

## バイフォータス筋注 50mg シリンジ、同筋注 100mg シリンジ に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営業目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

---

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

---

---

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ニルセビマブ（遺伝子組換え）

---

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

## 目次

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| 標題ページ.....                       | 1 |
| 目次.....                          | 2 |
| 1.5.1          開発に至った背景 .....    | 3 |
| 1.5.2          開発の経緯 .....       | 3 |
| 1.5.2.1        品質に関する試験の概略 ..... | 3 |
| 1.5.2.2        非臨床試験の概略 .....    | 3 |
| 1.5.2.3        臨床試験の概略 .....     | 3 |
| 1.5.3          申請効能以外の開発状況 ..... | 3 |

## 図目次

|                          |   |
|--------------------------|---|
| 図 1          開発の経緯図..... | 3 |
|--------------------------|---|

## 1.5.1 開発に至った背景

当該内容については、第2部5.1項及びその補遺に示した。

## 1.5.2 開発の経緯

ニルセビマブ（遺伝子組換え）（以下、ニルセビマブ）の製造販売承認申請では、「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又は予防」を対象としている。効能・効果（案）は1.8.2項添付文書（案）を参照されたい。また、ニルセビマブの開発の経緯図を図1に示す。

### 1.5.2.1 品質に関する試験の概略

本剤の原薬に関する規格及び試験方法の設定については、第2部3.S.4項に示した。また原薬の安定性試験成績については、第2部3.S.7項に示した。

本剤の製剤に関する規格及び試験方法の設定については、第2部3.P.5項に示した。また製剤の安定性試験成績については、第2部3.P.8項に示した。

### 1.5.2.2 非臨床試験の概略

当該内容については、第2部4.1項に示した。

### 1.5.2.3 臨床試験の概略

当該内容については、第2部5.1項に示した。

## 1.5.3 申請効能以外の開発状況

申請者は、ニルセビマブについて、本申請における効能・効果以外の開発は実施していない。

図1 開発の経緯図

|    | CTD<br>項番号 | 試験項目      | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|----|------------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 原薬 | 3.2.S.7    | 安定性       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 製剤 | 3.2.P.8    | 安定性       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 薬理 | 4.2.1.1    | 効力を裏付ける試験 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|    | 4.2.1.2    | 副次的薬理試験   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|    | 4.2.1.3    | 安定性薬理試験   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |

|      | CTD<br>項番号 | 試験項目                        | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016    | 2017         | 2018 | 2019   | 2020  | 2021   | 2022    | 2023 |
|------|------------|-----------------------------|------|------|------|------|------|---------|--------------|------|--------|-------|--------|---------|------|
|      | 4.2.1.4    | 薬力学的<br>薬物相互作用試験            | 該当なし |      |      |      |      |         |              |      |        |       |        |         |      |
| 薬物動態 | 4.2.2.1    | 分析法<br>及びバリデーション報告書         |      |      |      |      |      |         |              |      |        |       |        |         |      |
|      | 4.2.2.2    | 吸収                          | 該当なし |      |      |      |      |         |              |      |        |       |        |         |      |
|      | 4.2.2.3    | 分布                          | 該当なし |      |      |      |      |         |              |      |        |       |        |         |      |
|      | 4.2.2.4    | 代謝                          | 該当なし |      |      |      |      |         |              |      |        |       |        |         |      |
|      | 4.2.2.5    | 排泄                          | 該当なし |      |      |      |      |         |              |      |        |       |        |         |      |
|      | 4.2.2.6    | 薬物動態的薬物<br>相互作用（非臨床）        | 該当なし |      |      |      |      |         |              |      |        |       |        |         |      |
|      | 4.2.2.7    | その他の薬物動態<br>試験              |      |      |      |      |      |         |              |      |        |       |        |         |      |
| 毒性   | 4.2.3.1    | 単回投与毒性試験                    | 該当なし |      |      |      |      |         |              |      |        |       |        |         |      |
|      | 4.2.3.2    | 反復投与毒性試験                    |      |      |      |      |      |         |              |      |        |       |        |         |      |
|      | 4.2.3.3    | 遺伝毒性試験                      | 該当なし |      |      |      |      |         |              |      |        |       |        |         |      |
|      | 4.2.3.4    | がん原生試験                      | 該当なし |      |      |      |      |         |              |      |        |       |        |         |      |
|      | 4.2.3.5    | 生殖発生毒性試験                    | 該当なし |      |      |      |      |         |              |      |        |       |        |         |      |
|      | 4.2.3.6    | 局所刺激性試験                     | 該当なし |      |      |      |      |         |              |      |        |       |        |         |      |
|      | 4.2.3.7    | その他の試験                      |      |      |      |      |      |         |              |      |        |       |        |         |      |
| 臨床   | 5.3.5.1.1  | 第 II 相試験<br>D5290C00003     |      |      |      |      |      | ◆<br>11 | -----◆<br>12 |      |        |       |        |         |      |
|      | 5.3.5.1.3  | 第 III 相試験<br>D5290C00004    |      |      |      |      |      |         |              |      | ◆<br>7 | ----- | -----  | 継続<br>中 |      |
|      | 5.3.5.1.4  | 第 II/III 相試験<br>D5290C00005 |      |      |      |      |      |         |              |      | ◆<br>7 | ----- | -----  | 継続<br>中 |      |
|      | 5.3.5.2.1  | 第 III 相試験<br>D5290C00008    |      |      |      |      |      |         |              |      |        | 8     | ◆----- | 継続<br>中 |      |

本申請パッケージ内で評価資料とした試験のみ

---

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

---

---

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
ニルセビマブ（遺伝子組換え）

---

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

## 目次

|                         |   |
|-------------------------|---|
| 標題ページ.....              | 1 |
| 目次.....                 | 2 |
| 1.6.1 外国における使用状況 .....  | 3 |
| 1.6.2 主要国の添付文書の概要 ..... | 4 |

## 表目次

|                      |    |
|----------------------|----|
| 表 1 主要国の承認状況 .....   | 3  |
| 表 2 米国の添付文書の概要 ..... | 4  |
| 表 3 欧州の添付文書の概要 ..... | 10 |

### 1.6.1 外国における使用状況

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。主要国での承認状況の詳細を表 1 に示した。

表 1 主要国の承認状況

| 国名 | 販売名   | 承認年月日            |
|----|---|------------------|
| 米国 | Beyfortus (nirsevimab-alip) injection 50 mg/0.5 mL<br>Beyfortus (nirsevimab-alip) injection 100 mg/mL                         | 2023 年 7 月 17 日  |
| 欧州 | Beyfortus 50 mg solution for injection in pre-filled syringe<br>Beyfortus 100 mg solution for injection in pre-filled syringe | 2022 年 10 月 31 日 |



## 1.6.2 主要国の添付文書の概要

主要国の添付文書の概要を表 2 及び表 3 に示す。なお、原文は添付資料とした。

表 2 米国の添付文書の概要

| 国名    | 米国   |
|-------|--|
| 販売名   | Beyfortus (nirsevimab-alip) injection 50 mg/0.5 mL<br>Beyfortus (nirsevimab-alip) injection 100 mg/mL  |
| 効能・効果 | <b>1. 効能・効果</b><br>BEYFORTUS（本剤）は、Respiratory Syncytial ウイルス（RSV）感染による、以下の下気道疾患の予防又は発症抑制を適応とする。 <ul style="list-style-type: none"><li>• 生後初回の RS ウイルス感染流行期を迎える新生児及び乳児。</li><li>• 生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期を迎える、重度の RS ウイルス関連疾患に罹患しやすい生後 24 カ月齢以下の乳児及び幼児。</li></ul> |

| 用法・用量   | <p><b>2. 用法・用量</b></p> <p><b>2.1 推奨される用法・用量</b></p> <p><u>新生児と乳児：生後初回の RS ウイルス感染流行期</u></p> <p>生後初回の RS ウイルス感染流行期を迎える新生児や乳児には、出生時から本剤を投与する。RS ウイルス感染流行期以外に生まれた乳児の場合は、本剤の持続期間を考慮し、RS ウイルス感染流行期開始前に本剤を投与する[臨床薬理(12.2)を参照]。</p> <p>生後初回の RS ウイルス感染流行期を迎える新生児及び乳児には、体重に応じた推奨用量を筋肉内（IM）注射として単回投与する（表 1 参照）。</p> <p><b>表 1 生後初回の RS ウイルス感染流行期を迎える新生児及び乳児における本剤の推奨用量</b></p> <table border="1"> <tr> <th>投与時の体重</th><th>推奨用量</th></tr> <tr> <td>5 kg 未満</td><td>1 回 50 mg を筋肉内注射する</td></tr> <tr> <td>5 kg 以上</td><td>1 回 100 mg を筋肉内注射する</td></tr> </table> <p><u>重度の RS ウイルス関連疾患に罹患しやすい乳児及び幼児：生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期</u></p> <p>生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期を迎える、重度の RS ウイルス関連疾患に罹患しやすい 24 カ月齢以下の乳児及び幼児には、200 mg の単回投与量を 2 回に分けて筋肉内注射（2×100 mg）する。</p> <p><u>心肺バイパスを用いた心臓手術を受ける乳児及び幼児</u></p> <p>心肺バイパスを用いた心臓手術を受ける乳児及び幼児には、本剤の血清レベルを十分に確保するため、術後安定した時点で補充投与することが望ましい。本剤の推奨用量を筋肉内注射として投与する。</p> <p><u>生後初回の RS ウイルス感染流行期：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 本剤の初回投与から 90 日以内の場合、体重に応じた推奨用量を補充投与する。推奨用量については、表 1 を参照。</li> <li>● 本剤の初回投与から 90 日を経過している場合、補充投与は体重に関係なく 50 mg とする。</li> </ul> <p><u>生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 本剤の初回投与から 90 日以内の場合、補充投与は体重に関係なく 200 mg とする。</li> <li>● 本剤の初回投与から 90 日を経過している場合、補充投与は体重に関係なく 100 mg とする。</li> </ul> | 投与時の体重 | 推奨用量 | 5 kg 未満 | 1 回 50 mg を筋肉内注射する | 5 kg 以上 | 1 回 100 mg を筋肉内注射する |
|---------|--|--------|------|---------|--------------------|---------|---------------------|
| 投与時の体重  | 推奨用量   |        |      |         |                    |         |                     |
| 5 kg 未満 | 1 回 50 mg を筋肉内注射する   |        |      |         |                    |         |                     |
| 5 kg 以上 | 1 回 100 mg を筋肉内注射する  |        |      |         |                    |         |                     |

表 2 米国の添付文書の概要

| 国名         | 米国   |
|------------|--|
| 禁忌         | <b>4 禁忌</b><br>本剤の有効成分又はいずれかの添加物に対し、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症の既往歴のある乳児及び幼児には、本剤を投与しないこと[警告及び使用上の注意（5.1）及び概要（11）を参照]。   |
| 警告及び使用上の注意 | <b>5 警告及び使用上の注意</b><br><b>5.1 アナフィラキシーを含む過敏症</b><br>アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応は、他のヒト免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体でも報告されている。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、直ちに適切な投薬や処置を行うこと。<br><b>5.2 臨床的に重大な出血障害を有する患者への使用</b><br>他の筋肉内注射と同様に、本剤は、血小板減少症、凝固障害等の出血リスクを有する患者又は抗凝固療法を受けている患者には注意して投与すること。 |

副作用

6 副作用

6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率は、他の薬剤の臨床試験における副作用発現率と直接比較することはできない。また、実臨床における副作用発現率を反映するとは限らない。

第 2 相及び第 3 相臨床試験（試験 03、04 及び 05）では、3,224 例の小児被験者に本剤の推奨用量を投与した。このうち 2,119 例は在胎期間 35 週以上であり、1,105 人は在胎期間 35 週未満であった。試験 05 では、早産時慢性肺疾患（CLD）又は血行力学的に重度の先天性心疾患（CHD）を有する乳児計 247 例に本剤の推奨用量を投与した。

生後初回の RS ウイルス感染流行期を迎える新生児及び乳児（試験 03 及び試験 04）

試験 03 は、在胎期間 29 週以上 35 週未満で生まれた早産児を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検群間比較試験である。被験者は、筋肉内注射による本剤（N=968）又はプラセボ（N=479）の投与を受ける群に 2：1 の比率でランダム化された。本剤にランダム化された被験者は、体重に関係なく、本剤 50 mg を単回筋肉内投与した。試験 03 の安全性データは、推奨用量を投与された本剤群の乳児[体重 5 kg 未満で、50 mg の本剤を単回筋肉内投与した乳児（N=572）又はプラセボ（N=288）を投与した乳児]についてのみ提示した。）]。

試験 04 は、在胎期間 35 週以上で生まれた後期早産児及び正期産児を対象とした第 3 相プラセボ対照ランダム化二重盲検群間比較試験である。試験 04 は 2 つのコホートからなり、主要コホートは主要有効性解析[臨床試験（14.3）を参照]及び安全性の評価に使用され、安全性コホートは主に安全性の評価に使用されている。試験 04 の両コホートの被験者全員が安全性解析に含まれている（本剤 N=1,998 及びプラセボ N=996）。試験 04 では、体重 5 kg 未満の乳児に本剤 50 mg、体重 5 kg 以上の乳児に本剤 100 mg を単回筋肉内投与した。

試験 03 及び試験 04 において、本剤の推奨用量を投与した乳児をプールし、本剤（N=2,570）の安全性をプラセボ（N=1,284）と比較し、評価した。ランダム化では、試験 03 及び試験 04 コホートからプールされた安全性母集団は、在胎期間 35 週未満の乳児が 22%、在胎期間 35 週以上 37 週未満の乳児が 10%、在胎期間 37 週以上の乳児が 68%であり、男性が 52%であった。また白人が 57%、黒人が 15%、アメリカ・インディアン/アラスカ出身者が 4%、アジア人が 4%、太平洋諸島民が 1%、その他又は混血が 19%、ヒスパニック系又はラテン系が 30%、北半球出身者が 73%であり、体重 5 kg 未満は 53%であった。年齢の中央値は 2 カ月であり、3 カ月以内は 65%、3 カ月以上 6 カ月以内は 28%、6 カ月以上は 7%であった。（試験 03 及び試験 04 の有効性集団の叙述については、臨床試験の 14.2 項及び 14.3 を参照）。両試験において、試験 1 日目に本剤又はプラセボを単回筋肉内投与し、投与後少なくとも 60 分間モニタリングした。安全性を評価するために、投与後 360 日間、被験者を追跡調査した。本剤を投与した被験者の内、1.2%で副作用が認められ、副作用のほとんど（97%）は軽度から中程度であった。

試験 03 及び試験 04（安全集団）において、本剤を投与した被験者に発現した副作用を表 2 に示す。

表 2 安全性集団\*においてプラセボよりも高い発現率で報告された副作用(試験 03 及び試験 04)

| 副作用 | BEYFORTUS<br>N=2,570 | Placebo<br>N=1,284 |
|-----|----------------------|--------------------|
|-----|----------------------|--------------------|

|                                     | %   | %   |
|-------------------------------------|-----|-----|
| 発疹 <sup>†</sup> （投与後 14 日以内に発現）     | 0.9 | 0.6 |
| 注射部位の反応 <sup>‡</sup> （投与後 7 日以内に発現） | 0.3 | 0   |

\* 安全性集団には、試験 03 及び試験 04 において、本剤を投与したすべての被験者、試験 04 の主要コホート及び安全性コホート、試験 03 で推奨用量の本剤（単回 50 mg 筋注）を投与した体重 5 kg 未満の乳児を含む。

<sup>†</sup> 発疹は、グループ化した基本語の発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹と定義した。

<sup>‡</sup> 注射部位反応は、グループ化した基本語の注射部位反応、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位浮腫、注射部位腫脹と定義した。

#### 在胎期間 35 週未満の早産児及び CLD 又は CHD を有する乳児及び幼児（試験 05）

##### 生後初回の RS ウイルス感染流行期

本剤の安全性は、重度の RS ウイルス関連疾患に罹患しやすい乳児を対象としたパリビズマブ対照ランダム化二重盲検群間比較試験である試験 05 で評価された。本試験では、被験者を本剤（N=614）又はパリビズマブ（N=304）に 2 : 1 の比率でランダム化した。本剤の投与を受けた 614 例の乳児には、在胎期間 29 週未満の早産児 128 例、在胎期間 29 週以上～35 週未満の早産児 390 例、在胎期間 35 週以上の後期早産児及び正期産児 96 例が含まれている。生後初回の RS ウイルス感染流行期を迎えた乳児の内、CLD 又は CHD を有する乳児の数は、在胎期間に関係なく、全体でそれぞれ 214 例と 103 例であった。これらのうち、12 例の乳児は CLD と CHD の両方を患っていた。

試験 05 の体重 5 kg 未満の乳児には、本剤 50 mg を単回筋肉内投与し、体重 5 kg 以上の乳児には、本剤 100 mg を単回筋肉内投与した。本剤は試験 1 日目に 1 回投与し、その後プラセボを月 4 回筋肉内投与した。パリビズマブは、5 カ月間毎月、筋肉内投与した。すべての被験者を投与後少なくとも 60 分間モニタリングした。また安全性を評価するために、投与後 360 日間、被験者を追跡調査した。

生後初回の RS ウイルス感染流行期に本剤を投与した試験 05 の被験者で認められた副作用は、試験 03 及び試験 04 で本剤を投与した被験者に認められた副作用と同様であった。

##### 生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期（早産児 CLD 及び血行力学的に重大な CHD を有する被験者）

早産時 CLD 又は血行力学的に重度の CHD を有する被験者は、試験 05 を継続し、生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期開始前に、本剤又はパリビズマブを投与する可能性がある。生後初回の RS ウイルス感染流行期に本剤を投与された被験者には、生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期も本剤を投与した（N=180）。生後初回の RS ウイルス感染流行期にパリビズマブを投与された被験者には、生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期に本剤（N=40）又はパリビズマブ（N=42）に再ランダム化した。生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期に本剤（N=220）又はパリビズマブ（N=42）を投与された CLD 又は CHD を有する被験者において、投与後 150 日間に渡って安全性データを入手した。これらの被験者の生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期の本剤の安全性プロファイルは、生後初回の RS ウイルス感染流行期に認められた本剤の安全性プロファイルと一致していた。

表 2 米国の添付文書の概要

| 国名                    | 米国  |
|-----------------------|---|
| 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用 | <b>7 薬物相互作用</b><br><b>7.1 RT-PCR 又は迅速抗原検出 RSV 診断アッセイの干渉</b><br>本剤は、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）や、RSV 融合（F）タンパク質上の抗原部位 I、II 又は IV を標的とする市販の抗体を使用する迅速な抗原検出 RS ウイルス診断アッセイを妨げない。臨床観察が RS ウイルス感染と一致する場合に免疫学的アッセイ結果が陰性である場合は、RT-PCR ベースのアッセイを使用して確認することを推奨している。  |
| 特定の背景を有する患者に関する注意     | <b>8 特定の集団での使用</b><br><b>8.1 妊娠</b><br>本剤は、生殖能力のある女性への安全性及び有効性は確立していない。<br><b>8.2 授乳期</b><br>本剤は、生殖能力のある女性への安全性及び有効性は確立していない。<br><b>8.4 小児への使用</b><br>本剤の安全性及び有効性は、生後初回の RS ウイルス感染流行期中を迎える乳幼児及び、生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期を迎える重度の RS ウイルス関連疾患に罹患しやすい 24 カ月齢以下の乳幼児における RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制に関して確立されている。この適応症及び母集団における本剤の安全性及び有効性については、ラベル表示に述べた。<br>この適応症への本剤の使用は、新生児、12 カ月齢以下及び 24 カ月齢以下の乳幼児を対象とした、薬物動態及び安全性データを含む試験によって裏付けられている[副作用 (6.1)、臨床薬理 (12.3) 及び臨床試験 (14) 参照]。<br>本剤は、24 カ月齢以上の乳幼児への安全性及び有効性は確立していない。 |
| 備考                    | 2023 年 7 月作成  |

表 3 欧州の添付文書の概要

| 国名    | 欧州   |
|-------|--|
| 販売名   | Beyfortus 50 mg solution for injection in pre-filled syringe<br>Beyfortus 100 mg solution for injection in pre-filled syringe                |
| 効能・効果 | <b>4.1 効能・効果</b><br>Beyfortus（本剤）は、新生児及び乳児が初めて迎える respiratory syncytial ウイルス（RSV）流行期における RSV 感染による下気道疾患の発症抑制を適応とする。<br>本剤は、公的推奨事項に従って使用すること。 |



|       |   |
|-------|---|
| 用法・用量 | <p><b>4.2 用法・用量</b></p> <p><b>用量</b></p> <p>推奨用量は、体重 5 kg 未満の乳児には 50 mg を単回筋肉内投与、体重 5 kg 以上の乳児には 100 mg を単回筋肉内投与である。本剤は、RS ウイルス感染流行期の開始前に投与、又は RS ウイルス感染流行期に出生した乳児では出生時から投与する。体重が 1.0 kg 以上 1.6 kg 未満の乳児に対する投与は外挿に基づくものであり、臨床データは得られていない。体重 1 kg 未満の乳児では、体重 1 kg 以上の乳児と比較して曝露量が高くなると予測される。体重 1 kg 未満の乳児にニルセビマブを投与することのベネフィットとリスクを慎重に検討すべきである。</p> <p>超早産（在胎期間 29 週未満）で 8 週齢未満の乳児でのデータは限られている。妊娠週数（post-menstrual age）、すなわち在胎期間に出生後週齢を加えた期間が 32 週未満の乳児での臨床データは得られていない（5.1 項参照）。</p> <p>心肺バイパスを施行する心臓手術を受ける乳児では、十分な血清中ニルセビマブ濃度を確保するために、術後に状態が安定したならば直ちに補充投与を行うことができる。本剤の初回投与後 90 日以内であれば、体重に応じて 50 mg 又は 100 mg を補充投与する。初回投与後 90 日以上経過している場合、補充投与として体重に関係なく 50 mg を単回投与することで、RS ウイルス感染流行期の残りの期間に対処できる可能性がある。</p> <p>反復投与に関する安全性及び有効性データは得られていない。</p> <p>2～18 歳の小児におけるニルセビマブの安全性及び有効性は確立していない。データは得られていない。</p> <p><b>用法</b></p> <p>本剤は必ず筋肉内注射する。</p> <p>大腿前外側部の筋肉内に投与するのが望ましい。臀筋への投与は坐骨神経を損傷する危険性があるため、注射部位として定常的な使用はしないこと。</p> <p><b>投与方法</b></p> <p>本剤には 50 mg プレフィルドシリンジと 100 mg プレフィルドシリンジがある。箱及びプレフィルドシリンジのラベルを確認し、必要に応じて 50 mg 又は 100 mg の正しい製剤を選択する。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;"> <p>プランジャーロッドが紫色の Beyfortus 50 mg<br/>(50 mg/0.5 mL) プレフィルドシリンジ</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>プランジャーロッドが薄青色の Beyfortus 100 mg<br/>(100 mg/1 mL) プレフィルドシリンジ</p>  </div> </div> |
|-------|---|



表 3 欧州の添付文書の概要

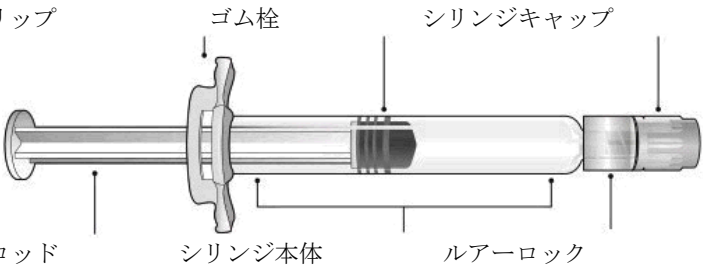
| 国名 | 欧州   |
|----|--|
|    | <p>プレフィルドシリンジの構成部品については図 1 を参照。</p> <p><b>図 1 ルアーロック型シリンジの構成部品</b></p>  <p><b>ステップ 1：</b>片方の手でルアーロック部を持ち（プランジャーロッド又はシリンジ本体を持たないこと）、もう一方の手でシリンジキャップを反時計方向に回して外す。</p> <p><b>ステップ 2：</b>ルアーロック型針をプレフィルドシリンジに接続する。軽く抵抗を感じるまで時計方向に静かに回して取り付ける。</p> <p><b>ステップ 3：</b>片方の手でシリンジ本体を持ち、もう一方の手で針カバーを慎重にまっすぐ取り外す。ゴム栓が動くおそれがあるので、針カバーを外すときにプランジャーロッドをつかまないこと。針に触れない、また、針が物に触れないようにする。針にカバーを再度はめたり、針をシリンジから取り外してはならない。</p> <p><b>ステップ 4：</b>プレフィルドシリンジの内容全量を、筋注により投与する。大腿前外側部の筋肉内に投与するのが望ましい。坐骨神経を損傷する危険性があるため、注射部位として臀筋を常用しないこと。</p> |
| 禁忌 | <p><b>4.3 禁忌</b></p> <p>本剤の有効成分又は 6.1 項に一覧する添加物のいずれかに対し過敏症のある患者には、本剤を投与しないこと。</p>  |

表 3 欧州の添付文書の概要

| 国名         | 欧州  |
|------------|---|
| 警告及び使用上の注意 | <p><b>4.4 警告及び使用上の注意</b></p> <p><u>トレーサビリティ</u></p> <p>生物医薬品のトレーサビリティを改善するために、投与した製品の名称及びロット番号を明確に記録する。</p> <p><u>アナフィラキシーを含む過敏症</u></p> <p>モノクローナル抗体ではアナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が認められている。臨床的に重大な過敏症反応又はアナフィラキシーの徴候及び症状が認められたならば、本剤の投与を直ちに中止し、適切な医薬品の投与及び／又は支持療法を開始する。</p> <p><u>臨床的に重大な出血性疾患</u></p> <p>他のあらゆる筋肉内注射剤と同様、血小板減少症又は凝固障害を有する乳児にはニルセビマブを慎重に投与する。</p> |

副作用

### 4.8 副作用

#### 安全性プロファイルの要約

最もよく認められた副作用は発疹（0.7%）であり、投与後 14 日以内に発現した。ほとんどの症例が軽度～中等度であった。この他に、投与後 7 日以内に発熱が 0.5%、注射部位反応が 0.3%に認められた。注射部位反応は重篤ではなかった。

#### 副作用の一覧表

表 1 に、臨床試験においてニルセビマブを投与された 2,966 例の正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）で報告された副作用を示す。

対照比較臨床試験で報告された副作用を、MedDRA の器官別大分類（SOC）により分類してある。各 SOC 内の基本語は、発現頻度の高い順、次いで重篤度の高い順に示す。発現頻度は、極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、極めてまれ（very rare）（1/10,000 未満）、不明（入手データから推定できない）に分類した。

#### 表 1 副作用

| MedDRA の SOC      | MedDRA の基本語         | 発現頻度 |
|-------------------|---------------------|------|
| 皮膚および皮下組織障害       | 発疹 <sup>a</sup>     | 低頻度  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 注射部位反応 <sup>b</sup> | 低頻度  |
|                   | 発熱                  | 低頻度  |

<sup>a</sup> 発疹は、グループ化した基本語の発疹、斑状丘疹状皮疹、斑状皮疹と定義した。

<sup>b</sup> 注射部位反応は、グループ化した基本語の注射部位反応、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位浮腫、注射部位腫脹と定義した。

#### 重度の RS ウイルス関連疾患に罹患しやすい乳児

重度の RS ウイルス関連疾患に罹患しやすい乳児 918 例を対象とした MEDLEY 試験でも安全性を検討した。試験対象は、RS ウイルス感染流行期を初めて迎える超早産児（在胎期間 29 週未満）196 例及び未熟児慢性肺疾患又は血行動態上問題となる先天性心疾患を有する乳児 306 例を含んでいた。918 例のうち 614 例がニルセビマブの投与を受け、304 例がパリビズマブの投与を受けた。ニルセビマブの安全性プロファイルは比較対照のパリビズマブと同様であり、また正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児での安全性プロファイル（D5290C00003 試験及び MELODY 試験）とも一致していた。

#### 免疫原性

他のあらゆる治療用タンパク質と同様、免疫原性の可能性がある。

#### 副作用の疑いの報告

医薬品承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、Appendix V に記載されている国内報告システムを介して、あらゆる副作用の疑いを報告することが求められる。

表 3 欧州の添付文書の概要

| 国名                    | 欧州  |
|-----------------------|---|
| 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用 | <p><b>4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用</b></p> <p>相互作用に関する試験は実施していない。モノクローナル抗体は、シトクロム P450 酵素に直接影響を及ぼすことはなく、肝臓又は腎臓のトランスポーターの基質でもないため、通常、重大な相互作用を生じる可能性はない。ニルセビマブは外来ウイルスを標的とするため、シトクロム P450 酵素に間接的な影響を及ぼす可能性は低い。</p> <p><u>ワクチンとの併用投与</u></p> <p>ニルセビマブは、RSV に特異的な受動免疫をもたらすモノクローナル抗体であるため、併用接種したワクチンによる能動免疫反応を妨げることはないと予想される。</p> <p>ワクチンとの併用投与の経験は限られている。臨床試験でニルセビマブを小児定期予防接種ワクチンと併用投与したとき、併用ワクチンの安全性及び副反応プロファイルは小児予防接種ワクチン単独接種時と同様であった。ニルセビマブは小児予防接種ワクチンと併用投与することができる。</p> <p>ニルセビマブを同一シリンジ又はバイアル内でワクチンと混合しないこと（6.2 項参照）。本剤を注射用ワクチンと併用投与するときには、両者を別のシリンジを用いて異なる部位に注射すること。</p> |
| 過量投与                  | <p><b>4.9 過量投与</b></p> <p>ニルセビマブの過量投与に対する特異的治療法はない。過量投与が生じた場合は、副作用が発現していないか患者を注意深く観察し、適宜、対症療法を施すこと。</p>   |
| 備考                    | 2023 年 12 月作成   |

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**  
These highlights do not include all the information needed to use BEYFORTUS™ safely and effectively. See full prescribing information for BEYFORTUS.

**BEYFORTUS (nirsevimab-alip) injection, for intramuscular use**  
Initial U.S. Approval: 2023

**INDICATIONS AND USAGE**  
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. (1)
- Children up to 24 months of age who remain vulnerable to severe RSV disease through their second RSV season. (1)

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**  
Administer as an intramuscular injection. (2.1)  
Recommended dosage:  
Neonates and infants born during or entering their first RSV season:

- 50 mg if less than 5 kg in body weight. (2.1)
- 100 mg if greater than or equal to 5 kg in body weight. (2.1)

Children who remain vulnerable through their second RSV season:

- 200 mg (2 x 100 mg injections). (2.1)

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**  
Injection:

- 50 mg/0.5 mL in a single-dose pre-filled syringe. (3)

- 100 mg/mL in a single-dose pre-filled syringe. (3)

**CONTRAINDICATIONS**  
BEYFORTUS is contraindicated in infants and children with a history of serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, to nirsevimab-alip or to any of the excipients. (4)

**WARNINGS AND PRECAUTIONS**  
• Hypersensitivity Including Anaphylaxis: Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been observed with other human IgG1 monoclonal antibodies. Initiate appropriate medications and/or supportive therapy. (5.1)

**ADVERSE REACTIONS**  
Most common adverse reactions were rash (0.9%) and injection site reactions (0.3%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Sanofi at 1-855-239-3678 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**  
The safety and effectiveness of BEYFORTUS in children older than 24 months of age have not been established. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 07/2023

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***

**1 INDICATIONS AND USAGE**  
**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**  
    2.1 Recommended Dosage  
    2.2 Administration Instructions  
**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**  
**4 CONTRAINDICATIONS**  
**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**  
    5.1 Hypersensitivity Including Anaphylaxis  
    5.2 Use in Individuals with Clinically Significant Bleeding Disorders  
**6 ADVERSE REACTIONS**  
    6.1 Clinical Trials Experience  
**7 DRUG INTERACTIONS**  
    7.1 Interference with RT-PCR or Rapid Antigen Detection RSV Diagnostic Assays  
**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**  
    8.1 Pregnancy  
    8.2 Lactation  
    8.4 Pediatric Use  
**10 OVERDOSAGE**  
**11 DESCRIPTION**  
**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

    12.1 Mechanism of Action  
    12.2 Pharmacodynamics  
    12.3 Pharmacokinetics  
    12.4 Microbiology  
    12.6 Immunogenicity  
**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**  
    13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility  
**14 CLINICAL STUDIES**  
    14.1 Description of Clinical Trials  
    14.2 Prevention of MA RSV LRTI in Infants Born at ≥29 to <35 Weeks Gestational Age (Trial 03)  
    14.3 Prevention of MA RSV LRTI in Infants Born at ≥35 Weeks Gestational Age (Trial 04)  
    14.4 Prevention of MA RSV LRTI in Infants Born at <35 Weeks Gestational Age and Infants with CLD of Prematurity or Hemodynamically Significant CHD (Trial 05)  
**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**  
**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

**FULL PRESCRIBING INFORMATION**

**1 INDICATIONS AND USAGE**

BEYFORTUS is indicated for the prevention of Respiratory Syncytial Virus (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.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Recommended Dosage

#### Neonates and Infants: First RSV Season

For neonates and infants born during or entering the RSV season, administer BEYFORTUS starting from birth. For infants born outside the RSV season, administer BEYFORTUS once prior to the start of the RSV season considering duration of protection provided by BEYFORTUS [see [Clinical Pharmacology \(12.2\)](#)].

The recommended dosage of BEYFORTUS for neonates and infants born during or entering their first RSV season is based on body weight (see Table 1) and is administered as a single intramuscular (IM) injection.

**Table 1 Recommended Dosage of BEYFORTUS in Neonates and Infants Born During or Entering Their First RSV Season**

| Body Weight at Time of Dosing | Recommended Dosage     |
|-------------------------------|------------------------|
| Less than 5 kg                | 50 mg by IM injection  |
| 5 kg and greater              | 100 mg by IM injection |

#### Children Who Remain at Increased Risk for Severe RSV Disease: Second RSV Season

For children up to 24 months of age who remain at increased risk for severe RSV disease in their second RSV season, the recommended dosage of BEYFORTUS is a single 200 mg dose administered as two IM injections (2 x 100 mg).

#### Children Undergoing Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass

For children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, an additional dose of BEYFORTUS is recommended as soon as the child is stable after surgery to ensure adequate nirsevimab-alip serum levels. The recommended dosage of BEYFORTUS is administered as an IM injection.

##### *First RSV season:*

- If surgery is within 90 days after receiving BEYFORTUS, the additional dose should be based on body weight at the time of the additional dose. Refer to Table 1 for weight-based dosing.
- If more than 90 days have elapsed since receiving BEYFORTUS, the additional dose should be 50 mg regardless of body weight.

##### *Second RSV season:*

- If surgery is within 90 days after receiving BEYFORTUS, the additional dose should be 200 mg, regardless of body weight.
- If more than 90 days have elapsed since receiving BEYFORTUS, the additional dose should be 100 mg, regardless of body weight.

### 2.2 Administration Instructions

BEYFORTUS must be administered by a healthcare provider.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. BEYFORTUS is a clear to opalescent, colorless to yellow solution. Do not inject BEYFORTUS if the liquid is cloudy, discolored, or it contains large particles or foreign particulate matter.

Do not use if the BEYFORTUS pre-filled syringe has been dropped or damaged, the security seal on the carton has been broken, or the expiration date has passed.

BEYFORTUS is available in a 50 mg and a 100 mg pre-filled syringe. Check the labels on the BEYFORTUS carton and pre-filled syringe to ensure the correct 50 mg or 100 mg product is being used.

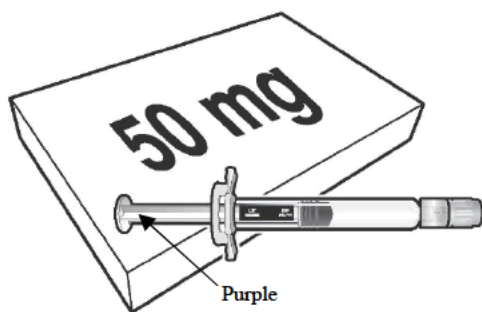
#### Co-administration with Childhood Vaccines and Immunoglobulin Products

BEYFORTUS can be given concomitantly with childhood vaccines [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)]. When administered concomitantly with injectable vaccines, they should be given with separate syringes and at different injection sites. Do not mix BEYFORTUS with any vaccines or medications in the same syringe or vial.

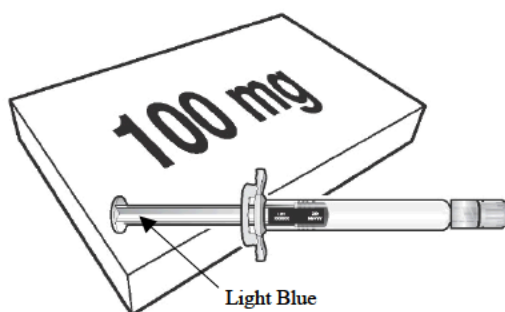
There is no information regarding co-administration of BEYFORTUS with other immunoglobulin products. Palivizumab should not be administered to infants who have already received BEYFORTUS in the same season. There are no data regarding substitution of BEYFORTUS for palivizumab once prophylaxis treatment is initiated with palivizumab for the RSV season. BEYFORTUS may be administered prior to or during the second RSV season to children up to 24 months of age who remain vulnerable to severe RSV disease, and who received palivizumab in their first RSV season [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#) and [Clinical Studies \(14.3\)](#)].

#### Administration Instructions for Single-Dose Pre-filled Syringe

BEYFORTUS 50 mg (50 mg/0.5 mL) pre-filled syringe with a purple plunger rod.

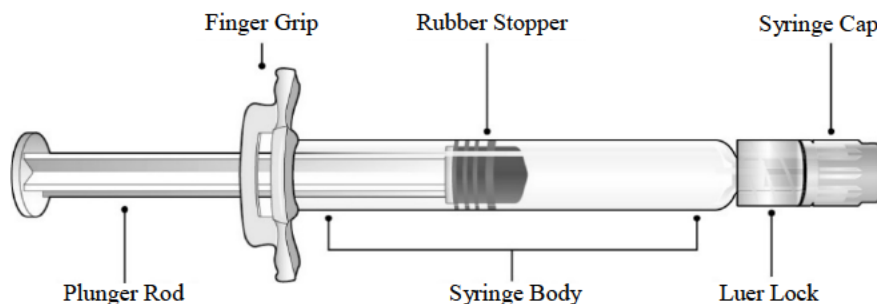


BEYFORTUS 100 mg (100 mg/mL) pre-filled syringe with a light blue plunger rod.



Refer to Figure 1 for pre-filled syringe components.

**Figure 1** Luer Lock Syringe Components



**Step 1:** Holding the Luer lock in one hand (avoid holding the plunger rod or syringe body), unscrew the syringe cap by twisting it counter-clockwise with the other hand.

**Step 2:** Attach a Luer lock needle to the pre-filled syringe by gently twisting the needle clockwise onto the pre-filled syringe until slight resistance is felt.

**Step 3:** Hold the syringe body with one hand and carefully pull the needle cover straight off with the other hand. Do not hold the plunger rod while removing the needle cover or the rubber stopper may move. Do not touch the needle or let it touch any surface. Do not recap the needle or detach it from the syringe.

**Step 4:** Administer the entire contents of the BEYFORTUS pre-filled syringe as an IM injection, preferably in the anterolateral aspect of the thigh. The gluteal muscle should not be used as an injection site because of the risk of damage to the sciatic nerve.

**Step 5:** Discard syringe into a sharps container.

If two injections are required, repeat Steps 1-5 in a different injection site.

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

BEYFORTUS is a clear to opalescent, colorless to yellow solution available as follows:

- Injection: 50 mg/0.5 mL in a single-dose pre-filled syringe.
- Injection: 100 mg/mL in a single-dose pre-filled syringe.

### 4 CONTRAINDICATIONS

BEYFORTUS is contraindicated in infants and children with a history of serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, to nirsevimab-alip or to any of the excipients [see [Warnings and Precautions \(5.1\) and Description \(11\)](#)].

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Hypersensitivity Including Anaphylaxis

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been observed with other human immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibodies. If signs and symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, initiate appropriate medications and/or supportive therapy.

#### 5.2 Use in Individuals with Clinically Significant Bleeding Disorders

As with any other IM injections, BEYFORTUS should be given with caution to infants and children with thrombocytopenia, any coagulation disorder, or to individuals on anticoagulation therapy.



## 6 ADVERSE REACTIONS

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A total of 3,224 pediatric subjects received the recommended dose of BEYFORTUS in Phase 2 and Phase 3 clinical trials (Trials 03, 04, and 05) including 2,119 infants who were born at 35 weeks gestational age (GA) or older, and 1,105 infants who were born at less than 35 weeks GA. A total of 247 infants of any GA with chronic lung disease (CLD) of prematurity or hemodynamically significant congenital heart disease (CHD) in Trial 05 received the recommended dose of BEYFORTUS.

#### Neonates and Infants Entering Their First RSV Season (Trial 03 and Trial 04)

Trial 03 was a randomized, double-blind placebo-controlled trial conducted in preterm infants born at a GA of greater than or equal to 29 weeks to less than 35 weeks. Subjects were randomized 2:1 to receive BEYFORTUS (N=968) or placebo (N=479) by IM injection. All subjects randomized to BEYFORTUS received a single 50 mg IM dose regardless of body weight. Safety data in Trial 03 are presented only for the infants in the BEYFORTUS arm who received the recommended dose [infants who weighed less than 5 kg and who received a single dose of 50 mg BEYFORTUS IM (N=572) or placebo (N=288)].

Trial 04 was a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in late preterm and term infants born at greater than or equal to 35 weeks GA. Trial 04 enrolled subjects sequentially into two cohorts: the Primary Cohort was used for the primary efficacy analysis [*see Clinical Studies (14.3)*] and for assessment of safety, and the Safety Cohort was used primarily for safety assessment. All subjects from both cohorts of Trial 04 were included in the safety analysis (BEYFORTUS N=1,998 and placebo N=996). Subjects in Trial 04 weighing less than 5 kg received a single 50 mg IM dose of BEYFORTUS and infants weighing greater than or equal to 5 kg received a single 100 mg IM dose.

Infants who received the recommended dose in Trial 03 and infants in Trial 04 were pooled to evaluate the safety of BEYFORTUS (N=2,570) compared to placebo (N=1,284). At randomization, in this pooled Safety Population from Trials 03 and 04 cohorts, 22% of infants were born at less than 35 weeks GA, 10% of infants were GA greater than or equal to 35 weeks and less than 37 weeks; 68% were GA greater than or equal to 37 weeks; 52% were male; 57% were White; 15% were Black; 4% were American Indian/Alaskan native; 4% were Asian; 1% were Pacific Islander; and 19% were Other or Mixed Race; 30% were Hispanic or Latino; 73% were from Northern Hemisphere; and 53% weighed less than 5 kg. The median age was 2 months; 65% were less than or equal to 3 months; 28% were greater than 3 to less than or equal to 6 months, and 7% were greater than 6 months of age. (Refer to Sections 14.2 and 14.3, Clinical Studies, for a description of the efficacy populations in Trials 03 and 04). In both trials, infants received a single dose of IM BEYFORTUS or placebo on Study Day 1 and were monitored for at least 60 minutes post-dose. Subjects were followed for 360 days post-dose to assess safety. Adverse reactions were reported in 1.2% of subjects who received BEYFORTUS; most (97%) of adverse reactions were mild to moderate in intensity.

Table 2 summarizes the adverse reactions that occurred in Trial 03 and Trial 04 (Safety Population) in subjects who received the recommended dose of BEYFORTUS.

**Table 2 Adverse Reactions Reported at an Incidence Higher Than Placebo in the Safety Population\* (Trials 03 and 04)**

| <b>Adverse Reaction</b>  | <b>BEYFORTUS<br/>N=2,570<br/>%</b> | <b>Placebo<br/>N=1,284<br/>%</b> |
|--|------------------------------------|----------------------------------|
| Rash <sup>†</sup> (occurring within 14 days post-dose)                   | 0.9                                | 0.6                              |
| Injection site reaction <sup>‡</sup> (occurring within 7 days post-dose) | 0.3                                | 0                                |

\* The Safety Population includes all subjects who received the recommended dose of BEYFORTUS in Trials 03 and 04: Primary and Safety cohorts from Trial 04; infants who weighed less than 5 kg and who received the recommended dose of BEYFORTUS (single 50 mg IM dose) in Trial 03.

† Rash was defined by the following grouped preferred terms: rash, rash macular, rash maculo-papular, rash papular.

‡ Injection site reaction was defined by the following grouped preferred terms: injection site reaction, injection site pain, injection site induration, injection site edema, injection site swelling.

#### Infants Born at <35 Weeks Gestational Age and Infants and Children with CLD of Prematurity or Hemodynamically Significant CHD (Trial 05)

##### *RSV Season One*

The safety of BEYFORTUS was evaluated in Trial 05, a randomized, double-blind, palivizumab-controlled multicenter trial in infants at high risk for severe RSV disease. These subjects were randomized 2:1 to receive BEYFORTUS (N=614) or palivizumab (N=304) by IM injection. The 614 infants who received BEYFORTUS included 128 preterm infants born at GA less than 29 weeks, 390 preterm infants who were born at 29 weeks or older to less than 35 weeks GA, and 96 late preterm and term infants born at 35 weeks GA or older. Among infants enrolled during their first RSV season, the number of infants with CLD of prematurity or hemodynamically significant CHD were overall 214 and 103, respectively, regardless of gestational age. Of these, 12 infants had both CLD and CHD.

Subjects in Trial 05 weighing less than 5 kg received a single 50 mg IM dose of BEYFORTUS and infants weighing greater than or equal to 5 kg received a single 100 mg IM dose. BEYFORTUS was administered once on Study Day 1 followed by 4 monthly IM doses of placebo; palivizumab was administered IM monthly for 5 months. All subjects were monitored for at least 60 minutes post-dose. Subjects were followed for 360 days post-dose to assess safety.

Adverse reactions reported among Trial 05 subjects who received BEYFORTUS in their first RSV season were similar to those reported in subjects who received BEYFORTUS in Trials 03 and 04.

##### *RSV Season Two (Subjects with CLD of Prematurity and Hemodynamically Significant CHD)*

Subjects with CLD of prematurity or hemodynamically significant CHD could continue in Trial 05 and receive BEYFORTUS or palivizumab prior to their second RSV season. All subjects who received BEYFORTUS in the first RSV season also received BEYFORTUS in the second RSV season (N=180). Subjects who received palivizumab in the first RSV season were re-randomized to receive BEYFORTUS (N=40) or palivizumab (N=42) in the second RSV season. Safety data were available for 150 days after dosing in children with CLD or CHD who received BEYFORTUS (N=220) or palivizumab (N=42) in their second RSV season. The safety profile of BEYFORTUS in these children during their second RSV season was consistent with the safety profile of BEYFORTUS observed during their first RSV season.

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Interference with RT-PCR or Rapid Antigen Detection RSV Diagnostic Assays

Nirsevimab-alip does not interfere with reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) or rapid antigen detection RSV diagnostic assays that employ commercially available antibodies targeting antigenic site I, II, or IV on the RSV fusion (F) protein. For immunological assay results which are negative when clinical observations are consistent with RSV infection, it is recommended to confirm using an RT-PCR-based assay.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

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

### 8.2 Lactation

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

### 8.4 Pediatric Use

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 [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#), [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#), and [Clinical Studies \(14\)](#)].

The safety and effectiveness of BEYFORTUS have not been established in children older than 24 months of age.

## 10 OVERDOSAGE

There is limited experience of overdose with BEYFORTUS.

There is no specific treatment for an overdose with BEYFORTUS. In the event of an overdose, the individual should be monitored for the occurrence of adverse reactions and provided with symptomatic treatment as appropriate.

## 11 DESCRIPTION

Nirsevimab-alip, a respiratory syncytial virus F protein-directed fusion inhibitor, is a human immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology. The molecular weight is approximately 146.3 kDa.

BEYFORTUS (nirsevimab-alip) injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to yellow solution for intramuscular injection. It is supplied in a single-dose siliconized Luer lock Type I glass pre-filled syringe with a FluroTec coated plunger stopper.

Each 0.5 mL contains 50 mg nirsevimab-alip, arginine hydrochloride (8 mg), histidine (1.1 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (1.6 mg), polysorbate 80 (0.1 mg), sucrose (21 mg), and water for injection (USP). The pH is 6.0.

Each 1 mL contains 100 mg nirsevimab-alip, arginine hydrochloride (17 mg), histidine (2.2 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (3.3 mg), polysorbate 80 (0.2 mg), sucrose (41 mg), and water for injection (USP). The pH is 6.0.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

BEYFORTUS is a monoclonal antibody with anti-RSV activity [*see Microbiology (12.4)*].

### 12.2 Pharmacodynamics

There is a positive correlation between a serum nirsevimab-alip AUC (based on clearance at baseline) above 12.8 mg\*day/mL and a lower incidence of medically attended RSV lower respiratory tract infection (MA RSV LRTI). Following IM administration of nirsevimab-alip in adults, RSV neutralizing antibody levels in serum were approximately 4 times higher than baseline at 8 hours after nirsevimab-alip dosing, and maximum levels were reached by day 6 following IM administration of nirsevimab-alip in adults. The safety and effectiveness of BEYFORTUS have not been established in adults.

#### Duration of Protection

Based on clinical data, the duration of protection offered by a single dose of BEYFORTUS extends through 5 months.

### 12.3 Pharmacokinetics

The PK of nirsevimab-alip is dose-proportional following a single IM administration of doses ranging from 25 mg (0.5 times the lowest approved recommended dosage) to 200 mg in pediatric subjects. Following the recommended dose, the nirsevimab-alip serum exposures were similar in neonates and infants born during or entering their first RSV season (Trials 03 and 04), and in neonates and infants born at less than 35 weeks GA (including less than 29 weeks GA) in their first RSV season (Trial 05), and in pediatric subjects up to 24 months of age with CLD or CHD in their first and second RSV season (Trial 05).

#### Absorption

The estimated nirsevimab-alip absolute bioavailability is 84% and the median time (range) to maximum concentration is 6 (1, 28) days.

#### Distribution

The estimated nirsevimab-alip total volume of distribution is 477 mL, for an infant weighing 5 kg.

#### Elimination

The nirsevimab-alip terminal half-life is approximately 71 days and the estimated clearance is 3.42 mL/day for an infant weighing 5 kg.

#### *Metabolism*

Nirsevimab-alip is degraded into small peptides by catabolic pathways.

## Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of nirsevimab-alip were observed based on race or vulnerability to severe RSV disease (i.e., CLD, CHD, GA <29 weeks, or immunocompromised states). An effect of renal or hepatic impairment on nirsevimab-alip pharmacokinetics is not expected.

## Drug Interaction Studies

No formal drug interaction studies have been performed with BEYFORTUS. Nirsevimab-alip is not predicted to be a substrate of, inhibitor or inducer of cytochrome P450 enzymes or transporter systems based on a mechanistic understanding of monoclonal antibodies.

## *Clinical Studies*

Vaccines: There is limited experience with co-administration of BEYFORTUS with vaccines. In clinical trials, when BEYFORTUS was given concomitantly with routine childhood vaccines, the safety and reactogenicity profile of the co-administered regimen was similar to the childhood vaccines given alone.

## **12.4 Microbiology**

### Mechanism of Action

Nirsevimab-alip is a recombinant human IgG1 $\kappa$  monoclonal antibody that provides passive immunity by targeting the prefusion conformation of the RSV F protein. Nirsevimab-alip is long-acting due to a triple amino acid substitution (YTE) in the Fc region which increases binding to the neonatal Fc receptor and thereby extends serum half-life. Nirsevimab-alip binds to a conserved epitope in antigenic site Ø on the prefusion protein with dissociation constants  $K_D = 0.12$  nM and  $K_D = 1.22$  nM for RSV subtype A and B strains, respectively; it neutralizes RSV by inhibiting conformation changes in the F protein necessary for fusion of the viral and cellular membranes and viral entry.

### Antiviral Activity

The cell culture neutralization activity of nirsevimab-alip against RSV was measured in a concentration-response model using cultured Hep-2 cells. Nirsevimab-alip neutralized clinical RSV isolates collected from global locations between 2003 and 2017 with median  $EC_{50}$  values for RSV A of 21 pM (3.2 ng/mL) (n=70; range 3 pM [0.48 ng/mL] to 100 pM [15 ng/mL]) and for RSV B of 19 pM (2.9 ng/mL) (n=49; range 2 pM [0.3 ng/mL] to 398 pM [59.7 ng/mL]).

### Antiviral Resistance

#### *In Cell Culture*

Escape variants were selected following three passages in cell culture of RSV A2 and B9320 strains in the presence of nirsevimab-alip. Recombinant RSV A variants that showed reduced susceptibility to nirsevimab-alip compared with the reference strain included those with substitutions N67I+N208Y (103-fold reduction). Recombinant RSV B variants that showed reduced susceptibility to nirsevimab-alip included those with substitutions N208D (>90,000-fold change), N208S (>24,000-fold change), K68N+N201S (>13,000-fold change), and K68N+N208S (>90,000-fold change). All resistance-associated substitutions identified among neutralization escape variants were located in the nirsevimab-alip binding site (amino acids 62-69 and 196-212) and were shown to reduce binding affinity to RSV F protein.

#### *In Surveillance Trials*

Polymorphisms conferring large fold-reductions in susceptibility to nirsevimab-alip in isolates collected from 1956-2014 were not observed for RSV A and seen rarely (<1%) for RSV B, and included K65Q+K68N (1,239-fold change),

K65Q+S211N (36-fold change), and L203I (3,005-fold change) substitutions. In prospective, observational, global molecular epidemiology studies (OUTSMART-RSV and INFORM-RSV) genetic diversity of RSV F protein sequences has remained low (most amino acids in both RSV A and RSV B >99% conserved). Variants harboring known nirsevimab-alip resistance-associated substitutions have been rare (<1%) and include RSV B substitutions N201T (>406-fold change) and N201T+I206M+Q209R (>418-fold change). Variants observed with reduced susceptibility include RSV A substitutions K68E (13-fold change) and S275F (6-fold change), and RSV B substitutions K68N (30-fold change), K68Q+I206M+Q209R (46-fold change) and N201S (127-fold change). The clinical significance of these reductions in susceptibility is not known. From 2015 to 2021, most amino acid residues in the nirsevimab-alip binding site were highly conserved (>99%) at all positions in RSV A and 22 of the 25 positions in RSV B. Co-occurring substitutions I206M+Q209R in the nirsevimab-alip binding site that have become prevalent in RSV B since 2017 did not confer reduced susceptibility (<5-fold change) to nirsevimab-alip. The S211N substitution which has increased in prevalence also retains susceptibility to nirsevimab-alip, both individually and concurrently with I206M+Q209R.

### *In Clinical Trials*

In Trial 04 and Trial 05 no known resistance-associated substitutions were identified at  $\geq 25\%$  frequency at any sampling time points. Phenotypic testing of novel substitutions is ongoing.

In Trial 03 (who received a single dose of 50 mg BEYFORTUS), 2 of 40 subjects with RSV infections corresponding to any case definition had a variant containing nirsevimab-alip resistance-associated substitutions. The two subjects received less than the recommended nirsevimab-alip dose and had RSV B variants harboring I64T+K68E+I206M+Q209R co-occurring substitutions or an N208S substitution. I64T, K68E, and N208S substitutions individually have reduced susceptibility to nirsevimab-alip (fold changes: >496, >283, and >387, respectively).

In Trial 04, an RSV B variant harboring binding site substitution L204S (no phenotypic data) concurrent with I206M+Q209R+S211N substitutions (<5-fold change) was detected at  $\geq 25\%$  frequency in one subject who received BEYFORTUS through Day 150. An RSV B variant present at <25% frequency with I64T+K68E substitutions (>280-fold change) was seen in one subject that received BEYFORTUS through Day 150.

### Cross-resistance

Limited data are available that show that variants resistant to nirsevimab-alip could have cross-resistance to palivizumab. Palivizumab retained full neutralization potency against resistance-associated substitutions identified in Trial 03 and Trial 04. Nirsevimab-alip retained activity against recombinant RSV harboring palivizumab resistance-associated substitutions identified in molecular epidemiology studies and in neutralization escape variants of palivizumab; S275F substitution had reduced susceptibility of 6-fold.

## **12.6 Immunogenicity**

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADA in the studies described below with the incidence of ADA in other studies, including those of nirsevimab-alip or of other nirsevimab products.

Of 572 subjects receiving the recommended dose of nirsevimab-alip in Trial 03, 3.3% (16/492) subjects were ADA-positive on Day 361. Among the 16 ADA-positive subjects, 94% (15/16) had ADA against YTE and none tested positive for neutralizing antibodies against nirsevimab-alip.

In Trial 04, 7% (55/830) of subjects were ADA-positive on Day 361, of whom 22% (12/55) had neutralizing antibodies and 96% (53/55) had ADA against YTE.

In Trial 05, among subjects enrolled during their first RSV season, on Day 361, 6% (32/534) of subjects were positive for ADA. Among the 32 ADA-positive subjects, 6% (2/32) had neutralizing antibodies against nirsevimab-alip and 97% (31/32) had antibodies against the YTE substitution.

In Trials 03, 04, and 05, the effect of ADA on nirsevimab-alip serum concentrations through Day 151 could not be determined. Subjects who received BEYFORTUS who developed anti-nirsevimab-alip antibodies had reduced nirsevimab-alip concentrations at Day 361 (50% to 60% lower compared to subjects who received BEYFORTUS who did not develop anti-nirsevimab-alip antibodies). Because of the low occurrence of ADA and MA RSV LRTI in clinical trials, the effect of these ADA on effectiveness of BEYFORTUS is unknown.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis, mutagenesis and reproductive toxicity studies have not been performed with BEYFORTUS.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Description of Clinical Trials

The efficacy and safety of BEYFORTUS were evaluated in term and preterm infants in the trials summarized in Table 3.

**Table 3 Trials Conducted with BEYFORTUS for the Prevention of MA RSV LRTI**

| <b>Trial</b>                                      | <b>Population</b>   | <b>Study Arms</b>   |
|---|---|---|
| <b>D5290C00003<br/>(Trial 03)<br/>NCT02878330</b> | Infants born at $\geq 29$ to $< 35$ weeks GA entering their first RSV season  | BEYFORTUS (N=969)*<br>Placebo (N=484)   |
| <b>D5290C00004<br/>(Trial 04)<br/>NCT03979313</b> | Infants born at $\geq 35$ weeks GA entering their first RSV season  | <b>Primary Cohort<sup>†</sup>:</b><br>BEYFORTUS (N=994)<br>Placebo (N=496)<br><b>Safety Cohort<sup>‡</sup>:</b><br>BEYFORTUS (N=1,015)<br>Placebo (N=507) |
| <b>D5290C00005<br/>(Trial 05)<br/>NCT03959488</b> | Infants born at $< 35$ weeks GA and infants born with CLD or CHD entering their first RSV season<br><br>Infants with CLD or CHD only entering their second RSV season | <b>RSV Season One:</b><br>BEYFORTUS (N=616)<br>Palivizumab (N=304)<br><b>RSV Season Two:</b><br>BEYFORTUS (N=220)<br>Palivizumab (N=42)                   |

GA gestational age; CLD chronic lung disease; CHD hemodynamically significant chronic heart disease

\* All subjects in Trial 03 were included in the efficacy analysis. All subjects in Trial 03 received 50 mg of BEYFORTUS IM injections regardless of body weight. The recommended BEYFORTUS dose in neonates and infants born during or entering their first RSV season is single IM 50 mg and 100 mg dose for those who weigh  $< 5$  kg and  $\geq 5$  kg, respectively [see [Dosage and Administration \(2.1\)](#)].

† The primary efficacy analysis for Trial 04 is based on subjects from the Primary Cohort. For Trial 04 safety population [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)].

‡ Trial 04 safety analysis included both Primary and Safety Cohorts [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)].

## 14.2 Prevention of MA RSV LRTI in Infants Born at $\geq 29$ to $< 35$ Weeks Gestational Age (Trial 03)

Trial 03 was a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial for the prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection (MA RSV LRTI) conducted in preterm infants born at gestational age (GA) greater than or equal to 29 weeks and less than 35 weeks. These subjects were randomized 2:1 to receive BEYFORTUS (N=969) or placebo (N=484) by IM injection. All subjects in the BEYFORTUS arm received 50 mg IM of BEYFORTUS regardless of body weight. The recommended BEYFORTUS dose in neonates and infants born during or entering their first RSV season is a single IM 50 mg or 100 mg dose for those who weigh less than 5 kg and greater than or equal to 5 kg, respectively [see [Dosage and Administration \(2.1\)](#)].

At randomization, 20% were GA greater than or equal to 29 weeks and less than 32 weeks; 80% were GA greater than or equal to 32 and less than 35 weeks; 52% were male; 72% were White; 18% were Black; 1% were Asian; 1% were Pacific Islander, and 8% were Other or Mixed Race; 22% were Hispanic or Latino; 68% were from Northern Hemisphere. The median age was 2.8 months (range: 0.1 to 11.9 months); 53% were less than or equal to 3 months; 33% were greater than 3 to less than or equal to 6 months, and 14% were greater than 6 months of age.

The primary endpoint was the incidence of MA RSV LRTI caused by RT-PCR-confirmed RSV, characterized predominantly as bronchiolitis or pneumonia through 150 days after dosing. Medically Attended (MA) includes all healthcare provider visits such as physician office, urgent care, emergency room visits and hospitalizations. Signs of LRTI involvement included rhonchi, rales, crackles, or wheezing; and at least one sign of worsening clinical severity including at least one of the following: increased respiratory rate, hypoxemia, acute hypoxic or ventilatory failure, new onset apnea, nasal flaring, retractions, grunting, or dehydration due to respiratory distress. Incidence of RSV LRTI with hospitalization was a prespecified secondary endpoint. RSV hospitalization was defined as hospitalization for LRTI with a positive RSV test.

Table 4 displays the primary efficacy result for Trial 03.

**Table 4 Incidence of MA RSV LRTI in Infants Born at  $\geq 29$  Weeks to  $< 35$  Weeks Through 150 Days Post Dose (Trial 03)**

|           | N   | Incidence % (n) | Efficacy* (95% CI)               |
|-----------|-----|-----------------|----------------------------------|
| BEYFORTUS | 969 | 2.6% (25)       | 70.1% (52.3, 81.2) <sup>†‡</sup> |
| Placebo   | 484 | 9.5% (46)       |                                  |

\* Efficacy for MA RSV LRTI based on relative risk reduction against placebo adjusted for age at randomization and hemisphere.

† p-value = <0.001.

‡ In a post-hoc analysis of all randomized infants in Trial 03 weighing  $< 5$  kg at baseline, and who received the recommended dose of BEYFORTUS, efficacy for MA RSV LRTI, based on relative risk reduction against placebo was 86.2% (95% CI 68.0, 94.0); efficacy for RSV LRTI with hospitalization based on relative risk reduction against placebo was 86.5% (95% CI 53.5, 96.1).

In Trial 03, the efficacy of BEYFORTUS against MA RSV LRTI with hospitalization in infants born at GA greater than or equal to 29 weeks and less than 35 weeks, who received a single dose of 50 mg BEYFORTUS, based on the relative risk reduction was 78.4% (95% CI 51.9, 90.3;  $p=0.0002$ ), through 150 days post dose.

## 14.3 Prevention of MA RSV LRTI in Infants Born at $\geq 35$ Weeks Gestational Age (Trial 04)

BEYFORTUS was evaluated in one Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial, Trial 04, for the prevention of MA RSV LRTI in term and late preterm infants GA greater than or equal to 35 weeks entering their first RSV season.



The primary analysis population (Primary Cohort) included 1,490 term and late preterm infants (GA greater than or equal to 35 weeks). Subjects were randomized 2:1 to receive a single IM dose of BEYFORTUS (N=994) (50 mg if less than 5 kg body weight or 100 mg if greater than or equal to 5 kg body weight at the time of dosing), or placebo (N=496). At randomization, 14% were GA greater than or equal to 35 weeks and less than 37 weeks; 86% were GA greater than or equal to 37 weeks; 52% were male; 53% were White; 28% were Black; 6% were American Indian/Alaskan native; 4% were Asian; 1% were Pacific Islander; and 8% were Other or Mixed Race; 10% were Hispanic or Latino; 69% were from Northern Hemisphere; and 40% weighed less than 5 kg. The median age was 2.6 months (range: 0.03 to 11.10 months); 58% were less than or equal to 3 months; 32% were greater than 3 to less than or equal to 6 months, and 10% were greater than 6 months of age.

In Trial 04, the primary endpoint was the incidence of MA RSV LRTI caused by RT-PCR-confirmed RSV, as defined in Trial 03. Incidence of RSV LRTI with hospitalization was a prespecified secondary endpoint. RSV hospitalization was defined as hospitalization for LRTI with a positive RSV test.

Table 5 displays the primary efficacy result from Trial 04.

**Table 5 Incidence of MA RSV LRTI in Infants Born at  $\geq 35$  Weeks Through 150 Days Post Dose (Trial 04)\***

|           | N   | Incidence % (n) | Efficacy <sup>†</sup> (95% CI)  |
|-----------|-----|-----------------|---------------------------------|
| BEYFORTUS | 994 | 1.2% (12)       | 74.9% (50.6, 87.3) <sup>‡</sup> |
| Placebo   | 496 | 5.0% (25)       |                                 |

\* The primary efficacy analysis for Trial 04 is based on subjects from the Primary Cohort.

† Efficacy for MA RSV LRTI based on relative risk reduction against placebo adjusted for age at randomization.

‡ p-value  $\leq 0.001$ .

In Trial 04, the efficacy of BEYFORTUS against MA RSV LRTI with hospitalization in infants born at GA greater than or equal to 35 weeks, who received a single IM 50 mg or 100 mg dose for those who weigh less than 5 kg and greater than or equal to 5 kg, respectively, based on the relative risk reduction was 60.2% (95% CI -14.6, 86.2; p=0.09), through 150 days post dose.

#### **14.4 Prevention of MA RSV LRTI in Infants Born at $< 35$ Weeks Gestational Age and Infants with CLD of Prematurity or Hemodynamically Significant CHD (Trial 05)**

The safety and PK of BEYFORTUS were evaluated in a Phase 2/3 randomized, double-blind, palivizumab-controlled multicenter trial (Trial 05) in pediatric subjects born less than 35 weeks GA and infants with CLD of prematurity or hemodynamically significant CHD. This trial was not powered for efficacy, but efficacy was assessed as secondary endpoint. The efficacy of BEYFORTUS in preterm infants (GA less than 35 weeks) during their first RSV season and in pediatric subjects up to 24 months of age with CLD or CHD during their first and second RSV season was established by extrapolation of efficacy of BEYFORTUS from Trials 03 and Trial 04 to the population enrolled in Trial 05 based on similar nirsevimab-alip exposures among subjects enrolled in Trial 04 and 05 [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

##### **Trial 05: RSV Season One**

Trial 05 enrolled infants at higher risk for severe RSV disease entering their first RSV season into one of two cohorts: preterm infants (GA less than 35 weeks) and infants with CLD of prematurity or hemodynamically significant CHD. A total of 925 infants were randomized 2:1 in each of the preterm (n=615) and CLD/CHD (n=310) cohorts to receive BEYFORTUS or palivizumab. Infants received a single IM dose of BEYFORTUS (50 mg if less than 5 kg body weight or 100 mg if greater than 5 kg body weight at the time of dosing), followed by 4 once-monthly IM doses of placebo, or 5

once-monthly IM doses of 15 mg/kg palivizumab, respectively. At randomization, in the preterm cohort, 77 infants (13%) were less than 29 weeks GA; and 499 (81%) were GA greater than or equal to 29 to less than 35 weeks. In the CLD/CHD cohort, 70% had CLD of prematurity; 34% had hemodynamically significant CHD; 123 infants (40%) were less than 29 weeks GA, 28% were greater than or equal to 29 weeks to less than 35 weeks GA; and 32% were greater than or equal to 35 weeks GA. In both cohorts together, 54% were male; 79% were White; 10% were Black; 5% were Asian; 2% were American Indian/Alaskan Native; 15% were Hispanic or Latino; and 57% weighed less than 5 kg. The median age was 3.5 months (range: 0.07 to 12.3 months); 45% were less than or equal to 3 months; 34% were greater than 3 months to less than or equal to 6 months, and 21% were greater than 6 months of age.

In the first RSV season of Trial 05, the incidence of MA RSV LRTI through 150 days post dose was 0.6% (4/616) in the BEYFORTUS group and 1.0% (3/309) in the palivizumab group.

#### Trial 05: RSV Season Two

Pediatric subjects with CLD of prematurity or hemodynamically significant CHD up to 24 months of age continued in the trial for a second RSV season (n=262). Subjects who received BEYFORTUS during their first RSV season also received a single dose of 200 mg BEYFORTUS entering their second RSV season followed by 4 once-monthly IM doses of placebo (n=180). Subjects who received palivizumab during their first RSV season were re-randomized 1:1 to either receive BEYFORTUS or palivizumab entering their second RSV season. Forty subjects who received palivizumab in the first RSV season received a single IM dose of BEYFORTUS followed by 4 once-monthly IM doses of placebo in their second RSV season; and 42 subjects received palivizumab (5 once-monthly IM doses of 15 mg/kg palivizumab) in both first and second RSV seasons.

In the second RSV season of Trial 05, there were no cases of MA RSV LRTI through Day 150 post-dose in subjects who received either BEYFORTUS or palivizumab.

## **16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

### How Supplied

BEYFORTUS injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to yellow solution supplied as follows:

- One 50 mg/0.5 mL single-dose pre-filled syringe in a carton: NDC 49281-575-00
- Five 50 mg/0.5 mL single-dose pre-filled syringes in a carton: NDC 49281-575-15
- One 100 mg/mL single-dose pre-filled syringe in a carton: NDC 49281-574-88
- Five 100 mg/mL single-dose pre-filled syringes in a carton: NDC 49281-574-15

Each BEYFORTUS pre-filled syringe is for one time use only.

### Storage and Handling

Store refrigerated between 36°F to 46°F (2°C to 8°C). BEYFORTUS may be kept at room temperature 68°F to 77°F (20°C to 25°C) for a maximum of 8 hours. After removal from the refrigerator, BEYFORTUS must be used within 8 hours or discarded.

Store BEYFORTUS in original carton to protect from light until time of use.

Do not freeze. Do not shake. Do not expose to heat.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the child's caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

### Dosage and Administration

Advise the caregiver that the child will receive one dose of BEYFORTUS by IM injection by a healthcare provider. If the child remains at increased risk for RSV, they may receive a second dose in the second RSV season *[see [Dosage and Administration \(2.1\)](#)]*.

Manufactured by: AstraZeneca AB, Södertälje, Sweden SE-15185

US License No. 2059

Distributed by: Sanofi Pasteur, Inc., Swiftwater, PA 18370 USA

BEYFORTUS is a trademark of the Sanofi group of companies.

©AstraZeneca 2023

**PATIENT INFORMATION**  
**BEYFORTUS™ (Bay for tus)**  
**(nirsevimab-alip)**  
**injection, for intramuscular use**

**What is BEYFORTUS?**

BEYFORTUS is a prescription medicine that is used to help prevent a serious lung disease caused by Respiratory Syncytial Virus (RSV) in:

- newborns and babies under 1 year of age born during or entering their first RSV season.
- children up to 24 months of age who remain at risk of severe RSV disease through their second RSV season.

BEYFORTUS is an antibody that contains nirsevimab-alip which is used to help prevent RSV disease for 5 months. It is not known if BEYFORTUS is safe and effective in children older than 24 months of age.

**Your child should not receive BEYFORTUS if your child** has a history of serious allergic reactions to nirsevimab-alip or any of the ingredients in BEYFORTUS. See the end of this Patient Information leaflet for a complete list of ingredients in BEYFORTUS.

**Before your child receives BEYFORTUS, tell your healthcare provider about all of your child's medical conditions, including if your child:**

- has ever had a reaction to BEYFORTUS.
- has bleeding or bruising problems. If your child has a problem with bleeding or bruises easily, an injection could cause a problem.

**Tell your child's healthcare provider about all the medicines your child takes**, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Your infant should not receive a medicine called palivizumab if they have already received BEYFORTUS in the same RSV season.

**How is BEYFORTUS given?**

- BEYFORTUS is given as an injection, usually in the thigh (leg) muscle, by your child's healthcare provider.
- **Your child should receive BEYFORTUS before or during the RSV season.** RSV season is the time of year when RSV infections are most common, usually occurring fall through spring. Your healthcare provider can tell you when the RSV season starts in your area.
- **Your child may still get RSV disease after receiving BEYFORTUS.** Talk to your child's healthcare provider about what symptoms to look for.
- If your child has heart surgery, your child's healthcare provider may need to give your child an additional BEYFORTUS injection soon after surgery.

**What are the possible side effects of BEYFORTUS?**

- **Serious allergic reactions** have happened with other medicines like BEYFORTUS. Get medical help right away if your child has any of the following signs or symptoms of a serious allergic reaction:
  - swelling of the face, mouth, or tongue
  - difficulty swallowing or breathing
  - unresponsiveness
  - bluish color of skin, lips or under fingernails
  - muscle weakness
  - severe rash, hives or itching

**The most common side effects of BEYFORTUS include** rash, and pain, swelling or hardness at the site of your child's injection.

These are not all of the possible side effects of BEYFORTUS.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

**General information about the safe and effective use of BEYFORTUS.**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about BEYFORTUS that is written for health professionals.

## What are the ingredients in BEYFORTUS?

**Active ingredient:** nirsevimab-alip

**Inactive ingredients:** arginine hydrochloride, histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose and water for injection.

Manufactured by: AstraZeneca AB, Södertälje, Sweden SE-15185

US License No. 2059

Distributed by: Sanofi Pasteur, Inc., Swiftwater, PA 18370 USA

BEYFORTUS is a trademark of the Sanofi group of companies.

©AstraZeneca 2023

For more information, go to <https://www.Beyfortus.com> or call 1-855-239-3678 (1-855-BEYFORTUS).

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Issued: July 2023

**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Beyfortus 50 mg solution for injection in pre-filled syringe  
Beyfortus 100 mg solution for injection in pre-filled syringe

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

### Beyfortus 50 mg solution for injection in pre-filled syringe

Each pre-filled syringe contains 50 mg of nirsevimab in 0.5 mL (100 mg/mL).

### Beyfortus 100 mg solution for injection in pre-filled syringe

Each pre-filled syringe contains 100 mg of nirsevimab in 1 mL (100 mg/mL).

Nirsevimab is a human immunoglobulin G1 kappa (IgG1 $\kappa$ ) monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Solution for injection (injection).

Clear to opalescent, colourless to yellow, pH 6.0 solution.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 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.

### **4.2 Posology and method of administration**

#### 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  $\geq$ 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.

Beyfortus 50 mg (50 mg/0.5 mL) pre-filled syringe with a purple plunger rod.



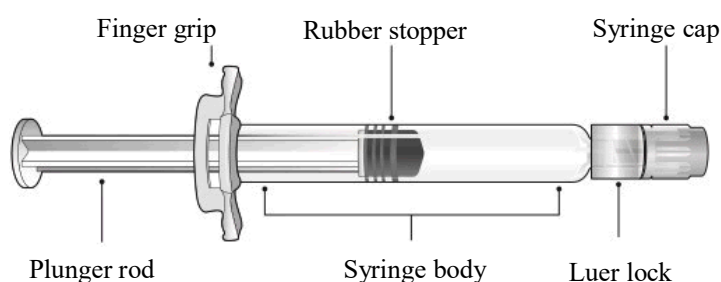
Beyfortus 100 mg (100 mg/1 mL) pre-filled syringe with a light blue plunger rod.



Refer to Figure 1 for pre-filled syringe components.



**Figure 1: Luer lock syringe components**



**Step 1:** Holding the Luer lock in one hand (avoid holding the plunger rod or syringe body), unscrew the syringe cap by twisting it counter clockwise with the other hand.

**Step 2:** Attach a Luer lock needle to the pre-filled syringe by gently twisting the needle clockwise onto the pre-filled syringe until slight resistance is felt.

**Step 3:** Hold the syringe body with one hand and carefully pull the needle cover straight off with the other hand. Do not hold the plunger rod while removing the needle cover or the rubber stopper may move. Do not touch the needle or let it touch any surface. Do not recap the needle or detach it from the syringe.

**Step 4:** Administer the entire contents of the pre-filled syringe as an intramuscular injection, 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.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

#### Hypersensitivity including anaphylaxis

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been observed with monoclonal antibodies. If signs and symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, immediately discontinue administration and initiate appropriate medicinal products and/or supportive therapy.

#### Clinically significant bleeding disorders

As with any other intramuscular injections, nirsevimab should be given with caution to infants with thrombocytopenia or any coagulation disorder.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

No interaction studies have been performed. Monoclonal antibodies do not typically have significant interaction potential, as they do not directly affect cytochrome P450 enzymes and are not substrates of hepatic or renal transporters. Indirect effects on cytochrome P450 enzymes are unlikely as the target of nirsevimab is an exogenous virus.

### Concomitant administration with vaccines

Since nirsevimab is a monoclonal antibody, a passive immunisation specific for RSV, it is not expected to interfere with the active immune response to co-administered vaccines.

There is limited experience of co-administration with vaccines. In clinical trials, when nirsevimab was given with routine childhood vaccines, the safety and reactogenicity profile of the co-administered regimen was similar to the childhood vaccines given alone. Nirsevimab can be given concomitantly with childhood vaccines.

Nirsevimab should not be mixed with any vaccine in the same syringe or vial (see section 6.2). When administered concomitantly with injectable vaccines, they should be given with separate syringes and at different injection sites.

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

Not applicable.

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Not applicable.

### **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of the safety profile

The most frequent adverse reaction was rash (0.7%) occurring within 14 days post dose. The majority of cases were mild to moderate in intensity. Additionally, pyrexia and injection site reactions were reported at a rate of 0.5% and 0.3% within 7 days post dose, respectively. Injection site reactions were non-serious.

#### Tabulated list of adverse reactions

Table 1 presents the adverse reactions reported in 2 966 term and preterm infants (GA  $\geq$ 29 weeks) who received nirsevimab in clinical trials.

Adverse reactions reported from controlled clinical trials are classified by MedDRA System Organ Class (SOC). Within each SOC, preferred terms are arranged by decreasing frequency and then by decreasing seriousness. Frequencies of occurrence of adverse reactions are defined as: very common ( $\geq$ 1/10); common ( $\geq$ 1/100 to  $<$ 1/10); uncommon ( $\geq$ 1/1 000 to  $<$ 1/100); rare ( $\geq$ 1/10 000 to  $<$ 1/1 000); very rare ( $<$ 1/10 000) and not known (cannot be estimated from available data).

**Table 1: Adverse reactions**

| MedDRA SOC   | MedDRA Preferred Term                | Frequency |
|--|--------------------------------------|-----------|
| Skin and subcutaneous tissue disorders               | Rash <sup>a</sup>                    | Uncommon  |
| General disorders and administration site conditions | Injection site reaction <sup>b</sup> | Uncommon  |
|  | Pyrexia                              | Uncommon  |

<sup>a</sup> Rash was defined by the following grouped preferred terms: rash, rash maculo-papular, rash macular.

<sup>b</sup> Injection site reaction was defined by the following grouped preferred terms: injection site reaction, injection site pain, injection site induration, injection site oedema, injection site swelling.

### Infants at higher risk for severe RSV disease

Safety was also evaluated in MEDLEY in 918 infants at higher risk for severe RSV disease, including 196 extremely preterm infants (GA <29 weeks) and 306 infants with chronic lung disease of prematurity, or haemodynamically significant congenital heart disease entering their first RSV season, who received nirsevimab (614) or palivizumab (304). The safety profile was comparable to the palivizumab comparator and consistent with the safety profile in term and preterm infants GA  $\geq$ 29 weeks (D5290C00003 and MELODY).

### Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity.

### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

## **4.9 Overdose**

There is no specific treatment for an overdose with nirsevimab. In the event of an overdose, the individual should be monitored for the occurrence of adverse reactions and provided with symptomatic treatment as appropriate.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Immune sera and immunoglobulins, antiviral monoclonal antibodies, ATC code: J06BD08

### Mechanism of action

Nirsevimab is a recombinant neutralising human IgG1 $\kappa$  long-acting monoclonal antibody to the prefusion conformation of the RSV F protein which has been modified with a triple amino acid substitution (YTE) in the Fc region to extend serum half-life. Nirsevimab binds to a highly conserved epitope in antigenic site Ø on the prefusion protein with dissociation constants  $K_D = 0.12$  nM and  $K_D = 1.22$  nM for RSV subtype A and B strains, respectively. Nirsevimab inhibits the essential membrane fusion step in the viral entry process, neutralising the virus and blocking cell-to-cell fusion.

### Pharmacodynamic effects

#### Antiviral activity

The cell culture neutralisation activity of nirsevimab against RSV was measured in a dose-response model using cultured Hep-2 cells. Nirsevimab neutralised RSV A and RSV B isolates with median  $EC_{50}$  values of 3.2 ng/mL (range 0.48 to 15 ng/mL) and 2.9 ng/mL (range 0.3 to 59.7 ng/mL), respectively. The clinical RSV isolates (70 RSV A and 49 RSV B) were collected between 2003 and 2017 from subjects across the United States, Australia, Netherlands, Italy, China and Israel and encoded the most common RSV F sequence polymorphisms found among circulating strains.

Nirsevimab demonstrated *in vitro* binding to immobilised human Fc $\gamma$ Rs (Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIA, Fc $\gamma$ RIIB, and Fc $\gamma$ RIII) and equivalent neutralising activity compared to parental monoclonal antibodies, IG7

and IG7-TM (Fc region modified to reduce FcR binding and effector function). In a cotton rat model of RSV infection, IG7 and IG7-TM exhibited comparable dose-dependent reduction in RSV replication in the lungs and nasal turbinates, strongly suggesting that protection from RSV infection is dependent on nirsevimab neutralisation activity rather than Fc-mediated effector function.

### Antiviral resistance

#### *In cell culture*

Escape variants were selected following three passages in cell culture of RSV A2 and B9320 strains in the presence of nirsevimab. Recombinant RSV A variants that showed reduced susceptibility to nirsevimab included those with identified substitutions N67I+N208Y (103-fold). Recombinant RSV B variants that showed reduced susceptibility to nirsevimab included those with identified substitutions N208D (>90,000-fold), N208S (>24,000-fold), K68N+N201S (>13,000-fold), or K68N+N208S (>90,000-fold). All resistance-associated substitutions identified among neutralisation escape variants were located in the nirsevimab binding site (amino acids 62-69 and 196-212) and were shown to reduce binding affinity to RSV F protein.

#### *In clinical trials*

In MELODY and MEDLEY, no subject with medically attended RSV lower respiratory tract infection (MA RSV LRTI) had an RSV isolate containing nirsevimab resistance-associated substitutions in any treatment group.

In D5290C00003 (subjects who received a single dose of 50 mg nirsevimab irrespective of weight at time of dosing), 2 of 25 subjects in the nirsevimab group with MA RSV LRTI had an RSV isolate containing nirsevimab resistance-associated substitutions (RSV A: 0 of 11 subjects and RSV B: 2 of 14 subjects). No subjects in the placebo group had an RSV isolate containing nirsevimab resistance-associated substitution. Recombinant RSV B variants harbouring the identified I64T+K68E+I206M+Q209R (>447.1-fold) or N208S (>386.6-fold) F protein sequence variations in the nirsevimab binding site conferred reduced susceptibility to nirsevimab neutralisation.

Nirsevimab retained activity against recombinant RSV harbouring palivizumab resistance-associated substitutions identified in molecular epidemiology studies and in neutralisation escape variants of palivizumab. It is possible that variants resistant to nirsevimab could have cross-resistance to other monoclonal antibodies targeting the F protein of RSV.

### Clinical efficacy

The efficacy and safety of nirsevimab were evaluated in two randomised, double-blind, placebo controlled multicentre trials (D5290C00003 [Phase IIb] and MELODY [Phase III]) for the prevention of MA RSV LRTI in term and preterm infants (GA  $\geq$ 29 weeks) entering their first RSV season. Safety and pharmacokinetics of nirsevimab were also evaluated in a randomised, double-blind, palivizumab-controlled multicentre trial (MEDLEY [Phase II/III]) in infants GA <35 weeks at higher risk for severe RSV disease, including extremely preterm infants (GA <29 weeks) and infants with chronic lung disease of prematurity, or haemodynamically significant congenital heart disease, entering their first RSV season.

#### *Efficacy against MA RSV LRTI, MA RSV LRTI hospitalisation, and very severe MA RSV LRTI in term and preterm infants (D5290C00003 and MELODY)*

D5290C00003 randomised a total of 1 453 very and moderately preterm infants (GA  $\geq$ 29 to <35 weeks) entering their first RSV season (2:1) to receive a single intramuscular dose of 50 mg nirsevimab or placebo. At randomisation, 20.3% were GA  $\geq$ 29 to <32 weeks; 79.7% were GA  $\geq$ 32 to <35 weeks; 52.4% were male; 72.2% were White; 17.6% were of African origin; 1.0% were Asian;

59.5% weighed <5 kg (17.0% <2.5 kg); 17.3% of infants were ≤1.0 month of age, 35.9% were >1.0 to ≤3.0 months, 32.6% were >3.0 to ≤6.0 months, and 14.2% were >6.0 months.

MELODY (Primary cohort) randomised a total of 1 490 term and late preterm infants (GA ≥35 weeks) entering their first RSV season (2:1) to receive a single intramuscular dose of nirsevimab (50 mg nirsevimab if <5 kg weight or 100 mg nirsevimab if ≥5 kg weight at the time of dosing) or placebo. At randomisation, 14.0% were GA ≥35 to <37 weeks; 86.0% were GA ≥37 weeks; 51.6% were male; 53.5% were White; 28.4% were of African origin; 3.6% were Asian; 40.0% weighed <5 kg (2.5% <2.5 kg); 24.5% of infants were ≤1.0 month of age, 33.4% were >1.0 to ≤3.0 months, 32.1% were >3.0 to ≤6.0 months, and 10.0% were >6.0 months.

The trials excluded infants with a history of chronic lung disease/bronchopulmonary dysplasia or congenital heart disease (except for infants with uncomplicated congenital heart disease). Demographic and baseline characteristics were comparable between the nirsevimab and placebo group in both trials.

The primary endpoint for D5290C00003 and MELODY (Primary cohort) was the incidence of medically attended lower respiratory tract infection (inclusive of hospitalisation) caused by RT-PCR-confirmed RSV (MA RSV LRTI), characterised predominantly as bronchiolitis or pneumonia, through 150 days after dosing. Signs of LRTI were defined by having one of the following findings at physical examination indicating lower respiratory tract involvement (e.g., rhonchi, rales, crackles, or wheeze); and at least one sign of clinical severity (increased respiratory rate, hypoxemia, acute hypoxic or ventilatory failure, new onset apnoea, nasal flaring, retractions, grunting, or dehydration due to respiratory distress). The secondary endpoint was the incidence of hospitalisation in infants with MA RSV LRTI. RSV hospitalisation was defined as hospitalisation for LRTI with a positive RSV test, or worsening of respiratory status and positive RSV test in an already hospitalised patient. Very severe MA RSV LRTI was also evaluated, defined as MA RSV LRTI with hospitalisation and requirement for supplemental oxygen or intravenous fluids.

The efficacy of nirsevimab in term and preterm infants (GA ≥29 weeks) entering their first RSV season against MA RSV LRTI, MA RSV LRTI with hospitalisation and very severe MA RSV LRTI are shown in Table 2.

**Table 2: Efficacy in term and preterm infants against MA RSV LRTI, MA RSV LRTI with hospitalisation and very severe MA RSV LRTI through 150 days post dose, D5290C00003 and MELODY (Primary cohort)**

| Group   | Treatment  | N   | Incidence % (n) | Efficacy <sup>a</sup> (95% CI)   |
|---|------------|-----|-----------------|----------------------------------|
| Efficacy in infants against MA RSV LRTI through 150 days post dose                      |            |     |                 |                                  |
| Very and moderately preterm GA ≥29 to <35 weeks (D5290C00003) <sup>b</sup>              | Nirsevimab | 969 | 2.6 (25)        | 70.1% (52.3, 81.2) <sup>c</sup>  |
|   | Placebo    | 484 | 9.5 (46)        |                                  |
| Term and late preterm GA ≥35 weeks (MELODY Primary cohort)                              | Nirsevimab | 994 | 1.2 (12)        | 74.5% (49.6, 87.1) <sup>c</sup>  |
|   | Placebo    | 496 | 5.0 (25)        |                                  |
| Efficacy in infants against MA RSV LRTI with hospitalisation through 150 days post dose |            |     |                 |                                  |
| Very and moderately preterm GA ≥29 to <35 weeks (D5290C00003) <sup>b</sup>              | Nirsevimab | 969 | 0.8 (8)         | 78.4% (51.9, 90.3) <sup>c</sup>  |
|   | Placebo    | 484 | 4.1 (20)        |                                  |
| Term and late preterm GA ≥35 weeks (MELODY Primary cohort)                              | Nirsevimab | 994 | 0.6 (6)         | 62.1% (-8.6, 86.8)               |
|   | Placebo    | 496 | 1.6 (8)         |                                  |
| Efficacy in infants against very severe MA RSV LRTI through 150 days post dose          |            |     |                 |                                  |
| Very and moderately preterm GA ≥29 to <35 weeks (D5290C00003) <sup>b</sup>              | Nirsevimab | 969 | 0.4 (4)         | 87.5% (62.9, 95.8) <sup>d</sup>  |
|   | Placebo    | 484 | 3.3 (16)        |                                  |
| Term and late preterm GA ≥35 weeks (MELODY Primary cohort)                              | Nirsevimab | 994 | 0.5 (5)         | 64.2% (-12.1, 88.6) <sup>d</sup> |
|   | Placebo    | 496 | 1.4 (7)         |                                  |

<sup>a</sup> Based on relative risk reduction versus placebo.

<sup>b</sup> All subjects who received 50 mg irrespective of weight at the time of dosing.

<sup>c</sup> Prespecified multiplicity controlled; p-value =  $< 0.001$ .

<sup>d</sup> Not multiplicity controlled.

Subgroup analyses of the primary efficacy endpoint by gestational age, gender, race and region showed results were consistent with the overall population.

The severity of breakthrough cases of subjects hospitalised for MA RSV LRTI was assessed. The percentage of subjects who required supplementary oxygen was 44.4% (4/9) vs. 81.0% (17/21), subjects who required continuous positive airway pressure [CPAP]/high flow nasal cannula [HFNC] was 11.1% (1/9) vs. 23.8% (5/21), and 0% (0/9) vs. 28.6% (6/21) subjects were admitted to intensive care unit, for nirsevimab vs. placebo, respectively.

MELODY continued to enrol infants following the primary analysis, and overall, 3 012 infants were randomised to receive Beyfortus (2 009) or placebo (1 003). Efficacy of nirsevimab against MA RSV LRTI, MA RSV LRTI with hospitalisation, and very severe MA RSV LRTI through 150 days post dose was a relative risk reduction of 76.4% (95% CI 62.3, 85.2), 76.8% (95% CI 49.4, 89.4) and 78.6% (95% CI 48.8, 91.0), respectively.

#### Efficacy against MA RSV LRTI in infants at higher risk for severe RSV disease (MEDLEY)

MEDLEY randomised a total of 925 infants at higher risk for severe RSV disease including infants with chronic lung disease or congenital heart disease and preterm infants GA  $< 35$  weeks, entering their first RSV season. Infants received a single intramuscular dose (2:1) of nirsevimab (50 mg nirsevimab if  $< 5$  kg weight or 100 mg nirsevimab if  $\geq 5$  kg weight at the time of dosing) or 5 monthly intramuscular doses of 15 mg/kg palivizumab. At randomisation, 21.6% were GA  $< 29$  weeks; 21.5% were GA  $\geq 29$  to  $< 32$  weeks; 41.9% were GA  $\geq 32$  to  $< 35$  weeks; 14.9% were GA  $\geq 35$  weeks. Of these infants 23.6% had chronic lung disease; 11.2% had congenital heart disease; 53.5% were male; 79.2%

were White; 9.5% were of African origin; 5.4% were Asian; 56.5% weighed <5 kg (9.7% were <2.5 kg); 11.4% of infants were ≤1.0 month of age, 33.8% were >1.0 to ≤3.0 months 33.6% were >3.0 months to ≤6.0 months, and 21.2% were >6.0 months.

The efficacy of nirsevimab in infants at higher risk for severe RSV disease is extrapolated from the efficacy of nirsevimab in D5290C00003 and MELODY (Primary cohort) based on pharmacokinetic exposure (see section 5.2). In MEDLEY, the incidence of MA RSV LRTI through 150 days post dose was 0.6% (4/616) in the nirsevimab group and 1.0% (3/309) in the palivizumab group.

### Duration of protection

Based on clinical and pharmacokinetic data, the duration of protection afforded by nirsevimab is at least 5 months.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

The pharmacokinetic properties of nirsevimab are based on data from individual studies and population pharmacokinetic analyses. The pharmacokinetics of nirsevimab were dose-proportional in infants and adults following administration of clinically relevant intramuscular doses over a dose range of 25 mg to 300 mg.

### Absorption

Following intramuscular administration, the maximum concentration was reached within 6 days (range 1 to 28 days) and the estimated absolute bioavailability was 85%.

### Distribution

The estimated central and peripheral volume of distribution of nirsevimab were 249 mL and 241 mL, respectively, for an infant weighing 5 kg. The volume of distribution increases with increasing body weight.

### Biotransformation

Nirsevimab is a human IgG1κ monoclonal antibody that is degraded by proteolytic enzymes widely distributed in the body and not metabolised by hepatic enzymes.

### Elimination

As a typical monoclonal antibody, nirsevimab is eliminated by intracellular catabolism and there is no evidence of target-mediated clearance at the doses tested clinically.

The estimated clearance of nirsevimab was 3.38 mL/day for an infant weighing 5 kg and the terminal half-life was approximately 69 days. Nirsevimab clearance increases with increasing body weight.

### Special populations

#### Race

There was no clinically relevant effect of race.

#### Renal impairment

No clinical studies have been conducted to investigate the effect of renal impairment. As a typical IgG monoclonal antibody, nirsevimab is not cleared renally due to its large molecular weight, change in renal function is not expected to influence nirsevimab clearance.

### Hepatic impairment

No clinical studies have been conducted to investigate the effect of hepatic impairment. As IgG monoclonal antibodies are not primarily cleared via the hepatic pathway, change in hepatic function is not expected to influence nirsevimab clearance.

### Infants at higher risk for severe RSV disease

There was no significant influence of chronic lung disease or congenital heart disease on the pharmacokinetics of nirsevimab.

### Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

In D5290C00003 and MELODY (Primary cohort) a positive correlation was observed between a serum AUC (based on clearance at baseline) above 12.8 mg\*day/mL and a lower incidence of MA RSV LRTI. The recommended dosing regimen consisting of a 50 mg or 100 mg intramuscular dose for infants in their first RSV season was selected on the basis of these results.

In MEDLEY, >80% of infants at higher risk for severe RSV disease, including infants born extremely preterm (GA <29 weeks) and infants with chronic lung disease or congenital heart disease, achieved nirsevimab exposures associated with RSV protection (serum AUC above 12.8 mg\*day/mL) following a single dose (see section 5.1).

## **5.3 Preclinical safety data**

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity and tissue cross-reactivity studies.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

L-histidine  
L-histidine hydrochloride  
L-arginine hydrochloride  
Sucrose  
Polysorbate 80  
Water for injections

### **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### **6.3 Shelf life**

2 years

Beyfortus may be kept at room temperature (20°C - 25°C) when protected from light for a maximum of 8 hours. After this time, the syringe must be discarded.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).  
Do not freeze.



Do not shake or expose to direct heat.

Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions of the medicinal product, see section 6.3.

## **6.5 Nature and contents of container**

Siliconised Luer lock Type I glass pre-filled syringe with a FluroTec-coated plunger stopper.

Each pre-filled syringe contains 0.5 mL or 1 mL solution.

Pack sizes:

- 1 or 5 pre-filled syringe(s) without needles.
- 1 pre-filled syringe packaged with two separate needles of different sizes.

Not all pack sizes may be marketed.

## **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

This medicinal product should be administered by a trained healthcare professional using aseptic techniques to ensure sterility.

Visually inspect the medicinal product for particulate matter and discolouration prior to administration. The medicinal product is a clear to opalescent, colourless to yellow solution. Do not inject if the liquid is cloudy, discoloured, or it contains large particles or foreign particulate matter.

Do not use if the pre-filled syringe has been dropped or damaged or the security seal on the carton has been broken.

### Disposal

Each pre-filled syringe is for single-use only. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
France

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

|                  |  |
|------------------|--|
| EU/1/22/1689/001 | 50 mg, 1 single-use pre-filled syringe               |
| EU/1/22/1689/002 | 50 mg, 1 single-use pre-filled syringe with needles  |
| EU/1/22/1689/003 | 50 mg, 5 single-use pre-filled syringe               |
| EU/1/22/1689/004 | 100 mg, 1 single-use pre-filled syringe              |
| EU/1/22/1689/005 | 100 mg, 1 single-use pre-filled syringe with needles |
| EU/1/22/1689/006 | 100 mg, 5 single-use pre-filled syringe              |

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 31 October 2022

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>:

## **ANNEX II**

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE  
SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE  
FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY  
AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE  
MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO  
THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL  
PRODUCT**

**A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)  
633 Research Court  
Frederick, Maryland  
21703  
United States

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Sweden

**B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**

Medicinal product subject to medical prescription

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

**ANNEX III**

**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****OUTER CARTON PACK OF 1 OR 5 PRE-FILLED SYRINGES; WITH OR WITHOUT NEEDLES****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Beyfortus 50 mg solution for injection in pre-filled syringe  
nirsevimab

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each pre-filled syringe contains 50 mg of nirsevimab in 0.5 mL (100 mg/mL).

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Excipients: L-histidine, L-histidine hydrochloride, L-arginine hydrochloride, sucrose, polysorbate 80, water for injections.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Solution for injection

1 pre-filled syringe

1 pre-filled syringe with 2 needles

5 pre-filled syringes

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Intramuscular use

Read the package leaflet before use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in a refrigerator.

Do not freeze, shake or expose to direct heat.

Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
France

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

|                  |                                       |
|------------------|---------------------------------------|
| EU/1/22/1689/001 | 1 pre-filled syringe without needles  |
| EU/1/22/1689/002 | 1 pre-filled syringe with 2 needles   |
| EU/1/22/1689/003 | 5 pre-filled syringes without needles |

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN



|  |
|--|
| <b>MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS</b><br><b>PRE-FILLED SYRINGE LABEL</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION</b> |
|--|

Beyfortus 50 mg injection  
nirsevimab  
IM

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>2. METHOD OF ADMINISTRATION</b> |
|------------------------------------|

|                       |
|-----------------------|
| <b>3. EXPIRY DATE</b> |
|-----------------------|

EXP

|                        |
|------------------------|
| <b>4. BATCH NUMBER</b> |
|------------------------|

Lot

|  |
|--|
| <b>5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT</b> |
|--|

0.5 mL

|                 |
|-----------------|
| <b>6. OTHER</b> |
|-----------------|

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****OUTER CARTON PACK OF 1 OR 5 PRE-FILLED SYRINGES; WITH OR WITHOUT NEEDLES****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Beyfortus 100 mg solution for injection in pre-filled syringe  
nirsevimab

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each pre-filled syringe contains 100 mg of nirsevimab in 1 mL (100 mg/mL).

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Excipients: L-histidine, L-histidine hydrochloride, L-arginine hydrochloride, sucrose, polysorbate 80, water for injections.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Solution for injection

1 pre-filled syringe

1 pre-filled syringe with 2 needles

5 pre-filled syringes

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Intramuscular use

Read the package leaflet before use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in a refrigerator.

Do not freeze, shake or expose to direct heat.

Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
France

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

|                  |                                       |
|------------------|---------------------------------------|
| EU/1/22/1689/004 | 1 pre-filled syringe without needles  |
| EU/1/22/1689/005 | 1 pre-filled syringe with 2 needles   |
| EU/1/22/1689/006 | 5 pre-filled syringes without needles |

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

|  |
|--|
| <b>MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS</b><br><b>PRE-FILLED SYRINGE LABEL</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION</b> |
|--|

Beyfortus 100 mg injection  
nirsevimab  
IM

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>2. METHOD OF ADMINISTRATION</b> |
|------------------------------------|

|                       |
|-----------------------|
| <b>3. EXPIRY DATE</b> |
|-----------------------|

EXP

|                        |
|------------------------|
| <b>4. BATCH NUMBER</b> |
|------------------------|

Lot

|  |
|--|
| <b>5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT</b> |
|--|

1 mL

|                 |
|-----------------|
| <b>6. OTHER</b> |
|-----------------|

## **B. PACKAGE LEAFLET**

## Package leaflet: Information for the user

### **Beyfortus 50 mg solution for injection in pre-filled syringe** **Beyfortus 100 mg solution for injection in pre-filled syringe** nirsevimab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects your child may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

**Read all of this leaflet carefully before your child is given this medicine because it contains important information for you and your child.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If your child gets any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

#### **What is in this leaflet**

1. What Beyfortus is and what it is used for
2. What you need to know before your child is given Beyfortus
3. How and when Beyfortus is given
4. Possible side effects
5. How to store Beyfortus
6. Contents of the pack and other information

#### **1. What Beyfortus is and what it is used for**

##### **What Beyfortus is**

Beyfortus is a medicine given as an injection to protect babies against *respiratory syncytial virus* (RSV). RSV is a common respiratory virus that usually causes mild symptoms comparable to the common cold. However, especially in babies and older adults, RSV can cause severe illness, including bronchiolitis (inflammation of the small airways in the lung) and pneumonia (infection of the lungs) that may lead to hospitalisation or even death. The virus is usually more common during the winter.

Beyfortus contains the active ingredient nirsevimab which is an antibody (a protein designed to attach to a specific target) that attaches to a protein that RSV needs to infect the body. By attaching to this protein, Beyfortus blocks its action, thereby stopping the virus from entering and infecting human cells.

##### **What Beyfortus is used for**

Beyfortus is a medicine to protect your child from getting RSV disease.

#### **2. What you need to know before your child is given Beyfortus**

Your child should not use Beyfortus if he or she is allergic to nirsevimab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Inform your child's doctor, pharmacist or nurse if this applies to your child. If you are not sure, check with your child's doctor, pharmacist or nurse before the medicine is given.

*If your child shows signs of a severe allergic reaction contact the doctor immediately.*

##### **Warnings and precautions**

Tell your doctor or seek medical help immediately if you notice any signs of an **allergic reaction**, such as:

- difficulty breathing or swallowing

- swelling of the face, lips, tongue or throat
- severe itching of the skin, with a red rash or raised bumps

Talk to your healthcare provider before your child is given Beyfortus if they have low numbers of blood platelets (which help blood clotting), a bleeding problem or bruise easily or if they are taking an anticoagulant (a medicine to prevent blood clots).

### **Children and adolescents**

Do not give this medicine to children between the age of 2 and 18 years of age because it has not been studied in this group.

### **Other medicines and Beyfortus**

Beyfortus is not known to interact with other medicines. However, tell your doctor, pharmacist or nurse if your child is taking, has recently taken or might take any other medicines.

Beyfortus may be given at the same time as vaccines that are part of the national immunisation program.

## **3. How and when Beyfortus is given**

Beyfortus is given by a doctor, pharmacist or nurse as a single injection in the muscle. It is usually given in the outer part of the thigh.

The recommended dose is 50 mg for children weighing less than 5 kg and 100 mg for children weighing 5 kg or more.

Beyfortus should be given before the RSV season. The virus is usually more common during the winter (known as the RSV season). If your child is born during the winter, Beyfortus should be given after birth.

If your child is to have a heart operation (cardiac surgery), he or she may be given an extra dose of Beyfortus after the operation to ensure they have adequate protection over the remainder of the RSV season.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

## **4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Side effects can include:

**Uncommon** (may affect up to 1 in 100 children)

- rash
- injection site reaction (i.e. redness, swelling, and pain where the injection is given)
- fever

### **Reporting of side effects**

If your child gets any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via **the national reporting system listed in Appendix V**. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

## **5. How to store Beyfortus**

Your doctor, pharmacist or nurse is responsible for storing this medicine and disposing of any unused product correctly. The following information is intended for healthcare professionals.

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). After removal from the refrigerator, Beyfortus must be protected from light and used within 8 hours or discarded.

Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

Do not freeze, shake or expose to direct heat.

Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **6. Contents of the pack and other information**

### **What Beyfortus contains**

- The active substance is nirsevimab.
  - One pre-filled syringe of 0.5 mL solution contains 50 mg nirsevimab.
  - One pre-filled syringe of 1 mL solution contains 100 mg nirsevimab.
- The other ingredients are L-histidine, L-histidine hydrochloride, L-arginine hydrochloride, sucrose, polysorbate 80, and water for injections.

### **What Beyfortus looks like and contents of the pack**

Beyfortus is a colourless to yellow solution for injection.

Beyfortus is available as:

- 1 or 5 pre-filled syringe(s) without needles.
- 1 pre-filled syringe packaged with two separate needles of different sizes.

Not all pack sizes may be marketed.

### **Marketing Authorisation Holder**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
France

### **Manufacturer**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Sweden

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

**België/Belgique/Belgien**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

**Lietuva**  
Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40



**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 2 4942 480

**Česká republika**

Sanofi Pasteur  
divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 4516 7000

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 54 54 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.  
Τηλ: +30.210.8009111

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Pasteur Europe  
Tél: 0800 42 43 46  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI  
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

**Ísland**

Vistor  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389  
Tel dall'estero: +39 02 39394983

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt  
Tel.: +36 1 505 0055

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394983

**Nederland**

Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

Sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: + 47 67 10 71 00

**Österreich**

Sanofi-Aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185-0

**Polska**

Sanofi Pasteur Sp. z o. o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40(21) 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 8-634 50 00

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**This leaflet was last revised in**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

**The following information is intended for healthcare professionals only:**

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Visually inspect Beyfortus for particulate matter and discolouration prior to administration. Beyfortus is a clear to opalescent, colourless to yellow solution. Do not inject Beyfortus if the liquid is cloudy, discoloured, or it contains large particles or foreign particulate matter.

Do not use if the Beyfortus pre-filled syringe has been dropped or damaged or the security seal on the carton has been broken.

Administer the entire contents of the pre-filled syringe as an intramuscular injection, 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.

| CDS            |                         |
|----------------|-------------------------|
| Drug Substance | nirsevimab              |
| Doc ID         | [REDACTED]              |
| Version        | [REDACTED]              |
| Date           | [REDACTED] 20[REDACTED] |
| Supersedes     | [REDACTED] 20[REDACTED] |

Core Data Sheet  
BEYFORTUS, nirsevimab  
Solution for Injection, 100 mg/mL

[REDACTED]

[REDACTED]

---

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

---

---

1.7 同種同効品一覧表  
ニルセビマブ（遺伝子組換え）

---

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

## 目次

|                      |   |
|----------------------|---|
| 標題ページ.....           | 1 |
| 目次.....              | 2 |
| 1.7.1 同種同効品一覧表 ..... | 3 |

## 表目次

|                   |   |
|-------------------|---|
| 表 1 同種同効品一覧 ..... | 4 |
|-------------------|---|

### 1.7.1 同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品としてシナジス筋注液の情報を表 1 に示す。

表 1 同種同効品一覧

|         |  |   |
|---------|--|---|
| 販売名     | ベイフォータス筋注 50mg シリンジ<br>ベイフォータス筋注 100mg シリンジ  | シナジス筋注液 50mg<br>シナジス筋注液 100mg   |
| 一般名     | ニルセビマブ（遺伝子組換え）   | パリビズマブ（遺伝子組換え）  |
| 会社名     | アストラゼネカ株式会社  | アストラゼネカ株式会社   |
| 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<br>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 | 下記の新生児、乳児および幼児における RS ウイルス（Respiratory Syncytial Virus）感染による重篤な下気道疾患の発症抑制<br>RS ウイルス感染流行初期において<br>○在胎期間 28 週以下の早産で、12 ヶ月齢以下の新生児および乳児<br>○在胎期間 29 週～35 週の早産で、6 ヶ月齢以下の新生児および乳児<br>○過去 6 ヶ月以内に気管支肺異形成症（BPD）の治療を受けた 24 ヶ月齢以下の新生児、乳児および幼児<br>○24 ヶ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患（CHD）の新生児、乳児および幼児<br>○24 ヶ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児<br>○24 ヶ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児 |
| 添付文書改訂日 | 2024 年 2 月作成（専門協議後照会事項回答提出時）   | 2021 年 7 月改訂（第 2 版）   |

\*2021年7月改訂(第2版)

日本標準商品分類番号  
87625貯 法：2～8℃保存  
有効期間：3年抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体製剤  
筋肉内注射用パリビズマブ(遺伝子組換え)製剤

# シナジス<sup>®</sup>筋注液50mg

# シナジス<sup>®</sup>筋注液100mg

生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>(注)</sup>SYNAGIS<sup>®</sup> Solution for intramuscular Administration

(注)注意－医師等の処方箋により使用すること

|      | 筋注液50mg       | 筋注液100mg      |
|------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 22400AMX01366 | 22400AMX01365 |
| 販売開始 | 2013年2月       |               |

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名  | シナジス筋注液50mg                            | シナジス筋注液100mg                          |
|------|--|---------------------------------------|
| 有効成分 | パリビズマブ(遺伝子組換え)                         |                                       |
| 含量   | 50mg<br>(1バイアル0.5mL中)                  | 100mg<br>(1バイアル1.0mL中)                |
| 添加剤  | L-ヒスチジン 1.95mg<br>グリシン 0.06mg<br>pH調節剤 | L-ヒスチジン 3.9mg<br>グリシン 0.12mg<br>pH調節剤 |

本剤はマウスミエローマ細胞を使用して製造されている。製造工程における培地成分の一部にウシ血液由来成分(トランスフェリン、リポプロテイン、アルブミン)および羊毛由来成分(濃縮リピッド)を使用している。

### 3.2 製剤の性状

| 販売名  | シナジス筋注液50mg               | シナジス筋注液100mg |
|------|---------------------------|--------------|
| 剤形   | 注射剤(バイアル)                 |              |
| 性状   | 無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液 |              |
| pH   | 5.0～7.0                   |              |
| 浸透圧比 | 0.1～0.2(生理食塩液に対する比)       |              |

## 4. 効能又は効果

下記的新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制

RSウイルス感染流行初期において

- 在胎期間28週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児および乳児
- 在胎期間29週～35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児および乳児
- 過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児および幼児
- 24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児および幼児
- 24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児
- 24ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児

## 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。

## 6. 用法及び用量

パリビズマブ(遺伝子組換え)として体重1kgあたり15mgをRSウイルス流行期を通して月1回筋肉内に投与する。なお、注射量が1mLを超える場合には分割して投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与量は以下による。  
 $1\text{回投与量(mL)} = \text{体重(kg)} \times 15\text{mg/kg} \div 100\text{mg/mL}$
- 7.2 本剤投与中に患者がRSウイルスに感染した場合においても、再感染による重篤な下気道疾患の発症を抑制するためにRSウイルスの流行期間中は本剤を継続投与することが推奨される。
- 7.3 心肺バイパス施行により本剤の血中濃度が低下するので、心肺バイパス施行後は前回投与から1ヵ月を経過していなくても速やかに本剤の投与を行うことが望ましい。  
以後、その投与を基点とし、通常どおりの間隔で投与すること。[16.1参照]

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与により、重篤な過敏症を発現するおそれがあるので、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し、適切な処置を行うこと。[2.1、11.1.1参照]
- 8.2 過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋肉縮症が発現したとの事例が報告されているので、投与に際しては、適用上の注意を守り、特に組織、神経に対する影響には十分注意しながら慎重に投与すること。[14.2.1-14.2.4参照]

## 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 血小板減少症あるいはその他の凝固障害等により出血傾向のある患者  
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。

## 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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

観察を十分行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、頻脈等があらわれた場合には投与を中止し、エピネフリン(1:1000)の投与による保存的治療等の適切な処置を行うこと。[2.1、8.1参照]

#### 11.1.2 血小板減少(頻度不明)

### 11.2 その他の副作用

|       | 0.1%以上 | 0.1%未満    | 頻度不明 |
|-------|--------|-----------|------|
| 精神神経系 | 神経過敏   | 傾眠        | 痙攣   |
| 消化器   | 下痢、嘔吐  | —         | —    |
| 循環器   | —      | 不整脈、頻脈、徐脈 | —    |



|     | 0.1%以上                | 0.1%未満      | 頻度不明 |
|-----|-----------------------|-------------|------|
| 呼吸器 | 喘鳴、呼吸困難、咳、上気道感染、鼻炎、鼻漏 | 肺炎、細気管支炎    | —    |
| 血液  | 白血球減少                 | —           | —    |
| 皮膚  | 発疹                    | 真菌性皮膚炎、湿疹   | —    |
| 肝臓  | 肝機能検査値異常              | —           | —    |
| その他 | 発熱、注射部位反応、疼痛、ウイルス感染   | 悪寒、哺乳障害、中耳炎 | —    |

## 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、ウイルス抗原検出およ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。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 感染性疾患の伝播を避けるため、必ず使い捨ての注射針および注射筒を使用し、また再使用しないこと。

14.1.2 本剤を希釈しないこと。

14.1.3 本剤を振ったり、激しくかき回したりしないこと。

14.1.4 バイアルのキャップを取り去り、ゴム栓をエタノール綿等で清拭すること。

14.1.5 本剤は保存剤を含有していないため、バイアルからの採取後は速やかに投与すること。

14.1.6 バイアルからの採取は一回のみとし、残液は廃棄すること。バイアルに注射針を再度刺通しないこと。

14.1.7 他の薬剤との混合注射をしないこと。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内、好ましくは大腿前外側部に注射する。臀筋への投与は坐骨神経を損傷する危険性があるため、避けること。[8.2参照]

14.2.2 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。[8.2参照]

14.2.3 同一部位への反復注射は行わないこと。[8.2参照]

14.2.4 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、部位をかえて注射すること。[8.2参照]

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の5回を超える投与に関する海外市販後報告では、RSウイルス流行期間内での6回もしくはそれを超える回数の投与後における有害事象の特性は、5回までの投与後にみられるものと同様であると示唆されている。

15.1.2 海外における臨床試験では本剤投与により、一部の新生児、乳児および幼児で抗イディオタイプ抗体が検出されているが、現在までに、この抗体による副作用、体内動態への影響は報告されていない。

15.1.3 他のヒト化抗体、ヒト・マウスキメラ抗体、マウス抗体の投与を経験した新生児、乳児および幼児に対して本剤を投与した場合の安全性は確立されていない。このような新生児、乳児および幼児に対して本剤を投与する場合には過敏症等について十分注意すること。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

がん原性試験、遺伝毒性試験、生殖毒性試験は実施されていない。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 反復投与

〈早産(在胎期間35週未満、6ヵ月齢未満)又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢未満)〉

国内における早産(在胎期間35週未満、6ヵ月齢未満)又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢未満)を対象にした臨床試験(月1回、15mg/kg筋肉内2回反復投与、凍結乾燥注射製剤)では、初回および2回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のとおりであった。

表1 反復筋肉内投与後の平均血清中濃度(μg/mL)

|                  |           |
|------------------|-----------|
| 初回投与後30日目(n=31)  | 50.5±17.5 |
| 2回目投与後30日目(n=31) | 76.8±17.6 |

(数値は平均値±SD)

〈先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)〉

国内における先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)を対象にした第III相臨床試験(月1回、15mg/kg筋肉内4ないし5回反復投与、凍結乾燥注射製剤)では、初回および4回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のとおりであった。

表2 反復筋肉内投与後の平均血清中濃度(μg/mL)

|                  |           |
|------------------|-----------|
| 初回投与後30日目(n=67)  | 57.2±11.7 |
| 4回目投与後30日目(n=67) | 90.2±23.7 |

(数値は平均値±SD)

〈免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)又はダウン症候群の新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)〉

国内における免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)又はダウン症候群の新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)を対象にした第III相臨床試験(月1回、15mg/kg筋肉内4ないし7回反復投与、凍結乾燥注射製剤)では、初回および4回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のとおりであった。

表3 反復筋肉内投与後の平均血清中濃度(μg/mL)

|                  |           |
|------------------|-----------|
| 初回投与後30日目(n=28)  | 59.0±12.9 |
| 4回目投与後30日目(n=26) | 91.8±40.6 |

(数値は平均値±SD)

〈早産(6ヵ月齢以下)又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)〉

海外における早産(6ヵ月齢以下)又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)を対象とした臨床試験(本剤5、10、15mg/kg※を30日間隔で2回筋肉内投与、凍結乾燥注射製剤)では、本剤の平均血清中濃度推移および投与後30日目の平均血清中濃度は以下のとおりであった。

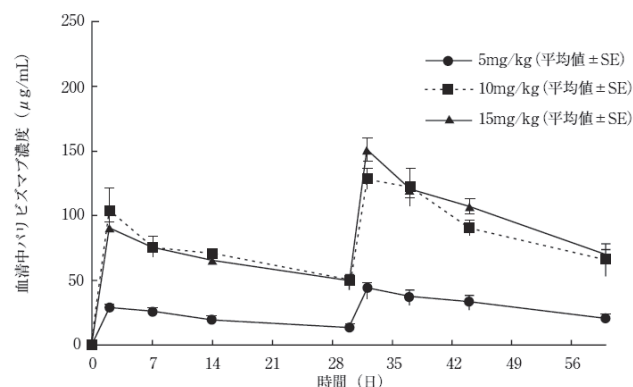


図1 反復筋肉内投与後の平均血清中濃度推移

表4 反復筋肉内投与後の平均血清中濃度(μg/mL)

|                | 5mg/kg             | 10mg/kg            | 15mg/kg            |
|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 初回投与後<br>30日目  | 12.5±2.4<br>(n=9)  | 48.5±5.4<br>(n=6)  | 49.2±3.6<br>(n=39) |
| 2回目投与後<br>30日目 | 20.2±3.5<br>(n=10) | 65.9±12.7<br>(n=4) | 69.4±4.3<br>(n=37) |

(数値は平均値±SE)

本剤は投与後7日までに最大に達し、以降穏やかに血中から消失した。初回投与30日後の平均血清中濃度は5mg/kg投与で12.5μg/mL(4.2~26.2μg/mL)、10mg/kg投与で48.5μg/mL(28.7~65.7μg/mL)、15mg/kgで49.2μg/mL(13.5~132.0μg/mL)であり、10~15mg/kgで目標濃度である30μg/mLを上回った。消失半減期は18.1~43.8日であった。

※承認を受けた用法及び用量は体重1kgあたり15mgを筋肉内に投与である。

### 〈24ヵ月齢以下の先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児〉

24ヵ月齢以下の先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児を対象とした海外臨床試験(15mg/kgを30日間隔で計5回筋肉内投与、凍結乾燥注射製剤)での平均血清中濃度(トラフ値)は2回目投与前(1回目投与後)が55.5±19μg/mL、5回目投与前(4回目投与後)が90.8±35μg/mLであった(n=639)。また、そのうち投与期間中に心肺バイパスを伴う開心術を行った症例(n=139)の平均血清中濃度は、バイパス前98.0±52μg/mLからバイパス後41.4±33μg/mLと58%減少した<sup>1)</sup>。[7.3参照]

### 〈健康成人〉

健康成人を対象とした並行群間比較試験での凍結乾燥注射製剤と注射液製剤(それぞれパリーブズマブ3mg/kgを30日毎に計2回筋肉内および15mg/kgを単回静脈内投与)の血清中パリーブズマブ濃度推移は同様であった(各n=12、外国人データ)。

※承認を受けた用法及び用量は体重1kgあたり15mgを筋肉内に投与である。

### 〈6ヵ月齢以下の早産児〉

6ヵ月齢以下の早産児(n=153)を対象としたクロスオーバー試験(パリーブズマブ15mg/kg筋肉内投与)では凍結乾燥注射製剤と注射液製剤のトラフ値は同等であった。

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 薬物相互作用に関する臨床試験は実施されていない。

海外における第III相臨床試験において、プラセボ投与群および本剤投与群の患者はいずれも同様の割合で通常の小児予防接種ワクチン、インフルエンザワクチン、気管支拡張剤、副腎皮質ステロイドの投与を受けていたが、副作用発現率の上昇は認められなかった。なお、日本脳炎ウイルスワクチンおよびBCGワクチンとの併用投与に関する知見は得られていない。

### 16.7.2 本剤はRSウイルスに特異的に作用するため、ワクチン接種による免疫応答を妨げないと考えられる。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈在胎期間35週以下で6ヵ月齢以下の新生児、乳児ならびに24ヵ月齢以下の気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児〉

##### 17.1.1 海外第III相試験

海外第III相二重盲検比較試験において在胎期間35週以下で6ヵ月齢以下の新生児、乳児ならびに24ヵ月齢以下の気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児を対象に、RSウイルス感染による入院を指標として本剤の有効性について検討した(月1回15mg/kg、合計5回筋肉内投与、凍結乾燥注射製剤)。

本剤はRSウイルス感染による入院率をプラセボ群に比べて有意に減少させた<sup>2)</sup>。

表1 RSウイルス感染による入院を指標とした本剤の有効性(海外第III相試験)

| 検討項目                               | 本剤投与群<br>(n=1,002)   | プラセボ投与群<br>(n=500) |
|------------------------------------|----------------------|--------------------|
| RSウイルス感染による<br>入院患者数 <sup>a)</sup> | 48(4.8%)             | 53(10.6%)          |
| 上記患者内訳                             | BPD罹患児 <sup>b)</sup> | 39/496(7.9%)       |
|                                    | 早産児 <sup>a)</sup>    | 34/266(12.8%)      |
|                                    |                      | 9/506(1.8%)        |
|                                    |                      | 19/234(8.1%)       |

a)p&lt;0.001 b)p&lt;0.05

本剤投与群(1,002例)のうち、109例(10.9%)に副作用が発現した。主な副作用は発熱28例(2.8%)、注射部位反応、神経過敏25例(2.5%)等であった。

### 〈24ヵ月齢以下の先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児〉

#### 17.1.2 海外第III相試験

海外第III相二重盲検比較試験において24ヵ月齢以下の先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児を対象に、RSウイルス感染による入院を指標として本剤の有効性について検討した(月1回15mg/kg、合計5回筋肉内投与、凍結乾燥注射製剤)。本剤はRSウイルス感染による入院率をプラセボ群に比べて有意に減少させた<sup>1)</sup>。

本剤投与群(639例)のうち、46例(7.2%)に副作用が発現した。主な副作用は注射部位反応17例(2.7%)等であった。

表2 RSウイルス感染による入院を指標とした本剤の有効性(海外CHD試験)

| 検討項目                              | 本剤投与群<br>(n=639) | プラセボ投与群<br>(n=648) |
|-----------------------------------|------------------|--------------------|
| RSウイルス感染による<br>入院患者数 <sup>†</sup> | 34(5.3%)         | 63(9.7%)           |

†: p=0.003

#### 17.1.3 国内第III相試験

国内における先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)を対象にした第III相臨床試験(月1回、15mg/kg筋肉内4ないし5回反復投与、凍結乾燥注射製剤)では本剤のRSウイルス感染による入院率は4.5%(有効性評価対象67例中3例)であった。

安全性評価対象71例のうち、13例(18.3%)に副作用が発現した。主な副作用は注射部位反応6例(8.5%)、咳嗽、発疹各4例(5.6%)等であった。

### 〈免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)又はダウン症候群の新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)〉

#### 17.1.4 国内第III相試験

国内における免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)又はダウン症候群の新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)を対象にした第III相臨床試験(月1回、15mg/kg筋肉内4ないし7回反復投与、凍結乾燥注射製剤)では、有効性評価対象28例においてRSウイルス感染による入院は認められなかった。試験に組み入れられた患児の内訳は以下の通り。複合免疫不全症、抗体産生不全症およびその他の免疫不全症(n=4)、ダウン症候群(n=5)、臓器移植後(n=8)、骨髄移植後(n=4)、免疫抑制性化学療法施行中(n=5)、高用量副腎皮質ステロイド療法施行中(n=6)、免疫抑制療法施行中(n=11)。

安全性評価対象28例のうち、7例(25.0%)に副作用が発現した。主な副作用は鼻咽頭炎2例(7.1%)等であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤はRSウイルスのFたん白質上の抗原部位A領域に対する特異的ヒト化モノクローナル抗体である。本剤はRSウイルスが宿主細胞に接着・侵入する際に重要な役割を果たすFたん白質に結合してウイルスの感染性を中和し、ウイルスの複製および増殖を抑制する。

### 18.2 臨床分離株に対する作用

米国で得られたRSウイルスのサブタイプAおよびBを含む臨床分離株の57株(サブタイプA：34株、B：23株)すべてに対して本剤は中和活性を示した<sup>3)</sup>。

さらに、米国、ヨーロッパおよび南アメリカより計491株のRSウイルス臨床分離株に対する結合性を検討した結果、全株に対して本剤は結合した。

国内で得られたRSウイルス臨床分離株の23株(サブタイプA：13株、B：9株、不明：1株)すべてに対して本剤は結合した(*in vitro*)。

### 18.3 RSウイルス感染予防試験

コットラットを用いたRSウイルス感染予防試験において、ウイルス感染前に本剤2.5mg/kgを静脈内投与した場合、本剤を投与したラットにおける肺組織中のRSウイルス量は本剤を投与しなかったラットの100分の1以下に減少した。また、このときの本剤の平均血清中濃度は約30μg/mLであった<sup>3)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 一般的名称

パリビズマブ(遺伝子組換え)

(Palivizumab(Genetical Recombination)) [JAN]

### 分子式

軽鎖(C<sub>1026</sub>H<sub>1589</sub>N<sub>269</sub>O<sub>329</sub>S<sub>8</sub>)

重鎖(C<sub>2209</sub>H<sub>3439</sub>N<sub>581</sub>O<sub>675</sub>S<sub>17</sub>)

### 分子量

約148,000

### 本質

マウス抗RSウイルスモノクローナル抗体<sup>4)</sup>の相補性決定部位、ならびにヒトIgG1定常部および可変部フレーム配列<sup>5),6),7)</sup>からなる抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体であり、アミノ酸213個の軽鎖2分子とアミノ酸450個の重鎖2分子からなる糖たん白質である。

## 20. 取扱い上の注意

投与前にバイアルに異物および変色がないことを目視で確認すること。異物および変色がある場合は使用しないこと。

## 22. 包装

### 〈シナジス筋注液50mg〉

0.5mL [1バイアル]

### 〈シナジス筋注液100mg〉

1.0mL [1バイアル]

## 23. 主要文献

- 1) Feltes TF, et al. J Pediatr. 2003;143:532-540.
- 2) The IMPact RSV Study Group. Pediatrics 1998;102: 531-537.
- 3) Johnson S, et al. J Infect Dis. 1997;176:1215-1224.
- 4) Beeler JA, et al. J Virology. 1989;63:2941-2950.
- 5) Press E, et al. Biochem J. 1970;117:641-660.
- 6) Takahashi N, et al. Proc Nat Acad Sci. USA. 1984; 81:5194-5198.
- 7) Bentley D, et al. Nature. 1980;288:730-733.

## \*24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号  
TEL 0120-189-115  
<https://www.astrazeneca.co.jp>

## \*26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**アストラゼネカ株式会社**  
大阪市北区大深町3番1号

® : アストラゼネカグループの登録商標です。  
© AstraZeneca 2021

AstraZeneca 

---

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

---

---

1.8 添付文書（案）  
ニルセビマブ（遺伝子組換え）

---

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

## 目次

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| 標題ページ.....                         | 1  |
| 目次.....                            | 2  |
| 略語及び専門用語一覧表.....                   | 3  |
| 1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 .....      | 4  |
| 1.8.1.1 効能又は効果（案） .....            | 4  |
| 1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠 .....       | 4  |
| 1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠..... | 5  |
| 1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠 .....      | 5  |
| 1.8.2.1 用法及び用量（案） .....            | 5  |
| 1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠 .....       | 6  |
| 1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠..... | 7  |
| 1.8.2.3.1 心臓バイパス手術後の補充投与 .....     | 7  |
| 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 .....      | 7  |
| 1.8.4 添付文書（案） .....                | 11 |

## 略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

| 略語及び専門用語    | 用語の説明   |
|-------------|---|
| CCDS        | company core data sheet：企業中核データシート  |
| CHD         | congenital heart disease：先天性心疾患   |
| CLD         | chronic lung disease：慢性肺疾患  |
| MA RSV LRTI | medically attended respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection：<br>受診を要したRSウイルスによる下気道感染 |
| PD          | pharmacodynamic(s)：薬力学  |
| PK          | pharmacokinetic(s)：薬物動態   |
| PT          | preferred term：基本語  |

## 1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

### 1.8.1.1 効能又は効果（案）

効能又は効果（案）並びに効能又は効果に関連する注意は以下のとおり設定した。

#### 4. 効能又は効果（案）

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

#### 5. 効能又は効果に関連する注意（案）

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]

### 1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

RSウイルス感染による下気道疾患の発症抑制を評価した第III相国際共同試験（MELODY：D5290C00004）の結果より、生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び早産児におけるニルセビマブ（遺伝子組換え）（以下、ニルセビマブ）の有効性を裏付ける十分なエビ

デンスが示された（臨床に関する概括評価 2.5.4.3 項）。なお、ニルセビマブの有効性は民族的要因の影響は受けないと予測され、日本人集団と全体集団で PK 及び PD プロファイルに大きな差はないことから、全体集団と同様に日本人集団でも有効性が期待できると考えられた（臨床に関する概括評価 補遺 2.5.4.6 項）。

RS ウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制を効能又は効果として承認されているパリビズマブ（遺伝子組換え）（以下、パリビズマブ）が適応となる患児を対象とした第 II/III 相国際共同試験（MEDLEY : D5290C00005）、及び 24 カ月齢以下の免疫不全を有する新生児、乳幼児を対象とした第 II 相国際共同試験（MUSIC : D5290C00008）の結果より、MELODY の全体集団において認められたニルセビマブの有効性は外挿可能であると考えた（臨床に関する概括評価 2.5.4.4 項）。上述の通り、ニルセビマブの有効性は民族的要因の影響を受けないと考えられ、日本人集団と全体集団で PK 及び PD プロファイルに大きな差はないことから、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行期における重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する日本人新生児、乳児及び幼児でも同様に有効性が期待できると考えられた（臨床に関する概括評価 補遺 2.5.4.6 項）。

以上を踏まえ、効能又は効果（案）を設定した。

### 1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

MEDLEY ではパリビズマブが適応となる患児、MUSIC では 24 カ月齢以下の免疫不全を有する新生児及び乳児を対象としたことから、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には、臨床試験と同一の基準を設け投与することが望ましいと考え、パリビズマブの添付文書記載も参考に 5.1 項を設定した。

本剤の適正使用の観点から、類薬であるパリビズマブと同様に学会等で提唱されるガイドライン等を参考とし、投与の必要性を判断することが適切であると考え、5.2 項を設定した。

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ことから、類薬であるパリビズマブと同様に、5.3 項を設定した。

MUSIC において、免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児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 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 において、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、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、血中タンパク質喪失状態を伴う病態及びダウン症候群の小児においては、本剤の有効性が減弱する可能性があり、本剤による投与の選択を慎重に行う必要があるため、5.4 項を設定した。

## 1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1 用法及び用量（案）

用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意は以下のとおり設定した。



## 6. 用法及び用量（案）

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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意（案）

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。

## 1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

後期第II相海外試験（Study 3：D5290C00003試験）における有効性、安全性及び曝露－反応解析の結果、MELODY及びMEDLEYにおける生後初回のRSウイルス流行シーズン（シーズン1）の用量として、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）の単回筋肉内投与が選択された（臨床の有効性 2.7.3.4.1項）。

生後2回目のRSウイルス流行シーズン（シーズン2）の用量として、固定用量200mgの単回筋肉内投与が選択された。これはシーズン1の投与でRSウイルス感染による下気道疾患の発症抑制効果が認められた曝露量と同程度であった。

以下に示す通り、これらの用量は、主にMELODYで示された安全性及び有効性の結果に基づいており、また母集団PK解析及び有効性に関する曝露－反応解析によっても支持されている（臨床の有効性 2.7.3.4.2項）。

- MELODY 主要コホート及び Study 3 において推奨用量を投与された症例における Day 151 までの主要評価項目（受診を要した RS ウイルスによる下気道感染：MA RSV LRTI）について、推奨用量のニルセビマブはプラセボを上回る有効性を示した。
- MELODY 主要コホートで用いた体重別固定用量により、体重が 5 kg 未満の被験者及び 5 kg 以上の被験者の 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（臨床薬理試験 2.7.2.3.6.2 項）。
- MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団のデータに基づく曝露－反応解析では、ニルセビマブの曝露量と MA RSV LRTI のイベントの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（臨床薬理試験 2.7.2.3.6.2.1 項）。
- 臨床試験の併合データに基づく母集団 PK 解析を実施した。ニルセビマブの PK は体重及び月経後年齢（成熟度の指標）に影響される。母集団 PK の最終モデルを用いたシ

ミュレーションでは、体重別固定用量により、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児の体重及び月齢範囲を通して全体的に安全かつ有効な曝露量が得られることが示された。MEDLEY 及び MUSIC のデータでは、シーズン 2 におけるニルセビマブ 200 mg 投与後の血清中曝露量は、シーズン 1 で発症抑制効果が認められた曝露量と同程度であった（臨床的有效性 2.7.3.3.2.5 項）。

以上を踏まえ、用法・用量（案）を設定した。

## 1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

### 1.8.2.3.1 心臓バイパス手術後の補充投与

パリーブズマブと同様に、心肺バイパス手術後にニルセビマブの血清中濃度の低下が予想されたため、MEDLEY のシーズン 1 又はシーズン 2 において、ニルセビマブの適切な血清中濃度を確保するため、心肺バイパス手術を受けた CHD を伴う小児に対し手術後の安定が得られ次第、補充投与を実施した。ニルセビマブの最初の投与後から 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、シーズン 2 では 200 mg を補充投与の用量とした。最初の投与後から 90 日以上経過している場合には、残りの RS ウイルス流行シーズンをカバーするため、シーズン 1 では体重によらず 50 mg を、シーズン 2 では 100 mg を補充投与の用量とした（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.7 項）。その結果、ニルセビマブの再投与後に血清中ニルセビマブ濃度は上昇し、安全性シグナルは認められなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.7 項及び臨床的安全性 2.7.4.5.4 項）。

以上より、心肺バイパス手術後の補充投与について、用法・用量に関連する注意として設定した。

## 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 使用上の注意（案）  | 設定根拠  |
|--|---|
| <b>2.禁忌（次の患者には投与しないこと）</b><br>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]   | 医薬品の一般的注意事項として設定した。   |
| <b>8.重要な基本的注意</b><br>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]           | 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が必要であることから設定した。 |
| <b>9.特定の背景を有する患者に関する注意</b><br>9.1 合併症・既往歴等のある患者<br>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<br>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。 | 他の筋肉内注射剤と同様に、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ことから設定した。         |

| 使用上の注意（案）  | 設定根拠   |          |    |    |     |           |   |
|--|--|----------|----|----|-----|-----------|---|
| <p><b>9.1.2 急性感染症又は発熱性疾患のある患者</b></p> <p>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。</p>   | <p>急性感染症又は発熱性疾患のある患者では、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ため設定した。</p>                                   |          |    |    |     |           |   |
| <p><b>9.1.3 体重 1.6kg 未満の児</b></p> <p>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。</p>   | <p>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、また、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るため設定した。</p> |          |    |    |     |           |   |
| <p><b>11.副作用</b></p> <p>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。</p> <p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 重篤な過敏症反応（頻度不明）</b></p> <p>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〕</p> <p><b>11.1.2 血小板減少（頻度不明）</b></p> <p><b>11.2 その他の副作用</b></p> <table border="1" data-bbox="238 1104 659 1232"> <tr> <td></td><td>0.1～1%未満</td></tr> <tr> <td>皮膚</td><td>発疹</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>注射部位反応、発熱</td></tr> </table> |  | 0.1～1%未満 | 皮膚 | 発疹 | その他 | 注射部位反応、発熱 | <p><b>11.1.1：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ことから設定した。</b></p> <p><b>11.1.2：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。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ことから設定した。</b></p> <p><b>11.2：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。</b></p> <p>副作用の発現頻度は、Study 3、MELODY、MEDLEY、MUSIC において報告された副作用（治験責任医師等が本剤との因果関係が否定できないと判定した事象）に基づき算出した。いずれの臨床試験でも認められなかった副作用については「頻度不明」とした。</p> |
|  | 0.1～1%未満   |          |    |    |     |           |   |
| 皮膚   | 発疹   |          |    |    |     |           |   |
| その他  | 注射部位反応、発熱  |          |    |    |     |           |   |

| 使用上の注意（案）   | 設定根拠   |
|---|--|
| <p><b>12.臨床検査結果に及ぼす影響</b><br/>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。</p>  | <p>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ため設定した。</p> |
| <p><b>14.適用上の注意</b><br/><b>14.1 薬剤投与前の注意</b><br/><b>14.1.1</b> 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。<br/><b>14.2 薬剤投与時の注意</b><br/><b>14.2.1</b> 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。<br/><b>14.2.2</b> 本剤の 200mg 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。<br/><b>14.2.3</b> 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。<br/> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。</li> <li>・ 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。</li> </ul> <b>14.2.4</b> 本剤は単回使用の製剤であり、再使用しないこと。 </p> | <p>CCDS及び本剤の筋肉内投与時の注意に基づき設定した。</p>   |
| <p><b>15. その他の注意</b><br/><b>15.1 臨床使用に基づく情報</b><br/><b>15.1.1 免疫原性</b><br/>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</p>  | <p>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。</p>  |

| 使用上の注意（案）  | 設定根拠 |
|--|------|
| <p>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）<sup>注）</sup>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。</p> <p><sup>注）</sup> 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</p> |      |

## 1.8.4 添付文書（案）

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)製剤貯 法：2～8℃で保存  
有効期間：24カ月**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**生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

Beyfortus 50mg/100mg solution for intramuscular injection in syringe

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

|      | 筋注50mgシリンジ | 筋注100mgシリンジ |
|------|------------|-------------|
| 承認番号 | —          | —           |
| 販売開始 | —          | —           |

**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]**3. 組成・性状****3.1 組成**

| 販売名  | 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   |
|------|---|--|
| 有効成分 | 1シリンジ(0.5mL)中<br>ニルセビマブ(遺伝子組換え)50mg   | 1シリンジ(1.0mL)中<br>ニルセビマブ(遺伝子組換え)100mg   |
| 添加剤  | 1シリンジ(0.5mL)中<br>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 | 1シリンジ(1.0mL)中<br>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。

**3.2 製剤の性状**

| 販売名 | 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 |
|-----|-------------------|--------------------|
| 剤形  | 注射剤(プレフィルドシリンジ)   |                    |
| 性状  | 無色～黄色の澄明～乳白光を呈する液 |                    |
| pH  | 5.5～6.5           |                    |
| 浸透圧 | 290～440mOsm/kg    |                    |

**4. 効能又は効果**

- 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
- 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

**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]

**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。

**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。

**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]

**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1.6kg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。

## 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。

### 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）

### 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 |

## 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。

## 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200mg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。

## 15. その他の注意

### 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）<sup>1)</sup>及び第III相国際共同試験（D5290C00004試験）<sup>2)</sup>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）<sup>3)</sup>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）<sup>注)</sup>であった。第II相国際共同試験（D5290C00008試験）<sup>4)</sup>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

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

乳幼児を対象とした第III相国際共同試験（D5290C00004試験）<sup>2)</sup>、第II/III相国際共同試験（D5290C00005試験）<sup>3)</sup>及び第II相国際共同試験（D5290C00008試験）<sup>4)</sup>で承認用量を投与した際の血清中ニルセビマブ濃度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）<sup>5)</sup>。

乳幼児に本剤を筋肉内投与したときの血清中ニルセビマブ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）（日本人を含む国際共同試験データ）

| 試験          | シーズン | 投与集団                   | 投与量          | Day 8                   | Day 31                   | Day 151                  |
|-------------|------|------------------------|--------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| D5290C00004 | 1    | 正期産児及び後期早産児（在胎期間35週以上） | 50mg         | 94.7 $\pm$ 24.9<br>(40) | 73.7 $\pm$ 19.7<br>(470) | 20.3 $\pm$ 7.44<br>(618) |
|             |      |                        | 100mg        | 166 $\pm$ 25.5<br>(59)  | 114 $\pm$ 35.0<br>(878)  | 31.1 $\pm$ 13.0<br>(969) |
| D5290C00005 | 1    | 早産児コホート（在胎期間35週0日以下）   | 50mg         | 127 $\pm$ 22.0<br>(13)  | 82.7 $\pm$ 23.5<br>(95)  | 22.7 $\pm$ 12.6<br>(176) |
|             |      |                        | 100mg        | 181 $\pm$ 35.0<br>(3)   | 109 $\pm$ 33.0<br>(65)   | 34.5 $\pm$ 10.3<br>(120) |
|             |      | CLD/CHDコホート            | 50mg         | 102 $\pm$ 22.7<br>(5)   | 85.4 $\pm$ 19.2<br>(46)  | 23.9 $\pm$ 13.0<br>(77)  |
|             |      |                        | 100mg        | 157 $\pm$ 23.9<br>(3)   | 105 $\pm$ 33.1<br>(56)   | 36.2 $\pm$ 16.5<br>(94)  |
|             | 2    | CLD/CHDコホート            | 200mg        | 260 $\pm$ 49.2<br>(11)  | 154 $\pm$ 72.0<br>(108)  | 51.2 $\pm$ 25.0<br>(202) |
|             |      |                        |              |                         |                          |                          |
| D5290C00008 | 1    | 免疫不全を伴う乳幼児             | 50/<br>100mg | 142 $\pm$ 31.2<br>(15)  | 84.3 $\pm$ 36.7<br>(47)  | 24.7 $\pm$ 13.8<br>(39)  |
|             | 2    |                        | 200mg        | 209 $\pm$ 34.4<br>(11)  | 131 $\pm$ 56.8<br>(50)   | 32.6 $\pm$ 19.1<br>(44)  |

平均値 $\pm$ 標準偏差(例数)

### 16.2 吸収

健康成人に本剤100mg又は300mgを単回筋肉内投与<sup>注)</sup>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<sup>6)</sup>、300mgを単回筋肉内投与<sup>注)</sup>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）<sup>7)</sup>。

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。

### 16.5 排泄

母集団薬物動態解析で推定したニルセビマブの消失半減期は約71日であり、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<sup>8)</sup>。

第II相国際共同試験（D5290C00008試験）<sup>4)</sup>において、免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児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。

第II/III相国際共同試験（D5290C00005試験）<sup>3)</sup>において、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、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。[5.4、17.3.2参照]

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 後期第II相海外試験（D5290C00003試験）<sup>1)</sup>

在胎期間29週以上35週未満で生後初回のRSウイルス感染流行期を迎える健康な新生児及び乳児を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検群間比較試験であり、本剤50 mg又はプラセボを単



回筋肉内投与した。主要評価項目は、治験薬投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現であった。本試験では、1,453例の新生児及び乳児が本剤(969例)又はプラセボ(484例)に2:1の比率でランダム化された。承認用法・用量に従い本剤投与を受けた集団における治験薬投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現割合は本剤群1.2%(7/570例)、プラセボ群9.0%(26/290例)であり、相対リスク減少は86.2%(95%信頼区間: 68.0~94.0%)であった(Cochran-Mantel-Haenszel検定)。承認用法・用量に従い本剤投与を受けた572例中、治験薬に関連すると判断された有害事象は8例(1.4%)に認められ、2例以上に認められた事象はなかった。

#### 17.1.2 第III相国際共同試験(D5290C00004試験)<sup>2)</sup>

在胎期間35週以上(日本では36週以上)で生後初回のRSウイルス感染流行期を迎える健康な新生児及び乳児を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検群間比較試験であり、本剤(体重5kg未満50mg、5kg以上100mg)又はプラセボを単回筋肉内投与した。主要評価項目は、治験薬投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現であった。本試験は主要コホート及び安全性コホートからなり、合計(併合コホート)で3,012例(うち日本人147例)の新生児及び乳児が本剤(2,009例)又はプラセボ(1,003例)に2:1の比率でランダム化された。主要解析(主要コホート)で治験薬投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染について、本剤による統計学的に有意な有効性が示された。

受診を要したRSウイルスによる  
下気道感染を指標とした本剤の有効性(主要コホート)

| 投与群         | 治験薬投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現割合及び例数 | 相 対 リ ス ク 減 少<br>(95%信頼区間) <sup>a), b)</sup> |
|-------------|--|--|
| 本剤群(994例)   | 1.2%(12例)                                  | 74.5%<br>(49.6~87.1%)<br>p<0.0001            |
| プラセボ群(496例) | 5.0%(25例)                                  |  |

a) 治験薬投与後150日までに受診を要したRSウイルスによる下気道感染が発現せずに試験を中止した被験者は多重補完法により欠測補完された。

b) 投与群及び月齢(3カ月以下/3カ月超~6カ月以下/6カ月超)を共変量とした、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル

併合コホートで本剤を投与された1,997例中、治験薬に関連すると判断された有害事象は25例(1.3%)に認められ、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。

#### 17.3 その他

##### 17.3.1 第II/III相国際共同試験(D5290C00005試験)<sup>3)</sup>

生後初回のRSウイルス感染流行期を迎える早産児並びに生後初回又は2回目のRSウイルス感染流行期を迎える慢性肺疾患(CLD)又は先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児及び幼児を対象とした実薬(パリビズマブ)対照ランダム化二重盲検群間比較試験であった。

本試験では、在胎期間35週0日以下(日本では35週以下)の早産児615例(うち日本人21例)、及びCLD又はCHD(日本ではダウン症候群を含む)を有する生後1年以内の新生児及び乳児310例(うち日本人12例<sup>注)</sup>)を本剤(616例、体重5kg未満50mg、5kg以上100mg単回筋肉内投与)又はパリビズマブ(309例、15mg/kg月1回計5回筋肉内投与)に2:1の比率でランダム化した。

注) うちダウン症候群を有する日本人は1例であった。また、本試験全体では12例のダウン症候群を有する児が含まれた。

本試験で生後初回のRSウイルス感染流行期に治験薬を投与されたCLD又はCHDを有する被験者262例に対して2回目の投与を生後2回目の流行期に行った。生後初回の流行期に本剤を投与され

た180例には本剤(200mg単回筋肉内投与)を投与し、生後初回の流行期にパリビズマブを投与された82例は本剤(40例、200mg単回筋肉内投与)又はパリビズマブ(42例、15mg/kg月1回計5回筋肉内投与)に1:1の比率でランダム化された。

生後初回のRSウイルス感染流行期に本剤を投与された614例中、治験薬に関連すると判断された有害事象は10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。生後2回目のRSウイルス感染流行期に本剤を投与された220例中治験薬に関連すると判断された有害事象は認められなかった。

生後初回のRSウイルス感染流行期を迎えるCLD又はCHDを有さない早産児、並びに生後初回又は2回目のRSウイルス感染流行期を迎えるCLD又はCHDを有する児に本剤を承認用法・用量で投与したときの血清中ニルセビマブ濃度は、有効性が検証された試験(D5290C00004試験)の健康な新生児及び乳児と同程度であった。

なお、生後初回のRSウイルス感染流行期における治験薬投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染は本剤群4例(0.6%)及びパリビズマブ群3例(1.0%)に認められた。また、生後2回目のRSウイルス感染流行期の治験薬投与後150日までに受診を要したRSウイルスによる下気道感染はいずれの投与群においても認められなかった。

##### 17.3.2 第II相国際共同試験(D5290C00008試験)<sup>4)</sup>

生後初回又は2回目のRSウイルス感染流行期を迎える免疫不全を有する投与時に24カ月齢以下の新生児、乳児及び幼児を対象とした非盲検非対照単回投与試験であった。

本試験において、免疫不全を有する新生児、乳児及び幼児100例(うち日本人26例)に本剤(生後初回のRSウイルス感染流行期を迎える新生児及び乳児[生後1年以内]: 体重5kg未満50mg、5kg以上100mg、生後2回目のRSウイルス感染流行期を迎える乳児及び幼児[生後1年超2年以内]: 200mg)を単回筋肉内投与した。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33例、ヒト免疫不全ウイルス感染症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。本剤を投与された100例中、治験薬に関連すると判断された有害事象は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。

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被験者を除外した集団における、本剤を承認用法・用量で投与したときの治験薬投与後150日における血清中ニルセビマブ濃度は、有効性が検証された試験(D5290C00004試験)の健康な新生児及び乳児と同程度であった。

なお、治験薬投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染は認められなかった。[16.5参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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<sup>9)</sup>、RSウイルスFタンパク質(膜融合前構造)の抗原部位<sup>10)</sup>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。

### 18.2 抗ウイルス活性

本剤は、Hep-2細胞に感染させたRSウイルスのサブタイプA及びサブタイプBの臨床分離株(分離年: 2003~2017年、RSウイルスのサブタイプ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(EC<sub>50</sub>)の中央値はそれぞれ3.2ng/mL(範囲: 0.48~15ng/mL)及び2.9ng/mL(範囲: 0.3~59.7ng/mL)であった<sup>9),10),11)</sup>。

RSウイルス感染コottonラットモデルにおいてRSウイルスのサブタイプA又はサブタイプBの接種1日前の抗体<sup>注)</sup>の筋肉内投与

により、肺内のRSウイルス複製を用量依存的に減少させた<sup>9),12)</sup>。  
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。

### 18.3 耐性

本剤(250ng/mL)存在下でRSウイルスのサブタイプA(A2株)及びサブタイプB(B9320株)をHEp-2細胞に感染させて3回継代し、本剤に対する逃避変異を特定した<sup>13),14)</sup>。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。逃避変異で特定されたアミノ酸変異はいずれも、本剤のFタンパク質の結合部位(62～69位及び196～212位のアミノ酸残基)内に位置しており、RSウイルスFタンパク質への本剤の結合親和性を低下させることが示された。

国際共同RSウイルスの分子サーベイランス試験(分離年:2015～2021年、RSウイルスのサブタイプA:2875株、サブタイプB:2800株)において<sup>15),16)</sup>、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、RSウイルスのサブタイプ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)。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 一般的名称

ニルセビマブ(遺伝子組換え)

(Nirsevimab(Genetical Recombination))[JAN]

### 本質

本剤は、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。本剤は、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。

## 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。

## 22. 包装

〈ベイフォータス筋注50mg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100mgシリンジ〉

1.0mL[1プレフィルドシリンジ]

## 23. 主要文献

- 1)Griffin MP, et al. N Engl J Med 2020;383:415-425.
- 2)Hammit LL, et al. N Engl J Med 2022;386:837-846.
- 3)Domachowske J, et al. N Engl J Med 2022;386:892-894.
- 4)社内資料:第II相国際共同試験(D5290C00008試験)(2024年X月X日承認、CTD2.7.6.2.6)

- 5)社内資料:血中濃度(2024年X月X日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 6)社内資料:最高血清中濃度到達時間(2024年X月X日承認、CTD2.7.2.3.1.2)
- 7)社内資料:バイオアベイラビリティ(2024年X月X日承認、CTD2.7.2.3.1.1)
- 8)社内資料:消失半減期(2024年X月X日承認、CTD2.7.2.3.1.5)
- 9)Zhu Q, et al. Sci Transl Med. 2017;9:eaaaj1928.
- 10)Zhu Q, et al. J Infect Dis. 2018;218(4):572-80.
- 11)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X月X日承認、CTD2.6.2.2.3.1.2)
- 12)社内資料:試験ID8897-0006、試験ID8897-0007:コトットラットにおける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X月X日承認、CTD2.6.2.2.3.2.1)
- 13)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X月X日承認、CTD2.6.2.2.4.1)
- 14)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X月X日承認、CTD2.6.2.2.4.1)
- 15)社内資料:試験OUTSMART:RSV分子サーベイランス試験(2024年X月X日承認、CTD2.7.2.4.2)
- 16)社内資料:試験INFORM:RSV分子サーベイランス試験(2024年X月X日承認、CTD2.7.2.4.2)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号  
TEL 0120-189-115  
<https://www.astrazeneca.co.jp>

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**アストラゼネカ株式会社**

大阪市北区大深町3番1号

®:アストラゼネカグループの登録商標です。  
© AstraZeneca 2024

**AstraZeneca**

---

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

---

---

## 1.9 一般的名称に係る文書 ニルセビマブ（遺伝子組換え）

---

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

### 1.9.1 JAN

一般的名称（JAN）は、令和 2 年 9 月 2 日付薬生審発 0902 第 1 号により通知された。

（日本名）：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

（英名）：Nirsevimab (Genetical Recombination)

### 1.9.2 INN

国際一般名（INN）は、nirsevimab として Recommended INN : List 119 (WHO Drug Information, Vol. 32, No. 2, 2018) に収載された。

### 1.9.3 化学名

（日本名）：

ニルセビマブは、遺伝子組換え抗ヒト respiratory syncytial ウイルス（RSV）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（ $\gamma$ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\kappa$  鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

（英名）：

Nirsevimab is a recombinant anti-human respiratory syncytial virus (RSV) F protein monoclonal antibody derived from human IgG1. In the H-chain, amino acid residues at positions 261, 263 and 265 are substituted by Tyr, Thr and Glu, respectively. Nirsevimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Nirsevimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains ( $\gamma$ 1-chains) consisting of 456 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\kappa$ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

---

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

---

---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ  
ニルセビマブ（遺伝子組換え）

---

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

## 1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

|   |  |                  |    |          |  |                           |      |
|---|--|------------------|----|----------|--|---------------------------|------|
| 化学名・別名  | ニルセビマブは、遺伝子組換え抗ヒト respiratory syncytial ウイルス（RSV）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。 |                  |    |          |  |                           |      |
| 構造式   | アミノ酸配列は別紙のとおり  |                  |    |          |  |                           |      |
| 効能・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<br>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   |                  |    |          |  |                           |      |
| 用法・用量   | 生後初回の RS ウイルス感染流行期には、通常、体重 5 kg 未満の新生児及び乳児は 50 mg、体重 5 kg 以上の新生児及び乳児は 100 mg を 1 回、筋肉内注射する。<br>生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期には、通常、200 mg を 1 回、筋肉内注射する。  |                  |    |          |  |                           |      |
| 毒劇等の指定  |  |                  |    |          |  |                           |      |
| 市販名及び有効成分・分量  | バイフォータス筋注 50mg シリンジ<br>バイフォータス筋注 100mg シリンジ<br>(1 シリンジ中ニルセビマブ（遺伝子組換え）を 50mg、100mg 含有する。)   |                  |    |          |  |                           |      |
| 毒性  | 反復投与毒性 <sup>a</sup>  |                  |    |          |  |                           |      |
|   | 動物種  | 投与期間<br>(投与頻度)   | 性別 | 投与経路     | 投与量<br>(mg/kg)   | 無毒性量<br>(mg/kg)           | 主な所見 |
|   | カニクイザル   | 1 か月間<br>(1 回/週) | 雄雌 | 静脈内及び筋肉内 | 0 (静脈内/筋肉内)、<br>50 (静脈内)、<br>300 (静脈内)、<br>300 mg/頭 (筋肉内) <sup>b</sup> | 静脈内: 300<br>筋肉内: 300 mg/頭 | 特記なし |
| <sup>a</sup> : GLP 適用                                 |  |                  |    |          |  |                           |      |
| <sup>b</sup> :ニルセビマブ 300 mg を 3 mL の固定用量及び容量で筋肉内投与した。 |  |                  |    |          |  |                           |      |

| 副作用 | 有害事象発現率（臨床検査異常を含む）  |   |   |
|-----|---|---|---|
|     | <p>第 II 相国際共同試験 (D5290C00008: MUSIC)<br/>本剤群：日本人被験者 26 例（全集団 100 例）</p> <p>有害事象の種類 例数（頻度）<br/>上気道感染 16 例（61.5%）<br/>上咽頭炎 9 例（34.6%）<br/>下痢 8 例（30.8%）<br/>嘔吐 7 例（26.9%）<br/>おむつ皮膚炎 7 例（26.9%）<br/>等</p> | <p>第 II/III 相国際共同試験 (D5290C00005: MEDLEY)<br/>シーズン 1<br/>本剤群：日本人被験者 24 例（全集団 918 例）</p> <p>有害事象の種類 例数（頻度）<br/>上気道感染 19 例（79.2%）<br/>皮膚乾燥 10 例（41.7%）<br/>乳児湿疹 10 例（41.7%）<br/>便秘 8 例（33.3%）<br/>おむつ皮膚炎 6 例（25.0%）<br/>咽頭炎 6 例（25.0%）<br/>等</p> <p>シーズン 2<br/>パリビズマブ／本剤群：日本人被験者 3 例（全集団 40 例）</p> <p>有害事象の種類 例数（頻度）<br/>上気道感染 2 例（66.7%）<br/>上咽頭炎 1 例（33.3%）<br/>咽頭炎 1 例（33.3%）<br/>等</p> <p>シーズン 2<br/>本剤／本剤群：日本人被験者 8 例（全集団 180 例）</p> <p>有害事象の種類 例数（頻度）<br/>上気道感染 7 例（87.5%）<br/>結膜炎 3 例（37.5%）<br/>手足口病 3 例（37.5%）<br/>上咽頭炎 3 例（37.5%）<br/>下痢 2 例（25.0%）<br/>胃腸炎 2 例（25.0%）<br/>咽頭炎 2 例（25.0%）<br/>鼻漏 2 例（25.0%）<br/>等</p> | <p>第 III 相国際共同試験 (D5290C00004: MELODY)<br/>本剤群：日本人被験者 99 例（全集団 2994 例）</p> <p>有害事象の種類 例数（頻度）<br/>上気道感染 59 例（59.6%）<br/>おむつ皮膚炎 28 例（28.3%）<br/>胃腸炎 24 例（24.2%）<br/>乳児湿疹 20 例（20.2%）<br/>上咽頭炎 19 例（19.2%）<br/>等</p> |

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

|    |                   |
|----|-------------------|
| 会社 | アストラゼネカ株式会社 製剤：輸入 |
|----|-------------------|



別紙

## アミノ酸配列及びジスルフィド結合

### L 鎖

|            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| DIQMTQSPSS | LSAAVGDRVT | ITCQASQDIV | NYLNWYQQKP | GKAPKLLIYV |
| ASNLETGVPS | RFSGSGSGTD | FSLTISSLQP | EDVATYYCQQ | YDNLPLTFGG |
| GTKVEIKRTV | AAPSVFIFPP | SDEQLKSGTA | SVVCLLNNFY | PREAKVQWKV |
| DNALQSGNSQ | ESVTEQDSKD | STYLSLSTLT | LSKADYEKHK | VYACEVTHQG |
| LSSPVTKSFN | RGEC       |            |            |            |

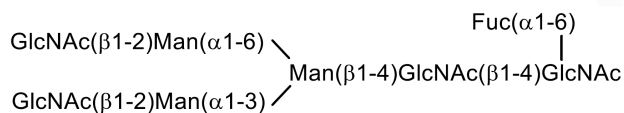
### H 鎖

|            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| QVQLVQSGAE | VKKPGSSVMV | SCQASGGLLE | DYIINWVRQA | PGQGPEWMGG |
| IIPVLGTVHY | GPKFQGRVTI | TADESTDTAY | MELSSLRSED | TAMYICATET |
| ALVVSETYLP | HYFDNWGQGT | LVTVSSASTK | GPSVFPLAPS | SKSTSGGTAA |
| LGCLVKDYFP | EPVTVSWNSG | ALTSGVHTFP | AVLQSSGLYS | LSSVVTVPSS |
| SLGTQTYICN | VNHKPSNTKV | DKRVEPKSCD | KTHTCPPCPA | PELLGGPSVF |
| LFPPKPKDTL | YITREPEVTC | VVVDVSHEDP | EVKFNWYVDG | VEVHNAKTKP |
| REEQYNSTYR | VVSVLTVLHQ | DWLNGKEYKC | KVSNKALPAP | IEKTISKAKG |
| QPREPQVYTL | PPSREEMTKN | QVSLTCLVKG | FYPSDIAVEW | ESNGQPENNY |
| KTTTPVLDS  | GSFFLYSKLT | VDKSRWQQGN | VFSCSVMEHA | LHNHYTQKSL |
| SLSPGK     |            |            |            |            |

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



C<sub>6494</sub>H<sub>10060</sub>N<sub>1708</sub>O<sub>2050</sub>S<sub>46</sub>（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 C<sub>2223</sub>H<sub>3438</sub>N<sub>582</sub>O<sub>688</sub>S<sub>17</sub>

L 鎖 C<sub>1024</sub>H<sub>1596</sub>N<sub>272</sub>O<sub>337</sub>S<sub>6</sub>

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| 一般名：                          | ニルセビマブ（遺伝子組換え）  |
| 販売名：                          | ベイフォータス筋注 50mg シリンジ<br>ベイフォータス筋注 100mg シリンジ   |
| 申請者：                          | アストラゼネカ株式会社   |
| 効能・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<br>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    |
| 用法・用量：                        | 生後初回の RS ウイルス感染流行期には、通常、体重 5 kg 未満の新生児及び乳児は 50 mg、体重 5 kg 以上の新生児及び乳児は 100 mg を 1 回、筋肉内注射する。<br>生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期には、通常、200 mg を 1 回、筋肉内注射する。   |
| 生物由来原料等の使用の有無                 | <input checked="" type="checkbox"/> 使用→使用している場合は以下の欄を記入<br><input type="checkbox"/> 不使用   |
| 使用した生物由来原料等                   | <input type="checkbox"/> ヒト由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、その他）<br>原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞 |
| 生物由来原料等の使用目的                  | <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）                 |
| 原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容： | 別紙様式 2 参照   |
| 生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：         | 別紙様式 2 参照   |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要：            | 別紙 2 参照   |
| 製造工程の概要（フローチャート）：             | 別紙 1 参照   |

|                            |  |
|----------------------------|--|
| （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載） |  |
|----------------------------|--|

別紙様式 2

|  |  |
|--|--|
| 使用した生物由来原料等の名称<br><small>注1）、注2）</small>                                   | チャイニーズハムスター卵巣細胞  |
| 使用した生物由来原料等の分類   | <input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、<br><input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ） |
| 生物由来原料等の使用目的   | <input type="checkbox"/> 有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）  |
| 生物由来原料等の由来となる<br>ヒト・動物のスクリーニング・<br>管理の内容 <small>注3）</small>                | ニルセビマブ（遺伝子組換え）の製造に使用する MCB 及び WCB の宿主細胞はチャイニーズハムスター卵巣細胞株より樹立し、動物由来タンパク質不含培地に馴化させたものである。<br><br>MCB 及び WCB は、無菌性に問題はなく、ICH Q5A ガイドラインに基づき細菌、真菌、マイコプラズマ及びウイルスに汚染されていないことを確認したものである。  |
| 生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容<br><small>注4）</small>                          | 該当しない  |
| 製造工程の概要（フローチャート） <small>注5）注6）</small><br><br>（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載） | 別紙1 参照   |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要 <small>注7）</small>                                       | 別紙2 参照   |

注1）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式2は当該原料等ごとに作成する。

注2）動物種及び使用部位も記載する。

注3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

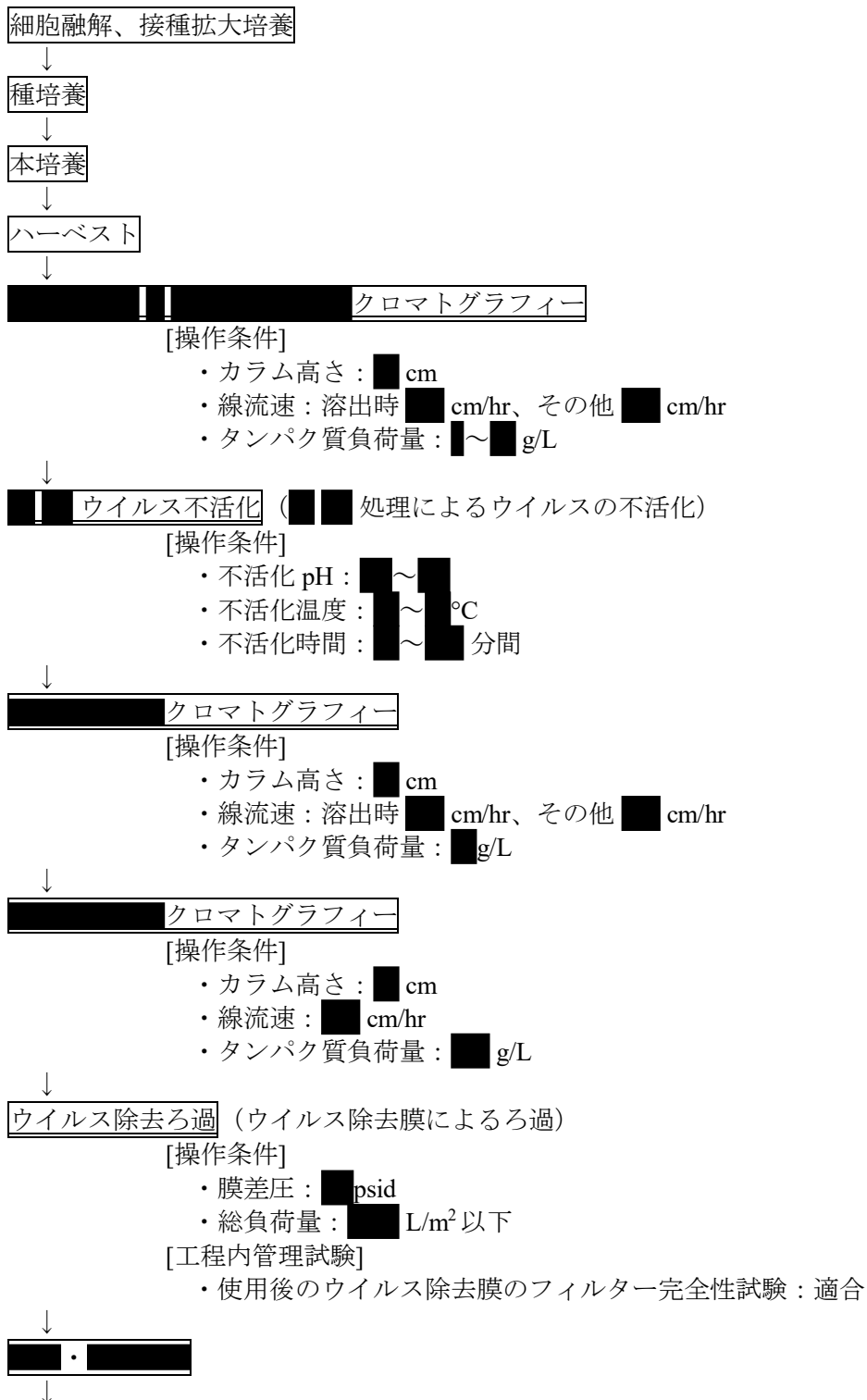
注5）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注6）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

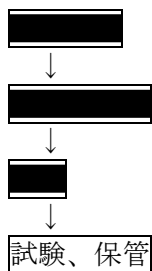
別紙 1：原薬の製造工程（2500 L）の概要

原薬の製造工程の概要を以下に示す。ウイルスの不活化及び除去処理には下線を付す。



1.10 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ  
一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

AstraZeneca



別紙 2：ウイルスクリアランス試験

ニルセビマブ（遺伝子組換え）原薬の精製工程について、4 種類のモデルウイルス：異種指向性マウス白血病ウイルス（XMuLV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、レオウイルス 3 型（Reo-3）及びマウス微小ウイルス（MVM）を用いてウイルスクリアランス試験を実施した。各工程のクリアランス対数値（LRV）と累積値を下表に示す。

表 ニルセビマブ（遺伝子組換え）製造工程のウイルスクリアランス（LRV [REDACTED]）

| Purification Step                   | XMuLV      | PRV     | Reo-3   | MVM  |
|-------------------------------------|------------|---------|---------|------|
| [REDACTED] Chromatography           | [REDACTED] |         |         |      |
| [REDACTED] Treatment ([REDACTED])   |            |         |         |      |
| [REDACTED] Chromatography           |            |         |         |      |
| [REDACTED] Chromatography           |            |         |         |      |
| Virus Filtration                    | [REDACTED] |         |         |      |
| Cumulative LRV w/o virus filtration |            |         |         |      |
| [REDACTED] <sup>a</sup>             | > 17.99    | > 15.63 | > 10.19 | 3.55 |
| [REDACTED]                          | [REDACTED] |         |         |      |

[REDACTED] = [REDACTED]; LRV = log10 reduction value; [REDACTED] = [REDACTED]

<sup>a</sup> [REDACTED].

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号   | 著者          | 標題                  | 実施期間 | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|--|-------------|---------------------|------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 第3部(モジュール3) 品質に関する文書   |             |                     |      |                        |         |             |                    |
| 3.2 データ又は報告書   |             |                     |      |                        |         |             |                    |
| 3.2.S 原薬(ニルセビマブ(遺伝子組換え)、AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center)     |             |                     |      |                        |         |             |                    |
| 3.2.S.1 一般情報(ニルセビマブ(遺伝子組換え)、AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center) |             |                     |      |                        |         |             |                    |
| 3.2.S.1.1  | AstraZeneca | 名称                  | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.1.2  | AstraZeneca | 構造                  | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.1.3  | AstraZeneca | 一般特性                | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.2 製造(ニルセビマブ(遺伝子組換え)、AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center)   |             |                     |      |                        |         |             |                    |
| 3.2.S.2.1  | AstraZeneca | 製造業者                | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.2.2  | AstraZeneca | 製造方法及びプロセス・コントロール   | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.2.3  | AstraZeneca | 原材料の管理              | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.2.4  | AstraZeneca | 重要工程及び重要中間体の管理      | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.2.5  | AstraZeneca | プロセス・バリデーション/プロセス評価 | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.2.6  | AstraZeneca | 製造工程の開発の経緯          | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.3 特性(ニルセビマブ(遺伝子組換え)、AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center)   |             |                     |      |                        |         |             |                    |
| 3.2.S.3.1  | AstraZeneca | 構造その他の特性の解明         | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.3.2  | AstraZeneca | 不純物                 | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |



## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号  | 著者          | 標題                 | 実施期間           | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子データ<br>の提出<br>有無 |
|---|-------------|--------------------|----------------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 3.2.S.4 原薬の管理(ニルセビマブ(遺伝子組換え)、AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center)     |             |                    |                |                        |         |             |                    |
| 3.2.S.4.1   | AstraZeneca | 規格及び試験方法           | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.4.2   | AstraZeneca | 試験方法(分析方法)         | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.4.3   | AstraZeneca | 試験方法(分析方法)のバリデーション | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.4.4   | AstraZeneca | ロット分析              | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.4.5   | AstraZeneca | 規格及び試験方法の妥当性       | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.5 標準品又は標準物質(ニルセビマブ(遺伝子組換え)、AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center) |             |                    |                |                        |         |             |                    |
| 3.2.S.5   | AstraZeneca | 標準品又は標準物質          | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.6 容器及び施栓系(ニルセビマブ(遺伝子組換え)、AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center)   |             |                    |                |                        |         |             |                    |
| 3.2.S.6   | AstraZeneca | 容器及び施栓系            | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.7 安定性(ニルセビマブ(遺伝子組換え)、AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center)       |             |                    |                |                        |         |             |                    |
| 3.2.S.7.1   | AstraZeneca | 安定性のまとめ及び結論        | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.7.2   | AstraZeneca | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.S.7.3   | AstraZeneca | 安定性データ             | 20■■■■-<br>継続中 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセピマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号                      | 著者          | 標題                 | 実施期間 | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|-------------------------------------|-------------|--------------------|------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 3.2.P 製剤(ニルセピマブ(遺伝子組換え)、注射剤)        |             |                    |      |                        |         |             |                    |
| 3.2.P.1 製剤及び処方(ニルセピマブ(遺伝子組換え)、注射剤)  |             |                    |      |                        |         |             |                    |
| 3.2.P.1                             | AstraZeneca | 製剤及び処方             | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.2 製剤開発の経緯(ニルセピマブ(遺伝子組換え)、注射剤) |             |                    |      |                        |         |             |                    |
| 3.2.P.2.1                           | AstraZeneca | 製剤成分               | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.2.1.1                         | AstraZeneca | 原薬                 | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.2.1.2                         | AstraZeneca | 添加剤                | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.2.2                           | AstraZeneca | 製剤                 | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.2.2.1                         | AstraZeneca | 製剤設計               | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.2.2.2                         | AstraZeneca | 過量仕込み              | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.2.2.3                         | AstraZeneca | 物理的・化学的及び生物学的性質    | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.2.3                           | AstraZeneca | 製造工程の開発の経緯         | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.2.4                           | AstraZeneca | 容器及び施栓系            | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.2.5                           | AstraZeneca | 微生物学的観点からみた特徴      | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.2.6                           | AstraZeneca | 溶解液や使用時の容器／用具との適合性 | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号                     | 著者          | 標題                  | 実施期間 | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|------------------------------------|-------------|---------------------|------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 3.2.P.3 製造(ニルセビマブ(遺伝子組換え)、注射剤)     |             |                     |      |                        |         |             |                    |
| 3.2.P.3.1                          | AstraZeneca | 製造者                 | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.3.2                          | AstraZeneca | 製造処方                | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.3.3                          | AstraZeneca | 製造工程及びプロセス・コントロール   | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.3.4                          | AstraZeneca | 重要工程及び重要中間体の管理      | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.3.5                          | AstraZeneca | プロセス・バリデーション／プロセス評価 | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.4 添加剤の管理(ニルセビマブ(遺伝子組換え)、注射剤) |             |                     |      |                        |         |             |                    |
| 3.2.P.4                            | AstraZeneca | 添加剤の管理              | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号                        | 著者          | 標題                 | 実施期間           | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|---------------------------------------|-------------|--------------------|----------------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 3.2.P.5 製剤の管理(ニルセビマブ(遺伝子組換え)、注射剤)     |             |                    |                |                        |         |             |                    |
| 3.2.P.5.1                             | AstraZeneca | 規格及び試験方法           | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.5.2                             | AstraZeneca | 試験方法(分析方法)         | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.5.3                             | AstraZeneca | 試験方法(分析方法)のバリデーション | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.5.4                             | AstraZeneca | ロット分析              | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.5.5                             | AstraZeneca | 不純物の特性             | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.5.6                             | AstraZeneca | 規格及び試験方法の妥当性       | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.6 標準品又は標準物質(ニルセビマブ(遺伝子組換え)、注射剤) |             |                    |                |                        |         |             |                    |
| 3.2.P.6                               | AstraZeneca | 標準品及び標準物質          | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.7 容器及び施栓系(ニルセビマブ(遺伝子組換え)、注射剤)   |             |                    |                |                        |         |             |                    |
| 3.2.P.7                               | AstraZeneca | 容器及び施栓系            | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.8 安定性(ニルセビマブ(遺伝子組換え)、注射剤)       |             |                    |                |                        |         |             |                    |
| 3.2.P.8.1                             | AstraZeneca | 安定性のまとめ及び結論(まとめ)   | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.8.2                             | AstraZeneca | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | —              | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.P.8.3                             | AstraZeneca | 安定性データ             | 20■■■■-<br>継続中 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号  | 著者          | 標題             | 実施期間 | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|---|-------------|----------------|------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 3.2.A その他   |             |                |      |                        |         |             |                    |
| 3.2.A.1 製造施設及び設備 (ニルセビマブ (遺伝子組換え) 原薬、AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center) |             |                |      |                        |         |             |                    |
| 3.2.A.1   | AstraZeneca | 製造施設及び設備       | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.A.1 製造施設及び設備 (ニルセビマブ (遺伝子組換え) 注射剤、Patheon Manufacturing Services LLC)                           |             |                |      |                        |         |             |                    |
| 3.2.A.1   | AstraZeneca | 製造施設及び設備       | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 (ニルセビマブ (遺伝子組換え) 注射剤、Patheon Manufacturing Services LLC)                     |             |                |      |                        |         |             |                    |
| 3.2.A.2   | AstraZeneca | 外来性感染性物質の安全性評価 | —    | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 3.2.A.3 添加剤   |             |                |      |                        |         |             |                    |
| 該当なし  |             |                |      |                        |         |             |                    |
| 3.2.R 各極の要求資料   |             |                |      |                        |         |             |                    |
| 該当なし  |             |                |      |                        |         |             |                    |
| 3.3 参考文献  |             |                |      |                        |         |             |                    |
| モジュール2.3で引用した文献を添付した。   |             |                |      |                        |         |             |                    |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号       | 著者          | 標題                  | 実施期間 | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|----------------------|-------------|---------------------|------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書 |             |                     |      |                        |         |             |                    |
| 4.2 試験報告書            |             |                     |      |                        |         |             |                    |
| 4.2.1 薬理試験           |             |                     |      |                        |         |             |                    |
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験    |             |                     |      |                        |         |             |                    |
| 4.2.1.1.1            | AstraZeneca | Study ID8897-0001   | 2020 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 4.2.1.1.2            | AstraZeneca | Study ID8897-0008   | 2020 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 4.2.1.1.3            | AstraZeneca | Study ID8897-0010   | 2020 | 海外                     | 社内資料    | 参考          | 無                  |
| 4.2.1.1.4            | AstraZeneca | Study ID8897-0005   | 2020 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 4.2.1.1.5            | AstraZeneca | Study ID8897-0002   | 2020 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 4.2.1.1.6            | AstraZeneca | Study ID8897-0031   | 2020 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 4.2.1.1.7            | AstraZeneca | Study ID8897-0033   | 2020 | 海外                     | 社内資料    | 参考          | 無                  |
| 4.2.1.1.8            | AstraZeneca | Study ID8897-0003   | 2020 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 4.2.1.1.9            | AstraZeneca | Study ID8897-0011   | 2020 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 4.2.1.1.10           | AstraZeneca | Study ID8897-0006   | 2020 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 4.2.1.1.11           | AstraZeneca | Study ID8897-0007   | 2020 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 4.2.1.1.12           | AstraZeneca | Study ID8897-0032   | 2020 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 4.2.1.1.13           | AstraZeneca | Study MDMN-20140127 | 2020 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 4.2.1.2 副次的薬理試験      |             |                     |      |                        |         |             |                    |
| 該当なし                 |             |                     |      |                        |         |             |                    |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号           | 著者          | 標題                                      | 実施期間                | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|--------------------------|-------------|---|---------------------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 4.2.1.3 安全性薬理試験          |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 4.2.1.3.1                | AstraZeneca | カニクイザル1カ月間反復静脈内/筋肉内投与毒性試験               | 2020.1.1 - 2020.1.1 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験     |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 該当なし                     |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 4.2.2 薬物動態試験             |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書  |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 4.2.2.1.1                | AstraZeneca | Validation for Monkey Serum PK          | 2020.1.1 - 2020.1.1 | 海外                     | 社内資料    | 参考          | 無                  |
| 4.2.2.1.2                | AstraZeneca | Validation for Monkey ADA               | 2020.1.1 - 2020.1.1 | 海外                     | 社内資料    | 参考          | 無                  |
| 4.2.2.1.3                | AstraZeneca | Bioanalytical Report for Study 1468-038 | 2020.1.1 - 2020.1.1 | 海外                     | 社内資料    | 参考          | 無                  |
| 4.2.2.2 吸収               |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 該当なし                     |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 4.2.2.3 分布               |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 該当なし                     |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 4.2.2.4 代謝               |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 該当なし                     |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 4.2.2.5 排泄               |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 該当なし                     |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用(非臨床) |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 該当なし                     |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 4.2.2.7 その他の薬物動態試験       |             |   |                     |                        |         |             |                    |
| 4.2.2.7.1                | AstraZeneca | Study Report 20089726                   | 2020.1.1 - 2020.1.1 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号          | 著者          | 標題                        | 実施期間     | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|-------------------------|-------------|---------------------------|----------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 4.2.3 毒性試験              |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 4.2.3.1 単回投与毒性試験        |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 該当なし                    |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 4.2.3.2 反復投与毒性試験        |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 4.2.3.2.1               | AstraZeneca | カニクイザル1カ月間反復静脈内/筋肉内投与毒性試験 | 20<br>20 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 4.2.3.3 遺伝毒性試験          |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 該当なし                    |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 4.2.3.4 がん原生試験          |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 該当なし                    |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 4.2.3.5 生殖発生毒性試験        |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 該当なし                    |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 4.2.3.6 局所刺激性試験         |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 該当なし                    |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 4.2.3.7 その他の試験          |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 4.2.3.7.1 抗原性試験         |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 該当なし                    |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 4.2.3.7.2 免疫毒性試験        |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 該当なし                    |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験 |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 該当なし                    |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 4.2.3.7.4 依存性試験         |             |                           |          |                        |         |             |                    |
| 該当なし                    |             |                           |          |                        |         |             |                    |



## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号                  | 著者          | 標題                             | 実施期間     | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|---------------------------------|-------------|--------------------------------|----------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験              |             |                                |          |                        |         |             |                    |
| 該当なし                            |             |                                |          |                        |         |             |                    |
| 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験              |             |                                |          |                        |         |             |                    |
| 該当なし                            |             |                                |          |                        |         |             |                    |
| 4.2.3.7.7 その他の試験                |             |                                |          |                        |         |             |                    |
| 4.2.3.7.7.1                     | AstraZeneca | ヒト組織を用いた組織交差反応性試験              | 20<br>20 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 4.2.3.7.7.2                     | AstraZeneca | 若齢者、新生児及び胎児組織を用いた組織交差反<br>応性試験 | 20<br>20 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 無                  |
| 4.3 参考文献                        |             |                                |          |                        |         |             |                    |
| モジュール2.4及びモジュール2.6で引用した文献を添付した。 |             |                                |          |                        |         |             |                    |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号                        | 著者          | 標題   | 実施期間    | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|---------------------------------------|-------------|--|---------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 第5部(モジュール5) 臨床試験報告書                   |             |  |         |                        |         |             |                    |
| 5.2 全臨床試験一覧表                          |             |  |         |                        |         |             |                    |
| 5.2                                   | AstraZeneca | 臨床試験一覧表  | —       | —                      | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3 臨床試験報告書                           |             |  |         |                        |         |             |                    |
| 5.3.1 生物薬剤学試験報告書                      |             |  |         |                        |         |             |                    |
| 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書          |             |  |         |                        |         |             |                    |
| 該当なし                                  |             |  |         |                        |         |             |                    |
| 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書      |             |  |         |                        |         |             |                    |
| 該当なし                                  |             |  |         |                        |         |             |                    |
| 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書 |             |  |         |                        |         |             |                    |
| 該当なし                                  |             |  |         |                        |         |             |                    |
| 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書            |             |  |         |                        |         |             |                    |
| 5.3.1.4.1                             | MedImmune   | STF Study # CTVR-0101 Title = Validation of the Quantitative ELISA Assay for Measurement of MEDI8897 Concentrations in Human Serum   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.2                             | MedImmune   | Incurred Sample Reanalysis for Method CT-050832, "Quantitative ELISA for the Measurement of MEDI8897 Concentrations in Human Serum" Method Validation Report Addendum 1          | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.3                             | AstraZeneca | Stability of MEDI8897 in Human Serum Stored at 80 and -20 Degrees Celsius Method Validation Report Addendum 2  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.4                             | AstraZeneca | Incurred Sample Reanalysis for Method CT-050832, "Quantitative ELISA for the Measurement of MEDI8897 Concentrations in Human Serum" for Study D5290C00001 (CTVR-0101 Addendum 3) | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名: ニルセビマブ (遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号 | 著者        | 標題   | 実施期間    | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|----------------|-----------|--|---------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 5.3.1.4.5      | MedImmune | STF Study # CTVR-0102 Title = Validation of the MSD ECL Assay for the Detection, Confirmation, and Titration of Anti-Drug Antibodies Against MEDI8897 in Human Serum   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.6      | MedImmune | STF Study # CTVR-0102 Title = Validation of the MSD ECL Assay for the Detection, Confirmation, and Titration of Anti-Drug Antibodies Against MEDI8897 in Human Serum Method Validation Report Amendment 1                              | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.7      | MedImmune | STF Study # CTL-MEDI8897-JZ-002 Title = Statistical Report for Validation Report CTVR-0102: Screening Cut Point Factor Determination for the MSD ECL Anti-Drug Antibodies against MEDI8897 Assay in Human Serum Validated at MedImmune | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.8      | MedImmune | STF Study # CTL-MEDI8897-JZ-003 Title = Statistical Report for Validation Report CTVR-0102: Confirmatory Cut Point Determination for the MSD ECL Anti-Drug Antibodies against MEDI8897 Assay in Human Serum Validated at MedImmune     | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.9      | MedImmune | STF Study # CTVR-0147 Title = Validation of the MSD ECL Assay Using High-Bind Plates for the Detection, Confirmation and Titration of Anti-Drug Antibodies Against MEDI8897 in Human Serum   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.10     | MedImmune | Validation of the MSD ECL Assay Using High-Bind Plates for the Detection, Confirmation and Titration of Anti-Drug Antibodies Against MEDI8897 in Human Serum Method Validation Report Amendment 1                                      | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名: ニルセビマブ (遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号 | 著者        | 標題  | 実施期間    | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|----------------|-----------|---|---------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 5.3.1.4.11     | MedImmune | STF Study # CTL-MEDI8897-JZ-004 Title = Statistical Report for Validation Report CTVR-0147: Screening Cut Point Factor Determination for the MSD ECL Assay for Detection of Anti-Drug Antibodies Against MEDI8897 in Human Serum Validated at MedImmune   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.12     | MedImmune | STF Study # CTL-MEDI8897-JZ-005 Title = Statistical Report for Validation Report CTVR-0147: Confirmatory Cut Point Determination for the MSD ECL Assay for Detection of Anti-Drug Antibodies Against MEDI8897 Assay in Human Serum Validated at MedImmune | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.13     | MedImmune | STF Study # CIBVR-0006 Title = Validation of the MSD ECL Assay for the Confirmation of Anti-Drug Antibodies against the YTE domain of MEDI8897 in Human Serum   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.14     | MedImmune | STF Study # V-IM-0105 Title = Validation of the Electrochemiluminescence Immunoassay for Detection of Neutralizing Antibodies against MEDI8897 in Human Serum   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.15     | ■■■■      | STF Study # RMUC2 ICD 817 Title = Method Validation Report: Validation of an ELISA Method for the Quantitation of MEDI8897 in Human Serum   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.16     | ■■■■      | RMUD2 Method Validation Report ICDIM 419 Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-MEDI8897 Antibodies in Human Serum   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.17     | ■■■■      | Method Validation Report Amendment 1 ICDIM 419 Project RMUD2: Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-MEDI8897 Antibodies in Human Serum  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名: ニルセビマブ (遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号 | 著者          | 標題  | 実施期間    | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|----------------|-------------|---|---------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 5.3.1.4.18     | ■           | Method Validation Report ICDIM 421 Project RMUF2: Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-MEDI8897 YTE Antibodies in Human Serum  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.19     | ■           | Method Validation Report ICDIM 420 Project RMUE2: Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-MEDI8897 Neutralizing Antibodies in Human Serum   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.20     | ■           | Method Validation Report ICD 173 Version 3.01 Project IKK5: Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of MEDI-493 in Human Serum   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.21     | MedImmune   | VG-66103 Report for the validation of the Pharmacokinetic Assay for the Quantitation of MEDI 493 in Human Serum   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.22     | ■           | Method Validation Report ICDIM 65 Version 2.01 Project OWT5: Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-MEDI-493 in Human Serum  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.23     | AstraZeneca | CTBR-0258 Bioanalytical Report in Support of AstraZeneca Clinical Study D5290C00002: Detection, Confirmation, and Titration of Anti-Drug Antibodies to MEDI8897 (Nirsevimab) in Human Serum (CTBR-0258) | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.24     | AstraZeneca | CTBR-0257 Bioanalytical Report in Support of AstraZeneca Clinical Study D5290C00002: Quantitation of MEDI8897 (Nirsevimab) in Human Serum (CTBR-0257)   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.25     | AstraZeneca | CTBR-0256 Bioanalytical Report in Support of AstraZeneca Clinical Study D5290C00001: Detection, Confirmation, and Titration of Anti-Drug Antibodies to MEDI8897 (Nirsevimab) in Human Serum             | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号 | 著者          | 標題  | 実施期間    | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|----------------|-------------|---|---------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 5.3.1.4.26     | AstraZeneca | CTBR-0255 Bioanalytical Report in Support of AstraZeneca Clinical Study D5290C00001: Quantitation of MEDI8897 (Nirsevimab) in Human Serum   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.27     | MedImmune   | CPD-MEDI8897-JZ-002 Determination of Cut Point Factor and Concentration at Limit of Detection for the ECL Assay for Detection of Neutralizing Antibodies against MEDI8897 in Human Serum Validated at MedImmune | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.28     | ■■■■        | D5290C00004 Analysis of Samples Using an ELISA Method for the Quantitation of MEDI8897 in Human Serum from AstraZeneca Protocol D5290C00004 RNIJ  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.29     | ■■■■        | D5290C00004 Analysis of Human Serum Samples for the Presence of Anti-Drug Antibodies (ADA) against MEDI8897 from AstraZeneca Protocol No. D5290C00004 RNIK  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.30     | ■■■■        | Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Presence of Anti-Drug Antibodies (ADA) against MEDI8897 YTE in Human Serum from AstraZeneca Protocol No. D5290C00004  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.31     | ■■■■        | Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Detection of Neutralizing Anti-Drug Antibodies to MEDI8897 in Human Serum from AstraZeneca Protocol No. D5290C00004   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.32     | ■■■■        | D5290C00005 Analysis of Samples Using an ELISA Method for the Quantitation of MEDI8897 in Human Serum from AstraZeneca Protocol D5290C00005 RNIN  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.33     | ■■■■        | Analysis of Human Serum Samples for the Presence of Anti-Drug Antibodies (ADA) against MEDI8897 from AstraZeneca Protocol No. D5290C00005   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名: ニルセビマブ (遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号 | 著者 | 標題  | 実施期間    | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|----------------|----|---|---------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 5.3.1.4.34     | ■  | Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Presence of Anti-Drug Antibodies (ADA) against MEDI8897 YTE in Human Serum from AstraZeneca Protocol No. D5290C00005                  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.35     | ■  | Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Detection of Neutralizing Anti-Drug Antibodies to MEDI8897 in Human Serum from AstraZeneca Protocol No. D5290C00005                   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.36     | ■  | D5290C00005 Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Quantitation of MEDI-493 in Human Serum from AstraZeneca Protocol D5290C00005 ROEE  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.37     | ■  | D5290C00005 Analysis of Human Serum Samples for the Presence of Anti-Drug Antibodies (ADA) against MEDI-493 from AstraZeneca Protocol No. D5290C00005 ROEF                                | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.38     | ■  | D5290C00008 Analysis of Samples Using an ELISA Method for the Quantitation of MEDI8897 in Human Serum from AstraZeneca Protocol D5290C00008 RQUJ  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.39     | ■  | D5290C00008 Analysis of Human Serum Samples for the Presence of Anti-Drug Antibodies (ADA) against MEDI8897 from AstraZeneca Protocol No. D5290C00008 RQUK                                | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.40     | ■  | D5290C00008 Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Detection of Neutralizing Anti-Drug Antibodies to MEDI8897 in Human Serum from AstraZeneca Protocol No. D5290C00008 RQUL  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.41     | ■  | D5290C00008 Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Presence of Anti-Drug Antibodies (ADA) against MEDI8897 YTE in Human Serum from AstraZeneca Protocol No. D5290C00008 RQUM | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号 | 著者        | 標題   | 実施期間    | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|----------------|-----------|--|---------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 5.3.1.4.42     | MedImmune | CTVR-0103 Validation of the Quantitative ELISA Assay for Measurement of MEDI8897 Concentrations in Human Nasal Wash Method Validation Report   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.43     | ■■■■■     | RSV microneutralization susceptibility assay (SOP)   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.44     | ■■■■■     | VSDVAC 48 V1 VS Adden1 Flattened   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.45     | ■■■■■     | RSV-NAb Microneutralization Assay Clinical Bioanalysis Report for Study d5290c00003  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.46     | ■■■■■     | RSV-NAb Microneutralization Assay Clinical Bioanalysis Report for Study d5290c00005  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.47     | ■■■■■     | RSV-NAb Microneutralization Assay Clinical Bioanalysis Report for Study d5290c00004  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.48     | ■■■■■     | BAL-14-078-129 Assay Qualification for a Microneutralization Method to Measure Neutralizing Antibody Levels to RSV Antigens in Human Serum and Nasal Wash for MEDI8897 Clinical Trial Samples  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.49     | ■■■■■     | VSDVAC 48 V2.01 RNKN VSDVAC 48 Version 0.00, A Microneutralization Assay for the Detection of anti-Respiratory Syncytial Virus Neutralizing Antibodies (RSV-NAb) in Human Serum (RSV MN)   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.50     | ■■■■■     | VSDVAC 48 Qual Rep V1 A Microneutralization Assay for the Detection of anti- Respiratory Syncytial Virus Neutralizing Antibodies (RSV-NAb) in Human Serum (RSV MN)   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.51     | ■■■■■     | VSDVAC 48 V1 METHOD A Microneutralization Assay for the Detection of anti-Respiratory Syncytial Virus Neutralizing Antibodies (RSV-NAb) in Human Serum (RSV MN) ■■■■ Project Code: RNKN2 To be conducted for AstraZeneca Confidentiality Statement | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |



## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名: ニルセビマブ (遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号 | 著者    | 標題  | 実施期間    | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|----------------|-------|---|---------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 5.3.1.4.52     | ■     | VSDVAC 48 V1-00 VS Method: VSDVAC 48, Version 1.00: A Microneutralization Assay for the Detection of anti- Respiratory Syncytial Virus Neutralizing Antibodies (RSV-NAb) in Human Serum (RSV MN)  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.53     | ■■■■■ | VC-VAL146_RPT: RSV MN susceptibility assay-report and amendment-1   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.54     | ■     | 21120-5268 Qualification Report for the Assessment of Stability at Room Temperature Conditions for RSV A and RSV B in Universal Transport Media (UTM) after Testing using the ■■■■■ Molecular RSV Assay and the F Gene Genotypic Assay            | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.55     | ■     | 21120.5431 Qualification Report for the Assessment of Limit of Detection for Respiratory Syncytial Virus A and B Type Strains in Universal Transport Media (UTM) after Testing using the ■■■■■ Molecular RSV Assay and the G Gene Genotypic Assay | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.56     | ■■■■■ | ■■■■■ 510K Equivalence Determination Decision Summary K122189   | —       | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.57     | ■     | 21120-12049 CVID 9785 Client Specific Validation Report for Establishing the Performance Characteristics of the Respiratory Syncytial Virus (RSV A) F Gene Next-Generation Sequencing Minor Variant Assay in Human N                              | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.58     | ■     | 21120-12481 CVID 9785 Client Specific Validation Report for Establishing the Performance Characteristics of the Respiratory Syncytial Virus (RSV-B) F Gene Next-Generation Sequencing Minor Variant Assay in Human                                | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号 | 著者          | 標題   | 実施期間    | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|----------------|-------------|--|---------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 5.3.1.4.59     | AstraZeneca | Final PK Bioanalytical Report CTBR-0236:<br>Bioanalytical Report in Support of AstraZeneca<br>Clinical Study D5290C00003: Quantitation of<br>MEDI8897 (Nirsevimab) in Human Serum  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.60     | AstraZeneca | Final ADA Bioanalytical Report CTBR-0237:<br>Bioanalytical Report in Support of AstraZeneca<br>Clinical Study D5290C00003: Detection,<br>Confirmation, and Titration of Anti-Drug<br>Antibodies to MEDI8897 (Nirsevimab) in Human<br>Serum | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.61     | ■■■■        | VSDVAC 46 V1 A Multiplexed ECL Method for<br>the Detection of Antibodies to Respiratory<br>Syncytial Virus (RSV) Antigens pre-F, post-F, N,<br>Ga and Gb in Human Serum  | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.1.4.62     | ■■■■        | VSDVAC 46 V2.01 A Multiplexed ECL Method for<br>the Detection of Antibodies to Respiratory<br>Syncytial Virus (RSV) Antigens pre-F, post-F, N,<br>Ga and Gb in Human Serum (RSV5 ECL v2)   | 20■■.■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号                  | 著者          | 標題                    | 実施期間                | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|---------------------------------|-------------|-----------------------|---------------------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書    |             |                       |                     |                        |         |             |                    |
| 該当なし                            |             |                       |                     |                        |         |             |                    |
| 5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書           |             |                       |                     |                        |         |             |                    |
| 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 |             |                       |                     |                        |         |             |                    |
| 5.3.3.1.1                       | AstraZeneca | D5290C00001試験 治験総括報告書 | 2014.04-<br>2015.06 | 海外                     | 社内資料    | 参考          | 無                  |
| 5.3.3.1.2                       | AstraZeneca | D5290C00002試験 治験総括報告書 | 2015.01-<br>2016.09 | 海外                     | 社内資料    | 参考          | 無                  |
| 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書    |             |                       |                     |                        |         |             |                    |
| 該当なし                            |             |                       |                     |                        |         |             |                    |
| 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書       |             |                       |                     |                        |         |             |                    |
| 該当なし                            |             |                       |                     |                        |         |             |                    |
| 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書       |             |                       |                     |                        |         |             |                    |
| 該当なし                            |             |                       |                     |                        |         |             |                    |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号               | 著者          | 標題                                     | 実施期間                | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|------------------------------|-------------|--|---------------------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書      |             |  |                     |                        |         |             |                    |
| 5.3.3.5.1                    | AstraZeneca | 2020 Population PK Report              | —                   | —                      | 社内資料    | —           | 有                  |
| 5.3.3.5.2                    | AstraZeneca | 2020 Population PK Report Erratum      | —                   | —                      | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.3.5.3                    | AstraZeneca | 2020 Population PK Report Addendum     | —                   | —                      | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.3.5.4                    | AstraZeneca | 2020 Population PK Report              | —                   | —                      | 社内資料    | —           | 有                  |
| 5.3.3.5.5                    | AstraZeneca | 2020 Population PK Report Erratum      | —                   | —                      | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.3.5.6                    | AstraZeneca | 2020 Population PK Report Addendum     | —                   | —                      | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.3.5.7                    | AstraZeneca | 2020 Population PK Report Erratum      | —                   | —                      | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書         |             |  |                     |                        |         |             |                    |
| 該当なし                         |             |  |                     |                        |         |             |                    |
| 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書          |             |  |                     |                        |         |             |                    |
| 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 |             |  |                     |                        |         |             |                    |
| 5.3.5.1.1                    | AstraZeneca | D5290C00003試験 治験総括報告書                  | 2016.11-<br>2018.12 | 海外                     | 社内資料    | 評価          | 有                  |
| 5.3.5.1.2                    | AstraZeneca | D5290C00004試験 治験総括報告書 Primary Analysis | —                   | —                      | 社内資料    | —           | 有                  |
| 5.3.5.1.3                    | AstraZeneca | D5290C00004試験 治験総括報告書 Safety Analysis  | 2019.07-<br>継続中     | 国内/海外                  | 社内資料    | 評価          | 有                  |
| 5.3.5.1.3                    | AstraZeneca | D5290C00004治験総括報告書 Final Analysis      | 2019.07-<br>2023.03 | 国内/海外                  | 社内資料    | 評価          | 有                  |
| 5.3.5.1.4                    | AstraZeneca | D5290C00005試験 治験総括報告書                  | 2019.07-<br>継続中     | 国内/海外                  | 社内資料    | 評価          | 有                  |
| 5.3.5.1.4                    | AstraZeneca | D5290C00005治験総括報告書 Final Analysis      | 2019.07-<br>2023.01 | 国内/海外                  | 社内資料    | 評価          | 有                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名: ニルセビマブ (遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号             | 著者          | 標題   | 実施期間                | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|----------------------------|-------------|--|---------------------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 5.3.5.2 非対照試験報告書           |             |  |                     |                        |         |             |                    |
| 5.3.5.2.1                  | AstraZeneca | D5290C00008試験 治験総括報告書  | 2020.08-<br>継続中     | 国内/海外                  | 社内資料    | 評価          | 有                  |
| 5.3.5.2.1                  | AstraZeneca | D5290C00008試験 治験総括報告書 Final Analysis   | 2020.08-<br>2023.02 | 国内/海外                  | 社内資料    | 評価          | 有                  |
| 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 |             |  |                     |                        |         |             |                    |
| 5.3.5.3.1                  | AstraZeneca | Summary of Clinical Pharmacology Studies   | —                   | —                      | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.3.2                  | AstraZeneca | Integrarated Efficacy Analysis (IEA)   | —                   | —                      | 社内資料    | —           | 有                  |
| 5.3.5.3.2                  | AstraZeneca | Integrarated Efficacy Analysis (IEA) Final Analysis  | —                   | —                      | 社内資料    | —           | 有                  |
| 5.3.5.3.3                  | AstraZeneca | Integrated Safety Analysis (ISA)   | —                   | —                      | 社内資料    | —           | 有                  |
| 5.3.5.3.3                  | AstraZeneca | Integrated Safety Analysis (ISA) Final Analysis  | —                   | —                      | 社内資料    | —           | 有                  |
| 5.3.5.3.4                  | AstraZeneca | Integrated Summary of immunogenicity   | 20██.██             | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.3.4                  | AstraZeneca | Integrated Summary of immunogenicity Final Analysis  | 20██.██             | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4 その他の試験報告書          |             |  |                     |                        |         |             |                    |
| 5.3.5.4.1                  | MedImmune   | STF Study # ID8897-0009 Testing the Potential for MEDI8897 Interference in RSV Antigen Diagnostic Tests  | —                   | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.2                  | MedImmune   | STF Study # ID8897-0012 Investigating the Potential Impact of MEDI8897 Resistant-associated Amino Acid Changes on the Sensitivity of Common Rapid Antigen Diagnostic Assays and the RTPCR Assay for Detection of RSV | —                   | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号 | 著者          | 標題  | 実施期間      | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|----------------|-------------|---|-----------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 5.3.5.4.3      | MedImmune   | STF Study # ID8897-0014 Evaluation of the Effect of MEDI8897 Resistance-associated Amino Acid Changes on the Limit of Detection of Common Rapid Antigen Test Kits for RSV Detection                 | —         | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.4      | AstraZeneca | 8897C-0031 Clinical Virology Study Report-Study 3   | 2016.12   | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.5      | AstraZeneca | 8897C-0032 Clinical Virology Study Report-MELODY  | 2016.12   | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.6      | AstraZeneca | 8897C-0033 Clinical Virology Study Report-MEDLEY  | 2016.12   | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.7      | AstraZeneca | 8897C-0034 Clinical Virology Study Report-MUSIC   | 2016.12   | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.8      | AstraZeneca | id8897-svap-002-report-amendment-1-and-appendices   | —         | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.9      | MedImmune   | ID8897-0013 Information Updates on RSV F Sequence Databases used for Conservation and Polymorphism Analysis of the MEDI8897 Binding Region  | —         | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.10     | AstraZeneca | ID8897O-BAR-Q-1617 Sequencing Analysis of RSV NS2 and L Genes Covering Primers and Probes Used in the Lyra RSV+hMPV Assay (Quidel Assay) of Representative RSV Isolates from OUTSMART-RSV 2016-2017 | 2016-2017 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.11     | AstraZeneca | ID8897O-BAR-Q-1718 Sequencing Analysis of RSV NS2 and L Genes Covering Primers and Probes Used in the Lyra RSV+hMPV Assay (Quidel Assay) of Representative RSV Isolates from OUTSMART-RSV 2017-2018 | 2017-2018 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.12     | AstraZeneca | ID8897O-BAR-Q-1819 Sequencing Analysis of RSV NS2 and L Genes Covering Primers and Probes Used in the Lyra RSV+hMPV Assay (Quidel Assay) of Representative RSV Isolates from OUTSMART-RSV 2018-2019 | 2018-2019 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名: ニルセビマブ (遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号 | 著者          | 標題  | 実施期間      | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子データ<br>の提出<br>有無 |
|----------------|-------------|---|-----------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 5.3.5.4.13     | AstraZeneca | ID8897I-BAR-Q-1718 Sequencing Analysis of RSV NS2 and L Genes Covering Primers and Probes Used in the Lyra RSV+hMPV Assay (Quidel Assay) of Representative RSV Isolates from INFORM-RSV 2017-2018   | 2017-2018 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.14     | AstraZeneca | ID8897I-BAR-Q-1819 Sequencing Analysis of RSV NS2 and L Genes Covering Primers and Probes Used in the Lyra RSV+hMPV Assay (Quidel Assay) of Representative RSV Isolates from INFORM-RSV 2018-2019   | 2018-2019 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.15     | AstraZeneca | ID8897I-BAR-Q-1920 Sequencing Analysis of RSV NS2 and L Genes Covering Primers and Probes Used in the Lyra RSV+hMPV Assay (Quidel Assay) of Representative RSV Isolates from INFORM-RSV 2019-2020   | 2019-2020 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.16     | AstraZeneca | ID8897I-BAR-Q-2021: Sequencing Analysis of RSV NS2 and L Genes Covering Primers and Probes Used in the Lyra® RSV+hMPV Assay (Quidel Assay) of Representative RSV Isolates from INFORM-RSV 2020-2021 | 2020-2021 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.17     | AstraZeneca | Virology Study Report ID8897-0027-amend-1 Sequence Analysis of the F and G Genes of RSV Collected from Infants in South Africa During 2015-2017   | 2015-2017 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.18     | AstraZeneca | ID8897O-1516: Genotypic and Phenotypic Analysis of RSV Strains Collected From the OUTSMART-RSV Surveillance Study During the 2015-2016 (Year 1) RSV Season  | 2015-2016 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.19     | AstraZeneca | ID8897O-1617: Genotypic and Phenotypic Analysis of RSV Strains Collected From the OUTSMART-RSV Surveillance Study During the 2016-2017 (Year 2) RSV Season  | 2016-2017 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |

## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号 | 著者          | 標題   | 実施期間      | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|----------------|-------------|--|-----------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 5.3.5.4.20     | AstraZeneca | ID8897O-1718: Genotypic and Phenotypic Analysis of RSV Strains Collected From the OUTSMART-RSV Surveillance Study During the 2017-2018 (Year 3) RSV Season                 | 2017-2018 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.21     | AstraZeneca | ID8897O-1819: Genotypic and Phenotypic Analysis of RSV Strains Collected From the OUTSMART-RSV Surveillance Study During the 2018-2019 (Year 4) RSV Season                 | 2018-2019 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.22     | AstraZeneca | ID8897O-1920: Genotypic and Phenotypic Analysis of RSV Strains Collected From The OUTSMART-RSV Surveillance Study During the 2019-2020 (Year 5) RSV Season                 | 2019-2020 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.23     | AstraZeneca | ID8897O-2021: Genotypic and Phenotypic Analysis of RSV Strains Collected From the OUTSMART-RSV Surveillance Study During the 2020-2021 (Year 6) RSV Season                 | 2020-2021 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.24     | AstraZeneca | ID8897I-1718 : Genotypic and Phenotypic Analysis of RSV Strains Collected from the INForm-RSV Surveillance study During the 2017-2018 (YEAR 1) RSV Season                  | 2017-2018 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.25     | AstraZeneca | ID8897I-1819 IN2 sVSR (2018-19):Genotypic and Phenotypic Analysis of RSV Strains Collected From the INFORM-RSV Surveillance Study During the 2018-2019 (Year 2) RSV Season | 2018-2019 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.26     | AstraZeneca | ID8897I-1920:Genotypic and Phenotypic Analysis of RSV Strains Collected From the INFORM-RSV Surveillance Study During the 2019-2020 (Year 3) RSV Season                    | 2019-2020 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.27     | AstraZeneca | ID8897I-2021:Genotypic and Phenotypic Analysis of RSV Strains Collected From the INFORM-RSV Surveillance Study During the 2020-2021 (Year 4) RSV Season                    | 2020-2021 | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |



## 1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)

| CTD No<br>資料番号                  | 著者          | 標題  | 実施期間      | 実施場所<br>報種類<br>(国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考<br>の別 | 電子デー<br>タの提出<br>有無 |
|---------------------------------|-------------|---|-----------|------------------------|---------|-------------|--------------------|
| 5.3.5.4.28                      | AstraZeneca | ID8897-0102: Temporal Consensus of RSV F Protein Sequence Conservation from RSV strains collected from RSV Surveillance Studies (20■■-20■■) | 20■■-20■■ | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.29                      | AstraZeneca | id8897-cvap-001-report-and-appendices   | —         | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.30                      | AstraZeneca | Melody Clinical Virology Study Report JNDA Final Analysis   | 2023.06   | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.31                      | AstraZeneca | Medley Clinical Virology Study Report JNDA Final Analysis   | 2023.06   | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.5.4.32                      | AstraZeneca | Music Clinical Virology Study Report JNDA Final Analysis  | 2023.06   | 海外                     | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書           |             |   |           |                        |         |             |                    |
| 5.3.6.1                         | AstraZeneca | Periodic Benefit Risk Evaluation Report   | 20■■-20■■ | 国内/海外                  | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録            |             |   |           |                        |         |             |                    |
| 5.3.7.1                         | AstraZeneca | 症例一覧表   | —         | —                      | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.7.2                         | AstraZeneca | 有害事象一覧表   | —         | —                      | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.7.3                         | AstraZeneca | 重篤な有害事象一覧表  | —         | —                      | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.3.7.4                         | AstraZeneca | 臨床検査異常値一覧表  | —         | —                      | 社内資料    | —           | 無                  |
| 5.4 参考文献                        |             |   |           |                        |         |             |                    |
| モジュール2.5及びモジュール2.7で引用した文献を添付した。 |             |   |           |                        |         |             |                    |