) を有する新生児及び乳児 (CHD/CLD コホート) を組入れ、それぞれのコホート内で本剤群あるいはパリビズマブ群に 2 : 1 の比率でランダム割付した。ランダム割付は、各コホート内において地域 (北半球、南半球) 及びランダム割付時の被験者月齢 (3.0 ヶ月以下、3.0 ヶ月超 6.0

V. 治療に関する項目

ヵ月以下、6.0 ヶ月超）により層別化した。

早産児コホートには CLD/CHD を有さない在胎期間 35 週 0 日以下の被験者約 600 例を、CLD/CHD コホートには未熟児の CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する被験者約 300 例、さらに血行動態に異常のある CHD を有する被験者は少なくとも 100 例以上を組み入れることとした。

各治験薬の用法及び用量は以下のとおりであった。

本剤群：体重別固定用量（体重 5 kg 未満：50 mg、5 kg 以上：100 mg）を単回 IM 投与後、プラセボを月 1 回、計 4 回 IM 投与した。

パリビズマブ（PALI）群：15 mg/kg を月 1 回、計 5 回 IM 投与した（承認用法及び用量）。

＜シーズン 2＞

CLD/CHD コホートの被験者は、シーズン 2 まで試験を継続した。シーズン 1 で本剤を投与された被験者（本剤群）は、シーズン 2 では本剤 200 mg（異なる部位に 100 mg を 2 回注射）の単回 IM 投与後、月 1 回のプラセボの IM 投与を 4 回受けた（本剤/本剤群）。シーズン 1 でパリビズマブを投与された被験者（PALI 群）は、シーズン 2 では 1 : 1 の割合で再びランダム割付され、本剤 200 mg（異なる部位に 100 mg を 2 回注射）の単回 IM 投与後月 1 回のプラセボの IM 投与を 4 回（PALI/本剤群）、又は月 1 回のパリビズマブ 15 mg/kg の IM 投与を 5 回（PALI/PALI 群）受けた。

ランダム割付されたすべての被験者について、Day 151 の追跡調査を完了した時点で主要解析を実施した。

両コホートの全ての被験者についてシーズン 1 の Day 361 まで、また CLD/CHD コホートの被験者についてはシーズン 2 の Day 361 まで追跡調査することとした。

心肺バイパスによる心臓手術を受けた CLD/CHD コホートの被験者では、治験薬の補充投与を 1 回実施し、補充投与後 1 年まで追跡調査することとした。

評価項目：

＜有効性＞

- Day 151 における MA RSV LRTI の発現割合
- Day 151 における入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合

＜安全性＞

Day 361 までに発現した有害事象、臨床検査値（日本人のみ）、バイタルサイン、身体所見

＜PK 及び免疫原性＞

血清中ニルセビマブ濃度

血清中 ADA

統計解析：

＜解析対象集団＞

ITT 解析対象集団：本剤及びプラセボにランダム割付された全ての被験者

AT 解析対象集団：ランダム割付され、用量を問わず治験薬の投与を受けた全ての被験者（実際に投与された治験薬に基づく）

本試験では以下の 3 時点での解析を計画し、DCO 時点で得られたすべての安全性、有効性、PK 及び ADA データを含めた。

- 1) 主要解析：ランダム割付されたすべての被験者がシーズン 1 の 5 ヶ月間の RSV 流行シーズン（Day 151 まで）の追跡調査を完了した時点（安全性、有効性、PK/ADA）
- 2) シーズン 2 解析：シーズン 1 の Day 361 まで及びシーズン 2（CLD/CHD コホート）の 5 ヶ月間の RSV 流行シーズン（Day 151 まで）の追跡調査を完了した時点
- 3) 最終解析：すべての被験者が最終来院（シーズン 2 の Day 361）を完了した時点

＜有効性＞

有効性については ITT 集団により要約した。正式な仮説検定は行わず、PK に基づく外挿により評価

V. 治療に関する項目

し、MA RSV LRTI 発現の記述統計を用いて要約した。

<安全性及び免疫原性>

安全性及び ADA データは AT 解析対象集団を用いて記述統計により投与群ごとに要約し、統計学的検定は実施しなかった。安全性については Day 361 までの追跡データに基づき、有害事象は MedDRA Version 25.1 を用いてコーディングした。

<PK>

ノンコンパート解析により PK パラメータを推定した。

試験成績：

<対象集団>

シーズン 1 を迎えるパリビズマブの適応となる被験者合計 925 例（併合コホート）が早産児コホート（615 例、うち日本人 21 例）又は CLD/CHD コホート（310 例、うち日本人 12 例）に組み入れられ、本剤群（計 616 例、うち日本人 24 例）又は PALI 群（309 例、うち日本人 9 例）に 2 : 1 の比率でランダム割付された。試験全体で 12 例のダウン症候群を有する被験者が含まれ、そのうち日本人被験者は CLD/CHD コホートの 1 例であった。

CLD/CHD コホートにおいて CHD を有する被験者は 104 例、CLD を有する被験者は 217 例、CHD と CLD の両方を有する被験者は 12 例（在胎期間 29 週未満の被験者 5 例を含む）で、CLD を有する被験者 117 例及び CHD を有する被験者 1 例は在胎期間 29 週未満であった。

全被験者のうち、いずれかの治験薬を投与された被験者の割合は 99.2%、投与を完了した被験者の割合は 89.4%、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者の割合は本剤群 96.3%（593/616 例）、PALI 群 94.8%（293/309 例）で、本剤群の 88.1%（543/616 例）、PALI 群の 85.1%（263/309 例）が Day 361 までの追跡調査を完了（シーズン 1 を完了）した。主な中止理由は親／保護者による同意撤回であった。日本人集団では、ランダム割付された全 33 例が治験薬の投与を中止することなく完了し、シーズン 1 の Day 361 の追跡調査を完了した（ITT 及び AT 解析対象集団）。

シーズン 1 における被験者の内訳：解析対象例数（日本人例数）

解析対象	コホート	本剤群	PALI 群	合計
ITT	併合コホート	616 (24)	309 (9)	925 (33)
	早産児コホート	407 (16)	208 (5)	615 (21)
	CLD/CHD コホート	209 (8)	101 (4)	310 (12)
AT	併合コホート	614 (24)	304 (9)	918 (33)
	早産児コホート	406	206	612
	CLD/CHD コホート	208	98	306

シーズン 1 で治験薬を投与された CLD/CHD コホート 310 例のうち、追跡調査を完了しシーズン 2 に移行した月齢 24 ヶ月以下の 262 例に対し 2 回目の投与を行った。シーズン 1 で本剤を投与された 180 例には本剤を投与し（本剤/本剤群）、パリビズマブを投与された 82 例は本剤（PALI/本剤群）又はパリビズマブ（PALI/PALI 群）に 1 : 1 の比率でランダム割付され（40 例 : 42 例）、262 例全ての被験者が治験薬の投与を受けた（ITT 及び AT 解析対象集団）。シーズン 2 で治験薬の投与を完了した被験者の割合は 95.4%、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者の割合は本剤/本剤群 97.8%（176/180 例）、PALI/本剤群 100.0%（40/40 例）、PALI/PALI 群 95.2%（40/42 例）で、本剤/本剤群の 96.7%（174/180 例）、PALI/本剤群の 97.5%（39/40 例）、PALI/PALI 群の 95.2%（40/42 例）が Day 361 までの追跡調査を完了（シーズン 2 を完了）した。主な中止理由は親／保護者による同意撤回であった。

日本人集団では 12 例全例がシーズン 2 に移行し、本剤群 8 例は 2 回目の本剤投与を受け（本剤/本剤群）、PALI 群 4 例は PALI/本剤群（3 例）又は PALI/PALI 群（1 例）にランダム割付された。シーズン 2 に移行した全 12 例は治験薬の投与を中止することなく、Day 151 の追跡調査を完了した。このうち 9 例（75.0%）（本剤/本剤群 5/8 例 [62.5%]、PALI/本剤群 3/3 例 [100.0%]、PALI/PALI 群 1/1 例 [100.0%]）は Day 361 の追跡調査を完了した。

V. 治療に関する項目

被験者の特性は、各コホート及び部分集団及び投与群間で類似していた。

シーズン 1 の併合コホートでは男児の割合は 53.5%、ランダム割付時の月齢（中央値）は 3.46 カ月（範囲：0.07～12.25 カ月）、Day 1 の体重（中央値）は 4.5 kg（範囲：1.7～12.2 kg）であった。出生時の体重が 2.5 kg 以下の割合は本剤群 86.7%、プラセボ群 88.7%で、在胎期間 29 週未満は 21.6%、29 週以上 32 週未満 21.5%、32 週以上 35 週未満 41.9%、35 週以上（正期産児を含む）は 14.9%であった。シーズン 2 へ移行した CHD/CLD コホートの 262 例のうち、登録時に CHD を有していた被験者は 81 例（30.9%）で（PALI/PALI 群 26.2%、PALI/本剤群 35.0%、本剤/本剤群 31.1%）、CLD を有していた被験者は 189 例（72.1%）であった（PALI/PALI 群 76.2%、PALI/本剤群 62.5%、本剤/本剤群 73.3%）。シーズン 2 の投与時では、97.7%の被験者は体重が 7 kg 以上（10 kg 以上の被験者は 43.9%）であった。

日本人集団における被験者特性は全体として投与群間で類似していた。全体集団と比較してランダム割付時の月齢（平均値）は低く（日本人集団：1.759 カ月、全体集団：3.911 カ月）、Day 1 の体重が 5 kg 以上の被験者の割合は日本人集団で低かった（日本人集団：7/33 例 [21.2%]、全体集団：399/925 例 [43.5%]）。また在胎期間 35 週以上の被験者の割合は、日本人集団の方が高かった（日本人集団：20/33 例 [60.6%]、全体集団：138/925 例 [14.9%]）。日本人集団で CLD を有する被験者はおらず、ダウン症候群 1 例（CLD 又は CHD の合併なし）が CLD/CHD コホートに含まれた。シーズン 2 に移行した 12 例の被験者特性は、投与時の体重又は月齢を除きシーズン 1 と概ね同様であった。ダウン症候群の 1 例は PALI/本剤群に含まれた。

全体集団の被験者特性：例数（%）

被験者特性	シーズン 1			シーズン 2			
	本剤 (N=616)	PALI (N=310)	合計 (N=925)	本剤/本剤 (N=180)	PALI/本剤 (N=40)	PALI/PALI (N=42)	合計 (N=262)
女児例数	297 (48.2)	133 (43.0)	430 (46.5)	81 (45.0)	15 (37.5)	15 (35.7)	111 (42.4)
男児例数	319 (51.8)	176 (57.0)	495 (53.5)	99 (55.0)	25 (62.5)	27 (64.3)	151 (57.6)
割付時月齢 ^a	3.46 (0.07, 11.14)	3.48 (0.07, 12.25)	3.46 (0.07, 12.25)	4.84 (0.20, 11.14)	4.58 (0.69, 10.51)	3.97 (0.69, 7.95)	4.62 (0.20, 11.14)
出生時体重 ≤ 2.5 kg	534 (86.7)	274 (88.7)	808 (87.4)	142 (78.9)	24 (60.0)	32 (76.2)	198 (75.6)
> 2.5 kg	82 (13.3)	35 (11.3)	117 (12.6)	38 (21.1)	16 (40.0)	10 (23.8)	64 (24.4)
在胎期間 < 29 週	130 (21.1)	70 (22.7)	200 (21.6)	71 (39.4)	16 (40.0)	16 (38.1)	103 (39.3)
≥ 29 < 32 週	128 (20.8)	71 (23.0)	199 (21.5)	33 (18.3)	2 (5.0)	8 (19.0)	43 (16.4)
≥ 32 < 35 週	262 (42.5)	126 (40.8)	388 (41.9)	25 (13.9)	4 (10.0)	7 (16.7)	36 (13.7)
≥ 35 週	96 (15.6)	42 (13.6)	138 (14.9)	51 (28.3)	18 (45.0)	11 (26.2)	80 (30.5)

a：中央値（範囲）

日本人集団の被験者特性：例数（%）

被験者特性	シーズン 1			シーズン 2			
	本剤	PALI	合計	本剤/本剤	PALI/本剤	PALI/PALI	合計
女児例数	11 (45.8)	3 (33.3)	14 (42.4)	3 (37.5)	2 (66.7)	0	5 (41.7)
男児例数	13 (54.2)	6 (66.7)	19 (57.6)	5 (62.5)	1 (33.3)	1 (100.0)	7 (58.3)
割付時月齢 ^a	1.478 (0.33, 4.86)	0.986 (0.56, 4.47)	1.347 (0.33, 4.86)	2.037 (0.72, 3.32)	0.986 (0.79, 4.47)	1.643 (1.64, 1.64)	1.495 (0.72, 4.47)
出生時体重 ≤ 2.5 kg	18 (75.0)	6 (66.7)	24 (72.7)	4 (50.0)	2 (66.7)	0	6 (50.0)
> 2.5 kg	6 (25.0)	3 (33.3)	9 (27.3)	4 (50.0)	1 (33.3)	1 (100.0)	6 (50.0)
在胎期間 < 29 週	0	0	0	0	0	0	0
≥ 29 < 32 週	2 (8.3)	2 (22.2)	4 (12.1)	0	0	0	0
≥ 32 < 35 週	6 (25.0)	3 (33.3)	9 (27.3)	0	0	0	0
≥ 35 週	16 (66.7)	4 (44.4)	20 (60.6)	8 (100.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	12 (100.0)

a：中央値（範囲）

V. 治療に関する項目

<有効性>

シーズン1における早産児コホート及びCLD/CHDコホート、並びに併合コホートにおけるDay 151までのMA RSV LRTI及び入院を伴うMA RSV LRTIの発現割合は投与群間で類似していた。併合コホートにおけるDay 151までのMA RSV LRTIは本剤群で4/616例（0.6%）、PALI群で3/309例（1.0%）に認められ、入院を伴うMA RSV LRTIの発現例は本剤群で2例（0.3%）、PALI群で2例（0.6%）であった。同様に早産児コホート及びCLD/CHDコホートにおける発現割合（例数）は以下のとおりであった。

	MA RSV LRTI		入院を伴う MA RSV LRTI	
	本剤群	PALI 群	本剤群	PALI 群
早産児コホート	0.5% (2/407 例)	0.5% (1/208 例)	—	—
CLD/CHD コホート	1.0% (2/209 例)	2.0% (2/101 例)	1.0% (2/209 例)	2.0% (2/101 例)
併合コホート	0.6% (4/616 例)	1.0% (3/309 例)	0.3% (2/616 例)	0.6% (2/309 例)

また、シーズン1のDay 151までのMA RSV LRTI及び入院を伴うMA RSV LRTIは、本剤群ではすべてRSウイルスA型によるものであった。

シーズン2では、Day 151までにMA RSV LRTI又は入院を伴うMA RSV LRTIはいずれの投与群でも認められなかった。

日本人集団33例では、シーズン1のDay 151までにMA RSV LRTIは認められなかった。早産児コホートの本剤群1例（4.2%）でDay 152～Day 361にMA RSV LRTIが認められ、当該事象により被験者は入院に至った（入院を伴うMA RSV LRTI発現例）。シーズン2ではDay 361までにMA RSV LRTI及び入院を伴うMA RSV LRTIは認められなかった。

<安全性>

シーズン1で本剤を投与された614例（本剤群）及びパリエビズマブを投与された304例（PALI群）における、Day 361までの有害事象の発現状況（表）は本剤群とPALI群で類似していた。

シーズン1におけるDay 361までの有害事象の発現例数及び発現割合（%）

	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	本剤群 N=614	PALI 群 N=304	本剤群 N=406	PALI 群 N=206	本剤群 N=208	PALI 群 N=98
有害事象	444 (72.3)	215 (70.7)	287 (70.7)	141 (68.4)	157 (75.5)	74 (75.5)
副作用	10 (1.6)	6 (2.0)	6 (1.5)	4 (1.9)	4 (1.9)	2 (2.0)
重篤有害事象	80 (13.0)	38 (12.5)	35 (8.6)	13 (6.3)	45 (21.6)	25 (25.5)
死亡に至った有害事象	5 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	3 (1.4)	1 (1.0)
NOCD	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0

N：解析対象例数

併合コホートにおいて有害事象の90%超は重症度はグレード1又は2で、いずれかの投与群で10%超の有害事象は、上気道感染（本剤群24.3% [149/614例]、PALI群26.0 [79/304例] %、以下同順）、発熱（13.5% [83/614例]、14.1% [43/304例]）、鼻炎（12.2% [75/614例]、13.2% [40/304例]）及び上咽頭炎（9.3% [57/614例]、12.8% [39/304例]）であった。

副作用は本剤群の10/614例（1.6%）に認められ、2例以上に認められた事象は激越3例（0.5%）及び体温上昇2例（0.3%）であった。

本剤に関連するアナフィラキシー反応及び重篤なアレルギー反応は認められず、グレード3以上の有害事象、死亡を含む重篤な有害事象又はNOCDについては治験薬に関連すると判断されたものはなかった。

重篤な有害事象は本剤群80例（13.0%）、PALI群38例（12.5%）に発現し、本剤群で3例以上に見られた重篤な有害事象は、細気管支炎11例、胃腸炎6例、気管支炎及び肺炎が各5例、RSV細気管支炎4例、COVID-19及びウイルス性上気道感染が各3例であった。

シーズン1で本剤群5例に認められた死亡に至った有害事象は、早産児コホートの細気管支炎及び

V. 治療に関する項目

COVID-19（各 1 例）、CLD/CHD コホートのうっ血性心不全、心原性ショック及び肺炎（各 1 例）であった。PALI 群では、CLD/CHD コホートの 1 例に認められた細気管支炎であった。いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。これらの被験者はいずれもベースライン時に複数の重篤な基礎疾患を有していた。

本剤投与群のヘパリン起因性血小板減少症及び血小板減少症（各 1 例）はいずれも治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

シーズン 2 に移行した CLD/CHD コホート 262 例で本剤を投与されたのは 220 例であった（本剤/本剤群 180 例、PALI/本剤群 40 例）。シーズン 2 の少なくとも Day 361 までの全有害事象の発現割合は、全投与群で同様であった。グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、本剤を投与された被験者（本剤/本剤群及び PALI/本剤群）で PALI/PALI 群と比較して数値的に高かった。いずれかの投与群で 10%超に発現した有害事象は、上気道感染（本剤/本剤群 26.7%、PALI/本剤群 20.0%、PALI/PALI 群 21.4%、以下同順）、鼻炎（16.1%、15.0%、14.3%）、上咽頭炎（14.4%、17.5%、21.4%）、発熱（12.8%、22.5%、14.3%）、COVID-19（8.9% vs 7.5% vs 11.9%）、ウイルス性上気道感染（8.3% vs 20.0% vs 4.8%）、急性中耳炎（6.1% vs 12.5% vs 4.8%）及び下痢（5.6%、5.0%、16.7%）であった。シーズン 2 では副作用、死亡に至った有害事象、NOCD はいずれの投与群でも認められなかった。

シーズン 2 における Day 151 までの有害事象の発現例数及び発現割合（%）

	本剤/本剤群 N=180	PALI/本剤群 N=40	PALI/PALI 群 N=42
有害事象	130 (72.2)	31 (77.5)	29 (69.0)
副作用	0	0	0
重篤有害事象	23 (12.8)	4 (10.0)	2 (4.8)
死亡に至った有害事象	0	0	0
NOCD	0	0	0

N：解析対象例数

いずれかの投与群で 2 例以上にみられた重篤有害事象は、胃腸炎（本剤/本剤群 3 例、PALI/本剤群 1 例、PALI/PALI 群 1 例、以下同順）、ウイルス性気管支炎（3 例、0 例、0 例）、肺炎（2 例、2 例、0 例）、下気道感染（2 例、1 例、0 例）、COVID-19（2 例、0 例、0 例）及び胸水（2 例、0 例、0 例）であった。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。

日本人集団では、シーズン 1 で治験薬の投与を受けた 33 例（本剤群 24 例、PALI 群 9 例）全例（100%）で Day 361 までに有害事象が認められ、重篤な有害事象及びグレード 3 以上の有害事象は本剤群でのみ認められ（それぞれ 5/24 例 [20.8%] 及び 1/24 例 [4.2%]）、副作用、死亡に至った有害事象、NOCD は認められなかった。早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける発現状況も同様の傾向であった。

シーズン 1 における Day 361 までの有害事象の発現例数及び発現割合（%）

	併合コホート：		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	本剤群 N=24	PALI 群 N=9	本剤群 N=16	PALI 群 N=5	本剤群 N=8	PALI 群 N=4
有害事象	24 (100.0)	9 (100.0)	16 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)
副作用	0	0	0	0	0	0
重篤有害事象	5 (20.8)	0	3 (18.8)	0	2 (25.0)	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
NOCD	0	0	0	0	0	0

N：解析対象例数

併合コホートにおいて本剤群で発現割合 30%超の有害事象は「感染症および寄生虫症」（91.7%）、「皮膚および皮下組織障害」（95.8%）、「胃腸障害」（41.7%）、「血液およびリンパ系障害」（33.3%）に分類されるものであった。本剤群で認められた重篤な有害事象は気管支炎、胃腸炎、ウイルス性

V. 治療に関する項目

下気道感染、肺炎及び乳児無呼吸が各1例で、いずれも回復し、治験薬に関連すると判断された事象はなかった。

シーズン2では、本剤/本剤群及びPALI/本剤群の全被験者で有害事象が認められた（それぞれ8/8例及び3/3例）。PALI/PALI群（1例）には有害事象は認められなかった。シーズン2において副作用、グレード3以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至る有害事象、NOCDは認められなかった。

臨床検査データはシーズン1の33例（本剤群24例、PALI群9例）及びシーズン2の12例（本剤/本剤群8例、PALI/本剤群3例、PALI/PALI群1例）全例で得られた。シーズン1及びシーズン2いずれも、血液学検査値、肝機能検査値又は腎機能検査値に何らかの傾向又は臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

<PK及び免疫原性>

PK:

シーズン1で本剤50 mg（5 kg未満）又は100 mg（5 kg以上）を単回IM投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度は一相性を示しながら時間とともに低下し、PKの非線形性は認められなかった。体重5 kg未満と5 kg以上の被験者間で血清中ニルセビマブ濃度の個別データは実質的に重複した。また血清中ニルセビマブ濃度は、早産児コホート及びCLD/CHDコホートで類似していた。シーズン2に移行して本剤200 mgを単回IM投与されたCLD/CHDコホートの被験者における血清中ニルセビマブ濃度は、シーズン1における体重別固定用量の投与時と比べてわずかに高かったが、両シーズンで認められた血清中ニルセビマブ濃度の個別データは実質的に重なっていた。また、早産児コホート及びCLD/CHDコホートにおいて本剤を承認用法・用量で投与したときの血清中ニルセビマブ濃度は、第Ⅲ相検証試験（D5290C00004 試験：MELODY）の健康な新生児及び乳児と同程度であった。

なお、母集団PK解析において、ニルセビマブのPKに対するCLD又はCHDの有意な影響は認められなかった。

日本人集団におけるPKプロファイルはシーズン1及びシーズン2とも全体集団と類似していた。全体集団と同様に日本人集団においても、血清中ニルセビマブ濃度の平均値は、早産児コホートとCLD/CHDコホート及び体重5 kg以上と5 kg未満の部分集団の間で同程度であり、これらの集団間で血清中ニルセビマブ濃度に臨床的に意味のある明らかな違いは認められず、Day 8以降の血清中ニルセビマブ濃度は一相性を示しながら低下し、PKの非線形性は認められなかった。シーズン2においても同様にDay 8以降の血清中ニルセビマブ濃度は一相性を示しながら低下し、PKの非線形性は認められなかった。

免疫原性:

シーズン1で本剤投与後Day 31における抗RSV中和活性は、98%の被験者でベースラインから4倍以上の上昇を示し、Day 151には115倍を超え、Day 361でもベースラインより高値を維持していた。シーズン2ではDay 151の抗RSV中和活性は、本剤/本剤群及びPALI/本剤群でそれぞれベースラインから10倍及び157倍を超える上昇を示した。抗RSV中和活性の上昇は、本剤/本剤群と比較してPALI/本剤群で大きかったが、これはシーズン2のベースライン値がPALI/本剤群でより低かったことが反映された結果と考えられた。本剤/本剤群及びPALI/本剤群における抗RSV中和活性は、Day 151からDay 361にかけて低下したが、シーズン2のベースラインより高値を維持していた。

シーズン1でDay 361まで血清検体が入手できた被験者におけるADA発現割合は、本剤群5.8%（34/587例）、PALI群6.9%（20/289例）であった。早産児コホートでの発現割合は本剤群6.2%（24/385例）、PALI群7.3%（14/193例）であった。CLD/CHDコホートでは本剤群5.0%（10/202例）、PALI群6.3%（6/96例）であった。本剤及びパリエビマブに対するADAの測定にはそれぞれ異なる検査方法を用いたため、投与群間の比較は行わなかった。

シーズン1における本剤群でのニルセビマブに対する中和抗体発現割合は併合コホートで0.4%（2/564例）、早産児コホートが0.3%（1/365例）及びCLD/CHDコホートが0.5%（1/199例）であ

V. 治療に関する項目

り、併合コホートのYTE置換に対するADA発現割合は5.5% (31/564例) で、早産児コホート5.8% (21/365例) 及びCLD/CHDコホート5.0% (10/199例) であった。

シーズン1でパリビズマブを投与され、シーズン2に本剤投与を受けたPALI/本剤群40例で、血清検体が入手できた被験者のうち本剤初回投与後に1例(2.5%)がADA陽性となった。当該被験者は、YTE置換に対するADA陽性、ニルセビマブに対する中和抗体について陰性であった。

シーズン2で2回目の本剤投与を受けた本剤/本剤群180例では、シーズン1のDay361で7/173例(4.0%)にADA陽性が認められ、シーズン2のDay31で1/90例(1.1%)、Day151で0/158例(0.0%)、Day361で9/66例(13.6%)にADA陽性が認められた。8例がYTE置換に対するADA陽性であり、そのうちの1例にニルセビマブに対する中和抗体も認められた。

日本人集団では、シーズン1のDay361までにADA陽性被験者は認められなかった。シーズン2のDay361にADA陽性となった本剤/本剤群の2/8例(25%)は、いずれもベースライン後の陽性で、抗体価はそれぞれ50及び100であった(最小希釈倍数=50)。

<PK (AUC) に基づく有効性の外挿>

有効性の外挿に際しては、以下の2つの手法を用いて実施した。

- 1) Day151の血清中ニルセビマブ濃度の実測値を第Ⅲ相検証試験(MELODY)と比較する
- 2) 本試験で得られた曝露量の指標を有効性の目標曝露量と比較(Study3及びMELODYの暴露-反応解析と母集団PKの最終モデルを用いた個別の曝露量の事後推定を含む)する

外挿の基準は、80%超の被験者で有効性の目標曝露量以上を達成することとした。

シーズン1及び2のDay151の血清中ニルセビマブ濃度は、いずれもMELODYと類似していた。ニルセビマブ曝露量が有効性の目標値($AUC_{\text{baseline CL}} = 12.8 \text{ mg} \cdot \text{day/mL}$)を超えた割合は、CLD/CHDを有さない在胎期間35週未満の早産児コホートで96.7% (377/390例)、シーズン1のCLD/CHDコホートで89.6% (181/202例)、シーズン2のCLD/CHDコホートで98.4% (187/190例) であった(CLDCohort: 97.7% [129/132例]、CHDCohort: 100.0% [58/58例])。

ニルセビマブのPKに対するCHD又はCLDの統計的に有意な影響は認められず、各集団を通して曝露量は同程度であった。また、シーズン1でMARSV LRTIの発現割合は、本剤群とPALI群で同程度で、シーズン2のDay151まで同事象の発現は認められなかった(有効性の結果)。

以上の結果、シーズン1又は2を迎えるRSV感染高リスクの小児における本剤の曝露量は、有効性が検証されたシーズン1における健康な早産児及び正期産児と同程度であり、これらの集団では同程度の発症抑制効果が期待できると考えられた。

日本人集団におけるPK、抗RSウイルス中和活性及びPK/薬力学の相関の結果は、全体集団又は外国人集団と同様であったことから、全体集団でのPK評価に基づく有効性の外挿は日本人集団に対しても適用可能と考えられた。

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

V. 治療に関する項目

(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

特定使用成績調査

【目的】製造販売後の使用実態下において、重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児、乳児及び幼児に対し、本剤を使用した場合の以下の事項について把握することを目的として特定使用成績調査を実施する。

- (1) 重篤な過敏症反応、血小板減少の発現状況
- (2) 安全性に影響を与えと考えられる要因
- (3) 重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する児における受診を要した RS ウイルスによる下気道感染の発現状況
- (4) 免疫不全を伴う児及びダウン症候群の児における受診を要した RS ウイルスによる下気道感染の発現状況と影響を与えと考えられる要因

【実施計画】

調査予定症例数：1000 例（安全性解析対象症例数）

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、長期間作用型の遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1κ (IgG1κ) モノクローナル抗体であり¹¹⁾、RS ウイルス F タンパク質 (膜融合前構造) の抗原部位 Ø におけるエピトープに結合する。RS ウイルス F タンパク質はウイルス侵入過程の膜融合段階に必要であり、本剤はこれを阻害することにより RS ウイルスを中和する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤は、Hep-2 細胞に感染させた RS ウイルス (RSV) のサブタイプ A 及びサブタイプ B の臨床分離株 (分離年: 2003~2017 年、RSV のサブタイプ A: 70 株、サブタイプ B: 49 株) に対して用量依存的な中和活性を示し、50%有効濃度 (EC₅₀) の中央値はそれぞれ 3.2 ng/mL (範囲: 0.48~15 ng/mL) 及び 2.9 ng/mL (範囲: 0.3~59.7 ng/mL) であった^{11, 12, 13)}。

RSV 感染コottonラットモデルにおいて RSV のサブタイプ A 又はサブタイプ B の接種 1 日前の抗体^{注)} の筋肉内投与により、肺内の RSV 複製を用量依存的に減少させた^{11, 14)}。

注) 本剤の Fc 領域に加えられている 3 アミノ酸変異以外同一の構造の抗体。

ニルセビマブは、ヒト B 細胞から直接単離されたヒト mAb である D25 に由来し、RSV 中和効力を指標として D25 の親和性を最適化した 1G7 の Fc に YTE を導入して得られた。即ちニルセビマブとニルセビマブの非 YTE 置換バージョンである 1G7 は、Fc 領域における YTE 置換を除き、同じタンパク質配列を有している。YTE 置換によってヒトでは t_{1/2} の延長が見られるが、げっ歯類では抗体曝露量が著しく減少するため、天然のヒト Fc と比較して血清中抗体濃度が減少する。従って本剤の非臨床薬理試験は、ニルセビマブ又は 1G7 (ニルセビマブ/1G7) を用い、げっ歯類を用いた試験では親 mAb である 1G7 を用いて実施した。

1) 作用機序に関わる試験

① RSV F タンパク質の融合前の高次構造に対する結合親和性¹¹⁾

ニルセビマブ/1G7 及び D25 が RSV F タンパク質上の同じ抗原部位に結合することを確認するため、ビオチン標識した 1G7、D25 並びに抗原部位 II、I 及び IV に結合する mAb (それぞれパリビズマブ、131-2A 及び 1331H) を用いて抗体競合試験を実施した。D25 は RSV 感染 2 型ヒト上皮 (HEp-2) 細胞の抗原部位 Ø に対してビオチン標識 1G7 と競合的に結合した。一方、過去に報告されている RSV F タンパク質上の抗原部位 I、II 及び IV に結合する mAb はいずれも RSV 感染 HEp-2 細胞に対するビオチン標識 1G7 の結合を阻害しなかった。

以上の結果から、ニルセビマブ/1G7 及び D25 は RSV F タンパク質上の抗原部位 Ø 内の同じ領域に結合し、パリビズマブ、131-2A 及び 1331H が標的とする抗 RSV F mAb の結合部位とは重なっていないことが確認された。

また、DS-Cav1 により融合前の高次構造で安定化させた三量体型の RSV A2 及び B9320 F タンパク質に対する 1G7 の結合反応速度から、1G7 は RSV A F タンパク質及び RSV B F タンパク質両方の融合前高次構造に高い親和性で結合した (K_D: それぞれ 0.12 及び 1.22 nM)。

VI. 薬効薬理に関する項目

② ヒト及びカニクイザルの胎児性 Fc 受容体 (FcRn) に対するニルセビマブの結合親和性¹⁵⁾

mAb の Fc 領域における重鎖 CH2 定常領域に YTE 置換 (M257Y/S259T/T261E) を導入すると、低 pH であるエンドソーム内での FcRn に対する抗体の親和性が増加するため、抗体のリサイクリングが促進され、カニクイザル及び健康な成人のいずれにおいても血清中消失半減期が延長する。

固定化ヒト及びカニクイザル FcRn に対するニルセビマブの結合親和性を表面プラズモン共鳴法 (SPR) で定量したところ、ニルセビマブは低 pH (pH = 6.0) においてヒト及びカニクイザル両方の FcRn に結合し、平衡解離定数 (K_D) はそれぞれ 161 及び 253 nM であった。

③ ヒト Fc γ 受容体 (Fc γ R) に対する結合親和性¹⁶⁾

ニルセビマブは、RSV 表面に発現している RSV F タンパク質の融合前の高次構造に結合する。中和活性に加え、抗体の Fc 領域と自然免疫細胞の Fc γ R との相互作用によって誘導される下流の免疫エフェクター機能も *in vivo* でウイルスの複製及び伝播を阻害することが報告されており、ヒト Fc γ R に対する mAb の Fc 領域の結合親和性は、Fc 介在性の抗体のエフェクター機能反応の性質及び程度を決定づける因子である。

ニルセビマブが Fc γ R に結合することを確認するため、固定化ヒト Fc γ R (Fc γ R I、Fc γ R IIA、Fc γ R IIB 又は Fc γ R III) 及び A-158V に対するニルセビマブの結合親和性を表面プラズモン共鳴法 (SPR) で定量したところ、ニルセビマブは検討したすべての Fc γ R に結合し、 K_D 値は 8.94×10^{-9} M (Fc γ R I) $\sim 5.30 \times 10^{-4}$ M (Fc γ R IIB) の範囲であった。以上のデータから、ニルセビマブは Fc γ R に結合し、Fc を介してエフェクター機能を誘導する可能性が示唆された。

またコットンラット RSV 感染モデルにおいて、1G7 及び 1G7-TM (FcR 結合能及びエフェクター機能を低下させるために 1G7 を改変したもの) は、肺及び鼻甲介の RSV 複製を同程度かつ用量依存的に減少させた。ニルセビマブ、1G7 及び 1G7-TM の *in vitro* での中和活性は同程度であることを考慮すると、これらのデータから、RSV 感染防御は Fc を介したエフェクター機能ではなくニルセビマブの中和活性によるものであることが示唆された (「VI-2(2)-2) ③コットンラットにおける RSV A 及び B 実験室株に対する中和活性」の項参照)。

2) 抗ウイルス活性

① RSV A 及び B 実験室株に対する *in vitro* 中和活性¹¹⁾

Hep-2 細胞を用いたマイクロ中和アッセイによりニルセビマブ/1G7 の中和活性について D25 並びに対照 mAb であるパリビズマブ及び motavizumab と比較した (表)。

実験室株 RSV A2 及び RSV B9320 に対するニルセビマブ及び 1G7 の IC_{50} 値は同程度で、RSV A 及び B 実験室株に対する 1G7 の作用は D25 よりも約 4 倍、motavizumab 及びパリビズマブよりもそれぞれ約 20 及び 150 倍強力であることが示された。1G7 と D25 間の RSV 中和活性の差は複数の実験で一貫して認められ、統計学的に有意であった ($P < 0.0001$)。

さらに、1G7-TM (FcR 結合能及びエフェクター機能を低下させるために 1G7 を改変したもの) の RSV A2 及び RSV B9320 に対する抗ウイルス活性はニルセビマブ及び 1G7 と同程度であった。

以上、1G7 及び 1G7-TM との比較において、ニルセビマブの YTE 置換による中和活性への

VI. 薬効薬理に関する項目

影響はないことが示された。

培養細胞における RSV A 及び B 感染に対する *in vitro* 効力の値：IC₅₀ (ng/mL)

mAb	RSV A2	RSV B9320
ニルセビマブ	1.6 – 2.2	1.8 – 2.4
1G7	1.5 – 2.2	0.6 – 2.1
D25	10.8	7.1
1G7-TM	2.0	—
パリビズマブ	200.9 – 416.8	155.9 – 309.3
Motavizumab	45.4	39.2

② RSV A 及び B 臨床分離株に対する *in vitro* 中和活性^{12), 13)}

2003 年から2017 年の間に米国、オーストラリア、オランダ、イタリア、中国及びイスラエルの被験者から採取され、流行株で最も一般的な RSV F タンパク質配列多型をコードしている RSV A (70 例) 及び RSV B (49 例) 臨床分離株のパネルに対し、Hep-2 細胞を用いたマイクロ中和アッセイによりニルセビマブ／1G7 の抗ウイルス活性を評価した。

1G7 は検討したすべてのウイルスを中和し、RSV A 及び B 分離株に対する EC₅₀ 中央値はそれぞれ3.2 ng/mL (範囲：0.48～15 ng/mL) 及び2.9 ng/mL (範囲：0.3～59.7 ng/mL) であった。

③ コットンラットにおける RSV A 及び B 実験室株に対する *in vivo* 中和活性^{11, 14, 16)}

本剤の予防的投与による防御効果について、コットンラット RSV 感染モデルに1G7を IM 投与したときの抗ウイルス活性を評価した。

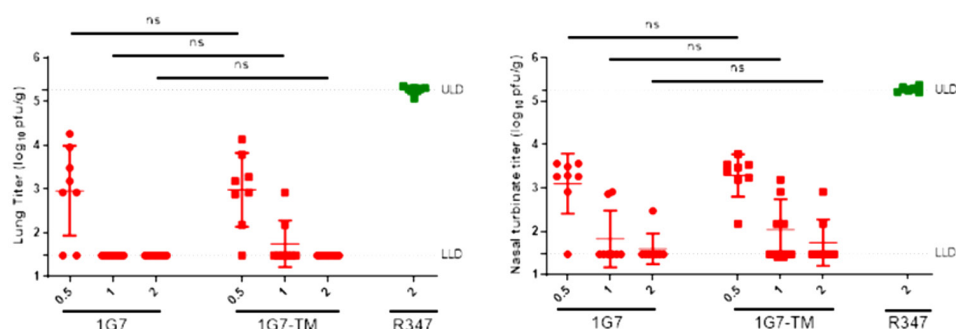
コットンラットに1G7 (用量0.125～6 mg/kg) を IM 投与し、翌日 RSV A2を鼻腔内に接種した。別に用量0.03125～1.5 mg/kg の1G7 を IM 投与し、翌日 RSV B9320 を鼻腔内に接種した。各接種の4 日後に肺及び鼻を採取し、プラークアッセイにより RSV 量を測定した。比較のため、並行して0.25～8 mg/kg のパリビズマブについて同様に評価した。

RSV 複製の予防において、RSV A2 又は B9320 感染コットンラットの肺での1G7及びパリビズマブはいずれも用量依存的な抗ウイルス活性を示したが、ウイルス複製阻害作用は1G7の方が有意 (P<0.001) に強かった。また、1G7 は感染コットンラットの鼻及び鼻甲介におけるウイルス量に対し減少作用を示したが、パリビズマブは高用量でも上気道におけるウイルス複製阻害作用を示さなかった。

RSV 感染防御に Fc を介したエフェクター機能が必要か否かを検討するため、コットンラット RSV 感染モデルにおいて、1G7及び1G7-TM の RSV 感染防御効果を評価した。1G7又は1G7-TM (それぞれ0.5～2 mg/kg) を予防的に投与したとき、2 mg/kg 投与による RSV A2 感染4日後の肺及び鼻甲介における平均 RSV 量は、対照 mAb の R347 投与時と比較して対数値で3.5 分の1 未満に減少した。さらに、投与した各用量について1G7 と1G7-TM を比較したとき、肺及び鼻甲介のウイルス量に有意差は認められなかった。

非臨床コットンラットの有効性データを総合すると、曝露の1 日前にニルセビマブ／1G7 を投与すると、RSV 複製に対して速やかかつ完全な防御効果が得られることが示され、この防御効果は Fc を介したエフェクター機能ではなく中和活性によるものであることが示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目

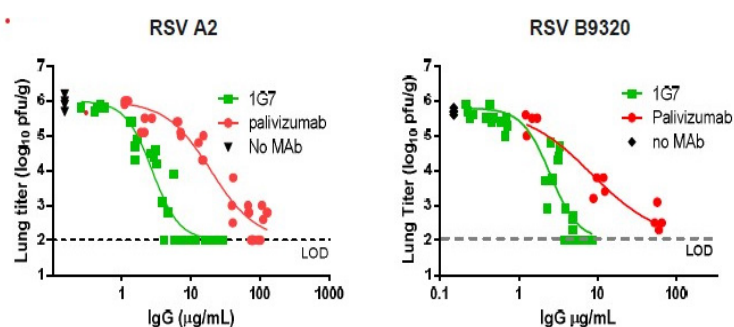


1G7及び1G7-TMの予防的投与による肺（左）及び鼻甲介（右）におけるRSV量

ns：有意差なし（1-way ANOVAによる）、LLD：検出下限、ULD：検出上限

非臨床試験で示されたRSV複製に対するニルセビマブ／1G7の防御効果が臨床試験で有用であるか否かについて検討するため、1G7及びパリビズマブの感染コottonラットにおける抗ウイルス効果についてEC₅₀及びEC₉₀（ラット肺におけるRSV量を、対照と比べて平均でそれぞれ100分の1及び1000分の1未満に減少させる血清中濃度）を算出した。

RSV A2及びB9320に対する1G7の平均EC₉₀値はそれぞれ6.8及び5.6～5.8 µg/mL、パリビズマブのEC₉₀値はそれぞれ76.4及び51.1～51.4 µg/mLであった。これらの結果から、1G7とパリビズマブとを同程度の血清中濃度で比較した場合、1G7は、RSV A及びRSV B感染コottonラットの肺における抗ウイルス効果（EC₉₀）はパリビズマブよりもそれぞれ約11及び9倍強いことが示された。



感染コottonラットにおける血清中1G7濃度と肺のウイルス量との相関性

LOD：検出限界、pfu：プラーク形成単位

コottonラットの肺におけるRSV A及びB感染に対する*in vivo*効力

mAb	EC ₅₀ (µg/mL)		EC ₉₀ (µg/mL)	
	RSV A2	RSV B9320	RSV A2	RSV B9320
1G7	2.9	1.8	6.8	5.6 – 5.8
パリビズマブ	18.7	6.9	76.4	51.1 – 51.4

VI. 薬効薬理に関する項目

RSV 感染流行期間中に乳幼児への月1回投与を必要とするパリビズマブの薬物動態を考慮し、本剤の月1回IM投与によるRSV疾患予防効果について、コットンラットRSV感染モデルで評価した。コットンラットにおけるRSV A2及びB9320に対する1G7のEC₉₀値に基づき、5ヵ月間のRSV感染流行期間を通じて防御効果が得られるニルセビマブの標的血清中濃度は6.8 µg/mLと予測された¹¹⁾。

3) 抗ウイルス薬耐性

① 耐性関連変異を特定するための *in vitro* 中和エスケープ変異株の選択^{17), 18)}

培養細胞においてRSV A2株及びRSV B9320株をニルセビマブ存在下で3回継代し、ニルセビマブの中和作用からウイルスを回避させる可能性のあるアミノ酸変異（中和エスケープ変異株）を特定した¹⁷⁾。これらのRSV変異株のFタンパク質の配列を解析したところ、RSV A分離株の6株すべてにN67I細胞培養適応変異を含む1種類の独特な配列変異（N67I:N208Y）が、RSV B分離株9株で4種類の独特な配列変異（N208D、N208S、K68N:N201S及びK68N:N208S）が認められた。N67I:N208Y変異を有するRSウイルスのサブタイプA（A2株）は、野生株と比較して本剤に対する中和活性が103倍低下し、N208D、N208S、K68N:N201S又はK68N:N208S変異を有するRSウイルスのサブタイプB（B9320株）は、野生株と比較して本剤に対する中和活性がそれぞれ90,000倍超、24,619倍、13,439倍、90,000倍超に低下した¹⁸⁾。

これらの中和エスケープ変異株で特定されたアミノ酸置換はいずれも、過去に構造決定により定義されたニルセビマブの結合部位（62～69位及び196～212位のアミノ酸残基）内に位置しており、RSV Fタンパク質への結合力を低下させることが示された。

② コットンラットにおける耐性変異株に対する *in vivo* 抗ウイルス活性¹¹⁾

In vitro 試験で認められたRSV耐性関連変異に対する効力の減少が*in vivo*での抗ウイルス活性の減少に反映されるか否かについて、ニルセビマブ結合部位にK65Q:S211Nを有するrRSV B9320を接種したコットンラットを用いて評価した。K65Q:S211Nは、1956年から2014年の間に採取されたRSV B分離株の0.7%で最初に特定された変異であり、K65Q:S211Nを有するrRSVではニルセビマブの中和作用に対する*in vitro*での感受性が35.7分の1に低下していた。

コットンラットに用量0.3～6 mg/kgの1G7又はパリビズマブをIM投与し、翌日K65Q:S211Nを有するrRSV B9320を鼻腔内に接種した。接種の4日後に肺を採取し、RSV量をプラークアッセイで測定した。rRSV B9320を感染させたコットンラットの肺でのRSV複製の予防において、1G7及びパリビズマブはいずれも用量依存的な抗ウイルス活性を示したが、1G7のウイルス複製阻害効力（24.65 µg/mL）は、変異を有さないRSV B9320に対する阻害効力（5.6 µg/mL）よりも約4.4分の1に低下していた。

③ 臨床における耐性ウイルス評価

本剤の有効性に影響を及ぼす中和活性からの回避を示すRSV変異株出現の可能性について、大規模疫学調査での耐性ウイルス評価及び臨床試験での耐性ウイルス評価を行った。採取したRSV分離株におけるFタンパク質のシーケンス変異の流行や出現を遺伝子型により追跡

VI. 薬効薬理に関する項目

し、*in vitro*での rRSV 中和感受性アッセイを用いてこれらアミノ酸置換の影響を評価した。

大規模疫学的調査（国際共同 RSV 分子サーベイランス試験）

本剤の世界的な使用を前提として、ニルセビマブの結合部位における残基の保持をプロスペクティブに評価し、最近の RSV 株にみられる RSV F タンパク質のシーケンス変異に関する経時的な出現頻度を確立することを目的に、2 つのプロスペクティブ受動的観察 RSV 分子学的サーベイランス（OUTSMART-RSV 試験及び INFORM-RSV 試験）を、それぞれ2015 年及び2017 年に開始した^{19, 20)}。

2つのサーベイランス試験で特定された逃避変異を有する変異株の検出は合計で1%未満であった。2017 年以降、RSV サブタイプ B で I206M:Q209R 変異又は I206M:Q209R:S211N 変異を有する変異株の分離頻度が高い傾向であり、当該変異はいずれも本剤の結合部位の変異であるが、本剤の中和活性は保持されていた（野生株と比較して0.23 倍及び0.5 倍の変化）。

臨床試験における耐性ウイルス評価²¹⁾：

臨床試験における耐性ウイルスは、Study 3の全被験者、MELODY の全被験者及び MEDLEY の Day 151まで及びそれ以降、並びに MUSIC の少なくとも Day 151までに MA RSV LRTI（主要評価項目）又は入院を伴う MA RSV LRTI（副次評価項目）を発現した被験者から分離され、RT-PCR により確定した RSV 分離株の解析により評価した。

全試験を通し、中和活性に対する感受性を保持する F タンパク質シーケンスの変異を有する RSV A 型又は RSV B 型分離株が認められた被験者の割合は、広く認められる RSV B 型のニルセビマブ結合部位の置換である I206M:Q209R を含め、投与群間で偏りがなかった。

本剤の推奨用量が投与され、Day 151まで又は Day 151以降に MA RSV LRTI 又は入院を伴う MA RSV LRTI を発現した被験者では、本剤及び／又はパリビズマブ耐性に関連した置換（IC₅₀ >定量上限を含む）を有する RSV 臨床分離株は検出されず、RSV A 型又は RSV B 型のニルセビマブ結合部位における変異は、いずれもニルセビマブ／パリビズマブに対する rRSV の感受性に影響しなかった。耐性に関連した置換が認められた Study 3の2 例は、RSVB 型にそれぞれ N208S 又は同時置換 I64T:K68E:I206M:Q209R を有しており、投与時の体重が5 kg 超であったことから、いずれも推奨用量未満（50mg）の本剤が投与されていた。RSV LRTI を発現した被験者では、本剤の中和に対し感受性を保持するニルセビマブ結合部位の置換と、感染症の重症度の間に関連は認められなかった。

ニルセビマブの結合部位置換の割合は本剤群及びプラセボ群で同程度であったことから、本剤投与による RSV 変異株の出現誘導はないと考えられた。

(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

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

<参考1：V. 5. (4). 1). ②>¹⁰⁾

有効性の目標値（ニルセビマブ曝露量）：AUC_{baseline} CL=12.8 mg·day/mL

<参考2：VI. 2. (2). 2). ③>¹¹⁾

コottonラットにおける RSV A2 及び B9320 に対する 1G7 の EC₉₀ 値に基づき、5 ヶ月間の RSV 感染流行期間を通じて防御効果が得られるニルセビマブの標的血清中濃度は 6.8 µg/mL と予測された。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 乳幼児における単回筋肉内投与試験

乳幼児を対象とした第 III 相国際共同試験（D5290C00004 試験：MELODY）⁹⁾、第 II/III 相国際共同試験（D5290C00005 試験：MEDLEY）¹⁰⁾ 及び第 II 相国際共同試験（D5290C00008 試験：MUSIC）⁸⁾ で承認用量を投与した際の血清中ニルセビマブ濃度（µg/mL）は以下のとおりであった（日本人を含む国際共同試験データ）²²⁾。

試験/シーズン	投与集団	投与量	Day 8	Day 31	Day 151	Day 361
MELODY	1	正期産児及び後期早産児 (在胎期間35 週以上)	50 mg 94.7±24.9 (40)	73.7±19.7 (470)	20.3±7.44 (618)	2.16 ± 1.48 (659)
			100 mg 166±25.5 (59)	114±35.0 (878)	31.1±13.0 (969)	3.64 ± 2.67 (1001)
MEDLEY	1	早産児コホート (在胎期間35 週0 日以下)	50 mg 127±22.0 (13)	82.7±23.5 (95)	22.7±12.6 (176)	2.54 ± 1.46 (198)
			100 mg 181±35.0 (3)	109±33.0 (65)	34.5±10.3 (120)	4.36 ± 3.55 (138)
		CLD/CHD コホート	50 mg 102±22.7 (5)	85.4±19.2 (46)	23.9±13.0 (77)	2.51 ± 2.00 (87)
			100 mg 157±23.9 (3)	105±33.1 (56)	36.2±16.5 (94)	4.51 ± 6.50 (92)
	2	CLD/CHD コホート	200 mg 260±49.2 (11)	154±72.0 (108)	51.2±25.0 (202)	6.14 ± 4.87 (192)
MUSIC	1	免疫不全を伴う乳幼児	50/100 mg 142±31.2 (15)	84.3±36.7 (47)	24.7±13.8 (39)	2.76 ± 2.52 (29)
	2		200 mg 209±34.4 (11)	131±56.8 (50)	32.6±19.1 (44)	3.46 ± 3.91 (38)

平均値±標準偏差（例数）

(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

ニルセビマブの作用機序により、本剤がシトクロム P450（CYP450）のような代謝酵素の発現量に影響する可能性は低いと考えられる。併用薬投与による代謝の変化に関して、ニルセビマブは CYP 酵素に依存しない通常のタンパク質異化作用を介して分解される可能性が高いことから、薬物動態学的相互作用は生じないと予想される。

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「VII-3. (1) 解析方法」の項参照

(2) 吸収速度定数

母集団 PK 解析で推定した本剤の吸収速度定数 (KA) は 0.401/day であり、吸収半減期は 1.7 日に相当した。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団 PK 解析で推定した体重 5kg の小児における本剤の消失半減期は約 71 日、CL 推定値は 3.42mL/day であった²⁵⁾。

(5) 分布容積

代表的な体重 5 kg の小児において、ニルセビマブの中央コンパートメントの分布容積 (Vc) 及び抹消コンパートメントの分布容積 (Vp) は、それぞれ 216 mL 及び 261 mL と推定された。

(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

最初に Study 1、Study 2 及び Study 3 の併合データを用いて初期のモデルを構築した後、開発段階ごとにデータを追加して順次モデルを更新した。

初期モデルに Study 3（主に Day 361）の追加データ及び MELODY の主要コホートの少なくとも Day 151 までのデータを加えて更新した。次に MEDLEY のシーズン 1 の少なくとも Day 151 までのデータを追加し、CLD/CHD を有する集団における PK の違いを評価した。その後 MELODY（主要コホートの Day 361 まで）及び MEDLEY（シーズン 1 の残る Day 361、及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 2 の少なくとも Day 151 まで）の追加データにより更にモデルを更新し、最終のデータセットには、2683 例 8987 点の血清中ニルセビマブ濃度の測定値を含めた。

全体として、パラメータの推定値は各データセット更新時を通して同様で、月齢、体重及び検討した用量範囲を通して、IV 及び IM 投与したときのニルセビマブの PK は、一次吸収及び一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルにより良好に記述された。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) パラメータ変動要因

母集団 PK 解析により特定された本剤のパラメータ変動要因は、体重及び月経後月齢（在胎期間＋出生後月齢）であった。体重は最も重要な共変量であり、CL 及び分布容積（Vc 及び Vp）は体重の増加とともに増加した。また月経後月齢とともに CL は漸近的に増加した。

人種、ADA（陽性又は陰性）及び CLD 又は CHD の合併について、PK に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。免疫不全を有する小児（MUSIC）における血清中ニルセビマブ濃度は、免疫不全を有さない小児（MELODY）と同程度であった。

ニルセビマブの PK に及ぼす腎又は肝機能障害の影響を検討する臨床試験は実施しなかった。

腎臓又は肝臓を介する代謝排泄は mAb の主要な消失経路ではないため、腎又は肝機能の変化がニルセビマブのクリアランスに影響する可能性は低い。

4. 吸収

健康成人に本剤 100mg 又は 300mg を単回筋肉内投与^{注)}した際の最高血清中濃度到達時間（中央値）は 6 日（範囲：1～28 日）であり²³⁾、300mg を単回筋肉内投与^{注)}した際の絶対バイオアベイラビリティは 77.3%であった（外国人データ）²⁴⁾。

注) 本剤の承認用法及び用量は 50mg 若しくは 100mg（生後初回）又は 200mg（生後 2 回目）を筋肉内注射である。

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

<参考:非臨床試験>

カニクイザルで BAL（気管支肺胞洗浄液）及び NW（鼻腔内洗浄液）への移行性が検討され、血清中濃度に対する分配率は、BAL で 0.0165%～0.03%、NW で 0.0073%～0.0108%でした。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ニルセビマブはヒト mAb であることから、予想される代謝経路は、低分子ペプチド及びアミノ酸への分解である。また、ニルセビマブは肝酵素により代謝されないことから、活性代謝物は生成しないと予想される。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当しない

(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

母集団 PK 解析で推定した本剤の終末相消失半減期は約 71 日で、体重 5kg の小児におけるクリアランス推定値は 3.42mL/day であった²⁵⁾。

免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児を対象とする第 II 相国際共同試験 (D5290C00008 試験 : MUSIC)⁸⁾ で本剤を単回筋肉内投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度の急速な低下が認められた 14 例において血中タンパク質喪失状態の明らかな兆候 (慢性肝疾患 5 例、悪性腫瘍 3 例、オーメン症候群 2 例、HIV 感染症 2 例、移植片対宿主病 2 例及びネフローゼ症候群 1 例、うち 1 例はオーメン症候群と移植片対宿主病が重複) が認められた。

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

第 II/III 相国際共同試験 (D5290C00005 試験 : MEDLEY)¹⁰⁾ で、ダウン症候群の新生児、乳児及び幼児に本剤を単回筋肉内投与したとき、健康な新生児、乳児及び幼児に比べて血清中ニルセビマブの消失が速い被験者が 11 例中 3 例で認められた。

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. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [8.1、11.1.1 参照]

（解説）

医薬品の一般的注意事項として設定した。

本剤の成分については「IV－2.（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」を参照すること。

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 アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が他の IgG1 モノクローナル抗体でまれに報告されている。臨床的に重大な過敏症反応又はアナフィラキシーの兆候や症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 [2.1、11.1.1 参照]

（解説）

8.1 他の IgG1 モノクローナル抗体で重篤な過敏症反応が報告されており、本剤でも同様の事象が認められた場合には、直ちに適切な処置を開始すること。

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 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血小板減少症、凝固障害等の出血リスクを有する患者、抗凝固療法を受けている患者
止血を確認できるまで投与部位を押さえるなど慎重に投与すること。出血により重篤な状態を招くおそれがある。

9.1.2 急性感染症又は発熱性疾患のある患者

中等度から重度の急性感染症又は発熱性疾患がある場合は、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると医師が判断した場合を除き、本剤の投与を延期すること。一般に、軽度上

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

気道感染症等の軽度な発熱性疾患は本剤の投与延期の理由とはならない。

9.1.3 体重 1.6kg 未満の児

臨床試験において体重 1.6 kg 未満の児への投与経験はない。母集団薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、体重 1.6 kg 未満の児におけるニルセビマブの曝露量は、体重 1.6 kg 以上の児よりも高くなることが予測された。体重 1.6 kg 未満の児への本剤の使用については、有益性と危険性を慎重に検討すること。

（解説）

- 9.1.1 他の IM 注射剤と同様、出血リスクを有する患者、抗凝固療法を受けている患者では、出血により重篤な状態になるおそれがある。出血リスクを有する患者には慎重に投与すること。
- 9.1.2 これらの疾患による体内環境の変化により本剤の効果が正常に発揮されない可能性がある。
- 9.1.3 本剤の臨床試験において体重 1.6 kg 未満の児への投与経験はなく、その有効性及び安全性に関する臨床データは得られていない。また、母集団薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、体重 1.6 kg 未満の児におけるニルセビマブ曝露量は、体重 1.6 kg 以上の児と比較して高くなると予測されることから、体重 1.6 kg 未満の児の本剤の投与については慎重に検討すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

＜参考＞

本剤の臨床適応対象は乳幼児及び小児であることから、生殖発生毒性試験は実施していないが、カニクイザルにおける反復投与毒性試験において、ニルセビマブによる生殖組織への有害な影響は見られず、組織交差反応性試験では、検討したいずれのヒト生殖組織（胎盤を含む）にもニルセビマブは結合しなかった。

(5) 妊婦

設定されていない

本剤の臨床適応対象は新生児、乳児及び幼児であることから、妊娠可能な女性は含まれない。

(6) 授乳婦

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

設定されていない

「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」参照

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症反応（頻度不明）

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応があらわれることがある。[2.1、8.1 参照]

11.1.2 血小板減少（頻度不明）

（解説）

重篤な過敏症反応：他の IgG1 モノクローナル抗体で過敏症関連事象が副作用として報告されており、本剤の臨床試験において過敏症に関連する有害事象が報告されている。重篤な過敏症反応が発現した場合は、直ちに適切な処置を行うことが重要である。

血小板減少：類薬で副作用として血小板減少が注意喚起されており、本剤の臨床試験において血小板減少に関連する有害事象が報告されていることから、血小板減少が発現した場合は適切な処置を行うことが重要である。

なお、いずれの臨床試験でも認められなかった副作用は「頻度不明」とした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～1%未満
皮膚	発疹
その他	注射部位反応、発熱

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

本剤との関連性が示唆される事象（副作用）を CCDS 及び本剤の臨床試験結果に基づき設定した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は RS ウイルス検査のうち、ウイルス抗原検出及びウイルス培養を測定原理とする検査に干渉し、偽陰性になるおそれがある（RT-PCR 法には干渉しない）。本剤投与後にこれらの RS ウイルス検査を実施した場合の診断は、臨床所見等を含めて総合的に判断するよう特に注意すること。

（解説）

本剤はモノクローナル抗体であることから、ウイルス抗原検出（抗原抗体反応）を利用した検査やウイルス培養検査において干渉を起こし、偽陰性となる可能性が否定できない（RT-PCR 法による検査には干渉しない）。本剤投与後に干渉の可能性のある検査を実施した場合の診断は、臨床所見等を含めて総合的に判断するよう留意することが必要である。

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

過量投与の定義（1 回の投与で推奨用量を超えて投与すること）に該当する事例は MEDLEY で 1 件報告されている。

当該被験者については、投与時の体重（4.97 kg）から予定される 5 kg 未満での推奨用量（50 mg）ではなく、実際には 100 mg が IM 投与されたが、投与後 Day 89 までに有害事象は認められなかった。また治験薬の曝露量が安全上の許容範囲内であったため、当該事例を過量投与と取り扱う必要はないと判断された。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 通常、大腿前外側部に筋肉内注射すること。臀筋への投与は坐骨神経を損傷するおそれがあるため、避けること。

14.2.2 本剤の 200 mg 投与時や心肺バイパスを用いた手術後の補充投与時において、本剤を同

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

一箇所へ繰り返し投与することは避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.3 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。

- ・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、各投与対象者に対して適切な針長を決定すること。
- ・神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、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。

14.2.4 本剤は単回使用の製剤であり、再使用しないこと。

（解説）

本剤投与前の準備を含め、IM 投与時の注意事項に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

後期第 II 相海外試験（D5290C00003 試験）及び第 III 相国際共同試験（D5290C00004 試験）で承認用法及び用量に従い本剤投与を受けた児において本剤投与後に抗ニルセビマブ抗体が陽性となった被験者の割合は 6.2%（155/2493 例）であった。第 II/III 相国際共同試験（D5290C00005 試験）で本剤投与後に抗ニルセビマブ抗体が陽性となった被験者の割合は、生後初回及び 2 回目の RS ウイルス感染流行期を迎える児においてそれぞれ 5.8%（34/587 例）及び 11.7%（21/180 例）^{注）}であった。第 II 相国際共同試験（D5290C00008 試験）で生後初回又は 2 回目の RS ウイルス感染流行期を迎える児において本剤投与後に抗ニルセビマブ抗体が陽性となった被験者の割合は 11.3%（11/97 例）であった。抗ニルセビマブ抗体の発現による本剤の薬物動態、有効性及び安全性への影響は明らかではない。

注）生後初回及び 2 回目の RS ウイルス感染流行期ともに本剤投与を受けた児

（解説）

臨床試験において抗ニルセビマブ抗体の発現がみられたが、本剤の薬物動態、有効性及び安全性への影響は明らかではない。臨床試験から得られたデータに基づき設定した。

(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

独立した安全性薬理試験は実施しなかったが、カニクイザルを用いた 1 ヶ月間反復投与毒性試験において、50 mg/kg (IV)、また 300 mg/kg (IV) 又は 300 mg 固定用量 (IM) を週 1 回、合計 5 回投与した結果、心電図にニルセビマブ投与に関連した有害な影響は認められず、中枢神経系及び呼吸系への影響を示唆する一般状態の変化及び病理組織学的所見は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

健康成人、若齢者、新生児及び胎児由来のヒト組織パネルを用いた組織交差反応試験及びカニクイザルを用いた 1 ヶ月間反復投与毒性試験において、ヒト組織及び成獣カニクイザル組織に対する結合は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

本剤の単回投与毒性は、カニクイザルを用いた 1 ヶ月間反復 IV 持続投与及び IM 投与毒性試験の一部として評価した。本試験の一般状態観察及び臨床検査に基づくと、ニルセビマブによる局所性及び全身性の有害な影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 1 ヶ月間反復投与毒性試験

週 1 回 (計 5 回) の反復 IV/IM 投与毒性試験の概要

動物種 (性、数/群)	1 回投与量及び投与経路	投与期間 (回復)	無毒性量	主な所見
カニクイザル (雌雄各 6 ^a)	0, 50, 300 mg/kg/週 IV (30 分持続)	1 ヶ月 (25 週間)	300 mg/kg/週	Day 169 の回復期間終了時の剖検まで、投与に関連した局所性及び全身性の有害な影響は認められなかった。
	0, 300 mg/週 IM		300 mg/週	

a : 50 mg/kg IV 群は雌雄各 3

0 : 溶媒緩衝液

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

ニルセビマブは核膜やミトコンドリア膜を通過して DNA や他の染色体物質と直接相互作用することはないと考えられ、抗体製剤には遺伝毒性試験は適切でないと考えられることから、ICH S6(R1)ガイドラインに従い遺伝毒性の評価は実施しなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

該当資料なし

ニルセビマブは非臨床モデル及びヒトに発現しないウイルス特異的標的に結合すること、また臨床使用時に間欠投与が予定されていることに基づき、ICH S6(R1)ガイドラインに従いがん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

ニルセビマブは非臨床モデル及びヒトに発現しないウイルス特異的標的に結合すること、また臨床での予定対象集団（乳幼児及び小児）に妊娠可能な女性は含まれないことから、ICH S6(R1)ガイドラインに従い、ニルセビマブの生殖発生毒性試験は実施しなかった。カニクイザルを用いた 1 ヶ月間反復投与毒性試験において、ニルセビマブによる生殖組織への有害な影響は見られず、組織交差反応性試験では、検討したいずれのヒト生殖組織（胎盤を含む）にもニルセビマブの結合は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性については、カニクイザルを用いた 1 ヶ月間反復 IV 持続投与及び IM 投与毒性試験の一部として評価した。投与部位における紅斑／焼痂及び浮腫性の変化を、投与前、投与日の投与約 2～4 時間後、及びその後の連日 4 日間の皮膚 Draize スコアに基づいて評価した結果、ニルセビマブに関連した局所刺激性の徴候は認められなかった。一過性かつ疑似的な紅斑及び浮腫の所見が投与群と対照群でほぼ同様に認められ、病理組織学的検査における投与部位の炎症及び出血の所見と相関していた。

(7) その他の特殊毒性

1) 健康ヒト組織パネルを用いた組織交差反応性試験

3 例の健康ヒトドナー由来凍結ヒト組織パネルを用いて、免疫組織化学法により評価した結果、いずれの組織においてもニルセビマブによる染色は認められなかった。

2) 若齢者、新生児及び胎児由来の特定のヒト組織を用いた組織交差反応性試験

若齢者、新生児及び胎児由来の特定のヒト組織の凍結切片を用いて免疫組織化学法によりさらに評価した結果、ニルセビマブによる染色は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ベイフォータス筋注 50mg シリンジ 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
ベイフォータス筋注 100mg シリンジ 生物由来製品、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：ニルセビマブ（遺伝子組換え） 規制区分なし

2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

- 20.1 本剤を落下若しくは損傷させた場合、外箱の安全シールが剥がれている場合、又は有効期限を超過している場合は使用しないこと。
- 20.2 激しく振とうしないこと。
- 20.3 凍結を避けること。
- 20.4 遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。
- 20.5 本剤を冷蔵庫から取り出した後は室温で保存し、8 時間以内に使用すること。

(解説)

本剤の取り扱いに関する一般的注意事項に基づき設定した。

- 20.3 本剤の光安定性試験の結果、市販用包装（外箱）での保存により遮光対象品と同様規格に適合し、光から適切に保護されることが確認された。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有

患者向け医薬品ガイド：無

その他の患者向け資材：保護者向け冊子「ベイフォータスの投与をうけるお子さんの保護者の方へ」

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：パリビズマブ（遺伝子組換え）

X. 管理的事項に関する項目

7. 国際誕生年月日

2022 年 10 月 31 日（欧州）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
バイフォータス筋注 50mg シリンジ	2024年3月26日	30600AMX00127000	薬価基準未収載	—
バイフォータス筋注 100mg シリンジ	2024年3月26日	30600AMX00128000	薬価基準未収載	—

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 3 月 26 日～2032 年 3 月 25 日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
バイフォータス筋注 50mg シリンジ	—	—	—	—
バイフォータス筋注 100mg シリンジ	—	—	—	—

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- [資料請求番号]
- 1) Li Y, Wang X, et al. Lancet. 2022;399(10340):2047-64. (PMID:35598608) [BFT0001]
 - 2) 堤裕幸.感染症学雑誌. 2005; 79(11): 857-63. [BFT0002]
 - 3) Hall CB. N Engl J Med. 2001;344(25):1917-28. (PMID:11419430) [BFT0003]
 - 4) Giersing BK, et al. Vaccine. 2019;37(50):7355-62. (PMID:28302410) [BFT0004]
 - 5) 社内資料：第 I 相国際共同試験 (D5290C00001 試験) (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.1) [BFT-01]
 - 6) 社内資料：第 I / II 相国際共同試験 (D5290C00002 試験) (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.2) [BFT-02]
 - 7) Griffin MP, et al. N Engl J Med 2020; 383:415-425 (PMID:32726528) [BFT0005]
 - 8) 社内資料：第 II 相国際共同試験 (D5290C00008 試験) (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.6) [BFT-03]
 - 9) Hammitt LL, et al. N Engl J Med 2022; 386:837-846 (PMID:35235726) [BFT0006]
 - 10) Domachowske J, et al. N Engl J Med 2022; 386:892-894 (PMID:35235733) [BFT0007]
 - 11) Zhu Q, et al. Sci Transl Med. 2017;9eaa1928 (PMID:28469033) [BFT0008]
 - 12) Zhu Q, et al. J Infect Dis. 2018;218(4):572-80. (PMID:29617879) [BFT0009]
 - 13) 社内資料：試験 ID8897-0002、試験 ID8897-0011、試験 ID8897O-1516、試験 ID8897O-1617、試験 MDMN-20140127：培養細胞における RSV A 及び B 臨床分離株に対するニルセビマブ／1G7 の中和活性 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.6.2.2.3.1.2) [BFT-04]
 - 14) 社内資料：試験 ID8897-0006, 試験 ID8897-0007：コottonラットにおける RSV A 及び B 実験室株に対するニルセビマブ／1G7 の中和効力 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.3.2.1) [BFT-05]
 - 15) 社内資料：試験 ID8897-005：ヒト及びカニクイザルの胎児性 Fc 受容体 (FcRn) に対するニルセビマブの結合親和性 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.6.2.2.3) [BFT-06]
 - 16) 社内資料：試験 ID8897-0031：コottonラットにおける RSV A 及び B 実験室株に対するニルセビマブ／1G7 の中和効力 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.6.2.2.3.2.1) [BFT-07]
 - 17) 社内資料：試験 ID8897-0003：耐性関連変異を特定するための in vitro でのニルセビマブ中和エスケープ変異株の選択 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.6.2.2.4.1) [BFT-08]
 - 18) 社内資料：試験 ID8897-0011：耐性関連変異を特定するための in vitro でのニルセビマブ中和エスケープ変異株の選択 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.6.2.2.4.1) [BFT-09]
 - 19) 社内資料：試験 OUTSMART：RSV 分子サーベイランス試験 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.7.2.4.2) [BFT-10]
 - 20) 社内資料：試験 INFORM：RSV 分子サーベイランス試験 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.4.2) [BFT-11]
 - 21) 社内資料：臨床試験での耐性ウイルス評価 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.4.3) [BFT-12]
 - 22) 社内資料：血中濃度 (2024 年 3 月 26 日承認、審査報告(1) 6.2.2.2) [BFT-13]
 - 23) 社内資料：最高血清中濃度到達時間 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.7.2.3.1.2) [BFT-14]
 - 24) 社内資料：バイオアベイラビリティ (2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1) [BFT-15]

XI. 文献

25) 社内資料：消失半減期（2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.7.2.3.1.5）

[BFT-16]

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

2024 年 1 月現在、米国及び欧州にて承認（中央審査方式）され、30 カ国で販売されている。

米国における添付文書の概要

効能又は効果	BEYFORTUS is a respiratory syncytial virus (RSV) F protein-directed fusion inhibitor indicated for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in: Neonates and infants born during or entering their first RSV season. Children up to 24 months of age who remain vulnerable to severe RSV disease through their second RSV season.
用法及び用量	Administer as an intramuscular injection. Recommended dosage: Neonates and infants born during or entering their first RSV season: 50 mg if less than 5 kg in body weight. 100 mg if greater than or equal to 5 kg in body weight. Children who remain vulnerable through their second RSV season: 200 mg (2 x 100 mg injections).

(2023年7月)

欧州における添付文書の概要

効能又は効果	Therapeutic indications Beyfortus is indicated for the prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) lower respiratory tract disease in neonates and infants during their first RSV season. Beyfortus should be used in accordance with official recommendations.
用法及び用量	Posology The recommended dose is a single dose of 50 mg administered intramuscularly for infants with body weight <5 kg and a single dose of 100 mg administered intramuscularly for infants with body weight ≥5 kg. Beyfortus should be administered prior to commencement of the RSV season, or from birth for infants born during the RSV season. Dosing in infants with a body weight from 1.0 kg to <1.6 kg is based on extrapolation, no clinical data are available. Exposure in infants <1 kg is anticipated to yield higher exposures than in those weighing more. The benefits and risks of nirsevimab use in infants <1 kg should be carefully considered. There are limited data available in extremely preterm infants (Gestational Age [GA] <29 weeks) less than 8 weeks of age. No clinical data available in infants with a postmenstrual age (gestational age at birth plus chronological age) of less than 32 weeks (see section 5.1). For infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, an additional dose may be administered as soon as the infant is stable after surgery to ensure adequate nirsevimab serum levels. If within 90 days after receiving the first dose of Beyfortus, the additional dose should be 50 mg or 100 mg according to body weight. If more than 90 days have elapsed since the first dose, the additional dose could be a single dose of 50 mg regardless of body weight, to cover the remainder of the RSV season. There are no safety and efficacy data available on repeat dosing. The safety and efficacy of nirsevimab in children aged 2 to 18 years have not been established. No data are available. Method of administration Beyfortus is for intramuscular injection only. It is administered intramuscularly, preferably in the anterolateral aspect of the thigh. The gluteal muscle should not be used routinely as an injection site because of the risk of damage to the sciatic nerve. Instructions for administration Beyfortus is available in a 50 mg and a 100 mg pre-filled syringe. Check the labels on the carton and pre-filled syringe to make sure you have selected the correct 50 mg or 100 mg presentation as required.

(2022年11月)

XII. 参考資料

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る。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果	用法及び用量
1. 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス (Respiratory Syncytial Virus) 感染流行期の重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児、乳児及び幼児における、RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制 2. 生後初回の RS ウイルス感染流行期の 1. 以外のすべての新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防	生後初回の RS ウイルス感染流行期には、通常、体重 5kg 未満の新生児及び乳児は 50mg、体重 5kg 以上の新生児及び乳児は 100mg を 1 回、筋肉内注射する。 生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期には、通常、200mg を 1 回、筋肉内注射する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

該当しない

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 （2024 年 3 月）
---	-----------------

< 参考 >

オーストラリア分類：（The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

米国における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

< 米国添付文書 >

BEYFORTUS is not indicated for use in females of reproductive potential.

（2023年7月）

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項は設定されていない。

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

	記載内容
米国の添付文書 (2023年7月)	The safety and effectiveness of BEYFORTUS have been established for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in neonates and infants born during or entering their first RSV season and in children up to 24 months of age who remain vulnerable to severe RSV disease through their second RSV season. The safety and efficacy of BEYFORTUS for this indication and populations are discussed throughout the labeling. Use of BEYFORTUS for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in neonates and infants from birth up to 12 months of age with additional pharmacokinetic and safety data in children up to 24 months of age The safety and effectiveness of BEYFORTUS have not been established in children older than 24 months of age.

本邦の添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血小板減少症、凝固障害等の出血リスクを有する患者、抗凝固療法を受けている患者
止血を確認できるまで投与部位を押さえるなど慎重に投与すること。出血により重篤な状態を招くおそれがある。

9.1.2 急性感染症又は発熱性疾患のある患者

中等度から重度の急性感染症又は発熱性疾患がある場合は、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると医師が判断した場合を除き、本剤の投与を延期すること。一般に、軽度上気道感染症等の軽度な発熱性疾患は本剤の投与延期の理由とはならない。

9.1.3 体重1.6kg 未満の児

臨床試験において体重1.6kg 未満の児への投与経験はない。母集団薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、体重1.6kg 未満の児におけるニルセビマブの曝露量は、体重1.6 kg 以上の児よりも高くなることが予測された。体重1.6kg 未満の児への本剤の使用については、有益性と危険性を慎重に検討すること。

XII. 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

医療従事者向け資材については、患者向け資材と同様、医療関係者向け情報サイト：

サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

サノフィ製品に関するよくある Q&A・問合せ：SANOFI MEDICAL INFORMATION

下記の QR コードよりアクセス可能。



