第 2 部　CTD の概要

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価
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 6
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的クラス 8
2.5.1.2 申請効能又は効果並びに用法及び用量 8
2.5.1.3 科学的背景及び医療上のアンメットニーズ 9
2.5.1.3.1 RS ウイルスによる下気道感染及び疾病負荷 9
2.5.1.3.2 RS ウイルスによる下気道感染の季節性 11
2.5.1.3.3 現在の RS ウイルス治療及び医療上のアンメットニーズ 13
2.5.1.4 申請効能又は効果におけるニルセビマブ開発の根拠 14
2.5.1.5 臨床開発プログラム 15
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準及び規制ガイダンスの遵守 21
2.5.1.6.1 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守 21
2.5.1.6.2 規制ガイダンス 21
2.5.1.6.3 本承認申請に関連する規制当局との相談内容 21
2.5.1.6.3.1 欧州医薬品庁 22
2.5.1.6.3.2 米国食品医薬品局 23
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 26
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 26
2.5.3.1 薬物動態 27
2.5.3.1.1 用量比例性、吸収、分布、代謝及び排泄 27
2.5.3.1.2 内因性及び外因性要因の影響 27
2.5.3.1.3 薬物相互作用 28
2.5.3.2 曝露－反応関係 28
2.5.3.3 推奨用法・用量 28
2.5.3.4 薬力学：抗 RS ウイルス中和活性 30
2.5.3.5 免疫原性 32
2.5.3.6 抗ウイルス薬耐性 33
2.5.3.6.1 大規模疫学調査での耐性ウイルス評価 33
2.5.3.6.2 臨床試験での耐性ウイルス評価 33
2.5.4 有効性の概括評価 34
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験のデザイン 38
2.5.4.1.1 試験実施に対する COVID-19 パンデミックの影響 38
2.5.4.1.2 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象とした臨床試験（Study 3 及び MELODY） 39
2.5.4.1.2.1 Study 3 と MELODY の併合解析の根拠 39

2.5.4.1.3 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の小児を対象とした臨床試験（MEDLEY 及び MUSIC） 40
2.5.4.1.4 評価項目 41
2.5.4.1.5 統計手法 41
2.5.4.1.5.1 主要及び副次評価項目の解析 41
2.5.4.1.5.2 MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の探索的解析 42
2.5.4.1.5.3 MA RSV LRTI（非常に重度）の探索的解析 43
2.5.4.1.5.4 ニルセビマブによる発症抑制例数の評価のための解析 43
2.5.4.2 試験対象集団 43
2.5.4.2.1 被験者の内訳 43
2.5.4.2.2 人口統計学的特性、基準値の特性及び病歴 43
2.5.4.3 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における有効性（Study 3 及び MELODY） 45
2.5.4.3.1 主要評価項目：MA RSV LRTI に対する有効性 45
2.5.4.3.2 副次評価項目：入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性 48
2.5.4.3.2.1 探索的評価項目：MA RSV LRTI（非常に重度）に対する有効性 51
2.5.4.3.2.2 入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例が受けた治療 54
2.5.4.3.2.3 医療資源の利用 54
2.5.4.3.3 効果の持続 54
2.5.4.3.4 部分集団における有効性 55
2.5.4.3.5 呼吸器疾患（原因を問わない） 55
2.5.4.3.6 ニルセビマブによる発症抑制例数の評価 55
2.5.4.4 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の小児における発症抑制（MEDLEY 及び MUSIC） 56
2.5.4.5 有効性に関する結論 57
2.5.5 安全性の概括評価 58
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 58
2.5.5.2 臨床的安全性データベース：曝露状況及び被験者背景 60
2.5.5.3 有害事象の評価 61
2.5.5.3.1 有害事象の概要 61
2.5.5.3.1.1 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者での有害事象 61
2.5.5.3.1.2 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の被験者での有害事象 65
2.5.5.3.1.3 シーズン 1 又はシーズン 2 の MUSIC（免疫不全を有する被験者）における有害事象 65
2.5.5.3.1.4 死亡 66
2.5.5.3.1.5 皮膚反応及び皮膚過敏症反応 67
2.5.5.3.1.6 注目すべき有害事象 69
2.5.5.3.2 臨床検査 70
2.5.5.3.3 副作用 70
2.5.5.3.4 安全性の部分集団解析 71
2.5.5.3.4.1 新生児 71

2.5.5.3.4.2 シーズン 1 の Day 1 の体重が 2.5 kg 未満及びシーズン 2 の Day 1 の体重が 7 kg 未満の被験者 72
2.5.5.3.4.3 性別 72
2.5.5.3.4.4 人種 73
2.5.5.4 ニルセビマブとワクチン 73
2.5.5.5 抗体依存性増強 73
2.5.5.6 免疫原性と安全性 74
2.5.5.7 過量投与 75
2.5.5.8 市販後安全性報告 76
2.5.5.9 安全性に関する結論 76
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 78
2.5.6.1 治療の背景 78
2.5.6.2 ニルセビマブのベネフィット 78
2.5.6.3 ニルセビマブのリスク 80
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 81
2.5.6.5 ベネフィットとリスクに関する全般的結論 82
2.5.7 参考文献 84

表目次

表 1 ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験 16
表 2 EMA との相談の概要 23
表 3 FDA との相談の概要 24
表 4 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）に対する有効性 47
表 5 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）に対する有効性 50
表 6 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）に対する有効性 53
表 7 少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 62
表 8 MEDLEY シーズン 1：Day 361 までの有害事象の概要 64
表 9 副作用 71

図目次

図 1 24 か月齢以下の小児における RS ウイルス感染症による疾病負荷 11

図 2 米国における地域別の RS ウイルスの流行期間の中央値及び平均感染者数..... 12
図 3 欧州の 17 か国における 2016 年 40 週目～2021 年 20 週目までの RS ウイルスの流行..... 13
図 4 Day 361 までの RS ウイルス感染状況別の血清中抗 RS ウイルス中和抗体の幾何平均濃度：MELODY 及び Study 3..... 31
図 5 重要な有効性の評価項目（MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI、MA RSV LRTI［非常に重度］）における Day 151 までのニルセビマブのベネフィット：MELODY 及び Study 3 36
図 6 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 48
図 7 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 51
図 8 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児でのニルセビマブのベネフィット・リスク 83

略語及び専門用語一覧表

本概要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
ADA	antidrug antibody：抗薬物抗体
CHD	congenital heart disease：先天性心疾患
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use：医薬品委員会
CI	confidence interval：信頼区間
CLD	chronic lung disease：慢性肺疾患
COVID-19	coronavirus infectious disease - 2019：新型コロナウイルス感染症
CPAP	continuous positive airway pressure：持続陽圧呼吸療法
CRF	case report form：症例報告書
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
Fc	fragment crystallizable：Fc 領域
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HFNC	high flow nasal cannula：高流量鼻カニューレ
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
ICU	intensive care unit：集中治療室
IEA	Integrated Efficacy Analysis：統合有効性解析
IgG1κ	immunoglobulin G1 kappa：免疫グロブリン G1κ
ISA	Integrated Safety Analysis：統合安全性解析
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
MA	medically attended：受診を要した
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MA LRTI	medically attended lower respiratory tract infection：受診を要した下気道感染
MA RSV LRTI	medically attended respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection：受診を要した RS ウイルスによる下気道感染
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
MEDI8897	nirsevimab：ニルセビマブ
MELODY 安全性コホート	MELODY (Safety Cohort)
MELODY 主要コホート	MELODY (Primary Cohort)
Study 3 推奨用量	Study 3 (Proposed Dose)
MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団	MELODY (Primary Cohort)/Study 3 Pool
MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団	MELODY (Primary Cohort)/Study 3 (Proposed Dose) Pool
MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団	MELODY (Primary Cohort)/Study 3 (Proposed Dose) Safety Pool

略語及び専門用語	用語の説明
MELODY 併合コホート	MELODY (All Subjects)
MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団	MELODY (All Subjects)/Study 3 Safety Pool
MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団	MELODY (All Subjects)/Study 3 (Proposed Dose) Safety Pool
NE	not evaluable：評価不能
NIRS/NIRS	MEDLEY においてシーズン 1 でニルセビマブ、シーズン 2 でニルセビマブが投与された群
NOCD	new onset chronic disease：新規発症慢性疾患
PALI/NIRS	MEDLEY においてシーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でニルセビマブが投与された群
PALI/PALI	MEDLEY においてシーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でパリビズマブが投与された群
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
PFS	prefilled syringe：プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：医薬品医療機器総合機構
PT	preferred term：基本語
RR	relative risk：相対リスク
RRR	relative risk reduction：相対リスク減少
rRSV	recombinant RS visus：遺伝子組換え RS ウイルス
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
YTE	M252Y/S254T/T256E substitutions in the immunoglobulin heavy chain to increase FcRn affinity that results in the increased half-life of an antibody：抗体の半減期を改変する免疫グロブリン重鎖定常領域のアミノ酸置換（M252Y/S254T/T256E）
シーズン 1	生後初回の RS ウイルス流行シーズン
シーズン 2	生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン
小児	特に説明がない限り、臨床試験で対象となった被験者（治験薬投与時に 24 か月齢以下の新生児、乳児及び幼児を含む）全体を指す用語として「小児」を用いた。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的クラス

ニルセビマブ（MEDI8897）は、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（mAb）であり、RS ウイルス F タンパク質の膜融合前構造に対する長時間作用型の中和抗体である。本抗体は、Fc 領域に YTE 置換を有しており血清中での消失半減期が延長されている。ニルセビマブは、融合前の F タンパク質上の抗原部位 Ø における高度に保存されたエピトープに結合する（RS ウイルス A 型及び B 型に対する平衡解離定数：それぞれ 0.12 nM 及び 1.22 nM）。ニルセビマブは、ウイルスの侵入過程に必須の膜融合を阻害することにより、ウイルスを中和し、細胞間融合を阻止する。

2.5.1.2 申請効能又は効果並びに用法及び用量

米国の承認申請における効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）を以下に示す。日本の承認申請における効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）は臨床に関する概括評価 補遺 2.5.1.1 項を参照されたい。

効能又は効果

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える又は生後初回の RS ウイルス流行シーズン中の小児並びに生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児（未熟児慢性肺疾患、血行動態に異常のある先天性心疾患、免疫不全、ダウン症候群、嚢胞性線維症、神経筋疾患及び先天性気道異常を有する小児を含むが、これらに限定されない）における RS ウイルスによる下気道疾患の発症抑制

用法及び用量

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児におけるニルセビマブの推奨用量は、体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg の固定用量の単回投与である。RS ウイルス流行シーズン中に出生した小児では、出生時からニルセビマブを投与すべきである。RS ウイルス流行シーズン外に出生した小児では、RS ウイルス流行シーズンの前にニルセビマブを投与することが望ましい。

生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児におけるニルセビマブの推奨用量は、200 mg（100 mg × 2 か所の筋肉内投与）とした。

心肺バイパス手術を受けた小児では、ニルセビマブの適切な血清中濃度を確保するため、手術後の安定が得られ次第、ニルセビマブの補充投与を推奨する。ニルセビマブの初回投与から 90 日以内の場合、補充投与の用量は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンでは体重に応じて 50 mg 又は 100 mg、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンでは 200 mg である。初回投与から 90 日超が経過した場合、RS ウイルス流行シーズンの残りの期間における十分な薬効を確保するため、補充投与の用量は生後初回の RS ウイルス流行シーズンでは体重にかかわらず 50 mg、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンでは 100 mg とする。

ニルセビマブは医療従事者による筋肉内注射を想定している。

2.5.1.3 科学的背景及び医療上のアンメットニーズ

2.5.1.3.1 RS ウイルスによる下気道感染及び疾病負荷

RS ウイルスは、新生児、乳幼児及び低年齢の小児の下気道感染において、世界的に最も一般的な原因であり、RS ウイルスによる下気道感染は入院の主な原因となっている。2019 年には、5 歳未満の小児のうち 3300 万人が RS ウイルスによる下気道感染を発症し、360 万人がそれにより入院したと推定されている（Li et al 2022a）。5 歳未満の小児の病院での死亡数は約 59600 人と推定されており、低中所得国では約 43600 人と報告されている。高所得国では RS ウイルス感染による死亡率は低いが、入院患者の疾病負荷は大きく、最も大きな負荷が低年齢の乳幼児に生じている。予防目的の薬剤を使用しない場合、米国の新生児及び乳幼児には年間約 59 万件の受診を要する RS ウイルスによる下気道感染が発現すると推定されている（Rainisch et al 2020）。疫学的研究及び分子学的研究により、RS ウイルスは 2 つの高度に異なる系統学的サブタイプ（A 型及び B 型）に分類されており、これらは優位性を交互に交代する（Baek et al 2012、Komoyo et al 2021、Reiche and Schweiger 2009、Venter et al 2001）。

RS ウイルスは、新生児、乳幼児及び低年齢の小児における下気道感染の主な病原体であり、小児細気管支炎の最大 90%、小児肺炎の最大 40%の原因と推定されている（Hall 2001）。米国の 1 歳未満の乳幼児における RS ウイルス感染による平均入院率は、インフルエンザウイルス感染による入院率の 16 倍高かった（Zhou et al 2012）。0～3 歳の小児における RS ウイルスによる入院率は、パラインフルエンザに関連する入院率の 4 倍、インフルエンザウイルス感染に関連する入院率の 9 倍高かった（Forster et al 2004）。また、米国の乳幼児における RS ウイルスによる呼吸器疾患の超過死亡率は、インフルエンザと比較して 5 倍高かった（Hansen et al 2022）。

RS ウイルスによる下気道感染は、肺胞及び細気管支の感染及び炎症を特徴とする重篤で生命を脅かす可能性のある疾患である。RS ウイルスによる下気道感染は、浮腫及び粘液分泌の増加を伴う末梢気道上皮の壊死及び脱落と関連しており、気道閉塞並びに典型的な臨床像である過膨脹、無気肺及び喘鳴の原因となる（Hall 2001）。乳幼児の気道の直径が小さいことに関連して、RS ウイルスによる下気道感染は出生直後 1 年間に発現した場合が最も重度である。RS ウイルスによる入院のリスクを高める既知の因子には、男性、6 か月齢未満、密集、同胞及び保育所での曝露が含まれる（Bont et al 2016）。

健康な正期産児を含むすべての新生児及び乳幼児は、重度の RS ウイルスによる下気道感染のリスクを有している。RS ウイルスによる下気道感染は、1 歳未満の小児における最も多い入院理由である（Hall 2001、Hall 2012、Murray et al 2014、Rha et al 2020）。欧州及び北米のデータでは、RS ウイルスによる下気道感染により入院した新生児及び乳幼児の過半数は、重篤な基礎疾患を有さない正期産児であった（Hall 2012、Murray et al 2014、Bont et al 2016、Rha et al 2020）。

重篤な基礎疾患を有する一部の乳幼児（早産児及び慢性肺疾患［CLD］、先天性心疾患［CHD］、嚢胞性線維症、神経筋疾患、ダウン症候群、先天性又は後天性［抗癌化学療法又は臓器移植等によるもの］免疫不全を有する乳幼児を含む）は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを過ぎても重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱なままである（Chaw et al 2020a、Chaw et al 2020b、Resch et al 2009、Manzoni et al 2017）。肺の発育不全、血管又は肺機能の障害、分泌物の貯留及び免疫不全は、いずれも RS ウイルスによる下気道感染の病態を悪化させ、重症度を高める可能性がある（Chaw et al 2020a、Chaw et al 2020b）。

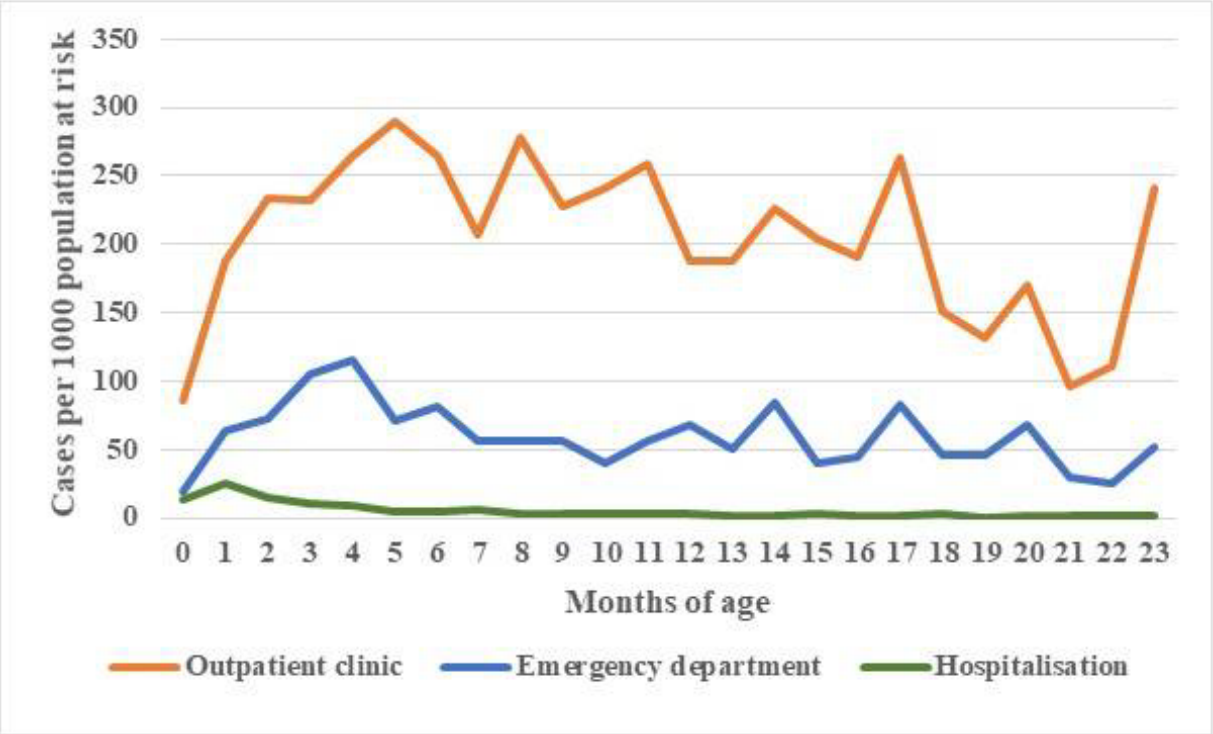
免疫不全を有する小児は特に重度の呼吸器疾患を発現し、入院が長期化し、集中治療室（ICU）への入院率が高くなる可能性がある（Asner et al 2013、Moyes et al 2013、Manzoni et al 2017）。また、RS ウイルス関連の死亡率は、RS ウイルスに感染した健康な乳幼児では 0.5%未満

であるのに対し、免疫不全を有する未治療の小児では 60%に達する可能性がある（Asner et al 2013、Moyes et al 2013）。これらの脆弱な集団は、RS ウイルスに対する予防策が必要である。

小児における RS ウイルス感染症による疾病負荷は生後 1 年目で高い。欧州の 7 か国における 1000 人あたりの RS ウイルス関連の平均年間入院率は、1 歳未満では 8.6～22.3、1～4 歳では 0.2～2.24 であった。入院率は生後 2 か月目にピークに達するが、乳幼児期を通して高い（Reeves et al 2020）。北米及び欧州における疫学研究の系統的レビューでは同様の入院率及び傾向が認められ、RS ウイルス関連の急性呼吸器感染による 1000 人あたりの年間入院率は、生後 1 年目では 3.2～42.7 であり、年齢の上昇とともに減少し、1～4 歳では 0.6～1.78 であった（Bont et al 2016）。なお、報告された RS ウイルス関連の入院率は、研究ごと及び同一研究内の流行シーズンごとにばらつきが大きかった（Bont et al 2016）。

乳幼児では入院の疾病負荷が大きい一方で、生後 1 年目では外来受診の疾病負荷も大きい（図 1）（Lively et al 2019、Forster et al 2004）。外来で管理される疾患の重症度は、入院で管理される疾患とほぼ同程度であり、外来又は救急外来を受診した小児のそれぞれ 73%及び 85%で努力性呼吸が認められる（Hall et al 2009）。米国の研究では、RS ウイルス流行シーズン中の 5 歳未満の小児における急性呼吸器感染症による救急外来の 18%及び外来の 15%が RS ウイルスによるものであった（Hall et al 2009）。英国では、5 歳未満の小児において、1 年間の急性呼吸器疾患による一般開業医への受診の 16%が RS ウイルスによるものであった（Cromer et al 2017）。

図 1　　24 か月齢以下の小児における RS ウイルス感染症による疾病負荷



Rate of hospital admission for laboratory-confirmed RT-PCR RSV acute respiratory illness based on US surveillance data from 4 RSV seasons (October through March 2000 to 2005) (Hall et al 2013).
Rates of outpatient clinical and emergency department visits for laboratory-confirmed RT-PCR RSV acute respiratory illness or fever based on US surveillance data from 5 RSV seasons (November through April 2004 to 2009) (Lively et al 2019).
RSV = respiratory syncytial virus; RT-PCR = reverse transcriptase-polymerase chain reaction; US = United States of America
Source: Derived from Table 2 (Hall et al 2013) and Table 1 (Lively et al 2019).

小児の RS ウイルス感染による家庭及び職場の生産性に対する社会経済的な負荷は重い。米国、カナダ及びフィンランドにおける RS ウイルスのために入院した 1 歳未満の小児を持つ働く親の平均欠勤率は 49～73%、平均仕事障害率は 78～81%であった（Heikkinen et al 2017、Mitchell et al 2017、Pokrzywinski et al 2019）。

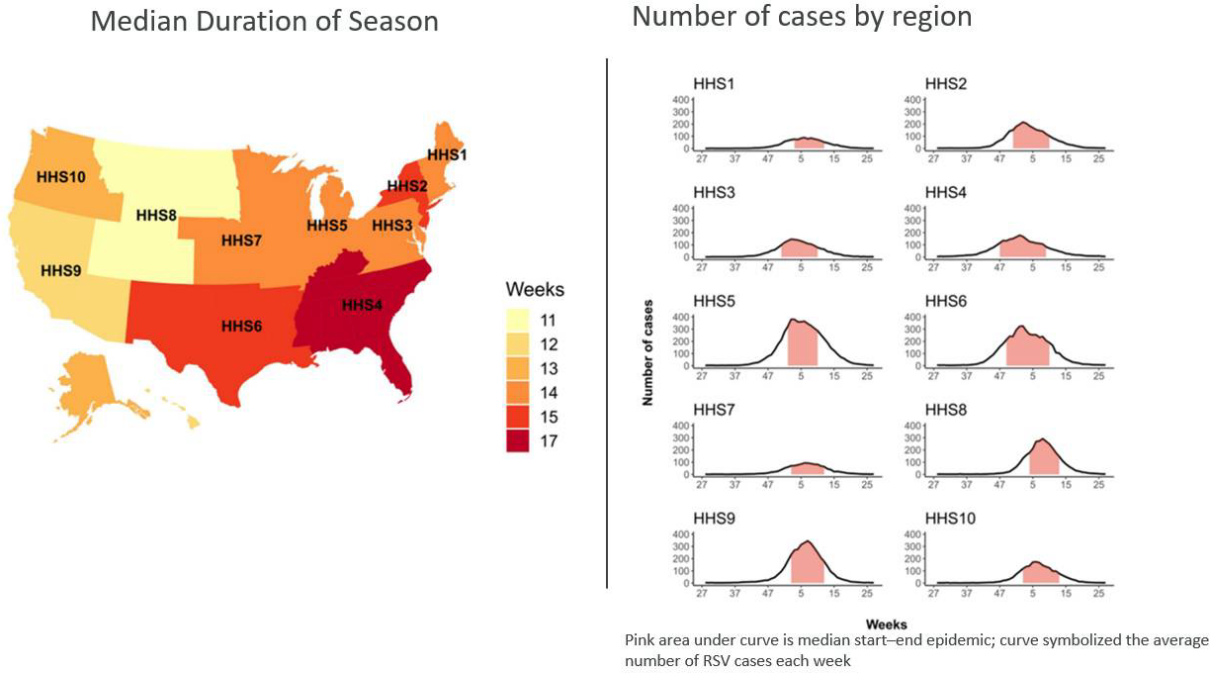
乳幼児期に RS ウイルス感染症を適切に管理することにより、その後に長期的なベネフィットが得られる可能性がある。乳幼児における RS ウイルスによる下気道感染は、長期の呼吸器系疾患の罹患率（成人期の喘鳴、喘息、肺機能障害等）と関連している。乳幼児期から小児期までのコホートを前向きに追跡した長期研究では、乳幼児期に RS ウイルスによる細気管支炎の病歴を有する被験者におけるその後の喘鳴エピソード及び／又は喘息の発現率の増加との関連が示唆された（Escobar et al 2013、Pérez-Yarza et al 2007、Romero et al 2010、Ruotsalainen et al 2010、Sigurs et al 2005）。

2.5.1.3.2　　RS ウイルスによる下気道感染の季節性

RS ウイルスの流行は例年ほぼ予測可能である。RS ウイルスの流行時期について、各半球で緯度による差異が世界的に認められている（Li et al 2019）。米国では、RS ウイルスの感染は一般

的に 10 月から 3 月にかけて活発であり、1 月がピークである（Li et al 2019）。米国における RS ウイルスの流行期間の中央値は、地域によって 11～17 週間である（図 2）。

図 2　　米国における地域別の RS ウイルスの流行期間の中央値及び平均感染者数

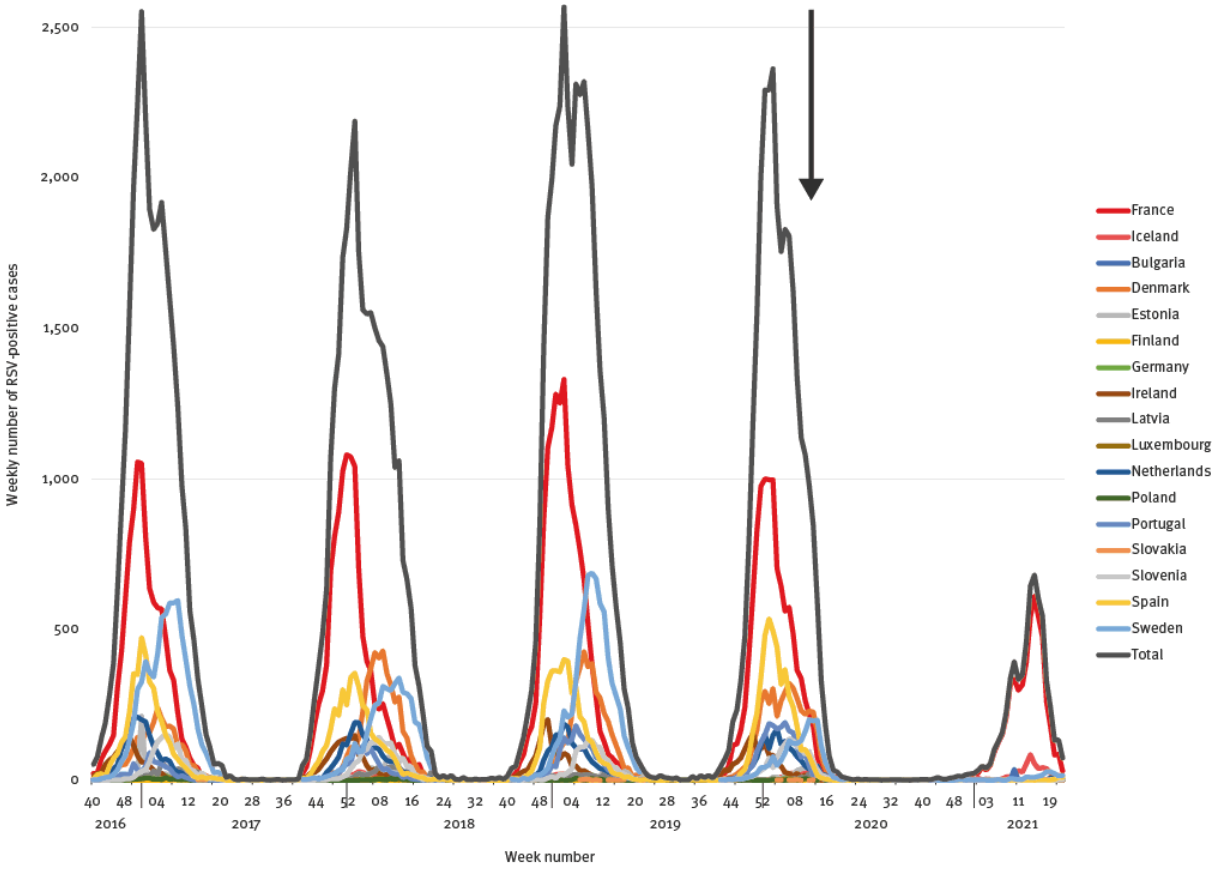


Data based on RSV seasonality between the years 2005 to 2019.
HHS = US Department of Health and Human Services; HHS1 = Boston; HHS2 = New York City; HHS3 = Philadelphia; HHS4 = Atlanta; HHS5 = Chicago; HHS6 = Dallas; HHS7 = Kansas City; HHS8 = Denver; HHS9 = San Francisco; HHS10 = Seattle; RSV = respiratory syncytial virus; US = United States.
Source: Staadegaard et al 2021

欧州では、RS ウイルスの感染は 10 月から 5 月に発生し、12 月から 3 月にピークが認められる（Li et al 2019、Obando-Pacheco et al 2018）。欧州の大部分の国では、RS ウイルスの流行の開始、終了及び／又はピークの時期は、毎年 1～3 週間しか異ならない（Obando-Pacheco et al 2018）。これらの季節的な流行のピークは、医療サービス、特に小児科の集中治療の病床を圧迫する。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミック前では、欧州の国々でこのような例年予測可能な RS ウイルス流行の傾向が見られていた（図 3）。

2020～2021 年の流行シーズンは例年と異なり、COVID-19 の予防策の影響により、世界的に RS ウイルスの大きな流行は起こらなかった。その結果、COVID-19 による行動制限中に一般的な量の RS ウイルスへの曝露がなく、感染しやすい小児の集団が増加した。疫学モデルでは、この RS ウイルスへの感受性の増加が将来の RS ウイルスの流行時期及び重症度の上昇に影響する可能性が予測され（Baker et al 2020）、シーズン外の流行が実際に広く認められた（CDC 2021a、CDC 2021b、Ujiie et al 2021、van Summeren et al 2021、Williams et al 2021）。RS ウイルスのリバウンド及びシーズン外の流行の潜在的な要因には、学校の再開及び集団の感受性の増加が含まれている（Li et al 2022b）。

図 3　　欧州の 17 か国における 2016 年 40 週目～2021 年 20 週目までの RS ウイルスの流行



The 17 countries represented were selected based on data completeness. The 'total' line represents the weekly number of RSV-positive cases in the 17 countries. Data were extracted via the surveillance atlas, which uses the infrastructure of TESSy by the European Centre for Disease Prevention and Control and the World Health Organisation. The TESSy surveillance network is described in detail elsewhere (Broberg et al 2018). Respiratory syncytial virus-positive cases in Week 53 2020/2021 were added to Week 52 2020/2021. The black arrow represents the declaration of the COVID-19 pandemic.

COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; RSV = respiratory syncytial virus; TESSy = the European Surveillance System.

Source: van Summeren et al 2021

RS ウイルス感染の季節的な急増は、一般診療、救急医療及び小児救命救急医療を圧迫する（ACPRC 2021）。RS ウイルスにより入院した 2 歳未満の小児に関する欧州及び北米のデータでは、入院期間の中央値は 2～12 日であり、約 2～12%の小児が ICU に入院した（Bont et al 2016）。英国国民保健サービスによる 2011～2015 年の小児集中治療監査ネットワークのデータの解析では、年間の小児集中治療の需要は 11 月及び 12 月にピークに達し、主に 1 歳未満の乳幼児における細気管支炎及び肺炎等の呼吸器感染症による予定外の入院が原因となっている（NHS 2017）。この影響は大きく、冬季における小児の待機手術の遅延を引き起こしている。

2.5.1.3.3　　現在の RS ウイルス治療及び医療上のアンメットニーズ

外来患者における RS ウイルス感染の管理は基本的に対症療法であり、補水が行われる。RS ウイルス感染により入院した小児の治療では、重症度（低酸素血症、呼吸不全等）に応じて酸素補給、経鼻的持続陽圧呼吸療法（CPAP）、高流量鼻カニューレ（HFNC）療法又は人工呼吸器等が使用される場合がある（Baraldi et al 2014、Turnham et al 2017）。気管支拡張薬及びステロイド

は、RS ウイルスによる細気管支炎の管理におけるベネフィットが示されていないため、推奨されていない（NICE 2021、Corneli et al 2007、Kerr 2007、Fernandes et al 2013、Gadomski and Scribani 2014、Fogleman 2014）。

重度の RS ウイルス感染症に対する唯一の承認済みの治療法として、リバビリンの吸入製剤が欧州の一部の国、英国及び米国で承認（日本では未承認）されている（EMA 2018b、PHE 2021、Virazole PI 2019）。リバビリンは RS ウイルスの複製を阻害する合成グアノシンヌクレオシドアナログであり、感染の初期段階で開始する必要がある。リバビリンには、長時間のエアロゾル投与の必要性、曝露した医療従事者での毒性の可能性及び費用等、多くの制限がある。特に、臨床試験データが限られているために有効性が確立されておらず（Hoover 2018）、その使用は推奨されていない。

すべての新生児及び乳幼児で RS ウイルス感染症を予防することは、公衆衛生上の重要な優先事項である（Giersing et al 2019）。COVID-19 パンデミック対策で見られたように、非薬物性の介入は一時的に RS ウイルス感染者数を減少させる可能性があるが、長期間持続可能な予防方法ではない。ワクチン開発に 60 年以上が費やされているにもかかわらず、承認されたワクチンはない（Ruckwardt et al 2019）。現在承認されている RS ウイルス感染症の発症抑制を目的とする薬剤はシナジス®（パリビズマブ、米国で 1998 年、欧州で 1999 年に承認、日本で 2002 年に承認）のみであり、重度の RS ウイルス感染症のリスクが最も高い新生児及び乳幼児（在胎期間 35 週以下で RS ウイルス流行シーズン開始時に 6 か月齢未満の早産児、未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する 2 歳未満の小児等）のみを適応としている（Synagis US-PI 2020、Synagis SmPC 2021、シナジス®添付文書 2021）。パリビズマブは RS ウイルスの F タンパク質に対するヒト化 RS ウイルス mAb である（Johnson et al 1997）。パリビズマブは消失半減期が約 1 か月であるため、RS ウイルス流行シーズンを通して毎月投与（筋肉内注射）する必要がある。RS ウイルス流行シーズン中の毎月の受診の負担は、投与遵守の障害となり、パリビズマブのベネフィットを損なう可能性がある（Wong et al 2018）。また、推奨されるパリビズマブの投与対象がさらに限定される国もある。その場合、パリビズマブは高リスクの新生児及び乳幼児の比較的小規模な集団のみで適応となり、RS ウイルス感染による疾病負荷を減少させる効果は限られる。

以上より、すべての新生児及び乳幼児の集団に対して承認されている RS ウイルス感染症の発症抑制を目的とする薬剤及び推奨されている RS ウイルス感染症の治療薬は存在しないため、ほとんどの新生児及び乳幼児は RS ウイルスに対して無防備である。

2.5.1.4 申請効能又は効果におけるニルセビマブ開発の根拠

RS ウイルス感染症による疾病負荷及びその重篤性から、RS ウイルスの予防は世界的な優先事項であり、60 年以上にわたってワクチン開発が続けられている。しかし、現在、RS ウイルスに対して承認されているワクチンはなく、一般診療で推奨される治療法もない。RS ウイルス感染症の発症抑制で承認されている唯一の薬剤であるパリビズマブは、RS ウイルス流行シーズン中に毎月注射する必要があり、リスクの高い集団を適応としており、大部分の新生児及び乳幼児は無防備である。

ニルセビマブは、遺伝子組換えヒト IgG1κ mAb であり、RS ウイルスの A 型及び B 型のいずれのサブタイプに対しても強力な中和活性を有する。ニルセビマブは、Fc 領域中で M252Y/S254T/T256E（YTE）の 3 つのアミノ酸を置換することで、血清中の消失半減期を延長している。固定用量の単回投与により、少なくとも 5 か月の発症抑制効果を得ることを目的としている。

以下の理由により、ニルセビマブは重要な医療上のニーズを満たす可能性がある：

- RS ウイルス感染症の流行は例年予測可能であり、一般的な持続期間は 5 か月未満である。
- RS ウイルス流行シーズンの開始前（RS ウイルス流行シーズン中に出生した小児では出生時）のニルセビマブの単回投与により、少なくとも 5 か月の発症抑制効果を得ることができる。
- 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児を含め、重度の疾患のリスクが高い小児において、ニルセビマブの単回投与は現在の標準的な発症抑制の薬剤（RS ウイルス流行シーズン中に月 1 回で計 5 回の注射を必要とするパリビズマブ）よりも利点がある。
- ニルセビマブの発症抑制効果は迅速に発揮されるため、COVID-19 パンデミックで認められたような RS ウイルスの流行時期の変化に対応可能である。

2.5.1.5 臨床開発プログラム

2022 年 1 月、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える新生児及び乳幼児における RS ウイルスによる下気道疾患の発症抑制を適応として、中央承認手続きを介した迅速審査による医薬品販売承認申請を欧州医薬品庁（EMA）へ提出し、2022 年 10 月に承認された。また、2022 年 [redacted] 月、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える新生児及び乳幼児における RS ウイルスによる下気道疾患の発症抑制を適応として、医薬品販売承認申請を米国食品医薬品局（FDA）に提出した。

ニルセビマブの臨床開発プログラムでは、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児並びに生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児における RS ウイルスによる下気道疾患の発症抑制のためのニルセビマブの安全性及び有効性を検討した。本申請の臨床データパッケージには、二重盲検、ランダム化試験 3 試験（Study 3［D5290C00003］、MELODY［D5290C00004］及び MEDLEY［D5290C00005］）及び免疫不全を有する小児を対象とした非盲検試験 1 試験（MUSIC［D5290C00008］）が含まれている。

臨床データパッケージには、安全性、薬物動態（PK）及び抗薬物抗体（ADA）を評価した完了済みの用量漸増試験 2 試験（Study 1［D5290C00001］及び Study 2［D5290C00002］）も含まれており、これらの試験のデータは（MELODY、Study 3 及び MEDLEY とともに）小児におけるニルセビマブの有効な曝露量を設定するための母集団 PK モデルに用いた。

試験デザインの概要を表 1 に、詳細を 2.5.4.1 項に示す。これらの試験のデータに基づき、ニルセビマブの臨床薬理（2.5.3 項）、有効性（2.5.4 項）及び安全性（2.5.5 項）を評価した。

表 1　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

試験番号 （略称） 資料区分 実施状況	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法及び用量	解析別のランダム化例数 （投与例数）
完了				
D5290C00001 **（Study 1）** **参考資料**	第I相、用量漸増、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（安全性、PK 及び ADA）	18 歳以上 50 歳未満の健康成人	**ニルセビマブ：** 300、1000 又は 3000 mg 単回静脈内投与 100 又は 300 mg 単回筋肉内投与 **プラセボ：**単回筋肉内／静脈内投与	**ニルセビマブ：**102 例（102 例） **プラセボ：**34 例（34 例）
D5290C00002 **（Study 2）** **参考資料**	後期第 I 相／前期第 II 相、用量漸増、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（安全性、PK 及び ADA）	生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える早産児（在胎期間 32 週以上 35 週未満）	**ニルセビマブ：**10、25 又は 50 mg 単回筋肉内投与 **プラセボ：**単回筋肉内投与	**ニルセビマブ：**71 例（71 例） **プラセボ：**18 例（18 例）
D5290C00003 **（Study 3）** **評価資料**	後期第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（有効性、安全性、PK 及び ADA） 有効性の主要評価項目：MA RSV LRTI 副次評価項目：入院を伴う MA RSV LRTI	生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満） 23 か国	**ニルセビマブ：**50 mg 単回筋肉内投与 **プラセボ：**単回筋肉内投与	**最終解析** [a] **ニルセビマブ：**969 例（968 例 [a]） （推奨用量となる体重 5 kg 未満の被験者 570 例［572 例 [a]］を含む） **プラセボ：**484 例（479 例 [a]） （推奨用量となる体重 5 kg 未満の被験者 290 例 ［288 例 [a]］を含む）

表 1　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

試験番号 （略称） 資料区分 実施状況	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法及び用量	解析別のランダム化例数 （投与例数）
実施中				
D5290C00004 **（MELODY）** **評価資料** • **主要コホート** （全被験者を Day 511 まで追跡調査完了） • **安全性コホート** （全被験者を少なくとも Day 151 まで追跡調査完了、Day 511 までの追跡調査を実施中）	第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（有効性、安全性、PK 及び ADA） 有効性の主要評価項目：MA RSV LRTI 副次評価項目：入院を伴う MA RSV LRTI	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後期早産児（在胎期間 35 週以上） 31 か国（日本を含む）	**ニルセビマブ**：50 mg（体重 5 kg 未満）又は 100 mg（体重 5 kg 以上）単回筋肉内投与 **プラセボ**：単回筋肉内投与	**主要解析**[b] **主要コホート：** **ニルセビマブ**：994 例（987 例） **プラセボ**：496 例（491 例） **安全性解析**[c] **主要コホート：** 上記と同じ **安全性コホート：** **ニルセビマブ**：1015 例（1011 例） **プラセボ**：507 例（505 例） **全被験者（併合コホート）：** **ニルセビマブ**：2009 例（1998 例） **プラセボ**：1003 例（996 例）

表 1　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

試験番号 （略称） 資料区分 実施状況	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法及び用量	解析別のランダム化例数 （投与例数）
D5290C00005 **（MEDLEY）** **評価資料** • **シーズン 1** （全被験者を Day 361 まで追跡調査完了） • **シーズン 2** （全被験者を少なくとも Day 151 まで追跡調査完了、Day 361 までの追跡調査を実施中）	第 II/III 相、ランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照（安全性、記述的な有効性、PK 及び ADA）	生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎えるパリビズマブの適応となる小児 **シーズン 1**：CLD 又は CHD を有さない在胎期間 35 週未満の早産児（早産児コホート）並びに CLD 又は CHD を有する正期産児及び早産児（CLD/CHD コホート） **シーズン 2**：シーズン 1 でニルセビマブ又はパリビズマブを投与された 12 か月齢以上 24 か月齢以下の CLD 又は CHD を有する小児（CLD/CHD コホート） 25 か国（日本を含む）	**シーズン 1** **ニルセビマブ**：50 mg（体重 5 kg 未満）又は 100 mg（体重 5 kg 以上）単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回 **パリビズマブ**：月 1 回の 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回 **シーズン 2** CLD/CHD コホートのうち、シーズン 1 でニルセビマブを投与された被験者は、ニルセビマブ 200 mg の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回 CLD/CHD コホートのうち、シーズン 1 でパリビズマブを投与された被験者は、1：1 の割合でニルセビマブ（200 mg の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回）又はパリビズマブ（月 1 回の 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回）に再びランダムに割付け	**主要解析（シーズン 1）**[d] **併合コホート（早産児コホートと CLD/CHD コホートの合計）：** **ニルセビマブ**：616 例（614 例）、早産児コホート 407 例（406 例）、CLD/CHD コホート 209 例（208 例） **パリビズマブ**：309 例（304 例）、早産児コホート 208 例（206 例）、CLD/CHD コホート 101 例（98 例） **シーズン 2 解析**[e] **CLD/CHD コホート：** ニルセビマブ／ニルセビマブ[f]：180 例（180 例） パリビズマブ／ニルセビマブ[f]：40 例（40 例） パリビズマブ／パリビズマブ[f]：42 例（42 例）

表 1　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

試験番号 （略称） 資料区分 実施状況	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法及び用量	解析別のランダム化例数 （投与例数）
D5290C00008 **（MUSIC）** **評価資料** • **シーズン 1 及びシーズン 2** （中間解析対象の全被験者を少なくとも Day 151 まで追跡調査完了、Day 361 までの追跡調査を実施中）	第 II 相、非盲検、非対照、単回投与（安全性、記述的な有効性、PK 及び ADA）	免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児： 生後 1 年目で治験薬投与時に生後初回の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 1）を迎える 又は 生後 2 年目で治験薬投与時に生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 2）を迎える 6 か国（日本を含む）	**生後 1 年目コホート：** **ニルセビマブ：**50 mg（体重 5 kg 未満）又は 100 mg（体重 5 kg 以上）単回筋肉内投与 **生後 2 年目コホート：** **ニルセビマブ：**200 mg 単回筋肉内投与	**中間解析：**[g] 推奨用量のニルセビマブを投与された免疫不全を有する被験者 60 例（生後 1 年目 35 例、生後 2 年目 25 例）[h]

[a] Study 3 の最終解析は、ランダム化されたすべての被験者の Day 361 までのデータについて、すべての被験者が最終来院を完了した時点で実施した。プラセボにランダム化された 2 例が誤ってニルセビマブを投与され、いずれも As-treated 解析対象集団ではニルセビマブ群に含まれた。

[b] MELODY の主要解析（DCO：2021 年 3 月 11 日）は、主要コホートでランダム化されたすべての被験者が少なくとも Day 361 までの追跡調査を完了した時点で実施した。主要解析は主要コホートにおける有効性の最終解析であり、Day 151 までの有効性データが含まれた。

[c] MELODY の安全性解析（DCO：2022 年 3 月 31 日）は、安全性コホートでランダム化されたすべての被験者が少なくとも Day 151 までの追跡調査を完了した時点で実施した。安全性解析には、安全性コホートにおける Day 151 までの有効性データ並びに少なくとも Day 151 までの安全性、PK、ADA、RS ウイルスの中和抗体及び RS ウイルスの血清学的データが含まれた。安全性解析は安全性コホートにおける有効性の最終解析であった（MELODY 中間 CSR）。また、安全性解析には、主要コホートにおける Day 511 までの安全性、PK、ADA、RS ウイルスの中和抗体及び RS ウイルスの血清学的データが含まれた。得られたすべての安全性、PK、ADA、RS ウイルスの中和抗体及び RS ウイルスの血清学的データは、主要コホートと安全性コホートで併合した（MELODY 中間 CSR）。

[d] MEDLEY の主要解析（DCO：2021 年 5 月 3 日）は、併合コホート（早産児コホート +CLD/CHD コホート）でランダム化されたすべての被験者がシーズン 1 の少なくとも Day 151 までの追跡調査を完了した時点で実施し、得られたすべての安全性、PK、ADA 及び記述的な有効性データが含まれた（MEDLEY 中間 CSR）。

[e] MEDLEY では、CLD/CHD コホートの被験者のみがシーズン 2 へ移行し、2 回目の治験薬を投与された。MEDLEY のシーズン 2 解析（DCO：2022 年 4 月 30 日）は、CLD/CHD コホートでランダム化されたすべての被験者がシーズン 2 の少なくとも Day 151 までの追跡調査を完了した時点で実施した。シーズン 2 解析には、シーズン 1（シーズン 1 の Day 361 まで）及びシーズン 2（シーズン 2 の少なくとも Day 151 まで）について、DCO 時点で得られたすべての安全性、PK、ADA 及び記述的な有効性データが含まれた（MEDLEY 中間 CSR）。

[f] MEDLEY のシーズン 2 解析では、ランダム化例数（投与例数）は「シーズン 1 の治験薬／シーズン 2 の治験薬」（例えば、「パリビズマブ／ニルセビマブ」はシーズン 1 でパリビズマブにランダム化され、シーズン 2 でニルセビマブに再びランダム化された被験者を指す）と表記した。

[g] MUSIC の中間解析（DCO：2022 年 5 月 16 日）は、2021 年末までに各国で登録されたすべての被験者が Day 151 までの追跡調査を完了した時点で実施した。中間解析には、これらの被験者におけるすべての安全性、PK、ADA 及び記述的な有効性データが含まれた（MUSIC 中間 CSR）。

[h] 50 mg/100 mg を投与された 12 か月齢以上の 1 例が「生後 2 年目」に集計された。

ADA = 抗薬物抗体、CHD =（血行動態に異常のある）先天性心疾患、CLD =（未熟児）慢性肺疾患、CSR = 治験総括報告書、DCO = データカットオフ、MA
RSV LRTI = 受診を要した RS ウイルスによる下気道感染、PK = 薬物動態

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準及び規制ガイダンスの遵守

2.5.1.6.1 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守

アストラゼネカ社の手順書、社内品質管理方法及び監査プログラムにより、医薬品規制調和国際会議が規定する医薬品の臨床試験の実施の基準に従って臨床試験プログラムが実施されたことを保証する。

2.5.1.6.2 規制ガイダンス

ニルセビマブの臨床試験のデザイン、実施及び治験総括報告書（CSR）作成では、医薬品の臨床試験の実施の基準に加えて以下のガイドラインを考慮した。

- Respiratory Syncytial Virus Infection: Developing Antiviral Drugs for Prophylaxis and Treatment Guidance for Industry（FDA 2017）
- Guideline on Clinical Evaluation of Vaccines（EMA 2018a）
- Guideline of the Clinical Evaluation of Medicinal Products Indicated for the Prophylaxis or Treatment of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease（EMA 2018b）

また、以下の COVID-19 に関連した臨床試験に関する規制ガイダンスにも従った：

- Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency（FDA 2021）
- Guidance on the Management of Clinical Trials During the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic（EMA 2021）
- Points to Consider on Implications of Coronavirus Disease (COVID-19) on Methodological Aspects of Ongoing Clinical Trials（EMA 2020）
- Managing Clinical Trials During Coronavirus (COVID-19)（MHRA 2020）

本申請に含めたニルセビマブの臨床プログラムは、これらのガイドラインに示された基準を満たしている。臨床試験のデザイン及び実施に対する COVID-19 の影響については、2.5.4.1.1 項に記載した。

2.5.1.6.3 本承認申請に関連する規制当局との相談内容

臨床開発計画は、小児におけるニルセビマブの開発プログラムに関する規制当局の助言を踏まえてデザインされており、RS ウイルスに関する FDA 及び EMA のガイドライン（FDA 2017、EMA 2018b）に従っている。

臨床試験プログラム（Study 3、MELODY 及び MEDLEY）の計画を確認するために、20[redacted]年の[redacted]に FDA、EMA 医薬品委員会（CHMP）及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）に科学的助言を求め、[redacted]に関する最初の助言を得た。これらの相談を通して、[redacted]が確認され、[redacted]が提示された。

20[redacted]年[redacted]月、EMA CHMP 及び FDA から追加の科学的助言を得た。科学的助言を要求した目的は、[redacted]

[redacted]を提供し、[redacted]について合意することであった。

科学的助言は、EMA CHMP、Rapporteur（デンマーク医薬品庁）及び Co-Rapporteur（Paul Ehrlich Institute、ドイツ）との[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月）並びに FDA との[redacted]相談（20[redacted] 年[redacted]月）でも得られた。

各規制当局との臨床に関する主な合意内容の概要を以下に示す。

PMDA からの助言については、臨床に関する本概括評価補遺 2.5.1.4 項を参照されたい。

2.5.1.6.3.1 欧州医薬品庁

EMA との相談及び臨床に関する主な合意の概要を表 2 に示す。

表 2 EMA との相談の概要

相談	合意の概要
[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月）	科学的助言を通して[redacted]が確認され、[redacted]が提示された。 [redacted]が受け入れられた。 EMA の助言に基づき、[redacted]し、以下の内容を更新した：（1）[redacted]及び（2）[redacted]。
CHMP からの文書による科学的助言（20[redacted] 年 [redacted] 月）	CHMP は、[redacted]の後に、[redacted]に関して、[redacted]と助言した。[redacted]は以下のデータに基づく。 • [redacted] • [redacted] • [redacted] また、CHMP は、これらのデータから[redacted]、[redacted]された場合、[redacted]と考えられると助言した。
Rapporteur 及び Co-Rapporteur との[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月）	[redacted]であり、[redacted]ことが確認された。 [redacted]、[redacted]と考えられた。 Rapporteur と Co-Rapporteur は、[redacted]ことを支持した。
迅速審査の申請	CHMP により 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に承認された。
EMA 小児委員会	2～18 歳未満の小児の集団における臨床試験の免除及びパリビズマブの適応となる集団への有効性の外挿計画を含む、小児用医薬品開発計画が 2016 年 5 月 20 日に合意された（EMEA-001784-PIP01-15）。 小児用医薬品開発計画の修正について、2019 年 9 月 10 日、2020 年 3 月 18 日及び 2021 年 8 月 11 日に EMA から合意を得た。 最新の小児用医薬品開発計画は、初回の承認申請資料で合意した臨床データパッケージに合わせて修正された。

CHMP = 医薬品委員会、EMA = 欧州医薬品庁、PK = 薬物動態

2.5.1.6.3.2 米国食品医薬品局

FDA との相談及び臨床に関する主な合意の概要を表 3 に示す。

表 3　　FDA との相談の概要

相談	合意の概要
[redacted]相談／[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]に、[redacted]について以下の助言を得た： • [redacted]ことが合意された。 • [redacted]について合意された。 • FDA は、[redacted]と助言した。
[redacted]相談／[redacted]の会議（20[redacted]年[redacted]月）	助言を通して[redacted]と[redacted]が確認され、[redacted]が提示された。 この助言に基づき、[redacted]し、以下の内容を更新した： • [redacted]として[redacted]した。 • [redacted]し、[redacted]した。 • [redacted]するため、[redacted]した。
[redacted]の相談	ニルセビマブの承認申請における[redacted]、並びに[redacted]を FDA へ提出した。 [redacted]し、FDA の推奨事項を取り入れた。

表 3　　FDA との相談の概要

相談	合意の概要
[redacted]（20[redacted] 年 [redacted]月）	[redacted]の目的は、[redacted]を FDA へ提供し、[redacted]について合意することであった。 FDA は、[redacted]に合意した。 [redacted]するため、FDA は、[redacted]し、[redacted]ことを助言した。[redacted]し、[redacted]ことが合意された。 FDA は、[redacted]に合意した。[redacted]が合意された。
FDA との [redacted] の合意（20[redacted] 年 [redacted]月）	[redacted]が合意された。 合意された [redacted] では、[redacted]が含まれている。

ADA = 抗薬物抗体、CHD = 先天性心疾患、CLD = 慢性肺疾患、COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症、FDA = 米国食品医薬品局、PK = 薬物動態

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

市販のニルセビマブ製剤は、医療従事者による筋肉内注射を想定したプレフィルドシリンジ（PFS）充填無菌液剤であり、ニルセビマブを 50 mg（充填量：0.5 mL）又は 100 mg（充填量：1.0 mL）含む 2 製剤とする予定である。製剤は、30 mmol/L L-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩、80 mmol/L L-アルギニン塩酸塩、120 mmol/L 精製白糖、0.02%（w/v）ポリソルベート 80 からなる緩衝液（pH 6.0）にニルセビマブが 100 mg/mL の濃度で調製される。

ニルセビマブ製剤は、安定性を確保し、かつ投与の利便性を向上させることを目的として開発した。処方成分は、製剤の溶解性と安定性についての経験に基づき開発した。処方には保存剤は含まず、製剤は単回投与のみを想定している。

初期の臨床試験（Study 1 及び Study 2）は、ポリソルベート 80 の濃度が 0.04%（w/v）であること以外はその後の試験と同様の処方で、ガラスバイアルに充填した凍結乾燥製剤を用いて実施した。Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC は、市販製剤と同じ液剤処方（ただし、仕様はガラスバイアル）を用いて実施した。市販の PFS 製剤は臨床試験では使用されなかったものの、規制当局（FDA、EMA 及び PMDA）より、[redacted]、との肯定的な助言を得ている。これらの分析的同等性／同質性試験の結果、市販の PFS 製剤はバイアル製剤（臨床試験で使用）と同等であることが示された（第 3 部 2.S.2.6 項）。

臨床生物薬剤学試験は実施しなかった。

ニルセビマブの生物薬剤学試験の概要については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項を参照のこと。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ニルセビマブの PK、薬力学（PD）及び免疫原性は、Study 1、Study 2、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で評価した（試験デザインの概要は表 1 参照）。

Study 1、Study 2、Study 3 及び MELODY 主要コホートの併合データを用いて母集団 PK モデルを構築した。有効性を評価した試験（Study 3 及び MELODY 主要コホート）における個別の曝露量を推定し、有効性の主要評価項目（Day 151 までの MA RSV LRTI）の曝露－反応解析及び有効性の目標曝露量の設定に使用した。

MEDLEY の対象集団に対する有効性の PK に基づく外挿を支持するため、MEDLEY（シーズン 1 及びシーズン 2）のデータを用いて母集団 PK モデルを順次更新した。MEDLEY の対象集団（早産児［シーズン 1］及び CLD/CHD を有する小児［シーズン 1 及びシーズン 2］を含む）における個別の曝露量を推定し、目標曝露量と比較した。MUSIC における生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える免疫不全を有する小児についても、有効性を PK に基づいて外挿するために PK 評価を実施した。

ニルセビマブの免疫原性は臨床試験 6 試験で評価し、ニルセビマブの ADA が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響を評価した。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC のデータを用いて臨床試験での耐性ウイルス評価を実施した。ニルセビマブの結合部位置換の世界的な発現割合を評価するため、RS ウイルスの大規模疫学調査を実施した。

ニルセビマブの臨床薬理の解析及び結果の詳細（PK、PD、免疫原性及び耐性ウイルスを含む）については、臨床薬理試験 2.7.2 項を参照のこと。ニルセビマブの免疫原性並びに ADA が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響の詳細については、第 5 部 3.5.3 項 Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）を参照のこと。ADA が有効性及び安全性に及ぼす影響については、臨床的有効性 2.7.3.3.4 項及び臨床的安全性 2.7.4.5.5 項にも記載した。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 用量比例性、吸収、分布、代謝及び排泄

ニルセビマブの PK について、ニルセビマブの臨床試験 5 試験（Study 1、Study 2、Study 3、MELODY 主要コホート及び MEDLEY）のデータ及びこれらの試験を含む母集団 PK 解析に基づき、以下の特徴が示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.1 項、2.7.2.3.2 項、2.7.2.3.3 項）。

- 25～300 mg の用量範囲で筋肉内投与後のニルセビマブの全身曝露量は用量に比例して増加した。
- ニルセビマブを筋肉内投与したとき、最高血清中濃度到達時間の中央値（範囲）は 6（1～28）日であった。母集団 PK 解析で推定した吸収半減期は 1.7 日、絶対バイオアベイラビリティは 84%であった。
- 母集団 PK 解析で推定した体重 5 kg で月経後月齢 11.1 か月の代表的な小児におけるニルセビマブの中央及び末梢コンパートメントの分布容積はそれぞれ 216 mL 及び 261 mL であった。
- ニルセビマブはヒト mAb であり、体内に広く分布しているタンパク質分解酵素により分解される。ニルセビマブは肝酵素により代謝されない。
- 母集団 PK 解析で推定した体重 5 kg で月経後月齢 11.1 か月の代表的な小児におけるニルセビマブのクリアランスは 3.42 mL/day であった。
- モデルで推定した小児におけるニルセビマブの終末相の消失半減期の平均値（標準偏差）は 71.4（11.4）日であった。

2.5.3.1.2 内因性及び外因性要因の影響

母集団 PK 解析では、ニルセビマブのクリアランスは体重及び月経後月齢に依存することが示された。人種、ADA 及び CLD 又は CHD の合併について、PK に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。2 歳以下の小児では性差が想定されないため、ニルセビマブの PK に及ぼす性別の影響は評価しなかった。詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.4 項を参照のこと。生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える免疫不全を有する小児（MUSIC）におけるニルセビマブの血清中濃度は、免疫不全を有さない小児と同程度であった（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.7 項）。

ニルセビマブの PK に及ぼす腎又は肝機能障害の影響を検討する臨床試験は実施しなかった。腎臓又は肝臓を介する代謝排泄は mAb の主要な消失経路ではないため、腎又は肝機能の変化がニルセビマブのクリアランスに影響する可能性は低い。

2.5.3.1.3 薬物相互作用

ニルセビマブの薬物相互作用試験は実施しなかった。ニルセビマブは典型的な mAb であることから主に細網内皮系を介する異化により消失するが、肝臓及び腎臓を介する代謝排泄は主要な消失経路ではない。このため、シトクロム P450（CYP）が関与する代謝経路を誘導又は阻害する低分子薬物がニルセビマブの PK に影響する可能性はないと考えられる。

ニルセビマブは原因となる病原体（RS ウイルス）のタンパク質を標的とし、ヒトでは内因性標的を有さない。加えて、分子サイズが大きいことから、低分子の代謝に関与することで低分子の PK の変動要因となる CYP 酵素をニルセビマブが直接的又は間接的に誘導又は阻害する可能性はないと考えられる。

以上より、ニルセビマブが受動的又は能動的に関与する臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性は低いと評価された。

ニルセビマブとワクチンの同時投与に関する情報は 2.5.5.4 項に示した。

2.5.3.2 曝露－反応関係

Study 3 及び MELODY 主要コホートにおけるニルセビマブの曝露－反応関係の評価では、血清中濃度－時間曲線下面積（ベースライン時のクリアランスから算出）と、目標曝露量（12.8 mg·day/mL）を設定した Day 151 までの MA RSV LRTI のリスクの減少との間に、正の相関が認められた。

MELODY では、体重別固定用量（投与時の体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）を投与された被験者の 95%超が目標曝露量を上回った。体重別固定用量のデータでは、ニルセビマブの曝露量と MA RSV LRTI のリスクの関係は認められなかったため、選択した用法・用量は妥当と考えられた。

ニルセビマブの開発プログラムを通じて安全性シグナルは特定されず、ニルセビマブの推奨用量である体重別固定用量（50 mg 又は 100 mg）を投与されたシーズン 1 の Day 1 の体重が 2.5 kg 未満の小児、及びニルセビマブの 200 mg を投与されたシーズン 2 の小児（シーズン 2 の Day 1 における体重が 7 kg 未満の小児を含む）のいずれにおいても、ニルセビマブの最大曝露量と関連する安全性上の懸念は認められなかったことから、安全性に関する曝露－反応解析は実施しなかった（2.5.5.3.4.2 項）。

2.5.3.3 推奨用法・用量

臨床的有効性、安全性、PD、母集団 PK 解析及び曝露－反応解析の結果に基づき、ニルセビマブの推奨用法・用量を以下の通り設定した：

- 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児における投与後少なくとも 5 か月の RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制のための推奨用法・用量は、体重別固定用量（投与時の体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）のニルセビマブの単回筋肉内投与とする。
- 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児における推奨用法・用量は、ニルセビマブ 200 mg（100 mg を 2 回注射）の固定用量の単回筋肉内投与とする。

ワクチンと同様に、固定用量は投与が容易であり、利便性を向上させる。また、PFS として供給することで、医療現場での用量の計算及び調製が不要となり、投与過誤のリスクを最小限にできる。

推奨用法・用量は Study 3 の PK 及び有効性データの解析に基づき設定された。Study 3 では、早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）全体におけるニルセビマブ 50 mg 単回筋肉内投与の有効性が示されたが、体重 5 kg 以上の被験者では有効性の低下が予測された。曝露－反応解析に基づき、目標曝露量を設定した。ニルセビマブの曝露量は体重に依存し、体重 5 kg 以上の小児の大部分では目標曝露量が達成されないことが判明した。したがって、体重 5 kg 以上の小児では、有効曝露量を達成するために 100 mg の用量を推奨した。生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児では、予想される体重の範囲に基づき、有効曝露量を達成するために 200 mg の用量を推奨した。

MELODY では、有効性の主要評価項目について、体重別固定用量のニルセビマブの有効性が示された（2.5.4.3.1 項）。MELODY 主要コホートでは、体重が 5 kg 未満の被験者と 5 kg 以上の被験者のいずれも 95%超がニルセビマブの目標曝露量を上回り、MA RSV LRTI を発現した被験者と発現しなかった被験者の間で曝露量は類似していた。また、MELODY 及び Study 3 で推奨用量を投与されたシーズン 1 の被験者（MELODY の全被験者及び Study 3 の体重 5 kg 未満の被験者）の併合データを用いた曝露－反応解析では、ニルセビマブの曝露量と MA RSV LRTI のリスクの間に関係性は認められなかった。

MEDLEY において推奨用量を投与した際のニルセビマブの血清中濃度は MELODY と同程度であった。MEDLEY の被験者の 80%超が単回投与後に RS ウイルス感染症の発症抑制に必要なニルセビマブの目標曝露量を達成し、事前に規定した MEDLEY の対象集団に対する有効性の外挿の基準は達成された。この基準は重要な部分集団（CHD 又は未熟児 CLD を有する小児及び超早産児［在胎期間 29 週未満］を含む）でも達成された（2.5.4.4 項）。MUSIC で評価した免疫不全を有する小児についても同様の曝露量が達成された。

これらの結果及び母集団 PK 解析の結果から、人種、ADA 及び CLD 又は CHD の合併について、ニルセビマブの PK に及ぼす臨床的に意味のある影響はないと考えられ、体重以外の内因性要因又は外因性要因に基づく用量調節は不要である（2.5.3.1.2 項）。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC においてニルセビマブ（50、100 又は 200 mg）を単回筋肉内投与された 3680 例における安全性の評価に基づくと、ニルセビマブの安全性プロファイルは良好であり、安全性上の懸念は特定されなかった（2.5.5.3 項）。

生後 3 か月以内にニルセビマブを投与された早産児（在胎期間 35 週以下）は 970 例であり、このうち生後 3 か月以内にニルセビマブを投与された超早産児（在胎期間 29 週未満）は 58 例、生後 1 か月以内にニルセビマブを投与された早産児（在胎期間 35 週以下）は 214 例であった。

臨床試験でニルセビマブを投与された体重が最も小さい被験者の体重は 1.6 kg 以上であったが、母集団 PK モデルを用いたシミュレーションでは、50 mg の用量により投与時の体重が 1.0 kg 以上の小児における安全かつ有効な曝露量が得られることが予測されている（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.2 項）。

推奨用法・用量を支持する母集団 PK 解析及び曝露－反応解析の詳細については、各母集団 PK 解析報告書並びに臨床薬理試験 2.7.2.3.3 項及び 2.7.2.3.6 項を参照のこと。用法・用量の設定については臨床的有効性 2.7.3.4 項でも考察した。

パリビズマブと同様に、心肺バイパス手術後では血清中ニルセビマブ濃度の低下（約 60%）が予想される（Synagis US-PI 2020、Synagis SmPC 2021、シナジス®添付文書 2021）。RS ウイルス

の流行シーズン中に心肺バイパス手術を受けた小児における限られた臨床試験データに基づくと、適切な血清中ニルセビマブ濃度を確保するためには、手術後の安定が得られ次第、ニルセビマブの補充投与を実施することが推奨される。MEDLEY で心肺バイパス手術後にニルセビマブを補充投与された被験者における限られた PK 及び安全性データに基づくと、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。ニルセビマブの補充投与における推奨用法・用量は 2.5.1.2 項に示した。詳細については、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 項を参照のこと。

2.5.3.4 薬力学：抗 RS ウイルス中和活性

MELODY 主要コホート、Study 3 及び MEDLEY において、ニルセビマブの単回投与後 Day 31、Day 91 及び Day 151 に観測された抗 RS ウイルス中和活性は、血清中ニルセビマブ濃度と相関しており、ニルセビマブによる抗 RS ウイルス中和活性が確認された。

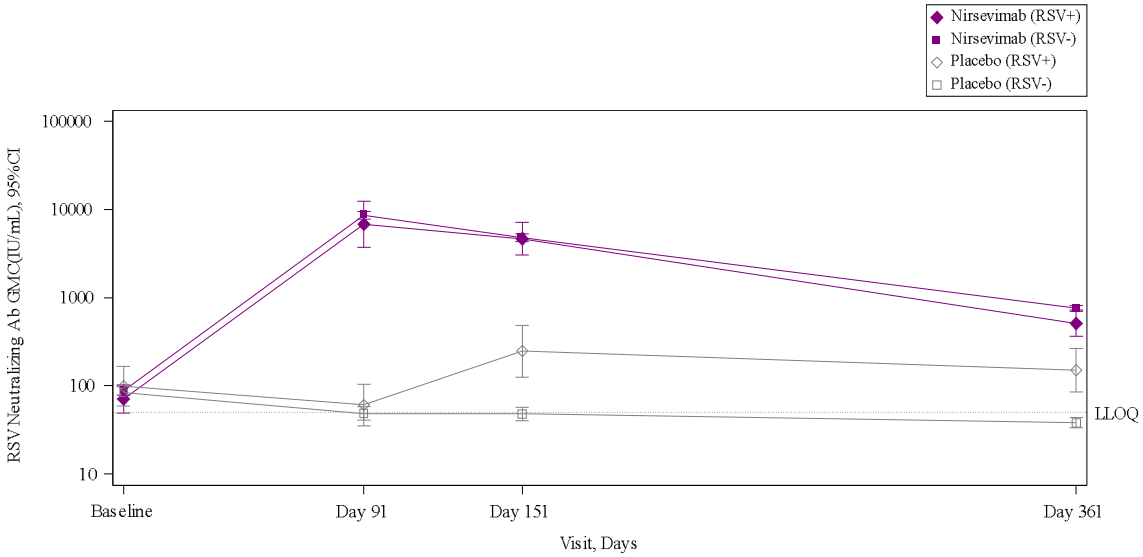
生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者におけるニルセビマブ単回投与後の抗 RS ウイルス中和活性の幾何平均値は、MELODY の Day 31 では 19000 IU/mL 超（ベースラインからの 140 倍超の上昇）、Study 3 の Day 91 では 8000 IU/mL 超（ベースラインからの 90 倍超の上昇）であった（図 4）。

Day 151 における抗 RS ウイルス中和活性はベースライン値より 50 倍超高かった。MELODY 及び Study 3 では、いずれも Day 361 までベースライン値より約 7 倍高く、プラセボよりも大幅に高い抗 RS ウイルス中和活性が維持されており、Day 151 を超える期間での発症抑制効果を支持するデータが示された。

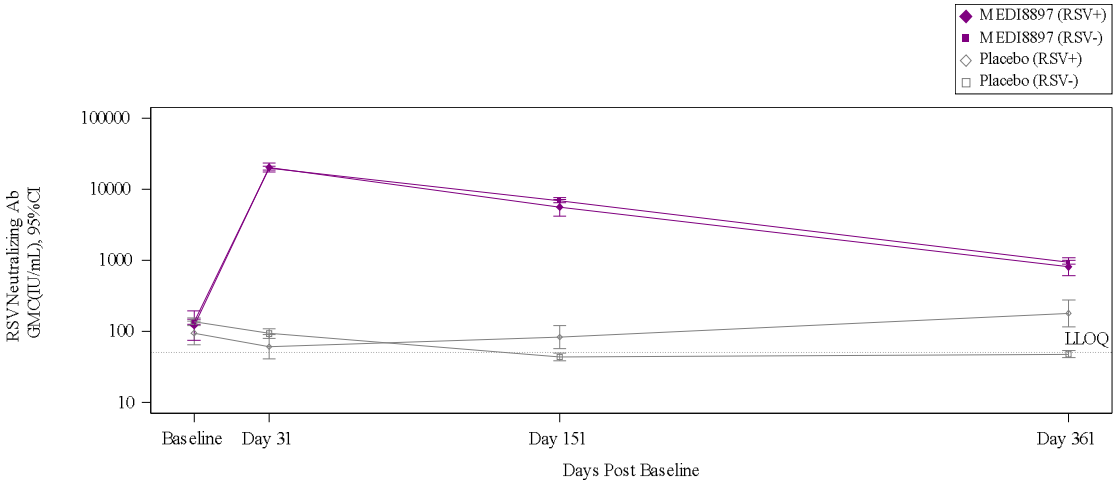
詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.5.2 項を参照のこと。

図 4　　Day 361 までの RS ウイルス感染状況別の血清中抗 RS ウイルス中和抗体の幾何平均濃度：MELODY 及び Study 3

抗 RS ウイルス中和抗体の幾何平均濃度（Study 3）



抗 RS ウイルス中和抗体の幾何平均濃度（MELODY）



n: MEDI8897 (RSV+)	27	19	22	23
n: MEDI8897 (RSV-)	913	575	814	830
n: Placebo (RSV+)	46	35	36	41
n: Placebo (RSV-)	427	280	387	385

Study 3: 50 mg dose in all infants. MELODY: 50 mg dose if < 5 kg and 100 mg if ≥ 5 kg.

For measurements reported less than the LLOQ, half of the LLOQ was assigned in all calculations.

The CIs for GMC were calculated assuming log normal distribution.

Ab = antibody; CI = confidence interval; GMC = geometric mean concentration; IU = international units; LLOQ = lower limit of quantification; MEDI8897 = nirsevimab; n = number of subjects in treatment group; RSV = respiratory syncytial virus; RSV+ = diagnostic-confirmed positive RSV infection based on Central RT-PCR or local testing; RSV- = no diagnostic-confirmed RSV infection based on Central RT-PCR or local testing; RT-PCR = reverse transcriptase-polymerase chain reaction.

Source: Figure 76.9.1, Appendix 2.7.2.5, Module 5.3.5.3 and Figure 14.2.4, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1.

2.5.3.5 免疫原性

ニルセビマブは完全ヒト mAb であるため、免疫原性のリスクは低い。

ニルセビマブの臨床試験で 1 シーズン又は 2 シーズン連続でニルセビマブを単回投与された小児のデータの解析により、RS ウイルス流行シーズン中のニルセビマブに対する ADA 反応及びその影響について、以下の結果が得られた：

- ニルセビマブに対する ADA 発現割合は概して低値であった。
  - MELODY 主要コホート及び Study 3 で推奨用量のニルセビマブを投与された被験者の併合データでは、Day 361 における治験薬投与下の ADA 発現割合は 5.6%（84/1498 例）であり、最大抗体価の中央値は 200.0 であった。ニルセビマブの YTE 領域を標的とする ADA 発現割合は 4.8%（68/1423 例）であった。
  - MELODY 主要コホートでのニルセビマブに対する中和抗体の発現割合は 1.6%（14/896 例）であった。
- Day 151 まで、PK に及ぼす ADA の明らかな影響は認められなかった。
- ニルセビマブの安全性に及ぼす ADA の明らかな影響は認められなかった。
- 全体として、ニルセビマブに対する ADA はわずかな割合の被験者にのみ検出され、臨床的有効性の全体的推定に及ぼす明確な影響は認められなかった。
- ADA の結果は、早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）と正期産児（在胎期間 35 週以上）の間、又は、ランダム化時の月齢が 3.0 か月齢未満から 6.0 か月齢超の被験者の間で概して同様であった。
- ADA 反応について、投与時の体重が 5 kg 未満の被験者と 5 kg 以上の被験者の間で違いは認められなかった。
- MEDLEY で推奨用量のニルセビマブを投与された被験者における ADA の結果は、CLD/CHD を有する被験者と早産児（在胎期間 35 週未満）の間で同様であった。
- シーズン 1 における初回のニルセビマブ投与がシーズン 2 における投与前の ADA 反応の原因になったエビデンス（プライミング効果）はなく、また、シーズン 1 でニルセビマブに対する ADA を発現した被験者においてシーズン 2 での 2 回目の投与により ADA 反応が増幅されたとするエビデンス（ブースト効果）も認められなかった。
- CLD/CHD を有する被験者のシーズン 2 におけるニルセビマブ投与後の Day 151 における ADA 発現割合は、両シーズンともニルセビマブが投与された被験者（NIRS/NIRS 群）及びシーズン 1 でパリビズマブが投与され、シーズン 2 で初回のニルセビマブが投与された被験者（PALI/NIRS 群）の間で同程度であった。
- MUSIC で得られた限られたデータに基づくと、24 か月齢までの免疫不全を有する小児における ADA 発現割合は低く、検討した他の集団と同程度であった。

全体として、ニルセビマブに対する ADA はわずかな割合の被験者にのみ検出され、明確に認識できる臨床的な影響があるとは考えられなかった。

2.5.3.6 抗ウイルス薬耐性

ニルセビマブの有効性に影響を及ぼすRSウイルス変異株出現の可能性を、大規模疫学調査の結果及び臨床試験での耐性ウイルスの解析計画に基づくデータにより評価した。臨床試験では、RSウイルス分離株におけるFタンパク質のシーケンス変異の流行や出現状況を遺伝子型ごとに集計し、*in vitro*での中和感受性アッセイを用いてこれらのアミノ酸置換のニルセビマブの有効性に対する影響を表現型により評価した。

2.5.3.6.1 大規模疫学調査での耐性ウイルス評価

1956年～2021年に北半球及び南半球の37か国で採取された分離株に由来するシーケンスに基づく、ニルセビマブの結合部位のシーケンス保存に関するレトロスペクティブ研究を実施した。2385件のRSウイルスFタンパク質シーケンス（RSウイルスA型：1525件、RSウイルスB型：860件）の解析により、ニルセビマブ結合部位の大多数のアミノ酸は、RSウイルスA型の25部位中24部位、RSウイルスB型の25部位中22部位でよく保存されていること（> 99%）が示された。ニルセビマブに対する感受性が低下した変異株はRSウイルスA型とRSウイルスB型の両方で同定されたが、時間的及び地理的解析により、これらの変異株は世界的に極めて低い頻度（< 1.0%）で流行したことが示された。

また、Fタンパク質のシーケンス変異の経時的な出現頻度を確立し、広く認められる多型及びニルセビマブ結合部位の置換がニルセビマブの中和活性に及ぼす影響を*in vitro*感受性試験を用いて評価することを目的として、プロスペクティブ、多施設共同、受動的観察、RSウイルス分子学的サーベイランス研究を米国を含む北半球及び南半球の国々で実施した。2015年2月～2021年6月までに、RSウイルスG HVR2 - Fタンパク質のシーケンス5681件（RSウイルスA型：2875件、RSウイルスB型：2800件）を、北半球の14か国及び南半球の3か国で採取されたRSウイルス陽性検体から得た。このうち約69%は米国で採取された分離株由来であった。これらのデータでは、直近のRSウイルス流行シーズンを通して、RSウイルスA型とRSウイルスB型は世界的にかつ南北半球別に優位性を交代しながら同時流行したことが示された。これらのプロスペクティブ研究のデータでは、ニルセビマブの結合部位のアミノ酸残基の多くは、RSウイルスA型では25部位のすべてで、RSウイルスB型では25部位中22部位が高度に保存されたままである（> 99%）ことが示され、レトロスペクティブ研究の結果と一貫していた。また、ニルセビマブは、パリビズマブ耐性に関連する置換を有する遺伝子組換えRSウイルス（rRSV）に対する中和活性を保持し、このことから交叉耐性はみられないことが示された。

要約すると、以上の結果からニルセビマブの結合部位はRSウイルスA型及びRSウイルスB型でよく保存されること、重大な耐性に関連する置換を有する変異株はまれであり、流行シーズン間で発現頻度が維持されなかったこと、又は増加しなかったことが示された。また、ニルセビマブは、北半球及び南半球で得られた分離株由来のFタンパク質の多様なシーケンス変異を有するrRSVに対して中和活性を有する。

大規模疫学調査での耐性ウイルス評価の詳細については、臨床薬理試験2.7.2.4.2項を参照のこと。

2.5.3.6.2 臨床試験での耐性ウイルス評価

ウイルスの耐性に関する遺伝子型及び表現型のデータはStudy 3、MELODY、MEDLEY及びMUSICで収集した（第5部3.5.4項Study 3、MELODY、MEDLEY及びMUSICのClinical Virology Study Report）。耐性に関するデータは、シーケンシングが実施され逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）により確定したRSウイルス分離株を有する、MA RSV LRTI（主要評価項

目）又は入院を伴う RS ウイルス感染症（副次評価項目）の被験者について要約した。得られたデータでは、これらのニルセビマブの臨床試験で推奨用量を投与された被験者から単離されたウイルスの F タンパク質（ニルセビマブ結合部位あるいは細胞外領域）で同定された主要な多型は、ニルセビマブに対する感受性に影響を及ぼさなかった。

ニルセビマブは、Day 151 まで及びその血清中濃度がさらに低下している MELODY の Day 511 までにおいても、RS ウイルス A 型及び RS ウイルス B 型の両方に対する中和活性を保持していた。また、RS ウイルスによる下気道感染又は下気道感染以外の事象のいずれかを発現した被験者のうち、耐性に関連する置換を有する RS ウイルスが分離された被験者の割合は、ニルセビマブの臨床試験の全投与群及び試験期間を通して極めて少なかった。全試験を通して、耐性に関連した置換を有したウイルスは 2 例の被験者のみで確認され、いずれも Study 3 で推奨用量未満のニルセビマブを投与された被験者であった。これらの被験者で同定された耐性に関連した置換は、大規模疫学調査において 0.1%未満で検出されたまれなものであった。

全試験を通して、RS ウイルス A 型ではニルセビマブの結合部位の変異は認められなかった。RS ウイルス B 型では、全試験でニルセビマブの結合部位で世界的に優勢な I206M:Q209R の同時変異が高頻度に認められ、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で S211N における別の結合部位置換（2021 年から流行が増加）が認められた。これらの置換はニルセビマブに対する感受性を保持していた。ニルセビマブとの結合部位の内外に F タンパク質のシーケンス変異を含む RS ウイルス A 型と RS ウイルス B 型は、いずれもニルセビマブに対する感受性を保持し、その発現頻度は投与群間で均衡していた。

要約すると、ニルセビマブは、Day 151 まで及びその血清中濃度がさらに低下している MELODY の Day 511 までにおいても、RS ウイルス A 型及び RS ウイルス B 型の両方に対する中和活性を保持していた。また、RS ウイルス感染（下気道感染又は下気道感染以外のイベントを含む）を発現した被験者で耐性に関連する置換を有する RS ウイルス分離株が認められた割合は、ニルセビマブの臨床試験の全投与群及び試験期間を通して極めて少なかった。

臨床試験での耐性ウイルス評価の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.4.3 項を参照のこと。

2.5.4 有効性の概括評価

有効性の評価では、4 試験（Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC）のデータを用いた。主な試験デザインの特徴（用法・用量、有効性の評価項目、統計解析及び Study 3 と MELODY の併合解析の根拠等）の概要を 2.5.4.1 項に、試験対象集団の概要を 2.5.4.2 項に示す。

有効性を評価したプラセボ対照の 2 試験（Study 3 及び MELODY）では、主要目的が達成され、一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンを通して、正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）の幅広い集団におけるニルセビマブ単回筋肉内投与の有効性が示された。推奨用量のニルセビマブが投与された集団では、主要評価項目（MA RSV LRTI）、副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）及び探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）に対する有効性は全体的に一貫していた（図 5 及び 2.5.4.3 項）。

MEDLEY 及び MUSIC では、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児（生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える早産児［在胎期間 35 週未満］及び CLD/CHD を有する小児、臨床試験を継続して生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンへ移行した CLD/CHD を有する小児［MEDLEY、パリビズマブ対照］並びに免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児［MUSIC、非盲検］）において、PK に基づく外挿によ

り、Study 3 及び MELODY と同程度の RS ウイルス感染症の発症抑制効果が得られることが示された（2.5.4.4 項）。

図 5　　重要な有効性の評価項目（MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI、MA RSV LRTI［非常に重度］）における Day 151 までのニルセビマブのベネフィット：MELODY 及び Study 3

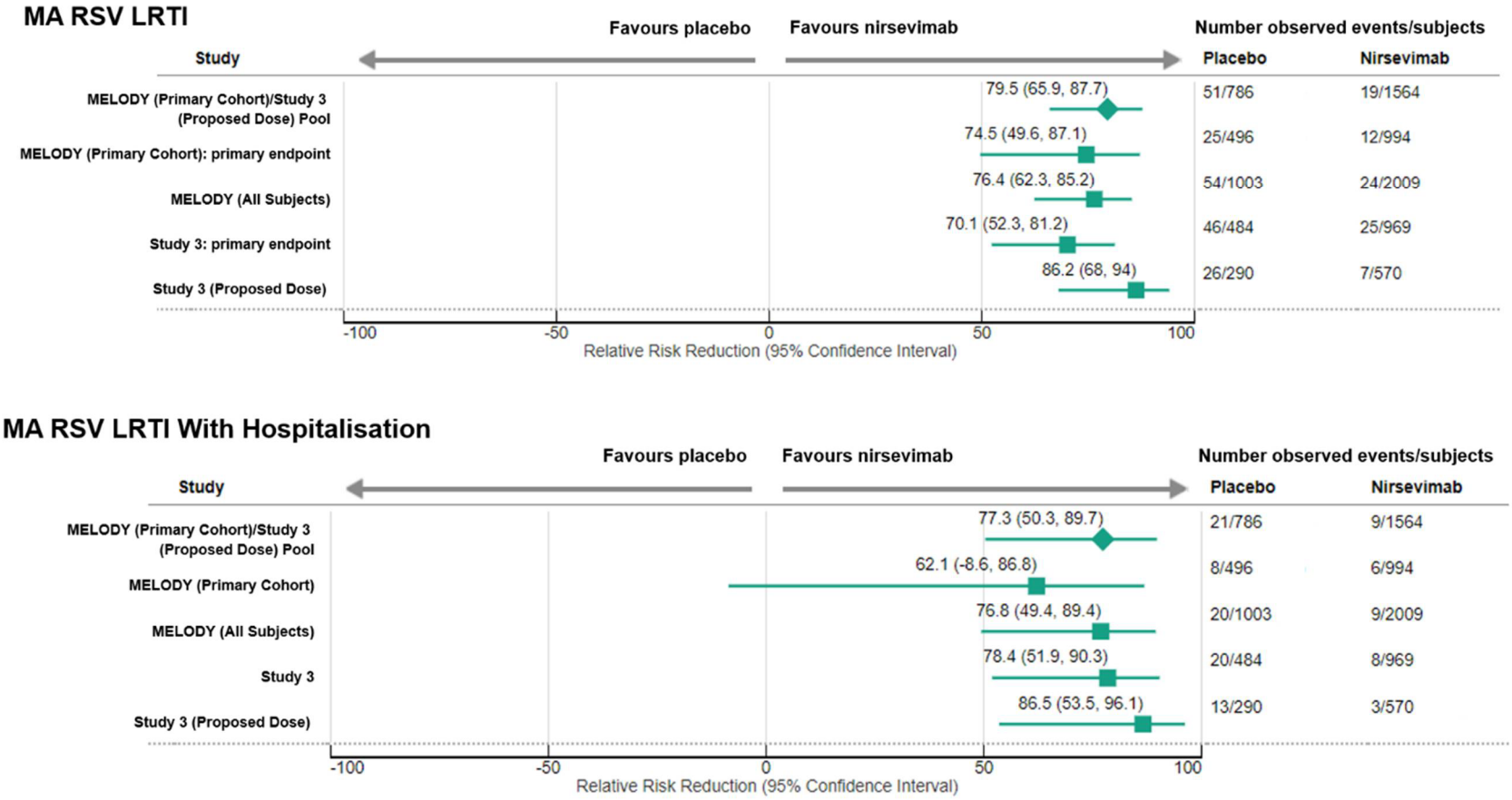
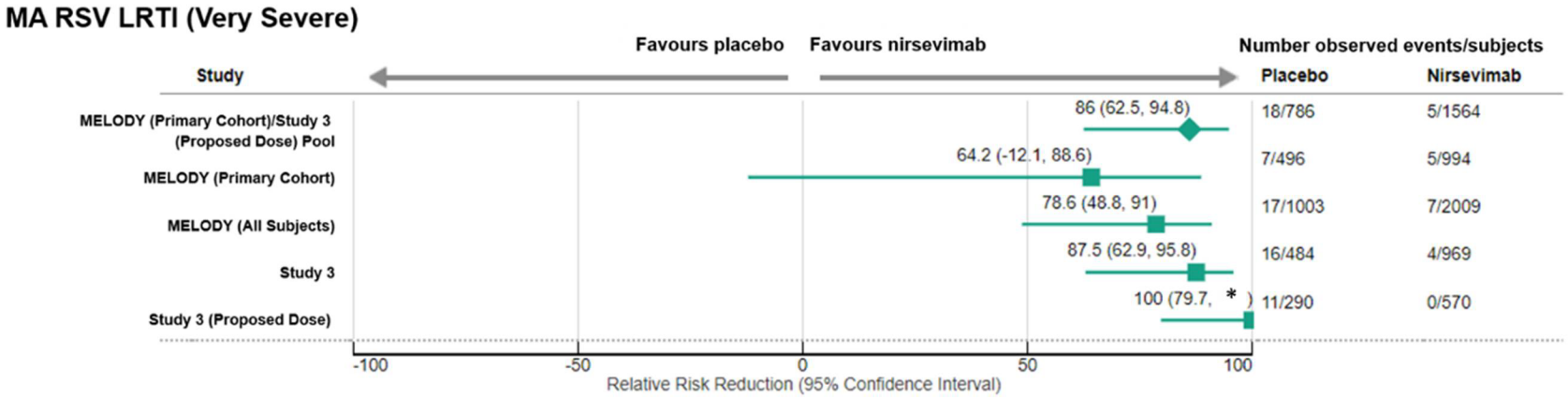


図 5　　重要な有効性の評価項目（MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI、MA RSV LRTI［非常に重度］）における Day 151 までのニルセビマブのベネフィット：MELODY 及び Study 3



Data presented for number (%) of subjects with events. For subjects with multiple events, only the first event is included. Analysis populations: The MELODY (Primary Cohort)/Study 3 (Proposed Dose) Pool is comprised of all randomised subjects who received the proposed dose of nirsevimab (ie, MELODY [Primary Cohort] + Study 3 ITT [excluding subjects weighing ≥ 5 kg at the time of dosing in Study 3]). The MELODY (Primary Cohort) is comprised of all randomised subjects in the MELODY Primary Cohort. The MELODY (All Subjects) Population is comprised of all randomised subjects in MELODY (Primary Cohort + Safety Cohort). 'Study 3: primary endpoint' indicates the analysis of the primary endpoint in all subjects in Study 3, regardless of weight at the time of dosing. Study 3 (Proposed Dose) is comprised of all randomised subjects in the Study 3 ITT Population who received the proposed dose of nirsevimab (ie, excluding subjects weighing ≥ 5 kg at the time of dosing).

* Upper CI non-evaluable.

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.

MELODY (Primary Cohort)/Study 3 (Proposed Dose) Pool = MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団、MELODY (Primary Cohort) = MELODY 主要コホート、MELODY (All Subjects) = MELODY 併合コホート、Study 3 (Proposed Dose) = Study 3 推奨用量

Source: plot derived from Tables 14.2.1.1.a, 14.2.1.1.c, 14.2.2.1.a, 14.2.2.1.c, 14.2.8.1.a, 14.2.8.1.c, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Tables 14.2.1.1, 14.2.2.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Tables 30.1, 30.6, 44.1; 44.2, 44.3, IEA, Module 5.3.5.3; Table 1.2.1.2, IEA, Module 5.3.5.3.

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験のデザイン

2.5.4.1.1 試験実施に対する COVID-19 パンデミックの影響

MELODY 及び MEDLEY の実施中、2020 年 3 月 11 日に世界保健機関が COVID-19 パンデミックを宣言した（Cucinotta and Vanelli 2020）。Study 3 はパンデミック宣言前に完了し、MUSIC はパンデミック宣言後に開始された。

COVID-19 パンデミック対策の非薬物的な介入により、RS ウイルス感染者数は大幅に減少した（van Summeren et al 2021）。RS ウイルス感染者数の減少による有効性のイベント発現割合の低下及び COVID-19 に関連する制限措置による試験実施への影響（試験来院の困難等）のため、有効性試験である MELODY の被験者登録の中断が必要と判断された。安全性試験である MEDLEY の被験者登録も中断された。規制ガイダンスに従って、有効性及び安全性データの収集に対する影響を最小限にするための措置を実施した（2.5.1.6.2 項）。

EMA 及び FDA に科学的助言を求め、[redacted]について合意を得た上で、合意した[redacted]に合わせて MELODY 及び MEDLEY の[redacted]した：

- MELODY では、約 3000 例の[redacted]評価を実施することを計画していた。しかし、パンデミックにより本試験の被験者登録は中断され、中断時点までに組み入れた 1490 例（主要コホート）のデータを用いて解析するために[redacted]した。
- MELODY の再開後（パンデミックに関連する制限の緩和後）、当初の目標被験者数を確保するために 1522 例（安全性コホート）が追加で登録され、試験全体の被験者数は約 3000 例（併合コホート）となった。
- MEDLEY の[redacted]し、早産児コホート約 600 例、CLD/CHD コホート約 300 例で[redacted]した。

全体的な臨床試験の実施、データの完全性及び結論の妥当性について、COVID-19 パンデミックの影響及び影響を最小限にするための対策の効果を評価した。MELODY 主要コホートでは、COVID-19 による中断は 48.1%の被験者に認められたが、これらの中断の大部分は 1 回の予定来院のみの中断であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.1.6.1.a）。また、試験を中止した被験者の割合は低く、COVID-19 による重大な逸脱の評価では、試験全体の品質（試験の実施、データの完全性及び結果の解釈を含む）に対して意味のある影響はないと判断された。安全性データの過小報告を避けるため、遠隔医療等の対策も実施した。COVID-19 による中断が有効性に及ぼす影響を評価した感度分析では、主要評価項目（MA RSV LRTI）のニルセビマブによるプラセボに対する相対リスク減少（RRR）は、有効性の主要解析と同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.1.12.a）。したがって、臨床試験データの完全性に対する COVID-19 パンデミックの影響を最小限にするための対策は効果的であったと判断された。ただし、パンデミック中に RS ウイルス感染者数が減少した結果、MELODY 主要コホートにおける副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）を評価するための検出力は低下した。

詳細については、MELODY 及び MEDLEY の治験実施計画書（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR、MEDLEY 中間 CSR）を参照のこと。

2.5.4.1.2 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象とした臨床試験（Study 3 及び MELODY）

有効性は 2 つの相補的な、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（Study 3 及び MELODY）で評価した。Study 3（試験完了）及び MELODY（主要コホートは完了、安全性コホートは実施中）では、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児の相補的な集団を対象にニルセビマブの評価を実施した。Study 3 の対象集団は極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）であった。MELODY の対象集団は正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）であった。在胎期間を除き、組入れ基準は両試験で類似していた。いずれの試験でも主要評価項目は MA RSV LRTI、副次評価項目は入院を伴う MA RSV LRTI であり、生後初回の RS ウイルス流行シーズンにおける Day 151 までの評価を実施した。

両試験は順次実施したが、併合解析を実施することを意図して同様のデザインを採用した。MELODY の計画中、より重篤な RS ウイルス感染症の管理が入院から外来治療に移行しつつあること（FDA 2017）、また、正期産児及び後期早産児における事前に規定した副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）の発現割合が低く、MELODY 単独では統計学的有意差を検出できない可能性があることが判明した。現実的な目標例数の範囲内で対応するため、主要評価項目と副次評価項目の階層的検定手順を MELODY の治験実施計画書第 1 版で事前に規定した。

いずれの試験でも、地域又は国のガイドラインに従って、パリビズマブの投与対象となる小児を除外したため、プラセボ群を対照とした有効性の推定が可能であった。被験者は 2：1（ニルセビマブ：プラセボ）の割合でランダム化され、ランダム化は半球（北半球、南半球）及びランダム化時の被験者の月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超）により層別化した。Study 3 では、すべての被験者がニルセビマブ 50 mg 又はプラセボの単回筋肉内投与にランダムに割り付けられた。Study 3 で体重 5 kg 以上の被験者に 50 mg を投与した場合はニルセビマブの目標曝露量が達成されないことが判明した後は、MELODY では体重別固定用量を設定した（2.5.3.3 項）。MELODY では、ニルセビマブの推奨用量（体重に応じて 50 mg 又は 100 mg）又はプラセボにランダムに割り付けられた。

MELODY の主要コホートと安全性コホートでは、同一の組入れ基準を用いた同一の治験実施計画書に従って、後期早産児及び正期産児を組み入れた。主要コホートには、北半球の 2019/2020 年の流行シーズン及び南半球（南アフリカのみ）の 2020 年の流行シーズンで登録された被験者が含まれている。安全性コホートには、南半球の 2021 年の流行シーズン、北半球の 2021/2022 年の流行シーズンで登録された被験者が含まれている。二重盲検は有効性の調査期間を通して維持され、有効性の評価及び解析方法は両コホートで同一であったことから、両コホートのデータを併合した MELODY 併合コホートの解析は妥当と考えられた。

Study 3 及び MELODY のデザインの詳細については、臨床的有効性 2.7.3.1.2.1.1 項を参照のこと。

2.5.4.1.2.1 Study 3 と MELODY の併合解析の根拠

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団には、MELODY 主要コホートと Study 3（投与時の体重が 5 kg 未満の被験者）で推奨用量を投与されたランダム化されたすべての被験者の有効性データが含まれており、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児を対象集団とする推奨用量に基づき、有効性の正確な点推定値を提供するものである。

併合解析の妥当性の根拠は、ニルセビマブの作用機序は出生時の在胎期間の影響を受けないこと（MELODY と Study 3 の対象集団は有効性に関して均質な集団と見なすことが可能なこと）及

び両試験のデザイン（組入れ基準、調査方法、症例の評価及び評価項目の定義を含む）は類似していることであった。

併合解析の根拠の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.1.2.1.2 項を参照のこと。

2.5.4.1.3 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の小児を対象とした臨床試験（MEDLEY 及び MUSIC）

MEDLEY 及び MUSIC の 2 試験では、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児における安全性及び PK を評価した。

MEDLEY は、地域又は国のガイドラインに従ってパリビズマブの適応となる生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児を対象にニルセビマブの安全性及び PK を評価する国際共同、ランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照試験であり、現在実施中である。生後初回の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 1）では、被験者は 2 コホート（早産児コホート又は CLD/CHD コホート）のそれぞれの中で 2：1 の割合でニルセビマブ又はパリビズマブにランダム化された。ニルセビマブ群の被験者は、推奨用量（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）のニルセビマブの単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回受けた。パリビズマブ群の被験者は、月 1 回のパリビズマブ 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回（承認用法・用量）受けた。MEDLEY では、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるパリビズマブの適応となる小児合計 925 例が早産児コホート（CLD 又は CHD を有さない在胎期間 35 週未満の被験者）又は CLD/CHD コホート（未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する被験者）に組み入れられた（表 1）。

MEDLEY の CLD/CHD コホートの被験者は、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 2）まで試験を継続した。シーズン 1 でニルセビマブを投与された CLD/CHD コホートの被験者は、シーズン 2 ではニルセビマブ 200 mg（異なる部位に 100 mg を 2 回注射）の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回受けた（NIRS/NIRS 群）。シーズン 1 でパリビズマブを投与された CLD/CHD コホートの被験者は、シーズン 2 では 1：1 の割合で再びランダム化され、ニルセビマブ 200 mg（異なる部位に 100 mg を 2 回注射）の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回（PALI/NIRS 群）又は月 1 回のパリビズマブ 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回（PALI/PALI 群）受けた。

MUSIC は、投与時に 24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を対象にニルセビマブの安全性及び忍容性、PK、ADA 並びに有効性を評価する第 II 相、非盲検、非対照、単回投与試験であり、現在実施中である。ニルセビマブの有効性は Study 3 及び MELODY で既に確認されていることと（MUSIC は開発プログラムの比較的後期に開始された）、24 か月齢以下の免疫不全を有する小児に対する承認済みの対照薬は存在しないことから（日本を除く）、非盲検の試験デザインは妥当と考えられた。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者はニルセビマブの体重別固定用量（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）を単回筋肉内投与された。生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者はニルセビマブ 200 mg（異なる部位に 100 mg を 2 回注射）の固定用量を単回筋肉内投与された。MEDLEY とは異なり、MUSIC の被験者は 2 シーズン継続してニルセビマブを投与する試験デザインではなかった。

MEDLEY 及び MUSIC の対象集団における有効性は PK に基づく外挿により評価し、これらの試験ではイベントの発現の記述的なデータのみを収集した。

MEDLEY 及び MUSIC の試験デザインの詳細については、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Section 9 及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Section 9 を参照のこと。

2.5.4.1.4 評価項目

有効性の評価方法（受動的な調査、症例の評価及び評価項目の定義を含む）は、Study 3、MELODY 及び MEDLEY の間で一貫していた（臨床的有効性 2.7.3.1.2.2 項）。主要評価項目である MA RSV LRTI の定義は、文献のレビュー及び RS ウイルスの専門知識を有する呼吸器や小児感染症の専門家との協力に基づき作成し、副次評価項目の定義とともに第 II 相臨床試験終了後の協議で EMA 及び FDA から合意を得た。結果的に作成された RS ウイルスによる下気道感染の定義は臨床的に意味があり、重度の下気道感染に関連する特定の客観的尺度の記録に基づいている。また、各治験実施医療機関での症例の判定の一貫性を確保するものである。主要、副次及び探索的評価項目の定義の要約については、臨床的有効性 2.7.3.1.2.2.3 項を参照のこと。

副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI は、主要評価項目である MA RSV LRTI の定義に合致し、かつ入院となった症例と定義した。医師は地域又は国のガイドラインに従って入院の判断を行った。各ガイドラインは科学的根拠に基づいて運用され、概ね類似しており、重大な呼吸窮迫、低酸素症又は摂食能力の低下の徴候に基づき判断される。Study 3 及び MELODY に登録された被験者の大部分は、RS ウイルスによる入院に関する公表されたガイドラインに従う国で登録されており（臨床的有効性 2.7.3.6.2 項）、これは副次評価項目の客観性を担保している。小児の RS ウイルスによる入院は、疾患重症度の指標として広く受け入れられており、個人、家族及び医療機関にとって大きな負担となっている。入院を必要とする RS ウイルスによる重篤な合併症の予防は、小児における RS ウイルス感染予防の重要な目的である。したがって、小児の RS ウイルスによる入院に及ぼす効果を評価し、その結果をニルセビマブの承認申請に含めることは、医師（の臨床上の意思決定）及び親／保護者にとって非常に重要である。

探索的評価項目である MA RSV LRTI（非常に重度）は、主要評価項目の定義に該当し、かつ入院及び酸素補給又は静脈内輸液を必要とした症例と定義した。これらの基準により、より重症な症例が抽出され、すべて診療記録に基づいて記録され、意味のある評価を行うのに十分な数の発現が得られた。

原因を問わないすべての下気道感染に対する有効性及び下気道感染の疾病負荷全体に対する好ましい影響に関する情報は、保健政策立案者にとって非常に重要である（Li et al 2022a、Global Burden of Disease 2018、Sinha et al 2012、Fendrick et al 2003）。そのため、呼吸器疾患を有する小児に対する直接的及び間接的効果について、ニルセビマブの有効性及び影響の程度を評価することは、ニルセビマブの全体的なベネフィットを確認する上で重要である。したがって、原因を問わない呼吸器疾患に対するニルセビマブの有効性及び影響を評価するため、RS ウイルス感染又は下気道感染の診断を有する症例に限定されない探索的評価項目を定義した。「原因を問わない」という用語は RS ウイルスの感染状態を問わないすべての事例を含む評価項目の定義を指す場合に使用した。

2.5.4.1.5 統計手法

2.5.4.1.5.1 主要及び副次評価項目の解析

有効性の主要評価項目（MA RSV LRTI）の解析では、Study 3 と MELODY 主要コホートで同様の統計手法を用いた。Study 3 では、投与群、ランダム化時の層別因子（ランダム化時の月齢［3 か月齢以下、3 か月齢超 6 か月齢以下、6 か月齢超］及び半球［北半球、南半球］）を共変量に含むロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを用いて、Day 151 までの MA RSV LRTI の発

現に関するニルセビマブのプラセボに対する RRR（1 – 相対リスク［RR］）を推定した。MELODY 主要コホートでも同様のモデルを用いたが、南半球でのイベントが認められなかったため、半球を共変量から除外した。

有効性を評価した各試験では、さまざまな欠測データの補完法における有効性の頑健性を評価するため、主要評価項目の補足的解析を実施した。MELODY では、COVID-19 パンデミックによる影響（規定の来院及び検体採取の遅延又は欠測等）を評価するための感度分析を実施した。MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を作成し、層別比例ハザードモデルによりハザード比及びその 95%信頼区間（CI）を算出した。

副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）の解析では、両試験でともに主要評価項目と同様の方法で解析を実施した。MELODY 併合コホートでも同様の方法を用いたが、2 つのコホート間の潜在的な差を調整するため、解析モデルに共変量として「コホート」を追加した（MELODY の統計解析計画書補遺 2 Section 3.4.1.2 及び Section 3.4.2.2［第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.9］）。

主要評価項目と副次評価項目の階層的検定手順を MELODY の治験実施計画書で事前に規定し、MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団及び MELODY 主要コホート単独について、それぞれ、その前に実施した検定で p 値が 0.05 以下であった場合のみ、次の検定を実施することとした（臨床的有効性 2.7.3 項図 3、2.7.3.1.2.1.1 項、2.7.3.1.2.3 項）。

特に記載しない限り、有効性の結果はプラセボに対する RRR として記述し、p 値は事前に規定した多重性を調整した解析についてのみ記述した。

主要及び副次評価項目の解析の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.1.2.3 項を参照のこと。有効性解析の頑健性の評価を補助するため、事前規定の状況及び多重性調整の概要を評価項目別及び試験集団別に示した（臨床的有効性 2.7.3 項表 8）。

2.5.4.1.5.2 MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の探索的解析

MELODY 併合コホート（主要コホートと安全性コホートを併合）における MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の探索的解析では、MELODY 主要コホートと同様の方法を用いたが、2 つのコホート間の潜在的な差を調整するため、解析モデルに共変量として「コホート」を追加した（MELODY の統計解析計画書補遺 2 Section 3.4.1.2 及び Section 3.4.2.2［第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.9］）。

Study 3 推奨用量では、Study 3 と同様の解析モデル（ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）により有効性の評価項目を解析することを計画したが、主要な解析方法であるポアソン回帰モデルが収束しなかったため、Cochran-Mantel-Haenszel 検定（事後解析）を使用した。

また、Study 3 推奨用量と MELODY 主要コホートの併合データを対象とした MA RSV LRTI の解析を実施した。この解析は統合有効性解析（Integrated Efficacy Analysis［IEA］）の統計解析計画書で事前に規定し（多重性の調整なし）、試験を共変量に含む解析モデルを用いて各試験の解析と同様の方法で解析を実施した。併合解析の妥当性を評価するための試験の均質性の検定では、試験と投与群の交互作用は有意ではなく（$p > 0.05$）、異質性の証拠は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 93.1、MELODY の統計解析計画書補遺 2 Section 3.4.1.2 及び Section 3.4.2.2［第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.9］）。

2.5.4.1.5.3 MA RSV LRTI（非常に重度）の探索的解析

探索的評価項目である MA RSV LRTI（非常に重度）及びその他の探索的評価項目についても、試験別の解析及び併合解析を実施し、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルによりプラセボに対する RRR を推定した。詳細については、MELODY の統計解析計画書補遺 1 Section 3.1 及び MELODY の統計解析計画書補遺 2 Section 3.4.2（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.9）を参照のこと。

MELODY 併合コホートでは、投与群及びコホートを共変量に含むロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを用いて、Day 151 までの MA RSV LRTI（非常に重度）の発現に対するニルセビマブの有効性を評価した。MA RSV LRTI（非常に重度）の Study 3 と MELODY の併合解析は、MELODY の統計解析計画書補遺 1（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.9）で事前に規定した。

2.5.4.1.5.4 ニルセビマブによる発症抑制例数の評価のための解析

ニルセビマブによる発症抑制例数の評価のための解析を MELODY の統計解析計画書補遺 1 で事前に規定し、一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンにおける発症を抑制できた例数（ニルセビマブとプラセボで推定された流行シーズン中の発現例数の差に基づき、投与された被験者 1000 例あたりの例数で表記）及び 1 症例の発症を抑制するために必要な投与例数を推定した。本解析は、RS ウイルス流行シーズンに対する COVID-19 の影響が小さかった北半球の被験者のみを対象とした。詳細については、MELODY の統計解析計画書補遺 1 Section 3.3（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.9）を参照のこと。事後解析として、Study 3 及び併合集団についても同様の解析を実施した。

2.5.4.2 試験対象集団

2.5.4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び投与遵守のデータでは、すべての試験が高い品質で実施されたことが示された。Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート、MELODY 安全性コホート及び MEDLEY のシーズン 1 では、いずれも被験者の内訳はニルセビマブ群と対照群の間で全体的に類似しており、全被験者の 99%超が治験薬を投与され、シーズン 1（MELODY 及び Study 3）及びシーズン 2（MEDLEY の CLD/CHD コホート及び MUSIC の該当する被験者）で少なくとも Day 151 までの追跡調査を受けた被験者の割合は約 95%であった。4 試験のいずれでも、治験薬を投与された被験者に有害事象による試験中止は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.1 項）。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC におけるランダム化例数及び投与例数を表 1 に要約した。

2.5.4.2.2 人口統計学的特性、基準値の特性及び病歴

Study 3 及び MELODY では、人口統計学的特性及び基準値の特性はニルセビマブ群とプラセボ群の間で類似しており、有効性の頑健な評価が可能であった。

Study 3 では、白人の割合は 72.2%、黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合は 17.6%、男性の割合は 52.4%、ランダム化時の月齢の中央値は 2.8 か月齢（範囲：0.1～11.9 か月齢）、Day 1 の体重の中央値は 4.4 kg（範囲：1.2～11.1 kg）であった。ほとんどの被験者は出生時体重が 2.5 kg 以下（プラセボ群 93.8%、ニルセビマブ群 93.4%）であり、在胎期間 32 週以上 35 週未満（プラセボ

群 79.1%、ニルセビマブ群 79.9%）であった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.1.4）。部分集団である Study 3 推奨用量でも同様であった（臨床的有効性 2.7.3 項表 14）。

MELODY 主要コホートでは、白人の割合は 53.5%、黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合は 28.4%、男性の割合は 51.6%、ランダム化時の月齢の中央値は 2.6 か月齢（範囲：0.03～11.10 か月齢）、Day 1 の体重の中央値は 5.5 kg（範囲：1.8～11.5 kg）であった。MELODY のほとんどの被験者は出生時体重が 2.5 kg 超（プラセボ群 82.3%、ニルセビマブ群 85.4%）であり、在胎期間 37 週以上の正期産児（プラセボ群 84.6%、ニルセビマブ群 86.7%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.1.4.a）。MELODY 併合コホートでも人口統計学的特性及び基準値の特性は主要コホートと同様であった（臨床的有効性 2.7.3 項表 14）。

MEDLEY のシーズン 1 は、在胎期間 29 週未満（21.6%）、29 週以上 32 週未満（21.5%）、32 週以上 35 週未満（41.9%）及び 35 週以上（14.9%）の被験者で構成された。全被験者のうち白人の割合は 79.2%、男性の割合は 53.5%、ランダム化時の月齢の中央値は 3.5 か月齢（範囲：0.1～12.3 か月齢）、Day 1 の体重の中央値は 4.5 kg（範囲：1.7～12.2 kg）であった。MEDLEY のシーズン 2 の集団は、シーズン 1 に参加した 24 か月齢以下の CLD/CHD を有する被験者 262 例で構成されており、年齢及び体重を除いて人口統計学的データはシーズン 1 から変わらなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.6.1.1、Table 14.1.6.1.2）。

MUSIC の対象集団は免疫不全を有する 24 か月齢以下の被験者（中間解析時点で 60 例）で構成され、重篤な基礎疾患（免疫不全、抗体欠損症、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、骨髄移植歴、免疫抑制性の化学療法、高用量の全身性ステロイド療法及びその他の免疫抑制療法による治療を含む）を有していた。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者 36 例がニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg を投与され、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 か月齢以下の被験者 24 例がニルセビマブ 200 mg を投与された。全被験者のうちアジア人の割合は 46.7%、白人の割合は 40.0%、黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合は 6.7%、男性の割合は 70.0%であった。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者では、ランダム化時の月齢の中央値は 8.25 か月齢（範囲：0.7～12.3 か月齢）、Day 1 の体重の中央値は 7.40 kg（範囲：2.9～11.2 kg）であった。生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者では、ランダム化時の月齢の中央値は 17.75 か月齢（範囲：12.2～23.9 か月齢）、Day 1 の体重の中央値は 9.65 kg（範囲：6.2～14.7 kg）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.1.4_a）。

RS ウイルスの流行及びその疾病負荷は世界的に認められ、本臨床試験プログラムでも欧州、北米及びその他の地域を含むさまざまな地域の治験実施医療機関で被験者が組み入れられた（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 131）。これらの被験者には、Study 3 及び MELODY における生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び早産児、MEDLEY における生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える CLD/CHD を有する 24 か月齢以下の小児並びに MUSIC における免疫不全を有する小児（原発性免疫不全、HIV 感染、臓器又は骨髄移植歴、免疫抑制性の化学療法、高用量の全身性ステロイド療法及びその他の免疫抑制療法による治療を含む）が含まれている。臨床試験プログラムでは、少数例のダウン症候群を有する被験者（ニルセビマブ群 13 例）及び嚢胞性線維症を有する被験者（ニルセビマブ群 5 例）も含まれた。

以上より、被験者の人口統計学的特性、基準値の特性、病歴及び治験実施地域の分布から、ニルセビマブの臨床試験でランダム化された被験者には、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児並びに生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児（超早産児及び CLD、CHD 又は免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児を含む）を代表する多様な集団が含まれていることが示された。

人口統計学的特性、基準値の特性及び病歴の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.1.4 項及び臨床的安全性 2.7.4.1.2.1.2 項を参照のこと。

2.5.4.3 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における有効性（Study 3 及び MELODY）

2.5.4.3.1 主要評価項目：MA RSV LRTI に対する有効性

有効性の主要評価項目の解析結果の要約を表 4 に示す。

Study 3 及び MELODY の主要解析では、いずれも主要目的は達成され、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（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）について、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示された。

極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象とした Study 3 では、Day 151 までの MA RSV LRTI について、ニルセビマブの単回筋肉内投与による統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 70.1%（95% CI：52.3, 81.2、$p < 0.0001$）であった。本解析は、推奨用量のニルセビマブを投与されなかった被験者を含む Study 3 の全被験者のデータを対象にしているため、ニルセビマブの真の効果を過小評価している。推奨用量のニルセビマブを投与された被験者のみを対象とした主要評価項目の事後解析では、プラセボに対する RRR は 86.2%（95% CI：68.0, 94.0）であり、早産児におけるニルセビマブの有効性のより適切な推定値と考えられた。

正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象とした MELODY 主要コホートでも、Day 151 までの MA RSV LRTI について、ニルセビマブの単回投与による統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 74.5%（95% CI：49.6, 87.1、$p < 0.0001$）であった。

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

いずれの試験でも、補助的な解析モデルによる結果及び補足的解析の結果は、有効性の主要解析の結果と一貫していた。また、MELODY 主要コホートにおける有効性に対する COVID-19 のパンデミックによる影響を評価するための感度分析の結果は、有効性の主要解析の結果と一貫していた。Study 3 は COVID-19 のパンデミック宣言前に完了した。

正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象とした MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量の併合解析では、Day 151 までの MA RSV LRTI について、ニルセビマブの単回筋肉内投与によるプラセボに対する RRR は 79.5%（95% CI：65.9, 87.7、ロバスト分散を用いたポアソン回帰）と推定された。MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線では、150 日間の有効性評価期間を通してのイベントの累積について、ニルセビマブとプラセボの曲線の明らかな分離が認められ（ハザード比：0.183、95% CI：0.108, 0.310）、Day 151 までの評価期間を通してニルセビマブの効果の持続が示された（図 6）。

MELODY 主要コホート、MELODY 安全性コホート及び Study 3 における主要評価項目の発現割合は RS ウイルス A 型及び B 型の両方のサブタイプでプラセボ群と比較してニルセビマブ群で数値的に低く、ニルセビマブはいずれのサブタイプに対しても中和活性が示された（臨床的有効

性 2.7.3 項表 18）。臨床試験での耐性ウイルスの解析でも、すべての有効性の評価項目及び試験期間について、RS ウイルス A 型及び B 型に対するニルセビマブの中和活性が示された（2.5.3.6.2 項）。

主要評価項目の解析結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.1 項を参照のこと。

表 4　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）に対する有効性

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA				Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		MELODY 併合コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo N = 496	Nirsevimab N = 994	Placebo N = 1003	Nirsevimab N = 2009	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
Poisson regression with robust variance										
Subjects with events, n (%)	25 (5.0)	12 (1.2)	54 (5.4)	24 (1.2)	46 (9.5)	25 (2.6)	26 (9.0)	7 (1.2)	51 (6.5)	19 (1.2)
Subjects requiring imputation, n (%) [f]	6 (1.2)	15 (1.5)	17 (1.7)	31 (1.5)	11 (2.3)	24 (2.5)	4 (1.4)	10 (1.8)	10 (1.3)	25 (1.6)
RRR (95% CI) p value	74.5% (49.6% to 87.1%) p < 0.0001 [b]		76.4% (62.3% to 85.2%) [e]		70.1% (52.3% to 81.2%) p < 0.0001 [b]		NC [c]		79.5% (65.9% to 87.7%) [d]	

[a] Analysis includes all randomised subjects who received the proposed dose (ie, subjects weighing ≥ 5 kg weight at time of dosing, who may have received a suboptimal dose, are excluded from the analysis).

[b] Multiplicity-protected analysis of the primary endpoint, prespecified in the MELODY and Study 3 study protocols.

[c] The Cochran-Mantel-Haenszel test was used as the Primary Analysis model because the primary Poisson regression model did not converge. Results from Cochran-Mantel-Haenszel test (post-hoc analysis, not multiplicity protected) were estimated to be RRR of 86.2% (95% CI 68.0% to 94.0%).

[d] Prespecified in the ISE SAP for pooled analyses.

[e] Prespecified in MELODY SAP Addendum 2 (dated [redacted] 20[redacted]); not multiplicity protected.

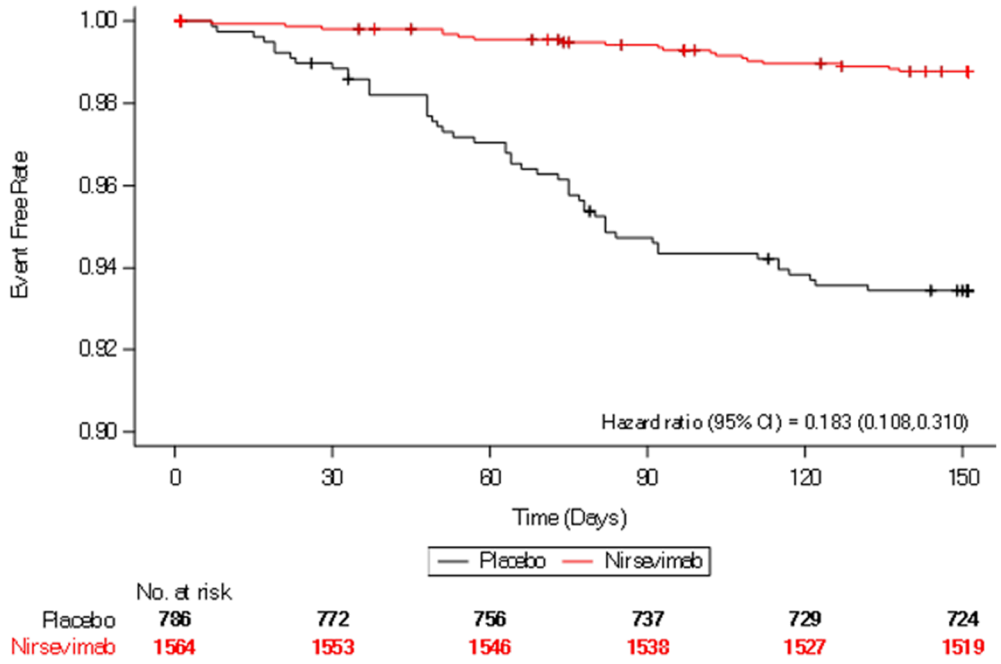
[f] Subjects who had no events and were not followed through 150 days post dose.

For subjects with multiple events, only the first event was included in the analysis.

CI = confidence interval; ISE = integrated summary of efficacy; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NC = not converged; RRR = relative risk reduction versus placebo; RSV = respiratory syncytial virus; SAP = statistical analysis plan; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 14.2.1.1.a, 14.2.1.1.c, 14.2.1.3.a, 14.2.1.4.a, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Tables 14.2.1.1, 14.2.1.3, 14.2.1.4, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Table 30.1, IEA, Module 5.3.5.3; Tables 1.2.1.2 and 1.2.2.2, IEA, Module 5.3.5.3.

図 6　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団



Event-free rate is the proportion of subjects who were free from MA RSV LRTI through 150 days post dose estimated from the Kaplan-Meier curve.
Hazard ratio is from a stratified Cox proportional-hazard model with 2 stratification factors (age at randomisation and hemisphere) and study code as the strata. Tick marks indicate censored data.
CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 1.5.3.2, IEA, Module 5.3.5.3.

2.5.4.3.2　　副次評価項目：入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性

有効性の副次評価項目の解析結果の要約を表 5 に示す。

Study 3 では、Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）について、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 78.4%（95% CI：51.9, 90.3、p = 0.0002）であった。Study 3 で推奨用量を投与された被験者では、入院を伴う MA RSV LRTI のプラセボに対する RRR は 86.5%（95% CI：53.5, 96.1）と推定された。

MELODY では、Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）に対する有効性は、事前に規定した多重性を調整した階層的検定手順に従って解析した。MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団（2911 例）を対象にした解析が最初に行われ、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 73.3%（95% CI：49.7, 85.8、p < 0.0001）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.2.2.a）。次に正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象とした MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団（2350 例）で解析が行われ、プラセボに対する RRR は 77.3%（95% CI：50.3, 89.7、p = 0.0002）であり、入院を伴う MA RSV LRTI に対する推奨用量のニルセビマブによる統計学的に有意かつ

臨床的に意味のある有効性が示された。しかし、MELODY 主要コホート（1490 例）単独では、併合集団よりも小規模な集団であり、イベント数が少なかったため（ニルセビマブ群 6 例［0.6%］、プラセボ群 8 例［1.6%］）、入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性の推定値は統計学的に有意ではなかった（プラセボに対する RRR：62.1%、95% CI：-8.6, 86.8、p = 0.0708）。

COVID-19 パンデミックによる登録被験者数の減少（主要解析の時点の登録被験者数が当初の計画よりも少なかった）を反映して、主要解析の時点では副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）のイベント数が比較的少なく、検出力が大きく低下した。また、COVID-19 対策による RS ウイルス感染者数への影響により、南半球の被験者 462 例では入院を伴う MA RSV LRTI は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.1.10.a）。しかし、安全性コホートのすべての被験者が Day 151 までの追跡調査を完了した後に主要コホートと併合した MELODY 併合コホート（3012 例）の解析では、副次評価項目のプラセボに対する RRR は 76.8%（95% CI：49.4, 89.4）と推定された。また、入院に関連するすべての評価項目でニルセビマブによる臨床的に意味のある好ましい結果が一貫して認められたことから、入院を伴う MA RSV LRTI に対するニルセビマブのベネフィットの妥当性が確認された。

副次評価項目の解析結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.2 項を参照のこと。探索的評価項目である入院を伴う RS ウイルスによる呼吸器疾患については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.4.3 項を参照のこと。

表 5　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）に対する有効性

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA				Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		MELODY 併合コホート [d]		Study 3		Study 3 推奨用量 [e]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [e] 併合集団	
	Placebo N = 496	Nirsevimab N = 994	Placebo N = 1003	Nirsevimab N = 2009	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
Poisson regression with robust variance										
Subjects with events, n (%)	8 (1.6)	6 (0.6)	20 (2.0)	9 (0.4)	20 (4.1)	8 (0.8)	13 (4.5)	3 (0.5)	21 (2.7)	9 (0.6)
Subjects requiring imputation, n (%) [f]	6 (1.2)	15 (1.5)	18 (1.8)	31 (1.5)	11 (2.3)	24 (2.5)	5 (1.7)	10 (1.8)	10 (1.3)	25 (1.6)
RRR (95% CI) p value	62.1% (-8.6% to 86.8%) p = 0.0708 [a]		76.8% (49.4% to 89.4%) [d]		78.4% (51.9% to 90.3%) p = 0.0002 [a]		86.5% (53.5% to 96.1%) [b]		77.3% (50.3% to 89.7%) p = 0.0002 [c]	

[a] Multiplicity-protected analysis of the secondary endpoint, prespecified in the MELODY and Study 3 study protocols.

[b] Post-hoc analysis (not multiplicity protected).

[c] Multiplicity-protected analysis of the secondary endpoint, prespecified in the MELODY study protocol.

[d] Prespecified in MELODY SAP Addendum 2 (not multiplicity protected).

[e] Analysis includes all randomised subjects who received the proposed dose (ie, subjects weighing ≥ 5 kg weight at time of dosing, who may have received a suboptimal dose, are excluded from the analysis).

[f] Subjects who had no events and were not followed through 150 days post dose.

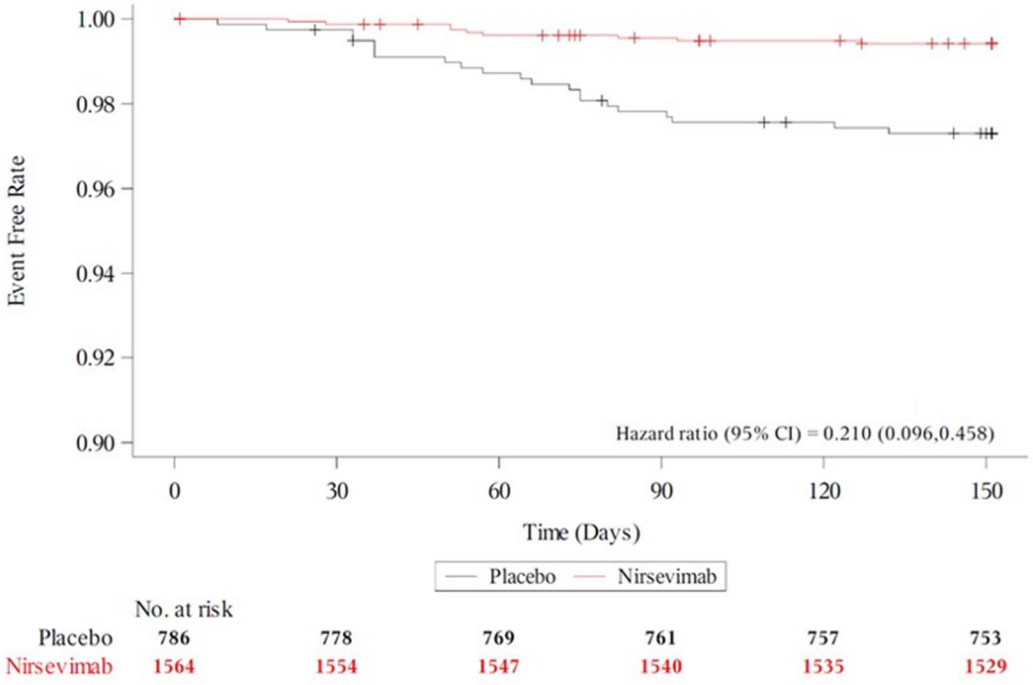
For subjects with multiple events, only the first event is included in the analysis.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RRR = relative risk reduction vs placebo; RSV = respiratory syncytial virus; SAP = statistical analysis plan; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 14.2.2.1.a and 14.2.2.1.c, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.2.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Table 30.6, IEA, Module 5.3.5.3.

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における入院を伴う MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線では、150 日間の有効性評価期間を通してのイベントの累積について、ニルセビマブとプラセボの曲線の分離が認められ（ハザード比：0.210、95% CI：0.096, 0.458）、一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンを通じてニルセビマブの効果が持続することが示された（図 7）。

図 7　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団



Event-free rate is the proportion of subjects who were free from MA RSV LRTI with hospitalisation through 150 days post dose estimated from the Kaplan-Meier curve.
Hazard ratio is from a stratified Cox proportional-hazard model with 2 stratification factors (age at randomisation and hemisphere) and study code as the strata. Tick marks indicate censored data.
CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 1.5.4.2, IEA, Module 5.3.5.3.

2.5.4.3.2.1　　探索的評価項目：MA RSV LRTI（非常に重度）に対する有効性

副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）よりも重度の疾患（入院に加えて酸素補給又は静脈内輸液を必要とするもの）を定義した評価項目である MA RSV LRTI（非常に重度）についても有効性を評価した。

各試験及び解析対象集団において、ニルセビマブは MA RSV LRTI（非常に重度）に対してプラセボを上回る明らかなベネフィットを示し、プラセボに対する RRR は Study 3 で 87.5%（95% CI：62.9, 95.8）、Study 3 推奨用量で 100.0%（95% CI：79.7, 評価不能［NE］）、MELODY 主要コホートで 64.2%（95% CI：-12.1, 88.6）、MELODY 併合コホートで 78.6%（95% CI：48.8,

91.0）、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団で 86.0%（95% CI：62.5, 94.8）であった（表 6）。

これらの結果は副次評価項目の結果と一貫しており、入院を伴う RS ウイルスによる下気道感染に対するニルセビマブの有効性及びその頑健性が示された。MA RSV LRTI（非常に重度）の解析結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.4.1 項を参照のこと。

表 6　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）に対する有効性

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA				Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		MELODY 併合コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo N = 496	Nirsevimab N = 994	Placebo N = 1003	Nirsevimab N = 2009	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
Subjects with events, n (%)	7 (1.4)	5 (0.5)	17 (1.7)	7 (0.3)	16 (3.3)	4 (0.4)	11 (3.8)	0 (0)	18 (2.3)	5 (0.3)
RRR (95% CI)	64.2% (-12.1% to 88.6%) [d]		78.6% (48.8% to 91.0%) [c]		87.5% (62.9% to 95.8%) [d]		100.0% (79.7% to NE) [d, e]		86.0% (62.5% to 94.8%) [b]	

[a] Analysis includes all randomised subjects who received the proposed dose (ie, subjects weighing ≥ 5 kg weight at time of dosing, who may have received a suboptimal dose, are excluded from the analysis).

[b] Prespecified in MELODY SAP Addendum 1 (not multiplicity protected).

[c] Prespecified in MELODY SAP Addendum 2 (not multiplicity protected).

[d] Post-hoc analysis (not multiplicity protected).

[e] One-sided 97.5% CI generated using exact conditional method due to the extreme distribution of cases.

Data presented for the Number (%) of subjects with events; for subjects with multiple events, only the first event is included in the analysis.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; n = number of events observed; N = number of subjects; NE = not evaluable; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus; SAP = statistical analysis plan; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.2.8.1.a, Table 14.2.8.1.c MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.2.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Tables 25.4, 25.5, 30.6, 30.8, 30.9, 43.4, 43.5, 44.1, 44.2, 44.3, IEA, Module 5.3.5.3.

2.5.4.3.2.2 入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例が受けた治療

ニルセビマブ群の RS ウイルス感染症例では、プラセボ群の感染症例と比較して重症度が低いことが示された。MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における RS ウイルスによる入院が認められた被験者では、プラセボ群と比較してニルセビマブ群で酸素補給、CPAP/HFNC による呼吸補助又は ICU への入院を必要とした割合は数値的に低く、酸素補給の使用期間及び入院期間の平均値は数値的に短かった。ニルセビマブ群及びプラセボ群で入院を伴う MA RSV LRTI を発現した被験者のうち、酸素補給を必要とした割合はそれぞれ 44.4%（4/9 例）及び 81.0%（17/21 例）、CPAP/HFNC を必要とした割合は 11.1%（1/9 例）及び 23.8%（5/21 例）、ICU へ入院した割合は 0.0%（0/9 例）及び 28.6%（6/21 例）であった。ニルセビマブ群及びプラセボ群で MA RSV LRTI（非常に重度）を発現した被験者のうち、酸素補給を必要とした割合はそれぞれ 80.0%（4/5 例）及び 94.4%（17/18 例）、CPAP/HFNC を必要とした割合は 20.0%（1/5 例）及び 27.8%（5/18 例）、ICU へ入院した割合は 0.0%（0/5 例）及び 33.3%（6/18 例）であった。酸素飽和度の詳細については、臨床的有効性 2.7.3 項表 28 を参照のこと。

評価項目別の疾患重症度の指標とした徴候及び症状並びに治療の探索的解析の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.4.5 項を参照のこと。

2.5.4.3.2.3 医療資源の利用

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における医療資源の利用では、MA RSV LRTI 又はすべての受診を要した下気道感染（MA LRTI）と関連して医療機関又は ICU へ入院、呼吸補助、酸素補給、抗生物質及び外来受診を必要とした被験者の割合はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で低く、プラセボを上回るニルセビマブのベネフィットが示された。また、正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における他の有効性の評価項目の結果と一貫していた。

医療資源の利用の解析結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.4.6 項を参照のこと。

2.5.4.3.3 効果の持続

有効性の結果（2.5.4.3.1 項及び 2.5.4.3.2 項）及びほとんどの被験者がニルセビマブの有効性の目標曝露量を上回ったことを示した PK データ（臨床薬理試験 2.7.2.3.7 項）により、ニルセビマブの単回投与の効果は少なくとも 5 か月持続することが示された。

5 か月間の RS ウイルス流行シーズンを超える期間では RS ウイルスの感染者数が少なく、有効性の評価が困難であるが、MELODY 主要コホートでは、Day 151 以降の期間におけるニルセビマブの有効性の可能性について、追加のデータが得られた。南アフリカ（2020 年の南半球）では、COVID-19 パンデミック対策による行動制限の影響により通常の RS ウイルス流行がなかったため（NICD 2020）、MELODY 主要コホートの南アフリカの被験者はニルセビマブの投与後 5 か月間で RS ウイルスに曝露せず、未感染のままであった。しかし、行動制限の解除後には、被験者の RS ウイルスへの曝露により、RS ウイルス流行シーズンが遅れて到来した。事後解析として実施した Day 361 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の探索的解析では、Day 151 以降に発現した MA RSV LRTI でニルセビマブの有効性を示す傾向が認められ（ハザード比：0.491、95% CI：0.158, 1.523）、Day 151 以降にも発症抑制効果が持続する可能性が示された（臨床的有効性 2.7.3.5 項）。

5 か月を超えて発症抑制効果が持続する可能性は抗 RS ウイルス中和抗体の結果からも示された。MELODY 主要コホート及び Study 3 でニルセビマブを投与された被験者では、プラセボを投与された被験者と比較して Day 151 の抗 RS ウイルス中和活性が高く、Day 361 でも抗 RS ウイル

ス中和活性は高かった（2.5.3.4 項）。MELODY 及び Study 3 における Day 361 までの抗 RS ウイルス中和活性の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.5 項を参照のこと。

2.5.4.3.4 部分集団における有効性

MELODY 及び Study 3 で推奨用量のニルセビマブを投与された正期産児及び早産児では、主要評価項目（MA RSV LRTI）に対するプラセボを上回るニルセビマブのベネフィットが部分集団（半球、在胎期間、ランダム化時の月齢、性別、人種、Day 1 の体重及び地域等）を通して一貫して認められた（臨床的有効性 2.7.3.3.3 項）。異なる共変量（月齢［連続変数］及び人種等）を含めたモデルによる有効性の解析でも、プラセボを上回るニルセビマブの臨床的に意味のある明らかなベネフィットが一貫して認められた（臨床的有効性 2.7.3.3.3 項）。

2.5.4.3.5 呼吸器疾患（原因を問わない）

原因を問わない呼吸器疾患（RS ウイルスに限定されない呼吸器疾患）に対するニルセビマブの有効性を評価する探索的解析を実施した（2.5.4.1.4 項）。これらの解析では、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における Day 151 までのすべての MA LRTI（原因を問わない）のプラセボに対する RRR は 35.4%（95% CI：21.5, 46.9）、入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）のプラセボに対する RRR は 43.8%（95% CI：18.8, 61.1）と推定され、プラセボを上回るニルセビマブのベネフィットが示された（臨床的有効性 2.7.3.3.2.4.4 項）。

ニルセビマブのような予防的介入では、ある病原体が別の病原体に交代する可能性が懸念される。RS ウイルスによる呼吸器疾患の発現割合を低下させることにより、別の病原体による呼吸器疾患の発現割合が上昇すれば、呼吸器疾患全体の発現割合が低下しない可能性がある。そのような、交代した別の病原体による呼吸器疾患を含めた評価において、プラセボを上回るニルセビマブの全体的なベネフィットが示され、全体的なベネフィットは「交代」の可能性を上回ることが確認された。

2.5.4.3.6 ニルセビマブによる発症抑制例数の評価

ベネフィット・リスク解析のための情報及び公衆衛生上の意義を評価するための指標を提供することを目的としたニルセビマブによる発症抑制例数の評価を実施し、投与された被験者 1000 例あたりの発症を抑制できた例数及び 1 症例の発症を抑制するために必要な投与例数を推定した。

全出生児の 90%超を占める正期産児及び後期早産児（Chawanpaiboon et al 2019）を対象とした MELODY 主要コホートのうち、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える北半球の集団では、1 症例の発症を抑制するために必要な投与例数はすべての MA LRTI（原因を問わない）で 11 例、入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）で 57 例と推定された。ニルセビマブ投与により発症を抑制できた例数は、被験者 1000 例あたり、すべての MA LRTI（原因を問わない）で 93.6 例（95% CI：63.0, 124.0）、入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）で 17.7 例（95% CI：2.0, 33.0）と推定された（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 64.1）。

Study 3 推奨用量の極早産児及び中等度早産児では、1 症例の発症を抑制するために必要な投与例数はすべての MA LRTI（原因を問わない）で 13 例、入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）で 16 例と推定された。ニルセビマブ投与により発症を抑制できた例数は、被験者 1000 例あたり、すべての MA LRTI（原因を問わない）で 74.8 例（95% CI：39.5, 109.0）、入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）で 63.4 例（95% CI：39.0, 88.0）と推定された（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 64.1）。

これらの結果は、消失半減期を延長した抗 RS ウイルス mAb で予測された推定値と一致しており（Palmu et al 2018）、定期接種が推奨されている小児用ワクチンと比べて遜色がない結果であった。Finnish 試験では、6～18 か月齢の小児における 10 価肺炎球菌結合型ワクチンについて、医療機関で診断された肺炎の 1 症例を予防するために必要な接種例数は 185 例と推定された（Palmu et al 2018）。6～23 か月齢の小児におけるインフルエンザの生ワクチンでは、1 症例の入院を予防するために必要な接種例数は 1031～3050 例であった（Lewis et al 2007）。ニュージーランドの 5 歳未満の小児における 5 価ロタウイルスワクチンでは、1 症例の入院を予防するために必要な接種例数は 49 例であった（Hashim et al 2015）。

ニルセビマブによる発症抑制例数の評価の解析結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.4.7 項を参照のこと。

2.5.4.4 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の小児における発症抑制（MEDLEY 及び MUSIC）

MEDLEY における生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える早産児及び CLD/CHD を有する小児に対するニルセビマブの有効性は、EMA 及び FDA との合意に従って、PK に基づく外挿により評価した。ニルセビマブの作用機序（RS ウイルスへ結合し、細胞へのウイルスの侵入を阻害する）は月齢又は医学的状態に依存せず、病因となるウイルスが同じであるため、すべての集団で同様の曝露－反応関係が期待されることから、有効性の外挿は妥当である。MUSIC における生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える免疫不全を有する小児でも、同様の方法で有効性を外挿した。詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.7.1 項を参照のこと。

外挿は 2 つの相補的な方法を用いて実施した。(i) MEDLEY 及び MUSIC における Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度の実測値を MELODY と比較した。(ii) MEDLEY 及び MUSIC における曝露量の指標を有効性の目標曝露量（Study 3 及び MELODY 主要コホートの併合データの曝露－反応解析に基づき定義）と比較した（欧州で合意された小児用医薬品開発計画に基づく）。事前に規定した外挿の基準は、80%超の被験者でニルセビマブの有効性の目標曝露量以上を達成することであった。

母集団 PK 解析では、MEDLEY における未熟児 CLD 又は CHD を有する被験者と有さない被験者の間で曝露量の差は認められなかった。MEDLEY の被験者（シーズン 1 における CLD 又は CHD を有さない在胎期間 29 週未満の超早産児並びにシーズン 1 及びシーズン 2 における未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する小児を含む）のシーズン 1 及びシーズン 2 における Day 151 の血清中濃度は、いずれも MELODY と同程度であった。また、MEDLEY シーズン 1 におけるニルセビマブの血清中曝露量の評価では、併合コホート、並びにそのサブグループである早産児コホート及び CLD を有する被験者において、94%が RS ウイルス感染症の発症抑制に必要な目標曝露量を達成した。ニルセビマブ群の CHD を有する被験者（66 例）では、80%超が目標曝露量を達成した。MEDLEY のシーズン 2 では、ニルセビマブ 200 mg を投与された CHD 又は CLD を有する被験者の 90%超が目標曝露量を達成した。MUSIC のシーズン 1 又はシーズン 2 では、Day 151 のニルセビマブの血清中濃度は MELODY と同程度であり、推奨用量を投与されたすべての被験者のうち 80%超が有効性の目標曝露量を達成した。

これらの結果から、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える高リスクの小児（免疫不全を有する小児を含む）におけるニルセビマブの曝露量は、有効性が検証されたシーズ

ン 1 における健康な早産児及び正期産児と同程度であり、これらの集団では同程度の発症抑制効果が期待できることが示された。

PK に基づく外挿の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.7 項を参照のこと。

2.5.4.5 有効性に関する結論

以下の結果から、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児におけるニルセビマブの使用が支持された：

- Study 3 及び MELODY では、推奨用量のニルセビマブを投与された生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）におけるニルセビマブの有効性が示された。
- MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI 及び MA RSV LRTI（非常に重度）について、プラセボ群と比較してニルセビマブ群で良好な結果がすべての解析対象集団で一貫して認められた。
- Study 3 及び MELODY における主要目的は達成された。主要、副次及び探索的評価項目について、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート及び MELODY/Study 3 併合の各集団でプラセボ群と比較してニルセビマブ群で良好な結果が一貫して認められた。
- MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団を対象にした多重性を調整した解析では、プラセボに対する RRR は入院を伴う MA RSV LRTI で 77.3%（95% CI：50.3, 89.7、p = 0.0002）、MA RSV LRTI（入院又は外来を問わない MA RSV LRTI）で 79.5%（95% CI：65.9, 87.7）、MA RSV LRTI（非常に重度）（入院を伴う MA RSV LRTI のうち、酸素補給又は静脈内輸液を必要とするより重症度の高いイベント）で 86.0%（95% CI：62.5, 94.8）であった。
- MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線では、150 日間の有効性評価期間を通してのイベントの累積について、ニルセビマブとプラセボの曲線の明らかな分離が認められ、一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンを通じてニルセビマブの効果が持続することが示された。
- 医療機関又は ICU への入院、呼吸補助又は酸素補給及び外来受診を必要とした被験者の割合はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で低く、医療資源の利用の観点からも有効性の結果が支持された。
- 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える超早産児及び CLD、CHD 又は免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児を含む MEDLEY 及び MUSIC の対象集団では、ニルセビマブの血清中曝露量は Study 3 推奨用量及び MELODY と同程度であり、事前に規定した有効性の外挿の基準が達成され、Study 3 推奨用量及び MELODY の集団と同程度の発症抑制効果が予測された。

有効性については、2.5.6.2 項のベネフィットの要約でさらに考察した。

2.5.5 安全性の概括評価

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、合計 3680 例の小児にニルセビマブが投与された（推奨用量で投与された 3284 例を含む）。

安全性の臨床データパッケージは、超早産児（在胎期間 29 週未満）、CLD 及び CHD を有する小児、並びに免疫不全を有する小児を含む Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の 3615 例（推奨用量で投与された 3219 例を含む）における曝露に基づき、RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制を目的として生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児にニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg を投与したときの良好な安全性プロファイルを支持するものであった。

また、安全性の臨床データパッケージは、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える MEDLEY 及び MUSIC の 244 例（シーズン 2 に 2 回目のニルセビマブを投与された 180 例及びシーズン 2 に初回のニルセビマブを投与された 64 例）での曝露に基づき、RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制を目的として生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児にニルセビマブ 200 mg を投与したときの良好な安全性プロファイルを支持するものであった。

初期の用量漸増試験（成人を対象とした Study 1 及び早産児を対象とした Study 2）の安全性所見は、後期の試験の所見と一致するものであった（詳細は第 5 部 3.3.1 項 Study 1 CSR 及び Study 2 CSR を参照のこと）。

安全性データベースに含まれる試験の概要は、臨床的安全性 2.7.4 項 表 2 を参照のこと。

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

Study 3 及び MELODY で治験薬を投与された被験者から得られたすべての安全性及び ADA データによる併合解析（Integrated Safety Analysis［ISA］）（併合の根拠は 2.5.4.1.2.1 項参照）に基づき、正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児におけるニルセビマブ（50 mg 又は 100 mg）単回筋肉内投与の安全性をプラセボと比較評価した。

Study 3 及び MELODY 主要コホートの Day 361 までの追跡データ、並びに MELODY 安全性コホートの少なくとも Day 151 までの追跡データを基にした以下の 2 つの併合集団を用いて安全性の解析を行った（いずれも ISA 統計解析計画書で事前に規定）：

- MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団には、MELODY の主要コホート及び安全性コホート並びに Study 3 で治験薬を投与された全被験者を含めた。
- MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団には、MELODY の主要コホート及び安全性コホートで治験薬を投与された全被験者並びに Study 3 で投与時の体重が 5 kg 未満で治験薬を投与された被験者（推奨用量で投与された被験者）を含めた。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団は、プラセボを対照としたニルセビマブのデータを示す最大の併合集団であり、企業中核データシートに示す副作用及び潜在的なリスクの評価に用いた。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団は、臨床現場で想定される曝露量の被験者であり、この集団での安全性の結果は MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団と同様であった。

FDA との pre-BLA meeting（2022 年 7 月 26 日）のフィードバックに基づき、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の安全性データが有害事象プロファイルの評価に最も適切であると考えられたため、本概要では主に当該併合データを示す。MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団における安全性の結果の詳細は臨床的安全性 2.7.4 項に示す。

パリビズマブ対照の MEDLEY では、シーズン 1 の少なくとも Day 361 までの追跡データに基づき、パリビズマブに適応の小児（在胎期間 29 週未満の超早産児、及び CLD 又は CHD を有する小児を含む）におけるニルセビマブの安全性を評価した。また、CLD/CHD コホートで 24 か月齢以下の被験者には、翌年のシーズン 2 にもニルセビマブ又はパリビズマブを投与し、シーズン 2 の少なくとも Day 151 まで追跡を行った。したがって、MEDLEY のシーズン 1 及びシーズン 2 のデータから、ニルセビマブと他の mAb との安全性の比較が可能であった。

非盲検試験である MUSIC では、生後 1 又は 2 年目にニルセビマブを投与された 24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を対象に、RS ウイルスの各流行シーズンで少なくとも Day 151 までの追跡データに基づき安全性を評価した。本概要では、2021 年末までに MUSIC に組み入れられ、少なくとも Day 151 まで追跡を受けた 60 例を対象とした中間解析の結果を示す。本試験は実施中であり、合計 100 例の被験者を登録する計画である。

MEDLEY 及び MUSIC は Study 3 及び MELODY と試験デザインが異なり（2.5.4.1.3 項）、また、基礎疾患の違いにより有害事象の性質／発現割合が異なることが予測されたため、Study 3 と MELODY の併合解析には含めず個別に解析を行った。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の各安全性評価には標準化された検査及び統計方法を用いた。安全性評価には、治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象（以下、有害事象）、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、新規発症慢性疾患（NOCD）、注目すべき有害事象及び皮膚反応が含まれた。有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.1（MELODY／Study 3 安全性併合集団及び MEDLEY）又は Version 25.0（MUSIC）を用いてコーディングした。MedDRA のバージョンの違いはニルセビマブの安全性評価に影響を及ぼさないと判断した。全試験で有害事象及び重篤な有害事象の持続期間を収集した。

Study 3、MELODY 及び MUSIC は単回投与試験であることから、治験薬の投与中止に至った有害事象は評価しなかった。MEDLEY（2 回のニルセビマブ投与［CLD/CHD コホート］が計画された唯一の試験）では、ニルセビマブ群の 1/614 例（0.2%）がプラセボ投与に関連する有害事象により治験薬の投与を中止した。4 試験全体で治験薬を投与された被験者のうち有害事象により試験を中止した被験者はいなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.1 項）。

臨床検査データは、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の日本の被験者のみで収集した。日本人被験者を組み入れなかった Study 3 では臨床検査データを収集しなかった。

ニルセビマブは、融合前 RS ウイルス F タンパク質の高次構造に結合する完全ヒト mAb であり、ヒトでは内因性標的を有さないことから、その安全性プロファイルは忍容可能であることが予測される。毒性データではニルセビマブに関連する安全性に懸念は認められず、ヒト組織での交差反応性は認められなかった。したがって、ニルセビマブの臨床開発における潜在的なリスクは、免疫グロブリン（mAb を含む）に関連する一般的な安全性リスクに基づいており、これらのリスクには、即時型過敏症（アナフィラキシーを含む）及び免疫複合体疾患が含まれる。また、ニルセビマブに類似の作用機序を有する mAb であるパリビズマブの市販後において血小板減少症が認められたため、血小板減少症も安全性リスクに含まれている（血小板減少症はパリビズマブの添付文書にも記載されている）（Synagis US-PI 2020、Synagis SmPC 2021、シナジス®添付文書 2021）。これらの潜在的なリスクである即時型過敏症（アナフィラキシーを含む）、免疫複合体疾患及び血小板減少症は、ニルセビマブの臨床開発プログラムにおける注目すべき有害事象で

ある。注目すべき有害事象は、治験責任（分担）医師の報告及び注目すべき有害事象の各カテゴリに該当する MedDRA 基本語（PT）に基づき特定した。注目すべき有害事象の解析に関する詳細は臨床的安全性 2.7.4.1.1.6.4 項を参照のこと。同一の独立データモニタリング委員会が Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC を評価した結果、安全性に懸念は認められなかった。

治験実施計画書からの重要な逸脱及び COVID-19 のパンデミックによる試験の中断は、ニルセビマブの安全性評価に影響を及ぼさないと判断された（2.5.4.1.1 項）。

安全性解析の詳細は臨床的安全性 2.7.4.1.1.5 項を参照のこと。

2.5.5.2 臨床的安全性データベース：曝露状況及び被験者背景

各試験の治験薬投与例数を投与群別に表 1 に示す。

全体として、治験薬を推奨用量で投与された被験者の以下に示すデータに基づき、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児に RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制を目的として投与したときのニルセビマブの安全性プロファイルを適切に評価する上で、安全性データベースの規模及び追跡期間は十分であると考えられた：

- MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、シーズン 1 に 3854 例がニルセビマブ（2570 例）又はプラセボ（1284 例）を投与された（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.2.1.2）。ニルセビマブ群では、被験者の 53.6%が 50 mg を、46.4%が 100 mg を投与された（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.2.1.2）。全体で、95.2%が Day 151 までの追跡を完了し、58.7%が Day 361 までの追跡を完了（すなわちシーズン 1 を完了）した（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.1.1.2）。

- MEDLEY シーズン 1 では、ニルセビマブ群の全被験者に 1 回以上実薬が投与され、パリビズマブ群の 90.5%に 5 回以上実薬が投与された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.1.1）。全体で、被験者の 95.8%が Day 151 までの追跡を完了し、87.1%が Day 361 までの追跡を完了（すなわちシーズン 1 を完了）した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.1.1）。

- MEDLEY シーズン 2 では、NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群の全被験者に 1 回以上実薬が投与され、PALI/PALI 群の 90.5%に 5 回以上実薬が投与された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.1.2）。全体で、被験者の 96.2%が Day 151 までの追跡を完了し、39.7%が Day 361 までの追跡を完了（すなわちシーズン 2 を完了）した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.1.2）。

- MEDLEY では、早産児コホート及び CLD/CHD コホート、並びに CLD、CHD 及び在胎期間 29 週未満の各部分集団の間で曝露量は同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.2、Table 14.3.1.1 及び Table 14.3.1.2）。

- MUSIC では、全被験者がニルセビマブを単回投与された。36 例がシーズン 1 としてニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg を投与され（体重別固定用量に基づく）、24 例がシーズン 2 としてニルセビマブ 200 mg を投与された。

- MEDLEY 及び MUSIC でのニルセビマブの曝露量は、有効性を評価した試験（MELODY 及び Study 3）での曝露量と同程度であった。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、MEDLEY の安全性解析対象集団、及び MUSIC の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び基準値の特性は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児の多様な対象集団を代表するものであった。被験者の大半は後期早産児又は正期産児であったものの、生後 1 か月以内にニルセビマブを投与された極早産児も含まれた。

詳細は臨床的有効性 2.7.3.3.1 項及び臨床的安全性 2.7.4.1.2 項を参照のこと。

2.5.5.3 有害事象の評価

2.5.5.3.1 有害事象の概要

2.5.5.3.1.1 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者での有害事象

Study 3 及び MELODY の正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児の併合集団における生後初回の RS ウイルス流行シーズンの有害事象を 2.5.5.3.1.1.1 項に、MEDLEY の早産児及び CLD/CHD を有する小児における生後初回の RS ウイルス流行シーズンの有害事象を 2.5.5.3.1.1.2 項に示す。

MUSIC で生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された免疫不全を有する小児における有害事象を 2.5.5.3.1.3 項に示す。

2.5.5.3.1.1.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団におけるシーズン 1 の有害事象

推奨用量の治験薬を投与された正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児の併合集団における少なくとも Day 151 までの有害事象（Study 3 及び MELODY 主要コホートでの Day 361 までの追跡データ、並びに MELODY 安全性コホートの少なくとも Day 151 までの追跡データに基づく）の概要を表 7 に示す。

少なくとも Day 151 までの有害事象の発現割合及び投与後の各評価時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）の有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群とプラセボ群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.1.2）。有害事象の大半（78.8%）の重症度はグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.3.2）。比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 31.8% vs プラセボ群 29.9%、以下同順）、上咽頭炎（19.0% vs 21.0%）及び発熱（11.8% vs 10.3%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.2.2）。PT 別の有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群とプラセボ群で同程度又はニルセビマブ群でプラセボ群と比較して低かった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.1.2）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応及び NOCD の発現割合は低く、両投与群で同程度であった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された NOCD はなかった。

投与後 7 日以内に発熱（ニルセビマブ群 0.5% vs プラセボ群 0.6%、以下同順）及び注射部位反応（0.3% vs 0.0%）を含む反応原性に関連する PT 別有害事象の発現割合は低かった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Figure 61.2）。

少なくとも Day 151 までの重篤な有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群で 7.6%、プラセボ群で 10.5%（以下同順）であった。比較的よく見られた重篤な有害事象（いずれかの投与群で 0.5%以上）は、細気管支炎（1.3% vs 2.6%）、肺炎（0.7% vs 0.9%）、胃腸炎（0.6% vs 0.4%）、下気

道感染（0.6% vs 0.8%）、気管支炎（0.5% vs 1.0%）及び RS ウイルス細気管支炎（0.2% vs 0.9%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.1.1.2）。ニルセビマブ群では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象又は死亡はなかった。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団におけるシーズン 1 の有害事象の詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.1 項及び 2.7.4.2.1.2.1 項を参照のこと。

表 7　　少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

Subjects [a] with	Number (%) of Subjects		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
At least 1 event	1060 (82.6)	2158 (84.0)	3218 (83.5)
Occurring ≤ 1 day post dose	14 (1.1)	50 (1.9)	64 (1.7)
Occurring ≤ 3 days post dose	68 (5.3)	151 (5.9)	219 (5.7)
Occurring ≤ 7 days post dose	170 (13.2)	316 (12.3)	486 (12.6)
Occurring ≤ 14 days post dose	309 (24.1)	632 (24.6)	941 (24.4)
Occurring ≤ 30 days post dose	505 (39.3)	1044 (40.6)	1549 (40.2)
At least 1 IP-related event	18 (1.4)	33 (1.3)	51 (1.3)
At least 1 event of ≥ Grade 3 [b]	81 (6.3)	102 (4.0)	183 (4.7)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	2 (0.2)	4 (0.2)	6 (0.2)
Occurring ≤ 7 days post dose	5 (0.4)	9 (0.4)	14 (0.4)
Occurring ≤ 14 days post dose	8 (0.6)	14 (0.5)	22 (0.6)
Occurring ≤ 30 days post dose	17 (1.3)	23 (0.9)	40 (1.0)
At least 1 IP-related event of ≥ Grade 3 [b]	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)	2 (< 0.1)
Any AE with outcome death	3 (0.2)	6 (0.2)	9 (0.2)
At least 1 serious [c] event	135 (10.5)	195 (7.6)	330 (8.6)
At least 1 serious [c] and/or ≥ Grade 3 severity [b] event	143 (11.1)	208 (8.1)	351 (9.1)
At least 1 IP-related serious [c] event	1(< 0.1)	0	1 (< 0.1)
At least 1 AESI based on investigator assessment	0	6 (0.2)	6 (0.2)
At least 1 AESI based on selected MedDRA PT codes	290 (22.6)	590 (23.0)	880 (22.8)
At least 1 IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	3 (0.2)	13 (0.5)	16 (0.4)
At least 1 skin reaction	332(25.9)	650(25.3)	982(25.5)
At least 1 IP-related skin reaction	4 (0.3)	15 (0.6)	19 (0.5)
At least one skin hypersensitivity reaction	0	9(0.4)	9(0.2)
At least 1 NOCD	4 (0.3)	3 (0.1)	7 (0.2)
At least 1 IP-related NOCD	0	0	0

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal.

[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalisation, prolongation of existing hospitalisation, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).

MedDRA version 23.1.
AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD = new onset chronic disease; PT = preferred term.
Source: Table 1.3.1.1.2, ISA, Module 5.3.5.3.

2.5.5.3.1.1.2 MEDLEY 併合コホート（早産児コホート及び CLD/CHD コホートを含む）におけるシーズン 1 の有害事象

MEDLEY の併合コホート及び各コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象の概要を表 8 に示す。

併合コホートでは、シーズン 1 の Day 361 まで、及び投与後の各評価時期（1、3、7 又は 14 日以内）の有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び／又はグレード 3 以上の有害事象、注目すべき有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象、並びに治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であった。有害事象の大半（90%超）の重症度はグレード 1 又は 2 であった。比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 24.1% vs パリビズマブ群 25.7%、以下同順）、発熱（10.3% vs 7.7%）、鼻炎（12.2% vs 13.2%）及び上咽頭炎（9.3% vs 12.8%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.2.1）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であった。本試験中、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象、死亡、又は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された NOCD は認められなかった。

CLD/CHD コホート並びに CHD 及び CLD の各部分集団において MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合がニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して高かったことを除き（CLD/CHD コホートのニルセビマブ群で 23.6%、パリビズマブ群で 15.3%）、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける有害事象の各種類の発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合の差は過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリに該当する事象によるものであったが、CLD/CHD コホート並びに CHD 及び CLD の各部分集団では、即時型過敏症の発現が予想される期間を含む投与後のいずれの評価時期（投与後 1、3、7 及び 14 日以内）でもこの差は認められなかった（2.5.5.3.1.5 項）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.2.2 項）。

ニルセビマブ群の被験者は 1 回の実薬投与後に月 1 回のプラセボを 4 回投与されたことから、ニルセビマブ投与に関連する有害事象を評価するため、初回投与から 30 日後までの有害事象を事後解析（すなわち主要解析後）で評価した。併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける初回投与から 30 日後までの有害事象の種類及び発現割合は、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった。特に、CLD/CHD コホートでは、初回投与から 30 日後までのいずれの評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）においても MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合に投与群間で数値的な差は認められなかった。

シーズン 1 の在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の各部分集団では、有害事象プロファイルは投与群間で概ね類似していた。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.3 項及び 2.7.4.2.1.2.3 項を参照のこと。

表 8 MEDLEY シーズン 1：Day 361 までの有害事象の概要

Subjects [a] with	Number (%) of subjects					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N = 304)	Nirse-vimab (N = 614)	Palivi-zumab (N = 206)	Nirse-vimab (N = 406)	Palivi-zumab (N = 98)	Nirse-vimab (N = 208)
At least 1 event	215 (70.7)	444 (72.3)	141 (68.4)	287 (70.7)	74 (75.5)	157 (75.5)
Occurring ≤ 1 day post any dose	13 (4.3)	30 (4.9)	9 (4.4)	21 (5.2)	4 (4.1)	9 (4.3)
Occurring ≤ 3 days post any dose	38 (12.5)	77 (12.5)	27 (13.1)	52 (12.8)	11 (11.2)	25 (12.0)
Occurring ≤ 7 days post any dose	77 (25.3)	149 (24.3)	49 (23.8)	103 (25.4)	28 (28.6)	46 (22.1)
Occurring ≤ 14 days post any dose	139 (45.7)	248 (40.4)	88 (42.7)	167 (41.1)	51 (52.0)	81 (38.9)
Occurring ≤ 30 days post any dose	100 (32.9)	184 (30.0)	65 (31.6)	121 (29.8)	35 (35.7)	63 (30.3)
At least 1 IP-related event	6 (2.0)	10 (1.6)	4 (1.9)	6 (1.5)	2 (2.0)	4 (1.9)
At least 1 event of ≥Grade 3 [b]	25 (8.2)	50 (8.1)	8 (3.9)	18 (4.4)	17 (17.3)	32 (15.4)
Occurring ≤ 1 day post any dose	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
Occurring ≤ 3 days post any dose	4 (1.3)	2 (0.3)	2 (1.0)	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Occurring ≤ 7 days post any dose	5 (1.6)	6 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.2)	2 (2.0)	5 (2.4)
Occurring ≤ 14 days post any dose	10 (3.3)	14 (2.3)	3 (1.5)	2 (0.5)	7 (7.1)	12 (5.8)
Occurring ≤ 30 days post any dose	7 (2.3)	8 (1.3)	3 (1.5)	1 (0.2)	4 (4.1)	7 (3.4)
At least 1 IP-related event of ≥Grade 3 [b]	0	0	0	0	0	0
Any AE with outcome death	1 (0.3)	5 (0.8)	0	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (1.4)
At least 1 serious [c] event	38 (12.5)	80 (13.0)	13 (6.3)	35 (8.6)	25 (25.5)	45 (21.6)
At least 1 serious [c] and/or ≥ Grade 3 [b] event	39 (12.8)	84 (13.7)	13 (6.3)	35 (8.6)	26 (26.5)	49 (23.6)
At least 1 IP-related serious [c] event	0	0	0	0	0	0
At least 1 AESI based on Investigator assessments	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	2 (1.0)
At least 1 AESI based on selected MedDRA PT codes	47 (15.5)	117 (19.1)	32 (15.5)	68 (16.7)	15 (15.3)	49 (23.6)
At least 1 IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (0.5)
At least 1 skin reaction	57 (18.8)	137 (22.3)	38 (18.4)	84 (20.7)	19 (19.4)	53 (25.5)
At least 1 IP-related skin reaction	2 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)
At least 1 skin hypersensitivity reaction	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
At least 1 NOCD	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
At least 1 IP-related NOCD	0	0	0	0	0	0
At least 1 event related to COVID-19	6 (2.0)	17 (2.8)	2 (1.0)	11 (2.7)	4 (4.1)	6 (2.9)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted once in that category. Subjects with events in > 1 category were counted once in each of those categories.

[b] Grade 3: severe; Grade 4: life-threatening; Grade 5: fatal.

[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalisation, prolongation of existing hospitalisation, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).

Data from the 'Season 2 Analysis' of data for subjects in RSV Season 1.
Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 is from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever comes earlier.
MedDRA version 23.1.
AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD = new onset chronic disease; PT = preferred term; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Tables 14.3.2.1.1.1 and 14.3.2.2.10.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1.

2.5.5.3.1.2 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の被験者での有害事象

MEDLEY の CLD/CHD を有する 24 か月齢以下の小児及び MUSIC の免疫不全を有する小児を対象に、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンの有害事象を評価した。

連続する 2 回の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された MEDLEY の CLD/CHD コホートの被験者のデータから、ニルセビマブの 2 回目の投与による過敏症リスクの増加は示唆されなかった。

2.5.5.3.1.2.1 MEDLEY シーズン 2（CLD/CHD コホート）における有害事象

MEDLEY の CLD/CHD コホートでシーズン 2 も試験を継続し、2 回目の治験薬（ニルセビマブ 200 mg 単回筋肉内投与後にプラセボの月 1 回投与を 4 回又はパリビズマブ 15 mg の月 1 回投与を 5 回）を投与された 262 例を対象にシーズン 2 の有害事象を評価した。シーズン 2 では、被験者をシーズン 1 とシーズン 2 に投与された治験薬に基づき NIRS/NIRS 群（180 例）、PALI/NIRS 群（40 例）及び PALI/PALI 群（42 例）の 3 つの投与群で評価した（2.5.4.1.3 項）。

シーズン 2 の少なくとも Day 151 までの有害事象の発現割合は、全投与群で概ね同程度であった。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、全投与群で概ね同程度であった。グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群で PALI/PALI 群と比較して数値的に高かった（ただし同様の傾向は初回投与から 30 日後までのいずれの評価時期でも認められなかった）。死亡に至った有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、NOCD 又は治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象はいずれの投与群でも認められなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.3 項及び第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.1.2）。

MEDLEY シーズン 2 におけるニルセビマブの安全性プロファイルは、他の臨床試験のシーズン 1 における安全性プロファイルと概ね類似していた。2 シーズン連続でのニルセビマブ投与又はシーズン 1 にパリビズマブを投与しシーズン 2 にニルセビマブを投与することによる安全性への有害な影響は示唆されず、過敏症が増加するエビデンスも認められなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.1 項）。

全体として、シーズン 2 の安全性所見は、重篤な基礎疾患（CLD 及び CHD）を有する小児の集団で予測されるものと一致しており、安全性上の懸念は特定されなかった。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.3 項及び 2.7.4.2.1.2.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.1.3 シーズン 1 又はシーズン 2 の MUSIC（免疫不全を有する被験者）における有害事象

MUSIC の被験者（60 例）は、シーズン 1 又はシーズン 2 のいずれかにニルセビマブを 1 回投与された。両シーズン連続で投与された被験者はいなかった。生後 1 年目の被験者（36 例）は

50 mg 又は 100 mg のニルセビマブを、生後 2 年目の被験者（24 例）は 200 mg のニルセビマブを投与された。両集団のニルセビマブの血清中曝露量は同程度であった。MUSIC では両シーズンの安全性データを合わせて示している。

有害事象は 48/60 例（80.0%）に認められた。有害事象の発現時期は、治験薬投与後 1 日以内が 3/60 例（5.0%）、3 日以内が 7/60 例（11.7%）、7 日以内が 15/60 例（25.0%）、14 日以内が 20/60 例（33.3%）、30 日以内が 33/60 例（55.0%）であった。比較的よく見られた PT 別の有害事象は上気道感染（21/60 例［35.0%］）であり、比較的よく見られた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（41/60 例［68.3%］）、「皮膚および皮下組織障害」（25/60 例［41.7%］）及び「胃腸障害」（21/60 例［35.0%］）であった。グレード 3 以上の有害事象は 19/60 例（31.7%）に認められたが、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された。また、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断されたアナフィラキシー、重度の過敏症又は血小板減少症はなかった。

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は 4/60 例（6.7%）に認められ、うち紅斑の 1 例は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は 15/60 例（25.0%）に認められ、多くは器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の事象であった。皮膚反応は 13/60 例（21.7%）に認められ、うち紅斑及び発疹の各 1 例は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された。皮膚過敏症反応は 4/60 例（6.7%）に認められ、うち紅斑の 1 例は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された。皮膚反応はすべてグレード 1 であった。皮膚反応及び皮膚過敏症反応については 2.5.5.3.1.5 項でさらに考察した。

死亡に至った有害事象が 1/60 例（1.7%）に認められた（器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の腫瘍出血として報告）。当該事象は治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された。

重篤な有害事象は 18/60 例（30.0%）に認められ、比較的よく見られた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（12/60 例［20.0%］）であった。グレード 3 以上の重篤な有害事象は 16/60 例（26.7%）に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象又は死亡はなかった。NOCD は認められなかった。

比較的少数の集団の利用可能なデータに基づき、シーズン 1 又はシーズン 2 のニルセビマブの安全性プロファイルは、免疫不全を有する小児で予測される安全性プロファイルと一致していた。ニルセビマブの安全性に懸念は特定されなかった。

MUSIC の有害事象の詳細は、臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.4 項、2.7.4.2.1.1.5 項及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR 12 項を参照のこと。

2.5.5.3.1.4 死亡

いずれの試験でも治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された死亡又は RS ウイルスが原因と確認された死亡はなかった。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、Day 361 までに死亡が 9 例（ニルセビマブ群 6/2570 例［0.2%］、プラセボ群 3/1284 例［0.2%］）に認められた。Study 3 で投与時の体重が 5 kg 以上であった被験者での死亡はなかった。ニルセビマブ群の死因は、不明（Day 123 及び Day 140 の 2 例）、肺静脈狭窄（Day 97）、下痢（Day 143）、急性胃腸炎（Day 338）及び頭蓋底骨折（Day 286）と報告された。プラセボ群の死因は、死亡に至った心嚢液貯留（Day 343）、院内肺炎及び大腸菌髄膜炎（Day 26）並びに左側の膿胸を伴う肺炎（Day 109）と報告された。

MEDLEY では、シーズン 1 の Day 361 までに死亡が 6 例（ニルセビマブ群 5/614 例［0.8%］、パリビズマブ群 1/304 例［0.3%］）に認められた。ニルセビマブ群の死因は、COVID-19（Day 162）、細気管支炎（Day 52）（各 1 例、早産児コホート）、肺炎（Day 19）、心原性ショック（Day 66）及びうっ血性心不全（Day 19）（各 1 例、CHD 部分集団）と報告された。パリビズマブ群の死因は細気管支炎（Day 155）（1 例、CHD 部分集団）と報告された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 36 及び Table 60）。シーズン 2 に死亡は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.1.2）。なお、MEDLEY では全被験者が重篤な基礎疾患を有していた。

MUSIC では、Day 151 までに、生後 1 年目にニルセビマブを投与された 1 例に死亡が認められた。死因は腫瘍出血（Day 125）であり、治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.3.1_a）。生後 2 年目にニルセビマブ 200 mg を投与された被験者で死亡は認められなかった。なお、MUSIC では全被験者が重篤な基礎疾患を有していた。

死亡については臨床的安全性 2.7.4.2.1.3 項を参照のこと。

死亡の詳細は、臨床的安全性 2.7.4 項 表 30 及び各試験の CSR の被験者の叙述（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項、第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR 14.4 項、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 14.4 項及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR 14.4 項）を参照のこと。投与後 30 日以内に死亡した 3 例のうち MEDLEY で肺炎により死亡した 1 例で剖検が実施された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Appendix Autopsy Report）。

2.5.5.3.1.5 皮膚反応及び皮膚過敏症反応

皮膚症状は、ニルセビマブの臨床開発プログラムにおける潜在的なリスク及び注目すべき有害事象と定義されている過敏症（アナフィラキシー反応を含む）及び免疫複合体疾患に関連する可能性がある。しかし、皮膚症状は幼児期に非常によく見られるものであり、潜在的な安全性シグナルを検知するのは難しい。

アナフィラキシー反応の 80%以上は皮膚症状を含む（Sampson et al 2006）。臨床開発プログラムにおける皮膚反応及び皮膚過敏症の特徴の評価を含む、潜在的なリスクである過敏症の詳細な評価を確実に行うため、当局のガイダンスに基づき追加の手順が行われた。Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、皮膚反応専用の症例報告書（CRF）を作成し、皮膚症状を伴う有害事象の詳細情報（治験責任［分担］医師による病因及び皮膚過敏症の評価を含む）を収集した。また、バイタルサインを含む投与前の診察並びに投与 30 分後及び 60 分後のバイタルサインを含む投与後の診察により被験者の過敏症を観察することとし、親／保護者には、徴候及び症状を見分け、評価を行うため被験者と実施医療機関に来院するようガイダンスを提供した。

MUSIC では、治験薬との因果関係を問わず皮膚反応を皮膚過敏症として報告し、Study 3、MELODY 及び MEDLEY では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された場合のみ皮膚反応を皮膚過敏症として報告するよう CRF のガイドラインに記載した。過敏症のシグナル及び病因の評価の第一の方法は治験責任（分担）医師の報告に基づいたが、過敏症の症例の見過ごしを防ぐために皮膚反応専用の CRF で収集した情報も活用した。全試験の皮膚に関連する有害事象のデータ収集に関する詳細は臨床的安全性 2.7.4.1.1.5.1 項を参照のこと。

特に生後 1 年目の小児では発疹がよく見られることを反映し、臨床試験全体で 15%超の被験者に皮膚反応が認められた。Study 3、MELODY 及び MEDLEY では、皮膚反応はニルセビマブ群と対照群で概ね類似し、PT 別の傾向は認められなかった。また、MUSIC でも PT 別の安全性シグナルは認められなかった。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団及び MEDLEY シーズン 1 の結果に基づき、Study 3、MELODY 及び MEDLEY での生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児における治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は低く（0.6%以下）、ニルセビマブ群と対照群で同程度であった。また、MEDLEY シーズン 2 では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応はなかった。MUSIC の免疫不全を有する集団では治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応は 2 例に認められた。

治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応の発現割合も全試験で低かった。MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、皮膚過敏症の発現割合はそれぞれ 0.2%（9/3854 例、ニルセビマブ群 0.4%［9/2570 例］vs プラセボ群 0.0%［0/1284 例］）及び 0.3%（15/4441 例、ニルセビマブ群 0.4%［12/2966 例］vs プラセボ群 0.2%［3/1475 例］）であった。しかし、ニルセビマブ群で皮膚過敏症反応として報告された 4 例 4 件の事象は、その特性及び投与後の発現までの期間に基づく評価では臨床的に過敏症と一致しなかった。

MEDLEY シーズン 1 では、Day 361 までに皮膚過敏症反応がニルセビマブ群の 2/614 例（0.3%）に認められた。なお、いずれの投与群でもシーズン 1 の初回投与後 30 日以内又はシーズン 2 の少なくとも Day 151 までに皮膚過敏症反応は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.1.1、Table 14.3.2.2.10.1 及び Table 14.3.2.1.1.2）。また、シーズン 1 及びシーズン 2 の合計 2 回ニルセビマブを投与され、理論上は過敏症のリスクが増加していた NIRS/NIRS 群の被験者では皮膚過敏症反応は認められなかった。MUSIC の免疫不全を有する集団では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応が 1 例に認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.1_a）。

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応が認められた MEDLEY シーズン 1 の CLD/CHD コホートの 1 例のみがベースライン後にニルセビマブに対する ADA が陽性となった。当該被験者は、Day 361 に初めて ADA 陽性となり、ベースライン、Day 31 及び Day 151 の結果は陰性であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.2.4 項）。当該被験者には、即時型過敏症の発現が予想された期間から大きく外れた時期（Day 209）に接触皮膚炎が認められ、食物との接触によるものであり治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断され、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象として報告されなかった。

通常、即時型過敏症は曝露後数分から数時間単位で発現し、蕁麻疹及び／又は血管浮腫を含む皮膚症状を呈す。Study 3、MELODY 及び MEDLEY では、投与後（MEDLEY では初回投与後）7 日以内に蕁麻疹、血管浮腫又は過敏症の PT で報告された事象はなく、また皮膚反応の CRF に蕁麻疹様又は血管浮腫を伴う治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応（関連する皮膚過敏症反応を含む）もなかった。非盲検試験である MUSIC では、Day 7 に蕁麻疹が 1 件認められ、治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された。また、ベースライン時にオーメン症候群、移植片対宿主病歴等の重要な皮膚所見を有していた 1 例で、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応（発疹）が発現し蕁麻疹様と評価された。

すべての関連する事象を考慮し、企業中核データシートではプラセボ対照試験である MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団でニルセビマブ投与後 14 日以内に発現した発疹、斑状丘疹状皮疹及び斑状皮疹の PT に基づく発疹を副作用とした（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.7.1.4.b 及び第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.3）。MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、ニルセビマブ群の 19 例に治験薬との因果関係を

問わずこれらの PT に該当する事象が 1 件以上認められ、シーズン 1 での発現頻度は 19/2570 例（0.7%）であった（1/1000 以上から 1/100 未満は「uncommon」と定義）（第 5 部 3.5.3 項 ISA Figure 61.2）。

全体として、皮膚反応の評価に基づく安全性に関する新たな懸念はいずれの試験でも認められなかった。

皮膚反応及び皮膚過敏症反応の詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.1 項を参照のこと。

2.5.5.3.1.6 注目すべき有害事象

ニルセビマブの臨床開発プログラムでは注目すべき有害事象として即時型過敏症（アナフィラキシーを含む）、免疫複合体疾患及び血小板減少症を特定し、ファーマコビジランス及びリスク最小化活動が行われた（過敏症のリスク最小化のために臨床試験で実施された措置については臨床的安全性 2.7.4.1.1.5.1 項を参照のこと）。免疫不全を有する被験者を対象とした MUSIC では、治験責任（分担）医師が臨床的に重要かつ病因不明と判断した予期せぬ血小板減少症の報告について、治験実施計画書にガイドラインを記載した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR 12.2.3 項）。

いずれの試験でも、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象が認められた被験者はわずかであった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.1.1、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.4.1.3 及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.3.1.1.1_a）。いずれも非重篤であり、評価可能な検体で投与後に ADA 陽性となった被験者はいなかった。皮膚過敏症と評価された注目すべき有害事象は、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団で認められた全 12 件の事象（そのうち 9 件はニルセビマブ群で発現し、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された）、MUSIC の全 5 件の事象（そのうち 1 件は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された）及び MEDLEY シーズン 1 の 1 件の事象であった。血小板減少症の注目すべき有害事象は、MEDLEY シーズン 1 で認められた 2 件の事象であり、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された。MEDLEY シーズン 2 では注目すべき有害事象は認められなかった。

皮膚過敏症反応の詳細は 2.5.5.3.1.5 項を参照のこと。

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象の叙述は各試験の CSR（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項、第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR 14.4 項、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 14.4 項及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR 14.4 項）を参照のこと。

Study 3、MELODY 及び MEDLEY では、全般的に MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は主に過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリに該当する事象であった。プラセボを対照とした試験からなる MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、ニルセビマブ群とプラセボ群で MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合の差はわずかであった。なお、この差は即時型過敏症の発現が予想される時期を含む投与後短期間のいずれの評価時期（投与後 1、3、7、14 又は 30 日以内）でも認められなかった。MEDLEY シーズン 1 の CLD/CHD コホート並びに CLD 及び CHD の各部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して数値的に高く、これは過敏症のカテゴリに該当する事象によるものであった。しかし、各コホート並びに在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の各部分集団では、この数値的な差は投与後短期間のいずれの評価時期（投与後 1、3、7、14 又は 30 日以内）でも認められなかった。MEDLEY シーズン 2 では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は 3 つの投与群で同程度であった。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、ニルセビマブに関連するアナフィラキシー、重篤なアレルギー反応又は血小板減少症は認められず、治験責任（分担）医師の評価に基

づく免疫複合体疾患はいずれの投与群でも認められなかった。MUSIC では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の免疫複合体疾患として、若年性特発性関節炎の基礎疾患（ベースライン時に認められていた）の悪化が生後 2 年目に治験薬を投与された 1 例に認められた。当該被験者のベースライン後の ADA は Day 151 まで陰性であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Listing 16.2.11.2）。

全体として、注目すべき有害事象の評価に基づく安全性に新たな懸念はいずれの試験でも認められなかった。

注目すべき有害事象及び NOCD の詳細は、臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.3 項及び 2.7.4.2.1.6.4 項を参照のこと。

2.5.5.3.2 臨床検査

Study 1 及び Study 2 では、血液学及び血液生化学検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。これらの結果及び小児からの血液検体採取が困難であることから、EMA 及び FDA の同意のもと、Study 3、MELODY、MEDLEY 又は MUSIC では、世界的に臨床検査値の評価を実施しなかった。

臨床検査データは日本の被験者でのみ収集した。MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の日本の被験者のデータ（Study 3 では日本の実施医療機関はなかった）では、血液学検査値、肝機能検査値又は腎機能検査値に何らかの傾向又は臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。また、いずれの試験においても Hy’s Law が疑われる症例はなかった。

器官別大分類の「血液およびリンパ系障害」、「肝胆道系障害」、「腎および尿路障害」及び「臨床検査」に該当する臨床検査値に関連する有害事象を発現した被験者の割合は低く、有害事象全体又は PT 別のいずれにおいても投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.3 副作用

ニルセビマブの臨床開発プログラムから得られたデータ及び開発プログラムのその他の関連情報（非臨床情報等）に基づく評価結果、並びにニルセビマブの開発プログラム以外の情報（文献のデータ等）から、以下の副作用がニルセビマブに関連する可能性があると判断された：

- ニルセビマブ投与後 14 日以内に発現した発疹
- ニルセビマブ投与後 7 日以内に発現した注射部位反応及び発熱

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団の解析に基づき、これらの副作用を企業中核データシートに含めている（表 9）。副作用の評価は、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団で同様の結果を示し、両集団で一貫していた。

また、ニルセビマブの安全性を、MEDLEY では早産児並びに CLD 又は CHD を有する 24 か月齢以下の小児を対象にパリビズマブと比較し、非盲検試験である MUSIC では 24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を対象に評価した。全体で、ニルセビマブの安全性プロファイルは MEDLEY の対照薬であるパリビズマブの安全性プロファイルと同様であり、MEDLEY 及び MUSIC のシーズン 1 及びシーズン 2 における安全性の結果は、正期産児及び在胎期間 29 週以上

の早産児における安全性プロファイル（MELODY 及び Study 3）と概ね同様であった。副作用の詳細は、臨床的安全性 2.7.4.6 項を参照のこと。

ニルセビマブの臨床試験におけるこれらの副作用の発現に関する詳細は、2.5.5.3.1.1 項、2.5.5.3.1.5 項及び臨床的安全性 2.7.4.2.1.2 項を参照のこと。

表 9　　副作用

MedDRA system organ class	MedDRA preferred term	Frequency [a]
皮膚および皮下組織障害	発疹 [b]	Uncommon
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 [c]	Uncommon
	発熱 [d]	Uncommon

[a] Frequencies: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), and not known (cannot be estimated from available data).

[b] Rash was defined by the following grouped preferred terms: rash, rash maculo-papular, rash macular, occurring within 14 days post dose.

[c] 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, occurring within 7 days post dose.

[d] Preferred term of pyrexia occurring within 7 days post dose.

The table presents adverse drug reactions in the MELODY (All Subjects)/Study 3 Safety Pool, based on data for 2966 term and preterm infants born ≥ 29 wGA.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; wGA = weeks gestational age.

Source: Table in Section 6, Module 2.7.4.

2.5.5.3.4　　安全性の部分集団解析

ランダム化時の月齢（新生児）、Day 1 の体重、性別及び人種について部分集団解析を行った（詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.1 項 図 2 を参照のこと）。

2.5.5.3.4.1　　新生児

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団を対象に新生児（ランダム化時点で生後 28 日未満）における安全性を評価した。当該併合集団には、推奨用量でニルセビマブを投与された 447 例及びプラセボを投与された 224 例の新生児が含まれた。有害事象プロファイルはニルセビマブ群とプラセボ群で概ね類似し、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.4.2）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は、ニルセビマブ群で 3/564 例（0.5%）（傾眠、点状出血及び発疹、各 1 例）及びプラセボ群で 2/291 例（0.7%）（貧血、嘔吐及び新生児発熱）に認められた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.3.4.2）。

MEDLEY では、新生児におけるシーズン 1 の Day 361 までの安全性データを収集した。シーズン 1 では、新生児 46 例（早産児コホート 40 例及び CLD/CHD コホート 6 例、以下同順）にニルセビマブが投与され、29 例（22 例及び 7 例）にパリビズマブが投与された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Appendix 16.2.10 Table 89.1）。全体として、新生児では、有害事象、グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合はニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して数値的に低く、初回投与後 30 日以内に発現した有害事象プロファイルは両投与群で類似していた。いずれの投与群でも、死亡、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象又は NOCD は認められなかった。皮膚反応の発現割合はニルセビマブ群（28.3%）でパ

リビズマブ群（13.8%）と比較して数値的に高かったが、皮膚過敏症／アレルギー反応が認められた新生児はいなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Appendix 16.2.10 Table 89.8）。新生児で見られたデータの傾向は全体集団と一致し、有害事象の種類及び発現割合は両投与群で類似していた。

新生児における有害事象の詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.1.1.1 項を参照のこと。

2.5.5.3.4.2 シーズン 1 の Day 1 の体重が 2.5 kg 未満及びシーズン 2 の Day 1 の体重が 7 kg 未満の被験者

シーズン 1 の Day 1 の体重が 2.5 kg 未満で、体重別固定用量に基づきニルセビマブを投与された被験者は、体重換算（mg/kg）に基づく曝露量が最も高かった（約 20～30 mg/kg）。この部分集団における有害事象データを評価した結果、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

MELODY と Study 3 の安全性データの併合解析では、シーズン 1 の Day 1 の体重が 2.5 kg 未満の被験者における有害事象プロファイルはニルセビマブ群（216 例）とプラセボ群（102 例）で概ね類似し、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象はニルセビマブ群で 2/216 例（0.9%）（食欲減退及び点状出血、各 1 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.2 及び Table 1.3.3.4.1）。詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.1.2.1 項を参照のこと。

MEDLEY シーズン 1 では、Day 1 の体重が 2.5 kg 未満の被験者は併合コホートの約 10%（ニルセビマブ群 59/614 例、パリビズマブ群 30/304 例）であった。これらの被験者での有害事象プロファイルは、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね類似し、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートのいずれにおいても投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。これらの被験者では、いずれの投与群でも治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象又は NOCD は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.4.1 及び臨床的安全性 2.7.4.5.1.2.1 項）。

MEDLEY シーズン 2 では、シーズン 2 の Day 1 の体重が 7 kg 未満の被験者は 6 例（NIRS/NIRS 群 4 例、PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群各 1 例）であった。有害事象は NIRS/NIRS 群の 4 例及び PALI/NIRS 群の 1 例に認められた。2 例以上に見られた PT 別の有害事象は、COVID-19（NIRS/NIRS 群 1 例、PALI/NIRS 群 1 例）及び上咽頭炎（NIRS/NIRS 群 2 例）であった。有害事象の重症度は大半がグレード 1 又は 2 であった。初回投与後 30 日以内に発現した事象はいずれも非重篤であった。いずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断され、注目すべき有害事象に該当しなかった。ベースライン後に ADA 陽性となった被験者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.6.1.2 及び 12.2.2.2.5 項）。

以上より、シーズン 1 又はシーズン 2 で体重が低かったことによりニルセビマブの曝露量が高かった小児では、安全性に追加の懸念は認められなかった。

2.5.5.3.4.3 性別

有害事象の種類及び発現割合に、男性被験者と女性被験者の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。全体で、ニルセビマブ群とプラセボ群の有害事象の発現割合は男性（それぞれ 84.5%［1151/1362 例］及び 83.6%［541/647 例］）及び女性（それぞれ 83.4%［1007/1208 例］及び 81.5%［519/637 例］）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.5）。詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.1.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.4.4 人種

人種別の部分集団で、有害事象の種類及び発現割合に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。ニルセビマブ群とプラセボ群の有害事象の発現割合は、白人（それぞれ 76.1%［1097/1441 例］及び 76.2%［564/740 例］）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人（それぞれ 93.0%［387/416 例］及び 93.3%［166/178 例］）で同程度であった。その他の人種では、ニルセビマブ群とプラセボ群で有害事象の発現割合にわずかな数値的な差が見られた（それぞれ 94.5%［670/709 例］及び 90.2%［330/366 例］）（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.6）。詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.1.4 項を参照のこと。

2.5.5.4 ニルセビマブとワクチン

ニルセビマブは RS ウイルスに特異的な mAb であり、同時接種されたワクチンに対する能動免疫反応を阻害しないと予測されることから（Esposito et al 2021）、小児期の定期予防接種時にニルセビマブを併用投与することは可能と考えられる（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.8 項）。

利用可能な限られたデータに基づき、事前に規定した 7 種類のワクチン（結核ワクチン、インフルエンザワクチン、麻疹／流行性耳下腺炎／風疹／水痘ワクチン、ロタウイルスワクチン、ジフテリア-百日咳-破傷風含有混合ワクチン、肺炎球菌ワクチン、B 型肝炎ワクチン）とニルセビマブの同日投与、前後 7 日以内投与及び前後 14 日以内投与の安全性を評価した結果、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では安全性に明らかな懸念は認められなかった。

ワクチンにおいて「反応原性」は、ワクチン接種直後の自然免疫系によるワクチン抗原の認識を介した炎症反応症状を指す。ワクチン接種による炎症反応は、局所性及び全身性の徴候及び症状を伴う臨床症状を呈する。発熱及び注射部位反応は、小児期のワクチン接種による能動免疫化後にそれぞれよく見られる全身性及び局所性の反応原性事象である（CDC 2020）。ニルセビマブは、遺伝子組換え中和完全ヒト IgG1κ mAb であり、反応原性の可能性は低いと考えられる。実際、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、ニルセビマブ投与後 1 又は 7 日以内の発熱及び注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位硬結及び注射部位腫脹を含む）の発現割合は低く（臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.1 項）、小児期の定期予防接種との併用により、これらのよく見られる反応原性事象の副作用は増加しないことが示唆された。

2.5.5.5 抗体依存性増強

RS ウイルスの分野では、自然感染における呼吸器疾患の増強が懸念されている（Karthik et al 2020、Lee et al 2020）。呼吸器疾患増強は、医学的介入歴（ワクチン等）に関連するウイルス性呼吸器感染の重度の臨床所見と定義される（Lee et al 2020）。呼吸器疾患増強は、ホルマリン不活化 RS ウイルスワクチンを接種し RS ウイルス血清反応陰性であった小児が、野生型ウイルスに市中感染した際に増強された RS ウイルス性疾患を発現する際に見られる（Acosta et al 2015）。呼吸器疾患増強の原因となる機序の一部として、ウイルス特異的抗体が感染及び／又は疾患を阻害せず促進する現象である抗体依存性増強（それぞれ感染の抗体依存性増強、疾患の抗体依存性増強）は、薬理学的クラスに基づく理論上のリスクである（van Erp et al 2019、Lee et al 2020、Karthik et al 2020）。

非臨床試験で、IG7（ニルセビマブの非 YTE バージョン）を用いたコットンラットモデルにおいて RS ウイルス感染の抗体依存性増強の可能性を評価した。その結果、検討したいずれの用量（有効用量から RSV A2 では 0.125 mg/kg、RSV B9320 では 0.03125 mg/kg まで）においても RS ウイルス感染増強のエビデンスは認められなかった。また、IG7 を予防投与した動物は、IG7 消失後に RS ウイルス感染に対する防御的免疫応答を獲得した（非臨床薬理試験 2.6.2.2.5 項）。

重度の臨床症状は自然感染でも認められ、呼吸器疾患増強と重度の臨床症状を鑑別するバイオマーカーはないことから、抗体依存性増強の臨床評価には介入群と対照群との間で重症例の割合の比較が必要である（Arvin et al 2020）。臨床試験では、抗体依存性の呼吸器疾患増強の可能性のある被験者を特定し、疾患重症度の特徴をより明らかにするため、RS ウイルス感染症の調査を実施しデータを収集した（臨床的有効性 2.7.3.1.2.2 項）。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の有効性データは、RS ウイルスに初めて自然感染したときの疾患増強に関する最も重大な懸念を排除できると考えられる。有効性解析の結果、入院を伴う MA RSV LRTI の発症抑制効果（プラセボに対する RRR：77.3%、95% CI：50.3, 89.7、p = 0.0002）及び MA RSV LRTI（非常に重度）の発症抑制効果（プラセボに対する RRR：86.0%、95% CI：62.5, 94.8）が認められた。また、入院を伴う RS ウイルスによる下気道感染を発現した症例では、ニルセビマブ群でプラセボ群と比較して重症度が低い傾向が認められた（2.5.4.3.2 項）。

別の理論上の懸念として、病原性免疫複合体（抗ウイルス性 mAb 及びウイルス粒子）に関連する自然感染が発生し、血清中 mAb 濃度の低下／準中和状態で疾患増強が起きる可能性があり、これが血清中 mAb 濃度の低下に伴い現れる可能性がある。治験薬投与から 5 か月後に初めて RS ウイルスに曝露した南アフリカの被験者を対象とした MELODY の探索的有効性評価の結果、Day 151～Day 361 において、MA RSV LRTI がニルセビマブ群でプラセボ群と比較して減少する傾向が認められ（MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の事後解析：ハザード比：0.491、95% CI：0.158, 1.523）、この懸念はニルセビマブには該当しないことが示唆された（2.5.4.3.3 項）。

血清中ニルセビマブ濃度が低下する時期における RS ウイルス感染症の発現状況をさらに評価するため、MELODY 主要コホートでの Day 362～Day 511 のシーズン 2 のデータ（すなわちシーズン 2 前の再投与なし）を用いた解析を行った。MELODY 安全性コホートにおける Day 362～Day 511 のデータは現在収集中である。MELODY 主要コホートでの Day 362～Day 511 においては、中央判定又は実施医療機関の検査で確認された MA RSV LRTI の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（各 0.8%、ニルセビマブ群 8 例 vs プラセボ群 4 例）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.1.13a）。受診を要した RS ウイルスによる細気管支炎 2 件が入院に至ったと報告された。この 2 件は Day 484 に双子の被験者で発現した事象であり、1 例はニルセビマブ、1 例はプラセボを投与されていた。その他の事象は外来で管理された。生後 2 年目のこれらのデータでは、ニルセビマブを投与された小児において、プラセボと比較して MA RSV LRTI の増加又は疾患重症度が高まることは認められなかった。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.3 項を参照のこと。

2.5.5.6 免疫原性と安全性

MEDLEY シーズン 1 の Day 361 まで、並びに MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、MEDLEY シーズン 2 及び MUSIC の少なくとも Day 151 までの免疫原性並びに免疫原性が及ぼす安全性への影響の評価に関するデータが得られている。これらの集団での免疫原性の概要は 2.5.3.5 項を参照のこと。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団で評価可能な投与後の検体を有する被験者では、投与後の ADA 陽性の割合はニルセビマブ群で 4.7%（117/2482 例）、プラセボ群で 1.4%（17/1243 例）であった。

MEDLEY シーズン 1 の Day 361 までの評価可能な検体を有する被験者では、投与後の ADA 陽性の割合はニルセビマブ群で 5.8%（34/587 例）（早産児コホート 24 例、CLD/CHD コホート

10 例）、パリビズマブ群で 6.9%（20/289 例）（早産児コホート 14 例、CLD/CHD コホート 6 例）であった。

MEDLEY シーズン 2 で 2 回目のニルセビマブを投与された 180 例（NIRS/NIRS 群）のシーズン 1 及びシーズン 2 の免疫原性のデータから、シーズン 1 でのニルセビマブ初回投与によるプライミング効果又はシーズン 2 での 2 回目のニルセビマブ投与によるブースター効果は認められなかった。また、シーズン 2 ではいずれの投与群でも過敏症は認められなかった。シーズン 1 でパリビズマブを投与されシーズン 2 でニルセビマブを投与された被験者（PALI/NIRS 群）では、シーズン 2 の投与後におけるニルセビマブに対する ADA は、評価可能な検体を有する被験者 1/40 例（2.5%）で陽性であった。この ADA 陽性の 1 例は試験を完了し、ニルセビマブ投与から Day 361 までに治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、注目すべき有害事象又は皮膚過敏症の発現はなかった。

MUSIC では、投与後の ADA 陽性は 2/60 例（3.3%）で認められた。この ADA 陽性の 2 例は、いずれも生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンに初回のニルセビマブを投与され、Day 361 に ADA 陽性となった。これら 2 例では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応は認められなかった。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、MEDLEY シーズン 1（早産児コホート及び CLD/CHD コホートを含む）又は MEDLEY シーズン 2 にニルセビマブを投与された CLD/CHD コホートでは、ニルセビマブ投与後に ADA 陽性となった少数の被験者データにニルセビマブの安全性に対する投与後の ADA 陽性の明らかな影響は認められなかった。全体として、Study 3、MELODY 及び MEDLEY のいずれの試験でも、ベースライン後に ADA 陽性となったニルセビマブ群の被験者の安全性プロファイルは、ベースライン後に ADA 陰性であった被験者又は対照群の安全性プロファイルと類似していた。非盲検試験である MUSIC でベースライン後に ADA 陽性となった 2 例では、安全性に懸念は認められなかった。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC を通じて、ADA 発現例で懸念される有害事象として治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応が認められたニルセビマブ群の 1 例で、ベースライン後の Day 361 に ADA 陽性となった。当該事象は、MEDLEY シーズン 1 の CLD/CHD コホートの被験者に発現した接触皮膚炎であり、即時型過敏症の発現が予想された期間から大きく外れた時期に発現し、治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された（2.5.5.3.1.5 項）。いずれの試験でも治験責任（分担）医師の評価による免疫複合体疾患は認められなかった。MedDRA PT で定義された免疫複合体疾患は MUSIC の 1 例で認められたが（ベースラインで認められた基礎疾患の悪化）、ベースライン後から Day 151 まで ADA 陰性であった。

これらのデータは、完全ヒト mAb であり免疫原性はないと考えられるニルセビマブの作用機序に一致するものであった。また、ニルセビマブはヒトでは内因性標的を有しない（原因となる RS ウイルスを標的とする）ことから、ニルセビマブに対する ADA は、重篤な臨床転帰を引き起こす可能性のある生理学的機能において重要な役割を担うタンパク質に対する交差反応性を示さないと考えられる。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.5 項及び第 5 部 3.5.3 項 ISI 6.2.2.3 項を参照のこと。

2.5.5.7 過量投与

過量投与の規制上の定義は、1 回の投与で推奨用量を超えて投与することである。ニルセビマブの臨床試験において、この定義に該当する過量投与が 1 件報告された。MEDLEY で、体重が 4.97 kg の被験者にニルセビマブ 100 mg が単回筋肉内投与された。この被験者の体重は 5 kg 未満

であったため、推奨された体重別固定用量に従いニルセビマブ 50 mg が単回投与されるはずであった。Day 89 までに当該被験者に有害事象は認められなかった。治験薬の曝露量が安全上の許容範囲内であったため、治験依頼者は当該事例を過量投与と取り扱う必要はないと判断した。臨床的安全性 2.7.4.5.8 項を参照のこと。

ニルセビマブの過量投与に対する特定の治療法はない。過量投与が発生した場合は、副作用の徴候又は症状が出ていないかを慎重にモニタリングし、適切な対症療法を行う必要がある。

2.5.5.8 市販後安全性報告

ニルセビマブは 2022 年 10 月に欧州にて承認された。現時点において市販後安全性報告は得られていない。

2.5.5.9 安全性に関する結論

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える多様な小児の集団において、ニルセビマブ（50 mg 又は 100 mg）の良好な安全性プロファイルが認められた。在胎期間 29 週以上の小児（MELODY と Study 3 の併合データ）では、ニルセビマブとプラセボの安全性プロファイルは概ね同様であった。在胎期間 29 週未満の早産児及び CLD 又は CHD を有する小児を含む重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児（MEDLEY）では、ニルセビマブと現在の標準的な発症抑制の薬剤であるパリビズマブの安全性プロファイルは概ね同様であった。

被験者が比較的少ない MUSIC の利用可能なデータでは、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにおけるニルセビマブの安全性プロファイルは、免疫不全を有する小児集団で予測される安全性プロファイルと一致しており、ニルセビマブの安全性について懸念は特定されなかった。

MEDLEY シーズン 2 のデータ（生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な、2 シーズン続けて治験薬を投与された CLD 又は CHD を有する小児）では、注目すべき有害事象の結果はシーズン 1 と概ね同様であり、2 シーズン続けてニルセビマブを投与された被験者での免疫原性の増強又は過敏症の増加は示唆されなかった。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、有害事象の種類及び発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で概ね類似し、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、NOCD、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応、治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象及び治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低かった。ニルセビマブ群では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された死亡又は NOCD はなかった。新生児（ランダム化時点で生後 28 日未満）又は投与時の体重が 2.5 kg 未満の小児では、ニルセビマブ投与後に安全性に懸念は認められなかった。

治験薬投与後 7 日以内に発熱及び注射部位反応の反応原性に関連する有害事象（PT）が認められた被験者の割合は、いずれの投与群でも 1%未満であった。治験薬投与後短期間のすべての評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）で、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は低く、ニルセビマブ群とプラセボ群で同程度であり、いずれも非重篤であった。ニルセビマブ群での治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応の発現割合は 0.4%（9/2570 例）と低く、いずれも非重篤であり、そのうち 4 例に認められた事象は即時型過敏症の臨床的な特徴と一致しなかった。特に、いずれの投与群でも投与後 14 日以

内に蕁麻疹又は血管浮腫の有害事象（PT）は認められず、治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応又は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応で蕁麻疹様又は血管浮腫の特徴を伴う事象はなかった。ニルセビマブ群で治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応が認められた被験者では、Day 361 までの評価で投与後の ADA は陰性であった。

MEDLEY では、RS ウイルス感染症の発症リスクが高い小児の部分集団で、ニルセビマブとパリビズマブの有害事象プロファイルは概ね類似していた。グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡又は NOCD はいずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された。投与時の体重が 2.5 kg 未満の部分集団においても、ニルセビマブとパリビズマブの安全性プロファイルは類似していた。CLD 又は CHD を有する被験者では、2 シーズン続けてニルセビマブを投与された被験者及びシーズン 1 にパリビズマブを投与されシーズン 2 にニルセビマブを投与された被験者の安全性の結果は、2 シーズン続けてパリビズマブを投与された被験者の安全性の結果と概ね類似していた。

正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児と同様に、初回の治験薬投与後短期間のすべての評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）で、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応（治験責任［分担］医師の評価に基づく皮膚過敏症反応を含む）の発現割合は低く、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であり、いずれも非重篤であった。シーズン 1 のプラセボ投与後に、有害事象発現の 90 日前及び 60 日前に誤ってニルセビマブを 2 回投与された被験者に発現した皮膚過敏症反応（斑状丘疹状皮疹）の 1 件が、注目すべき有害事象として報告された。Day 361 までに得られた評価では、当該被験者における投与後の ADA は陰性であった。両シーズンを通じて、いずれの投与群でも初回投与後 30 日以内の蕁麻疹又は血管浮腫の発現はなく、皮膚過敏症の注目すべき有害事象 1 件を含む治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応（シーズン 1 のみで報告された）で蕁麻疹様又は血管浮腫の特徴を伴う事象はなかった。

すべての対象集団で、治験責任（分担）医師によりニルセビマブに関連すると判断された治験責任（分担）医師の評価に基づくアナフィラキシー、重篤なアレルギー反応又は血小板減少症の注目すべき有害事象はなかった。治験責任（分担）医師の評価に基づく免疫複合体疾患は認められなかった。免疫不全を有する被験者 1 例に 1 件認められた免疫複合体疾患（MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象）は、ベースラインで認められていた基礎疾患の悪化であり、当該被験者では投与から Day 151 まで ADA は陰性であった。

全体として、ニルセビマブ投与後にニルセビマブに対する ADA が陽性となった被験者は少なく、データは限られているものの、ニルセビマブの安全性に対する ADA の影響は認められなかった。

ニルセビマブ投与後の初回感染に関連する疾患増強又は血清中ニルセビマブ濃度が低い状態でシーズン 2 における疾患増強のエビデンスは認められなかった。

ニルセビマブは RS ウイルスに特異的な mAb であり、同時接種されたワクチンに対する能動免疫反応の誘導を阻害しないと予測されることから、小児期の定期予防接種とニルセビマブを併用投与することは可能と考えられ、ワクチンとの併用投与後に安全性の懸念は特定されなかった。

ニルセビマブの安全性については、2.5.6.3 項でさらに考察する。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児を対象に、RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制を目標適応症としてニルセビマブの製造販売承認を申請する。

RS ウイルスは小児の下気道感染の主な原因である。生後 1 年目の小児の入院理由として最もよく見られるのが RS ウイルスによる下気道感染である。RS ウイルスによる下気道感染により入院する小児の大半は、健康な正期産児であり、既知のリスク因子を有していない（2.5.1.3 項）。また、重篤な基礎疾患を有する小児では、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンも RS ウイルス感染症の発症リスクは高く、生後 2 年目以降の予防が必要である。

承認済みの RS ウイルスワクチンはなく、パリビズマブが承認後 20 年以上経過した現在でも発症抑制を目的とする唯一の薬剤である。また、パリビズマブは投与対象が早産児若しくは CLD 又は CHD を有する小児に限定されており、その他の多くの小児に対する予防法はない。さらに、パリビズマブは RS ウイルス流行シーズン中、毎月の投与（すなわち典型的な RS ウイルス流行シーズンでは月 1 回投与を 5 回）を必要とするため、医療制度、介護者及び投与される小児に対する負荷は大きい。

したがって、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児における RS ウイルスによる下気道感染の予防には明らかな医療上のアンメットニーズが存在する。また、ニルセビマブの単回投与によって、パリビズマブの適応となる生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児においても、介護者、医療従事者及び投与される小児に対する利便性の向上が得られる。

2.5.6.2 ニルセビマブのベネフィット

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での有効性

有効性の解析は、主に生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える在胎期間 29 週以上 35 週未満の極早産児及び中等度早産児（Study 3）並びに正期産児又は在胎期間 35 週以上の後期早産児（MELODY）の集団を対象に、有効性を評価したプラセボ対照の 2 試験から得られたデータを用いた。全体で、2350 例（ニルセビマブ群 1564 例、プラセボ群 786 例）が推奨用量（投与時の体重が 5 kg 未満の場合は 50 mg、5 kg 以上の場合は 100 mg）のニルセビマブ又はプラセボにランダム化された。ニルセビマブは、RS ウイルス流行シーズン外に生まれた被験者には RS ウイルス流行シーズン前、RS ウイルス流行シーズン中に生まれた被験者には生後すぐに投与された。

有効性評価の頑健性は、臨床試験の完全性（データベースロックまでの盲検維持、低い脱落率等）、イベント発現の厳密な評価（COVID-19 の影響下においても適切な評価が実行された）及び大規模な国際共同試験における独立データモニタリング委員会によるレビューにより裏付けされている。

MA RSV LRTI に対する推奨用量でのニルセビマブの有効性（プラセボに対する RRR）は、Study 3 推奨用量の極早産児及び中等度早産児で 86.2%（95% CI：68.0, 94.0）、MELODY 主要コホートの正期産児及び後期早産児で 74.5%（95% CI：49.6, 87.1）、MELODY 併合コホートで 76.4%（95% CI：62.3, 85.2）であった。正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児を併合した

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団では、MA RSV LRTI に対する有効性（プラセボに対する RRR）は 79.5%（95% CI：65.9, 87.7）であった。

入院を伴う MA RSV LRTI では、MA RSV LRTI に対する有効性と同程度の結果が認められた。入院を伴う MA RSV LRTI に対する推奨用量でのニルセビマブの有効性（プラセボに対する RRR）は、Study 3 推奨用量の極早産児及び中等度早産児で 86.5%（95% CI：53.5, 96.1）、MELODY 主要コホートの正期産児及び後期早産児で 62.1%（95% CI：-8.6, 86.8）、MELODY 併合コホートで 76.8%（95% CI：49.4, 89.4）であった。正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児を併合した MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団では、入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性（プラセボに対する RRR）は 77.3%（95% CI：50.3, 89.7）であった。また、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団において、より厳格な定義を用いて探索的評価項目として設定した MA RSV LRTI（非常に重度）（入院に加えて酸素補給又は静脈内輸液を必要とした被験者）に対する有効性（プラセボに対する RRR）は 86.0%（95% CI：62.5, 94.8）であった。

有効性は医療資源の利用に関する結果によっても裏付けられた。ニルセビマブ群ではプラセボ群と比較して入院、酸素補給の使用及び MA RSV LRTI に関連する外来受診の割合が低かった。また、入院した被験者での治療内容の評価から、プラセボ群と比較してニルセビマブ群では RS ウイルス感染症例の重症度が低い（すなわち酸素補給の使用割合、CPAP/HFNC による呼吸補助の割合又は ICU への入院割合が低い、並びに酸素補給の使用期間及び入院期間の平均値が短い）ことが示された。

ニルセビマブによる発症抑制例数の評価では、北半球の MELODY 主要コホートの後期早産児及び正期産児において、1 症例の発症を抑制するために必要な投与例数はすべての MA LRTI（原因を問わない）で 11 例、入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）で 57 例と推定された。Study 3 推奨用量の極早産児及び中等度早産児では、それぞれ 13 例及び 16 例と推定された。臨床試験の結果に基づく推定値は、消失半減期を延長した抗 RS ウイルス mAb で予測された推定値と一致しており、小児期の定期接種が推奨されているワクチンと比べて遜色がない結果であった（2.5.4.3.6 項）。

生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の小児での発症抑制

Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える健康な早産児及び正期産児（有効性が検証された集団）、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える高リスクの小児、並びに生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児で同程度であった。MEDLEY のデータを含む母集団 PK 解析の結果から、CLD 又は CHD はニルセビマブの PK に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。また、MEDLEY では、在胎期間 29 週未満の超早産児及び CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する 24 か月齢以下の小児の高リスクの部分集団を含む被験者で事前に規定した外挿の基準を満たした（80%超の被験者が RS ウイルス感染症の発症抑制に必要なニルセビマブの目標曝露量に到達）。MUSIC では、推奨用量のニルセビマブ投与により免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児の 80%以上が目標曝露量に到達した。これらの結果から、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える高リスクの小児を対象に推奨用量のニルセビマブを投与することにより RS ウイルスによる下気道感染の発症を抑制することが示された。

耐性ウイルス

プロスペクティブな分子学的サーベイランス研究に基づく耐性ウイルス評価では、ニルセビマブの結合部位は RS ウイルス A 型及び RS ウイルス B 型でよく保存されること、重大な耐性に関

連する置換を有する変異株はまれであり（1%未満）、流行シーズン間で発現頻度が維持されなかったこと、又は増加しなかったことが示された。また、ニルセビマブは、北半球及び南半球で得られた分離株由来の F タンパク質の多様なシーケンス変異を有する rRSV に対して中和活性を有する。

臨床試験（Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC）での耐性ウイルス評価では、ニルセビマブは Day 151 まで RS ウイルス A 型及び B 型に対する中和活性を示した。RS ウイルスによる下気道感染又は下気道感染以外の事象が認められた被験者において、すべての投与群及び試験期間でニルセビマブに対する耐性に関連する置換を含む RS ウイルス分離株はほとんど認められなかった。

これらの結果に基づき、ニルセビマブの単回筋肉内投与は、近年の流行で見られる RS ウイルス株の 99%超を中和し、典型的な RS ウイルス流行シーズンを通じて RS ウイルス感染症に対する持続的な発症抑制効果を示すことが予測される。ニルセビマブの有効性に影響を及ぼす中和活性からの回避能を有する変異株の発生の可能性について、継続中の RS ウイルス分子学的サーベイランス研究で採取された RS ウイルス分離株の遺伝子型及び表現型評価を通して、モニタリング及び特性評価を行う予定である。

ニルセビマブのベネフィットに関する結論

Study 3 及び MELODY では、すべての集団（正期産児又は在胎期間 35 週以上の後期早産児、在胎期間 29 週以上 35 週未満の極早産児及び中等度早産児）及び疾患の重症度に関わらず、一貫した有効性の結果が認められ、ニルセビマブの単回筋肉内投与により生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児における RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制効果が示された。

PK 評価による有効性の外挿に基づき、CHD、未熟児 CLD 及び免疫不全を有する小児を含む生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児に対しても同程度の発症抑制効果が期待される。また、流行シーズン中に月 1 回の反復投与が必要となるパリビズマブと比較して、ニルセビマブは PFS 製剤を用いた単回筋肉内投与であり、高い利便性、投与される小児、介護者及び医療従事者の負担の軽減、並びに投与過誤防止によるベネフィットも期待される。

2.5.6.3 ニルセビマブのリスク

ニルセビマブの単回筋肉内投与（生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児では体重別固定用量に基づき 50 mg 又は 100 mg、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 か月齢以下の小児では 200 mg）の忍容性は良好であり、安全性に明らかな懸念は認められなかった。

正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児 4441 例（ニルセビマブ群 2966 例、プラセボ群 1475 例、うち推奨用量が投与された併合集団の 3854 例［ニルセビマブ群 2570 例、プラセボ群 1284 例］を含む）では、Day 361 まで及び投与後短期間のすべての評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）で、有害事象の種類及び発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で概ね類似していた。有害事象の大半は非重篤又は軽度／中等度であった。投与後 7 日以内では、いずれの投与群でも反応原性の指標として評価した発熱及び注射部位反応の発現割合は低かった（1%未満）。同様に、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応及び治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応の発現割合は低く、両投与群で同程度であった。即時型過敏症は、通常、原因となる薬剤への曝露後に数分単位から数時間単位で発現し、蕁麻疹

及び／又は血管浮腫を含む皮膚症状を呈するが、治験薬投与後 7 日以内の蕁麻疹又は血管浮腫の発現はなかった。

MEDLEY では、ニルセビマブの安全性プロファイル（在胎期間 29 週未満の超早産児を含む CLD/CHD を有さない早産児及び CLD/CHD を有する小児 918 例における生後初回の RS ウイルス流行シーズンの少なくとも Day 361 までの評価）は、RS ウイルスに対するリスクの高い小児に対する標準的な発症抑制の薬剤であるパリビズマブと類似していた。また、シーズン 1 に引き続きシーズン 2 でも試験を継続した CLD/CHD コホートの 262 例では、シーズン 2 の Day 151 までの安全性評価項目の結果はすべての投与群で概ね類似していた。これには、両シーズンともニルセビマブを投与された 180 例（NIRS/NIRS 群）、シーズン 1 にパリビズマブを投与されシーズン 2 にニルセビマブを投与された 40 例（PALI/NIRS 群）及び両シーズンともパリビズマブを投与された 42 例（PALI/PALI 群）から得られたシーズン 2 の少なくとも Day 151 までのデータが含まれた。全体として、MEDLEY のシーズン 1 及びシーズン 2 の安全性プロファイルは、Study 3 及び MELODY の生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児における安全性プロファイルと類似していた。なお、ニルセビマブを 2 回投与された被験者で、過敏症の増加又は安全性に関する追加の懸念は認められなかった。また、シーズン 1 及びシーズン 2 の両シーズンで ADA 陽性となった被験者は認められず、2 回目のニルセビマブ投与による追加の安全性リスクはないという結論を裏付けた。

同様に、非盲検試験である MUSIC では、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された 60 例の小児において安全性に関する懸念は認められなかった。MUSIC の対象集団では、日本を除き、RS ウイルス感染症の発症抑制で承認されている薬剤はなく、比較試験の実施は不可能であった。

治験責任（分担）医師によりニルセビマブに関連すると判断されたアナフィラキシー、血小板減少症又は免疫複合体疾患の注目すべき有害事象はすべての部分集団で認められなかった。治験責任（分担）医師によりニルセビマブに関連すると判断された過敏症の注目すべき有害事象は非重篤の皮膚過敏症反応（大半は軽度から中等度）のみであり、発現割合は低かった。パリビズマブの市販後使用成績に基づきリスクとして報告された重度の血小板減少症は、ニルセビマブ投与後に認められず、非重篤な血小板減少症が少数例に認められたのみであり、これらはいずれも交絡因子を含んでいた。過敏症（アナフィラキシーを含む）及び血小板減少症に関する注意については添付文書（案）に記載する。

ニルセビマブに関連すると判断され、添付文書（案）に含まれる副作用には、投与後 14 日以内の発疹、並びに投与後 7 日以内の注射部位反応及び発熱が含まれる。これらの事象は管理可能であり、ニルセビマブのリスク・ベネフィットに影響を及ぼさないと考えられる。

小児期の定期予防接種のワクチン又はインフルエンザワクチンとニルセビマブの併用に関連して想定されるリスクはない。ニルセビマブは RS ウイルスを標的とするため、併用したワクチンに対する免疫反応を阻害しない。また、ワクチンを併用接種した被験者における有害事象プロファイルにニルセビマブ群及びプラセボ群で臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

RS ウイルスは、小児の細気管支炎では原因の最大 90%、小児肺炎では原因の最大 40%を占めると推定され（Hall 2001）、生後 1 年未満の小児の入院の主な原因となっている。RS ウイルスによる下気道感染によって入院する小児の大半は、感染前は健康な正期産児であり、既知のリスク因子を有していないため、すべての小児に対して RS ウイルスによる下気道感染の予防策を講じることで疾病負荷が大幅に軽減される。しかし、発症抑制の目的で承認されている薬剤はパリ

ビズマブのみであり、その適応は在胎期間 35 週以下の早産児及び CLD 又は CHD を有する小児を含む RS ウイルス感染症の発症リスクが高い小児に限られ、さらに RS ウイルス流行シーズン中に毎月の投与が必要である。ニルセビマブの単回筋肉内投与は、この重大な医療上のアンメットニーズを満たすことが可能で、本承認申請に用いる臨床データで示されたとおり、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児において、RS ウイルスによる下気道感染の安全かつ有効な予防策となり得る。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団でのベネフィット評価、及び MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量併合集団でのリスク評価に基づく、正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児の幅広い集団におけるニルセビマブ単回筋肉内投与のベネフィット・リスクの要約のフォレストプロットを図 8 に示す。図は上下に分かれており、上部（緑）はニルセビマブの有効性を裏付けるエビデンス、下部（赤）は安全性を評価するエビデンスを示す。有効性及び安全性について、中心線より右側の点推定値はすべてニルセビマブが優れていることを表している。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量併合集団の有効性の主要評価項目である MA RSV LRTI、及び副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI、並びに各試験の発症抑制例数の評価について、プラセボと比較して推奨用量のニルセビマブによる Day 151 までの臨床的に重要なベネフィットが認められた。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量併合集団でのニルセビマブのリスク評価として、潜在的なリスクである 3 つの注目すべき有害事象（過敏症、免疫複合体疾患、血小板減少症）、及び重篤性又は重症度を問わず 3 種類の副作用（注射部位反応、発熱、発疹）を対象とした。なお、過敏症（アナフィラキシーを含む）の注目すべき有害事象については、即時型過敏症の発現時期と一致する治験薬投与後 3 日以内に発現した事象を対象とした。全体として、ニルセビマブの単回筋肉内投与の忍容性は良好であり、潜在的なリスクの評価では、プラセボと比較してニルセビマブのリスク増加は認められなかった。

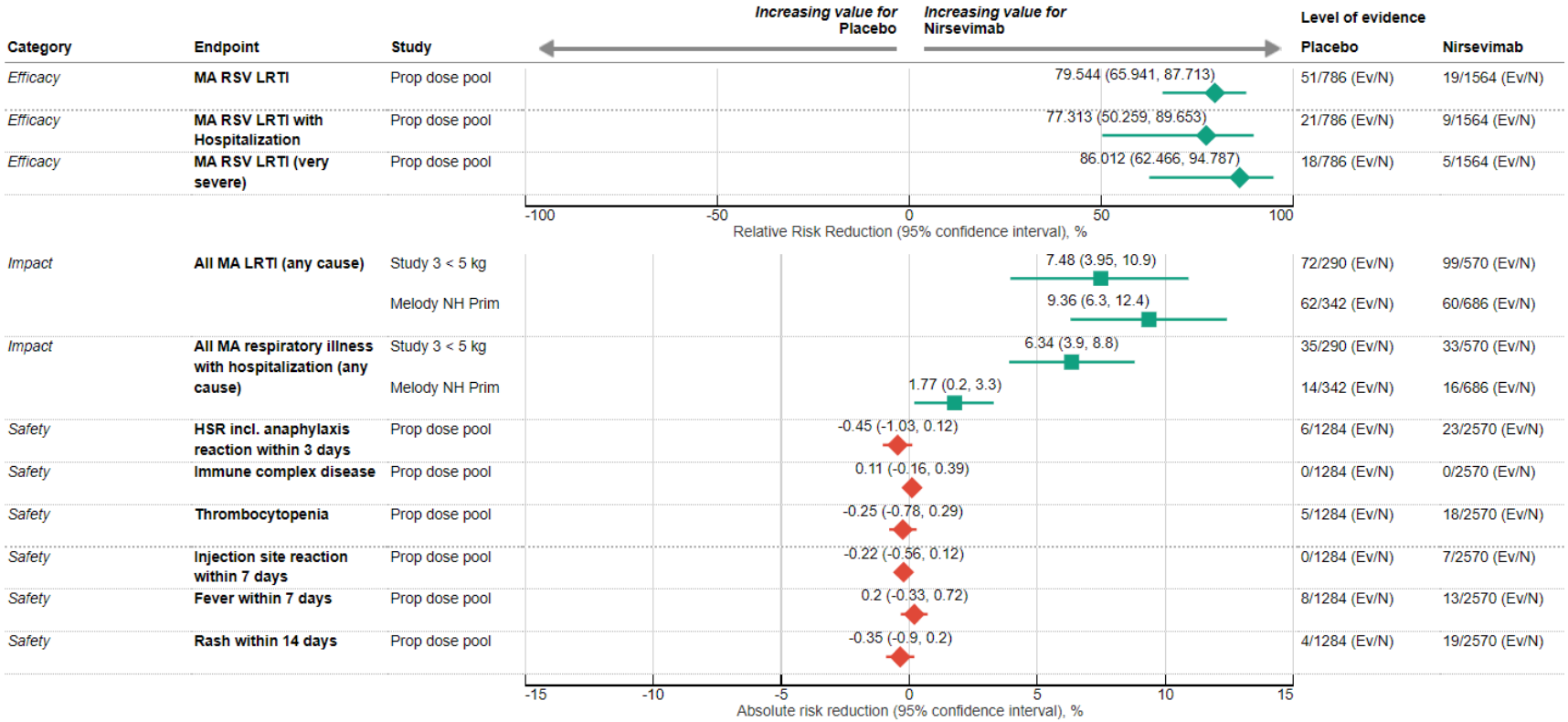
在胎期間 29 週未満の超早産児及び CLD 又は CHD を有する小児を含む重度の RS ウイルス感染症の発症リスクが高い MEDLEY の対象集団において、ニルセビマブはパリビズマブと同様の安全性プロファイルを示した。パリビズマブは、20 年以上にわたりこの小児集団において標準的な発症抑制の薬剤であり、その安全性プロファイルは確立されている。PK 評価による有効性の外挿に基づき、このパリビズマブが適応となる集団において、RS ウイルスによる下気道感染に対するニルセビマブの発症抑制効果が示された。また、MEDLEY シーズン 2 におけるニルセビマブの安全性プロファイルはパリビズマブの安全性プロファイルと概ね類似し、シーズン 2 に初回のニルセビマブを投与された被験者と比較して、2 シーズン続けてニルセビマブを投与された被験者で過敏症リスクの増加は認められなかった。

MUSIC で生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された高リスクの免疫不全を有する小児及び 24 か月齢以下の小児でも、ニルセビマブの忍容性は良好であり、安全性に関する追加の懸念は特定されなかった。

2.5.6.5 ベネフィットとリスクに関する全般的結論

ニルセビマブは、臨床試験において、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える幅広い小児、及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児を対象に、良好な有効性及び安全性プロファイルを示した。これらの有効性及び安全性プロファイルに単回投与の利点を組み合わせることで、ニルセビマブはすべての新生児及び乳幼児において、RS ウイルスによる下気道疾患の発症抑制効果をもたらし、疾病による負荷を大幅に軽減することが可能となる。

図 8　　生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児でのニルセビマブのベネフィット・リスク



Safety endpoints for HSR, injection site reaction, fever, and rash were assessed relative to the day of dosing with nirsevimab or placebo.

Study (ie, analysis population): Prop dose pool (for efficacy) = MELODY (Primary Cohort) +Study 3 (Proposed Dose); Study 3 < 5 kg = Study 3 (Proposed Dose); MELODY NH Prim = subjects in MELODY Primary Cohort enrolled in the NH (where the RSV season occurred); Prop dose pool (for safety) = MELODY (All Subjects) +Study 3 (Proposed Dose)

Ev/N = number of subjects with at least one event over the total number of subjects; HSR = hypersensitivity reaction; incl. = including; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NH = Northern Hemisphere; prim = Primary (Cohort); prop = proposed; RSV = respiratory syncytial virus.

Impact represents the number of cases averted per 100 infants immunised.

Source: BRAT-forest-plot-20220805 (output from Benefit Risk Assessment Tool).

2.5.7 参考文献

Acosta et al 2015

Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief history and characterization of enhanced respiratory syncytial virus disease. Clin Vaccine Immunol. 2015;23(3):189-95.

ACPRC 2021

ACPRC. Intensive Care Society and Paediatric Critical Care Society joint statement on RSV [Internet]. 2021 Jul 11 [cited 2021 Dec 14]. Available from: https://www.acprc.org.uk/news/intensive-care-society-and-paediatric-critical-care-society-joint-statement-on-rsv/

Arvin et al 2020

Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. Nature. 2020;584(7821):353-63.

Asner et al 2013

Asner S, Stephens D, Pedulla P, Richardson SE, Robinson J, Allen U. Risk factors and outcomes for respiratory syncytial virus-related infections in immunocompromised children. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(10):1073-6.

Baek et al 2012

Baek YH, Choi EH, Song M-S, Pascua PNQ, Kwon H-I, Park S-J, et al. Prevalence and genetic characterization of respiratory syncytial virus (RSV) in hospitalized children in Korea. Arch Virol. 2012;157(6):1039-50.

Baker et al 2020

Baker RE, Park SW, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(48):30547-53.

Baraldi et al 2014

Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. Ital J Pediatr. 2014;40:65.

Bont et al 2016

Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the epidemiology and burden of severe respiratory syncytial virus infection among infants and children in western countries. Infect Dis Ther. 2016;5(3):271-98.

Broberg et al 2018

Broberg EK, Waris M, Johansen K, Snacken R, Penttinen P; European Influenza Surveillance Network. Seasonality and geographical spread of respiratory syncytial virus epidemics in 15 European countries, 2010 to 2016. Euro Surveill. 2018;23(5):17-00284.

CDC 2020

Centers for Disease Control and Prevention. Possible side effects from vaccines [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 8]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm

CDC 2021a

Centers for Disease Control and Prevention. Increased interseasonal respiratory syncytial virus (RSV) activity in parts of the southern United States [Internet]. 2021 Jun 10 [cited 2021 Sep 9]. Available from: https://emergency.cdc.gov/han/2021/pdf/CDC-HAN-443-Increased-Interseasonal-RSV-Activity-06.10.21.pdf

CDC 2021b

Centers for Disease Control and Prevention. The national respiratory and enteric virus surveillance system (NREVSS). RSV national trends [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 8]. Available from: https://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/rsv/natl-trend.html

Chaw et al 2020a

Chaw PS, Wong SWL, Cunningham S, Campbell H, Mikolajczyk R, Nair H; RESCEU investigators. Acute lower respiratory infections associated with respiratory syncytial virus in children with underlying congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. J Infect Dis. 2020;222(Suppl 7):S613-9.

Chaw et al 2020b

Chaw PS, Hua L, Cunningham S, Campbell H, Mikolajczyk R, Nair H; RESCEU investigators. Respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infections in children with bronchopulmonary dysplasia: systematic review and meta-analysis. J Infect Dis. 2020;222(Suppl 7):S620-7.

Chawanpaiboon et al 2019

Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. Lancet Glob Health. 2019;7(1):e37-46.

Corneli et al 2007

Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD, et al; Bronchiolitis Study Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. N Engl J Med. 2007;357(4):331-9.

Cromer et al 2017

Cromer D, van Hoek AJ, Newall AT, Pollard AJ, Jit M. Burden of paediatric respiratory syncytial virus disease and potential effect of different immunisation strategies: a modelling and cost-effectiveness analysis for England. Lancet Public Health. 2017;2(8):e367-74.

Cucinotta and Vanelli 2020

Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. Acta Biomed. 2020;91(1):157-60.

EMA 2018a

European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of vaccines [Internet]. 2018 Apr 26 [cited 2021 Nov 3]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf

EMA 2018b

European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of medicinal products indicated for the prophylaxis or treatment of respiratory syncytial virus (RSV) disease [Internet]. 2018 Oct 18 [cited 2020

Mar 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-indicated-prophylaxis-treatment-respiratory_en.pdf

EMA 2020

European Medicines Agency. Points to consider on implications of coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials [Internet]. 2020 Mar 25 [cited 2021 Oct 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/implications-coronavirus-disease-covid-19-methodological-aspects-ongoing-clinical-trials#current-version-section

EMA 2021

European Medicines Agency. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic Version 4 [Internet]. 2021 Feb 4 [cited 2021 Oct 7]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf

Escobar et al 2013

Escobar GJ, Masaquel AS, Li SX, Walsh EM, Kipnis P. Persistent recurring wheezing in the fifth year of life after laboratory-confirmed, medically attended respiratory syncytial virus infection in infancy. BMC Pediatr. 2013;13:97.

Esposito et al 2021

Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, Cahn-Sellem F, Flanagan KL, Martinon-Torres F, et al. Coadministration of anti-viral monoclonal antibodies with routine pediatric vaccines and Implications for nirsevimab use: a White Paper. Front Immunol. 2021;12:708939.

FDA 2017

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Draft guidance. Respiratory syncytial virus infection: developing antiviral drugs for prophylaxis and treatment guidance for industry [Internet]. 2017 Oct [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://www.fda.gov/media/108437/download

FDA 2021

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH), Oncology Center of Excellence (OCE), Office of Good Clinical Practice (OGCP). Guidance for industry, investigators, and institutional review boards. Conduct of clinical trials of medical products during the COVID-19 public health emergency [Internet]. 2021 Aug 30 [cited 2021 Oct 7]. Available from: https://www.fda.gov/media/136238/download

Fendrick et al 2003

Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. Arch Intern Med. 2003;163(4):487-94.

Fernandes et al 2013

Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(6):CD004878.

Fogleman 2014

Fogleman CD. Bronchodilators for bronchiolitis. Am Fam Physician. 2014;90(9):622-3.

Forster et al 2004

Forster J, Ihorst G, Rieger CHL, Stephan V, Frank H-D, Gurth H, et al. Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). Eur J Pediatr. 2004;163(12):709-16.

Gadomski and Scribani 2014

Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(6):CD001266.

Giersing et al 2019

Giersing BK, Karron RA, Vekemans J, Kaslow DC, Moorthy VS. Meeting report: WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus (RSV) vaccine development, Geneva, 25-26 April 2016. Vaccine. 2019;37(50):7355-62.

Global Burden of Disease 2018

GBD 2015 Eastern Mediterranean Region Lower Respiratory Infections Collaborators. Burden of lower respiratory infections in the Eastern Mediterranean Region between 1990 and 2015: findings from the Global Burden of Disease 2015 study. Int J Public Health. 2018;63(Suppl 1):97-108.

Hall 2001

Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. N Engl J Med. 2001;344(25):1917-28.

Hall et al 2009

Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. N Engl J Med. 2009;360(6):588-98.

Hall 2012

Hall CB. The burgeoning burden of respiratory syncytial virus among children. Infect Disord Drug Targets. 2012;12(2):92-7.

Hall et al 2013

Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. Pediatrics. 2013;132(2):e341-8.

Hansen et al 2022

Hansen CL, Chaves SS, Demont C, Viboud C. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the US, 1999-2018. JAMA Netw Open. 2022;5(2):e220527.

Hashim et al 2015

Hashim A, Dang V, Bolotin S, Crowcroft NS. How and why researchers use the number needed to vaccinate to inform decision making--a systematic review. Vaccine. 2015;33(6):753-8.

Heikkinen et al 2017

Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and socioeconomic burden of respiratory syncytial virus infection in children. J Infect Dis. 2017;215(1):17-23.

Hoover 2018

Hoover J, Eades S, Lam WM. Pediatric antiviral stewardship: defining the potential role of ribavirin in respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illness. J Pediatr Pharmacol Ther. 2018;23(5):372-8.

Johnson et al 1997

Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. J Infect Dis. 1997;176(5):1215-24.

Karthik et al 2020

Karthik K, Senthilkumar TMA, Udhayavel S, Raj GD. Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19. Hum Vaccin Immunother. 2020;16(12):3055-60.

Kerr 2007

Kerr C. Steroids confer no benefit in children with RSV bronchiolitis. Lancet Infect Dis. 2007;7(9):575.

Komoyo et al 2021

Komoyo GF, Yambiyo BM, Manirakiza A, Gody JC, Muller CP, Hübschen JM, et al. Epidemiology and genetic characterization of respiratory syncytial virus in children with acute respiratory infections: findings from the influenza sentinel surveillance network in Central African Republic, 2015 to 2018. Health Sci Rep. 2021;4(2):e298.

Lee et al 2020

Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. Nat Microbiol. 2020;5(10):1185-91.

Lewis et al 2007

Lewis EN, Griffin MR, Szilagyi PG, Zhu Y, Edwards KM, Poehling KA. Childhood influenza: number needed to vaccinate to prevent 1 hospitalization or outpatient visit. Pediatrics. 2007;120(3):467-72.

Li et al 2019

Li Y, Reeves RM, Wang X, Bassat Q, Brooks WA, Cohen C, et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. Lancet Glob Health. 2019;7(8):e1031-45.

Li et al 2022a

Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al; Respiratory Virus Global Epidemiology Network; RESCEU investigators. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10340):2047-64.

Li et al 2022b

Li Y, Wang X, Cong B, Deng S, Feikin DR, Nair H. Understanding the potential drivers for respiratory syncytial virus rebound during the coronavirus disease 2019 pandemic. J Infect Dis. 2022;225(6):957-64.

Lively et al 2019

Lively JY, Curns AT, Weinberg GA, Edwards KM, Staat MA, Prill MM, et al. Respiratory syncytial virus-associated outpatient visits among children younger than 24 months. J Pediatric Infect Dis Soc. 2019;8(3):284-6.

Manzoni et al 2017

Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, et al. Defining the incidence and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among children with chronic diseases. Infect Dis Ther. 2017;6(3):383-411.

MHRA 2020

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Guidance: Managing clinical trials during coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2021 Oct 7]. Available from: https://www.gov.uk/guidance/managing-clinical-trials-during-coronavirus-covid-19

Mitchell et al 2017

Mitchell I, Defoy I, Grubb E. Burden of respiratory syncytial virus hospitalizations in Canada. Can Respir J. 2017;2017:4521302.

Moyes et al 2013

Moyes J, Cohen C, Pretorius M, Groome M, von Gottberg A, Wolter N, et al; South African Severe Acute Respiratory Illness Surveillance Group. Epidemiology of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory tract infection hospitalizations among HIV-infected and HIV-uninfected South African children, 2010-2011. J Infect Dis. 2013;208(Suppl 3):S217-26.

Murray et al 2014

Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, et al; Medicines for Neonates Investigator Group. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. PLoS One. 2014;9(2):e89186.

NHS 2017

National Health Service England. Paediatric critical care and specialised surgery in children review [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 Dec 14]. Available from: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/06/paeds-review-demand-capacity-analysis-v1-5.pdf

NICD 2020

National Institute for Communicable Diseases. Increase in respiratory syncytial virus (RSV) cases 2020 [Internet]. 2020 Oct 13 [cited 2021 Oct 7]. Available from: https://www.nicd.ac.za/increase-in-respiratory-syncytial-virus-rsv-cases-2020/

NICE 2021

United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence. Bronchiolitis in children: diagnosis and management NICE guideline [NG9] [Internet]. Updated 2021 Aug 9 [cited 2021 Oct 29]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng9

Obando-Pacheco et al 2018

Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, et al. Respiratory syncytial virus seasonality: a global overview. J Infect Dis. 2018;217(9):1356-64.

Palmu et al 2018

Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Rinta-Kokko H, Ruokokoski E, Puumalainen T, et al. Vaccine-preventable disease incidence of pneumococcal conjugate vaccine in the Finnish invasive pneumococcal disease vaccine trial. Vaccine. 2018;36(14):1816-22.

Pérez-Yarza et al 2007

Pérez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejías A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(8):733-9.

PHE 2021

Public Health England. Guidance: Respiratory syncytial virus (RSV): symptoms, transmission, prevention, treatment [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 26]. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-rsv-symptoms-transmission-prevention-treatment/respiratory-syncytial-virus-rsv-symptoms-transmission-prevention-treatment

Pokrzywinski et al 2019

Pokrzywinski RM, Swett LL, Pannaraj PS, Yi J, Pavilack MS, Kumar VR, et al. Impact of respiratory syncytial virus-confirmed hospitalizations on caregivers of US preterm infants. Clin Pediatr (Phila). 2019;58(8):837-50.

Rainisch et al 2020

Rainisch G, Adhikari B, Meltzer MI, Langley G. Estimating the impact of multiple immunization products on medically-attended respiratory syncytial virus (RSV) infections in infants. Vaccine. 2020;38(2):251-7.

Reeves et al 2020

Reeves RM, van Wijhe M, Tong S, Lehtonen T, Stona L, Teirlinck AC, et al; RESCEU Investigators. Respiratory syncytial virus-associated hospital admissions in children younger than 5 years in 7 European countries using routinely collected datasets. J Infect Dis. 2020;222(Suppl 7):S599-605.

Reiche and Schweiger 2009

Reiche J, Schweiger B. Genetic variability of group A human respiratory syncytial virus strains circulating in Germany from 1998 to 2007. J Clin Microbiol. 2009;47(6):1800-10.

Resch et al 2009

Resch B, Manzoni P, Lanari M. Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. Paediatr Respir Rev. 2009;10(3):148-53.

Rha et al 2020

Rha B, Curns AT, Lively JY, Campbell AP, Englund JA, Boom JA, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among young children: 2015-2016. Pediatrics. 2020;146(1):e20193611.

Romero et al 2010

Romero JR, Stewart DL, Buysman EK, Fernandes AW, Jafri HS, Mahadevia PJ. Serious early childhood wheezing after respiratory syncytial virus lower respiratory tract illness in preterm infants. Clin Ther. 2010;32(14):2422-32.

Ruckwardt et al 2019

Ruckwardt TJ, Morabito KM, Graham BS. Immunological lessons from respiratory syncytial virus vaccine development. Immunity. 2019;51(3):429-42.

Ruotsalainen et al 2010

Ruotsalainen M, Piippo-Savolainen E, Hyvärinen MK, Korppi M. Respiratory morbidity in adulthood after respiratory syncytial virus hospitalization in infancy. Pediatr Infect Dis J. 2010;29(9):872-4.

Sampson et al 2006

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.

Sigurs et al 2005

Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(2):137-41.

Sinha et al 2012

Sinha A, Kim S, Ginsberg G, Franklin H, Kohberger R, Strutton D, et al. Economic burden of acute lower respiratory tract infection in South African children. Paediatr Int Child Health. 2012;32(2):65-73.

Staadegaard et al 2021

Staadegaard L, Caini S, Wangchuk S, Thapa B, de Almeida WAF, de Carvalho FC, et al. Defining the seasonality of respiratory syncytial virus around the world: national and subnational surveillance data from 12 countries. Influenza Other Respir Viruses. 2021;15(6):732-41.

Synagis US-PI 2020

Synagis (palivizumab) [package insert]. Waltham, MA USA: Sobi Inc. 2020.

Synagis SmPC 2021

Synagis (palivizumab) [summary of product characteristics]. Södertälje, Sweden: AstraZeneca AB. 2021.

Turnham et al 2017

Turnham H, Agbeko RS, Furness J, Pappachan J, Sutcliffe AG, Ramnarayan P. Non-invasive respiratory support for infants with bronchiolitis: a national survey of practice. BMC Pediatr. 2017;17(1):20.

Ujiie et al 2021

Ujiie M, Tsuzuki S, Nakamoto T, Iwamoto N. Resurgence of respiratory syncytial virus infections during COVID-19 pandemic, Tokyo, Japan. CDC. Emerg Infect Dis [Internet]. 2021 Nov [Accessed 07 September 2022];27(11):2969-70. Epub 2021 Aug 13. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/11/21-1565_article

van Erp et al 2019

van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, van Kasteren PB. Fc-mediated antibody effector functions during respiratory syncytial virus infection and disease. Front Immunol. 2019;10:548.

van Summeren et al 2021

van Summeren J, Meijer A, Aspelund G, Casalegno JS, Erna G, Hoang U, et al. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? Euro Surveill. 2021;26(29):2100639.

Venter et al 2001

Venter M, Madhi SA, Tiemessen CT, Schoub BD. Genetic diversity and molecular epidemiology of respiratory syncytial virus over four consecutive seasons in South Africa: identification of new subgroup A and B genotypes. J Gen Virol. 2001;82(Pt 9):2117-24.

Virazole PI 2019

Virazole (ribavirin for inhalation solution, USP) [package insert]. Bridgewater, NJ USA: Bausch Health US, LLC [Internet]. 2019.

Williams et al 2021

Williams TC, Sinha I, Barr IG, Zambon M. Transmission of paediatric respiratory syncytial virus and influenza in the wake of the COVID-19 pandemic. Euro Surveill. 2021;26(29):2100186.

Wong et al 2018

Wong SK, Li A, Lanctôt KL, Paes B. Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization. Expert Rev Respir Med. 2018;12(1):27-42.

Zhou et al 2012

Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng P-Y, Steiner C, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. Clin Infect Dis. 2012;54(10):1427-36.

シナジス®添付文書 2021

Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250404A1020_3_01/（2023 年 1 月 24 日アクセス）

第 2 部　CTD の概要

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価　補遺
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 7
本概括評価の位置づけ 7
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 申請効能又は効果並びに用法及び用量 8
2.5.1.2 科学的背景及び医療上のアンメットニーズ 9
2.5.1.2.1 RS ウイルスによる下気道感染及び疾病負荷 9
2.5.1.2.2 RS ウイルスによる下気道感染症の季節性 9
2.5.1.2.3 現在の RS ウイルス感染症治療及び医療上のアンメットニーズ 9
2.5.1.3 臨床開発プログラム 10
2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準及び規制ガイダンスの遵守 11
2.5.1.4.1 本承認申請に関連する規制当局との相談内容 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.3.1 薬物動態 11
2.5.3.1.1 用量比例性、吸収、分布、代謝及び排泄 11
2.5.3.1.1.1 MELODY 11
2.5.3.1.1.2 MEDLEY 13
2.5.3.1.1.3 MUSIC 17
2.5.3.2 薬力学：抗 RS ウイルス中和活性 18
2.5.3.2.1 MELODY 18
2.5.3.2.1.1 薬力学の結果 18
2.5.3.2.1.2 薬物動態／薬力学の相関 21
2.5.3.2.2 MEDLEY 23
2.5.3.2.2.1 薬力学の結果 23
2.5.3.2.2.2 薬物動態／薬力学の相関 29
2.5.3.3 免疫原性 33
2.5.3.3.1 MELODY 33
2.5.3.3.2 MEDLEY 33
2.5.3.3.3 MUSIC 33
2.5.3.4 母集団薬物動態解析及び曝露－反応関係 33
2.5.3.5 臨床薬理に関する結論 33
2.5.4 有効性の概括評価 34
2.5.4.1 民族的要因の評価 34
2.5.4.1.1 内因性民族的要因 34
2.5.4.1.2 外因性民族的要因 35
2.5.4.1.2.1 医療環境及び予防法・治療法 35
2.5.4.1.2.2 疾患の定義及び診断 35
2.5.4.2 有効性評価に用いた試験のデザイン 36

2.5.4.3 試験対象集団 36
2.5.4.3.1 被験者の内訳 36
2.5.4.3.1.1 MELODY 36
2.5.4.3.1.2 MEDLEY 39
2.5.4.3.1.3 MUSIC 40
2.5.4.3.2 人口統計学的特性、基準値の特性及び病歴 41
2.5.4.3.2.1 MELODY 41
2.5.4.3.2.2 MEDLEY 44
2.5.4.3.2.3 MUSIC 50
2.5.4.4 正期産児及び在胎期間 36 週以上の早産児における有効性-MELODY 52
2.5.4.4.1 MA RSV LRTI-主要有効性評価項目 52
2.5.4.4.1.1 MA RSV LRTI（主要コホート） 52
2.5.4.4.1.2 MA RSV LRTI（併合コホート） 53
2.5.4.4.1.3 Day 151 以降の MA RSV LRTI 54
2.5.4.4.1.4 Day 361 以降の MA RSV LRTI 54
2.5.4.4.2 入院を伴う MA RSV LRTI-副次有効性評価項目 54
2.5.4.4.2.1 入院を伴う MA RSV LRTI（主要コホート） 54
2.5.4.4.2.2 入院を伴う MA RSV LRTI（併合コホート） 54
2.5.4.5 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の小児における有効性評価項目の結果-MEDLEY 及び MUSIC 55
2.5.4.5.1 MEDLEY：MA RSV LRTI-有効性評価項目の結果 55
2.5.4.5.1.1 シーズン 1 55
2.5.4.5.1.2 シーズン 2 56
2.5.4.5.2 MUSIC：MA RSV LRTI-有効性評価項目の結果 56
2.5.4.6 日本人集団における有効性の考察 56
2.5.4.7 有効性に関する結論 57
2.5.5 安全性の概括評価 57
2.5.5.1 臨床的安全性データベース：曝露状況及び被験者背景 57
2.5.5.2 有害事象の評価 58
2.5.5.2.1 有害事象の概要 58
2.5.5.2.1.1 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者での有害事象 58
2.5.5.2.1.2 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の被験者での有害事象 70
2.5.5.2.1.3 MUSIC における生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える免疫不全を有する被験者での有害事象 72
2.5.5.2.1.4 死亡 77
2.5.5.2.1.5 重篤な有害事象 77
2.5.5.2.1.6 皮膚反応及び皮膚過敏症反応 80
2.5.5.2.1.7 注目すべき有害事象 88
2.5.5.3 安全性に関する結論 89
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 89
2.5.7 参考文献 90

表目次

表 1 血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）：MELODY、日本人集団 19
表 2 ニルセビマブの薬剤特性に関する考察 34
表 3 被験者の内訳：MELODY 主要コホート、日本人集団 37
表 4 解析対象集団：MELODY 主要コホート、日本人集団 37
表 5 被験者の内訳：MELODY 併合コホート、日本人集団 38
表 6 解析対象集団：MELODY 併合コホート、日本人集団 39
表 7 被験者の内訳：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 40
表 8 被験者の内訳：MUSIC、日本人集団 41
表 9 人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 主要コホート、日本人集団 42
表 10 人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 併合コホート、日本人集団 43
表 11 人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1、日本人集団 45
表 12 人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 48
表 13 人口統計学的特性及び基準値の特性：MUSIC、日本人集団／外国人集団 50
表 14 Day 151 までの MA RSV LRTI の主要解析：MELODY 主要コホート、日本人集団 53
表 15 Day 151 までの MA RSV LRTI の解析：MELODY 併合コホート、日本人集団 53
表 16 Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の解析：MELODY 主要コホート、日本人集団 54
表 17 Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の解析：MELODY 併合コホート、日本人集団 54
表 18 MA RSV LRTI：MEDLEY シーズン 1、日本人集団 55
表 19 入院を伴う MA RSV LRTI：MEDLEY シーズン 1、日本人集団 56
表 20 有害事象の概要：MELODY 併合コホート、日本人集団 58
表 21 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団 60
表 22 グレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団 62
表 23 治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団 63
表 24 有害事象の概要：MEDLEY シーズン 1、日本人集団 64
表 25 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートのいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MEDLEY シーズン 1、日本人集団 68
表 26 有害事象の概要：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 70
表 27 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 72

表 28 有害事象の概要：MUSIC、日本人集団／外国人集団 74
表 29 日本人集団で 2 例以上に発現した有害事象：MUSIC、日本人集団／外国人集団 75
表 30 重篤な有害事象：MELODY、日本人集団 77
表 31 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける重篤な有害事象：MEDLEY シーズン 1、日本人集団 79
表 32 日本人集団で認められた重篤な有害事象：MUSIC、日本人集団／外国人集団 .. 79
表 33 皮膚反応の要約：MELODY 併合コホート、日本人集団 81
表 34 皮膚反応の要約：MEDLEY シーズン 1 併合コホート、日本人集団 83
表 35 皮膚反応の要約：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 84
表 36 皮膚反応の要約：MUSIC、日本人集団 86
表 37 皮膚過敏症反応：MUSIC、日本人集団 87

図目次

図 1 血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MELODY、日本人集団 12
図 2 血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MEDLEY シーズン 1、日本人集団 14
図 3 血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 16
図 4 血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MUSIC、日本人集団／外国人集団 18
図 5 血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MELODY、日本人集団 20
図 6 ニルセビマブ群における血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）と血清中ニルセビマブ濃度（μg/mL）の相関：MELODY、日本人集団 22
図 7 血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 1 併合コホート、日本人集団 24
図 8 血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 1 早産児コホート、日本人集団 25
図 9 血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 1 CLD/CHD コホート、日本人集団 26
図 10 血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 28
図 11 血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）と血清中ニルセビマブ濃度（μg/mL）の相関：MEDLEY シーズン 1 併合コホート、日本人集団 30

図 12　　血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）と血清中ニルセビマブ濃度（μg/mL）の相関：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 32

略語及び専門用語一覧表

本概要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
ADA	antidrug antibody：抗薬物抗体
AT	As treated
AT1 解析対象集団	As-treated 1 解析対象集団（MELODY 主要コホートでランダム化され用量を問わず治験薬が投与されたすべての被験者を含む集団）
CHD	congenital heart disease：先天性心疾患
CLD	chronic lung disease：慢性肺疾患
COVID-19	coronavirus infectious disease - 2019：新型コロナウイルス感染症
DCO	data cut off：データカットオフ
ITT	Intent-to-treat
ITT1 解析対象集団	Intent-to-treat 1 解析対象集団（MELODY 主要コホートでランダム化されたすべての被験者を含む集団）
MA RSV LRTI	medically attended respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection：受診を要した RS ウイルスによる下気道感染
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
NIRS/NIRS	MEDLEY においてシーズン 1 でニルセビマブ、シーズン 2 でニルセビマブが投与された群
NOCD	new onset chronic disease：新規発症慢性疾患
PALI/NIRS	MEDLEY においてシーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でニルセビマブが投与された群
PALI/PALI	MEDLEY においてシーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でパリビズマブが投与された群
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PP	per-protocol
PT	preferred term：基本語
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
シーズン 1	生後初回の RS ウイルス流行シーズン
シーズン 2	生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン
小児	特に説明がない限り、臨床試験で対象となった被験者（治験薬投与時に 24 か月齢以下の新生児、乳児及び幼児を含む）全体を指す用語として「小児」を用いた。

本概括評価の位置づけ

本概括評価補遺は、日本における製品開発根拠、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の日本人部分集団における有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性の評価、並びに日本人のベネフィット・リスク評価の結果を記載し、ニルセビマブの日本における医薬品製造販売承認申請を補足するものである。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請効能又は効果並びに用法及び用量

日本の承認申請におけるニルセビマブの効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）を以下に示す。

＜効能又は効果（案）＞

下記の新生児、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

1 生後初回の RS ウイルス感染流行期を迎える全ての新生児及び乳児

2 生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期を迎える以下の乳児及び幼児

- 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乳児及び幼児
- 24 カ月齢以下のダウン症候群の乳児及び幼児
- 24 カ月齢以下の免疫不全を伴う乳児及び幼児
- 24 カ月齢以下の嚢胞性線維症の乳児及び幼児
- 24 カ月齢以下の神経筋疾患の乳児及び幼児
- 24 カ月齢以下の先天性気道異常を有する乳児及び幼児

＜用法及び用量（案）＞

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 5 kg 未満の場合 1 回 50 mg を、体重 5 kg 以上の場合 1 回 100 mg を筋肉内注射する。

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には、1 回 200 mg を筋肉内注射する。

心肺バイパスを用いた心臓手術を受けた患者の補充投与について用法及び用量に関連する注意（案）に以下の事項を記載する。

心肺バイパスを用いた心臓手術を受ける患者には、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 日以内の場合＞

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 50 mg 又は 100 mg、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 200 mg とする。

＜本剤の初回投与から 90 日を経過している場合＞

流行期の終了まで効果を持続させるため、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 50 mg、生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期においては 100 mg を単回投与することが望ましい。

2.5.1.2 科学的背景及び医療上のアンメットニーズ

2.5.1.2.1 RS ウイルスによる下気道感染及び疾病負荷

日本における小児の RS ウイルス感染症の報告数（小児科定点医療機関による報告数）は年々増加しており、年間 10 万例以上が報告されている（小児 RS ウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021）。1 歳までに半数以上、2 歳までにほぼすべての小児が RS ウイルスに感染し、このうち 30～40%が下気道疾患を発症する。また、1～3%が重症化し入院治療を要するとされており、日本における入院患者数は年間 2～3 万人程度と推測され、死亡例も報告されている（堤 2005）。2017 年及び 2018 年の 2 歳未満の RS ウイルス感染症患者（それぞれ 9711 例及び 8509 例［リスク因子保有者はいずれも約 7%］）を基にした JMDC データベース調査では、医療機関を受診した RS ウイルス感染症患者の 25%で入院が必要となり、入院患者の 90%は RS ウイルス感染症の重症化リスク因子（早産児、気管支肺異形成症、ダウン症候群、先天性心疾患［CHD］及び免疫不全症）を有していなかった。また、入院患者の主な症状は脱水（19%）及び急性呼吸不全（12%）であり、7%は人工呼吸器による管理が必要であった。入院期間の平均は約 1 週間（範囲：6.1～7.4 日）であった。さらに、2 歳未満の RS ウイルス感染症関連入院は 1000 人あたり 37 例、12～23 か月の月齢区分で 1000 人あたり 14 例であり（Kobayashi et al 2022）、低月齢での入院率が高かった。

臨床に関する概括評価の 2.5.1.3 項に記載のとおり、早産児、慢性肺疾患、ダウン症候群、CHD 及び免疫不全症等の基礎疾患は RS ウイルス感染症の重要なリスク因子であり、これらを有する小児においては下気道疾患の発症及び重症化リスクが高くなる。また、上述のとおり、リスク因子を有する児以外の基礎疾患を有さない健康な小児が、RS ウイルス患児や RS ウイルス感染症による入院の大多数を占めていることから、RS ウイルス感染症は日本においても基礎疾患の有無にかかわらず、幅広い小児にとって深刻な健康被害をもたらしうる重篤な疾患である。

2.5.1.2.2 RS ウイルスによる下気道感染症の季節性

日本において、かつては秋～冬に RS ウイルス感染症の流行が見られていたが、2017 年以降、夏～秋へと流行時期が変化してきた（Miyama et al 2021）。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する感染対策により 2020 年は流行が認められなかった一方、翌年の 2021 年にはより早い時期から大規模な流行が認められたことから、2022 年は 4 月を標準的なパリビズマブ投与開始時期として勧奨している地域もあった（日本小児科学会神奈川県地方会感染症小委員会他 2022）。2022 年の定点医療機関あたり患者報告数は、第 20 週以降に報告が増加し、第 28～31 週付近でピークとなり、43 週頃まで流行が持続し、以降、減少に転じつつある（感染症週報第 49 週）。

2.5.1.2.3 現在の RS ウイルス感染症治療及び医療上のアンメットニーズ

すべての小児における RS ウイルス感染症の予防は公衆衛生において重要な課題であり、60 年以上にわたりワクチン開発が試みられているものの、未だ承認されたワクチンはない。現在、日本で RS ウイルス感染症の発症抑制に対し唯一承認されている薬剤は、シナジス®（パリビズマブ）のみであるが、発症及び重症化のリスク因子を有する小児のみが投与の対象である。現在、日本でパリビズマブは以下の小児を対象に承認されている（シナジス®添付文書 2021）。

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

- 過去 6 か月以内に気管支肺異形成症の治療を受けた 24 か月齢以下の新生児、乳児及び幼児
- 24 か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、乳児及び幼児
- 24 か月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児
- 24 か月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児及び幼児

パリビズマブの投与は発症及び重症化のリスク因子を有する小児（在胎期間 35 週以下の早産児、気管支肺異形成症の治療を受けた小児、血行動態に異常のある CHD を有する小児、免疫不全を伴う小児、ダウン症候群の小児）に限定されている。パリビズマブの消失半減期は約 1 か月であるため、数か月に及ぶ RS ウイルス流行シーズンを通して有効性を維持するためには、シーズンを通じて月 1 回の筋肉内投与を継続する必要があり、保護者や医療機関にとって大きな負担となっている。現在、在胎期間 36 週以上の健康な小児を対象とした RS ウイルス感染症の発症抑制を目的とした薬剤は承認されておらず、RS ウイルス感染症の治療薬もないことから、これらの小児が RS ウイルス感染症に罹患した際には対症療法が標準治療となっている。ニルセビマブは、1 回の投与で少なくとも 5 か月有効性が持続し、かつ、パリビズマブの投与対象となる重症化リスク因子を有する小児のみではなく、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える健康な正期産児にも対象が広がることから、医療上のアンメットニーズを満たす選択肢になると考えられる。

2.5.1.3 臨床開発プログラム

日本での申請効能又は効果におけるニルセビマブの有効性及び安全性、並びに用法・用量設定の主な考察は、海外後期第 II 相試験（Study 3）、国際共同第 III 相試験（MELODY）、国際共同第 II/III 相試験（MEDLEY）及び免疫不全を有する小児対象の国際共同第 II 相試験（MUSIC）から得られた臨床成績に基づいて行った。本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験の一覧は臨床に関する概括評価の表 1 を参照のこと。

日本からは MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の 3 つの国際共同試験に合計 206 例の日本人の小児が参加した（MELODY：ニルセビマブ群 100 例及びプラセボ群 47 例、MEDLEY：ニルセビマブ群 24 例及びパリビズマブ群 9 例、MUSIC：26 例）。健康な正期産児及び早産児（在胎期間 36 週以上）における有効性については、MELODY の有効性評価項目の結果、並びに血清中ニルセビマブ濃度及び母集団薬物動態（PK）解析に基づく PK プロファイルの日本人集団及び全体集団の類似性を総合的に考察し、日本人集団においても全体集団と同様の有効性が期待できるかを評価した。さらに、早産児（在胎期間 35 週以下）並びに慢性肺疾患（CLD）/CHD 及び免疫不全を含む重症化リスク因子を有する小児における有効性については、MEDLEY 及び MUSIC の各試験の血清中ニルセビマブ濃度及び母集団 PK 解析に基づく PK プロファイルの日本人集団及び全体集団の類似性の考察から、全体集団での有効性の MELODY からの外挿が日本人集団においても適用可能かを評価した。安全性については各試験での日本人集団及び全体集団の結果を比較評価した。なお、MUSIC については、日本人割合が大きいため、全体集団ではなく外国人集団との比較を行った。

2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準及び規制ガイダンスの遵守

2.5.1.4.1 本承認申請に関連する規制当局との相談内容

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）において、[redacted]ことについて機構の合意を得た。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）において、[redacted]について機構の合意を得た。また、[redacted]との助言を得た。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施した[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）において、COVID-19 の流行により試験の実施に影響が生じたことを踏まえ、[redacted]について相談した。その結果、[redacted]との助言を得た。また、[redacted]との助言を得た。さらに、[redacted]について相談した結果、[redacted]との回答を得た。

治験相談記録の写しは、第 1 部 13.2 項に添付する。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

臨床に関する概括評価 2.5.2 項を参照のこと。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

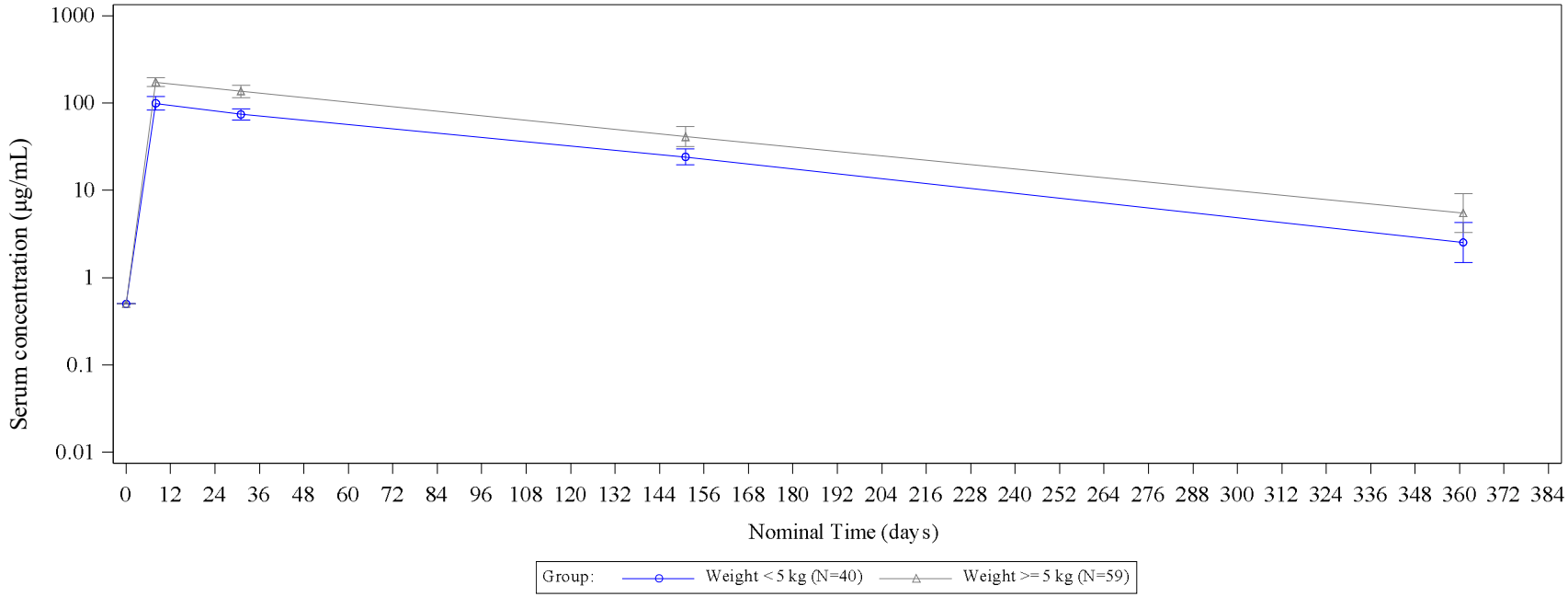
2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 用量比例性、吸収、分布、代謝及び排泄

2.5.3.1.1.1 MELODY

ニルセビマブを筋肉内投与した際の血清中ニルセビマブ濃度－時間プロファイルは、日本人集団と全体集団で類似していた。全体集団と同様に日本人集団においても、血清中ニルセビマブ濃度の平均値は体重 5 kg 以上と 5 kg 未満の部分集団で同程度であり（図 1）、これら 2 つの体重別集団の間で血清中ニルセビマブ濃度に臨床的に意味のある明らかな違いは認められなかった。また、Day 31 以降の血清中ニルセビマブ濃度は、いずれの体重別集団でも一相性を示しながら低下し、PK の非線形性を示唆する徴候は認められなかった。

図 1　　血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MELODY、日本人集団



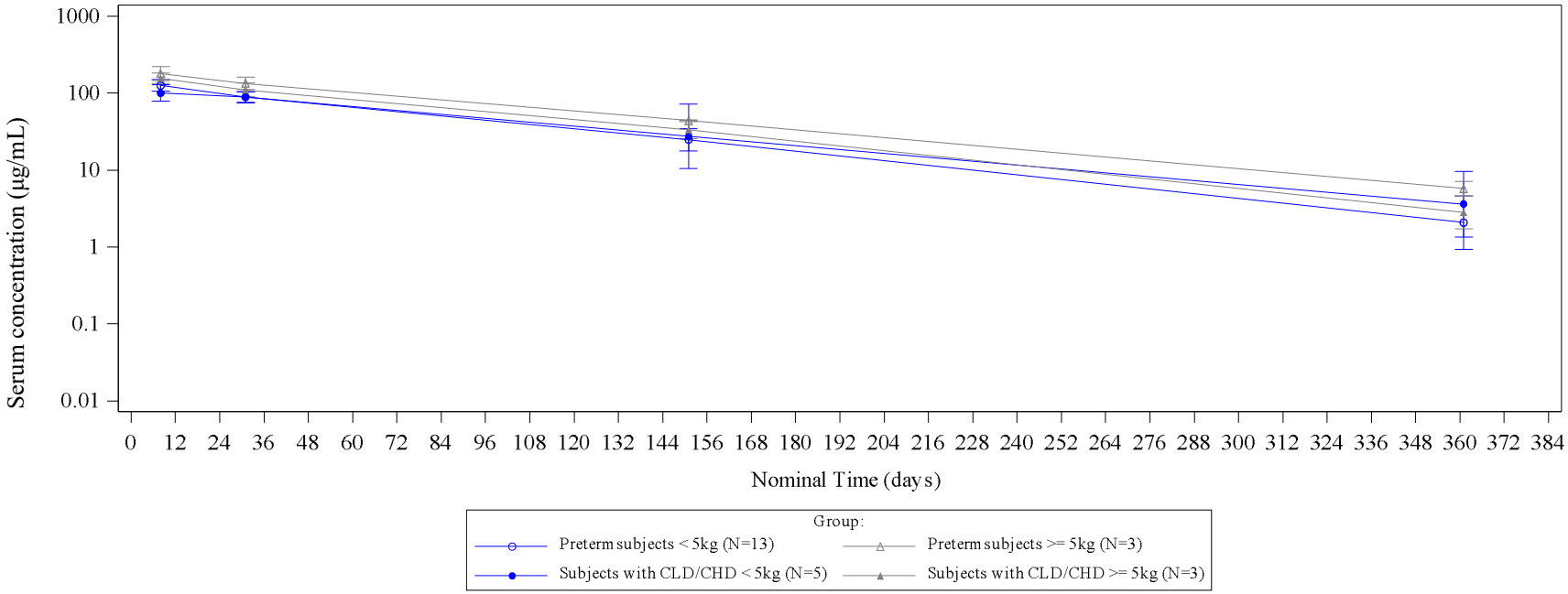
Vertical lines represent the Geometric mean +/- gSD.
Geometric Mean - gSD=exp(mean(log(PK Conc)) - SD(log(PK Conc))).
Geometric Mean + gSD=exp(mean(log(PK Conc)) + SD(log(PK Conc))).
Subjects <5 kg received 50 mg, subjects >=5 kg received 100 mg MEDI8897.
Geometric Mean was derived from planned visit day +/- 14 days.
gSD = geometric standard deviation; MEDI8897 = nirsevimab; N = number of subjects in treatment group; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation.
Source: Figure 14.5.1.2j, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.3.1.1.2 MEDLEY

シーズン 1

ニルセビマブを筋肉内投与した際の血清中ニルセビマブ濃度－時間プロファイルは、日本人集団と全体集団で類似していた。全体集団と同様に日本人集団においても、血清中ニルセビマブ濃度の平均値は、早産児コホートと CLD/CHD コホート及び体重 5 kg 以上と 5 kg 未満の部分集団の間で同程度であり（図 2）、これら 4 つの集団の間で血清中ニルセビマブ濃度に臨床的に意味のある明らかな違いは認められなかった。また、Day 8 以降の血清中ニルセビマブ濃度は、いずれの体重別集団でも一相性を示しながら低下し、PK の非線形性を示唆する徴候は認められなかった。

図 2　　血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

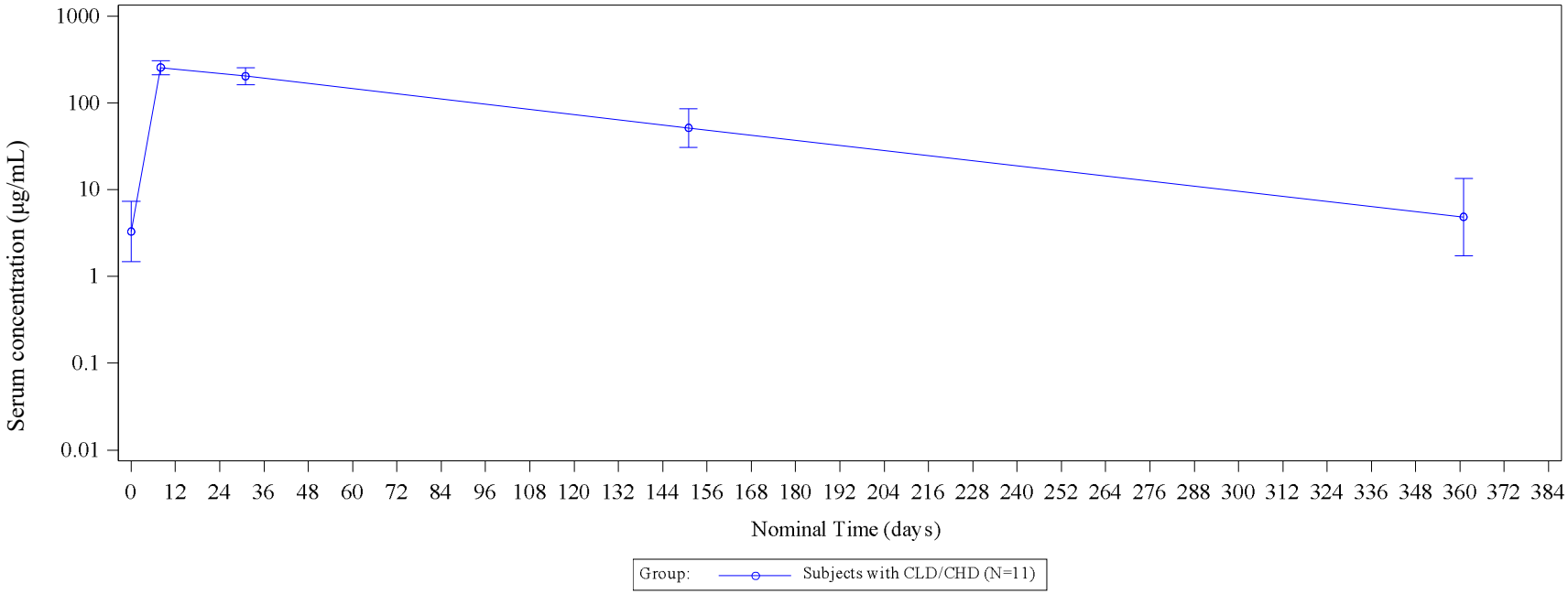


Vertical lines represent the geometric mean +/- gSD.
Geometric Mean - gSD: exp(mean(log(PK Conc)) – std(log(PK Conc))).
Geometric Mean + gSD: exp(mean(log(PK Conc)) + std(log(PK Conc))).
Subjects <5 kg received 50 mg, subjects >=5 kg received 100 mg nirsevimab.
Geometric mean was derived from planned visit day ± 14 days.
CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; gSD = geometric standard deviation; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; std = standard deviation.
Source: Figure 14.5.1.2.1j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

シーズン 2

ニルセビマブを筋肉内投与した際の血清中ニルセビマブ濃度－時間プロファイルは、日本人集団と全体集団で類似していた。全体集団と同様に日本人集団においても、Day 8 以降の血清中ニルセビマブ濃度は一相性を示しながら低下し、PK の非線形性を示唆する徴候は認められなかった（図 3）。

図 3　　血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MEDLEY シーズン 2、日本人集団



Vertical lines represent the geometric mean +/- gSD.
Geometric Mean - gSD: exp(mean(log(PK Conc)) – std(log(PK Conc))).
Geometric Mean + gSD: exp(mean(log(PK Conc)) + std(log(PK Conc))).
Subjects received 200 mg nirsevimab.
Geometric mean was derived from planned visit day ± 14 days.
CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; gSD = geometric standard deviation; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; std = standard deviation.
Source: Figure 14.5.1.2.2j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

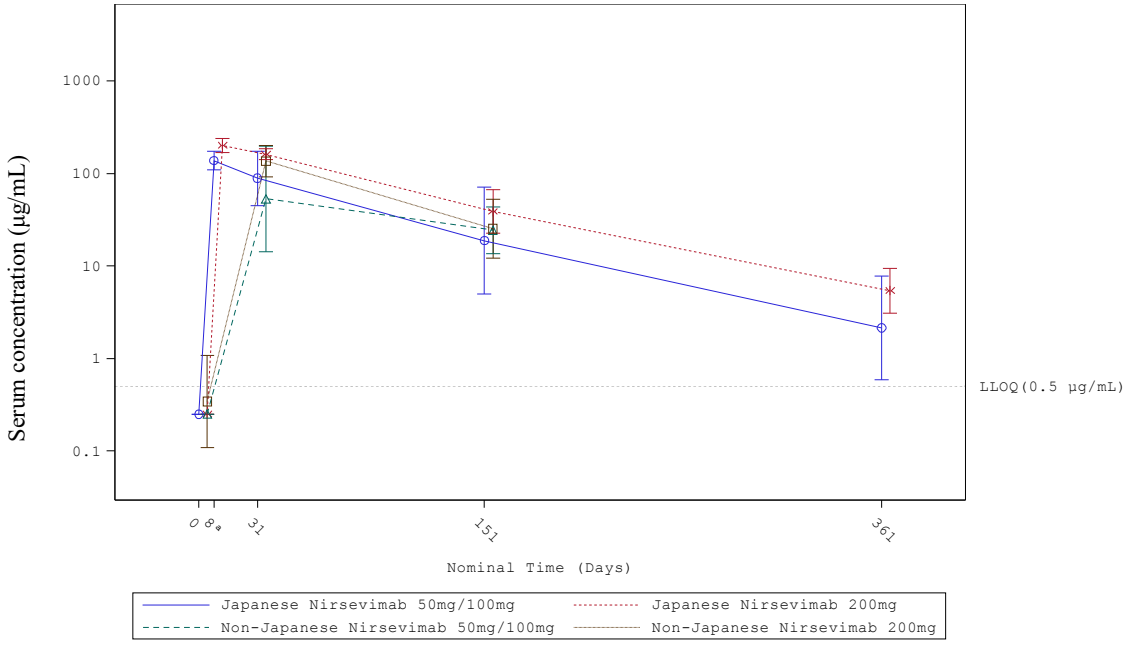
2.5.3.1.1.3 MUSIC

日本人集団と外国人集団の間でニルセビマブの PK を比較した結果、いずれの用量（シーズン 1 の 50/100 mg 筋肉内投与及びシーズン 2 の 200 mg 筋肉内投与）においても 2 つの集団の間に明らかな差は認められなかった。

日本人集団と外国人集団におけるニルセビマブの用法及び用量は同一であり、検体採取時期も同様であったため、2 つの集団の間で PK を直接比較することは妥当である。一方、両集団における被験者の月齢分布及びその他の人口統計学的特性は類似していたものの、シーズン 1 の投与時の体重の分布には差が認められ、日本人集団は全被験者（15 例）が体重 5 kg 以上であったが、外国人集団は 21 例中 7 例が体重 5 kg 未満、残りの 14 例が体重 5 kg 以上であった。

なお、Day 8 における検体採取は日本人集団でのみ実施され（2.5.4.2 項）、また、中間解析のデータカットオフ（DCO）時点で外国人集団では Day 361 のデータが得られていなかった。PK の類似性について直接比較による評価が可能であった Day 31 及び Day 151 における血清中ニルセビマブ濃度は、日本人集団と外国人集団の間で同程度であった（図 4）。

図 4　　血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MUSIC、日本人集団／外国人集団



[a]　Day 8 data was only collected for Japanese subjects.
0 = Baseline.
gSD = geometric standard deviation; LLOQ = lower level of quantification.
Source: F151.01 IEMT151, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2

2.5.3.2　薬力学：抗 RS ウイルス中和活性

2.5.3.2.1 MELODY

2.5.3.2.1.1 薬力学の結果

全体集団と同様に日本人集団では、ニルセビマブを単回筋肉内投与した際の Day 31 における血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）はベースラインと比較して約 90 倍増加した。血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）は、予測されたとおり Day 151 から Day 361 まで緩やかに低下したものの、ベースラインと比較して 7 倍程度又はそれを超える高い値を維持した。日本人集団で認められた血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）の範囲は、全体集団における値の範囲内であった（表 1）。

また、日本人集団では、プラセボ群においてベースライン時の母体由来の血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）が試験期間を通して経時的に低下した（表 1、図 5）。

表 1 血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）：MELODY、日本人集団

Visit	Summary Statistics	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
Baseline	n	17	32	49
	GMC (95% CI)	187.683(94.846, 371.391)	254.448(170.614, 379.475)	228.951(162.934, 321.717)
	Median	154.000	282.000	231.000
	(Min, Max)	(25.00, 3026.00)	(25.00, 3774.00)	(25.00, 3774.00)
Day 31	n	17	30	N/A
	GMC (95% CI)	115.011(59.535, 222.178)	23971.080(21472.734, 26760.106)	N/A
	Median	153.000	26342.000	N/A
	(Min, Max)	(25.00, 1637.00)	(11868.00, 33725.00)	N/A
Day 151	n	17	31	N/A
	GMC (95% CI)	37.684(26.114, 54.381)	11372.842(10175.751, 12710.761)	N/A
	Median	25.000	12516.000	N/A
	(Min, Max)	(25.00, 215.00)	(5499.00, 21634.00)	N/A
Day 361	n	17	31	N/A
	GMC (95% CI)	37.130(17.847, 77.248)	1754.570(1414.598, 2176.249)	N/A
	Median	25.000	1721.000	N/A
	(Min, Max)	(25.00, 8818.00)	(522.00, 5352.00)	N/A

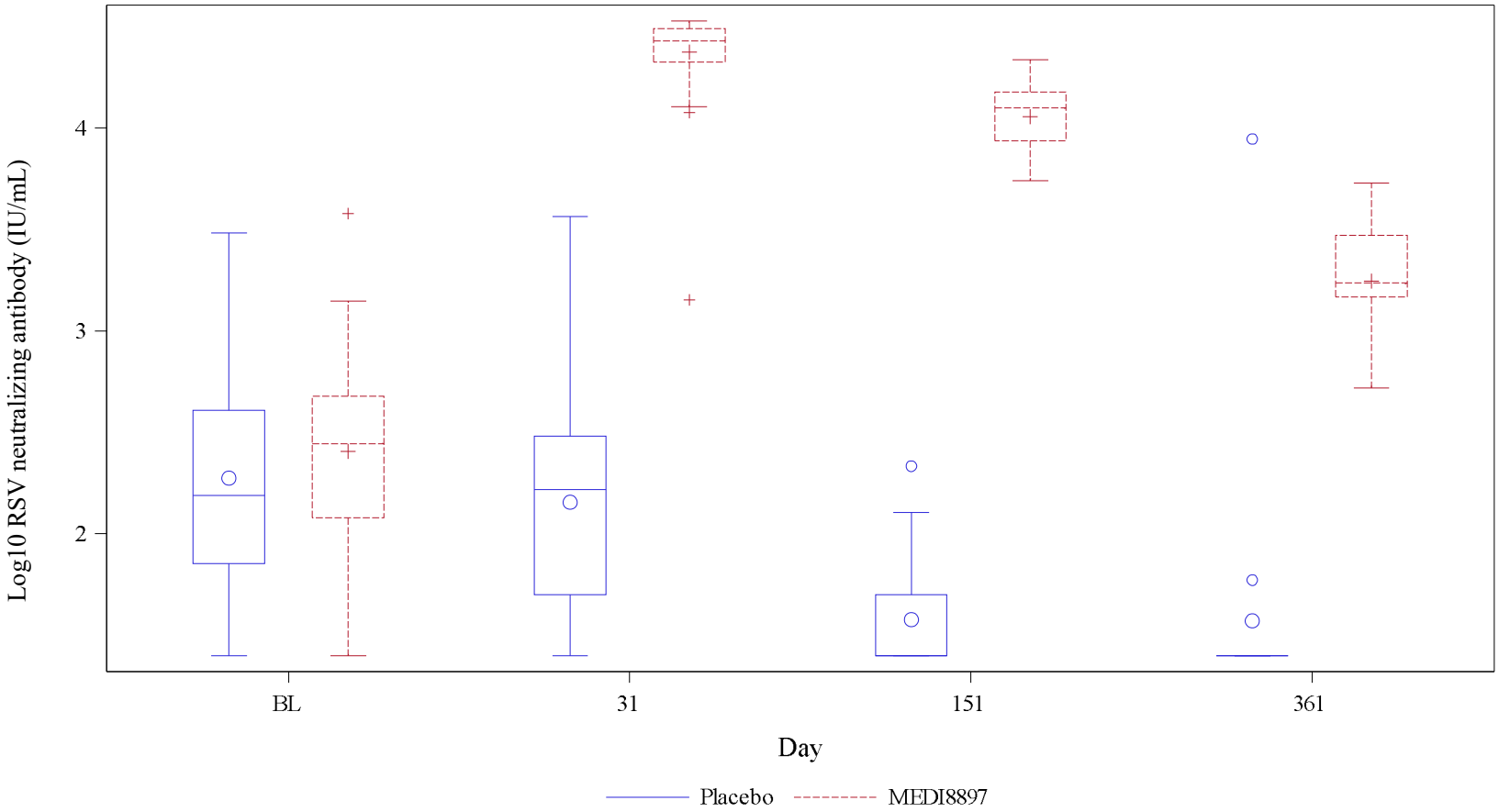
For measurements reported less than lower limit of quantification (LLOQ), half of the LLOQ was assigned in all calculations.

The CIs for GMC were calculated assuming log normal distribution.

CI = confidence interval; GMC = geometric mean concentration; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in treatment group; N/A = not applicable.

Source: Table 14.2.6.2j, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

図 5　　血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MELODY、日本人集団



The box is bounded by the 25th and 75th percentiles; the line within the box represents the median; the sign within the box represents the mean. The whiskers represent the minimum and maximum values within the fence defined as the 25th percentile - (1.5 x interquartile range [IQR]) to the 75th percentile + (1.5 x IQR); the signs outside the box indicate values outside the upper and lower fences.

Symbols (circles or pluses) represent geometric means (larger ones) or outliers (smaller ones).

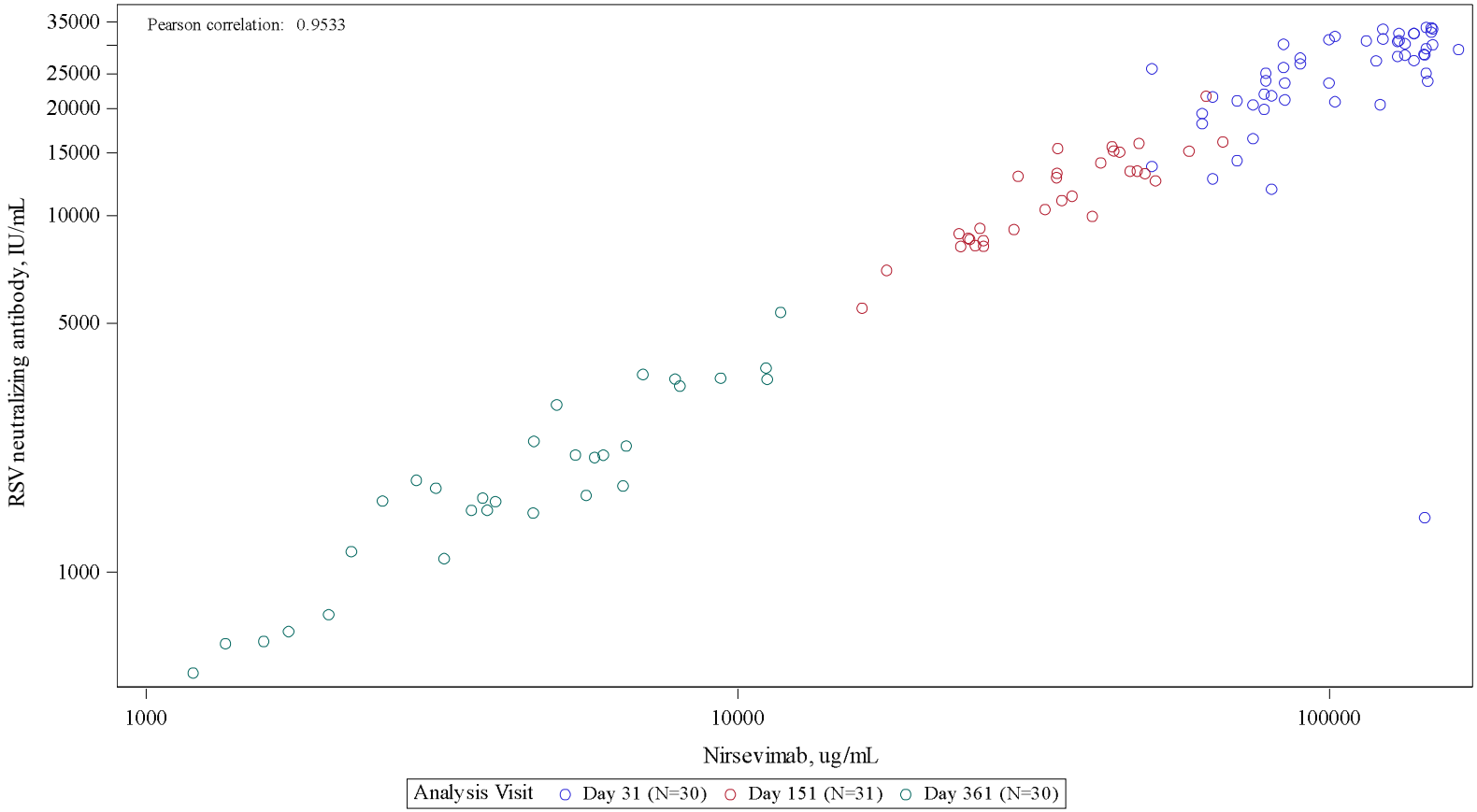
BL = baseline; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 14.2.6.1.aj, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.3.2.1.2 薬物動態／薬力学の相関

全体集団と同様に日本人集団では、血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）は用量依存的に増加し、これは血清中ニルセビマブ濃度の増加と同様であった。いずれの用量でも血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）と血清中ニルセビマブ濃度の間に相関が見られ、ニルセビマブによる抗 RS ウイルス中和活性が確認された（図 6）。

図 6　　ニルセビマブ群における血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）と血清中ニルセビマブ濃度（µg/mL）の相関：MELODY、日本人集団



The Pearson correlation was calculated based on log-transformed RSV neutralizing antibody concentration and log-transformed nirsevimab concentration.
For serum concentration measurements of nirsevimab or RSV neutralizing antibody reported less than lower limit of quantification (LLOQ), half of the LLOQ was assigned.
RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 14.2.8j, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.3.2.2 MEDLEY

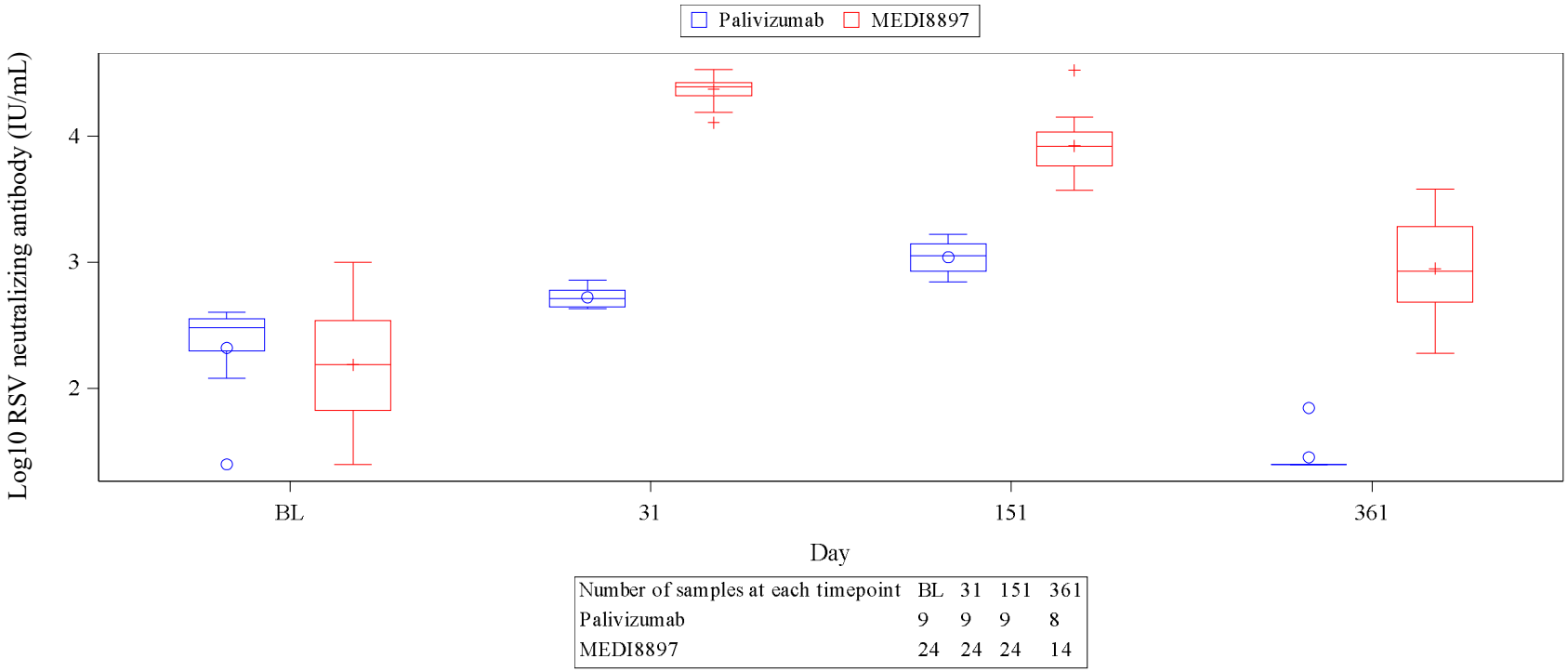
2.5.3.2.2.1 薬力学の結果

シーズン 1

全体集団と同様に日本人集団の併合コホートでは、ニルセビマブを単回筋肉内投与した際の Day 31 における血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）はベースラインと比較して約 153 倍増加した。血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）は、予測されたとおり Day 151 から Day 361 まで緩やかに低下したものの、ベースラインと比較して 6 倍程度又はそれを超える高い値を維持した（図 7）。血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）について、早産児コホートと CLD/CHD コホートとの間に明らかな差は認められなかった（図 8 及び図 9）。日本人集団で認められた血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）の範囲は全体集団における値の範囲内であった。

また、日本人集団の併合コホートにおいて、パリビズマブを月 1 回筋肉内投与した際の Day 31 及び Day 151 における血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）は、ベースラインと比較してそれぞれ約 2.5 倍及び 5.2 倍増加した。パリビズマブを月 1 回筋肉内投与した際、5 回投与後の Day 361 における血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）はベースライン値より低かった（幾何平均上昇倍率は 0.147）（図 7）。

図 7　　血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 1 併合コホート、日本人集団



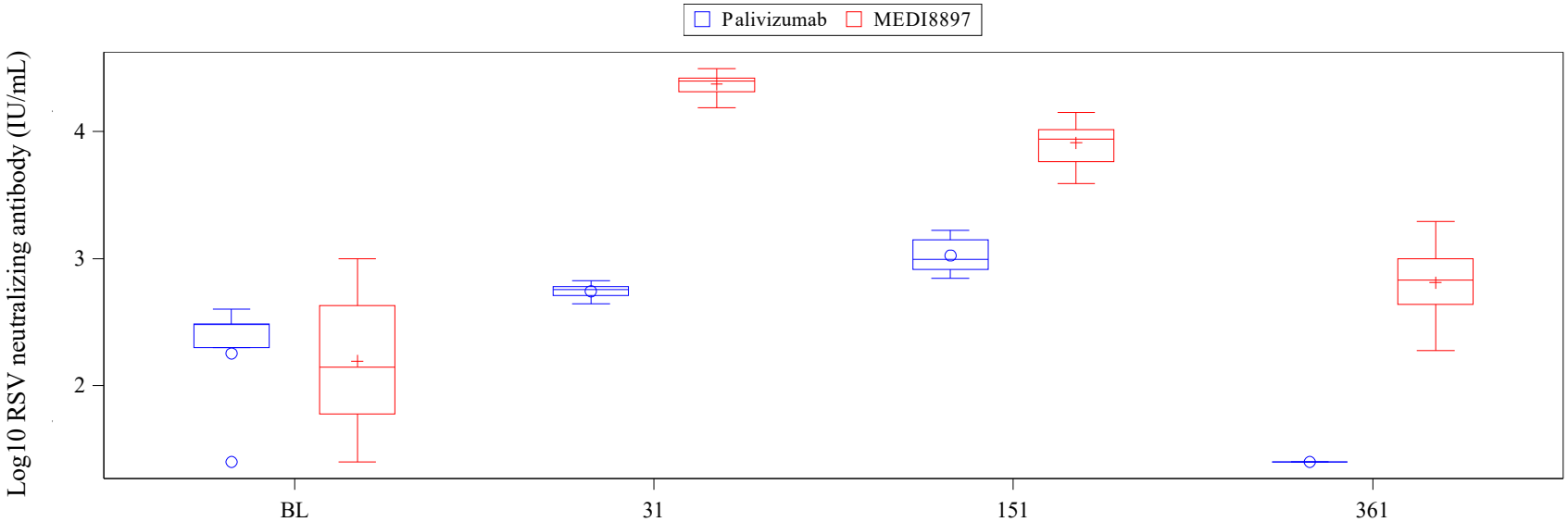
Number of samples at each timepoint	BL	31	151	361
Palivizumab	9	9	9	8
MEDI8897	24	24	24	14

The box is bounded by the 25th and 75th percentiles; the line within the box represents the median; the sign within the box represents the mean. The whiskers represent the minimum and maximum values within the fence defined as the 25th percentile - (1.5 x interquartile range [IQR]) to the 75th percentile + (1.5 x IQR); the signs outside the box indicate values outside the upper and lower fences.

BL = baseline; MEDI8897 = nirsevimab.

Source: Figure 14.2.6.1.1j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

図 8　　血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 1 早産児コホート、日本人集団



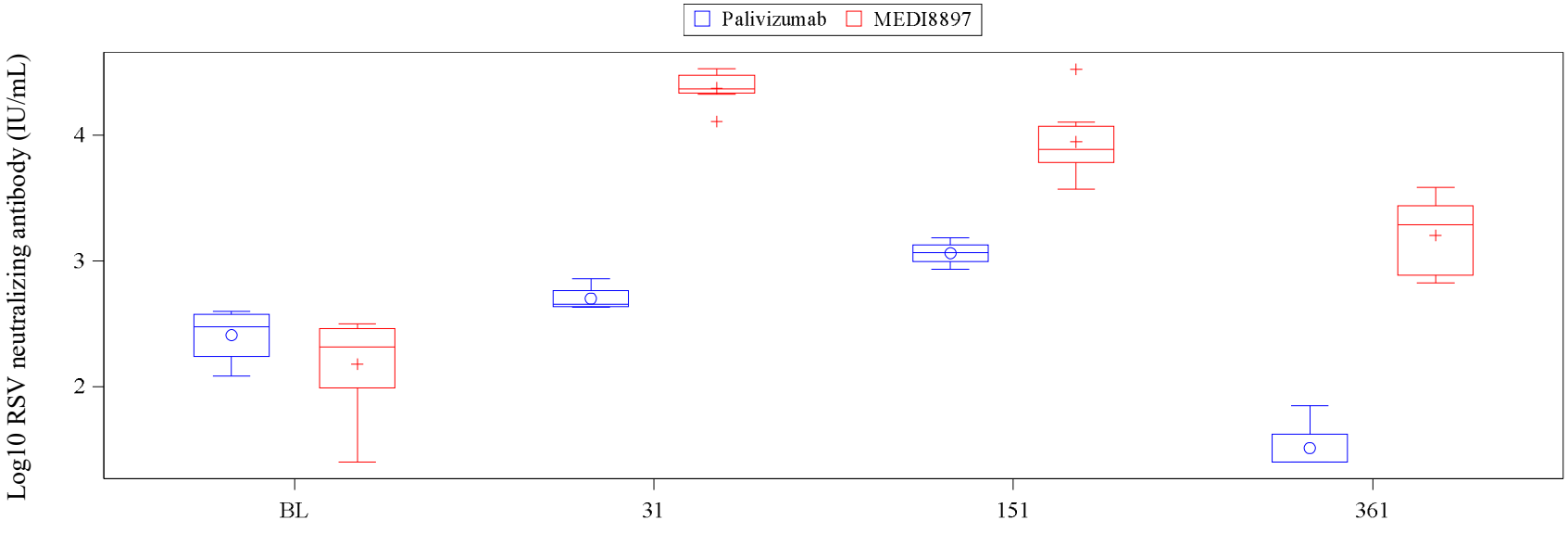
Number of samples at each timepoint	BL	31	151	361
Palivizumab	5	5	5	4
MEDI8897	16	16	16	9

The box is bounded by the 25th and 75th percentiles; the line within the box represents the median; the sign within the box represents the mean. The whiskers represent the minimum and maximum values within the fence defined as the 25th percentile - (1.5 x interquartile range [IQR]) to the 75th percentile + (1.5 x IQR); the signs outside the box indicate values outside the upper and lower fences.

BL = baseline; MEDI8897 = nirsevimab.

Source: Figure 14.2.6.1.1j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

図 9　　血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 1 CLD/CHD コホート、日本人集団



Number of samples at each timepoint	BL	31	151	361
Palivizumab	4	4	4	4
MEDI8897	8	8	8	5

The box is bounded by the 25th and 75th percentiles; the line within the box represents the median; the sign within the box represents the mean. The whiskers represent the minimum and maximum values within the fence defined as the 25th percentile - (1.5 x interquartile range [IQR]) to the 75th percentile + (1.5 x IQR); the signs outside the box indicate values outside the upper and lower fences.

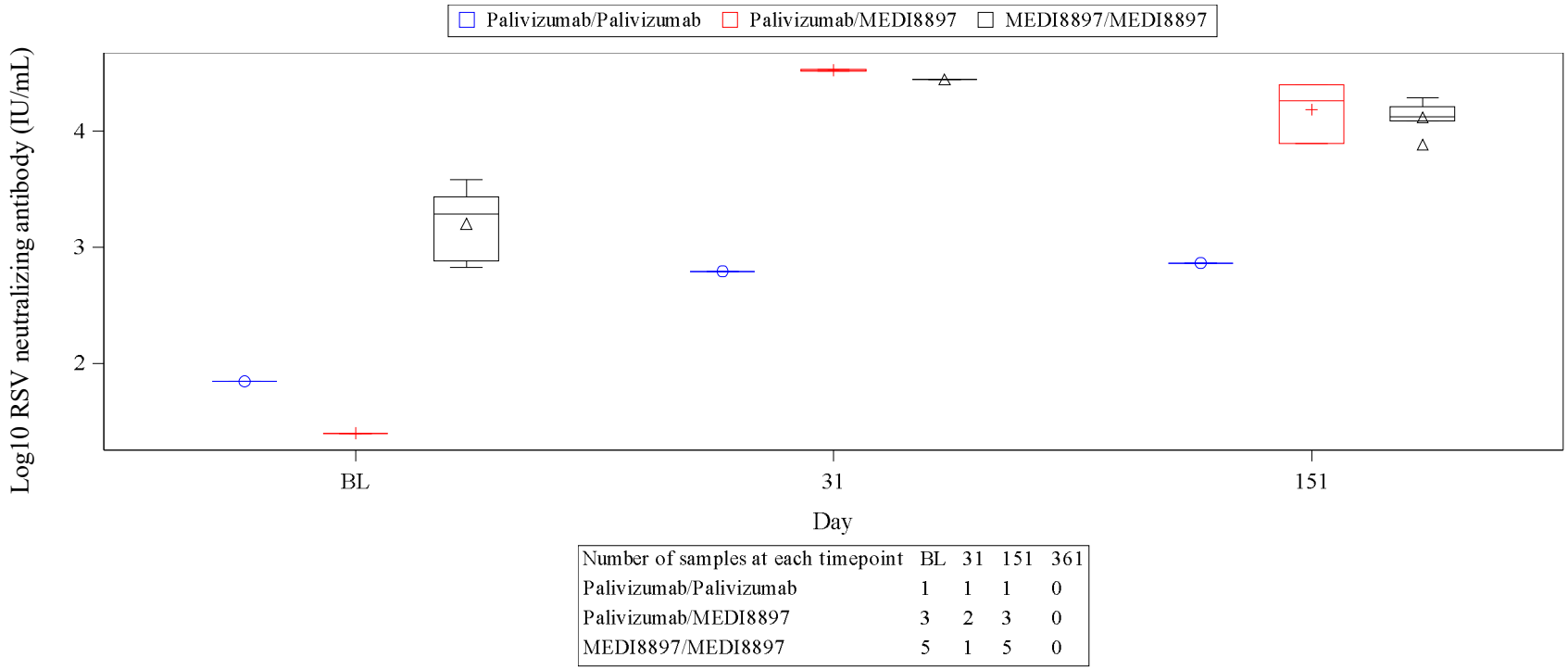
BL = baseline; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 14.2.6.1.1j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

シーズン 2

全体集団と同様に日本人集団では、Day 31 及び Day 151 における血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）はいずれの投与群でもベースラインと比較して増加した。Day 31 及び Day 151 における血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）は、パリビズマブ／ニルセビマブ（PALI/NIRS）群とニルセビマブ／ニルセビマブ（NIRS/NIRS）群の間では同程度であったが、パリビズマブ／パリビズマブ（PALI/PALI）群では明らかに低かった。日本人集団で認められた血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）の範囲は全体集団における値の範囲内であった（図 10）。

図 10　　血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 2、日本人集団



Number of samples at each timepoint	BL	31	151	361
Palivizumab/Palivizumab	1	1	1	0
Palivizumab/MEDI8897	3	2	3	0
MEDI8897/MEDI8897	5	1	5	0

The box is bounded by the 25th and 75th percentiles; the line within the box represents the median; the sign within the box represents the mean. The whiskers represent the minimum and maximum values within the fence defined as the 25th percentile - (1.5 x interquartile range [IQR]) to the 75th percentile + (1.5 x IQR); the signs outside the box indicate values outside the upper and lower fences.

BL = baseline; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

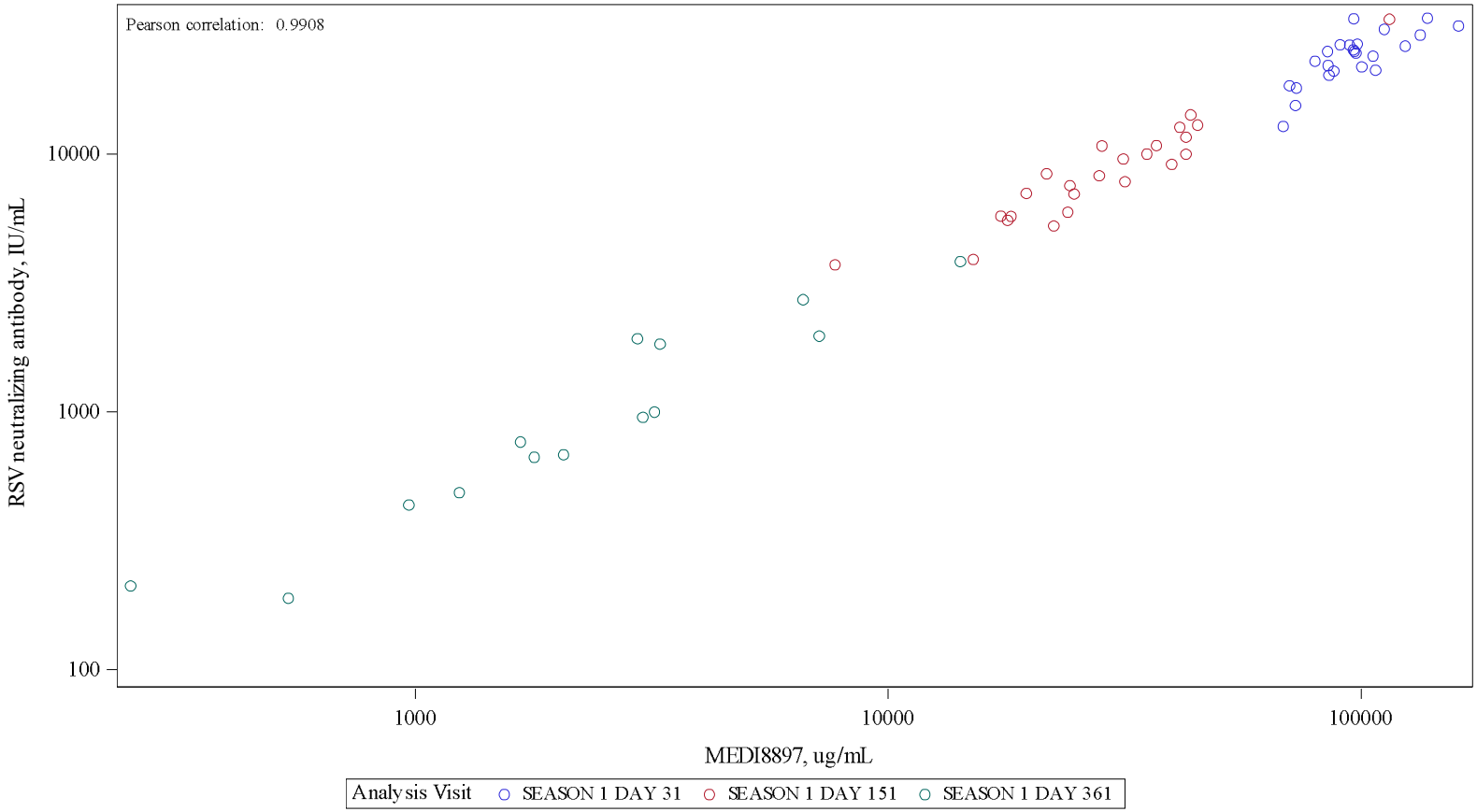
Source: Figure 14.2.6.1.2j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.3.2.2.2 薬物動態／薬力学の相関

シーズン 1

全体集団と同様に日本人集団の併合コホートでは、血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）は用量依存的に増加し、これは血清中ニルセビマブ濃度の増加と同様であった。いずれの用量でも血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）と血清中ニルセビマブ濃度の間に相関が見られ、ニルセビマブによる抗 RS ウイルス中和活性が確認された（図 11）。

図 11　　血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）と血清中ニルセビマブ濃度（µg/mL）の相関：MEDLEY シーズン 1 併合コホート、日本人集団

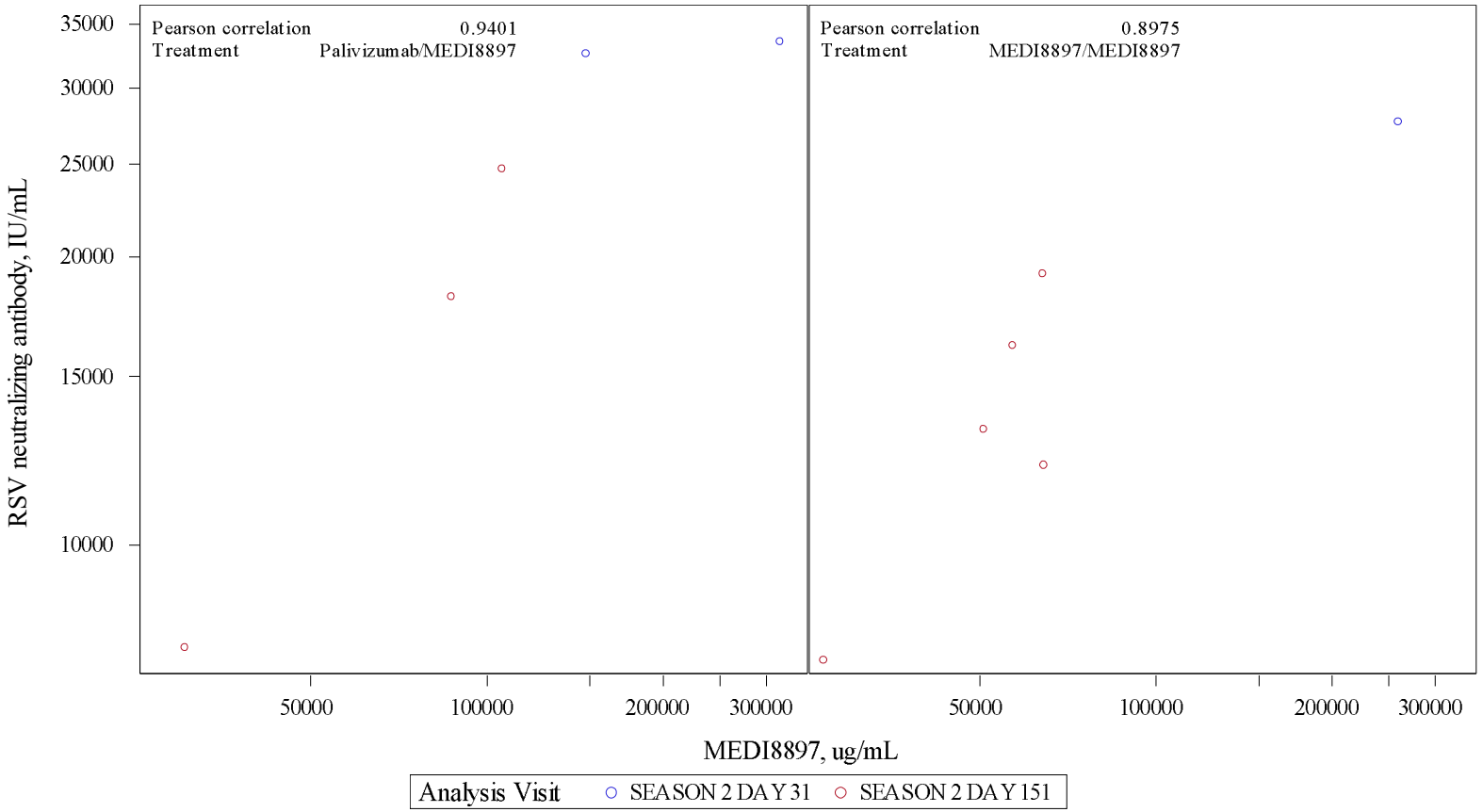


The Pearson correlation was calculated based on log-transformed RSV neutralizing antibody concentration and log-transformed MEDI8897 concentration.
For serum concentration measurements of nirsevimab of RSV neutralizing antibody reported less than lower limit of quantification (LLOQ), half of the LLOQ was assigned.
MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 14.2.8.1.1j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

シーズン 2

全体集団と同様に日本人集団では、血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）は用量依存的に増加し、これは血清中ニルセビマブ濃度の増加と同様であった。しかし、シーズン 2 で得られているデータは少なく（PALI/NIRS 群で 5 データ、NIRS/NIRS 群で 6 データ）、血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）と血清中ニルセビマブ濃度との間に明確な線形相関は認められなかった（図 12）。

図 12　　血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）と血清中ニルセビマブ濃度（μg/mL）の相関：MEDLEY シーズン 2、日本人集団



The Pearson correlation was calculated based on log-transformed RSV neutralizaing antibody concentration and log-transformed MEDI8897 concentration.
For serum concentration measurements of nirsevimab of RSV neutralizing antibody reported less than lower limit of quantification (LLOQ), half of the LLOQ was assigned.
MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 14.2.8.1.2j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.3.3 免疫原性

2.5.3.3.1 MELODY

日本人集団では、Day 361 までに抗薬物抗体（ADA）陽性被験者は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.4.1.1j）。

2.5.3.3.2 MEDLEY

日本人集団では、シーズン 1 の Day 361 までに ADA 陽性被験者は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.4.1.1j）。シーズン 2 では、Day 361 に NIRS/NIRS 群の 2/8 例（25%）が ADA 陽性であった。いずれの被験者もベースライン時は陰性でベースライン後に陽性となったが、抗体価はそれぞれ 50 及び 100 と低かった（最小希釈倍数 = 50）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.4.1.2j 及び Table 14.4.1.3j）。

2.5.3.3.3 MUSIC

日本人集団では、中間解析において 2/26 例（7.7%）に治験薬投与下での ADA 陽性が認められたが、PK への明らかな影響はなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.4.1.4_b）。外国人集団では治験薬投与下での ADA 発現はなかった。ADA 陽性となった 2 例の Day 365 における抗体価はそれぞれ 200 及び 50 であった。Day 1、Day 31 又は Day 151 に ADA 陽性被験者は認められなかった。

2.5.3.4 母集団薬物動態解析及び曝露－反応関係

母集団 PK 及び曝露－反応解析において、日本人集団に関する主な所見は以下のとおりであった。

- 母集団 PK 解析の結果、人種はニルセビマブのクリアランス及び中央コンパートメントの分布容積に対する統計学的に有意な共変量と特定されたが、臨床的に意味があるとは判断されなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.3.2 項及び 2.7.2.3.4.4 項）。
- 母集団 PK 及び曝露－反応解析の結果、各最終モデルのその他のパラメータについて、人種及び日本人は統計学的に有意な共変量とは特定されなかった（第 5 部 3.3.5 項 20[redacted] population PK report 及び 20[redacted] population PK report）。
- 母集団 PK の最終モデルは日本人集団と外国人集団の PK プロファイルを良好に記述でき、母集団 PK の最終モデルにおける曝露量の事後推定値は日本人集団と外国人集団で同程度であった（第 5 部 3.3.5 項 20[redacted] population PK report Appendix 6）。

2.5.3.5 臨床薬理に関する結論

以下により、日本人集団と全体集団又は外国人集団の間で PK、薬力学及び PK／薬力学の関係は同様であることが確認された。

- MELODY 及び MEDLEY における日本人集団と全体集団の間で、PK（血清中ニルセビマブ濃度）、薬力学（抗 RS ウイルス中和活性）及び PK／薬力学の関係は類似していた。
- MUSIC における日本人集団と外国人集団の間で PK の結果は類似していた。
- 母集団 PK 及び曝露－反応解析において、臨床的に意味のある民族差は示唆されなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 民族的要因の評価

2.5.4.1.1 内因性民族的要因

平成 10 年 8 月 11 日付医薬審第 672 号「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」の補遺 D に基づき、ニルセビマブの薬剤特性を以下の表 2 に要約した。

表 2 ニルセビマブの薬剤特性に関する考察

	薬剤特性の要件	ニルセビマブの薬剤特性
1.	PK が線形である	海外第 I 相試験（Study 1）において、静脈内投与群におけるニルセビマブの曝露量は検討した用量範囲において用量に比例した増加を示し、筋肉内投与群においてはわずかに用量比を下回る増加を示した。
2.	推奨される用法及び用量の範囲内で、有効性及び安全性のいずれに関しても薬力学（作用―濃度）曲線が平坦である	ニルセビマブの作用機序に基づくと、RS ウイルスに対する中和能が得られる目標濃度を上回ることによって薬効が示されると考えられる。推奨用量は目標濃度を上回るように設定しているため、予測している曝露量の範囲における有効性は十分なものであると考えられる。また、ニルセビマブの非臨床での安全性プロファイルは良好で、成人で検討した用量以上の用量でも安全性に関する懸念はなかった。小児における推奨用量での曝露量は、成人で検討した曝露量よりも小さい。以上のことから、推奨される用法及び用量の範囲内で、有効性及び安全性のいずれに関しても薬力学（作用―濃度）曲線が平坦であると考えられる。
3.	治療量域が広い	推奨用量では、RS ウイルスに対する中和能が得られる目標濃度を上回る曝露量が得られる。さらに、ニルセビマブには内在性の標的が存在しないことから、治療量域は広いと考えられる。
4.	代謝がわずかであるか、又は複数の経路で代謝される	典型的なモノクローナル抗体と同様、ニルセビマブは細網内皮系に取り込まれた後、リソソームで分解されて消失する。ニルセビマブは Fc 領域に YTE を導入することにより半減期を延長しているが、YTE 置換を導入していない 1G7（ニルセビマブの前駆体抗体）との間で PK を比較した結果、YTE 置換によるクリアランスの低下及び半減期の延長以外に PK の違いは見られなかった。Fc 受容体の遺伝子多型は報告されているものの、その塩基配列の違いが明確に PK に影響を及ぼしているという報告はない。
5.	生物学的利用率が高く、薬物吸収が食事の影響を受けにくい	ニルセビマブの投与経路は筋肉内投与であり、消化管からの吸収過程がないことから食事の影響は受けないと考えられる。
6.	タンパク結合率が低い	ニルセビマブは血漿タンパク質と結合しないと考えられる。
7.	薬物－薬物間の相互作用の可能性が少ない	ニルセビマブとの薬物相互作用を評価する臨床薬理試験は実施していないが、IgG1κ モノクローナル抗体の特性を考慮すると薬物間相互作用が起こることは考えにくい。

表 2 ニルセビマブの薬剤特性に関する考察

	薬剤特性の要件	ニルセビマブの薬剤特性
8.	薬物－疾患間の相互作用の可能性が少ない	ニルセビマブは、肝代謝及び腎排泄による消失はないと考えられるため、腎機能又は肝機能低下はニルセビマブの PK に影響しないと考えられる。MEDLEY において、ニルセビマブの PK プロファイルは、早産児コホートと CLD/CHD コホートの間で類似していた。
9.	作用が全身的でない	ニルセビマブは内在性の標的を持たない IgG1κ モノクローナル抗体であり、RS ウイルス F タンパク質を標的とするため、作用は全身的でないと考えられる。
10.	不適切な使用の可能性が低い	医療従事者の管理下において投与されるため、不適切な使用の可能性は低いと考えられる。

2.5.4.1.2 外因性民族的要因

日本と海外における RS ウイルス感染症に関する医療環境、予防法・治療法、疾患の定義、診断等の外因性民族的要因について以下に考察した。

2.5.4.1.2.1 医療環境及び予防法・治療法

国内外ともに生後 1 歳までに半数が、2 歳までにほぼすべての乳幼児が RS ウイルスに感染し、感染経路は飛沫感染や接触感染がほとんどである（小児 RS ウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021、Ralston et al 2014）。国内では RS ウイルス感染症の治療薬はなく、RS ウイルス感染症に罹患した際は対症療法が基本となる（小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022）。一部の国ではリバビリンのエアロゾルによる抗ウイルス療法が承認（日本では未承認）されているが、その使用は有効性、安全性及び費用の問題により制限されている（Domachowske et al 2021）。RS ウイルス感染症の予後は、CLD、CHD、免疫不全及び早産等が重要なリスクであり、その点においても国内外で差はない。

RS ウイルスに対し承認されているワクチンは国内外で存在しない。RS ウイルス感染症の発症抑制を目的とする薬剤としては、月 1 回の投与が必要なパリビズマブが国内外で使用されているが、その適応は RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する乳幼児（在胎期間 35 週以下の早産児、未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する乳幼児等）に限定されている。さらに、費用の問題があり多くの国でさらなる制限が設けられている。現在、健康な乳幼児を含む広い集団に対して承認されている RS ウイルス感染症の発症抑制の薬剤はない。日本においては、パリビズマブが免疫不全やダウン症候群を伴う乳幼児にも適応拡大されている点は、海外と異なる（シナジス®添付文書 2021）。

以上のことから、RS ウイルス感染症に関する医療環境及び予防法・治療法には国内外で大きな差はないものと考える。

2.5.4.1.2.2 疾患の定義及び診断

RS ウイルス感染症は、発熱、鼻汁等の上気道症状が数日間続き、その後気管支炎や肺炎等の下気道炎症状が出現するとされており、RS ウイルス感染症の定義に国内外で差はない。RS ウイルス感染症は、臨床症状、年齢、胸部 X 線像や地域での流行状況等を踏まえた上で、迅速抗原検出検査（酵素抗体法、免疫クロマト法）、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）等によって診断される（小児 RS ウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021、小児呼吸器感染症診療ガイ

ドライン 2022、Ralston et al 2014）。臨床現場では、迅速診断キットを用いた抗原検査が最も一般的に行われており、国内で用いられている迅速診断キットは数種類が利用可能であり、感度、特異度は 70～90%と高く臨床上有用である（小児 RS ウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021）。ニルセビマブの臨床試験では RS ウイルスを検出する方法として高い感度が示されている RT-PCR を使用した。

以上のことから、RS ウイルス感染症の疾患の定義及び診断にも国内外で差はないものと考えられる。

2.5.4.2 有効性評価に用いた試験のデザイン

MELODY、MEDLEY 及び MUSIC における日本版の治験実施計画書のグローバル版との主な相違点を以下に示す。改訂内容の詳細については各試験の治験実施計画書を参照のこと。

- 日本でパリビズマブの適応となる対象集団を MEDLEY に組み入れるために、MELODY 及び MEDLEY の日本での組入れ基準を以下のとおり改訂した。
  - MELODY：選択基準を在胎期間 35 週以上から在胎期間 36 週以上に改訂した。ダウン症候群を選択基準から削除した。
  - MEDLEY：早産児コホートの選択基準を在胎期間 35 週未満から在胎期間 35 週以下の早産児に改訂した。CLD/CHD コホートの選択基準にダウン症候群を追加した。
- [redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）での助言に基づき、[redacted]した。また、[redacted]した。

2.5.4.3 試験対象集団

2.5.4.3.1 被験者の内訳

2.5.4.3.1.1 MELODY

2.5.4.3.1.1.1 主要コホート

主要コホートの日本人集団では、50 例がニルセビマブ群（33 例）又はプラセボ群（17 例）にランダム化され、そのうちニルセビマブ群に割り付けられた 1 例を除く 49 例に治験薬が投与された（表 3）。

主要コホートの日本人集団では、ニルセビマブ群 31/33 例（93.9%）及びプラセボ群 17/17 例（100.0%）が試験を完了し、ニルセビマブ群の 2 例は Day 151 の追跡調査の前に試験を中止した（表 3）。中止した 2 例のうち 1 例は、Day 77 に保護者／法定代理人による同意撤回のため試験を中止し、1 例は近親者が試験の実施に関わっていたことが判明したため治験薬投与前に試験を中止した（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.1.1.a 及び Listing 16.2.1.3.a）。

表 3 被験者の内訳：MELODY 主要コホート、日本人集団

	Number (%) of Subjects		
	Placebo	Nirsevimab	Total
Subjects screened[a]			51
Screen failures[b]			1 (2.0)
Did not meet inclusion/exclusion criteria[c]			0 (0.0)
Lost to follow-up[c]			0 (0.0)
Withdrawal of consent[c]			0 (0.0)
Other[c]			1 (100.0)
Subjects randomised	17	33	50
Subjects randomised, not dosed	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (2.0)
Subjects randomised and dosed	17 (100.0)	32 (97.0)	49 (98.0)
Study phase status			
Completed Day 151 follow-up	17 (100.0)	31 (93.9)	48 (96.0)
Completed Day 361 follow-up	17 (100.0)	31 (93.9)	48 (96.0)
Completed the study	17 (100.0)	31 (93.9)	48 (96.0)
Early discontinuation	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (4.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Screen failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by parent/legal/representative	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (2.0)
COVID-19 pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (2.0)

Unless otherwise specified, denominator used in the percentage calculation is the number of subjects randomised from the Primary Cohort.

[a] Subjects signed the informed consent.

[b] Denominator is the number of subjects screened.

[c] Denominator is the number of screen failures.

COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019.
Source: Table 14.1.1.aj, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

日本人集団では、ランダム化された全被験者（50 例）（ニルセビマブ群 33 例、プラセボ群 17 例）が Intent-to-treat 1（ITT1）解析対象集団（主要コホートでランダム化されたすべての被験者を含む集団）に含まれた。As-treated 1（AT1）解析対象集団（主要コホートでランダム化され用量を問わず治験薬が投与されたすべての被験者を含む集団）及び Per-protocol（PP）解析対象集団には 49 例（ニルセビマブ群 32 例、プラセボ群 17 例）が含まれた。ニルセビマブ群の 1 例は治験薬を投与されず AT1 解析対象集団及び PP 解析対象集団から除外された（表 4）。

表 4 解析対象集団：MELODY 主要コホート、日本人集団

	Number (%) of Subjects		
	Placebo	Nirsevimab	Total
Intent-to-treat Population 1[a]	17	33	50
As-treated Population 1[b]	17 (100.0)	32 (97.0)	49 (98.0)
Per-protocol Population[c]	17 (100.0)	32 (97.0)	49 (98.0)

[a] Intent-to-treat (ITT) Population 1 included all randomised subjects from the Primary Cohort. Subjects in the ITT Population 1 were analyzed according to treatment group assigned by randomisation.

[b] As-treated (AT) Population 1 included subjects who were randomised and received any amount of investigational product from the Primary Cohort. Subjects in the AT Population 1 were analyzed by the investigational product they actually received.

[c] Per-protocol (PP) Population included subjects in the ITT Population 1 who received the correct dose of randomised treatment and had no serious protocol violation.

AT = as-treated; ITT = intent-to-treat; PP = per-protocol.

Source: Table 14.1.3.aj, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.3.1.1.2 併合コホート

併合コホート（主要コホート + 安全性コホート）の日本人集団では、147 例がニルセビマブ群（100 例）又はプラセボ群（47 例）にランダム化され、そのうちニルセビマブ群に割り付けられた 1 例を除く 146 例に治験薬が投与された（表 5）。

大半の被験者（ニルセビマブ群 91/100 例［91.0%］、プラセボ群 43/47 例［91.5%］）が Day 151 の追跡調査を完了し、約 1/3 の被験者（ニルセビマブ群 31/100 例［31.0%］、プラセボ群 17/47 例［36.2%］）が試験を完了した（表 5）。試験を中止したニルセビマブ群の 2 例は、Day 151 の追跡調査完了前に試験を中止した主要コホートの 2 例であった（2.5.4.3.1.1.1 項）。

安全性コホートの被験者の内訳は第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.1.1.bj 参照のこと。

表 5　　被験者の内訳：MELODY 併合コホート、日本人集団

	Number (%) of Subjects		
	Placebo	Nirsevimab	Total
Subjects screened[a]			148
Screen failures[b]			1 (0.7)
Did not meet inclusion/exclusion criteria[c]			0 (0.0)
Lost to follow-up[c]			0 (0.0)
Withdrawal of consent[c]			0 (0.0)
Other[c]			1 (100.0)
Subjects randomised	47	100	147
Subjects randomised, not dosed	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
Subjects randomised and dosed	47 (100.0)	99 (99.0)	146 (99.3)
Study phase status			
Completed Day 151 follow-up	43 (91.5)	91 (91.0)	134 (91.2)
Completed Day 361 follow-up	17 (36.2)	31 (31.0)	48 (32.7)
Completed the study	17 (36.2)	31 (31.0)	48 (32.7)
Early discontinuation	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Screen failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by parent/legal/representative	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
COVID-19 pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)

Unless otherwise specified, denominator used in the percentage calculation is the number of subjects randomised.

[a] Subjects signed the informed consent.
[b] Denominator is the number of subjects screened.
[c] Denominator is the number of screen failures.
COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019.
Source: Table 14.1.1j, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

日本人集団では、147 例（ニルセビマブ群 100 例、プラセボ群 47 例）がランダム化され、ITT 解析対象集団（併合コホートでランダム化されたすべての被験者を含む集団）に含まれた。As-treated（AT）解析対象集団（併合コホートでランダム化され用量を問わず治験薬が投与されたすべての被験者を含む集団）には 146 例（ニルセビマブ群 99 例、プラセボ群 47 例）が含まれた。ニルセビマブ群にランダム化された 1 例は AT 解析対象集団から除外された（表 6）。

表 6　　解析対象集団：MELODY 併合コホート、日本人集団

	Number (%) of Subjects		
	Placebo	Nirsevimab	Total
Intent-to-treat Population[a]	47	100	147
As-treated Population[b]	47 (100.0)	99 (99.0)	146 (99.3)

[a] Intent-to-treat (ITT) Population included all randomised subjects. Subjects in the ITT Population were analyzed according to treatment group assigned by randomisation.
[b] As-treated (AT) Population included subjects who were randomised and received any amount of investigational product. Subjects in the AT Population were analyzed by the investigational product they actually received.
AT = as-treated; ITT = intent-to-treat.
Source: Table 14.1.3j, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.3.1.2 MEDLEY

2.5.4.3.1.2.1 シーズン 1

併合コホート（早産児コホート + CLD/CHD コホート）の日本人集団では、33 例がニルセビマブ群（24 例）又はパリビズマブ群（9 例）にランダム化された。早産児コホートでは、21 例がニルセビマブ群（16 例）又はパリビズマブ群（5 例）にランダム化され、CLD/CHD コホートでは、12 例がニルセビマブ群（8 例）又はパリビズマブ群（4 例）にランダム化された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.1.1j）。日本人集団では、ランダム化された全被験者が治験薬の投与を中止することなく完了し、Day 361 の追跡調査（すなわちシーズン 1）を完了した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.1.1j）。

2.5.4.3.1.2.2 シーズン 2

CLD/CHD コホートの日本人集団 12 例は、全被験者がシーズン 2 に移行した。そのうちシーズン 1 にニルセビマブを投与された 8 例は全例がシーズン 2 に 2 回目のニルセビマブを投与された（NIRS/NIRS 群）。シーズン 1 にパリビズマブを投与された 4 例はシーズン 2 にニルセビマブ又はパリビズマブにランダム化された（PALI/NIRS 群 3 例、PALI/PALI 群 1 例）（表 7）。

シーズン 2 に移行した全被験者は治験薬の投与を中止することなく完了し、Day 151 の追跡調査を完了した。このうち 9 例（75.0%）（NIRS/NIRS 群 5/8 例［62.5%］、PALI/NIRS 群 3/3 例［100.0%］、PALI/PALI 群 1/1 例［100.0%］）は Day 361 の追跡調査（すなわちシーズン 2）を完了した（表 7）。

表 7 被験者の内訳：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

	Number (%) of Subjects			
	Palivizumab/ Palivizumab	Palivizumab/ Nirsevimab	Nirsevimab/ Nirsevimab[a]	Total
Subjects re-randomised	1	3	8	12
Subjects re-randomised, not dosed	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects re-randomised and dosed	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Subjects who completed treatment	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Subjects who discontinued treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by parent/guardian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Due to COVID-19 pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with ongoing treatment[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study phase status				
Completed Season 2, Day 151 Follow-up[c]	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Completed the study	1 (100.0)	3 (100.0)	5 (62.5)	9 (75.0)
Season 2 Ongoing	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (25.0)
Early study discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by parent/guardian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Due to COVID-19 pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Unless otherwise specified, denominator used in the percentage calculation is the number of subjects randomised.

[a] The subjects randomised to nirsevimab in Season 1 were not re-randomised in Season 2.

[b] Subjects who did not receive Day 121 dose up to data cutoff date and did not have End of Treatment page.

[c] Numerator includes subjects whose study status was ongoing on Season 2 Day 151.

COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019.

Source: Table 14.1.1.2j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.3.1.3 MUSIC

日本人集団では、26 例が本試験に組み入れられ、ニルセビマブ 50 mg/100 mg（15 例）又は 200 mg（11 例）を投与された。投与時の月齢は、12 か月未満が 14 例（53.8%）、12 か月以上が 12 例（46.2%）であった（表 8）。ニルセビマブ 200 mg を投与される予定であった 1 例（1[redacted] か月齢）に半量の 100 mg が投与された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Listing 16.2.2.1）。

日本人集団では、中間解析の DCO 時点で、全 26 例が Day 151 の追跡調査を完了し、そのうち 10 例（38.5%）が Day 361 の追跡調査を完了していた。試験を中止した被験者はなく、中間解析時点で 16 例が試験継続中であった（表 8）。

外国人集団では Day 361 の追跡調査又は試験を完了した被験者はいなかった。DCO 時点で試験継続中の被験者における追跡期間の平均値は、日本人集団（253.7 日）で外国人集団（166.4 日）と比較して長かった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.1.1_b 及び Table T151.01）。

表 8　　被験者の内訳：MUSIC、日本人集団

		Nirsevimab 50 mg/100 mg	Nirsevimab 200 mg	Total
Subjects who were screened[a]	n			27
Subjects who were screen failures[b]	n (%)			1 (3.7)
Did not meet inclusion/exclusion criteria[c]	n (%)			1 (100.0)
Subjects enrolled	n	15	11	26
Subjects enrolled and dosed[d]	n (%)	15 (100.0)	11 (100.0)	26 (100.0)
Age at dosing				
<12 months[d]	n (%)	14 (93.3)	0	14 (53.8)
≥12 months[d]	n (%)	1 (6.7)	11 (100.0)	12 (46.2)
Study phase status				
Completed Day 151 follow-up[e]	n (%)	15 (100.0)	11 (100.0)	26 (100.0)
Completed Day 361 follow-up[e]	n (%)	6 (40.0)	4 (36.4)	10 (38.5)
Completed the study[f]	n (%)	6 (40.0)	4 (36.4)	10 (38.5)
Early discontinuation	n (%)	0	0	0
Subjects who are ongoing	n (%)	9 (60.0)	7 (63.6)	16 (61.5)

[a] Subjects who signed the informed consent.

[b] Denominator is the number of subjects screened.

[c] Denominator is the number of screen failures.

[d] Denominator is the number of subjects enrolled.

[e] Patient has completed the scheduled visit as per protocol.

[f] As reported by the investigator as end of study status completed.

Source: Table 14.1.1_b and Table 14.1.4_b, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2

2.5.4.3.2 人口統計学的特性、基準値の特性及び病歴

2.5.4.3.2.1 MELODY

2.5.4.3.2.1.1 主要コホート

主要コホートの日本人集団では、人口統計学的特性及び主な基準値の特性は、いくつかの項目を除き投与群間で概ね類似していた。出生時体重が 2.5 kg 以下の被験者の割合は、ニルセビマブ群（6/33 例［18.2%］）でプラセボ群（1/17 例［5.9%］）と比較して高かった。ニルセビマブ群で多胎児及び同胞が本試験に組み入れられた被験者は各 6/33 例（18.2%）であったが、プラセボ群でこれらの被験者はいなかった。同居の喫煙者がいる被験者の割合は、ニルセビマブ群（13/33 例［39.4%］）でプラセボ群（4/17 例［23.5%］）と比較して高かった（表 9）。

日本人集団と全体集団の人口統計学的特性に明らかな差は見られなかった。ランダム化時に 3.0 か月齢以下の被験者の割合は、日本人集団（41/50 例［82.0%］）で全体集団（862/1490 例［57.9%］）（臨床的有効性 2.7.3.3.1.4 項 表 14）と比較して高かった。

表 9 人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 主要コホート、日本人集団

		Number (%) of Subjects		
		Placebo (N = 17)	Nirsevimab (N = 33)	Total (N = 50)
Age at randomisation, months	n	17	33	50
	Mean	2.300	2.055	2.138
	SD	1.6106	1.1100	1.2905
	Median	1.971	1.807	1.938
	Min	0.10	0.10	0.10
	Max	6.11	4.47	6.11
Age at randomisation stratum, n (%)	≤ 3.0 months	14 (82.4)	27 (81.8)	41 (82.0)
	> 3.0 months to ≤ 6.0 months	2 (11.8)	6 (18.2)	8 (16.0)
	> 6.0 months	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)
Age at randomisation group, n (%)	< 9.0 months	17 (100.0)	33 (100.0)	50 (100.0)
	≥ 9.0 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sex, n (%)	Female	6 (35.3)	14 (42.4)	20 (40.0)
	Male	11 (64.7)	19 (57.6)	30 (60.0)
Race, n (%)	Asian	17 (100.0)	33 (100.0)	50 (100.0)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	17 (100.0)	33 (100.0)	50 (100.0)
Weight on Day 1, kg	n	17	33	50
	Mean	5.34	5.17	5.23
	SD	1.769	1.158	1.380
	Median	5.60	5.30	5.30
	Min	2.2	2.7	2.2
	Max	9.0	7.3	9.0
Weight group on Day 1, n (%)	< 2.5 kg	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)
	< 5 kg	7 (41.2)	11 (33.3)	18 (36.0)
	≥ 5 kg	10 (58.8)	22 (66.7)	32 (64.0)
Birth weight group, n (%)	≤ 2.5 kg	1 (5.9)	6 (18.2)	7 (14.0)
	> 2.5 kg	16 (94.1)	27 (81.8)	43 (86.0)
Gestational age group, n (%)	≥ 35 weeks to < 37 weeks	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (2.0)
	≥ 37 weeks	17 (100.0)	32 (97.0)	49 (98.0)
Multiple birth, n (%)	Yes	0 (0.0)	6 (18.2)	6 (12.0)
	No	17 (100.0)	27 (81.8)	44 (88.0)
Siblings enrolled in the study, n (%)	Yes	0 (0.0)	6 (18.2)	6 (12.0)
	No	17 (100.0)	27 (81.8)	44 (88.0)
Smokers in the household currently, n (%)	Yes	4 (23.5)	13 (39.4)	17 (34.0)
	No	13 (76.5)	20 (60.6)	33 (66.0)
Down syndrome, n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	17 (100.0)	33 (100.0)	50 (100.0)
Cystic fibrosis, n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	17 (100.0)	33 (100.0)	50 (100.0)

Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects in analysis; SD = standard deviation.

Source: Table 14.1.4.aj, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.3.2.1.2 併合コホート

併合コホートの日本人集団では、人口統計学的特性及び主な基準値の特性は投与群間で概ね類似していた。日本人集団と全体集団の人口統計学的特性に明らかな差は見られなかった。ランダム化時に 3.0 か月齢以下の被験者の割合は、日本人集団（122/147 例［83.0%］）で全体集団（1778/3012 例［59.0%］）（臨床的有効性 2.7.3.3.1.4 項 表 14）と比較して高かった（表 10）。

表 10　人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 併合コホート、日本人集団

		Number (%) of Subjects		
		Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 100)	Total (N = 147)
Age at randomisation, months	n	47	100	147
	Mean	2.163	2.104	2.123
	SD	1.5245	1.3806	1.4232
	Median	2.004	1.889	1.971
	Min	0.10	0.10	0.10
	Max	6.24	7.62	7.62
Age at randomisation stratum, n (%)	≤ 3.0 months	38 (80.9)	84 (84.0)	122 (83.0)
	> 3.0 months to ≤ 6.0 months	7 (14.9)	13 (13.0)	20 (13.6)
	> 6.0 months	2 (4.3)	3 (3.0)	5 (3.4)
Age at randomisation group, n (%)	< 9.0 months	47 (100.0)	100 (100.0)	147 (100.0)
	≥ 9.0 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sex, n (%)	Female	17 (36.2)	47 (47.0)	64 (43.5)
	Male	30 (63.8)	53 (53.0)	83 (56.5)
Race, n (%)	Asian	47 (100.0)	100 (100.0)	147 (100.0)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	47 (100.0)	100 (100.0)	147 (100.0)
Weight on Day 1, kg	n	47	100	147
	Mean	5.17	5.14	5.15
	SD	1.492	1.310	1.365
	Median	5.50	5.25	5.30
	Min	2.2	2.3	2.2
	Max	9.0	9.4	9.4
Weight group on Day 1, n (%)	< 2.5 kg	1 (2.1)	2 (2.0)	3 (2.0)
	< 5 kg	20 (42.6)	40 (40.0)	60 (40.8)
	≥ 5 kg	27 (57.4)	60 (60.0)	87 (59.2)
Birth weight group, n (%)	≤ 2.5 kg	3 (6.4)	15 (15.0)	18 (12.2)
	> 2.5 kg	44 (93.6)	85 (85.0)	129 (87.8)
Gestational age group, n (%)	≥ 35 weeks to < 37 weeks	1 (2.1)	2 (2.0)	3 (2.0)
	≥ 37 weeks	46 (97.9)	98 (98.0)	144 (98.0)
Multiple birth, n (%)	Yes	0 (0.0)	10 (10.0)	10 (6.8)
	No	47 (100.0)	90 (90.0)	137 (93.2)
Siblings enrolled in the study, n (%)	Yes	1 (2.1)	10 (10.0)	11 (7.5)
	No	46 (97.9)	90 (90.0)	136 (92.5)
Smokers in the household currently, n (%)	Yes	10 (21.3)	29 (29.0)	39 (26.5)
	No	37 (78.7)	71 (71.0)	108 (73.5)

表 10 人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 併合コホート、日本人集団

		Number (%) of Subjects		
		Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 100)	Total (N = 147)
Down syndrome, n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	47 (100.0)	100 (100.0)	147 (100.0)
Cystic fibrosis, n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	47 (100.0)	100 (100.0)	147 (100.0)

Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects in analysis; SD = standard deviation.
Source: Table 14.1.4j, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.3.2.2 MEDLEY

2.5.4.3.2.2.1 シーズン 1

併合コホートの日本人集団では、人口統計学的特性及び主な基準値の特性は、いくつかの例外を除き投与群間で概ね類似していた。Day 1 の体重が 5 kg 以上の被験者の割合（ニルセビマブ群 6/24 例［25.0%］、パリビズマブ群 1/9 例［11.1%］、以下同順）、多胎児の割合（6/24 例［25.0%］、1/9 例［11.1%］）、同胞が本試験に組み入れられた被験者の割合（6/24 例［25.0%］、1/9 例［11.1%］）及び同居の喫煙者がいる被験者の割合（8/24 例［33.3%］、1/9 例［11.1%］）は、ニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して高かった。多胎児の割合、同胞が本試験に組み入れられた被験者の割合及び同居の喫煙者がいる被験者の割合の数値的な偏りは早産児コホートで認められたが、CLD/CHD コホートでは認められなかった（表 11）。

日本人集団と全体集団の人口統計学的特性では、いくつかの項目で数値的な差が認められた。ランダム化時の月齢（平均値）は、日本人集団（1.759 か月）で全体集団（3.911 か月）と比較して低かった。Day 1 の体重が 5 kg 以上の被験者の割合は、日本人集団（7/33 例［21.2%］）で全体集団（399/925 例［43.5%］）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.6.1.1）と比較して低かった。在胎期間 35 週以上の被験者の割合は、日本人集団（20/33 例［60.6%］）で全体集団（138/925 例［14.9%］）（臨床的有効性 2.7.3.3.1.4 項 表 15）と比較して高かった。日本人集団に CLD を有する被験者はおらず、ダウン症候群の 1 例（CLD 又は CHD の合併なし）が CLD/CHD コホートに含まれた（2.5.4.2 項）。

表 11　　人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

Characteristic	併合コホート			早産児コホート			CLD/CHD コホート		
	Palivi-zumab (N = 9)	Nirse-vimab (N = 24)	Total (N = 33)	Palivi-zumab (N = 5)	Nirse-vimab (N = 16)	Total (N = 21)	Palivi-zumab (N = 4)	Nirse-vimab (N = 8)	Total (N = 12)
Age at randomisation, months									
n	9	24	33	5	16	21	4	8	12
Mean	1.544	1.840	1.759	1.202	1.737	1.610	1.971	2.045	2.021
SD	1.2307	1.3220	1.2856	0.7230	1.4500	1.3175	1.7042	1.0794	1.2389
Median	0.986	1.478	1.347	0.920	1.298	0.986	1.314	2.037	1.495
Min, Max	0.56, 4.47	0.33, 4.86	0.33, 4.86	0.56, 2.27	0.33, 4.86	0.33, 4.86	0.79, 4.47	0.72, 3.32	0.72, 4.47
Age group, n (%)									
≤ 3.0 months	8 (88.9)	20 (83.3)	28 (84.8)	5 (100.0)	14 (87.5)	19 (90.5)	3 (75.0)	6 (75.0)	9 (75.0)
> 3.0 to ≤ 6.0 months	1 (11.1)	4 (16.7)	5 (15.2)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (9.5)	1 (25.0)	2 (25.0)	3 (25.0)
> 6.0 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sex, n (%)									
Female	3 (33.3)	11 (45.8)	14 (42.4)	1 (20.0)	8 (50.0)	9 (42.9)	2 (50.0)	3 (37.5)	5 (41.7)
Male	6 (66.7)	13 (54.2)	19 (57.6)	4 (80.0)	8 (50.0)	12 (57.1)	2 (50.0)	5 (62.5)	7 (58.3)
Race, n (%)									
Asian	9 (100.0)	24 (100.0)	33 (100.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Ethnicity, n (%)									
Not Hispanic or Latino	9 (100.0)	24 (100.0)	33 (100.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Weight on Day 1, kg									
n	9	24	33	5	16	21	4	8	12
Mean	3.07	3.65	3.49	2.48	3.33	3.13	3.80	4.29	4.13
SD	0.987	1.346	1.271	0.259	1.312	1.201	1.105	1.252	1.178
Median	2.50	3.10	3.00	2.40	2.80	2.60	3.85	4.25	4.00
Min, Max	2.2, 5.1	2.2, 6.5	2.2, 6.5	2.2, 2.9	2.3, 6.5	2.2, 6.5	2.4, 5.1	2.2, 6.1	2.2, 6.1
Weight group on Day 1, n (%)									
< 5 kg	8 (88.9)	18 (75.0)	26 (78.8)	5 (100.0)	13 (81.3)	18 (85.7)	3 (75.0)	5 (62.5)	8 (66.7)
≥ 5 kg	1 (11.1)	6 (25.0)	7 (21.2)	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (14.3)	1 (25.0)	3 (37.5)	4 (33.3)

表 11　　人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

Characteristic	併合コホート			早産児コホート			CLD/CHD コホート		
	Palivi-zumab (N = 9)	Nirse-vimab (N = 24)	Total (N = 33)	Palivi-zumab (N = 5)	Nirse-vimab (N = 16)	Total (N = 21)	Palivi-zumab (N = 4)	Nirse-vimab (N = 8)	Total (N = 12)
Gestational age, weeks									
n	9	24	33	5	16	21	4	8	12
Mean	34.8	35.4	35.2	32.0	33.8	33.3	38.3	38.6	38.5
SD	3.77	2.99	3.17	2.35	1.98	2.15	1.26	1.69	1.51
Median	34.0	35.0	35.0	33.0	34.5	34.0	38.0	39.0	39.0
Min, Max	29, 40	29, 41	29, 41	29, 34	29, 35	29, 35	37, 40	35, 41	35, 41
Gestational age group, n (%)									
< 29 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 29 to < 32 weeks	2 (22.2)	2 (8.3)	4 (12.1)	2 (40.0)	2 (12.5)	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 32 to < 35 weeks	3 (33.3)	6 (25.0)	9 (27.3)	3 (60.0)	6 (37.5)	9 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 35 weeks	4 (44.4)	16 (66.7)	20 (60.6)	0 (0.0)	8 (50.0)	8 (38.1)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Birth weight group, n (%)									
≤ 2.5 kg	6 (66.7)	18 (75.0)	24 (72.7)	4 (80.0)	14 (87.5)	18 (85.7)	2 (50.0)	4 (50.0)	6 (50.0)
> 2.5 kg	3 (33.3)	6 (25.0)	9 (27.3)	1 (20.0)	2 (12.5)	3 (14.3)	2 (50.0)	4 (50.0)	6 (50.0)
Multiple birth, n (%)									
Yes	1 (11.1)	6 (25.0)	7 (21.2)	1 (20.0)	6 (37.5)	7 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	8 (88.9)	18 (75.0)	26 (78.8)	4 (80.0)	10 (62.5)	14 (66.7)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Siblings enrolled in the study, n (%)									
Yes	1 (11.1)	6 (25.0)	7 (21.2)	1 (20.0)	6 (37.5)	7 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	8 (88.9)	18 (75.0)	26 (78.8)	4 (80.0)	10 (62.5)	14 (66.7)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Smokers in the household currently, n (%)									
Yes	1 (11.1)	8 (33.3)	9 (27.3)	0 (0.0)	6 (37.5)	6 (28.6)	1 (25.0)	2 (25.0)	3 (25.0)
No	8 (88.9)	16 (66.7)	24 (72.7)	5 (100.0)	10 (62.5)	15 (71.4)	3 (75.0)	6 (75.0)	9 (75.0)
Underlying lung disease, n (%)									
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	9 (100.0)	24 (100.0)	33 (100.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
CHD, n (%)									
Yes	3 (33.3)	8 (33.3)	11 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	8 (100.0)	11 (91.7)
No	6 (66.7)	16 (66.7)	22 (66.7)	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

表 11 人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

Characteristic	併合コホート			早産児コホート			CLD/CHD コホート		
	Palivi-zumab (N = 9)	Nirse-vimab (N = 24)	Total (N = 33)	Palivi-zumab (N = 5)	Nirse-vimab (N = 16)	Total (N = 21)	Palivi-zumab (N = 4)	Nirse-vimab (N = 8)	Total (N = 12)
CLD, n (%)									
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	9 (100.0)	24 (100.0)	33 (100.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Down syndrome, n (%)									
Yes	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
No	8 (88.9)	24 (100.0)	32 (97.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	3 (75.0)	8 (100.0)	11 (91.7)
Cystic fibrosis, n (%)									
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	9 (100.0)	24 (100.0)	33 (100.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects in analysis; SD = standard deviation.

Source: Table 14.1.6.1.1j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.3.2.2.2 シーズン 2

シーズン 2 の被験者（CLD/CHD コホートでシーズン 2 に移行した被験者）の人口統計学的特性及び基準値の特性は、投与時の体重又は月齢を除きシーズン 1 と概ね同様であった。ダウン症候群の 1 例（CLD 又は CHD の合併なし）は PALI/NIRS 群に含まれた（表 12）。

シーズン 2 の Day 1 の体重（平均値）は 8.84 kg（NIRS/NIRS 群 8.84 kg、PALI/NIRS 群 8.90 kg、PALI/PALI 群 8.70 kg）であり、全被験者が 7 kg 以上 10 kg 未満であった（表 12）。

表 12　人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

CLD/CHD コホート					
Characteristic	Statistics	Palivizumab / Palivizumab (N = 1)	Palivizumab / Nirsevimab (N = 3)	Nirsevimab / Nirsevimab (N = 8)	Total (N = 12)
Age at Season 1 randomisation[a], months	n	1	3	8	12
	Mean	1.643	2.081	2.045	2.021
	SD	0 (0.0)	2.0699	1.0794	1.2389
	Median	1.643	0.986	2.037	1.495
	Min	1.64	0.79	0.72	0.72
	Max	1.64	4.47	3.32	4.47
Season 1 Age group, n (%)	≤ 3.0 months	1 (100.0)	2 (66.7)	6 (75.0)	9 (75.0)
	> 3.0 to ≤ 6.0 months	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (25.0)	3 (25.0)
	> 6.0 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sex, n (%)	Female	0 (0.0)	2 (66.7)	3 (37.5)	5 (41.7)
	Male	1 (100.0)	1 (33.3)	5 (62.5)	7 (58.3)
Race[b], n (%)	Asian	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Weight on Day 1, kg	n	1	3	8	12
	Mean	8.70	8.90	8.84	8.84
	SD	0 (0.0)	1.179	0.632	0.714
	Median	8.70	9.20	9.00	9.00
	Min	8.7	7.6	7.5	7.5
	Max	8.7	9.9	9.7	9.9
Weight group on Day 1, n (%)	< 7 kg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 7 kg	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Weight group on Day 1, n (%)	< 10 kg	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
	≥ 10 kg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Birth weight group, n (%)	≤ 2.5 kg	0 (0.0)	2 (66.7)	4 (50.0)	6 (50.0)
	> 2.5 kg	1 (100.0)	1 (33.3)	4 (50.0)	6 (50.0)

表 12 人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

CLD/CHD コホート					
Characteristic	Statistics	Palivizumab / Palivizumab (N = 1)	Palivizumab / Nirsevimab (N = 3)	Nirsevimab / Nirsevimab (N = 8)	Total (N = 12)
Gestational age, weeks	n	1	3	8	12
	Mean	40.0	37.7	38.6	38.5
	SD	0 (0.0)	0.58	1.69	1.51
	Median	40.0	38.0	39.0	39.0
	Min	40	37	35	35
	Max	40	38	41	41
Gestational age group, n (%)	< 29 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 29 to < 32 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 32 to < 35 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 35 weeks	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Multiple birth, n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Siblings enrolled in the study[c], n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Smokers in the household currently[c], n (%)	Yes	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (25.0)	3 (25.0)
	No	1 (100.0)	2 (66.7)	6 (75.0)	9 (75.0)
Underlying lung disease[c], n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
CHD[c], n (%)	Yes	1 (100.0)	2 (66.7)	8 (100.0)	11 (91.7)
	No	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
CLD[c], n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Down syndrome[c], n (%)	Yes	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
	No	1 (100.0)	2 (66.7)	8 (100.0)	11 (91.7)
Cystic fibrosis[c], n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)

[a] Age at Season 1 randomisation was calculated from CRF.

[b] Each race category counted subjects who selected only that category; “Multiple Categories Checked” counts subjects who selected more than one race category.

[c] Collected prior to Season 1 randomisation.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects in analysis; SD = standard deviation.

Source: Table 14.1.6.1.2j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.3.2.3 MUSIC

日本人集団は、大半が男性であった（20/26 例［76.9%］）。出生時体重の平均値は全体で 2.96 kg であり、2.5 kg 以下が 4/26 例（15.4%）、2.5 kg 超が 22/26 例（84.6%）であった。在胎期間の平均値は全体で 38.42 週であった（表 13）。治験薬投与時の月齢の平均値は、ニルセビマブ 50 mg/100 mg を投与された被験者で 8.23 か月、ニルセビマブ 200 mg を投与された被験者で 17.76 か月であった。Day 1 の体重の平均値は、ニルセビマブ 50 mg/100 mg を投与された被験者で 7.35 kg、ニルセビマブ 200 mg を投与された被験者で 9.99 kg であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.1.4_b）。

日本人集団では、選択基準の条件のうち、原発性免疫不全と診断された被験者が 12/26 例（46.2%）、臓器又は骨髄移植歴のある被験者が 7/26 例（26.9%）、高用量の全身性ステロイド療法を受けている被験者が 6/26 例（23.1%）、免疫抑制性の化学療法を受けている被験者が 5/26 例（19.2%）、その他の免疫抑制療法を受けている被験者が 5/26 例（19.2%）であった。ヒト免疫不全ウイルス感染症と診断された被験者はいなかった（表 13）。

日本人集団と外国人集団の人口統計学的特性では、いくつかの項目で数値的な差が認められた。Day 1 の体重が 5 kg 未満であった被験者は、外国人集団では 7/34 例（20.6%）であったが、日本人集団では認められなかった。母乳で育てられたことのある（母乳栄養状況有）被験者の割合は、日本人集団（22/26 例［84.6%］）で外国人集団（20/34 例［58.8%］）と比較して数値的に高かった。同居の喫煙者がいる被験者の割合は、日本人集団（7/26 例［26.9%］）で外国人集団（4/34 例［11.8%］）と比較して数値的に高かった。

表 13　人口統計学的特性及び基準値の特性：MUSIC、日本人集団／外国人集団

Characteristic	Japan subset Total (N = 26)	Non-Japan subset Total (N = 34)
Age at IP administration[a], months		
N	26	34
Mean	12.26	10.80
SD	5.870	6.461
Median	11.80	10.60
Min	3.5	0.7
Max	23.7	23.9
Age group at IP administration[a], n (%)		
< 12 months	14 (53.8)	21 (61.8)
≥ 12 months	12 (46.2)	13 (38.2)
Sex, n (%)		
Female	6 (23.1)	12 (35.3)
Male	20 (76.9)	22 (64.7)
Race[b], n (%)		
Asian	26 (100.0)	2 (5.9)
American Indian or Alaskan Native	0	1 (2.9)
Black or African American	0	4 (11.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
White	0	24 (70.6)
Other	0	2 (5.9)

表 13 人口統計学的特性及び基準値の特性：MUSIC、日本人集団／外国人集団

Characteristic	Japan subset Total (N = 26)	Non-Japan subset Total (N = 34)
Multiple categories checked	0	1 (2.9)
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic or Latino	26 (100.0)	27 (79.4)
Hispanic or Latino	0	7 (20.6)
Weight on Day 1, kg		
n	26	34
Mean	8.47	8.06
SD	1.753	2.701
Median	8.95	8.00
Min	5.7	2.9
Max	11.3	14.7
Weight group on Day 1, n (%)		
< 5 kg	0	7 (20.6)
≥ 5 kg and < 10 kg	20 (76.9)	20 (58.8)
≥ 10 kg	6 (23.1)	7 (20.6)
Birth weight, kg		
n	26	34
Mean	2.96	3.23
SD	0.421	0.845
Median	2.95	3.10
Min	2.0	1.9
Max	3.7	7.0
Birth weight category, n (%)		
≤ 2.5 kg	4 (15.4)	4 (11.8)
> 2.5 kg	22 (84.6)	30 (88.2)
Gestational age, weeks		
n	26	34
Mean	38.42	38.50
SD	1.362	1.308
Median	38.00	38.50
Min	36.0	36.0
Max	42.0	41.0
Multiple birth, n (%)		
Yes	1 (3.8)	0
No	25 (96.2)	34 (100.0)
Siblings enrolled in the study, n (%)		
Yes	0	0
No	26 (100.0)	34 (100.0)
Subjects ever breastfeed, n (%)		
Yes	22 (84.6)	20 (58.8)
No	4 (15.4)	14 (41.2)

表 13 人口統計学的特性及び基準値の特性：MUSIC、日本人集団／外国人集団

Characteristic	Japan subset Total (N = 26)	Non-Japan subset Total (N = 34)
Subjects currently breastfeed, n (%)		
Yes	10 (45.5)	6 (30.0)
No	12 (54.5)	14 (70.0)
Smokers in household currently, n (%)		
Yes	7 (26.9)	4 (11.8)
No	19 (73.1)	30 (88.2)
Currently in day care, n (%)		
Yes	3 (11.5)	2 (5.9)
No	23 (88.5)	32 (94.1)
Inclusion criteria[c], n (%)		
2 (a) Diagnosed with primary immunodeficiency	12 (46.2)	16 (47.1)
2 (b) Diagnosed with HIV	0	1 (2.9)
2 (c) History of organ or bone marrow transplantation	7 (26.9)	5 (14.7)
2 (d) Receiving immunosuppressive chemotherapy	5 (19.2)	4 (11.8)
2 (e) Receiving systemic high-dose corticosteroid therapy	6 (23.1)	11 (32.4)
2 (f) Receiving other immunosuppressive therapy	5 (19.2)	4 (11.8)

[a] Derived from date of birth and date of IP administration.

[b] Each race category counted subjects who selected only that category; ‘Multiple categories checked’ counted subjects who selected more than one race category.

[c] Subjects may have been included in more than one category.

Percentages for inclusion criterion 2 were calculated using the number of patients in the group column as the denominator.

HIV = human immunodeficiency virus; IP = investigational product; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects as per actual dose administered; n = number of subjects included in analysis; SD = standard deviation.

Source: Table 14.1.4_b, Table T151.04, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2

2.5.4.4 正期産児及び在胎期間 36 週以上の早産児における有効性-MELODY

2.5.4.4.1 MA RSV LRTI-主要有効性評価項目

MELODY において日本では正期産児及び在胎期間 36 週以上の早産児を組入れの対象とした（2.5.4.2 項）。

2.5.4.4.1.1 MA RSV LRTI（主要コホート）

主要コホートの日本人集団では、Day 151 までにニルセビマブ群 3/33 例（9.1%）、プラセボ群 1/17 例（5.9%）に受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（MA RSV LRTI）が認められた（表 14）。

COVID-19 流行を受けた治験実施計画書の改訂により、主要コホートの日本人集団の被験者数が少なくなったため、有効性データの解釈には注意が必要であるものの、MA RSV LRTI が認め

られた被験者の割合はニルセビマブ群でプラセボ群と比較して数値的に高かった。これには、多胎児の割合（ニルセビマブ群 18.2%、プラセボ群 0%、以下同順）、同胞が本試験に組み入れられた被験者の割合（18.2%、0%）、及び同居の喫煙者がいる被験者の割合（39.4%、23.5%）等の被験者背景の数値的な差（2.5.4.3.2.1.1 項）が影響している可能性も考えられる。MA RSV LRTI が認められた被験者のうち、ニルセビマブ群の 3 例中、多胎児、同胞が本試験に組み入れられた被験者及び同居の喫煙者がいる被験者がそれぞれ 2 例であったが、プラセボ群の 1 例ではこれらの被験者背景を有していなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.4.1.a、Listing 16.2.6.1.a）。被験者背景の差が原因であるとは断定できないものの、これらは RS ウイルス感染症及びその重症化の既知のリスク因子である。

表 14 Day 151 までの MA RSV LRTI の主要解析：MELODY 主要コホート、日本人集団

	Placebo (N = 17)	Nirsevimab (N = 33)	Relative Risk Reduction (95% CI)[a]	P-value[a]
Subjects with Observed events, n (%)	1 (5.9)	3 (9.1)		
Subjects requiring imputation[b], n (%)	0 (0.0)	1 (3.0)		
Efficacy			-56.785 (-1295.842, 82.390)	0.6869

[a] Relative risk reduction of nirsevimab versus placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including stratification) obtained from PROC MIANALYZE after missing data imputation.

[b] Subjects who had no events and were not followed through 150 days post dose.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.2.1.1.aj, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.4.1.2 MA RSV LRTI（併合コホート）

併合コホートの日本人集団では、Day 151 までにニルセビマブ群 3/100 例（3.0%）、プラセボ群 2/47 例（4.3%）に MA RSV LRTI が認められた（表 15）。主要コホートの日本人集団全体で MA RSV LRTI が認められた 4 例（ニルセビマブ群 3 例、プラセボ群 1 例）に加え、安全性コホートで MA RSV LRTI が認められた被験者はプラセボ群 1 例のみであった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.1.1.bj）。

表 15 Day 151 までの MA RSV LRTI の解析：MELODY 併合コホート、日本人集団

	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 100)	Relative Risk Reduction (95% CI)[a]	P-value[a]
Subjects with Observed events, n (%)	2 (4.3)	3 (3.0)		
Subjects requiring imputation[b], n (%)	0 (0.0)	1 (1.0)		
Efficacy			22.608 (-356.114, 86.868)	0.7770

[a] Relative risk reduction of nirsevimab versus placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including stratification) obtained from PROC MIANALYZE after missing data imputation.

[b] Subjects who had no events and were not followed through 150 days post dose.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.2.1.1.cj, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.4.1.3 Day 151 以降の MA RSV LRTI

主要コホートの日本人集団では、いずれの投与群でも Day 152～Day 361 に MA RSV LRTI は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.3.1.1.aj）。

2.5.4.4.1.4 Day 361 以降の MA RSV LRTI

主要コホートの日本人集団では、いずれの投与群でも Day 362～Day 511 に MA RSV LRTI は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.1.13.aj）。

2.5.4.4.2 入院を伴う MA RSV LRTI-副次有効性評価項目

2.5.4.4.2.1 入院を伴う MA RSV LRTI（主要コホート）

主要コホートの日本人集団では、Day 151 までにニルセビマブ群 3/33 例（9.1%）に入院を伴う MA RSV LRTI が認められ、プラセボ群では認められなかった（表 16）。

表 16 Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の解析：MELODY 主要コホート、日本人集団

	Placebo (N = 17)	Nirsevimab (N = 33)	Relative Risk Reduction (95% CI)[a]	P-value[a]
Subjects with Observed events, n (%)	0 (0.0)	3 (9.1)		
Subjects requiring imputation[b], n (%)	0 (0.0)	1 (3.0)		
Efficacy			NE (NE, NE)	NE

[a] Relative risk reduction of nirsevimab versus placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including study as covariate for pooled studies) obtained from PROC MIANALYZE after missing data imputation.

[b] Subjects who had no events and were not followed through 150 days post dose.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NE = not evaluated; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.2.2.1.aj, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.4.2.2 入院を伴う MA RSV LRTI（併合コホート）

併合コホートの日本人集団では、Day 151 までにニルセビマブ群 3/100 例（3.0%）に入院を伴う MA RSV LRTI が認められ、プラセボ群では認められなかった（表 17）。安全性コホートの日本人集団では、入院を伴う MA RSV LRTI は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.2.1.bj）。

表 17 Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の解析：MELODY 併合コホート、日本人集団

	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 100)	Relative Risk Reduction (95% CI)[a]	P-value[a]
Subjects with Observed events, n (%)	0 (0.0)	3 (3.0)		
Subjects requiring imputation[b], n (%)	0 (0.0)	1 (1.0)		
Efficacy			NE (NE, NE)	NE

[a] Relative risk reduction of nirsevimab versus placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including study and cohort as covariates for pooled studies) obtained from PROC MIANALYZE after missing data imputation.

[b] Subjects who had no events and were not followed through 150 days post dose.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NE = not evaluated; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.2.2.1.cj, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.5 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の小児における有効性評価項目の結果-MEDLEY 及び MUSIC

2.5.4.5.1 MEDLEY：MA RSV LRTI-有効性評価項目の結果

2.5.4.5.1.1 シーズン 1

日本人集団では、シーズン 1 の Day 151 までに MA RSV LRTI は認められなかった。早産児コホートのニルセビマブ群の 1 例で Day 152～Day 361 に MA RSV LRTI が認められた（表 18）。当該事象により被験者は入院に至った（表 19）。

表 18 MA RSV LRTI：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

Reporting period	Number (%) of Subjects[a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivizumab (N = 9)	Nirsevimab (N = 24)	Palivizumab (N = 5)	Nirsevimab (N = 16)	Palivizumab (N = 4)	Nirsevimab (N = 8)
Through 150 days post first dose	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
From 151 to 360 days post first dose[b]	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Through 360 days post first dose	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] For subjects with multiple protocol-defined MA RSV LRTI (protocol defined) events during a reporting period, only the first occurrence in that reporting period was used in the summary.

[b] The incidence rate was calculated using the number of ITT subjects who were followed for at least 151 days post first dose as a denominator.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; ITT = intent-to-treat population; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.2.1.1.1j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

表 19 入院を伴う MA RSV LRTI：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

Reporting period	Number (%) of Subjects[a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivizumab (N = 9)	Nirsevimab (N = 24)	Palivizumab (N = 5)	Nirsevimab (N = 16)	Palivizumab (N = 4)	Nirsevimab (N = 8)
Through 150 days post first dose	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
From 151 to 360 days post first dose[b]	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Through 360 days post first dose	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] For subjects with multiple protocol-defined MA RSV LRTI (protocol defined) events during a reporting period, only the first occurrence in that reporting period was used in the summary.

[b] The incidence rate was calculated using the number of ITT subjects who were followed for at least 151 days post first dose as a denominator.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; ITT = intent-to-treat population; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.2.2.1.1j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.5.1.2 シーズン 2

日本人集団では、シーズン 2 に受診を要した下気道感染又は呼吸器疾患による入院は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.2.1.1.2j 及び Table 14.2.3.1.1.2j）。

2.5.4.5.2 MUSIC：MA RSV LRTI-有効性評価項目の結果

日本人集団では、Day 151 までに MA RSV LRTI は認められなかった。Day 215 に治験実施計画書の定義に該当しない MA RSV LRTI が 1 例に認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Listing 16.2.6.3）。

2.5.4.6 日本人集団における有効性の考察

MELODY 主要コホートの日本人集団において主要評価項目である Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合はプラセボ群（5.9%［1/17 例］）と比較してニルセビマブ群（9.1%［3/33 例］）で数値上高かった。MELODY 主要コホートの日本人集団の被験者数は少なく、MA RSV LRTI の発現件数も少なかった。安全性コホートの日本人 97 例を追加した併合コホートの日本人集団（147 例）では、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合はニルセビマブ群 3.0%（3/100 例）、プラセボ群 4.3%（2/47 例）であった。本試験は日本人集団のみで有効性を評価する検出力を有しておらず、日本人集団の有効性データの解釈には注意が必要である。また、日本人集団では、RS ウイルス感染及びその重症化の既知のリスク因子を含む被験者背景（多胎児、同胞の本試験への組入れ、同居の喫煙者等）に投与群間で不均衡が認められた。そのため、日本人集団の有効性評価項目の結果のみから結論を得ることは困難である。一方で、ニルセビマブは原因となる病原体（RS ウイルス）のタンパク質を標的とし、ヒトでは内因性標的を有さないことや、国内外で RS ウイルス感染症の診断方法、臨床診療及び標準治療に大きな差がないことなどから、ニルセビマブの有効性が民族的要因による影響を受けるとは考えにくい（2.5.4.1 項）。また、日本人集団における PK、薬力学（抗 RS ウイルス中和活性）及び PK／薬力学の相関の結果は、全体集団と同様であった（2.5.3 項）。したがって、本試験の全体集団で認められた生後初

回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児又は早産児におけるニルセビマブの有効性は、日本人集団でも同様に期待できる。

MEDLEY のパリビズマブが適応となる RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 か月齢以下の日本人被験者（早産児、CHD、ダウン症候群の小児を含む）では、シーズン 1 の Day 151 までに MA RSV LRTI は認められなかった。また、24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を組み入れた MUSIC では、日本人集団で Day 151 までに治験実施計画書で規定した MA RSV LRTI に該当する事象の発現はなかった。上述のとおり、ニルセビマブの有効性は民族的要因による影響を受けるとは考えにくく、また、日本人集団における PK、薬力学（抗 RS ウイルス中和活性）及び PK／薬力学の相関の結果は、全体集団又は外国人集団と同様であった（2.5.3 項）ことから、全体集団での PK 評価に基づく重症化リスク因子を有する小児（MEDLEY 及び MUSIC の対象集団）への有効性の外挿（臨床に関する概括評価 2.5.4.4 項）は、日本人集団に対しても適用することが可能であり、Study 3 及び MELODY の全体集団において認められた有効性は、早産児、CLD/CHD を有する小児、ダウン症候群の小児及び免疫不全を有する小児を含む RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 か月齢以下の日本人小児でも同様に期待できる。

2.5.4.7 有効性に関する結論

MELODY での生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び早産児（在胎期間 36 週以上）におけるニルセビマブの有効性は、全体集団と同様に日本人集団でも期待できる。また、Study 3 及び MELODY の全体集団において認められた有効性は、日本人の早産児（在胎期間 35 週以下）、CLD/CHD を有する小児、ダウン症候群の小児及び免疫不全を有する小児を含む RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 か月齢以下の小児でも外挿可能で同様の有効性が期待できる。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 臨床的安全性データベース：曝露状況及び被験者背景

MELODY の日本人集団では、146 例にニルセビマブ（99 例）又はプラセボ（47 例）が単回投与された。ニルセビマブ群に割り付けられた 1 例には治験薬が投与されなかった（表 5）。

MEDLEY シーズン 1 の日本人集団では、全被験者が計画どおりに投与された。ニルセビマブ群 23 例、パリビズマブ群 8 例が治験薬を 5 回投与され、心臓バイパス術後の補充投与を受けた CHD/CLD コホートの 2 例（ニルセビマブ群、パリビズマブ群各 1 例）は治験薬を 6 回投与された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.1.1j）。シーズン 2 の日本人集団では、全被験者（PALI/PALI 群 1 例、PALI/NIRS 群 3 例、NIRS/NIRS 群 8 例）が計画どおり治験薬を 5 回投与された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.1.2j）。

MUSIC の日本人集団では、26 例がニルセビマブを単回投与された（表 8）。

2.5.5.2 有害事象の評価

2.5.5.2.1 有害事象の概要

2.5.5.2.1.1 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者での有害事象

2.5.5.2.1.1.1 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える MELODY の被験者における有害事象

MELODY 併合コホートの日本人集団では、有害事象の発現割合は両投与群で概ね同程度であり（ニルセビマブ群 89/99 例［89.9%］vs プラセボ群 39/47 例［83.0%］）、全体集団とも概ね同程度であった（日本人集団 128/146 例［87.7%］vs 全体集団 2488/2994 例［83.1%］）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.3.1.1）。治験薬投与後 1 日以内及び 3 日以内に発現した有害事象はニルセビマブ群でのみ認められたが（1 日以内：1/99 例［1.0%］、3 日以内：5/99 例［5.1%］）、治験薬投与後 7 日以内及び 14 日以内の有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（7 日以内：ニルセビマブ群 8/99 例［8.1%］vs プラセボ群 4/47 例［8.5%］、14 日以内：ニルセビマブ群 15/99 例［15.2%］vs プラセボ群 8/47 例［17.0%］）。グレード 3 以上の有害事象はニルセビマブ群でのみ認められたが（4/99 例［4.0%］）、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された事象はなかった。重篤な有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群（6/99 例［6.1%］）でプラセボ群（1/47 例［2.1%］）と比較して高かったが、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された事象はなかった。本試験の Day 361 までに死亡、治験責任（分担）医師の判断に基づく注目すべき有害事象（臨床に関する概括評価 2.5.5.3.1.6 項）及び治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応は認められなかった（表 20）。

日本人集団と全体集団で有害事象の発現割合に明らかな差はなかった。治験責任（分担）医師の判断に基づく注目すべき有害事象の発現割合にも日本人集団（0/146 例［0%］）と全体集団（4/2994 例［0.1%］）で差はなかったが（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.3.1.1）、国際医薬用語集（MedDRA）基本語（PT）で定義された注目すべき有害事象の発現割合は、日本人集団（61/146 例［41.8%］）で全体集団（698/2994 例［23.3%］）と比較して高かった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.3.1.1）。

表 20 有害事象の概要：MELODY 併合コホート、日本人集団

Subjects[a] with	Number (%) of Subjects		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
At least one event	39 (83.0)	89 (89.9)	128 (87.7)
occuring <= 1 day postdose	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
occuring <= 3 days postdose	0 (0.0)	5 (5.1)	5 (3.4)
occuring <= 7 days postdose	4 (8.5)	8 (8.1)	12 (8.2)
occuring <= 14 days postdose	8 (17.0)	15 (15.2)	23 (15.8)
At least one investigational product-related event	3 (6.4)	2 (2.0)	5 (3.4)
At least one event of >= grade 3 severity[b]	0 (0.0)	4 (4.0)	4 (2.7)
At least one investigational product-related event >= grade 3 severity[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE with Outcome Death (grade 5 severity[b])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one serious[c] event	1 (2.1)	6 (6.1)	7 (4.8)
At least one serious[c] and/or >= grade 3 severity[b] event	1 (2.1)	6 (6.1)	7 (4.8)

表 20 有害事象の概要：MELODY 併合コホート、日本人集団

Subjects[a] with	Number (%) of Subjects		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
At least one investigational product-related serious[c] event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on investigator assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred terms codes	18 (38.3)	43 (43.4)	61 (41.8)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred terms codes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related skin reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one NOCD	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
At least one investigational product-related NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event related to COVID-19	1 (2.1)	3 (3.0)	4 (2.7)
At least one COVID-19 confirmed event[d]	1 (2.1)	3 (3.0)	4 (2.7)
At least one COVID-19 suspected event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted once in that category. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

[b] Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal.

[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalization, prolongation of existing hospitalization, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).

[d] COVID-19 confirmed events included COVID-19 positive asymptomatic and symptomatic events.

Events which occurred after 360 days post dose were excluded. 66.438% of subjects were still ongoing and had not reached Day 361 at the time of the data cutoff.

AESI = adverse event of special interest; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD new onset chronic disease.

Source: Table 14.3.1.1j, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.1.1.1 有害事象

日本人集団では、比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 20%超）は、「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 70/99 例［70.7%］vs プラセボ群 30/47 例［63.8%］、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（65/99 例［65.7%］vs 27/47 例［57.4%］）及び「胃腸障害」（25/99 例［25.3%］vs 7/47 例［14.9%］）であった。これら 3 つの器官別大分類はいずれもニルセビマブ群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった（表 21）。「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は、日本人集団（92/146 例［63.0%］）で全体集団（900/2994 例［30.1%］）と比較して高かった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.3.1.1.1）。「皮膚および皮下組織障害」の日本人集団と全体集団との差は、同意取得時に MedDRA の器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に分類される病歴を有する被験者の割合が日本人集団で高かったことが一因と考えられた（日本人集団 53/147 例［36.1%］vs 全体集団 210/3012 例［7.0%］）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.1.7.2j 及び Table 14.1.7.2）。

比較的よく見られた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 44/99 例［44.4%］vs プラセボ群 17/47 例［36.2%］、以下同順）、おむつ皮膚炎（22/99 例［22.2%］vs 10/47 例［21.3%］）、乳児湿疹（19/99 例［19.2%］vs 7/47 例［14.9%］）、上咽頭炎（14/99 例［14.1%］vs 12/47 例［25.5%］）、便秘（12/99 例［12.1%］vs 2/47 例［4.3%］）、突発性発疹（11/99 例［11.1%］vs 9/47 例［19.1%］）、湿疹（11/99 例

［11.1%］vs 6/47 例［12.8%］）、皮膚乾燥（11/99 例［11.1%］vs 3/47 例［6.4%］）、下痢（10/99 例［10.1%］vs 3/47 例［6.4%］）、胃腸炎（9/99 例［9.1%］vs 5/47 例［10.6%］）及び気管支炎（5/99 例［5.1%］vs 6/47 例［12.8%］）であった（表 21）。全体として、これらのよく見られた PT 別の有害事象の発現割合は日本人集団で全体集団と比較して高かったものの、日本人集団ではこれらの事象の発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であった。上気道感染及び便秘の発現割合は、ニルセビマブ群でプラセボ群と比較して高かった（発現割合の差 5%超）。

表 21 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
Total number of TEAEs	176	435	611
Subjects with any TEAE	39 (83.0)	89 (89.9)	128 (87.7)
血液およびリンパ系障害	**2 (4.3)**	**4 (4.0)**	**6 (4.1)**
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
胃腸障害	**7 (14.9)**	**25 (25.3)**	**32 (21.9)**
便秘	2 (4.3)	12 (12.1)	14 (9.6)
下痢	3 (6.4)	10 (10.1)	13 (8.9)
軟便	1 (2.1)	3 (3.0)	4 (2.7)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (6.4)**	**11 (11.1)**	**14 (9.6)**
発熱	3 (6.4)	8 (8.1)	11 (7.5)
免疫系障害	**1 (2.1)**	**4 (4.0)**	**5 (3.4)**
食物アレルギー	1 (2.1)	4 (4.0)	5 (3.4)
感染症および寄生虫症	**30 (63.8)**	**70 (70.7)**	**100 (68.5)**
上気道感染	17 (36.2)	44 (44.4)	61 (41.8)
上咽頭炎	12 (25.5)	14 (14.1)	26 (17.8)
突発性発疹	9 (19.1)	11 (11.1)	20 (13.7)
胃腸炎	5 (10.6)	9 (9.1)	14 (9.6)
鼻炎	3 (6.4)	9 (9.1)	12 (8.2)
ウイルス性発疹	2 (4.3)	6 (6.1)	8 (5.5)
気管支炎	6 (12.8)	5 (5.1)	11 (7.5)
中耳炎	0 (0.0)	5 (5.1)	5 (3.4)
咽頭炎	2 (4.3)	5 (5.1)	7 (4.8)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	4 (4.0)	4 (2.7)
COVID-19	1 (2.1)	3 (3.0)	4 (2.7)
結膜炎	1 (2.1)	3 (3.0)	4 (2.7)
外耳炎	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.1)
アデノウイルス性上気道感染	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
カンジダ性おむつ皮疹	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
下気道感染	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)

表 21 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
肺炎	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
RS ウイルス気管支炎	3 (6.4)	1 (1.0)	4 (2.7)
傷害、中毒および処置合併症	**5 (10.6)**	**10 (10.1)**	**15 (10.3)**
ワクチン接種合併症	0 (0.0)	4 (4.0)	4 (2.7)
節足動物咬傷	4 (8.5)	2 (2.0)	6 (4.1)
挫傷	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
臨床検査	**3 (6.4)**	**6 (6.1)**	**9 (6.2)**
SARS-CoV-2 検査陰性	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
好中球数減少	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**4 (4.0)**	**4 (2.7)**
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
神経系障害	**2 (4.3)**	**2 (2.0)**	**4 (2.7)**
熱性痙攣	2 (4.3)	1 (1.0)	3 (2.1)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**3 (3.0)**	**3 (2.1)**
後天性陰嚢水瘤	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 (10.6)**	**13 (13.1)**	**18 (12.3)**
鼻漏	1 (2.1)	5 (5.1)	6 (4.1)
咳嗽	1 (2.1)	3 (3.0)	4 (2.7)
鼻閉	1 (2.1)	2 (2.0)	3 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	**27 (57.4)**	**65 (65.7)**	**92 (63.0)**
おむつ皮膚炎	10 (21.3)	22 (22.2)	32 (21.9)
乳児湿疹	7 (14.9)	19 (19.2)	26 (17.8)
皮膚乾燥	3 (6.4)	11 (11.1)	14 (9.6)
湿疹	6 (12.8)	11 (11.1)	17 (11.6)
接触皮膚炎	2 (4.3)	9 (9.1)	11 (7.5)
汗疹	4 (8.5)	9 (9.1)	13 (8.9)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	6 (6.1)	6 (4.1)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	4 (4.0)	4 (2.7)
皮膚刺激	0 (0.0)	4 (4.0)	4 (2.7)
蕁麻疹	0 (0.0)	4 (4.0)	4 (2.7)
発疹	1 (2.1)	3 (3.0)	4 (2.7)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
間擦疹	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.4)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred term.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in treatment group; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 14.3.1.1.1j, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.1.1.2 重症度別の有害事象

日本人集団では、有害事象の重症度は大半がグレード 1（ニルセビマブ群 55/99 例［55.6%］vs プラセボ群 21/47［44.7%］、以下同順）又はグレード 2（30/99 例［30.3%］vs 18/47 例［38.3%］）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.3.1.1.2j）。グレード 3 以上の有害事象はニルセビマブ群 4/99 例（4.0%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（表 22）。日本人集団ではグレード 4 又はグレード 5 の事象はなかった。2 例以上に認められたグレード 3 の有害事象はアデノウイルス性上気道感染及び肺炎（各 2/99 例［2.0%］）であった（表 22）。グレード 3 の有害事象はいずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された（表 20）。

表 22 グレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 23.1)	Number (%) of subjects [a]			
	Highest severity [b]	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
Subjects with at least one event	**Grade 3**	**0 (0.0)**	**4 (4.0)**	**4 (2.7)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**Grade 3**	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.7)**
発熱	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	**Grade 3**	**0 (0.0)**	**3 (3.0)**	**3 (2.1)**
突発性発疹	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
ウイルス性上気道感染	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
アデノウイルス性上気道感染	Grade 3	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
肺炎	Grade 3	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
RS ウイルス細気管支炎	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
RS ウイルス気管支炎	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
神経系障害	**Grade 3**	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.7)**
熱性痙攣	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred terms.

[b] Grade 3: Severe.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in treatment group.
Source: Table 14.3.1.1.2j, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.1.1.3 治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、日本人集団（ニルセビマブ群 2/99 例［2.0%］、プラセボ群 3/47 例［6.4%］、以下同順）（表 23）で全体集団（25/1998 例［1.3%］、15/996 例［1.5%］）と比較して数値的に高かったが（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.3.1.1）、日本人集団ではニルセビマブ群でプラセボ群と比較して発現割合が低かった。ニルセビマブ群で認められた PT 別の治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は発熱と肝酵素上昇（各 1 例）であり、2 例以上に認められた事象はなかった。

表 23 治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 23.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
Total number of TEAEs	3	2	5
Subjects with any TEAE	3 (6.4)	2 (2.0)	5 (3.4)
血液およびリンパ系障害	**1 (2.1)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**
好中球減少症	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.7)**
発熱	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
臨床検査	**2 (4.3)**	**1 (1.0)**	**3 (2.1)**
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
好中球数減少	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.4)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred terms.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in treatment group; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.1.1.3j, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.1.2 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える MEDLEY の被験者（早産児コホート及び CLD/CHD コホートを含む）における有害事象

MEDLEY シーズン 1 の併合コホートの日本人集団では、Day 361 までに全被験者で有害事象が認められた。重篤な有害事象及びグレード 3 以上の有害事象はニルセビマブ群でのみ認められたが（それぞれ 5/24 例［20.8%］及び 1/24 例［4.2%］）、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された事象はなかった。治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象、死亡、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応、皮膚過敏症反応及び新規発症慢性疾患（NOCD）は認められなかった。併合コホートの日本人集団で認められたこの傾向は、早産児コホート及び CLD/CHD コホートの日本人集団でも認められた（表 24）。

日本人集団では、全体集団と比較して有害事象（日本人集団 33/33 例［100.0%］vs 全体集団 659/918 例［71.8%］、以下同順）、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象（24/33 例

［72.7%］vs 164/918 例［17.9%］）及び皮膚反応（27/33 例［81.8%］vs 194/918 例［21.1%］）の発現割合が高かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.1.1）。

表 24　　有害事象の概要：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

併合コホート	Number (%) of Subjects		
Subjects[a] with	Palivizumab (N = 9)	Nirsevimab (N = 24)	Total (N = 33)
At least one event	9 (100.0)	24 (100.0)	33 (100.0)
occurring <= 1 day postdose	1 (11.1)	2 (8.3)	3 (9.1)
occurring <= 3 days postdose	4 (44.4)	7 (29.2)	11 (33.3)
occurring <= 7 days postdose	5 (55.6)	9 (37.5)	14 (42.4)
occurring <= 14 days postdose	8 (88.9)	12 (50.0)	20 (60.6)
At least one investigational product-related event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event of >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (3.0)
At least one investigational product-related event >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE with Outcome Death (Grade 5 severity[b])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one serious[c] event	0 (0.0)	5 (20.8)	5 (15.2)
At least one serious[c] and/or >= Grade 3 severity[b] event	0 (0.0)	5 (20.8)	5 (15.2)
At least one investigational product-related serious[c] event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on investigator assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	7 (77.8)	17 (70.8)	24 (72.7)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related skin reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one skin reaction	7 (77.8)	20 (83.3)	27 (81.8)
At least one skin hypersensitivity reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event related to COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one confirmed COVID-19[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one suspected COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 24 有害事象の概要：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

早産児コホート	Number (%) of Subjects		
Subjects[a] with	Palivizumab (N = 5)	Nirsevimab (N = 16)	Total (N = 21)
At least one event	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)
occurring <= 1 day postdose	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (9.5)
occurring <= 3 days postdose	2 (40.0)	6 (37.5)	8 (38.1)
occurring <= 7 days postdose	3 (60.0)	8 (50.0)	11 (52.4)
occurring <= 14 days postdose	4 (80.0)	9 (56.3)	13 (61.9)
At least one investigational product-related event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event of >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (4.8)
At least one investigational product-related event >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE with Outcome Death (Grade 5 severity[b])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one serious[c] event	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (14.3)
At least one serious[c] and/or >= Grade 3 severity[b] event	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (14.3)
At least one investigational product-related serious[c] event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on investigator assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	4 (0.0)	11 (68.8)	15 (71.4)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related skin reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one skin reaction	4 (0.0)	14 (87.5)	18 (85.7)
At least one skin hypersensitivity reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event related to COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one confirmed COVID-19[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one suspected COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 24 有害事象の概要：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

CLD/CHD コホート	Number (%) of Subjects		
Subjects[a] with	Palivizumab (N = 4)	Nirsevimab (N = 8)	Total (N = 12)
At least one event	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
occurring <= 1 day postdose	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
occurring <= 3 days postdose	2 (50.0)	1 (12.5)	3 (25.0)
occurring <= 7 days postdose	2 (50.0)	1 (12.5)	3 (25.0)
occurring <= 14 days postdose	4 (100.0)	3 (37.5)	7 (58.3)
At least one investigational product-related event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event of >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related event >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE with Outcome Death (Grade 5 severity[b])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one serious[c] event	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)
At least one serious[c] and/or >= Grade 3 severity[b] event	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)
At least one investigational product-related serious[c] event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on investigator assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	3 (75.0)	6 (75.0)	9 (75.0)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related skin reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one skin reaction	3 (75.0)	6 (75.0)	9 (75.0)
At least one skin hypersensitivity reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event related to COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one confirmed COVID-19[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one suspected COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted once in that category. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

[b] Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal.

[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalization, prolongation of existing hospitalization, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).

[d] COVID-19 confirmed events included COVID-19 positive asymptomatic and symptomatic events.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 is from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to 1st dose of Season 2, whichever comes earlier.

AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD = new onset chronic disease.

Source: Table 14.3.2.1.1.1j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.1.2.1 有害事象

併合コホートの日本人集団では、比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 30%超）は「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 22/24 例［91.7%］vs パリビズ

マブ群 8/9 例［88.9%］、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（23/24 例［95.8%］vs 8/9 例［88.9%］）、「胃腸障害」（10/24 例［41.7%］vs 5/9 例［55.6%］）、「血液およびリンパ系障害」（8/24 例［33.3%］vs 1/9 例［11.1%］）、「眼障害」（3/24 例［12.5%］vs 3/9 例［33.3%］）及び「傷害、中毒および処置合併症」（3/24 例［12.5%］vs 3/9 例［33.3%］）であった（表 25）。「血液およびリンパ系障害」の発現割合は、ニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して高く（発現割合の差 10%超）、これは貧血及び鉄欠乏性貧血の発現割合に起因していた。日本人集団で全体集団と比較して発現割合が高かった器官別大分類別の有害事象は、「皮膚および皮下組織障害」（日本人集団 31/33 例［93.9%］vs 全体集団 184/918 例［20.0%］、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（30/33 例［90.9%］vs 537/918 例［58.5%］）、「胃腸障害」（15/33 例［45.5%］vs 211/918 例［23.0%］）及び「血液およびリンパ系障害」（9/33 例［27.3%］vs 33/918 例［3.6%］）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.2.1j 及び Table 14.3.2.1.2.1）。「皮膚および皮下組織障害」の日本人集団と全体集団との差は、同意取得時に MedDRA の器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に分類される病歴を有する被験者の割合が日本人集団で高かったことが一因と考えられた（日本人集団 15/33 例［45.5%］vs 全体集団 36/918 例［3.9%］）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.8.2.1j 及び Table 14.1.8.2.1）。

併合コホートの日本人集団で比較的よく見られた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 20%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 19/24 例［79.2%］vs パリビズマブ群 7/9 例［77.8%］、以下同順）、乳児湿疹（10/24 例［41.7%］vs 5/9 例［55.6%］）、皮膚乾燥（10/24 例［41.7%］vs 3/9 例［33.3%］）、便秘（8/24 例［33.3%］vs 4/9 例［44.4%］）、咽頭炎（6/24 例［25.0%］vs 1/9 例［11.1%］）、突発性発疹（5/24 例［20.8%］vs 2/9 例［22.2%］）、おむつ皮膚炎（6/24 例［25.0%］vs 1/9 例［11.1%］）、貧血（5/24 例［20.8%］vs 0/9 例［0.0%］）、湿疹（3/24 例［12.5%］vs 2/9 例［22.2%］）、眼脂（1/24 例［4.2%］vs 3/9 例［33.3%］）、節足動物咬傷（1/24 例［4.2%］vs 2/9 例［22.2%］）及び SARS-CoV-2 検査陰性（5/24 例［20.8%］vs 1/9 例［11.1%］）であった。貧血及び鉄欠乏性貧血の発現割合はニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して高く（表 25）、重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.3.1j）。すべての貧血の事象は治療を要し、転帰は回復と確認された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.7.1.1.1）。貧血（PT：貧血、鉄欠乏性貧血及び新生児貧血）の発現割合は日本人集団（併合コホート）（9/33 例［27.3%］）で全体集団（27/918 例［2.9%］）と比較して高かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.2.1）。なお、赤血球関連（ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球等）を含む臨床検査データは日本で組み入れられた被験者でのみ収集された（2.5.4.2 項）。全体集団では、貧血（PT：貧血、新生児貧血及び鉄欠乏性貧血）の発現割合は両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.2.1）。臨床検査値の評価の詳細は臨床的安全性 2.7.4.3 項を参照のこと。

早産児コホートの日本人集団で比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 30%超）は、「皮膚および皮下組織障害」（ニルセビマブ群 16/16 例［100.0%］vs パリビズマブ群 4/5 例［80.0%］、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（14/16 例［87.5%］vs 4/5 例［80.0%］）、「胃腸障害」（6/16 例［37.5%］vs 3/5 例［60.0%］）、「血液およびリンパ系障害」（6/16 例［37.5%］vs 0/5 例［0.0%］）及び「眼障害」（2/16 例［12.5%］vs 2/5 例［40.0%］）であった。「血液およびリンパ系障害」の発現割合はニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して高かった（発現割合の差 20%超）。比較的よく見られた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 30%超）は、上気道感染（12/16 例［75.0%］vs 4/5 例［80.0%］）、乳児湿疹（7/16 例［43.8%］vs 3/5 例［60.0%］）、貧血（5/16 例［31.3%］vs 0/5 例［0.0%］）、おむつ皮膚炎（5/16 例［31.3%］vs 1/5 例［20.0%］）、皮膚乾燥（5/16 例［31.3%］vs 1/5 例［20.0%］）、咽頭炎（5/16 例［31.3%］vs 1/5 例［20.0%］）、便秘（4/16 例［25.0%］vs 2/5 例

［40.0%］）、突発性発疹（3/16 例［18.8%］vs 2/5 例［40.0%］）及び眼脂（1/16 例［6.3%］vs 2/5 例［40.0%］）であった。貧血の発現割合は、ニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して高かった（発現割合の差 20%超）（表 25）。

CLD/CHD コホートの日本人集団で比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 30%超）は、「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 8/8 例［100.0%］vs パリビズマブ群 4/4 例［100.0%］、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（7/8 例［87.5%］vs 4/4 例［100.0%］）、「胃腸障害」（4/8 例［50.0%］vs 2/4 例［50.0%］）及び「傷害、中毒および処置合併症」（3/8 例［37.5%］vs 2/4 例［50.0%］）であった。比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象でパリビズマブ群と比較してニルセビマブ群で発現割合が高かった事象はなかった。比較的よく見られた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 30%超）は、上気道感染（7/8 例［87.5%］vs 3/4 例［75.0%］）、皮膚乾燥（5/8 例［62.5%］vs 2/4 例［50.0%］）、便秘（4/8 例［50.0%］vs 2/4 例［50.0%］）、乳児湿疹（3/8 例［37.5%］vs 2/4 例［50.0%］）及び節足動物咬傷（1/8 例［12.5%］vs 2/4 例［50.0%］）であった。比較的よく見られた PT 別の有害事象のうち、ニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して発現割合が高かった（発現割合の差 20%超）事象はなかった（表 25）。

表 25　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートのいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

System organ class Preferred term (MedDRA Version 23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivizumab (N = 9)	Nirsevimab (N = 24)	Palivizumab (N = 5)	Nirsevimab (N = 16)	Palivizumab (N = 4)	Nirsevimab (N = 8)
Total number of TEAEs	55	177	35	126	20	51
Subjects with any TEAE	9 (100.0)	24 (100.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
血液およびリンパ系障害	**1 (11.1)**	**8 (33.3)**	**0 (0.0)**	**6 (37.5)**	**1 (25.0)**	**2 (25.0)**
貧血	0 (0.0)	5 (20.8)	0 (0.0)	5 (31.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (11.1)	3 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (25.0)	2 (25.0)
眼障害	**3 (33.3)**	**3 (12.5)**	**2 (40.0)**	**2 (12.5)**	**1 (25.0)**	**1 (12.5)**
眼脂	3 (33.3)	1 (4.2)	2 (40.0)	1 (6.3)	1 (25.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**5 (55.6)**	**10 (41.7)**	**3 (60.0)**	**6 (37.5)**	**2 (50.0)**	**4 (50.0)**
便秘	4 (44.4)	8 (33.3)	2 (40.0)	4 (25.0)	2 (50.0)	4 (50.0)
下痢	1 (11.1)	3 (12.5)	1 (20.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (22.2)**	**5 (20.8)**	**1 (20.0)**	**3 (18.8)**	**1 (25.0)**	**2 (25.0)**
発熱	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (25.0)
感染症および寄生虫症	**8 (88.9)**	**22 (91.7)**	**4 (80.0)**	**14 (87.5)**	**4 (100.0)**	**8 (100.0)**
上気道感染	7 (77.8)	19 (79.2)	4 (80.0)	12 (75.0)	3 (75.0)	7 (87.5)
咽頭炎	1 (11.1)	6 (25.0)	1 (20.0)	5 (31.3)	0 (0.0)	1 (12.5)
突発性発疹	2 (22.2)	5 (20.8)	2 (40.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	2 (25.0)
結膜炎	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
手足口病	1 (11.1)	3 (12.5)	1 (20.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 25 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートのいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

System organ class Preferred term (MedDRA Version 23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivizumab (N = 9)	Nirsevimab (N = 24)	Palivizumab (N = 5)	Nirsevimab (N = 16)	Palivizumab (N = 4)	Nirsevimab (N = 8)
上咽頭炎	1 (11.1)	3 (12.5)	1 (20.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)
気管支炎	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性発疹	1 (11.1)	2 (8.3)	1 (20.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (33.3)**	**3 (12.5)**	**1 (20.0)**	**0 (0.0)**	**2 (50.0)**	**3 (37.5)**
節足動物咬傷	2 (22.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (12.5)
臨床検査	**1 (11.1)**	**5 (20.8)**	**1 (20.0)**	**4 (25.0)**	**0 (0.0)**	**1 (12.5)**
SARS-CoV-2 検査陰性	1 (11.1)	5 (20.8)	1 (20.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	**8 (88.9)**	**23 (95.8)**	**4 (80.0)**	**16 (100.0)**	**4 (100.0)**	**7 (87.5)**
皮膚乾燥	3 (33.3)	10 (41.7)	1 (20.0)	5 (31.3)	2 (50.0)	5 (62.5)
乳児湿疹	5 (55.6)	10 (41.7)	3 (60.0)	7 (43.8)	2 (50.0)	3 (37.5)
おむつ皮膚炎	1 (11.1)	6 (25.0)	1 (20.0)	5 (31.3)	0 (0.0)	1 (12.5)
接触皮膚炎	0 (0.0)	4 (16.7)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	1 (12.5)
湿疹	2 (22.2)	3 (12.5)	1 (20.0)	1 (6.3)	1 (25.0)	2 (25.0)
汗疹	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (12.5)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred term.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever came earlier.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.2.1.2.1j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.1.2.2 重症度別の有害事象

併合コホートの日本人集団では、大半の被験者で有害事象の重症度はグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 以上の有害事象（肺炎）が早産児コホートのニルセビマブ群 1 例に認められた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.3.1j）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象はなかった（表 24）。

2.5.5.2.1.1.2.3 治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象

日本人集団では治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった（表 24）。

2.5.5.2.1.2 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の被験者での有害事象

2.5.5.2.1.2.1 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える MEDLEY の被験者（CLD/CHD コホート）における有害事象

MEDLEY シーズン 2 の日本人集団では、少なくとも Day 151 までの追跡調査により PALI/NIRS 群及び NIRS/NIRS 群の全被験者で有害事象が認められた（それぞれ 3/3 例及び 8/8 例）。PALI/PALI 群では有害事象は認められなかった（0/1 例）（表 26）。

グレード 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、NOCD、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応、皮膚過敏症反応、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象はいずれの投与群でも認められなかった（表 26）。

表 26 有害事象の概要：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

CLD/CHD コホート	Number (%) of Subjects			
Subjects[a] with	Palivizumab/ Palivizumab (N = 1)	Palivizumab/ Nirsevimab (N = 3)	Nirsevimab/ Nirsevimab (N = 8)	Total (N = 12)
At least one event	0 (0.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	11 (91.7)
occuring <= 1 day postdose	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
occuring <= 3 days postdose	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)
occuring <= 7 days postdose	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (62.5)	5 (41.7)
occuring <= 14 days postdose	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (87.5)	7 (58.3)
At least one investigational product-related event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event of >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related event >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE with Outcome Death (Grade 5 severity[b])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one serious[c] event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one serious[c] and/or >= Grade 3 severity[b] event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related serious[c] event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on investigator assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (37.5)	4 (33.3)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 26 有害事象の概要：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

CLD/CHD コホート	Number (%) of Subjects			
Subjects[a] with	Palivizumab/ Palivizumab (N = 1)	Palivizumab/ Nirsevimab (N = 3)	Nirsevimab/ Nirsevimab (N = 8)	Total (N = 12)
At least one investigational product-related skin reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one skin reaction	0 (0.0)	1 (33.3)	6 (75.0)	7 (58.3)
At least one skin hypersensitivity reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event related to COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one confirmed COVID-19[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one suspected COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted once in that category. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

[b] Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal.

[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalization, prolongation of existing hospitalization, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).

[d] COVID-19 confirmed events included COVID-19 positive asymptomatic and symptomatic events.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 2 was from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

25.000% subjects were still ongoing and had not reached Season 2 Day 361 at the time of the data cutoff.

AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD = new onset chronic disease.

Source: Table 14.3.2.1.1.2j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.2.1.1 有害事象

MEDLEY シーズン 2 の日本人集団では、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は上気道感染（NIRS/NIRS 群 7/8 例［87.5%］vs PALI/NIRS 群 2/3 例［66.7%］vs PALI/PALI 群 0/1 例［0.0%］、以下同順）、上咽頭炎（3/8 例［37.5%］vs 1/3 例［33.3%］vs 0/1 例［0.0%］）、手足口病（3/8 例［37.5%］vs 0/3 例［0.0%］vs 0/1 例［0.0%］）、咽頭炎（2/8 例［25.0%］vs 1/3 例［33.3%］vs 0/1 例［0.0%］）、下痢（2/8 例［25.0%］vs 0/3 例［0.0%］vs 0/1 例［0.0%］）、結膜炎（2/8 例［25.0%］vs 0/3 例［0.0%］vs 0/1 例［0.0%］）、胃腸炎（2/8 例［25.0%］vs 0/3 例［0.0%］vs 0/1 例［0.0%］）及び鼻漏（2/8 例［25.0%］vs 0/3 例［0.0%］vs 0/1 例［0.0%］）であった（表 27）。

表 27 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

System organ class Preferred term (MedDRA Version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	PALI/PALI (N = 1)	PALI/NIRS (N = 3)	NIRS/NIRS (N = 8)
Total number of TEAEs	0	15	61
Subjects with any TEAE	0 (0.0)	3 (100.0)	8 (100.0)
胃腸障害	**0 (0.0)**	**1 (33.3)**	**2 (25.0)**
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**3 (100.0)**	**8 (100.0)**
上気道感染	0 (0.0)	2 (66.7)	7 (87.5)
手足口病	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (37.5)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (25.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (25.0)**
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

TEAEs reporting period for Season 2 was from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.2.1.2.2j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.2.1.2 重症度別の有害事象

MEDLEY シーズン 2 の日本人集団では、グレード 3 以上の有害事象は認められなかった（表 26）。

2.5.5.2.1.2.1.3 治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象

MEDLEY シーズン 2 の日本人集団では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった（表 26）。

2.5.5.2.1.3 MUSIC における生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える免疫不全を有する被験者での有害事象

MUSIC の日本人集団では、全被験者（26/26 例［100.0%］）に有害事象が認められた。治験薬投与後の時期別の有害事象の発現割合は、1 日以内で 1/26 例（3.8%）、3 日以内で 3/26 例

（11.5%）、7 日以内で 8/26 例（30.8%）、14 日以内で 12/26 例（46.2%）、30 日以内で 17/26 例（65.4%）であった（表 28）。

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は 2/26 例（7.7%）に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象はなかった（表 28）。

グレード 3 以上の有害事象は 9/26 例（34.6%）に認められた（表 28）。グレード 3 以上の有害事象の時期別の発現割合は、1 日以内で 0/26 例（0.0%）、3 日以内で 1/26 例（3.8%）、7 日以内で 1/26 例（3.8%）、14 日以内で 2/26 例（7.7%）、30 日以内で 3/26 例（11.5%）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.1_b）。

重篤な有害事象は 6/26 例（23.1%）に認められ、グレード 3 以上かつ重篤な有害事象は 6/26 例（23.1%）に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（表 28）。

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は 3/26 例（11.5%）に認められたが、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された事象はなかった。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は 14/26 例（53.8%）に認められ、このうち治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された事象は 1/26 例（発疹）（3.8%）であった（表 28）。

皮膚反応は 12/26 例（46.2%）に認められ、このうち治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応は 1/26 例（3.8%）であった。皮膚過敏症反応は 3/26 例（11.5%）に認められ、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応はなかった（表 28）。

死亡に至った有害事象又は NOCD は認められなかった（表 28）。

日本人集団では、外国人集団と比較して有害事象の発現割合が高かった（日本人集団 26/26 例［100.0%］vs 外国人集団 22/34 例［64.7%］、以下同順）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象（14/26 例［53.8%］vs 1/34 例［2.9%］）及び皮膚反応（12/26 例［46.2%］vs 1/34 例［2.9%］）の多くは日本人集団で認められた。比較的よく見られた MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は、器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」に含まれる事象であり（13/26 例［50.0%］）、これらの事象は日本人集団でのみ認められた。日本人集団と外国人集団での差は、同意取得時に MedDRA の器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」に分類される病歴を有する被験者の割合が日本人集団で高かったことに起因すると考えられた（日本人集団 15/26 例［57.7%］vs 外国人集団 3/34 例［8.8%］）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.1.7.2_b 及び Table T151.09）。

表 28 有害事象の概要：MUSIC、日本人集団／外国人集団

Subjects [a] with	Japan subset Number (%) of subjects (N = 26)	Non-Japan subset Number (%) of subjects (N = 34)
At least one event	26 (100.0)	22 (64.7)
Occurring within 1 day of IP administration	1 (3.8)	2 (5.9)
Occurring within 3 days of IP administration	3 (11.5)	4 (11.8)
Occurring within 7 days of IP administration	8 (30.8)	7 (20.6)
Occurring within 14 days of IP administration	12 (46.2)	8 (23.5)
Occurring within 30 days of IP administration	17 (65.4)	16 (47.1)
At least one IP-related event	2 (7.7)	3 (8.8)
At least one IP-related event of grade 3 severity [b] or higher	0	0
At least one event of grade 3 severity [b] or higher	9 (34.6)	10 (29.4)
Any AE with outcome death (grade 5 severity [b])	0	1 (2.9)
At least one serious [c] event	6 (23.1)	12 (35.3)
At least one IP-related serious [c] event	0	0
At least one serious [c] event of grade 3 severity [b] or higher	6 (23.1)	10 (29.4)
At least one IP-related serious [c] event of grade 3 severity [b] or higher	0	0
At least one AESI based on investigator assessment	3 (11.5)	1 (2.9)
At least one IP-related AESI based on investigator assessment	0	1 (2.9)
At least one AESI based on selected MedDRA PT codes	14 (53.8)	1 (2.9)
At least one IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	1 (3.8)	0
At least one skin reaction	12 (46.2)	1 (2.9)
At least one IP-related skin reaction	1 (3.8)	1 (2.9)
At least one skin hypersensitivity reaction	3 (11.5)	1 (2.9)
At least one IP-related skin hypersensitivity reaction	0	1 (2.9)
At least one NOCD	0	0
At least one IP-related NOCD	0	0

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted only once in that category. Subjects with events in more than one category were counted once in each of those categories.

[b] Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal. If the same event occurred multiple times within a particular subject, the highest severity was reported.

[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalization or prolongation of existing inpatient hospitalization, persistent or significant disability/incapacity, important medical event.

Time relative to dosing of 'within 1 day' was defined as any event started on study day 1; 'within 3 days' was defined as any event started on study day ≤ 3; 'within 7 days' was defined as any event started on study day ≤ 7; 'within 14 days' was defined as any event started on study day ≤ 14; 'within 30 days' was defined as any event started on study day ≤ 30.

16 subjects in Japan subset and 32 subjects in non-Japan subset were still ongoing and had not reached Day 361 at the time of the data cut off.

Percentages were based on the number of subjects N.

AESI = adverse event of special interest; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects as per actual dose administered; NOCD = new onset chronic disease; PT = preferred term.

Source: Table 14.3.1.1_b and Table T151.12, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2

2.5.5.2.1.3.1 有害事象

MUSIC の日本人集団で比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（日本人集団で 30%超）は、「感染症および寄生虫症」（23/26 例［88.5%］）、「皮膚および皮下組織障害」（22/26 例［84.6%］）及び「胃腸障害」（10/26 例［38.5%］）であった（表 29）。「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の多くは日本人集団で認められた（日本人集団 22/26 例［84.6%］、外国人集団 3/34 例［8.8%］）。

比較的よく見られた PT 別の有害事象（日本人集団で 30%超）は、上気道感染（16/26 例［61.5%］）、下痢（8/26 例［30.8%］）及び上咽頭炎（8/26 例［30.8%］）であった（表 29）。上気道感染（日本人集団 16/26 例［61.5%］、外国人集団 5/34 例［14.7%］、以下同順）の多く及びすべての上咽頭炎（8/26 例［30.8%］、0/34 例）は日本人集団で認められた。日本人集団で認められた上気道感染及び上咽頭炎の多くはグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.1.2_b）。

表 29　　日本人集団で 2 例以上に発現した有害事象：MUSIC、日本人集団／外国人集団

System organ class Preferred term (MedDRA Version 25.0)	Japan subset Number (%) of subjects [a] (N = 26)	Non-Japan subset Number (%) of subjects (N = 34)
Total number of TEAEs	215	163
Subjects with any TEAE	26 (100.0)	22 (64.7)
血液およびリンパ系障害	**6 (23.1)**	**5 (14.7)**
貧血	4 (15.4)	0
発熱性好中球減少症	4 (15.4)	1 (2.9)
内分泌障害	**3 (11.5)**	**0**
副腎機能不全	2 (7.7)	0
胃腸障害	**10 (38.5)**	**11 (32.4)**
下痢	8 (30.8)	4 (11.8)
嘔吐	7 (26.9)	7 (20.6)
便秘	3 (11.5)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7 (26.9)**	**12 (35.3)**
発熱	6 (23.1)	11 (32.4)
免疫系障害	**4 (15.4)**	**1 (2.9)**
食物アレルギー	2 (7.7)	0
感染症および寄生虫症	**23 (88.5)**	**18 (52.9)**
上気道感染	16 (61.5)	5 (14.7)
上咽頭炎	8 (30.8)	0
COVID-19	3 (11.5)	3 (8.8)
ウイルス性胃腸炎	3 (11.5)	1 (2.9)
下気道感染	3 (11.5)	2 (5.9)

表 29 日本人集団で 2 例以上に発現した有害事象：MUSIC、日本人集団／外国人集団

System organ class Preferred term (MedDRA Version 25.0)	Japan subset Number (%) of subjects [a] (N = 26)	Non-Japan subset Number (%) of subjects (N = 34)
鼻炎	3 (11.5)	0
結膜炎	2 (7.7)	1 (2.9)
突発性発疹	2 (7.7)	0
胃腸炎	2 (7.7)	0
外耳炎	2 (7.7)	0
臨床検査	**5 (19.2)**	**2 (5.9)**
好中球数減少	3 (11.5)	0
血小板数減少	3 (11.5)	0
腎および尿路障害	**3 (11.5)**	**0**
ネフローゼ症候群	2 (7.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (15.4)**	**6 (17.6)**
鼻漏	3 (11.5)	4 (11.8)
皮膚および皮下組織障害	**22 (84.6)**	**3 (8.8)**
おむつ皮膚炎	7 (26.9)	2 (5.9)
乳児湿疹	4 (15.4)	0
発疹	4 (15.4)	0
皮膚乾燥	3 (11.5)	0
汗疹	3 (11.5)	0
湿疹	2 (7.7)	0

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than one preferred term were counted once in each of those preferred terms.

Subjects with events in more than one preferred term within the same system organ class were counted only once in that system organ class. Included TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose.

Percentages were based on the number of subjects N.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects as per actual dose administered; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.1.1.1_b and Table T151.13, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2

2.5.5.2.1.3.2 重症度別の有害事象

大半の有害事象はグレード 1（3/26 例［11.5%］）又はグレード 2（14/26 例［53.8%］）であった。グレード 3 の有害事象は 8/26 例（30.8%）に認められた。2 例以上に認められたグレード 3 の有害事象は、発熱性好中球減少症（3/26 例［11.5%］）及びネフローゼ症候群（2/26 例

［7.7%］）であった。1 例で骨髄移植後にグレード 4 の有害事象（好中球数減少及び血小板数減少）が認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.1.2_b）。すべてのグレード 3 以上の有害事象の転帰は回復又は軽快と確認された。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象はなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Listing 16.2.7.1）。

2.5.5.2.1.3.3 治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は 2/26 例（7.7%）に 3 件認められた（発熱：2/26 例［7.7%］及び発疹：1/26 例［3.8%］）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.1.3_b）。重症度はいずれもグレード 1 又はグレード 2 であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.1.4_b）。

2.5.5.2.1.4 死亡

MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の日本人集団では、死亡は認められなかった（表 20、表 24、表 26 及び表 28）。

2.5.5.2.1.5 重篤な有害事象

2.5.5.2.1.5.1 MELODY

日本人集団では、重篤な有害事象が 7 例（ニルセビマブ群 6 例、プラセボ群 1 例）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、アデノウイルス性上気道感染及び肺炎（ニルセビマブ群各 2 例）であった（表 30）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（表 20）。

表 30 重篤な有害事象：MELODY、日本人集団

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 23.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
Total number of TESAEs	1	14	15
Subjects with any TESAE	1 (2.1)	6 (6.1)	7 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.7)**
発熱	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	**1 (2.1)**	**4 (4.0)**	**5 (3.4)**
アデノウイルス性上気道感染	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
肺炎	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
ウイルス性気管支炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
突発性発疹	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
下気道感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
RS ウイルス細気管支炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
RS ウイルス気管支炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
尿路感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
気管支炎	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)

表 30 重篤な有害事象：MELODY、日本人集団

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 23.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.7)**
熱性痙攣	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
血管障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.7)**
川崎病	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred terms.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Source: Table 14.3.1.2.1j, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.5.2 MEDLEY

2.5.5.2.1.5.2.1 シーズン 1

併合コホートの日本人集団では、重篤な有害事象がニルセビマブ群 5/24 例（20.8%）に認められ、パリビズマブ群では認められなかった（表 31）。すべての事象の転帰は回復と確認された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.7.4.1）。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（表 24）。

呼吸器感染に関連する重篤な有害事象が認められた 3 例中 2 例（被験者番号 [redacted]：ウイルス性下気道感染、被験者番号 [redacted]：肺炎）では、多胎又は同居の喫煙者がいる等の被験者背景が認められた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.7.4.1 及び Listing 16.2.4.2）。これらの被験者背景には投与群間で数値的な差が認められた（2.5.4.3.2.2.1 項）。

表 31 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける重篤な有害事象：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

System organ class Preferred term (MedDRA Version 23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivizumab (N = 9)	Nirsevimab (N = 24)	Palivizumab (N = 5)	Nirsevimab (N = 16)	Palivizumab (N = 4)	Nirsevimab (N = 8)
Total number of TESAEs	0	5	0	3	0	2
Subjects with any TESAE	0 (0.0)	5 (20.8)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	2 (25.0)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**4 (16.7)**	**0 (0.0)**	**3 (18.8)**	**0 (0.0)**	**1 (12.5)**
気管支炎	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
ウイルス性下気道感染	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**1 (4.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (12.5)**
乳児無呼吸	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred term.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to 1st dose of Season 2, whichever came earlier.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

Source: Table 14.3.3.1.1j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.5.2.2 シーズン 2

MEDLEY シーズン 2 の日本人集団では、重篤な有害事象は認められなかった（表 26）。

2.5.5.2.1.5.3 MUSIC

重篤な有害事象は 6/26 例（23.1%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はネフローゼ症候群（2/26 例［7.7%］）であった（表 32）。これらの 2 例の被験者はいずれも同意取得時に継続中の基礎疾患としてネフローゼ症候群を有しており、ニルセビマブ投与後の試験期間中にネフローゼ症候群が再燃した。すべての重篤な有害事象の転帰は回復又は軽快と確認された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR SAE narrative）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（表 28）。

表 32 日本人集団で認められた重篤な有害事象：MUSIC、日本人集団／外国人集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.0)	Japan subset Number (%) of subjects [a] (N = 26)	Non-Japan subset Number (%) of subjects (N = 34)
Total number of TESAEs	8	28
Subjects with any TESAE	6 (23.1)	12 (35.3)

表 32 日本人集団で認められた重篤な有害事象：MUSIC、日本人集団／外国人集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.0)	Japan subset Number (%) of subjects [a] (N = 26)	Non-Japan subset Number (%) of subjects (N = 34)
内分泌障害	**1 (3.8)**	**0**
副腎機能不全	1 (3.8)	0
免疫系障害	**1 (3.8)**	**1 (2.9)**
血球貪食性リンパ組織球症	1 (3.8)	0
感染症および寄生虫症	**3 (11.5)**	**9 (26.5)**
細菌感染	1 (3.8)	0
胃腸炎	1 (3.8)	0
下気道感染	1 (3.8)	1 (2.9)
腎および尿路障害	**2 (7.7)**	**0**
ネフローゼ症候群	2 (7.7)	0

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than one preferred term were counted once in each of those preferred terms.

Subjects with events in more than one preferred term within the same system organ class were counted only once in that system organ class. Included TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose.

Percentages are based on the number of subjects N.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects as per actual dose administered; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

Source: Table 14.3.1.2.1_b and Table T151.21, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2

2.5.5.2.1.6 皮膚反応及び皮膚過敏症反応

MELODY 併合コホートの日本人集団では、Day 361 までの皮膚反応の発現割合は、ニルセビマブ群（55/99 例［55.6%］）でプラセボ群（23/47 例［48.9%］）と比較して高く（表 33）、また、いずれの投与群でも日本人集団で全体集団（ニルセビマブ群及びプラセボ群いずれも 23.4%）と比較して高かった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.3.1.7.1）。日本人集団では、過敏症／アレルギー反応は認められず（表 33）、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応はなかった（表 20）。

日本人集団で比較的よく見られた皮膚反応の特徴（いずれかの投与群で 10%超）は、紅斑性（ニルセビマブ群 27/99 例［27.3%］vs プラセボ群 8/47 例［17.0%］、以下同順）、その他の反応（14/99 例［14.1%］vs 3/47 例［6.4%］）、そう痒性（12/99 例［12.1%］vs 8/47 例［17.0%］）、黄斑性（12/99 例［12.1%］vs 5/47 例［10.6%］）、丘疹状（9/99 例［9.1%］vs 6/47 例［12.8%］）及び斑状丘疹状（5/99 例［5.1%］vs 5/47 例［10.6%］）であった。蕁麻疹様と判断された皮膚反応はニルセビマブ群にのみ認められ（5/99 例［5.1%］）、血管浮腫を伴う皮膚反応は認められなかった（表 33）。

皮膚反応が比較的よく見られた部位（いずれかの投与群で 20%超）は、顔（ニルセビマブ群 42/99 例［42.4%］vs プラセボ群 13/47 例［27.7%］、以下同順）、胴（33/99 例［33.3%］vs 18/47 例［38.3%］）、首（24/99 例［24.2%］vs 8/47 例［17.0%］）、腕（23/99 例［23.2%］vs 4/47 例［8.5%］）及び脚（21/99 例［21.2%］vs 4/47 例［8.5%］）であった。全身性の皮膚反応（21/99 例［21.2%］vs 10/47 例［21.3%］）及び対称性の皮膚反応（23/99 例［23.2%］vs 14/47 例［29.8%］）の発現割合は両投与群で同程度であった。全身症状を伴う皮膚反応の発現割合は、ニルセビマブ群で 18.2%（18/99 例）、プラセボ群で 21.3%（10/47 例）であった。皮膚反応発現の 14 日以内に薬剤投与又はワクチン接種があった被験者の割合は、ニルセビマブ群で 37.4%（37/99 例）、プラセボ群で 23.4%（11/47 例）であった（表 33）。

表 33　　皮膚反応の要約：MELODY 併合コホート、日本人集団

Subjects with	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
Hypersensitivity/allergic reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any skin reaction	23 (48.9)	55 (55.6)	78 (53.4)
Macular	5 (10.6)	12 (12.1)	17 (11.6)
Papular	6 (12.8)	9 (9.1)	15 (10.3)
Maculopapular	5 (10.6)	5 (5.1)	10 (6.8)
Urticarial	0 (0.0)	5 (5.1)	5 (3.4)
Angioedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythematous	8 (17.0)	27 (27.3)	35 (24.0)
Blisters	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mucosal erosions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ulceration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epidermal detachment	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
Target shaped lesions	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
Pruritic	8 (17.0)	12 (12.1)	20 (13.7)
Other reaction	3 (6.4)	14 (14.1)	17 (11.6)
Skin reaction distribution			
Generalized	10 (21.3)	21 (21.2)	31 (21.2)
Symmetrical	14 (29.8)	23 (23.2)	37 (25.3)
Location of skin reaction			
Head	6 (12.8)	8 (8.1)	14 (9.6)
Face	13 (27.7)	42 (42.4)	55 (37.7)
Neck	8 (17.0)	24 (24.2)	32 (21.9)
Trunk	18 (38.3)	33 (33.3)	51 (34.9)
Arms	4 (8.5)	23 (23.2)	27 (18.5)
Hands	5 (10.6)	10 (10.1)	15 (10.3)
Legs	4 (8.5)	21 (21.2)	25 (17.1)
Feet	5 (10.6)	11 (11.1)	16 (11.0)
Buttocks/groin	6 (12.8)	9 (9.1)	15 (10.3)
History of recent viral illness	5 (10.6)	4 (4.0)	9 (6.2)
Skin reactions accompanied by any systemic symptoms	10 (21.3)	18 (18.2)	28 (19.2)
Fever	10 (21.3)	18 (18.2)	28 (19.2)

表 33 皮膚反応の要約：MELODY 併合コホート、日本人集団

Subjects with	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
Pharyngitis	1 (2.1)	5 (5.1)	6 (4.1)
Lethargy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhea	1 (2.1)	3 (3.0)	4 (2.7)
Hematuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint involvement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Exposure to the following type of drugs within 14 days of onset of skin reaction symptoms	11 (23.4)	37 (37.4)	48 (32.9)
Antibacterial sulfonamides	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antiepileptic	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)
Beta-lactam antibiotics	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)
NSAIDs	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)
Vaccines	5 (10.6)	27 (27.3)	32 (21.9)
Other	8 (17.0)	25 (25.3)	33 (22.6)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted once in that category. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

N = number of subjects; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Source: Table 14.3.1.7.1j, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

MEDLEY シーズン 1 併合コホートの日本人集団では、Day 361 までの皮膚反応の発現割合は、ニルセビマブ群で 83.3%（20/24 例）、パリビズマブ群で 77.8%（7/9 例）であった（表 34）。併合コホートの日本人集団での発現割合（81.8%［27/33 例］）は全体集団（20.5%［188/918 例］）と比較して高かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.6.1.1）。過敏症／アレルギー反応は認められなかった（表 34）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.5.1.1j）。

比較的よく見られた皮膚反応の特徴（いずれかの投与群で 20%超）は、紅斑性（ニルセビマブ群 14/24 例［58.3%］vs パリビズマブ群 6/9 例［66.7%］、以下同順）、丘疹状（9/24 例［37.5%］vs 3/9 例［33.3%］）、そう痒性（6/24 例［25.0%］vs 3/9 例［33.3%］）、黄斑性（4/24［16.7%］vs 2/9 例［22.2%］）及び斑状丘疹状（3/24 例［12.5%］vs 2/9 例［22.2%］）であった（表 34）。

対称性の皮膚反応はニルセビマブ群 15/24 例（62.5%）、パリビズマブ群 6/9 例（66.7%）に認められ、全身性の皮膚反応はニルセビマブ群 8/24 例（33.3%）、パリビズマブ群 5/9 例（55.6%）に認められた。半数以上の被験者が顔（ニルセビマブ群 11/24 例［45.8%］vs パリビズマブ群 7/9 例［77.8%］、以下同順）又は胴（13/24 例［54.2%］vs 5/9 例［55.6%］）に皮膚反応を認めた。そのほかに皮膚反応がよく見られた部位（いずれかの投与群で 30%超）は、脚（10/24 例［41.7%］vs 4/9 例［44.4%］）、足（9/24 例［37.5%］vs 3/9 例［33.3%］）、首（8/24 例［33.3%］vs 3/9 例［33.3%］）、腕（8/24 例［33.3%］vs 4/9 例［44.4%］）及び頭（6/24 例［25.0%］vs 6/9 例［66.7%］）であった。全身症状を伴う皮膚反応は、ニルセビマブ群 7/24 例（29.2%）、パリビズマブ群 3/9 例（33.3%）に認められた（表 34）。

表 34 皮膚反応の要約：MEDLEY シーズン 1 併合コホート、日本人集団

併合コホート	Number (%) of Subjects[a]		
Subjects with	Palivizumab (N = 9)	Nirsevimab (N = 24)	Total (N = 33)
Hypersensitivity/allergic reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any skin reaction	7 (77.8)	20 (83.3)	27 (81.8)
Macular	2 (22.2)	4 (16.7)	6 (18.2)
Papular	3 (33.3)	9 (37.5)	12 (36.4)
Maculopapular	2 (22.2)	3 (12.5)	5 (15.2)
Urticarial	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (3.0)
Angioedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythematous	6 (66.7)	14 (58.3)	20 (60.6)
Blisters	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mucosal erosions	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (3.0)
Ulceration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epidermal detachment	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (3.0)
Target shaped lesions	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.0)
Pruritic	3 (33.3)	6 (25.0)	9 (27.3)
Other reaction	1 (11.1)	3 (12.5)	4 (12.1)
Skin reaction distribution			
Generalized	5 (55.6)	8 (33.3)	13 (39.4)
Symmetrical	6 (66.7)	15 (62.5)	21 (63.6)
Location of skin reaction			
Head	6 (66.7)	6 (25.0)	12 (36.4)
Face	7 (77.8)	11 (45.8)	18 (54.5)
Neck	3 (33.3)	8 (33.3)	11 (33.3)
Trunk	5 (55.6)	13 (54.2)	18 (54.5)
Arms	4 (44.4)	8 (33.3)	12 (36.4)
Hands	2 (22.2)	4 (16.7)	6 (18.2)
Legs	4 (44.4)	10 (41.7)	14 (42.4)
Feet	3 (33.3)	9 (37.5)	12 (36.4)
Buttocks/groin	1 (11.1)	7 (29.2)	8 (24.2)
History of recent viral illness	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (6.1)
Skin reactions accompanied by any systemic symptoms	3 (33.3)	7 (29.2)	10 (30.3)
Fever	3 (33.3)	7 (29.2)	10 (30.3)
Pharyngitis	2 (22.2)	4 (16.7)	6 (18.2)
Lethargy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhea	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (9.1)
Hematuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint involvement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Exposure to the following type of drugs within 14 days of onset of skin reaction symptoms	6 (66.7)	17 (70.8)	23 (69.7)
Antibacterial sulfonamides	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antiepileptic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Beta-lactam antibiotics	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (3.0)

表 34 皮膚反応の要約：MEDLEY シーズン 1 併合コホート、日本人集団

併合コホート	Number (%) of Subjects[a]		
Subjects with	Palivizumab (N = 9)	Nirsevimab (N = 24)	Total (N = 33)
NSAIDs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaccines	3 (33.3)	7 (29.2)	10 (30.3)
Other	6 (66.7)	17 (70.8)	23 (69.7)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted once in that category. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Source: Table 14.3.6.1.1j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

MEDLEY シーズン 2 の日本人集団では、皮膚反応は NIRS/NIRS 群 6/8 例（75.0%）、PALI/NIRS 群 1/3 例（33.3%）に認められ、PALI/PALI 群では認められなかった。過敏症／アレルギー反応は認められなかった（表 35）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.5.1.2j）。

いずれかの投与群で 2 例以上に認められた皮膚反応の特徴は、丘疹状（NIRS/NIRS 群 4/8 例［50.0%］vs PALI/NIRS 群 1/3 例［33.3%］vs PALI/PALI 群 0/1 例［0.0%］、以下同順）、紅斑性（2/8 例［25.0%］vs 0/3 例［0.0%］vs 0/1 例［0.0%］）、水泡（2/8 例［25.0%］vs 0/3 例［0.0%］vs 0/1 例［0.0%］）及びそう痒性（2/8 例［25.0%］vs 0/3 例［0.0%］vs 0/1 例［0.0%］）であった（表 35）。

全身性の皮膚反応は NIRS/NIRS 群 5/8 例（62.5%）、PALI/NIRS 群 1/3 例（33.3%）、対称性の皮膚反応は NIRS/NIRS 群 3/8 例（37.5%）、PALI/NIRS 群 1/3 例（33.3%）に認められた。半数の被験者で皮膚反応が脚に認められた（NIRS/NIRS 群 5/8 例［62.5%］vs PALI/NIRS 群 1/3 例［33.3%］、以下同順）。そのほかにいずれかの投与群で 2 例以上に認められた皮膚反応の部位は、胴（3/8 例［37.5%］vs 1/3 例［33.3%］）、足（4/8 例［50.0%］vs 0/3 例［0.0%］）、腕（3/8 例［37.5%］vs 0/3 例［0.0%］）、手（3/8 例［37.5%］vs 0/3 例［0.0%］）及び顔（2/8 例［25.0%］vs 0/3 例［0.0%］）であった。全身症状を伴う皮膚反応は、NIRS/NIRS 群 4/8 例（50.0%）、PALI/NIRS 群 1/3 例（33.3%）に認められた（表 35）。

表 35 皮膚反応の要約：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

CLD/CHD コホート	Number (%) of Subjects[a]			
Subjects with	Palivizumab/ Palivizumab (N = 1)	Palivizumab/ Nirsevimab (N = 3)	Nirsevimab/ Nirsevimab (N = 8)	Total (N = 12)
Hypersensitivity/allergic reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any skin reaction	0 (0.0)	1 (33.3)	6 (75.0)	7 (58.3)
Macular	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (8.3)
Papular	0 (0.0)	1 (33.3)	4 (50.0)	5 (41.7)
Maculopapular	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (8.3)
Urticarial	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (8.3)
Angioedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythematous	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)
Blisters	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)

表 35 皮膚反応の要約：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

CLD/CHD コホート	Number (%) of Subjects[a]			
Subjects with	Palivizumab/ Palivizumab (N = 1)	Palivizumab/ Nirsevimab (N = 3)	Nirsevimab/ Nirsevimab (N = 8)	Total (N = 12)
Mucosal erosions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ulceration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epidermal detachment	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (8.3)
Target shaped lesions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritic	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)
Other reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin reaction distribution				
Generalized	0 (0.0)	1 (33.3)	5 (62.5)	6 (50.0)
Symmetrical	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (37.5)	4 (33.3)
Location of skin reaction				
Head	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Face	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)
Neck	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (8.3)
Trunk	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (37.5)	4 (33.3)
Arms	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (25.0)
Hands	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (25.0)
Legs	0 (0.0)	1 (33.3)	5 (62.5)	6 (50.0)
Feet	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)	4 (33.3)
Buttocks/groin	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (8.3)
History of recent viral illness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin reactions accompanied by any systemic symptoms	0 (0.0)	1 (33.3)	4 (50.0)	5 (41.7)
Fever	0 (0.0)	1 (33.3)	4 (50.0)	5 (41.7)
Pharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)	4 (33.3)
Lethargy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hematuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint involvement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Exposure to the following type of drugs within 14 days of onset of skin reaction symptoms	0 (0.0)	1 (33.3)	6 (75.0)	7 (58.3)
Antibacterial sulfonamides	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antiepileptic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Beta-lactam antibiotics	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NSAIDs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaccines	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)
Other	0 (0.0)	1 (33.3)	5 (62.5)	6 (50.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted once in that category. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Source: Table 14.3.6.1.2j, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

MUSIC の日本人集団では、皮膚反応が 12/26 例（46.2%）に認められ（表 36）、そのうち 1/26 例（3.8%）に治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応が認められた（発疹）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.4.2_b）。

本試験で発現した皮膚反応の大半は日本人集団で認められた（日本人集団 12/26 例［46.2%］、外国人集団 1/34 例［2.9%］）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table T151.31）。日本人集団で発現割合が高かった理由としては、同意取得時に MedDRA の器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」に分類される病歴を有する被験者の割合が日本人集団で高かったことが考えられる（日本人集団 15/26 例［57.7%］、外国人集団 3/34 例［8.8%］）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.1.7.2_b 及び Table T151.09）。MUSIC での皮膚反応の詳細については臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.1 項を参照されたい。

表 36 皮膚反応の要約：MUSIC、日本人集団

Subjects[a] with	Number (%) of subjects (N = 26)
Hypersensitivity/allergic reaction	3 (11.5)
Any skin reaction	12 (46.2)
Macular	0
Papular	4 (15.4)
Maculopapular	2 (7.7)
Urticarial	2 (7.7)
Angioedema	0
Erythematous	6 (23.1)
Blisters	0
Mucosal erosions	0
Ulceration	0
Epidermal detachment	0
Target-shaped lesions	0
Pruritic	2 (7.7)
Other	1 (3.8)
Skin reaction distribution	8 (30.8)
Generalized	4 (15.4)
Symmetrical	8 (30.8)
Location of skin reaction	12 (46.2)
Head	1 (3.8)
Face	9 (34.6)
Neck	4 (15.4)
Trunk	5 (19.2)
Arms	4 (15.4)
Hands	2 (7.7)
Legs	5 (19.2)
Feet	1 (3.8)
Buttocks/groin	2 (7.7)
History of recent viral illness	0
Skin reactions accompanied by any systemic symptoms	4 (15.4)
Fever	3 (11.5)

表 36 皮膚反応の要約：MUSIC、日本人集団

Subjects[a] with	Number (%) of subjects (N = 26)
Pharyngitis	0
Lethargy	0
Diarrhea	2 (7.7)
Hematuria	0
Joint involvement	0
Exposure to the following type of drugs within 14 days of onset of skin reaction symptoms	8 (30.8)
Antibacterial Sulfonamides	2 (7.7)
Antiepileptic	1 (3.8)
Beta-lactam antibiotics	3 (11.5)
NSAIDs	1 (3.8)
Vaccines	0
Other	8 (30.8)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted only once in that category. Subjects with events in more than one category were counted once in each of those categories.

Events which occurred after 361 days post dose were excluded. 16 subjects were still ongoing and had not reached Day 361 at the time of the data cut-off.

Percentages were based on the number of subjects N.

N = number of subjects as per actual dose administered; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Source: Table 14.3.1.4_b, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2

MUSIC の日本人集団では、皮膚過敏症反応が 3/26 例（11.5%）に認められた。2 例以上に見られた皮膚過敏症反応（PT）は食物アレルギー（2/26 例［7.7%］）であった。その他の皮膚過敏症反応はいずれも 1/26 例（3.8%）のみに認められた（表 37）。皮膚過敏症反応はいずれもグレード 1 であり、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応はなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 31）。

表 37 皮膚過敏症反応：MUSIC、日本人集団

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 25.0)	Number (%) of subjects[a] (N = 26)
Total number of treatment-emergent skin hypersensitivity reactions	4
Subjects with any treatment-emergent skin hypersensitivity reaction	3 (11.5)
免疫系障害	**3 (11.5)**
食物アレルギー	2 (7.7)
造影剤アレルギー	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	**1 (3.8)**
蕁麻疹	1 (3.8)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than one preferred term were counted once in each of those preferred terms.

Subjects with events in more than one preferred term within the same system organ class were counted only once in that system organ class.
Included TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose.
Percentages were based on the number of subjects N.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects as per actual dose administered; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 14.3.1.4.4_b, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2

2.5.5.2.1.7 注目すべき有害事象

MELODY 併合コホートの日本人集団では、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象（臨床に関する概括評価 2.5.5.3.1.6 項）は認められなかった（表 20）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は両投与群で概ね同程度であった（ニルセビマブ群 43/99 例［43.4%］vs プラセボ群 18/47 例［38.3%］、以下同順）。比較的よく見られた MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、乳児湿疹（19/99 例［19.2%］vs 7/47 例［14.9%］）及び湿疹（11/99 例［11.1%］vs 6/47 例［12.8%］）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.3.1.3.1.2j）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.3.1.3.2j）。

MEDLEY シーズン 1 の併合コホートの日本人集団では、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は認められなかった（表 24）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は、ニルセビマブ群 17/24 例（70.8%）、パリビズマブ群 7/9 例（77.8%）に認められ（以下同順）、過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリに該当する事象は、16/24 例（66.7%）及び 7/9 例（77.8%）、血小板減少症のカテゴリに該当する事象は 1/24 例（4.2%）及び 0/9 例（0.0%）に認められた。比較的よく見られた MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象（いずれかの投与群で 20%超）は、乳児湿疹（10/24 例［41.7%］vs 5/9 例［55.6%］）及び湿疹（3/24 例［12.5%］vs 2/9 例［22.2%］）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.4.5.1j）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象はなかった（表 24）。

MEDLEY シーズン 2 の日本人集団では、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は認められなかった（表 26）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は、NIRS/NIRS 群 3/8 例（37.5%）、PALI/NIRS 群 1/3 例（33.3%）に認められ、PALI/PALI 群では認められなかった（0/1 例［0.0%］）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた PT はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.4.5.2j）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象はなかった（表 26）。

MUSIC の日本人集団では、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は 3/26 例（11.5%）に 4 件認められ、いずれも皮膚過敏症と評価された。2 例以上に認められた事象は器官別大分類「免疫系障害」の食物アレルギー（PT）（2/26 例［7.7%］）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.3.1.1_b）。いずれの事象もグレード 1 であり、治験薬に関連すると判断された治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象はなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.3.1.2_b 及び Table 14.3.1.3.1.3_b）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は 14/26 例（53.8%）に認められ、その多くは過敏症のカテゴリに該当した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.3.2.1_b）。治験薬投与後 1 日以内に 1/26 例（3.8%）に MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象（発疹）が認められ、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR

Table 14.3.1.3.2.1.1_b 及び Table 14.3.1.3.2.2_b）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の大半がグレード 1 であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.3.2.3_b）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の多くは日本人集団で認められた（日本人集団 14/26 例［53.8%］、外国人集団 1/34 例［2.9%］）（表 28）。比較的よく見られた器官別大分類は「皮膚および皮下組織障害」であり（13/26 例［50.0%］）、これは日本人集団のみで認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.3.2.1_b 及び Table T151.25）。日本人集団で発現割合が高かった理由としては、同意取得時に MedDRA の器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」に分類される病歴を有する被験者の割合が日本人集団で高かったことが考えられた（日本人集団 15/26 例［57.7%］、外国人集団 3/34 例［8.8%］）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.1.7.2_b 及び Table T151.09）。

2.5.5.3 安全性に関する結論

MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の全体集団／外国人集団及び日本人集団の安全性の結果から、日本人集団においてニルセビマブの安全性に特段の懸念は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、以下の用法及び用量に基づき、合計 152 例の日本人被験者にニルセビマブを投与した（MUSIC で 100 mg を投与された 1[redacted] か月齢の 1 例を除く）。

- 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児では体重 5 kg 未満の場合は 1 回 50 mg、5 kg 以上の場合は 1 回 100 mg を筋肉内注射。
- 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児では 1 回 200 mg を筋肉内注射。

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える早産児及び正期産児における有効性について、MELODY 主要コホートの日本人集団（50 例）では、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合はニルセビマブ群（9.1%）でプラセボ群（5.9%）と比較して数値的に高かった。また、MELODY 併合コホートの日本人集団（147 例）における Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合は、ニルセビマブ群で 3.0%、プラセボ群で 4.3%であった。本試験の日本人集団は有効性を評価する検出力を有していないため、結果の解釈には注意が必要であり、さらに、日本人集団では、RS ウイルス感染症の既知のリスク因子等を含む被験者背景に投与群間で不均衡が認められたことから、日本人集団の結果のみから結論を得ることは困難である。一方、ニルセビマブは外因性の RS ウイルスを標的とし、目標濃度を上回れば薬効を示すと考えられることから、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予測される。日本人集団と全体集団で PK、薬力学及び PK／薬力学プロファイルに大きな差はないことから、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の有効性は、全体集団と同様に日本人集団でも期待できる。

MEDLEY のパリビズマブが適応となる RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 か月齢以下の日本人被験者では、シーズン 1 の Day 151 までに MA RSV LRTI は認められなかった。また、24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を組み入れた MUSIC では、日本人集団で Day 151 までに治験実施計画書で規定した MA RSV LRTI に該当する事象の発現はなかった。日本人集団と全体集団又は外国人集団の PK、薬力学及び PK／薬力学プロファイルは類似しており、上述の作用機序も考慮すると、Study 3 及び MELODY の全体集団において認められた有効性は日本人集団にも外挿可能であり、RS ウイルス

感染症の重症化リスク因子を有する生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 か月齢以下の日本人小児でも同様の有効性が期待できる。

安全性については、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の日本人集団に特段の懸念は認められず、日本人集団におけるニルセビマブの安全性プロファイルは全体集団と概ね一致していた。

以上より、ニルセビマブは、全体集団と同様に日本人集団でも良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことが期待される。さらに、本剤が単回投与であることを踏まえると、反復投与による負荷を大幅に軽減することが可能になると考える。

2.5.7 参考文献

Domachowske et al 2021

Domachowske JB, Anderson EJ, Goldstein M. The future of respiratory syncytial virus disease prevention and treatment. Infect Dis Ther. 2021;10(Suppl 1):47-60.

Kobayashi et al 2022

Kobayashi Y, Togo K, Agosti Y, McLaughlin JM. Epidemiology of respiratory syncytial virus in Japan: A nationwide claims database analysis. Pediatr Int. 2022;64(1):e14957.

Miyama et al 2021

Miyama T, Iritani N, Nishio T, Ukai T, Satsuki Y, Miyata H, et al. Seasonal shift in epidemics of respiratory syncytial virus infection in Japan. Epidemiol Infect. 2021;149:e55.

Ralston et al 2014

Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics. 2014;134(5):e1474-502.

感染症週報第 49 週

厚生労働省及び国立感染症研究所. 感染症週報、2022 年第 49 週、通巻第 24 巻第 49 号、https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2022/idwr2022-49.pdf（2023 年 1 月 24 日アクセス）

シナジス®添付文書 2021

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250404A1020_3_01/（2023 年 1 月 24 日アクセス）

小児 RS ウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021

日本小児呼吸器学会/日本新生児成育医学会. 小児 RS ウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021.

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022

小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022.

堤 2005

堤裕幸、RS ウイルス感染症. 感染症学雑誌. 2005; 79(11): 857-63.

日本小児科学会神奈川県地方会感染症小委員会他 2022

日本小児科学会神奈川県地方会感染症小委員会・日本小児科学会神奈川県地方会幹事代表,「2022年シーズンのシナジス投与スケジュールに関する勧奨」. 2022 年 1 月 20 日、https://jps-kanagawa.jp/documents/sinazisu_1.pdf（2022 年 9 月 1 日アクセス）

第 2 部　CTD の概要

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価
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 6
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的クラス 8
2.5.1.2 申請効能又は効果並びに用法及び用量 8
2.5.1.3 科学的背景及び医療上のアンメットニーズ 9
2.5.1.3.1 新生児、乳幼児及び小児における RS ウイルス感染症 9
2.5.1.3.2 高リスクの新生児及び乳幼児並びに生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児 11
2.5.1.3.3 RS ウイルスによる下気道感染の季節性 13
2.5.1.3.4 現在の RS ウイルス治療及び医療上のアンメットニーズ 13
2.5.1.4 申請効能又は効果におけるニルセビマブ開発の根拠 14
2.5.1.5 臨床開発プログラム 15
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準及び規制ガイダンスの遵守 21
2.5.1.6.1 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守 21
2.5.1.6.2 規制ガイダンス 21
2.5.1.6.3 本承認申請に関連する規制当局との相談内容 21
2.5.1.6.3.1 欧州医薬品庁 22
2.5.1.6.3.2 米国食品医薬品局 23
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 25
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 26
2.5.3.1 薬物動態 26
2.5.3.1.1 用量比例性、吸収、分布、代謝及び排泄 26
2.5.3.1.2 内因性及び外因性要因の影響 27
2.5.3.1.3 薬物相互作用 27
2.5.3.2 曝露－反応関係 28
2.5.3.3 推奨用法・用量 28
2.5.3.4 薬力学：抗 RS ウイルス中和活性 29
2.5.3.5 免疫原性 32
2.5.3.6 抗ウイルス薬耐性 33
2.5.3.6.1 大規模疫学調査での耐性ウイルス評価 34
2.5.3.6.2 臨床試験での耐性ウイルス評価 34
2.5.4 有効性の概括評価 35
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験のデザイン 38
2.5.4.1.1 試験実施に対する COVID-19 パンデミックの影響 38
2.5.4.1.2 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象とした臨床試験（Study 3 及び MELODY） 39

2.5.4.1.2.1 Study 3 と MELODY の併合解析の根拠 39
2.5.4.1.3 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の小児を対象とした臨床試験（MEDLEY 及び MUSIC） 40
2.5.4.1.4 評価項目 41
2.5.4.1.5 統計手法 41
2.5.4.1.5.1 主要及び副次評価項目の解析 41
2.5.4.1.5.2 MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の探索的解析 42
2.5.4.1.5.3 MA RSV LRTI（非常に重度）の探索的解析 43
2.5.4.1.5.4 ニルセビマブによる発症抑制例数の評価のための解析 43
2.5.4.2 試験対象集団 43
2.5.4.2.1 被験者の内訳 43
2.5.4.2.2 人口統計学的特性、基準値の特性及び病歴 43
2.5.4.3 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における有効性（Study 3 及び MELODY） 45
2.5.4.3.1 主要評価項目：MA RSV LRTI に対する有効性 45
2.5.4.3.2 副次評価項目：入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性 48
2.5.4.3.2.1 探索的評価項目：MA RSV LRTI（非常に重度）に対する有効性 51
2.5.4.3.2.2 入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例が受けた治療 54
2.5.4.3.2.3 医療資源の利用 54
2.5.4.3.3 効果の持続 54
2.5.4.3.4 部分集団における有効性 55
2.5.4.3.5 呼吸器疾患（原因を問わない） 55
2.5.4.3.6 ニルセビマブによる発症抑制例数の評価 55
2.5.4.4 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の小児における発症抑制（MEDLEY 及び MUSIC） 56
2.5.4.5 有効性に関する結論 57
2.5.5 安全性の概括評価 58
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 59
2.5.5.2 臨床的安全性データベース：曝露状況及び被験者背景 60
2.5.5.3 有害事象の評価 62
2.5.5.3.1 有害事象の概要 62
2.5.5.3.1.1 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者での有害事象 62
2.5.5.3.1.2 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の被験者での有害事象 66
2.5.5.3.1.3 シーズン 1 又はシーズン 2 の MUSIC（免疫不全を有する被験者）における有害事象 66
2.5.5.3.1.4 死亡 67
2.5.5.3.1.5 皮膚反応及び皮膚過敏症反応 68
2.5.5.3.1.6 注目すべき有害事象 70
2.5.5.3.2 臨床検査 71
2.5.5.3.3 副作用 71
2.5.5.3.4 安全性の部分集団解析 72
2.5.5.3.4.1 新生児 72

2.5.5.3.4.2 シーズン 1 の Day 1 の体重が 2.5 kg 未満及びシーズン 2 の Day 1 の体重が 7 kg 未満の被験者 73
2.5.5.3.4.3 性別 74
2.5.5.3.4.4 人種 74
2.5.5.4 ニルセビマブとワクチン 74
2.5.5.5 抗体依存性増強 74
2.5.5.6 免疫原性と安全性 75
2.5.5.7 過量投与 77
2.5.5.8 市販後安全性報告 77
2.5.5.9 安全性に関する結論 77
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 79
2.5.6.1 治療の背景 79
2.5.6.2 ニルセビマブのベネフィット 79
2.5.6.3 ニルセビマブのリスク 82
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 83
2.5.6.5 ベネフィットとリスクに関する全般的結論 84
2.5.7 参考文献 87

表目次

表 1 小児における重度の RS ウイルス感染症のリスクの増加と関連するその他の医学的状態 12
表 2 ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験 16
表 3 EMA との相談の概要 22
表 4 FDA との相談の概要 24
表 5 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）に対する有効性 47
表 6 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）に対する有効性 50
表 7 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）に対する有効性 53
表 8 対象集団におけるニルセビマブの安全性プロファイルを十分に評価するための安全性データベース 61
表 9 Day 361 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 63
表 10 MEDLEY シーズン 1：Day 361 までの有害事象の概要 65
表 11 副作用 72

図目次

図 1 米国における生後 1 年目の RS ウイルス感染症の疾病負荷 10
図 2 Day 361 までの RS ウイルス感染状況別の血清中抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）：Study 3 及び MELODY 31
図 3 Day 361 までの血清中抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）：MEDLEY（シーズン 1 及びシーズン 2） 32
図 4 重要な有効性の評価項目（MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI、MA RSV LRTI［非常に重度］）における Day 151 までのニルセビマブのベネフィット：MELODY 及び Study 3 36
図 5 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 48
図 6 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 51
図 7 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児でのニルセビマブのベネフィット・リスク 85

略語及び専門用語一覧表

本概要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
ADA	antidrug antibody：抗薬物抗体
CHD	congenital heart disease：先天性心疾患
CI	confidence interval：信頼区間
CLD	chronic lung disease：慢性肺疾患
COVID-19	coronavirus infectious disease - 2019：新型コロナウイルス感染症
CPAP	continuous positive airway pressure：持続陽圧呼吸療法
CRF	case report form：症例報告書
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
Fc	fragment crystallizable：Fc 領域
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HFNC	high flow nasal cannula：高流量鼻カニューレ
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
ICU	intensive care unit：集中治療室
IEA	Integrated Efficacy Analyses：統合有効性解析
IgG1κ	immunoglobulin G1 kappa：免疫グロブリン G1κ
ISA	Integrated Safety Analysis：統合安全性解析
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
MA	medically attended：受診を要した
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MA LRTI	medically attended lower respiratory tract infection：受診を要した下気道感染
MA RSV LRTI	medically attended respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection：受診を要した RS ウイルスによる下気道感染
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
MEDI8897	nirsevimab：ニルセビマブ
MELODY 安全性コホート	MELODY (Safety Cohort)
MELODY 主要コホート	MELODY (Primary Cohort)
Study 3 推奨用量	Study 3 (Proposed Dose)
MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団	MELODY (Primary Cohort)/Study 3 Pool
MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団	MELODY (Primary Cohort)/Study 3 (Proposed Dose) Pool
MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団	MELODY (Primary Cohort)/Study 3 (Proposed Dose) Safety Pool
MELODY 併合コホート	MELODY (All Subjects)

略語及び専門用語	用語の説明
MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団	MELODY (All Subjects)/Study 3 Safety Pool
MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団	MELODY (All Subjects)/Study 3 (Proposed Dose) Safety Pool
NE	not evaluable：評価不能
NIRS/NIRS	MEDLEY においてシーズン 1 でニルセビマブ、シーズン 2 でニルセビマブが投与された群
NOCD	new onset chronic disease：新規発症慢性疾患
PALI/NIRS	MEDLEY においてシーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でニルセビマブが投与された群
PALI/PALI	MEDLEY においてシーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でパリビズマブが投与された群
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：医薬品医療機器総合機構
PT	preferred term：基本語
RR	relative risk：相対リスク
RRR	relative risk reduction：相対リスク減少
rRSV	recombinant RS visus：遺伝子組換え RS ウイルス
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
YTE	M252Y/S254T/T256E substitutions in the immunoglobulin heavy chain to increase FcRn affinity that results in the increased half-life of an antibody：抗体の半減期を改変する免疫グロブリン重鎖定常領域のアミノ酸置換（M252Y/S254T/T256E）
シーズン 1	生後初回の RS ウイルス流行シーズン
シーズン 2	生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン
小児	特に説明がない限り、臨床試験で対象となった被験者（治験薬投与時に 24 か月齢以下の新生児、乳児及び幼児を含む）全体を指す用語として「小児」を用いた。

2.5.1 製品開発の根拠

本概括評価は、ニルセビマブによる RS ウイルス感染症の発症抑制効果を評価するために実施した臨床試験（Study 3、MELODY、MELDEY 及び MUSIC）の最終解析の結果に基づき、初版提出時に提出した版を改訂したものである。初版提出時に記載した肯定的なベネフィット・リスクプロファイルに変更はない。

2.5.1.1 薬理学的クラス

ニルセビマブ（MEDI8897）は、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（mAb）であり、RS ウイルス F タンパク質の膜融合前構造に対する長時間作用型の中和抗体である。本抗体は、Fc 領域に YTE 置換を有しており血清中での消失半減期が延長されている。ニルセビマブは、融合前の F タンパク質上の抗原部位 Ø における高度に保存されたエピトープに結合する（RS ウイルス A 型及び B 型に対する 50%有効濃度：それぞれ 3.2 ng/mL 及び 2.9 ng/mL）。ニルセビマブは、ウイルスの侵入過程に必須の膜融合を阻害することにより、ウイルスを中和し、細胞間融合を阻止する。

2.5.1.2 申請効能又は効果並びに用法及び用量

米国において承認されたニルセビマブ（販売名：BEYFORTUS）の効能又は効果並びに用法及び用量を以下に示す。日本の承認申請における効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）は臨床に関する概括評価 補遺 2.5.1.1 項を参照されたい。

効能又は効果

- 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.

用法及び用量

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

  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 the table above 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.

2.5.1.3 科学的背景及び医療上のアンメットニーズ

2.5.1.3.1 新生児、乳幼児及び小児における RS ウイルス感染症

RS ウイルスは、新生児、乳幼児及び低年齢の小児の下気道感染において、世界的に最も一般的な原因であり、RS ウイルスによる下気道感染は入院の主な原因となっている。2019 年には、5 歳未満の小児のうち 3300 万人が RS ウイルスによる下気道感染を発症し、360 万人がそれにより入院したと推定されている（Li et al 2022、図 1）。高所得国では RS ウイルス感染による死亡率は低いが、入院患者の疾病負荷は大きく、最も大きな負荷が低年齢の乳幼児に生じている。予防目的の薬剤を使用しない場合、米国の新生児及び乳幼児には年間約 59 万件の受診を要する RS ウイルスによる下気道感染が発現すると推定されている（Rainisch et al 2020）。疫学的研究及び分子学的研究により、RS ウイルスは 2 つの高度に異なる系統学的サブタイプ（A 型及び B 型）に分類されており、これらは優位性を交互に交代する（Baek et al 2012、Komoyo et al 2021、Reiche and Schweiger 2009、Venter et al 2001）。

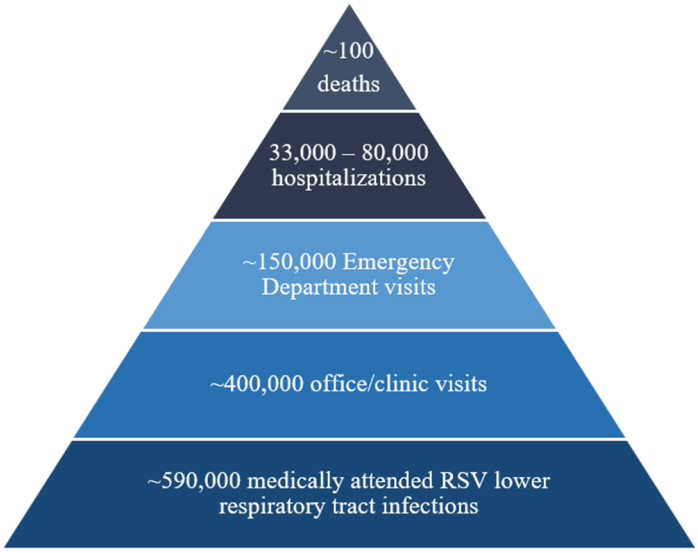
米国では、RS ウイルスは小児細気管支炎の最大 90%、小児肺炎の最大 40%の原因と推定されている（Hall 2001）。米国の 1 歳未満の乳幼児における RS ウイルス感染による平均入院率は、インフルエンザウイルス感染による入院率の 16 倍高かった（Zhou et al 2012）。0～3 歳の小児における RS ウイルスによる入院率は、パラインフルエンザに関連する入院率の 4 倍、インフルエンザウイルス感染に関連する入院率の 9 倍高かった（Forster et al 2004）。また、米国の乳幼児における RS ウイルスによる呼吸器疾患の超過死亡率は、インフルエンザと比較して 5 倍高かった（Hansen et al 2022）。

RS ウイルスによる下気道感染は、肺胞及び細気管支の感染及び炎症を特徴とする重篤で生命を脅かす可能性のある疾患である。RS ウイルスによる下気道感染は、浮腫及び粘液分泌の増加を伴う末梢気道上皮の壊死及び脱落と関連しており、気道閉塞並びに典型的な臨床像である過膨脹、無気肺及び喘鳴の原因となる（Hall 2001）。乳幼児の気道の直径が小さいことに関連して、RS ウイルスによる下気道感染は出生直後 1 年間に発現した場合が最も重度である。RS ウイルスによる入院のリスクを高める既知の因子には、男性、6 か月齢未満、密集、同胞及び保育所での曝露が含まれる（Bont et al 2016）。

すべての新生児及び乳幼児は、医学的介入を必要とする RS ウイルス感染症のリスクを有している。RS ウイルスによる下気道感染は、1 歳未満の小児における最も多い入院理由である（Hall 2001、Hall 2012、Murray et al 2014、Rha et al 2020）。欧州及び北米のデータでは、RS ウイルスによる下気道感染により入院した新生児及び乳幼児の過半数は、重大な基礎疾患を有さない正期産児であった（Hall 2012、Murray et al 2014、Bont et al 2016、Rha et al 2020、Hall et al 2013、Arriola et al 2020）。

米国では、毎年新生児及び乳児の約 7 人に 1 人が RS ウイルスによる下気道感染を発症し、受診している（Rainisch et al 2020）。RS ウイルス感染症の疾病負荷は、RS ウイルス感染症の重症度が予測できない健康な正期産児にも生じている。

図 1　　米国における生後 1 年目の RS ウイルス感染症の疾病負荷



RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Reeves et al 2020, Bont et al 2016

乳幼児では入院の疾病負荷が大きいことに加え、生後 1 年目では外来受診の疾病負荷も大きい（Lively et al 2019、Forster et al 2004）。外来で管理される疾患の重症度は、入院で管理される疾患とほぼ同程度であり、外来又は救急外来を受診した小児のそれぞれ 73%及び 85%で努力性呼吸が認められる（Hall et al 2009）。米国の研究では、RS ウイルス流行シーズン中の 5 歳未満の小児における急性呼吸器感染症による救急外来の 18%及び外来の 15%が RS ウイルスによるものであった（Hall et al 2009）。英国では、5 歳未満の小児において、1 年間の急性呼吸器疾患による一般開業医への受診の 16%が RS ウイルスによるものであった（Cromer et al 2017）。また、RS ウイ

ルスのために入院した 1 歳未満の小児を持つ働く親の欠勤及び仕事への影響は、社会経済的な負荷を増加させている（Heikkinen et al 2017、Mitchell et al 2017、Pokrzywinski et al 2019）。

乳幼児期に RS ウイルス感染症を適切に管理することにより、その後に長期的なベネフィットが得られる可能性がある。乳幼児における RS ウイルスによる下気道感染は、長期の呼吸器系疾患の罹患率（成人期の喘鳴、喘息、肺機能障害等）と関連している。乳幼児期から小児期までのコホートを前向きに追跡した長期研究では、乳幼児期における RS ウイルスによる細気管支炎の病歴とその後の喘鳴エピソード及び／又は喘息の発現率の増加との関連が示唆された（Escobar et al 2013、Pérez-Yarza et al 2007、Romero et al 2010、Ruotsalainen et al 2010、Sigurs et al 2005、Billard and Bont 2023）。

2.5.1.3.2 高リスクの新生児及び乳幼児並びに生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児

肺の発育不全、血管又は肺機能の障害、気道内での分泌物貯留及び免疫不全は、いずれも RS ウイルスによる下気道感染の病態を悪化させ、重症度を高める可能性がある。染色体異常、心臓病変、神経筋疾患、慢性肺疾患（CLD）、気道異常及び免疫不全などの複数の疾患合併は、RS ウイルス感染症の重症化リスク及び重度の RS ウイルス感染症による死亡リスクの大幅な増加と関連している（Manzoni et al 2017、Chaw et al 2020a、Chaw et al 2020b、Resch et al 2009、Thorburn 2009）。

先天性心疾患（CHD）を有する小児では、RS ウイルスによる下気道感染の発現時に CHD を有さない小児と比較して RS ウイルス関連の入院率（発現率の比：2.8）及び死亡率（相対リスク［RR］16.5）が増加する。また、集中治療室（ICU）への入院（RR 3.9）、酸素補給（RR 3.4）及び人工呼吸器（RR 4.1）などのより積極的な治療を必要とする頻度も増加する（Chaw et al 2020a）。

同様に、未熟児 CLD を有する小児では、RS ウイルスによる下気道感染の発現時に未熟児 CLD を有さない小児と比較して入院率（オッズ比［OR］2.6）及び死亡率（OR 12.8）が増加し、ICU への入院（RR 2.9）、酸素補給（OR 4.2）及び人工呼吸器（OR 8.2）を必要とする頻度が増加する（Chaw et al 2020b）。

免疫不全を有する小児は特に重度の呼吸器疾患を発現し、入院が長期化し、ICU への入院率が高くなる可能性がある（Asner et al 2013、Moyes et al 2013、Manzoni et al 2017）。また、RS ウイルス関連の死亡率は、RS ウイルスに感染した健康な乳幼児では 0.5%未満であるのに対し、免疫不全を有する未治療の小児では 60%に達する可能性がある（Asner et al 2013、Moyes et al 2013）。

重度の RS ウイルス感染症のリスクが高いその他の小児には、ダウン症候群、嚢胞性線維症又は神経／神経筋障害を有する小児が含まれる（表 1）。

これらの脆弱な集団では、RS ウイルスに対する予防策が必要である。

表 1　小児における重度の RS ウイルス感染症のリスクの増加と関連するその他の医学的状態

状態	RS ウイルス感染症の影響
免疫不全を有する小児（Asner et al 2013、Moyes et al 2013、Manzoni et al 2017）	RS ウイルス関連の死亡率（Asner et al 2013、Moyes et al 2013）： • 免疫不全を有する未治療の小児では最大 60%、RS ウイルスに感染した健康な乳幼児では 0.5%未満 RS ウイルス関連の入院率（免疫不全を有する小児／若年成人）（Manzoni et al 2017）： • 1000 例あたり 11～187 例 • 以下を伴う平均 6～10 日の入院 • 最大 29%の ICU への入院 • 最大 21%の挿管及び／又は人工呼吸器 HIV に感染した小児 vs 未感染の小児（Moyes et al 2013）： • 急性の RS ウイルスによる下気道感染に起因する入院のリスクの 3～5 倍の増加 • 死亡のオッズの上昇（調整 OR：31.1、95% CI：5.4～179.8） • 5 日を超える入院のオッズの上昇（調整 OR：4.0、95% CI：1.5～10.6）
ダウン症候群（Manzoni et al 2017）	RS ウイルスによる入院のリスク因子（併存するリスク因子［CHD 及び未熟児］を除外した場合）： • 3 歳未満における RS ウイルスによる入院の発現率の比：3.5～10.5（健康な小児との比較） • RS ウイルスによる入院率：1000 例あたり 70～195 例 • 健康な小児と比較して、疾患の重症度の上昇、入院期間の延長及び呼吸補助（挿管及び／又は人工呼吸器）のリスクの増加
嚢胞性線維症（Manzoni et al 2017）	RS ウイルスによる入院のリスク因子： • 2 歳未満における RS ウイルスによる入院の発現率の比：2.5～4.3（健康な小児との比較） • RS ウイルスによる入院率：1000 例あたり 64～181 例 • さまざまな形態の肺の基礎疾患（嚢胞性線維症を含む）を有する小児における RS ウイルス関連の入院期間、ICU への入院及び人工呼吸器の使用は CLD を有する小児と同様
神経及び神経筋障害、先天奇形、その他の慢性疾患（Manzoni et al 2017）	神経及び神経筋障害（二分脊椎、脳性麻痺及び筋ジストロフィーを含む）は以下と関連： • RS ウイルスによる入院のリスクの有意な増加（$p < 0.05$）及び罹患率の上昇（$p < 0.05$） その他の先天奇形及び慢性疾患は以下と関連： • RS ウイルスによる入院のリスクの有意な増加（$p < 0.05$）

CHD = 先天性心疾患、CI = 信頼区間、CLD = 慢性肺疾患、HIV = ヒト免疫不全ウイルス、ICU = 集中治療室、OR = オッズ比

2.5.1.3.3 RS ウイルスによる下気道感染の季節性

RS ウイルスの流行は例年ほぼ予測可能である。RS ウイルスの流行時期について、各半球で緯度による差異が世界的に認められている（Li et al 2019）。米国では、RS ウイルスの感染は一般的に 10 月から 3 月にかけて活発であり、1 月がピークである（Li et al 2019）。米国における RS ウイルスの流行期間の中央値は、地域によって 11～17 週間である。

2020～2021 年の流行シーズンは例年と異なり、COVID-19 の予防策の影響により、世界的に RS ウイルスの大きな流行は起こらなかった。その結果、COVID-19 による行動制限中に一般的な量の RS ウイルスへの曝露がなく、感染しやすい小児の集団が増加した。疫学モデルでは、この RS ウイルスへの感受性の増加が将来の RS ウイルスの流行時期及び重症度の上昇に影響する可能性が予測され（Baker et al 2020）、シーズン外の流行が実際に広く認められた（CDC 2021a、CDC 2021b、Ujiie et al 2021、van Summeren et al 2021、Williams et al 2021）。RS ウイルスのリバウンド及びシーズン外の流行の潜在的な要因には、学校の再開及び集団の感受性の増加が含まれている（Li et al 2022）。米国における 2022～2023 年の RS ウイルス流行データでは、COVID-19 パンデミック前にみられていた季節性の流行に戻りつつあることが示唆された（CDC 2023）。

RS ウイルス感染の季節的な急増は、一般診療、救急医療及び小児救命救急医療を圧迫する（ACPRC 2021）。RS ウイルスにより入院した 2 歳未満の小児に関する欧州及び北米のデータでは、入院期間の中央値は 2～12 日であり、約 2～12%の小児が ICU に入院した（Bont et al 2016）。年間の小児集中治療の需要は 11 月及び 12 月にピークに達し、主に 1 歳未満の乳幼児における細気管支炎及び肺炎等の呼吸器感染症による予定外の入院が原因となっていることを示すデータが得られている（NHS 2017）。この影響は大きく、冬季における小児の待機手術の遅延を引き起こしている。

2.5.1.3.4 現在の RS ウイルス治療及び医療上のアンメットニーズ

外来患者における RS ウイルス感染の管理は基本的に対症療法であり、補水（経口摂取が不十分な場合の脱水防止のための静脈内輸液を含む）が行われる。RS ウイルス感染により入院した小児の治療では、呼吸困難の重症度に応じて酸素補給又は持続陽圧呼吸療法（CPAP）、高流量鼻カニューレ（HFNC）療法若しくは人工呼吸器による呼吸補助が使用される場合がある（Baraldi et al 2014、Turnham et al 2017）。

重度の RS ウイルス感染症に対する唯一の承認済みの治療法として、リバビリンの吸入製剤が欧州の一部の国、英国及び米国で承認（日本では未承認）されている（EMA 2018b、UKHSA 2021、Virazole PI 2019）。リバビリンは RS ウイルスの複製を阻害する合成グアノシンヌクレオシドアナログであり、感染の初期段階で開始する必要がある。リバビリンには、長時間のエアロゾル投与の必要性、曝露した医療従事者での毒性の可能性及び費用等、多くの制限がある。特に、臨床試験データが限られているために有効性が確立されておらず（Hoover et al 2018）、その使用は推奨されていない。

すべての新生児及び乳幼児で RS ウイルス感染症を予防することは、公衆衛生上の重要な優先事項である（Giersing et al 2019）。COVID-19 パンデミック対策で見られたように、非薬物性の介入は一時的に RS ウイルス感染者数を減少させる可能性があるが、長期間持続可能な予防方法で

はない。ワクチン開発に60年以上が費やされているにもかかわらず、新生児及び乳幼児におけるRSウイルス感染症の発症抑制を目的とする承認されたワクチンはない（Ruckwardt et al 2019）。

シナジス®（パリビズマブ、米国で1998年、欧州で1999年に承認、日本で2002年に承認）は小児における RS ウイルス感染症の発症抑制を目的とする薬剤として承認されているが、在胎期間35週以下でRSウイルス流行シーズン開始時に6か月齢未満の早産児、未熟児CLD又は血行動態に異常のある CHD を有する 2 歳未満の小児のみを適応としている（Synagis US-PI 2020、Synagis SmPC 2021、シナジス®添付文書 2021）。パリビズマブはRSウイルスのFタンパク質に対するヒト化RSウイルスmAbである（Johnson et al 1997）。Fタンパク質におけるパリビズマブの標的部位は、ニルセビマブの標的部位とは異なっている。パリビズマブは消失半減期が約 1 か月であるため、RS ウイルス流行シーズンを通して毎月投与（筋肉内注射）する必要がある。RSウイルス流行シーズン中の毎月の受診による負担は、投与遵守の障害となり、パリビズマブのベネフィットを損なう可能性がある（Wong et al 2018）。また、米国では、パリビズマブの使用は高リスクの新生児及び乳幼児の比較的小規模な集団にさらに限定することが推奨されており、RSウイルス感染による疾病負荷を減少させる効果は限られる。

以上より、すべての新生児及び乳幼児の集団に対して承認されている RS ウイルス感染症の発症抑制を目的とする薬剤及び推奨されている RS ウイルス感染症の治療薬は存在しないため、ほとんどの新生児及び乳幼児はRSウイルスに対して無防備である。

2.5.1.4 申請効能又は効果におけるニルセビマブ開発の根拠

RS ウイルス感染症による疾病負荷及びその重篤性から、RS ウイルスの予防は世界的な優先事項であり、60年以上にわたってワクチン開発が続けられている。ニルセビマブの開発時点では、小児を対象として RS ウイルスに対して承認されているワクチンはなく、一般診療で推奨される治療法もなかった。最近まで RS ウイルス感染症の発症抑制で承認されている唯一の薬剤であったパリビズマブは、RS ウイルス流行シーズン中に毎月注射する必要があり、リスクの高い集団を適応としており、大部分の新生児及び乳幼児は無防備である。

ニルセビマブは、遺伝子組換えヒトIgG1κ mAbであり、RSウイルスのA型及びB型のいずれのサブタイプに対しても強力な中和活性を有する。ニルセビマブは、Fc 領域中でM252Y/S254T/T256E（YTE）の 3 つのアミノ酸を置換することで、血清中の消失半減期を延長している。固定用量の単回投与により、少なくとも 5 か月の発症抑制効果を得ることを目的としている。

以下の理由により、ニルセビマブは重要な医療上のニーズを満たす可能性がある：

- RS ウイルス感染症の流行は例年予測可能であり、一般的な持続期間は 5 か月未満である。
- RS ウイルス流行シーズンの開始前（RS ウイルス流行シーズン中に出生した小児では出生時）のニルセビマブの単回投与により、少なくとも 5 か月の発症抑制効果を得ることができる。
- 生後2回目のRSウイルス流行シーズンまで重度のRSウイルス感染症に対して脆弱な小児を含め、重度の疾患のリスクが高い小児において、ニルセビマブの単回投与は現在の標準的な発症抑制の薬剤（RSウイルス流行シーズン中に月1回で計5回の注射を必要とするパリビズマブ）よりも利点がある。
- ニルセビマブの発症抑制効果は迅速に発揮されるため、COVID-19 パンデミックで認められたようなRSウイルスの流行時期の変化に対応可能である。

2.5.1.5　臨床開発プログラム

ニルセビマブの臨床開発プログラムでは、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児並びに生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児における RS ウイルスによる下気道疾患の発症抑制のためのニルセビマブの安全性及び有効性を検討した。本申請の臨床データパッケージには、二重盲検、ランダム化試験 3 試験（Study 3［D5290C00003］、MELODY［D5290C00004］及び MEDLEY［D5290C00005］）及び免疫不全を有する小児を対象とした非盲検試験 1 試験（MUSIC［D5290C00008］）が含まれている。

これらの 4 試験は完了し、いずれもシーズン 1（Study 3 及び MELODY）並びにシーズン 1 及び 2（MEDLEY 及び MUSIC）の Day 361 まで安全性の追跡調査を実施した。また、MELODY では Day 511 まで下気道感染の発現割合の追跡調査を実施した。

臨床データパッケージには、安全性、薬物動態（PK）及び抗薬物抗体（ADA）を評価した完了済みの用量漸増試験 2 試験（Study 1［D5290C00001］及び Study 2［D5290C00002］）も含まれており、これらの試験のデータは（MELODY、Study 3 及び MEDLEY とともに）小児におけるニルセビマブの有効な曝露量を設定するための母集団 PK モデルに用いた。

試験デザインの概要を表 2 に、詳細を 2.5.4.1 項に示す。これらの試験のデータに基づき、ニルセビマブの臨床薬理（2.5.3 項）、有効性（2.5.4 項）及び安全性（2.5.5 項）を評価した。

表 2 に示した臨床試験では、最終解析の CSR を作成済みである。

表 2　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

試験番号 （略称） 資料区分	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法及び用量	解析別のランダム化例数 （投与例数）
完了				
D5290C00001 **（Study 1）** **参考資料**	第I相、用量漸増、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（安全性、PK 及び ADA）	18 歳以上 50 歳未満の健康成人	**ニルセビマブ：** 300、1000 又は 3000 mg 単回静脈内投与 100 又は 300 mg 単回筋肉内投与 **プラセボ：**単回筋肉内／静脈内投与	**ニルセビマブ：**102 例（102 例） **プラセボ：**34 例（34 例）
D5290C00002 **（Study 2）** **参考資料**	後期第 I 相／前期第 II 相、用量漸増、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（安全性、PK 及び ADA）	生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える早産児（在胎期間 32 週以上 35 週未満）	**ニルセビマブ：**10、25 又は 50 mg 単回筋肉内投与 **プラセボ：**単回筋肉内投与	**ニルセビマブ：**71 例（71 例） **プラセボ：**18 例（18 例）
D5290C00003 **（Study 3）** **評価資料**	後期第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（有効性、安全性、PK 及び ADA） 有効性の主要評価項目：MA RSV LRTI 副次評価項目：入院を伴う MA RSV LRTI	生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満） 23 か国	**ニルセビマブ：**50 mg 単回筋肉内投与 **プラセボ：**単回筋肉内投与	**最終解析** [a] **ニルセビマブ：**969 例（968 例） （推奨用量となる体重 5 kg 未満の被験者 570 例［572 例］を含む） **プラセボ：**484 例（479 例） （推奨用量となる体重 5 kg 未満の被験者 290 例［288 例］を含む）

表 2　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

試験番号 （略称） 資料区分	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法及び用量	解析別のランダム化例数 （投与例数）
D5290C00004 **（MELODY）** **評価資料**	第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（有効性、安全性、PK 及び ADA） 有効性の主要評価項目：MA RSV LRTI 副次評価項目：入院を伴う MA RSV LRTI	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後期早産児（在胎期間 35 週以上） 31 か国（日本を含む）	**ニルセビマブ：**50 mg（体重 5 kg 未満）又は 100 mg（体重 5 kg 以上）単回筋肉内投与 **プラセボ：**単回筋肉内投与	主要解析 [b] **主要コホート：** **ニルセビマブ：**994 例（987 例） **プラセボ：**496 例（491 例） 安全性解析 [c] **主要コホート：** 上記と同じ **安全性コホート：** **ニルセビマブ：**1015 例（1011 例） **プラセボ：**507 例（505 例） **最終解析（併合コホート）[d]：** **ニルセビマブ：**2009 例（1997 例） **プラセボ：**1003 例（997 例）

表 2　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

試験番号 （略称） 資料区分	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法及び用量	解析別のランダム化例数 （投与例数）
D5290C00005 **（MEDLEY）** **評価資料**	第 II/III 相、ランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照（安全性、記述的な有効性、PK 及び ADA）	生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎えるパリビズマブの適応となる小児 **シーズン 1**：CLD 又は CHD を有さない在胎期間 35 週 0 日以下の早産児（早産児コホート）並びに CLD 又は CHD を有する正期産児及び早産児（CLD/CHD コホート） **シーズン 2**：シーズン 1 でニルセビマブ又はパリビズマブを投与された 12 か月齢以上 24 か月齢以下の CLD 又は CHD を有する小児（CLD/CHD コホート） 25 か国（日本を含む）	**シーズン 1** **ニルセビマブ**：50 mg（体重 5 kg 未満）又は 100 mg（体重 5 kg 以上）単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回 **パリビズマブ**：月 1 回の 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回 **シーズン 2** CLD/CHD コホートのうち、シーズン 1 でニルセビマブを投与された被験者は、ニルセビマブ 200 mg の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回 CLD/CHD コホートのうち、シーズン 1 でパリビズマブを投与された被験者は、1：1 の割合でニルセビマブ（200 mg の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回）又はパリビズマブ（月 1 回の 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回）に再びランダムに割付け	**主要解析（シーズン 1）**[e] **併合コホート（早産児コホートと CLD/CHD コホートの合計）：** **ニルセビマブ**：616 例（614 例）、早産児コホート 407 例（406 例）、CLD/CHD コホート 209 例（208 例） **パリビズマブ**：309 例（304 例）、早産児コホート 208 例（206 例）、CLD/CHD コホート 101 例（98 例） **シーズン 2 解析**[f] **CLD/CHD コホート：** ニルセビマブ／ニルセビマブ：180 例（180 例） パリビズマブ／ニルセビマブ：40 例（40 例） パリビズマブ／パリビズマブ：42 例（42 例） **最終解析**[g] 最終解析は上記のシーズン 1 解析及びシーズン 2 解析と同一の被験者数で実施した。

表 2　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

試験番号 （略称） 資料区分	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法及び用量	解析別のランダム化例数 （投与例数）
D5290C00008 **（MUSIC）** **評価資料**	第 II 相、非盲検、非対照、単回投与（安全性、記述的な有効性、PK 及び ADA）	免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児： 生後 1 年目で治験薬投与時に生後初回の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 1）を迎える 又は 生後 2 年目で治験薬投与時に生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 2）を迎える 8 か国（日本を含む）	**生後 1 年目コホート：** **ニルセビマブ：**50 mg（体重 5 kg 未満）又は 100 mg（体重 5 kg 以上）単回筋肉内投与 **生後 2 年目コホート：** **ニルセビマブ：**200 mg 単回筋肉内投与	**最終解析** [h] ランダム化されず推奨用量のニルセビマブを投与された免疫不全を有する 100 例（生後 1 年目 46 例及び生後 2 年目 54 例 [i]）

[a] Study 3 の最終解析（DBL：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）には、ランダム化されたすべての被験者の Day 361 までのデータが含まれた。プラセボにランダム化された 2 例が誤ってニルセビマブを投与され、いずれも As-treated 解析対象集団ではニルセビマブ群に含まれた。

[b] MELODY の主要解析（DCO：2021 年 3 月 11 日）には、主要コホートでランダム化されたすべての被験者の Day 361 までのデータが含まれた。主要解析は主要コホートにおける有効性の最終解析であり、Day 151 までの有効性データが含まれた。

[c] MELODY の安全性解析（DCO：2022 年 3 月 31 日）には、安全性コホートでランダム化されたすべての被験者の Day 151 までのデータが含まれた。MELODY の安全性解析の DCO 時点で、主要コホートは試験を完了していた（Day 511 まで追跡調査を受けた）。安全性解析には、安全性コホートにおける Day 151 までの有効性データが含まれ、安全性解析は、安全性コホートにおける有効性の最終解析であった。その後、安全性コホートの被験者が Day 361 まで追跡調査を受けた時点（Day 511 までの追跡調査は継続中）で追加の安全性解析を実施した。また、この時点で MELODY と Study 3 の安全性の最終併合解析を実施した。

[d] MELODY の最終解析（DBL：2023 年 4 月 19 日）には、ランダム化されたすべての被験者の Day 361 までの安全性データ並びに Day 511 までの呼吸器疾患の発現割合が含まれた。この最終解析では、安全性コホートの 1 例の治験薬の割付けをニルセビマブからプラセボへ訂正した。

[e] MEDLEY の主要解析（DCO：2021 年 5 月 3 日）には、併合コホート（早産児コホート +CLD/CHD コホート）でランダム化されたすべての被験者がシーズン 1 の Day 151 までの追跡調査を完了し、得られたすべての安全性、PK、ADA 及び記述的な有効性データが含まれた。

[f] MEDLEY では、CLD/CHD コホートの被験者がシーズン 2 へ移行し、2 回目の治験薬を投与された。MEDLEY のシーズン 2 解析（DCO：2022 年 4 月 30 日）には、CLD/CHD コホートでランダム化されたすべての被験者におけるシーズン 2 の Day 151 までのデータが含まれた。シーズン 2 解析には、シーズン 1（シーズン 1 の Day 361 まで）及びシーズン 2（シーズン 2 の少なくとも Day 151 まで）に得られたすべてのデータが含まれた。シーズン 2 解析では、ランダム化例数（投与例数）は、「シーズン 1 の治験薬／シーズン 2 の治験薬」（例えば「パリビズマブ／ニルセビマブ」はシーズン 1 でパリビズマブにランダム化され、シーズン 2 でニルセビマブに再びランダム化された被験者を指す）と表記した。

[g] MEDLEY の最終解析（DBL：2023 年 2 月 22 日）には、シーズン 1 及びシーズン 2 におけるすべての被験者の Day 361 までのデータが含まれた。

[h] MUSIC の最終解析（DBL：2023 年 4 月 18 日）には、すべての被験者の Day 361 までのデータが含まれた（シーズン 1 及びシーズン 2）。

[i] MUSIC の生後 2 年目の 54 例には、生後 2 年目で MUSIC に組み入れられ、計画された用量（200 mg）の 50%（100 mg）を投与された 2 例（いずれも 1[redacted]か月齢）を含む。

ADA = 抗薬物抗体、CHD =（血行動態に異常のある）先天性心疾患、CLD =（未熟児）慢性肺疾患、DBL = データベースロック、DCO = データカットオフ、MA RSV LRTI = 受診を要した RS ウイルスによる下気道感染、PK = 薬物動態

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準及び規制ガイダンスの遵守

2.5.1.6.1 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守

アストラゼネカ社の手順書、社内品質管理方法及び監査プログラムにより、医薬品規制調和国際会議が規定する医薬品の臨床試験の実施の基準に従って臨床試験プログラムが実施されたことを保証する。

2.5.1.6.2 規制ガイダンス

ニルセビマブの臨床試験のデザイン、実施及び治験総括報告書（CSR）作成では、医薬品の臨床試験の実施の基準に加えて以下のガイドラインを考慮した。

- Respiratory Syncytial Virus Infection: Developing Antiviral Drugs for Prophylaxis and Treatment Guidance for Industry（FDA 2017）
- Guideline on Clinical Evaluation of Vaccines（EMA 2018a）
- Guideline of the Clinical Evaluation of Medicinal Products Indicated for the Prophylaxis or Treatment of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease（EMA 2018b）

また、以下の COVID-19 に関連した臨床試験に関する規制ガイダンスにも従った：

- Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency（FDA 2021）
- Guidance on the Management of Clinical Trials During the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic（EMA 2021）
- Points to Consider on Implications of Coronavirus Disease (COVID-19) on Methodological Aspects of Ongoing Clinical Trials（EMA 2020）
- Managing Clinical Trials During Coronavirus (COVID-19)（MHRA 2020）

本申請に含めたニルセビマブの臨床プログラムは、これらのガイドラインに示された基準を満たしている。臨床試験のデザイン及び実施に対する COVID-19 の影響については、2.5.4.1.1 項に記載した。

2.5.1.6.3 本承認申請に関連する規制当局との相談内容

臨床開発計画は、小児におけるニルセビマブの開発プログラムに関する規制当局の助言を踏まえてデザインされており、RS ウイルスに関する FDA 及び EMA のガイドライン（FDA 2017、EMA 2018b）に従っている。

臨床試験プログラム（Study 3、MELODY 及び MEDLEY）の計画を確認するために、20[redacted]年の[redacted]に FDA、EMA 医薬品委員会（CHMP）及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）に科学的助言を求め、[redacted]に関する最初の助言を得た。これらの相談を通して、[redacted]が確認され、[redacted]が提示された。

20[redacted]年[redacted]月、EMA CHMP 及び FDA から追加の科学的助言を得た。科学的助言を要求した目的は、[redacted]

[redacted]を提供し、[redacted]について合意することであった。

科学的助言は、EMA CHMP、Rapporteur（デンマーク医薬品庁）及び Co-Rapporteur（Paul Ehrlich Institute、ドイツ）との[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月）並びに FDA との[redacted]相談（20[redacted] 年[redacted]月）でも得られた。

各規制当局との臨床に関する主な合意内容の概要を以下に示す。

PMDA からの助言については、臨床に関する本概括評価補遺 2.5.1.4 項を参照されたい。

欧州におけるニルセビマブの承認申請（EMEA/H/C/005304）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に提出した。迅速審査の手続きにより、ニルセビマブは小児における RS ウイルスによる下気道疾患の発症抑制を適応として 2022 年 10 月 31 日に承認された。重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児における生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまでの適応拡大を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に EMA に申請した。

米国におけるニルセビマブの承認申請は、2022 年 9 月 26 日に提出した。FDA は 2023 年 6 月 8 日に諮問委員会を開催し、新生児及び乳児、並びに生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児をニルセビマブの適応とすることを推奨した。2023 年 7 月 17 日に承認された。米国において承認された効能又は効果並びに用法及び用量を 2.5.1.2 項に示す。

2.5.1.6.3.1 欧州医薬品庁

EMA との相談及び臨床に関する主な合意の概要を表 3 に示す。

表 3 EMA との相談の概要

相談	合意の概要
[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月）	科学的助言を通して[redacted]が確認され、[redacted]が提示された。 [redacted]が受け入れられた。 EMA の助言に基づき、[redacted]し、以下の内容を更新した：（1）[redacted]及び（2）[redacted]。

表 3 EMA との相談の概要

相談	合意の概要
CHMP からの文書による科学的助言（20[redacted] 年[redacted] 月）	CHMP は、[redacted]の後に、[redacted]に関して、[redacted]と助言した。[redacted]は以下のデータに基づく。 • [redacted] • [redacted] • [redacted] また、CHMP は、これらのデータから[redacted]、[redacted]された場合、[redacted]と考えられると助言した。
Rapporteur 及び Co-Rapporteur との[redacted]相談（20[redacted] 年[redacted] 月）	[redacted]であり、[redacted]ことが確認された。 [redacted]、[redacted]と考えられた。 Rapporteur と Co-Rapporteur は、[redacted]ことを支持した。
迅速審査の申請	CHMP により 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に承認された。
EMA 小児委員会	2～18 歳未満の小児の集団における臨床試験の免除及びパリビズマブの適応となる集団への有効性の外挿計画を含む、小児用医薬品開発計画が 2016 年 5 月 20 日に合意された（EMEA-001784-PIP01-15）。 小児用医薬品開発計画の修正について、2019 年 9 月 10 日、2020 年 3 月 18 日及び 2021 年 8 月 11 日に EMA から合意を得た。 最新の小児用医薬品開発計画は、初回の承認申請資料で合意した臨床データパッケージに合わせて修正された。

CHMP = 医薬品委員会、EMA = 欧州医薬品庁、PK = 薬物動態

2.5.1.6.3.2 米国食品医薬品局

FDA との相談及び臨床に関する主な合意の概要を表 4 に示す。

表 4　　FDA との相談の概要

相談	合意の概要
[redacted]相談／[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]に、[redacted]について以下の助言を得た： • [redacted]ことが合意された。 • [redacted]について合意された。 • FDA は、[redacted]と助言した。
[redacted]相談／[redacted]の会議（20[redacted]年[redacted]月）	助言を通して[redacted]と[redacted]が確認され、[redacted]が提示された。 この助言に基づき、[redacted]し、以下の内容を更新した： • [redacted]として[redacted]した。 • [redacted]し、[redacted]した。 • [redacted]するため、[redacted]した。
[redacted]の相談	ニルセビマブの承認申請における[redacted]、並びに[redacted]を FDA へ提出した。 [redacted]し、FDA の推奨事項を取り入れた。

表 4　　FDA との相談の概要

相談	合意の概要
[redacted]（20[redacted] 年 [redacted] 月）	[redacted]の目的は、[redacted]を FDA へ提供し、[redacted]について合意することであった。 FDA は、[redacted]に合意した。 [redacted]するため、FDA は、[redacted]し、[redacted]ことを助言した。[redacted]し、[redacted]ことが合意された。 FDA は、[redacted]に合意した。[redacted]が合意された。
FDA との[redacted]の合意（20[redacted]年 [redacted] 月）	[redacted]が合意された。 合意された[redacted]では、[redacted]が含まれている。

ADA = 抗薬物抗体、CHD = 先天性心疾患、CLD = 慢性肺疾患、COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症、FDA = 米国食品医薬品局、PK = 薬物動態

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

市販のニルセビマブ製剤は、医療従事者による筋肉内注射を想定したプレフィルドシリンジ充填無菌液剤であり、ニルセビマブを 50 mg（充填量：0.5 mL）又は 100 mg（充填量：1.0 mL）含む 2 製剤とする予定である。製剤は、30 mmol/L L-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩、80 mmol/L L-アルギニン塩酸塩、120 mmol/L 精製白糖、0.02%（w/v）ポリソルベート 80 からなる緩衝液（pH 6.0）にニルセビマブが 100 mg/mL の濃度で調製される。

ニルセビマブ製剤は、安定性を確保し、かつ投与の利便性を向上させることを目的として開発した。処方成分は、製剤の溶解性と安定性についての経験に基づき開発した。処方には保存剤は含まず、製剤は単回投与のみを想定している。

初期の臨床試験（Study 1 及び Study 2）は、ポリソルベート 80 の濃度が 0.04%（w/v）であること以外はその後の試験と同様の処方で、ガラスバイアルに充填した凍結乾燥製剤を用いて実施した。Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC は、市販製剤と同じ液剤処方（ただし、仕様はガ

ラスバイアル）を用いて実施した。市販のプレフィルドシリンジ製剤は臨床試験では使用されなかったものの、規制当局（FDA、EMA 及び PMDA）より、[redacted]、との肯定的な助言を得ている。これらの分析的同等性／同質性試験の結果、市販のプレフィルドシリンジ製剤はバイアル製剤（臨床試験で使用）と同等であることが示された（第 3 部 2.S.2.6 項）。

臨床生物薬剤学試験は実施しなかった。

ニルセビマブの生物薬剤学試験の概要については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項を参照のこと。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ニルセビマブの PK、薬力学（PD）及び免疫原性は、Study 1、Study 2、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で評価した（試験デザインの概要は表 2 参照）。

Study 1、Study 2、Study 3 及び MELODY 主要コホートの併合データを用いて母集団 PK モデルを構築した。有効性を評価した試験（Study 3 及び MELODY 主要コホート）における個別の曝露量を推定し、有効性の主要評価項目（Day 151 までの MA RSV LRTI）の曝露－反応解析及び有効性の目標曝露量の設定に使用した。

MEDLEY の対象集団に対する有効性の PK に基づく外挿を支持するため、MEDLEY（シーズン 1 及びシーズン 2）のデータを用いて母集団 PK モデルを順次更新した。MEDLEY の対象集団（早産児［シーズン 1］及び CLD/CHD を有する小児［シーズン 1 及びシーズン 2］を含む）における個別の曝露量を推定し、目標曝露量と比較した。MUSIC における生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える免疫不全を有する小児についても、有効性を PK に基づいて外挿するために PK 評価を実施した。

ニルセビマブの免疫原性は臨床試験 6 試験で評価し、ニルセビマブの ADA が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響を評価した。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC のデータを用いて臨床試験での耐性ウイルス評価を実施した。ニルセビマブの結合部位置換の世界的な発現割合を評価するため、RS ウイルスの大規模疫学調査を実施した。

ニルセビマブの臨床薬理の解析及び結果の詳細（PK、PD、免疫原性及び耐性ウイルスを含む）については、臨床薬理試験 2.7.2 項を参照のこと。ニルセビマブの免疫原性並びに ADA が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響の詳細については、第 5 部 3.5.3 項 Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）を参照のこと。ADA が有効性及び安全性に及ぼす影響については、臨床的有効性 2.7.3.3.4 項及び臨床的安全性 2.7.4.5.5 項にも記載した。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 用量比例性、吸収、分布、代謝及び排泄

ニルセビマブの PK について、ニルセビマブの臨床試験 5 試験（Study 1、Study 2、Study 3、MELODY 主要コホート及び MEDLEY）のデータ及びこれらの試験を含む母集団 PK 解析に基づき、以下の特徴が示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.1 項、2.7.2.3.2 項、2.7.2.3.3 項）。

- 25～300 mg の用量範囲で筋肉内投与後のニルセビマブの全身曝露量は用量に比例して増加した。

- ニルセビマブを筋肉内投与したとき、最高血清中濃度到達時間の中央値（範囲）は 6（1～28）日であった。母集団 PK 解析で推定した吸収半減期は 1.7 日、絶対バイオアベイラビリティは 84%であった。
- 母集団 PK 解析で推定した体重 5 kg で月経後月齢 11.1 か月の代表的な小児におけるニルセビマブの中央及び末梢コンパートメントの分布容積はそれぞれ 216 mL 及び 261 mL であった。
- ニルセビマブはヒト mAb であり、体内に広く分布しているタンパク質分解酵素により分解される。ニルセビマブは肝酵素により代謝されない。
- 母集団 PK 解析で推定した体重 5 kg で月経後月齢 11.1 か月の代表的な小児におけるニルセビマブのクリアランスは 3.42 mL/day であった。
- モデルで推定した小児におけるニルセビマブの終末相の消失半減期の平均値（標準偏差）は 71.4（11.4）日であった。

2.5.3.1.2 内因性及び外因性要因の影響

母集団 PK 解析では、ニルセビマブのクリアランスは体重及び月経後月齢に依存することが示された。人種及び ADA について、PK に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。2 歳以下の小児では性差が想定されないため、ニルセビマブの PK に及ぼす性別の影響は評価しなかった。詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.4 項を参照のこと。

ニルセビマブの PK に及ぼす腎又は肝機能障害の影響を検討する臨床試験は実施しなかった。腎臓又は肝臓を介する代謝排泄は mAb の主要な消失経路ではないため、腎又は肝機能の変化がニルセビマブのクリアランスに影響する可能性は低い。

CLD 及び CHD の合併について、PK に及ぼす統計学的に有意な影響は認められなかった。ただし、低γグロブリン血症と関連することが知られている血中タンパク質喪失（Otani et al 2022）の状態にある小児の一部では、ニルセビマブのクリアランスの上昇が認められ、クリアランスの上昇は基礎疾患の血中タンパク質喪失の重症度と直接関連していると考えられた（詳細は 2.5.4.4 項参照）。

2.5.3.1.3 薬物相互作用

ニルセビマブの薬物相互作用試験は実施しなかった。ニルセビマブは典型的な mAb であることから主に細網内皮系を介する異化により消失するが、肝臓及び腎臓を介する代謝排泄は主要な消失経路ではない。このため、シトクロム P450（CYP）が関与する代謝経路を誘導又は阻害する低分子薬物がニルセビマブの PK に影響する可能性はないと考えられる。

ニルセビマブは原因となる病原体（RS ウイルス）のタンパク質を標的とし、ヒトでは内因性標的を有さない。加えて、分子サイズが大きいことから、低分子の代謝に関与することで低分子の PK の変動要因となる CYP 酵素をニルセビマブが直接的又は間接的に誘導又は阻害する可能性はないと考えられる。

以上より、ニルセビマブが受動的又は能動的に関与する臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性は低いと評価された。

ニルセビマブとワクチンの同時投与に関する情報は 2.5.5.4 項に示した。

2.5.3.2 曝露－反応関係

Study 3 及び MELODY 主要コホートにおけるニルセビマブの曝露－反応関係の評価では、$AUC_{baselineCL}$（用量及びベースライン時のクリアランスから算出）と、目標 $AUC_{baselineCL}$（12.8 mg·day/mL）を設定した Day 151 までの MA RSV LRTI のリスクの減少との間に、正の相関が認められた。

MELODY では、体重別固定用量（投与時の体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）を投与された被験者の 95%超が目標曝露量を上回った。体重別固定用量のデータでは、ニルセビマブの曝露量と MA RSV LRTI のリスクの関係は認められなかったため、選択した用法・用量は妥当と考えられた（20[redacted] population PK report）。

ニルセビマブの開発プログラムを通じて安全性シグナルは特定されず、ニルセビマブの推奨用量である体重別固定用量（50 mg 又は 100 mg）を投与されたシーズン 1 の Day 1 の体重が 2.5 kg 未満の小児、及びニルセビマブの 200 mg を投与されたシーズン 2 の小児（シーズン 2 の Day 1 における体重が 7 kg 未満の小児を含む）のいずれにおいても、ニルセビマブの最大曝露量と関連する安全性上の懸念は認められなかったことから、安全性に関する曝露－反応解析は実施しなかった（2.5.5.3.4.2 項）。

2.5.3.3 推奨用法・用量

臨床的有効性、安全性、PD、母集団 PK 解析及び曝露－反応解析の結果に基づき、ニルセビマブの推奨用法・用量を以下の通り設定した：

- 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児における投与後少なくとも 5 か月の RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制のための推奨用法・用量は、体重別固定用量（投与時の体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）のニルセビマブの単回筋肉内投与とする。
- 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児における推奨用法・用量は、ニルセビマブ 200 mg（100 mg を 2 回注射）の固定用量の単回筋肉内投与とする。

ワクチンと同様に、固定用量は投与が容易であり、利便性を向上させる。また、プレフィルドシリンジとして供給することで、医療現場での用量の計算及び調製が不要となり、投与過誤のリスクを最小限にできる。

推奨用法・用量は Study 3 の PK 及び有効性データの解析に基づき設定された。Study 3 では、早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）全体におけるニルセビマブ 50 mg 単回筋肉内投与の有効性が示されたが、体重 5 kg 以上の被験者では有効性の低下が予測された。曝露－反応解析に基づき、目標曝露量を設定した。ニルセビマブの曝露量は体重に依存し、体重 5 kg 以上の小児の大部分では目標曝露量が達成されないことが判明した。したがって、体重 5 kg 以上の小児では、有効曝露量を達成するために 100 mg の用量を推奨した。生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児では、予想される体重の範囲に基づき、有効曝露量を達成するために 200 mg の用量を推奨した。

MELODY では、有効性の主要評価項目について、体重別固定用量のニルセビマブの有効性が示された（2.5.4.3.1 項）。MELODY 主要コホートでは、体重が 5 kg 未満の被験者と 5 kg 以上の被験者のいずれも 95%超がニルセビマブの目標 $AUC_{baselineCL}$（12.8 mg·day/mL）を上回り、MA RSV LRTI を発現した被験者と発現しなかった被験者の間で曝露量は類似していた。また、

MELODY 及び Study 3 で推奨用量を投与されたシーズン 1 の被験者（MELODY の全被験者及び Study 3 の体重 5 kg 未満の被験者）の併合データを用いた曝露－反応解析では、ニルセビマブの曝露量と MA RSV LRTI のリスクの間に関係性は認められなかった（20[redacted] population PK report）。

MEDLEY において推奨用量を投与した際の Day 151 のニルセビマブの血清中濃度は MELODY と同程度であった。MEDLEY の被験者の 80%超が単回投与後に RS ウイルス感染症の発症抑制に必要なニルセビマブの目標曝露量を達成し、事前に規定した MEDLEY の対象集団に対する有効性の外挿の基準は達成された。この基準は重要な部分集団（CHD 又は未熟児 CLD を有する小児及び超早産児［在胎期間 29 週未満］を含む）でも達成された（2.5.4.4 項）。

MUSIC における免疫不全を有する小児では、一部の小児における低γグロブリン血症と関連する血中タンパク質喪失（Otani et al 2022）によるニルセビマブの血清中濃度への影響が認められた。これらの小児を外れ値として除外した場合（詳細は 2.5.4.4 項参照）、有効性の目標曝露量は MUSIC のシーズン 1 で 80.5%、シーズン 2 で 92.7%の被験者で達成された。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC においてニルセビマブ（50、100 又は 200 mg）を単回筋肉内投与された 3720 例における安全性の評価に基づくと、ニルセビマブの安全性プロファイルは良好であり、安全性上の懸念は特定されなかった（2.5.5.3 項）。

生後 3 か月以内にニルセビマブを投与された早産児（在胎期間 35 週以下）は 970 例であり、このうち生後 3 か月以内にニルセビマブを投与された超早産児（在胎期間 29 週未満）は 58 例、生後 1 か月以内にニルセビマブを投与された早産児（在胎期間 35 週以下）は 214 例であった。

臨床試験でニルセビマブを投与された体重が最も小さい被験者の体重は 1.6 kg 以上であったが、母集団 PK モデルを用いたシミュレーションでは、50 mg の用量により投与時の体重が 1.0 kg 以上の小児における安全かつ有効な曝露量が得られることが予測されている（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.2 項）。

推奨用法・用量を支持する母集団 PK 解析及び曝露－反応解析の詳細については、各母集団 PK 解析報告書並びに臨床薬理試験 2.7.2.3.3 項及び 2.7.2.3.6 項を参照のこと。用法・用量の設定については臨床的有効性 2.7.3.4 項でも考察した。

パリビズマブと同様に、心肺バイパス手術後では血清中ニルセビマブ濃度の低下（約 60%）が予想される（Synagis US-PI 2020、Synagis SmPC 2021、シナジス®添付文書 2021）。RS ウイルスの流行シーズン中に心肺バイパス手術を受けた小児における限られた臨床試験データに基づくと、適切な血清中ニルセビマブ濃度を確保するためには、手術後の安定が得られ次第、ニルセビマブの補充投与を実施することが推奨される。MEDLEY で心肺バイパス手術後にニルセビマブを補充投与された被験者における限られた PK 及び安全性データに基づくと、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。ニルセビマブの補充投与における推奨用法・用量は 2.5.1.2 項に示した。詳細については、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 項を参照のこと。

2.5.3.4 薬力学：抗 RS ウイルス中和活性

MELODY 併合コホート、Study 3、MEDLEY 及び MUSIC において、ニルセビマブの投与後に観測された抗 RS ウイルス中和活性は、血清中ニルセビマブ濃度と相関しており、シーズン 1 及びシーズン 2（MEDLEY 及び MUSIC）におけるニルセビマブによる抗 RS ウイルス中和活性が確認された。

Study 3 及び MELODY のシーズン 1 並びに MEDLEY のシーズン 1 及びシーズン 2 における血清中抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）をそれぞれ図 2 及び図 3 に示した。

シーズン 1 のニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性は、Study 3 の Day 91 ではベースラインからの 90 倍超の上昇、MELODY の Day 31 ではベースラインからの 140 倍超の上昇を示した。Study 3 及び MELODY の Day 151 では、ニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性はベースラインからの 50 倍超の上昇を示した。予想されたとおり、Study 3 及び MELODY におけるニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性は Day 151 と Day 361 の間で低下したが、ベースラインを上回る値が維持された。Study 3 及び MELODY の Day 361 でも、ニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性は、パリビズマブ初回投与後のピーク濃度における抗 RS ウイルス中和活性（参照値：100 µg/mL［705 IU/mL］、Robbie et al 2012）と同程度であった。

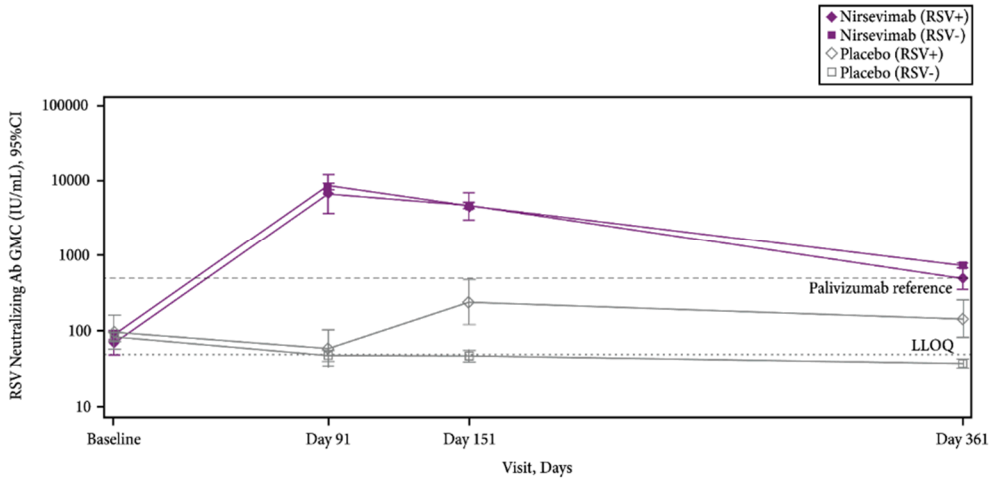
Study 3 及び MELODY のニルセビマブ投与例における Day 361 までの抗 RS ウイルス中和活性は高く（パリビズマブ投与後よりも高い）、Day 151 を超える期間での発症抑制効果の延長が支持された。

重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な集団でもニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性は高く、有効性の外挿の妥当性が支持された。ニルセビマブとパリビズマブを直接比較した MEDLEY では、シーズン 1 とシーズン 2 のすべての時点で、ニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性はパリビズマブ投与後と比較して高かった。MUSIC（シーズン 1 及びシーズン 2）における Day 361 までの抗 RS ウイルス中和活性は MEDLEY の結果と同程度であり、MUSIC における抗 RS ウイルス中和活性もパリビズマブ投与後と比較して高かった（臨床薬理試験 2.7.2.3.5.2 項）。

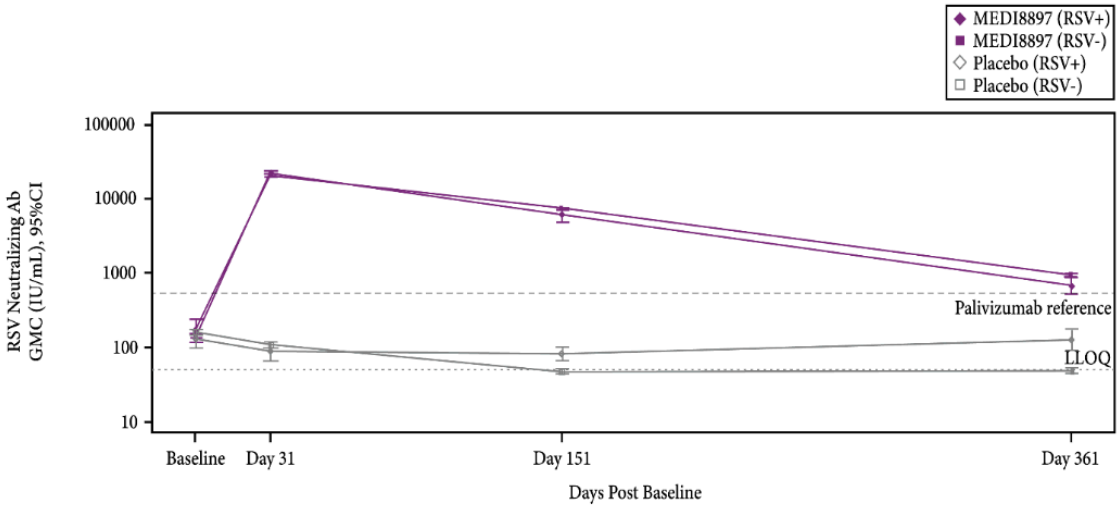
詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.5.1 項及び 2.7.2.3.5.2 項を参照のこと。

図 2　　Day 361 までの RS ウイルス感染状況別の血清中抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）：Study 3 及び MELODY

抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）（Study 3）



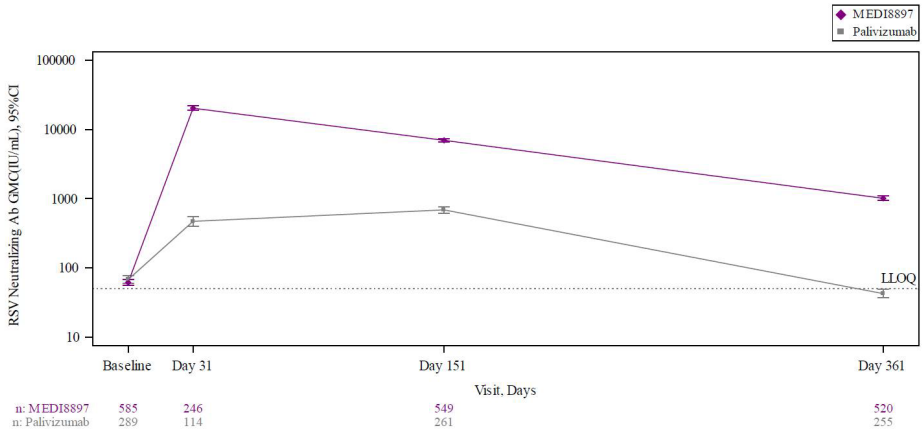
抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）（MELODY）



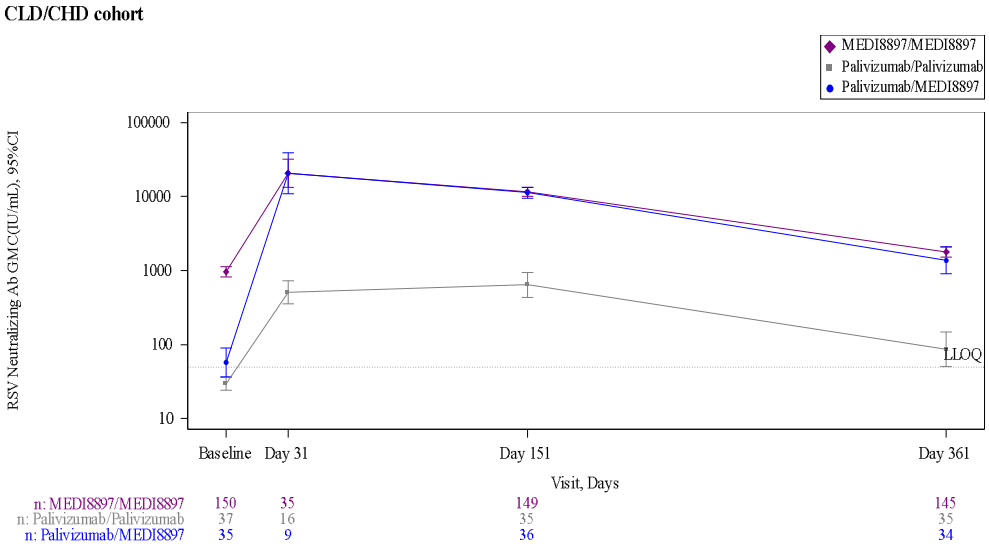
Study 3: 50 mg dose in all infants, MELODY: 50 mg dose if < 5 kg and 100 mg if ≥ 5 kg.
Palivizumab reference line = 50% neutralising titre of 100 µg/mL (705 IU/mL) serum concentrations, the approximate peak levels observed after palivizumab first dose (Robbie et al 2012; Report ID: VSDVAC_48_V1-00_VS, Module 5.3.1.4).
For measurements reported less than LLOQ, half of the LLOQ was assigned in all calculations.
The CIs for GMC were calculated assuming log normal distribution.
CI = confidence interval; GMC = geometric mean concentration; IU = international units; LLOQ = lower limit of quantification; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus. RSV+ = diagnostic-confirmed positive RSV infection based on Central RT-PCR or local testing and RSV- = no diagnostic-confirmed RSV infection based on Central RT-PCR or local testing.
Source: Figure 76.9.1, IEA, Module 5.3.5.3; Figure 14.2.4, MELODY CSR, Module 5.3.5.1.

図 3　　Day 361 までの血清中抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）：MEDLEY（シーズン 1 及びシーズン 2）

シーズン 1 における抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）（MEDLEY）



シーズン 2 における抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）（MEDLEY）



For measurements reported less than LLOQ, half of the LLOQ was assigned in all calculations.

The CIs for GMC were calculated assuming log normal distribution.

MEDLEY Season 2: Plot excludes data from subjects with suspected dosing error; see Section 11.3.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1.

CI = confidence interval; GMC = geometric mean concentration; IU = international units; LLOQ = lower limit of quantification; MEDI8897 = nirsevimab; n = number of subjects in treatment group; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 14.2.6.2.1, Figure 246.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1.

2.5.3.5　　免疫原性

ニルセビマブは完全ヒト mAb であるため、免疫原性のリスクは低い。

ニルセビマブの臨床試験で 1 シーズン又は 2 シーズン連続でニルセビマブを単回投与された小児のデータの解析により、以下の結果が得られた：

- ニルセビマブに対する ADA 発現割合は概して低値であった。
  - MELODY 併合コホート及び Study 3 で推奨用量のニルセビマブを投与された被験者の併合データでは、Day 361 までの治験薬投与下の ADA 発現割合は 5.9%（148/2493 例）であり、最大抗体価の中央値は 200.0 であった。ニルセビマブの YTE 領域を標的とする ADA 発現割合は 4.6%（110/2404 例）であった。
  - MELODY 併合コホートでのニルセビマブに対する中和抗体の発現割合は 1.4%（26/1876 例）であった。
  - ADA 陽性を示したニルセビマブ投与例の大多数は、Day 361 のみで陽性であった。
  - MELODY 併合コホート及び Study 3 推奨用量集団における被験者の 4.8%（111/2300 例）は、ニルセビマブ投与後の Day 361 において ADA 陽性であった。
- ADA の結果は、早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）と正期産児（在胎期間 35 週以上）の間、又は、ランダム化時の月齢が 3.0 か月齢未満から 6.0 か月齢超の被験者の間で概して同様であった。
- ADA 反応について、投与時の体重が 5 kg 未満の被験者と 5 kg 以上の被験者の間で違いは認められなかった。
- MEDLEY で推奨用量のニルセビマブを投与された被験者における ADA の結果は、CLD/CHD を有する被験者と早産児（在胎期間 35 週 0 日以下）の間で同様であった。
- MUSIC の限定的なデータに基づくと、免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児における ADA 発現割合は 11.3%（11/97 例）であった。
- MEDLEY では、CLD/CHD を有する被験者において抗体陽転した（初めて ADA 陽性となった）割合は、生後 1 年目のニルセビマブの投与後と、その後の生後 2 年目のニルセビマブの 2 回目の投与後との間で同程度であった。
- シーズン 1 における初回のニルセビマブ投与がシーズン 2 における投与前の ADA 反応の原因になったエビデンス（プライミング効果）はなく、また、シーズン 1 でニルセビマブに対する ADA を発現した被験者においてシーズン 2 での 2 回目の投与により ADA 反応が増幅されたとするエビデンス（ブースト効果）も認められなかった。
- Day 151 まで、PK に及ぼす ADA の明らかな影響は認められなかった。
- ニルセビマブの安全性に及ぼす ADA の明らかな影響は認められなかった。

全体として、ニルセビマブに対する ADA はわずかな割合の被験者にのみ検出され、明確に認識できる臨床的な影響があるとは考えられなかった。

詳細については、第 5 部 3.5.3 項 ISI を参照のこと。

2.5.3.6 抗ウイルス薬耐性

ニルセビマブの有効性に影響を及ぼす RS ウイルス変異株出現の可能性を、大規模疫学調査の結果及び臨床試験での耐性ウイルスの解析計画に基づくデータにより評価した。臨床試験では、RS ウイルス分離株における F タンパク質のシーケンス変異の流行や出現状況を遺伝子型ごとに集

計し、*in vitro* での中和感受性アッセイを用いてこれらのアミノ酸置換のニルセビマブの有効性に対する影響を表現型により評価した。

2.5.3.6.1 大規模疫学調査での耐性ウイルス評価

1956 年～2021 年に北半球及び南半球の 37 か国で採取された分離株に由来するシーケンスに基づく、ニルセビマブの結合部位のシーケンス保存に関するレトロスペクティブ研究を実施した。2385 件の RS ウイルス F タンパク質シーケンス（RS ウイルス A 型：1525 件、RS ウイルス B 型：860 件）の解析により、ニルセビマブ結合部位の大多数のアミノ酸は、RS ウイルス A 型の 25 部位中 24 部位、RS ウイルス B 型の 25 部位中 22 部位でよく保存されていること（> 99%）が示された。ニルセビマブに対する感受性が低下した変異株は RS ウイルス A 型と RS ウイルス B 型の両方で同定されたが、時間的及び地理的解析により、これらの変異株は世界的に極めて低い頻度（< 1.0%）で流行したことが示された。

また、F タンパク質のシーケンス変異の経時的な出現頻度を確立し、広く認められる多型及びニルセビマブ結合部位の置換がニルセビマブの中和活性に及ぼす影響を *in vitro* 感受性試験を用いて評価することを目的として、プロスペクティブ、多施設共同、受動的観察、RS ウイルス分子学的サーベイランス研究を米国を含む北半球及び南半球の国々で実施した。2015 年 2 月～2021 年 6 月までに、RS ウイルス G HVR2 – F タンパク質のシーケンス 5681 件（RS ウイルス A 型：2875 件、RS ウイルス B 型：2800 件）を、北半球の 14 か国及び南半球の 3 か国で採取された RS ウイルス陽性検体から得た。このうち約 69%は米国で採取された分離株由来であった。これらのデータでは、直近の RS ウイルス流行シーズンを通して、RS ウイルス A 型と RS ウイルス B 型は世界的にかつ南北半球別に優位性を交代しながら同時流行したことが示された。これらのプロスペクティブ研究のデータでは、ニルセビマブの結合部位のアミノ酸残基の多くは、RS ウイルス A 型では 25 部位のすべてで、RS ウイルス B 型では 25 部位中 22 部位が高度に保存されたままである（> 99%）ことが示され、レトロスペクティブ研究の結果と一貫していた。また、ニルセビマブは、パリビズマブ耐性に関連する置換を有する遺伝子組換え RS ウイルス（rRSV）に対する中和活性を保持し、このことから交叉耐性はみられないことが示された。

要約すると、以上の結果からニルセビマブの結合部位は RS ウイルス A 型及び RS ウイルス B 型でよく保存されること、重大な耐性に関連する置換を有する変異株はまれであり、流行シーズン間で発現頻度が維持されなかったこと、又は増加しなかったことが示された。また、ニルセビマブは、北半球及び南半球で得られた分離株由来の F タンパク質の多様なシーケンス変異を有する rRSV に対して中和活性を有する。

大規模疫学調査での耐性ウイルス評価の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.4.2 項を参照のこと。

2.5.3.6.2 臨床試験での耐性ウイルス評価

ウイルスの耐性に関する遺伝子型及び表現型のデータは Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で収集した（第 5 部 3.5.4 項 Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の Clinical Virology Study Report）。耐性に関するデータは、シーケンシングが実施され逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）により確定した RS ウイルス分離株を有する、MA RSV LRTI（主要評価項目）又は入院を伴う RS ウイルス感染症（副次評価項目）の被験者について要約した。得られたデータでは、これらのニルセビマブの臨床試験で推奨用量を投与された被験者から単離されたウイルスの F タンパク質（ニルセビマブ結合部位あるいは細胞外領域）で同定された主要な多型は、ニルセビマブに対する感受性に影響を及ぼさなかった。

ニルセビマブは、Day 151 まで及びその血清中濃度がさらに低下している MELODY の Day 511 までにおいても、RS ウイルス A 型及び RS ウイルス B 型の両方に対する中和活性を保持していた。また、RS ウイルスによる下気道感染又は下気道感染以外の事象のいずれかを発現した被験者のうち、耐性に関連する置換を有する RS ウイルスが分離された被験者の割合は、ニルセビマブの臨床試験の全投与群及び試験期間を通して極めて少なかった。全試験を通して、耐性に関連した置換を有したウイルスは 2 例の被験者のみで確認され、いずれも Study 3 で推奨用量未満のニルセビマブを投与された被験者であった。これらの被験者で同定された耐性に関連した置換は、大規模疫学調査において 0.1%未満で検出されたまれなものであった。

全試験を通して、RS ウイルス A 型ではニルセビマブの結合部位の主要な変異（一致アレル分画で 25%超）は認められなかった。RS ウイルス B 型では、全試験でニルセビマブの結合部位で世界的に優勢な I206M:Q209R の同時変異が高頻度に認められ、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で S211N における別の結合部位置換（2021 年から流行が増加）が認められた。これらの置換はニルセビマブに対する感受性を保持していた。ニルセビマブとの結合部位の内外に F タンパク質のシーケンス変異を含む RS ウイルス A 型と RS ウイルス B 型は、いずれもニルセビマブに対する感受性を保持し、その発現頻度は投与群間で均衡していた。

要約すると、ニルセビマブは、Day 151 まで及びその血清中濃度がさらに低下している MELODY の Day 511 までにおいても、RS ウイルス A 型及び RS ウイルス B 型の両方に対する中和活性を保持していた。また、RS ウイルス感染（下気道感染又は下気道感染以外のイベントを含む）を発現した被験者で耐性に関連する置換を有する RS ウイルス分離株が認められた割合は、ニルセビマブの臨床試験の全投与群及び試験期間を通して極めて少なかった。

臨床試験での耐性ウイルス評価の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.4.3 項を参照のこと。

2.5.4 有効性の概括評価

有効性の評価では、4 試験（Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC）のデータを用いた。主な試験デザインの特徴（用法・用量、有効性の評価項目、統計解析及び Study 3 と MELODY の併合解析の根拠等）の概要を 2.5.4.1 項に、試験対象集団の概要を 2.5.4.2 項に示す。

有効性を評価したプラセボ対照の 2 試験（Study 3 及び MELODY）では、主要目的が達成され、一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンを通して、極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）（Study 3）並びに正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）（MELODY）におけるニルセビマブ単回筋肉内投与の有効性が示された。推奨用量のニルセビマブが投与された集団では、主要評価項目（MA RSV LRTI）、副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）及び探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）に対する有効性は全体的に一貫していた（図 4 及び 2.5.4.3 項）。

MEDLEY 及び MUSIC では、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児（生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える早産児［在胎期間 35 週 0 日以下］及び CLD/CHD を有する小児、臨床試験を継続して生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンへ移行した CLD/CHD を有する小児［MEDLEY、パリビズマブ対照］並びに免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児［MUSIC、非盲検］）において、PK に基づく外挿（2.5.4.4 項）及び中和活性データ（2.5.3.4 項）により、RS ウイルス感染症に対するニルセビマブの有効性が支持された（2.5.4.4 項）。

図 4　　重要な有効性の評価項目（MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI、MA RSV LRTI［非常に重度］）における Day 151 までのニルセビマブのベネフィット：MELODY 及び Study 3

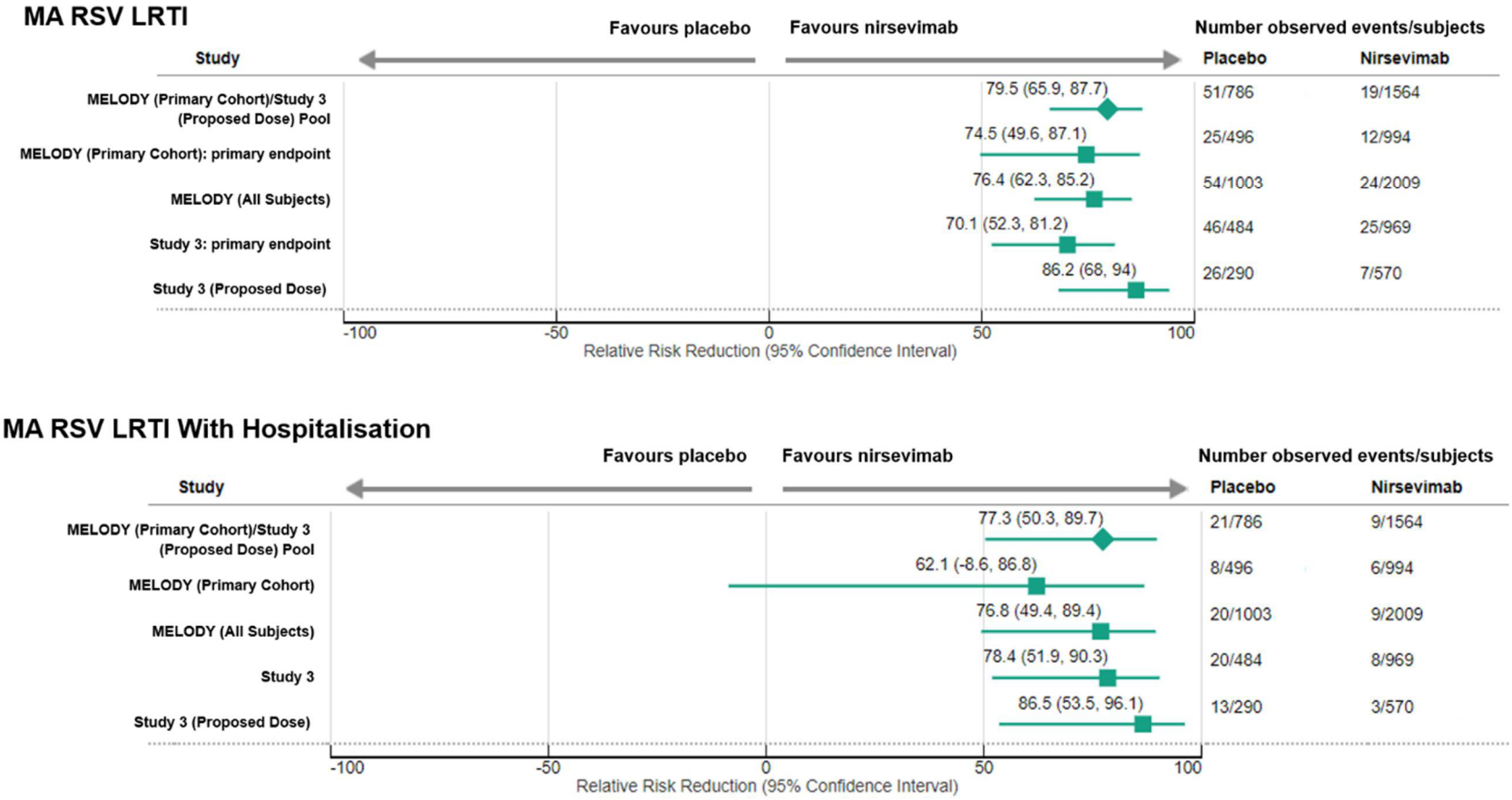
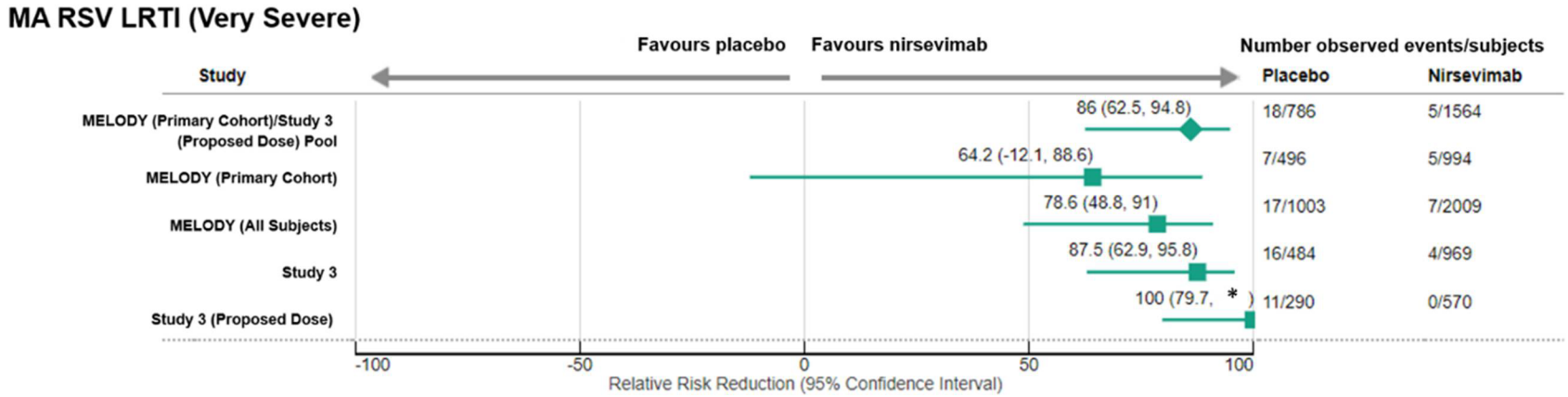


図 4　　重要な有効性の評価項目（MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI、MA RSV LRTI［非常に重度］）における Day 151 までのニルセビマブのベネフィット：MELODY 及び Study 3



Data presented for number (%) of subjects with events. For subjects with multiple events, only the first event is included. Analysis populations: The MELODY (Primary Cohort)/Study 3 (Proposed Dose) Pool is comprised of all randomised subjects who received the proposed dose of nirsevimab (ie, MELODY [Primary Cohort] + Study 3 ITT [excluding subjects weighing ≥ 5 kg at the time of dosing in Study 3]). The MELODY (Primary Cohort) is comprised of all randomised subjects in the MELODY Primary Cohort. The MELODY (All Subjects) Population is comprised of all randomised subjects in MELODY (Primary Cohort + Safety Cohort). 'Study 3: primary endpoint' indicates the analysis of the primary endpoint in all subjects in Study 3, regardless of weight at the time of dosing. Study 3 (Proposed Dose) is comprised of all randomised subjects in the Study 3 ITT Population who received the proposed dose of nirsevimab (ie, excluding subjects weighing ≥ 5 kg at the time of dosing).

* Upper CI non-evaluable.

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.

MELODY (Primary Cohort)/Study 3 (Proposed Dose) Pool = MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団、MELODY (Primary Cohort) = MELODY 主要コホート、MELODY (All Subjects) = MELODY 併合コホート、Study 3 (Proposed Dose) = Study 3 推奨用量

Source: plot derived from Tables 14.2.1.1.a, 14.2.1.1.c, 14.2.2.1.a, 14.2.2.1.c, 14.2.8.1.a, 14.2.8.1.c, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Tables 14.2.1.1, 14.2.2.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Tables 30.1, 30.6, 44.1; 44.2, 44.3, IEA, Module 5.3.5.3; Table 1.2.1.2, IEA, Module 5.3.5.3.

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験のデザイン

2.5.4.1.1 試験実施に対する COVID-19 パンデミックの影響

MELODY 及び MEDLEY の実施中、2020 年 3 月 11 日に世界保健機関が COVID-19 パンデミックを宣言した（Cucinotta and Vanelli 2020）。Study 3 はパンデミック宣言前に完了し、MUSIC はパンデミック宣言後に開始された。

COVID-19 パンデミック対策の非薬物的な介入により、RS ウイルス感染者数は大幅に減少した（van Summeren et al 2021）。RS ウイルス感染者数の減少による有効性のイベント発現割合の低下及び COVID-19 に関連する制限措置による試験実施への影響（試験来院の困難等）のため、有効性試験である MELODY の被験者登録の中断が必要と判断された。安全性試験である MEDLEY の被験者登録も中断された。規制ガイダンスに従って、有効性及び安全性データの収集に対する影響を最小限にするための措置を実施した（2.5.1.6.2 項）。

FDA に科学的助言を求め、パンデミックによる試験の完全性への影響及び[redacted]について合意を得た上で、合意した[redacted]に合わせて MELODY 及び MEDLEY の[redacted]した：

- MELODY では、約 3000 例の[redacted]評価を実施することを計画していた。しかし、パンデミックにより規制当局と協議した上で本試験の被験者登録は中断され、中断時点までに組み入れた 1490 例（主要コホート）のデータを用いて解析し、[redacted]した。
- MELODY の再開後（パンデミックに関連する制限の緩和後）、当初の目標被験者数を確保するために 1522 例（安全性コホート）が追加で登録され、試験全体の被験者数は約 3000 例（併合コホート）となった。
- MEDLEY の[redacted]し、早産児コホート約 600 例、CLD/CHD コホート約 300 例で[redacted]した。

全体的な臨床試験の実施、データの完全性及び結論の妥当性について、COVID-19 パンデミックの影響及び影響を最小限にするための対策の効果を評価した。MELODY 主要コホートでは、COVID-19 による中断は 48.1%の被験者に認められたが、これらの中断の大部分は 1 回の予定来院のみの中断であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.1.6.1.a）。また、試験を中止した被験者の割合は低く、COVID-19 による重大な逸脱の評価では、試験全体の品質（試験の実施、データの完全性及び結果の解釈を含む）に対して意味のある影響はないと判断された。安全性データの過小報告を避けるため、遠隔医療等の対策も実施した。COVID-19 による中断が有効性に及ぼす影響を評価した感度分析では、主要評価項目（MA RSV LRTI）のニルセビマブによるプラセボに対する相対リスク減少（RRR）は、有効性の主要解析と同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.1.12.a）。したがって、臨床試験データの完全性に対する COVID-19 パンデミックの影響を最小限にするための対策は効果的であったと判断された。ただし、パンデミック中に RS ウイルス感染者数が減少した結果、MELODY 主要コホートにおける副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）を評価するための検出力は低下した。

詳細については、MELODY 及び MEDLEY の治験実施計画書（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR、MEDLEY CSR）を参照のこと。

2.5.4.1.2 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象とした臨床試験（Study 3 及び MELODY）

有効性は 2 つの相補的な、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（Study 3 及び MELODY）で評価した。Study 3 及び MELODY（いずれも完了）では、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児の相補的な集団を対象にニルセビマブの評価を実施した。Study 3 の対象集団は極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）であった。MELODY の対象集団は正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）であった。在胎期間を除き、組入れ基準は両試験で類似していた。いずれの試験でも主要評価項目は MA RSV LRTI、副次評価項目は入院を伴う MA RSV LRTI であり、生後初回の RS ウイルス流行シーズンにおける Day 151 までの評価を実施した。

両試験は順次実施したが、併合解析を実施することを意図して同様のデザインを採用した。MELODY の計画中、より重篤な RS ウイルス感染症の管理が入院から外来治療に移行しつつあること（FDA 2017）、また、正期産児及び後期早産児における事前に規定した副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）の発現割合が低く、MELODY 単独では統計学的有意差を検出できない可能性があることが判明した。現実的な目標例数の範囲内で対応するため、MELODY と Study 3 のデータの併合に基づく主要評価項目と副次評価項目の階層的検定手順を MELODY の治験実施計画書第 1 版で事前に規定した。

いずれの試験でも、地域又は国のガイドラインに従って、パリビズマブの投与対象となる小児を除外したため、プラセボ群を対照とした有効性の推定が可能であった。被験者は 2：1（ニルセビマブ：プラセボ）の割合でランダム化され、ランダム化は半球（北半球、南半球）及びランダム化時の被験者の月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超）により層別化した。Study 3 では、すべての被験者がニルセビマブ 50 mg 又はプラセボの単回筋肉内投与にランダムに割り付けられた。Study 3 で体重 5 kg 以上の被験者に 50 mg を投与した場合はニルセビマブの目標曝露量が達成されないことが判明した後は、MELODY では体重別固定用量を設定した（2.5.3.3 項）。MELODY では、ニルセビマブの推奨用量（体重に応じて 50 mg 又は 100 mg）又はプラセボにランダムに割り付けられた。

MELODY の主要コホートと安全性コホートでは、同一の組入れ基準を用いた同一の治験実施計画書に従って、後期早産児及び正期産児を組み入れた。主要コホートには、北半球の 2019/2020 年の流行シーズン及び南半球（南アフリカのみ）の 2020 年の流行シーズンで登録された被験者が含まれた。安全性コホートには、南半球の 2021 年の流行シーズン、北半球の 2021/2022 年の流行シーズンで登録された被験者が含まれた。二重盲検は有効性の調査期間を通して維持され、有効性の評価及び解析方法は両コホートで同一であったことから、両コホートのデータを併合した MELODY 併合コホートの解析は妥当と考えられた。

Study 3 及び MELODY のデザインの詳細については、臨床的有効性 2.7.3.1.2.1.1 項を参照のこと。

2.5.4.1.2.1 Study 3 と MELODY の併合解析の根拠

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団には、MELODY 主要コホートと Study 3（投与時の体重が 5 kg 未満の被験者）で推奨用量を投与されたランダム化されたすべての被験者の有効性データが含まれており、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児を対象集団とする推奨用量に基づき、有効性の正確な点推定値を提供するものである。

併合解析の妥当性の根拠は、ニルセビマブの作用機序は出生時の在胎期間の影響を受けないこと（MELODY と Study 3 の対象集団は有効性に関して均質な集団と見なすことが可能なこと）及

び両試験のデザイン（組入れ基準、調査方法、症例の評価及び評価項目の定義を含む）は類似していることであった。

併合解析の根拠の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.1.2.1.2 項を参照のこと。

2.5.4.1.3 生後初回又は2回目のRSウイルス流行シーズンを迎えるRSウイルス感染症の重症化リスク因子を有する24か月齢以下の小児を対象とした臨床試験（MEDLEY及びMUSIC）

MEDLEY 及び MUSIC の 2 試験では、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児における安全性及び PK を評価した。

MEDLEY（試験完了）は、地域又は国のガイドラインに従ってパリビズマブの適応となる生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児を対象にニルセビマブの安全性及び PK を評価する国際共同、ランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照試験であった。生後初回の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 1）では、被験者は 2 コホート（早産児コホート又は CLD/CHD コホート）のそれぞれの中で 2：1 の割合でニルセビマブ又はパリビズマブにランダム化された。ニルセビマブ群の被験者は、推奨用量（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）のニルセビマブの単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回受けた。パリビズマブ群の被験者は、月 1 回のパリビズマブ 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回（承認用法・用量）受けた。MEDLEY では、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるパリビズマブの適応となる小児合計 925 例が早産児コホート（CLD 又は CHD を有さない在胎期間 35 週 0 日以下の被験者）又は CLD/CHD コホート（未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する被験者）に組み入れられた（表 2）。

MEDLEY の CLD/CHD コホートの被験者は、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 2）まで試験を継続した。シーズン 1 でニルセビマブを投与された CLD/CHD コホートの被験者は、シーズン 2 ではニルセビマブ 200 mg（異なる部位に 100 mg を 2 回注射）の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回受けた（NIRS/NIRS 群）。シーズン 1 でパリビズマブを投与された CLD/CHD コホートの被験者は、シーズン 2 では 1：1 の割合で再びランダム化され、ニルセビマブ 200 mg（異なる部位に 100 mg を 2 回注射）の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回（PALI/NIRS 群）又は月 1 回のパリビズマブ 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回（PALI/PALI 群）受けた。

MUSIC（試験完了）は、投与時に 24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を対象にニルセビマブの安全性及び忍容性、PK、ADA 並びに有効性を評価する第 II 相、非盲検、非対照、単回投与試験であった。ニルセビマブの有効性は Study 3 及び MELODY で既に確認されていることと（MUSIC は開発プログラムの比較的後期に開始された）、24 か月齢以下の免疫不全を有する小児に対する承認済みの対照薬は存在しないことから（日本を除く）、非盲検の試験デザインは妥当と考えられた。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者はニルセビマブの体重別固定用量（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）を単回筋肉内投与された。生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者はニルセビマブ 200 mg（異なる部位に 100 mg を 2 回注射）の固定用量を単回筋肉内投与された。MEDLEY とは異なり、MUSIC の被験者は 2 シーズン継続してニルセビマブを投与する試験デザインではなかった。

MEDLEY 及び MUSIC の対象集団における有効性は PK に基づく外挿により評価し、これらの試験ではイベントの発現の記述的なデータのみを収集した。

MEDLEY 及び MUSIC の試験デザインの詳細については、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Section 9 及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Section 9 を参照のこと。

2.5.4.1.4 評価項目

有効性の評価方法（受動的な調査、症例の評価及び評価項目の定義を含む）は、Study 3、MELODY 及び MEDLEY の間で一貫していた（臨床的有効性 2.7.3.1.2.2 項）。主要評価項目である MA RSV LRTI の定義は、文献のレビュー及び RS ウイルスの専門知識を有する呼吸器や小児感染症の専門家との協力に基づき作成し、副次評価項目の定義とともに第 II 相臨床試験終了後の協議で FDA から合意を得た。結果的に作成された RS ウイルスによる下気道感染の定義は臨床的に意味があり、重度の下気道感染に関連する特定の客観的尺度の記録に基づいている。また、各治験実施医療機関での症例の判定の一貫性を確保するものである。主要、副次及び探索的評価項目の定義の要約については、臨床的有効性 2.7.3.1.2.2.3 項を参照のこと。

副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI は、主要評価項目である MA RSV LRTI の定義に合致し、かつ入院となった症例と定義した。医師は地域又は国のガイドラインに従って入院の判断を行った。各ガイドラインは科学的根拠に基づいて運用され、概ね類似しており、重大な呼吸窮迫、低酸素症又は摂食能力の低下の徴候に基づき判断される。Study 3 及び MELODY に登録された被験者の大部分は、RS ウイルスによる入院に関する公表されたガイドラインに従う国で登録されており（臨床的有効性 2.7.3.6.2 項）、これは副次評価項目の客観性を担保している。小児の RS ウイルスによる入院は、疾患重症度の指標として広く受け入れられており、個人、家族及び医療機関にとって大きな負担となっている。入院を必要とする RS ウイルスによる重篤な合併症の予防は、小児における RS ウイルス感染予防の重要な目的である。したがって、小児の RS ウイルスによる入院に及ぼす効果を評価し、その結果をニルセビマブの承認申請に含めることは、医師（の臨床上の意思決定）及び親／保護者にとって非常に重要である。

探索的評価項目である MA RSV LRTI（非常に重度）は、主要評価項目の定義に該当し、かつ入院及び酸素補給又は静脈内輸液を必要とした症例と定義した。これらの基準により、より重症な症例が抽出され、すべて診療記録に基づいて記録され、意味のある評価を行うのに十分な数の発現が得られた。

原因を問わないすべての下気道感染に対する有効性及び下気道感染の疾病負荷全体に対する好ましい影響に関する情報は、保健政策立案者にとって非常に重要である（Li et al 2022、Global Burden of Disease 2018、Sinha et al 2012、Fendrick et al 2003）。そのため、呼吸器疾患を有する小児に対する直接的及び間接的効果について、ニルセビマブの有効性及び影響の程度を評価することは、ニルセビマブの全体的なベネフィットを確認する上で重要である。したがって、原因を問わない呼吸器疾患に対するニルセビマブの有効性及び影響を評価するため、RS ウイルス感染又は下気道感染の診断を有する症例に限定されない探索的評価項目を定義した。「原因を問わない」という用語は RS ウイルスの感染状態を問わないすべての事例を含む評価項目の定義を指す場合に使用した。

2.5.4.1.5 統計手法

2.5.4.1.5.1 主要及び副次評価項目の解析

有効性の主要評価項目（MA RSV LRTI）の解析では、Study 3 と MELODY 主要コホートで同様の統計手法を用いた。Study 3 では、投与群、ランダム化時の層別因子（ランダム化時の月齢［3 か月齢以下、3 か月齢超 6 か月齢以下、6 か月齢超］及び半球［北半球、南半球］）を共変量に含むロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを用いて、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現に関

するニルセビマブのプラセボに対する RRR（1 – 相対リスク［RR］）を推定した。MELODY 主要コホートでも同様のモデルを用いたが、南半球でのイベントが認められなかったため、半球を共変量から除外した。

有効性を評価した各試験では、さまざまな欠測データの補完法における有効性の頑健性を評価するため、主要評価項目の補足的解析を実施した。MELODY では、COVID-19 パンデミックによる影響（規定の来院及び検体採取の遅延又は欠測等）を評価するための感度分析を実施した。MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を作成し、層別比例ハザードモデルによりハザード比及びその 95%信頼区間（CI）を算出した。

副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）の解析では、両試験でともに主要評価項目と同様の方法で解析を実施した。MELODY 併合コホートでも同様の方法を用いたが、2 つのコホート間の潜在的な差を調整するため、解析モデルに共変量として「コホート」を追加した（MELODY の統計解析計画書補遺 2 Section 3.4.1.2 及び Section 3.4.2.2［第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.9］）。

主要評価項目と副次評価項目の階層的検定手順を MELODY の治験実施計画書で事前に規定し、MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団及び MELODY 主要コホート単独について、それぞれ、その前に実施した検定で p 値が 0.05 以下であった場合のみ、次の検定を実施することとした（臨床的有効性 2.7.3 項図 3、2.7.3.1.2.1.1 項、2.7.3.1.2.3 項）。

特に記載しない限り、有効性の結果はプラセボに対する RRR として記述し、p 値は事前に規定した多重性を調整した解析についてのみ記述した。

主要及び副次評価項目の解析の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.1.2.3 項を参照のこと。有効性解析の頑健性の評価を補助するため、事前規定の状況及び多重性調整の概要を評価項目別及び試験集団別に示した（臨床的有効性 2.7.3 項表 9）。

2.5.4.1.5.2 MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の探索的解析

MELODY 併合コホート（主要コホートと安全性コホートを併合）における MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の探索的解析では、MELODY 主要コホートと同様の方法を用いたが、2 つのコホート間の潜在的な差を調整するため、解析モデルに共変量として「コホート」を追加した（MELODY の統計解析計画書補遺 2 Section 3.4.1.2 及び Section 3.4.2.2［第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.9］）。

Study 3 推奨用量では、Study 3 と同様の解析モデル（ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）により有効性の評価項目を解析することを計画したが、主要な解析方法であるポアソン回帰モデルが収束しなかったため、Cochran-Mantel-Haenszel 検定（事後解析）を使用した。

また、Study 3 推奨用量と MELODY 主要コホートの併合データを対象とした MA RSV LRTI の解析を実施した。この解析は統合有効性解析（Integrated Efficacy Analysis［IEA］）の統計解析計画書で事前に規定し（多重性の調整なし）、試験を共変量に含む解析モデルを用いて各試験の解析と同様の方法で解析を実施した。併合解析の妥当性を評価するための試験の均質性の検定では、試験と投与群の交互作用は有意ではなく（$p > 0.05$）、異質性の証拠は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 93.1、MELODY の統計解析計画書補遺 2 Section 3.4.1.2 及び Section 3.4.2.2［第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.9］）。

2.5.4.1.5.3 MA RSV LRTI（非常に重度）の探索的解析

探索的評価項目であるMA RSV LRTI（非常に重度）及びその他の探索的評価項目についても、試験別の解析及び併合解析を実施し、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルによりプラセボに対する RRR を推定した。詳細については、MELODY の統計解析計画書補遺 1 Section 3.1 及び MELODY の統計解析計画書補遺 2 Section 3.4.2（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.9）を参照のこと。

MELODY 併合コホートでは、投与群及びコホートを共変量に含むロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを用いて、Day 151 までの MA RSV LRTI（非常に重度）の発現に対するニルセビマブの有効性を評価した。MA RSV LRTI（非常に重度）の Study 3 と MELODY の併合解析は、MELODY の統計解析計画書補遺 1（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.9）で事前に規定した。

2.5.4.1.5.4 ニルセビマブによる発症抑制例数の評価のための解析

ニルセビマブによる発症抑制例数の評価のための解析を MELODY の統計解析計画書補遺 1 で事前に規定し、一般的な5か月間のRSウイルス流行シーズンにおける発症を抑制できた例数（ニルセビマブとプラセボで推定された流行シーズン中の発現例数の差に基づき、投与された被験者1000 例あたりの例数で表記）及び 1 症例の発症を抑制するために必要な投与例数を推定した。本解析は、RS ウイルス流行シーズンに対する COVID-19 の影響が小さかった北半球の被験者のみを対象とした。詳細については、MELODY の統計解析計画書補遺 1 Section 3.3（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.9）を参照のこと。事後解析として、Study 3 及び併合集団についても同様の解析を実施した。

2.5.4.2 試験対象集団

2.5.4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び投与遵守のデータでは、すべての試験が高い品質で実施されたことが示された。Study 3、MELODY 及び MEDLEY では、いずれも被験者の内訳はニルセビマブ群と対照群の間で全体的に類似していた。シーズン 1 ではランダム化された全被験者の 99%超が治験薬を投与され、大部分の被験者（MELODY と Study 3 の併合集団で約 96%、MEDLEY で 87%、MUSIC で 94%）が Day 361 までの追跡調査を受けた。また、シーズン 2 ではランダム化された全被験者が治験薬を投与され、MEDLEY で 96.6%、MUSIC で 94%の被験者が Day 361 までの追跡調査を受けた。第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.1.1.1 及び Table 1.1.1.2、第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.1_a 並びに第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.1.1 及び Table 14.1.1.2 を参照のこと。4 試験を通して、有害事象による治験薬の投与中止は MEDLEY のシーズン 1 でニルセビマブを投与された 1 例（プラセボ投与に関連する有害事象）に認められた（臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.1 項）。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC におけるランダム化例数及び投与例数を表 2 に要約した。

2.5.4.2.2 人口統計学的特性、基準値の特性及び病歴

Study 3 及び MELODY では、人口統計学的特性及び基準値の特性はニルセビマブ群とプラセボ群の間で類似しており、有効性の頑健な評価が可能であった。

Study 3 では、白人の割合は 72.2%、黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合は 17.6%、男性の割合は 52.4%、ランダム化時の月齢の中央値は 2.8 か月齢（範囲：0.1～11.9 か月齢）、Day 1 の体重

の中央値は 4.4 kg（範囲：1.2～11.1 kg）であった。ほとんどの被験者は出生時体重が 2.5 kg 以下（プラセボ群 93.8%、ニルセビマブ群 93.4%）であり、在胎期間 32 週以上 35 週未満（プラセボ群 79.1%、ニルセビマブ群 79.9%）であった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.1.4）。部分集団である Study 3 推奨用量でも同様であった（臨床的有効性 2.7.3 項表 15）。

MELODY 主要コホートでは、白人の割合は 53.5%、黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合は 28.4%、男性の割合は 51.6%、ランダム化時の月齢の中央値は 2.6 か月齢（範囲：0.03～11.10 か月齢）、Day 1 の体重の中央値は 5.5 kg（範囲：1.8～11.5 kg）であった。MELODY のほとんどの被験者は出生時体重が 2.5 kg 超（プラセボ群 82.3%、ニルセビマブ群 85.4%）であり、在胎期間 37 週以上の正期産児（プラセボ群 84.6%、ニルセビマブ群 86.7%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.1.4.a）。MELODY 併合コホートでも人口統計学的特性及び基準値の特性は主要コホートと同様であった（臨床的有効性 2.7.3 項表 15）。

MEDLEY のシーズン 1 は、在胎期間 29 週未満（21.6%）、29 週以上 32 週未満（21.5%）、32 週以上 35 週未満（41.9%）及び 35 週以上（14.9%）の被験者で構成された。全被験者のうち白人の割合は 79.2%、男性の割合は 53.5%、ランダム化時の月齢の中央値は 3.5 か月齢（範囲：0.1～12.3 か月齢）、Day 1 の体重の中央値は 4.5 kg（範囲：1.7～12.2 kg）であった。MEDLEY のシーズン 2 の集団は、シーズン 1 に参加した 24 か月齢以下の CLD/CHD を有する被験者 262 例で構成されており、年齢及び体重を除いて人口統計学的データはシーズン 1 から変わらなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.6.1.1、Table 14.1.6.1.2）。

MUSIC の対象集団は免疫不全を有する 24 か月齢以下の被験者で構成され、重大な基礎疾患（免疫不全、抗体欠損症、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、骨髄移植歴、免疫抑制性の化学療法、高用量の全身性ステロイド療法及びその他の免疫抑制療法による治療を含む）を有していた。シーズン 1 では生後 1 年目の被験者 46 例、シーズン 2 では生後 2 年目の被験者 54 例がニルセビマブを投与された。シーズン 1 では、被験者はニルセビマブの体重別固定用量（50 mg 又は 100 mg）を単回投与された。シーズン 2 では、予定用量の 50%（200 mg の代わりに 100 mg）を投与された 2 例（いずれも 1[redacted] か月齢）を除き、被験者はニルセビマブ 200 mg を単回筋肉内投与された。全被験者のうちアジア人の割合は 28.0%、白人の割合は 45.0%、黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合は 20.0%、男性の割合は 65.0%であった。ニルセビマブ 50/100 mg を投与された被験者では、治験薬投与時の月齢の中央値は 8.30 か月齢（範囲：0.7～12.3 か月齢）、Day 1 の体重の中央値は 7.60 kg（範囲：2.9～11.2 kg）であった。ニルセビマブ 200 mg を投与された被験者では、治験薬投与時の月齢の中央値は 17.90 か月齢（範囲：12.0～23.9 か月齢）、Day 1 の体重の中央値は 9.85 kg（範囲：6.2～14.7 kg）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.4_a）。

RS ウイルスの流行及びその疾病負荷は世界的に認められ、本臨床試験プログラムでも欧州、北米及びその他の地域を含むさまざまな地域の治験実施医療機関で被験者が組み入れられた（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 131）。これらの被験者には、Study 3 及び MELODY における生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び早産児、MEDLEY における生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える CLD/CHD を有する 24 か月齢以下の小児並びに MUSIC における免疫不全を有する小児（原発性免疫不全、HIV 感染、臓器又は骨髄移植歴、免疫抑制性の化学療法、高用量の全身性ステロイド療法及びその他の免疫抑制療法による治療を含む）が含まれている。臨床試験プログラムでは、少数例のダウン症候群を有する被験者（ニルセビマブ群 13 例）及び嚢胞性線維症を有する被験者（ニルセビマブ群 5 例）も含まれた。

以上より、被験者の人口統計学的特性、基準値の特性、病歴及び治験実施地域の分布から、ニルセビマブの臨床試験でランダム化された被験者には、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児並びに生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症

に対して脆弱な小児（超早産児及び CLD、CHD 又は免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児を含む）を代表する多様な集団が含まれていることが示された。

人口統計学的特性、基準値の特性及び病歴の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.1.4 項及び臨床的安全性 2.7.4.1.2.1 項を参照のこと。

2.5.4.3 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における有効性（Study 3 及び MELODY）

2.5.4.3.1 主要評価項目：MA RSV LRTI に対する有効性

有効性の主要評価項目の解析結果の要約を表 5 に示す。

Study 3 及び MELODY の主要解析では、いずれも主要目的は達成され、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（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）について、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示された。

極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象とした Study 3 では、Day 151 までの MA RSV LRTI について、ニルセビマブの単回筋肉内投与による統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 70.1%（95% CI：52.3, 81.2、$p < 0.0001$）であった。本解析は、推奨用量のニルセビマブを投与されなかった被験者を含む Study 3 の全被験者のデータを対象にしているため、ニルセビマブの真の効果を過小評価している。推奨用量のニルセビマブを投与された被験者のみを対象とした主要評価項目の事後解析では、プラセボに対する RRR は 86.2%（95% CI：68.0, 94.0）であり、早産児におけるニルセビマブの有効性のより適切な推定値と考えられた。

正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象とした MELODY 主要コホートでも、Day 151 までの MA RSV LRTI について、ニルセビマブの単回投与による統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 74.5%（95% CI：49.6, 87.1、$p < 0.0001$）であった。

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

いずれの試験でも、補助的な解析モデルによる結果及び補足的解析の結果は、有効性の主要解析の結果と一貫していた。また、MELODY 主要コホートにおける有効性に対する COVID-19 のパンデミックによる影響を評価するための感度分析の結果は、有効性の主要解析の結果と一貫していた。Study 3 は COVID-19 のパンデミック宣言前に完了した。

正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象とした MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量の併合解析では、Day 151 までの MA RSV LRTI について、ニルセビマブの単回筋肉内投与によるプラセボに対する RRR は 79.5%（95% CI：65.9, 87.7、ロバスト分散を用いたポアソン回帰）と推定された。MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線では、150 日間の有効性評価期間を通してのイベントの累積について、ニルセビマブとプラセボの曲線の明らかな分離が認められ（ハザード比：0.183、95% CI：0.108, 0.310）、Day 151 までの評価期間を通してニルセビマブの効果の持続が示された（図 5）。

MELODY 主要コホート、MELODY 安全性コホート及び Study 3 における主要評価項目の発現割合は RS ウイルス A 型及び B 型の両方のサブタイプでプラセボ群と比較してニルセビマブ群で数値的に低く、ニルセビマブはいずれのサブタイプに対しても中和活性が示された（臨床的有効性 2.7.3 項表 19）。臨床試験での耐性ウイルスの解析でも、すべての有効性の評価項目及び試験期間について、RS ウイルス A 型及び B 型に対するニルセビマブの中和活性が示された（2.5.3.6.2 項）。

以上より、MA RSV LRTI に対する有効性の結果（表 5）では、解析した各試験及びコホートで Day 151 までの臨床的に意味のある発症抑制効果が一貫して示された。また、次項に記載したとおり、正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）におけるニルセビマブの有効性は、より重度の評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI 又は MA RSV LRTI（非常に重度）（入院及び酸素補給又は静脈内輸液を必要とした症例）の結果からも支持された。

主要評価項目の解析結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.1 項を参照のこと。

表 5　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）に対する有効性

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA				Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		MELODY 併合コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo N = 496	Nirsevimab N = 994	Placebo N = 1003	Nirsevimab N = 2009	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
Poisson regression with robust variance										
Subjects with events, n (%)	25 (5.0)	12 (1.2)	54 (5.4)	24 (1.2)	46 (9.5)	25 (2.6)	26 (9.0)	7 (1.2)	51 (6.5)	19 (1.2)
Subjects requiring imputation, n (%) [f]	6 (1.2)	15 (1.5)	17 (1.7)	31 (1.5)	11 (2.3)	24 (2.5)	4 (1.4)	10 (1.8)	10 (1.3)	25 (1.6)
RRR (95% CI) p value	74.5% (49.6% to 87.1%) p < 0.0001 [b]		76.4% (62.3% to 85.2%) [e]		70.1% (52.3% to 81.2%) p < 0.0001 [b]		NC [c]		79.5% (65.9% to 87.7%) [d]	

[a] Analysis includes all randomised subjects who received the proposed dose (ie, subjects weighing ≥ 5 kg weight at time of dosing, who may have received a suboptimal dose, are excluded from the analysis).

[b] Multiplicity-protected analysis of the primary endpoint, prespecified in the MELODY and Study 3 study protocols.

[c] The Cochran-Mantel-Haenszel test was used as the Primary Analysis model because the primary Poisson regression model did not converge. Results from Cochran-Mantel-Haenszel test (post-hoc analysis, not multiplicity protected) were estimated to be RRR of 86.2% (95% CI 68.0% to 94.0%).

[d] Prespecified in the ISE SAP for pooled analyses.

[e] Prespecified in MELODY SAP Addendum 2 (dated [redacted] 20[redacted]); not multiplicity protected.

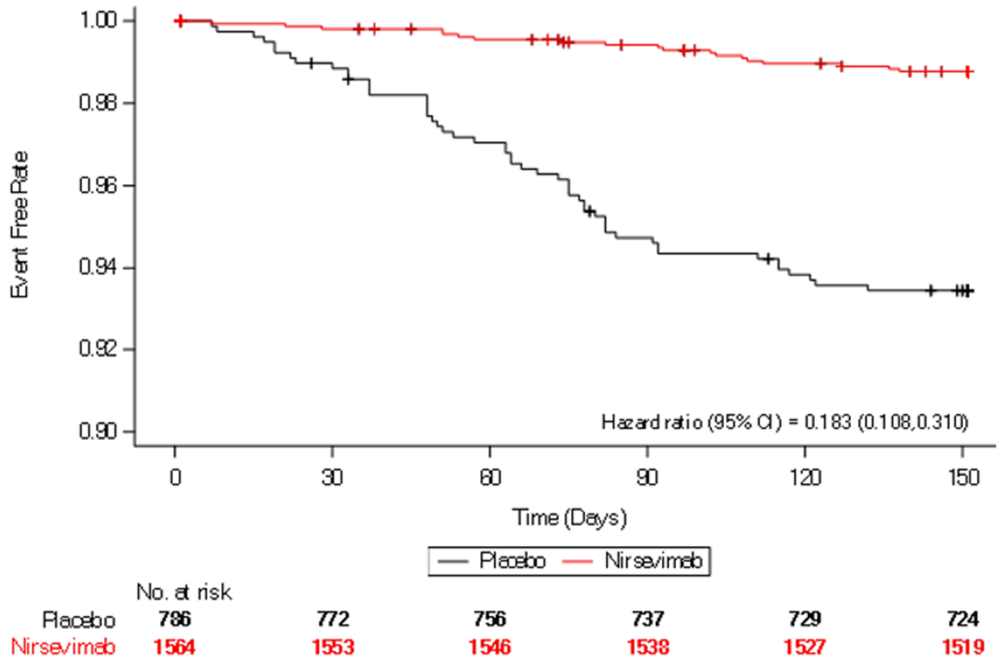
[f] Subjects who had no events and were not followed through 150 days post dose.

For subjects with multiple events, only the first event was included in the analysis.

CI = confidence interval; ISE = integrated summary of efficacy; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NC = not converged; RRR = relative risk reduction versus placebo; RSV = respiratory syncytial virus; SAP = statistical analysis plan; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 14.2.1.1.a, 14.2.1.1.c, 14.2.1.3.a, 14.2.1.4.a, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Tables 14.2.1.1, 14.2.1.3, 14.2.1.4, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Table 30.1, IEA, Module 5.3.5.3; Tables 1.2.1.2 and 1.2.2.2, IEA, Module 5.3.5.3.

図 5　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団



Event-free rate is the proportion of subjects who were free from MA RSV LRTI through 150 days post dose estimated from the Kaplan-Meier curve.
Hazard ratio is from a stratified Cox proportional-hazard model with 2 stratification factors (age at randomisation and hemisphere) and study code as the strata. Tick marks indicate censored data.
CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 1.5.3.2, IEA, Module 5.3.5.3.

2.5.4.3.2　副次評価項目：入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性

有効性の副次評価項目の解析結果の要約を表 6 に示す。

Study 3 では、Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）について、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 78.4%（95% CI：51.9, 90.3、p = 0.0002）であった。Study 3 で推奨用量を投与された被験者では、入院を伴う MA RSV LRTI のプラセボに対する RRR は 86.5%（95% CI：53.5, 96.1）と推定された。

MELODY では、Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）に対する有効性は、事前に規定した多重性を調整した階層的検定手順に従って解析した。MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団（2911 例）を対象にした解析が最初に行われ、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 73.3%（95% CI：49.7, 85.8、p < 0.0001）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.2.2.a）。次に正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象とした MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団（2350 例）で解析が行われ、プラセボに対する RRR は 77.3%（95% CI：50.3, 89.7、p = 0.0002）であり、入院を伴う MA RSV LRTI に対する推奨用量のニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効

性が示された。MELODY 主要コホート（1490 例）単独では、併合集団よりも被験者数が少なく、イベント数が少なかったため（ニルセビマブ群 6 例［0.6%］、プラセボ群 8 例［1.6%］）、入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性の推定値は臨床的に意味があると考えられるものの、統計学的に有意ではなかった（プラセボに対する RRR：62.1%、95% CI：-8.6, 86.8、p = 0.0708）。

COVID-19 パンデミックによる登録被験者数の減少（主要解析の時点の登録被験者数が当初の計画よりも少なかった）を反映して、上記のように主要解析の時点では副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）のイベント数が比較的少なく、検出力が大きく低下した。また、COVID-19 対策による RS ウイルス感染者数への影響により、南半球の被験者 462 例では入院を伴う MA RSV LRTI は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.1.10.a）。しかし、安全性コホートのすべての被験者が Day 151 までの追跡調査を完了した後に主要コホートと併合したより大規模な集団である MELODY 併合コホート（3012 例）の解析では、副次評価項目のイベントはニルセビマブ群で9例（0.4%）、プラセボ群で20例（2.0%）に認められ、プラセボに対する RRR は 76.8%（95% CI：49.4, 89.4）と推定された。

MELODY 併合コホートにより、入院の評価項目について MELODY 主要コホート単独よりも正確な推定値が得られた。さらに、RS ウイルス感染症のリスクは MELODY 主要コホートと MELODY 安全性コホートの間で類似しており、MA RSV LRTI に対する有効性は MELODY 主要コホートと MELODY 併合コホートの間で一貫していたため、MELODY 主要コホートと MELODY 安全性コホートのデータの併合（MELODY 併合コホート）が支持された。プラセボ群における RS ウイルス感染症の発現割合は MELODY 主要コホートと MELODY 安全性コホートの間で類似しており、MA RSV LRTI の発現割合はそれぞれ 5.0%及び 5.7%、入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合はそれぞれ 1.6%及び 2.4%であった。また、入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例における症状の発現割合（臨床的有効性 2.7.3.3.2.4.5 項）並びに酸素療法、呼吸補助及び ICU への入院を必要とした被験者の割合及び期間（2.5.4.3.2.2 項）は、2 つのコホートの間で類似していた。

コホート間の効果の一貫性をさらに評価するため、コホートの違いの交絡の可能性を考慮しながら、CMH 検定により治験薬と入院を伴う MA RSV LRTI の関連性を検定した。層別の効果の均質性を Breslow-Day 検定を用いて評価した結果、各層のオッズ比が均質であるという帰無仮説は棄却されず（p = 0.1818）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 145.4、Section 11.1.2.1）、2 つのコホートの併合が適切であることが支持された。MELODY 併合コホートにおける推定値は MELODY 主要コホートの結果と類似しており、試験対象集団全体における有効性の正確で代表的な推定値を提供するものであった。

以上より、解析対象集団の間で一貫したニルセビマブのベネフィットが認められ（表 6）、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児における入院を伴う MA RSV LRTI に対して臨床的に意味のある有効性が支持された。

副次評価項目の解析結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.2 項を参照のこと。探索的評価項目である入院を伴う RS ウイルスによる呼吸器疾患については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.4.3 項を参照のこと。

表 6　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）に対する有効性

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA				Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		MELODY 併合コホート [d]		Study 3		Study 3 推奨用量 [e]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [e] 併合集団	
	Placebo N = 496	Nirsevimab N = 994	Placebo N = 1003	Nirsevimab N = 2009	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
Poisson regression with robust variance										
Subjects with events, n (%)	8 (1.6)	6 (0.6)	20 (2.0)	9 (0.4)	20 (4.1)	8 (0.8)	13 (4.5)	3 (0.5)	21 (2.7)	9 (0.6)
Subjects requiring imputation, n (%) [f]	6 (1.2)	15 (1.5)	18 (1.8)	31 (1.5)	11 (2.3)	24 (2.5)	5 (1.7)	10 (1.8)	10 (1.3)	25 (1.6)
RRR (95% CI) p value	62.1% (-8.6% to 86.8%) p = 0.0708 [a]		76.8% (49.4% to 89.4%) [d]		78.4% (51.9% to 90.3%) p = 0.0002 [a]		86.5% (53.5% to 96.1%) [b]		77.3% (50.3% to 89.7%) p = 0.0002 [c]	

[a] Multiplicity-protected analysis of the secondary endpoint, prespecified in the MELODY and Study 3 study protocols.

[b] Post-hoc analysis (not multiplicity protected).

[c] Multiplicity-protected analysis of the secondary endpoint, prespecified in the MELODY study protocol.

[d] Prespecified in MELODY SAP Addendum 2 (not multiplicity protected).

[e] Analysis includes all randomised subjects who received the proposed dose (ie, subjects weighing ≥ 5 kg weight at time of dosing, who may have received a suboptimal dose, are excluded from the analysis).

[f] Subjects who had no events and were not followed through 150 days post dose.

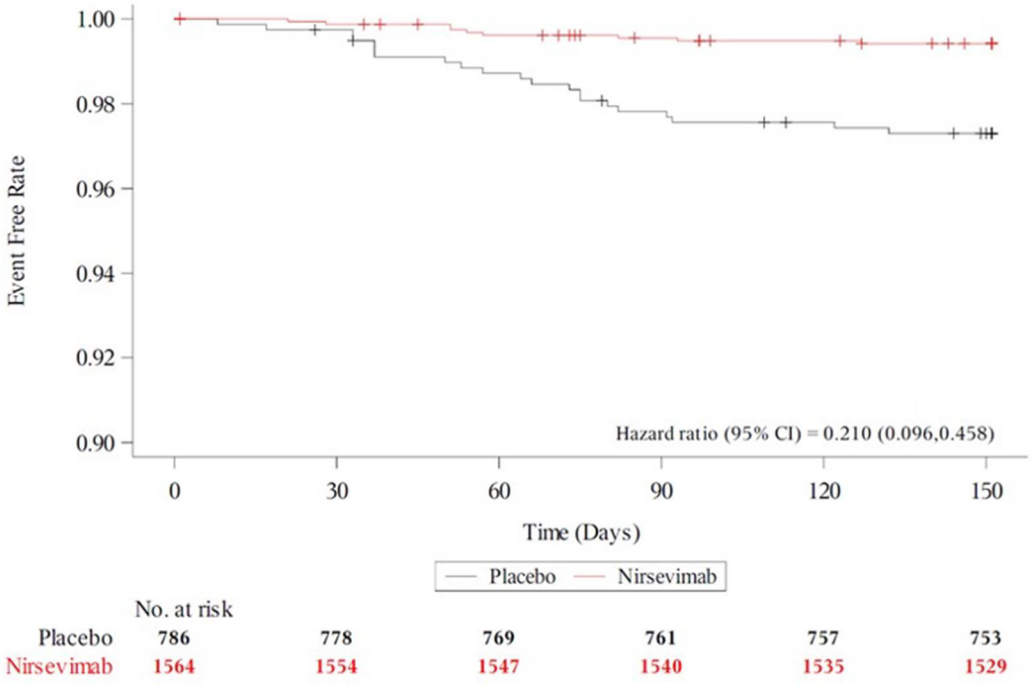
For subjects with multiple events, only the first event is included in the analysis.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RRR = relative risk reduction vs placebo; RSV = respiratory syncytial virus; SAP = statistical analysis plan; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 14.2.2.1.a and 14.2.2.1.c, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.2.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Table 30.6, IEA, Module 5.3.5.3.

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における入院を伴う MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線では、150 日間の有効性評価期間を通してのイベントの累積について、ニルセビマブとプラセボの曲線の分離が認められ（ハザード比：0.210、95% CI：0.096, 0.458）、一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンを通じてニルセビマブの効果が持続することが示された（図 6）。

図 6　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団



Event-free rate is the proportion of subjects who were free from MA RSV LRTI with hospitalisation through 150 days post dose estimated from the Kaplan-Meier curve.
Hazard ratio is from a stratified Cox proportional-hazard model with 2 stratification factors (age at randomisation and hemisphere) and study code as the strata. Tick marks indicate censored data.
CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 1.5.4.2, IEA, Module 5.3.5.3.

2.5.4.3.2.1　探索的評価項目：MA RSV LRTI（非常に重度）に対する有効性

副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）よりも重度の疾患（入院に加えて酸素補給又は静脈内輸液を必要とするもの）を定義した評価項目である MA RSV LRTI（非常に重度）についても有効性を評価した。

各試験及び解析対象集団において、ニルセビマブは MA RSV LRTI（非常に重度）に対してプラセボを上回る明らかなベネフィットを示し、プラセボに対する RRR は Study 3 で 87.5%（95% CI：62.9, 95.8）、Study 3 推奨用量で 100.0%（95% CI：79.7, 評価不能［NE］）、MELODY 主要コホートで 64.2%（95% CI：-12.1, 88.6）、MELODY 併合コホートで 78.6%（95% CI：48.8, 91.0）、

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団で 86.0%（95% CI：62.5, 94.8）であった（表 7）。

これらの結果は副次評価項目の結果と一貫しており、入院を伴う RS ウイルスによる下気道感染に対するニルセビマブの有効性及びその頑健性が示された。MA RSV LRTI（非常に重度）の解析結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.4.1 項を参照のこと。

表 7　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）に対する有効性

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA				Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		MELODY 併合コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo N = 496	Nirsevimab N = 994	Placebo N = 1003	Nirsevimab N = 2009	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
Subjects with events, n (%)	7 (1.4)	5 (0.5)	17 (1.7)	7 (0.3)	16 (3.3)	4 (0.4)	11 (3.8)	0 (0)	18 (2.3)	5 (0.3)
RRR (95% CI)	64.2% (-12.1% to 88.6%) [d]		78.6% (48.8% to 91.0%) [c]		87.5% (62.9% to 95.8%) [d]		100.0% (79.7% to NE) [d, e]		86.0% (62.5% to 94.8%) [b]	

[a] Analysis includes all randomised subjects who received the proposed dose (ie, subjects weighing ≥ 5 kg weight at time of dosing, who may have received a suboptimal dose, are excluded from the analysis).

[b] Prespecified in MELODY SAP Addendum 1 (not multiplicity protected).

[c] Prespecified in MELODY SAP Addendum 2 (not multiplicity protected).

[d] Post-hoc analysis (not multiplicity protected).

[e] One-sided 97.5% CI generated using exact conditional method due to the extreme distribution of cases.

Data presented for the Number (%) of subjects with events; for subjects with multiple events, only the first event is included in the analysis.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; n = number of events observed; N = number of subjects; NE = not evaluable; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus; SAP = statistical analysis plan; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.2.8.1.a, Table 14.2.8.1.c MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.2.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Tables 25.4, 25.5, 30.6, 30.8, 30.9, 43.4, 43.5, 44.1, 44.2, 44.3, IEA, Module 5.3.5.3.

2.5.4.3.2.2 入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例が受けた治療

ニルセビマブ群の RS ウイルス感染症例では、プラセボ群の感染症例と比較して重症度が低いことが示された。MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における RS ウイルスによる入院が認められた被験者では、プラセボ群と比較してニルセビマブ群で酸素補給、CPAP/HFNC による呼吸補助又は ICU への入院を必要とした割合は数値的に低く、酸素補給の使用期間及び入院期間の平均値は数値的に短かった。ニルセビマブ群及びプラセボ群で入院を伴う MA RSV LRTI を発現した被験者のうち、酸素補給を必要とした割合はそれぞれ 44.4%（4/9 例）及び 81.0%（17/21 例）、CPAP/HFNC を必要とした割合は 11.1%（1/9 例）及び 23.8%（5/21 例）、ICU へ入院した割合は 0.0%（0/9 例）及び 28.6%（6/21 例）であった。ニルセビマブ群及びプラセボ群で MA RSV LRTI（非常に重度）を発現した被験者のうち、酸素補給を必要とした割合はそれぞれ 80.0%（4/5 例）及び 94.4%（17/18 例）、CPAP/HFNC を必要とした割合は 20.0%（1/5 例）及び 27.8%（5/18 例）、ICU へ入院した割合は 0.0%（0/5 例）及び 33.3%（6/18 例）であった。酸素飽和度の詳細については、臨床的有効性 2.7.3 項表 29 を参照のこと。

評価項目別の疾患重症度の指標とした徴候及び症状並びに治療の探索的解析の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.4.5 項を参照のこと。

2.5.4.3.2.3 医療資源の利用

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における医療資源の利用では、MA RSV LRTI 又はすべての受診を要した下気道感染（MA LRTI）と関連して医療機関又は ICU へ入院、呼吸補助、酸素補給、抗生物質及び外来受診を必要とした被験者の割合はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で低く、プラセボを上回るニルセビマブのベネフィットが示された。また、正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における他の有効性の評価項目の結果と一貫していた。

医療資源の利用の解析結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.4.6 項を参照のこと。

2.5.4.3.3 効果の持続

有効性の結果（2.5.4.3.1 項及び 2.5.4.3.2 項）及びほとんどの被験者がニルセビマブの有効性の目標曝露量を上回ったことを示した PK データ（臨床薬理試験 2.7.2.3.7 項）により、ニルセビマブの単回投与の効果は少なくとも 5 か月持続することが示された。

5 か月間の RS ウイルス流行シーズンを超える期間では RS ウイルスの感染者数が少なく、有効性の評価が困難であるが、MELODY 主要コホートでは、Day 151 以降の期間におけるニルセビマブの有効性の可能性について、追加のデータが得られた。南アフリカ（2020 年の南半球）では、COVID-19 パンデミック対策による行動制限の影響により通常の RS ウイルス流行がなかったため（NICD 2020）、MELODY 主要コホートの南アフリカの被験者はニルセビマブの投与後 5 か月間で RS ウイルスに曝露せず、未感染のままであった。しかし、行動制限の解除後には、被験者の RS ウイルスへの曝露により、RS ウイルス流行シーズンが遅れて到来した。事後解析として実施した Day 361 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の探索的解析では、Day 151 以降に発現した MA RSV LRTI でニルセビマブの有効性を示す傾向が認められ（ハザード比：0.491、95% CI：0.158, 1.523）、Day 151 以降にも発症抑制効果が持続する可能性が示された（臨床的有効性 2.7.3.5 項）。

5 か月を超えて発症抑制効果が持続する可能性は抗 RS ウイルス中和抗体の結果からも示された。MELODY 主要コホート及び Study 3 でニルセビマブを投与された被験者では、プラセボを投与された被験者と比較して Day 151 の抗 RS ウイルス中和活性が高く、Day 361 でも抗 RS ウイル

ス中和活性は高かった（2.5.3.4 項）。Day 361 におけるこれらの抗 RS ウイルス中和活性は、パリビズマブ初回投与後のピーク濃度における抗 RS ウイルス中和活性を超えていた（図 2）。

MELODY 及び Study 3 における Day 361 までの抗 RS ウイルス中和活性の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.5 項を参照のこと。

2.5.4.3.4 部分集団における有効性

MELODY 及び Study 3 で推奨用量のニルセビマブを投与された正期産児及び早産児では、主要評価項目（MA RSV LRTI）に対するプラセボを上回るニルセビマブのベネフィットが部分集団（半球、在胎期間、ランダム化時の月齢、性別、人種、Day 1 の体重及び地域等）を通して一貫して認められた（臨床的有効性 2.7.3.3.3 項）。異なる共変量（月齢［連続変数］及び人種等）を含めたモデルによる有効性の解析でも、プラセボを上回るニルセビマブの臨床的に意味のある明らかなベネフィットが一貫して認められた（臨床的有効性 2.7.3.3.3 項）。

2.5.4.3.5 呼吸器疾患（原因を問わない）

原因を問わない呼吸器疾患（RS ウイルスに限定されない呼吸器疾患）に対するニルセビマブの有効性を評価する探索的解析を実施した（2.5.4.1.4 項）。これらの解析では、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における Day 151 までのすべての MA LRTI（原因を問わない）のプラセボに対する RRR は 35.4%（95% CI：21.5, 46.9）、入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）のプラセボに対する RRR は 43.8%（95% CI：18.8, 61.1）と推定され、プラセボを上回るニルセビマブのベネフィットが示された（臨床的有効性 2.7.3.3.2.4.4 項）。

ニルセビマブのような予防的介入では、ある病原体が別の病原体に交代する可能性が懸念される。RS ウイルスによる呼吸器疾患の発現割合を低下させることにより、別の病原体による呼吸器疾患の発現割合が上昇すれば、呼吸器疾患全体の発現割合が低下しない可能性がある。そのような、交代した別の病原体による呼吸器疾患を含めた評価において、プラセボを上回るニルセビマブの全体的なベネフィットが示され、全体的なベネフィットは「交代」の可能性を上回ることが確認された。

2.5.4.3.6 ニルセビマブによる発症抑制例数の評価

ベネフィット・リスク解析のための情報及び公衆衛生上の意義を評価するための指標を提供することを目的としたニルセビマブによる発症抑制例数の評価を実施し、投与された被験者 1000 例あたりの発症を抑制できた例数及び 1 症例の発症を抑制するために必要な投与例数を推定した。

全出生児の 90%超を占める正期産児及び後期早産児（Chawanpaiboon et al 2019）を対象とした MELODY 主要コホートのうち、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える北半球の集団では、1 症例の発症を抑制するために必要な投与例数はすべての MA LRTI（原因を問わない）で 11 例、入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）で 57 例と推定された。ニルセビマブ投与により発症を抑制できた例数は、被験者 1000 例あたり、すべての MA LRTI（原因を問わない）で 93.6 例（95% CI：63.0, 124.0）、入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）で 17.7 例（95% CI：2.0, 33.0）と推定された（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 64.1）。

Study 3 推奨用量の極早産児及び中等度早産児では、1 症例の発症を抑制するために必要な投与例数はすべての MA LRTI（原因を問わない）で 13 例、入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）で 16 例と推定された。ニルセビマブ投与により発症を抑制できた例数は、被験者 1000 例あたり、すべての MA LRTI（原因を問わない）で 74.8 例（95% CI：39.5, 109.0）、入院を

伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）で 63.4 例（95% CI：39.0, 88.0）と推定された（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 64.1）。

これらの結果は、消失半減期を延長した抗 RS ウイルス mAb で予測された推定値と一致しており（Palmu et al 2018）、定期接種が推奨されている小児用ワクチンと比べて遜色がない結果であった。Finnish 試験では、6～18 か月齢の小児における 10 価肺炎球菌結合型ワクチンについて、医療機関で診断された肺炎の 1 症例を予防するために必要な接種例数は 185 例と推定された（Palmu et al 2018）。6～23 か月齢の小児におけるインフルエンザの生ワクチンでは、1 症例の入院を予防するために必要な接種例数は 1031～3050 例であった（Lewis et al 2007）。ニュージーランドの 5 歳未満の小児における 5 価ロタウイルスワクチンでは、1 症例の入院を予防するために必要な接種例数は 49 例であった（Hashim et al 2015）。

ニルセビマブによる発症抑制例数の評価の解析結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.4.7 項を参照のこと。

2.5.4.4 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の小児における発症抑制（MEDLEY 及び MUSIC）

MEDLEY における生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える早産児及び CLD/CHD を有する小児に対するニルセビマブの有効性は、FDA 及び CHMP との合意に従って、曝露量が同程度であることに基づいて外挿した。ニルセビマブの作用機序（RS ウイルスへ結合し、細胞へのウイルスの侵入を阻害する）は月齢又は医学的状態に依存せず、病因となるウイルスが同じであるため、すべての集団で同様の曝露－反応関係が期待されることから、有効性の外挿は妥当である。MUSIC における生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える免疫不全を有する小児でも、同様の方法で有効性を外挿した。詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.7.1 項を参照のこと。

外挿は 2 つの相補的な方法を用いて実施した。(i) MEDLEY 及び MUSIC における Day 151（一般的な RS ウイルス流行シーズンの期間に相当）の血清中ニルセビマブ濃度の実測値を MELODY と比較した。(ii) MEDLEY 及び MUSIC における曝露量の指標を有効性の目標曝露量（Study 3 及び MELODY 主要コホートの併合データの曝露－反応解析に基づき定義）と比較した（欧州で合意された小児用医薬品開発計画に基づく）。事前に規定した外挿の基準は、80%超の被験者でニルセビマブの有効性の目標曝露量（$AUC_{baselineCL}$：12.8 mg·day/mL）以上を達成することであった。

母集団 PK 解析では、MEDLEY における未熟児 CLD 又は CHD を有する被験者と有さない被験者の間で曝露量の差は認められなかった。MEDLEY の被験者（シーズン 1 における CLD 又は CHD を有さない在胎期間 29 週未満の超早産児並びにシーズン 1 及びシーズン 2 における未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する小児を含む）のシーズン 1 及びシーズン 2 における Day 151 の血清中濃度は、いずれも MELODY と同程度であった。また、MEDLEY シーズン 1 におけるニルセビマブの血清中曝露量の評価では、超早産児（在胎期間 29 週未満）の 93.6%（44/47 例）、CLD を有する被験者の 94.1%（128/136 例）及び CHD を有する被験者の 80.3%（53/66 例）が体重別固定用量（50 mg 又は 100 mg）の投与により RS ウイルス感染症の発症抑制に必要な目標曝露量を達成した。MEDLEY のシーズン 2 では、ニルセビマブ 200 mg を投与された CLD を有する被験者の 97.7%（129/132 例）、CHD を有する被験者の 100.0%（58/58 例）が目標曝露量を達成した。MEDLEY の対象集団に対する有効性が既に確立されている承認済みの対照薬であるパリビズマブと比較して、ニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性は Day 151 まですべての時点で高く、ニルセビマブの有効性がさらに支持された（図 3）。

MUSIC のシーズン 1 及びシーズン 2 では、Day 151 のニルセビマブの血清中濃度は MELODY と全体的に類似していた。ニルセビマブの有効性の目標曝露量（$AUC_{baselineCL}$：12.8 mg·day/mL）は 75.0%（シーズン 1 で 71.7%［33/46 例］、シーズン 2 で 78.0%［39/50 例］）の被験者で達成された。ただし、MUSIC ではニルセビマブの血清中濃度のばらつきが大きく、14 例（14.0%）の被験者では血清中濃度のより速い消失が認められた。血中タンパク質喪失は低 γ グロブリン血症と関連し、ニルセビマブの血清中濃度に影響する可能性があり（Otani et al 2022）、これらの 14 例中 9 例では血中タンパク質喪失が強く疑われ、1 例はネフローゼ症候群、3 例は移植片対宿主病（蛋白漏出性胃腸症の原因）、5 例は慢性肝疾患（蛋白漏出性胃腸症の原因である腸リンパ管拡張症と関連）を有していた。残りの 5 例は複合的な病歴を有していた。これらの 14 例は外れ値と判断された。これらの 14 例を除外した場合、RS ウイルス感染症の発症抑制に必要な目標曝露量は MUSIC のシーズン 1 で 80.5%（33/41 例）、シーズン 2 で 92.7%（38/41 例）の被験者で達成された。MEDLEY における対照薬であるパリビズマブの投与後と比較して、MUSIC のニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性は Day 151 まで一貫して高く、ニルセビマブの有効性がさらに支持された。さらに、ニルセビマブ血清中濃度のより速い消失が認められた被験者の大部分（データが得られた 13 例中 12 例）において、抗 RS ウイルス中和活性はパリビズマブ投与時の参照値（100 μg/mL［705 IU/mL］：Robbie et al 2012）よりも高かった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Section 11.1.2.1）。

これらの結果から、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える高リスクの小児（免疫不全を有する小児を含む）におけるニルセビマブの血清中曝露量は、有効性が検証されたシーズン 1 における健康な早産児及び正期産児と同程度であり、これらの集団では有効性が期待できることが示された。

PK に基づく外挿の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.7 項を参照のこと。

2.5.4.5 有効性に関する結論

以下の結果から、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児におけるニルセビマブの使用が支持された：

- Study 3 及び MELODY では、推奨用量のニルセビマブを投与された生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）におけるニルセビマブの有効性が示された。
- MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI 及び MA RSV LRTI（非常に重度）について、プラセボ群と比較してニルセビマブ群で良好な結果がすべての解析対象集団で一貫して認められた。
- Study 3 及び MELODY における主要目的は達成された。主要、副次及び探索的評価項目について、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート及び MELODY/Study 3 併合の各集団でプラセボ群と比較してニルセビマブ群で良好な結果が一貫して認められた。
- MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団を対象にした多重性を調整した解析では、プラセボに対する RRR は入院を伴う MA RSV LRTI で 77.3%（95% CI：50.3, 89.7、p = 0.0002）、MA RSV LRTI（入院又は外来を問わない MA RSV LRTI）で 79.5%（95% CI：65.9, 87.7）、MA RSV LRTI（非常に重度）（入院を伴う MA RSV LRTI のうち、酸素補給又は静脈内輸液を必要とするより重症度の高いイベント）で 86.0%（95% CI：62.5, 94.8）であった。

- MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線では、150 日間の有効性評価期間を通してのイベントの累積について、ニルセビマブとプラセボの曲線の明らかな分離が認められ、一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンを通じてニルセビマブの効果が持続することが示された。
- 医療機関又は ICU への入院、呼吸補助又は酸素補給及び外来受診を必要とした被験者の割合はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で低く、医療資源の利用の観点からも有効性の結果が支持された。
- MEDLEY の対象集団（超早産児及び CLD 又は CHD を有する 24 か月齢以下の小児を含む）では、以下の結果に基づき、シーズン 1 及びシーズン 2 における有効性が示された：（i）Day 151 のニルセビマブの血清中曝露量が Study 3 推奨用量及び MELODY と類似していたこと、（ii）RS ウイルス感染症の発症抑制に必要な目標 $AUC_{baselineCL}$ が被験者の 80%超で達成されたこと、（iii）ニルセビマブ投与例の Day 151 の抗 RS ウイルス中和活性が承認済みの対照薬であるパリビズマブの投与後よりも高かったこと。
- MUSIC の対象集団（免疫不全を有する小児）では、低 γ グロブリン血症と関連し、ニルセビマブの血清中濃度に影響する可能性がある血中タンパク質喪失（Otani et al 2022）による外れ値を除外した場合、以下の結果に基づき、シーズン 1 及びシーズン 2 における有効性が示された：（i）Day 151 のニルセビマブの血清中曝露量が MELODY と類似していたこと、（ii）RS ウイルス感染症の発症抑制に必要な目標 $AUC_{baselineCL}$ が MUSIC の被験者の 80%超で達成されたこと、（iii）ニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性がパリビズマブの初回投与後のピーク濃度における抗 RS ウイルス中和活性よりも高かったこと。

有効性については、2.5.6.2 項のベネフィットの要約でさらに考察した。

2.5.5 安全性の概括評価

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、合計 3720 例の小児にニルセビマブが投与された（推奨用量で投与された 3324 例を含む）。いずれの試験でも、ニルセビマブの消失半減期の 5 倍に相当する Day 361（MEDLEY では各シーズンの Day 361）までの安全性の追跡調査は完了している。

安全性の臨床データパッケージは、超早産児（在胎期間 29 週未満）、CLD 及び CHD を有する小児、並びに免疫不全を有する小児を含む Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の 3626 例（推奨用量で投与された 3230 例を含む）における曝露に基づき、RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制を目的として生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児にニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg を投与したときの良好な安全性プロファイルを支持するものであった。

また、安全性の臨床データパッケージは、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える MEDLEY 及び MUSIC の 274 例（シーズン 2 に 2 回目のニルセビマブを投与された 180 例及びシーズン 2 に初回のニルセビマブを投与された 94 例）での曝露に基づき、RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制を目的として生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児にニルセビマブ 200 mg を投与したときの良好な安全性プロファイルを支持するものであった。

初期の用量漸増試験（成人を対象とした Study 1 及び早産児を対象とした Study 2）の安全性所見は、後期の試験の所見と一致するものであった（詳細は第 5 部 3.3.1 項 Study 1 CSR 及び Study 2 CSR を参照のこと）。

安全性データベースに含まれる試験の概要は、臨床的安全性 2.7.4 項 表 1 を参照のこと。

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

Study 3 及び MELODY で治験薬を投与された被験者から得られたすべての安全性及び ADA データによる併合解析（Integrated Safety Analysis［ISA］）（併合の根拠は 2.5.4.1.2.1 項参照）に基づき、正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児におけるニルセビマブ（体重別固定用量に基づく 50 mg 又は 100 mg）単回筋肉内投与の安全性をプラセボと比較評価した。

Study 3 及び MELODY 併合コホートの Day 361 までの追跡データを基にした以下の 2 つの併合集団を用いて安全性の解析を行った（いずれも ISA 統計解析計画書で事前に規定）：

- **MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団**
  - 本集団には、MELODY の主要コホート及び安全性コホート並びに Study 3 で治験薬を投与された全被験者を含めた。
  - 本集団は、プラセボを対照としたニルセビマブのデータを示す最大の併合集団であり、企業中核データシートに示す副作用及び潜在的なリスクの評価に用いた。
  - 本集団における安全性の結果の詳細は臨床的安全性 2.7.4 項に示す。

- **MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団**
  - 本集団には、MELODY の主要コホート及び安全性コホートで治験薬を投与された全被験者並びに Study 3 で投与時の体重が 5 kg 未満で治験薬を投与された被験者（推奨用量で投与された被験者）を含めた。
  - 本集団は、臨床現場で想定される曝露量の被験者であり、この集団での安全性の結果は MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団と同様であった。
  - FDA との pre-BLA meeting（2022 年 7 月 26 日）のフィードバックに基づき、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の安全性データが有害事象プロファイルの評価に最も適切であると考えられたため、臨床的安全性 2.7.4 項及び本概要では主に当該併合データを示す。

パリビズマブ対照の MEDLEY では、シーズン 1 の Day 361 までの追跡データに基づき、パリビズマブに適応の小児（在胎期間 29 週未満の超早産児、及び CLD 又は CHD を有する小児を含む）におけるニルセビマブの安全性を評価した。また、CLD/CHD コホートで 24 か月齢以下の被験者には、翌年のシーズン 2 にもニルセビマブ又はパリビズマブを投与し、シーズン 2 の Day 361 まで追跡を行った。したがって、MEDLEY のシーズン 1 及びシーズン 2 のデータから、ニルセビマブと他の mAb との安全性の比較が可能であり、シーズン 2 ではニルセビマブの反復投与の安全性の評価が可能であった。

非盲検試験である MUSIC では、生後 1 又は 2 年目にニルセビマブを投与された 24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を対象に、RS ウイルスの各流行シーズンで Day 361 までの追跡データに基づき安全性を評価した。

MEDLEY及びMUSICはStudy 3及びMELODYと試験デザインが異なり（2.5.4.1.3項）、また、基礎疾患の違いにより有害事象の性質／発現割合が異なることが予測されたため、Study 3 とMELODY の併合解析には含めず個別に解析を行った。

Study 3、MELODY、MEDLEY及びMUSICの各安全性評価には標準化された検査及び統計方法を用いた。安全性評価には、Day 361 までの治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象（以下、有害事象）、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、新規発症慢性疾患（NOCD）、注目すべき有害事象及び皮膚反応が含まれた。有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）Version 25.1（MELODY／Study 3 安全性併合集団及び MEDLEY）又は Version 25.0（MUSIC）を用いてコーディングした。MedDRA のバージョンの違いはニルセビマブの安全性評価に影響を及ぼさないと判断した。全試験で有害事象及び重篤な有害事象の持続期間を収集した。

Study 3、MELODY 及び MUSIC は単回投与試験であることから、治験薬の投与中止に至った有害事象は評価しなかった。MEDLEY（2 回の治験薬投与［CLD/CHD コホート］が計画された唯一の試験）では、シーズン 1 でニルセビマブ群の 1/614 例（0.2%）がプラセボ投与に関連する有害事象により治験薬の投与を中止した。当該被験者は試験を継続し、安全性の解析に含まれた。死亡に至った有害事象を除き、4 試験全体で治験薬を投与された被験者のうち有害事象により試験を中止した被験者はいなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.1 項）。

臨床検査データは、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の日本の被験者のみで収集した。日本人被験者を組み入れなかった Study 3 では臨床検査データを収集しなかった。

ニルセビマブは、融合前 RS ウイルス F タンパク質の高次構造に結合する完全ヒト mAb であり、ヒトでは内因性標的を有さないことから、その安全性プロファイルは忍容可能であることが予測される。毒性データではニルセビマブに関連する安全性に懸念は認められず、ヒト組織での交差反応性は認められなかった。したがって、ニルセビマブの臨床開発における潜在的なリスクは、免疫グロブリン（mAb を含む）に関連する一般的な安全性リスクに基づいており、これらのリスクには、即時型過敏症（アナフィラキシーを含む）及び免疫複合体疾患が含まれる。また、ニルセビマブに類似の作用機序を有するmAbであるパリビズマブの市販後において血小板減少症が認められたため、血小板減少症も安全性リスクに含まれている（血小板減少症はパリビズマブの添付文書にも記載されている）（Synagis US-PI 2020、Synagis SmPC 2021、シナジス®添付文書 2021）。これらの潜在的なリスクである即時型過敏症（アナフィラキシーを含む）、免疫複合体疾患及び血小板減少症は、ニルセビマブの臨床開発プログラムにおける注目すべき有害事象である。注目すべき有害事象は、治験責任（分担）医師の報告及び注目すべき有害事象の各カテゴリに該当する MedDRA 基本語（PT）に基づき特定した。注目すべき有害事象の解析に関する詳細は臨床的安全性 2.7.4.1.1.6.4 項を参照のこと。

また、独立データモニタリング委員会は、臨床試験における独立した安全性の監視を実施した。同一の独立データモニタリング委員会が Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC を評価した結果、安全性に懸念は認められなかった。

治験実施計画書からの重要な逸脱及び COVID-19 のパンデミックによる試験の中断は、ニルセビマブの安全性評価に影響を及ぼさないと判断された（2.5.4.1.1 項）。

安全性解析の詳細は臨床的安全性 2.7.4.1.1.5 項を参照のこと。

2.5.5.2 臨床的安全性データベース：曝露状況及び被験者背景

各試験の治験薬投与例数を投与群別に表 2 に示す。

全体として、治験薬を推奨用量で投与された被験者の以下に示すデータに基づき、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児に RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制を目的として投与したときのニルセビマブの安全性プロファイルを適切に評価する上で、安全性データベースの規模及び追跡期間は十分であると考えられた。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC のシーズン 1 及びシーズン 2 におけるニルセビマブの曝露状況及び追跡期間を表 8 に示す。いずれの試験でも、大部分の被験者は Day 361 までの安全性の追跡調査を完了した（2.5.4.2.1 項）。

MEDLEY では、早産児コホート及び CLD/CHD コホート、並びに CLD、CHD 及び在胎期間 29 週未満の各部分集団の間で曝露量は同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.2、Table 14.3.1.1 及び Table 14.3.1.2）。MEDLEY 及び MUSIC での曝露量は、有効性を評価した試験（MELODY 及び Study 3）での曝露量と同程度であった。

表 8　対象集団におけるニルセビマブの安全性プロファイルを十分に評価するための安全性データベース

Safety population that received nirsevimab	Number of subjects (%)
Infants and children in the safety studies: Study 3, MELODY (Primary and Safety Cohorts), MEDLEY (Season 1 and 2), and MUSIC (Season 1 and 2)	3720
Infants who received the proposed dosing regimen in the safety studies	3324
Infants dosed with nirsevimab in their first RSV season	**3626**
Infants who received the proposed dose in their first RSV season	3230 [a]
Children dosed with nirsevimab in the second RSV season [b]	**274**

[a] Data for subjects receiving the proposed dose.
[b] Subjects with CHD/CLD from MEDLEY; all received the proposed Season 2 dosing regimen.
Two subjects in MUSIC (each aged 1[redacted] months) received the 100 mg dose in their second RSV season.
RSV = respiratory syncytial virus.

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の人口統計学的特性及び基準値の特性は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児の多様な対象集団を代表するものであった。

MEDLEY 及び MUSIC の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び基準値の特性は、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児（MUSIC における免疫不全を有する小児［生後 1 年目及び 2 年目］及び MEDLEY における生後 1 か月以内にニルセビマブを投与された超早産児を含む）を代表するものであった。

詳細は臨床的有効性 2.7.3.3.1 項及び臨床的安全性 2.7.4.1.2 項を参照のこと。

2.5.5.3 有害事象の評価

2.5.5.3.1 有害事象の概要

2.5.5.3.1.1 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者での有害事象

Study 3 及び MELODY の正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児の併合集団における生後初回の RS ウイルス流行シーズンの有害事象を 2.5.5.3.1.1.1 項に、MEDLEY の早産児及び CLD/CHD を有する小児における生後初回の RS ウイルス流行シーズンの有害事象を 2.5.5.3.1.1.2 項に示す。

MUSIC で生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された免疫不全を有する小児における有害事象を 2.5.5.3.1.3 項に示す。

2.5.5.3.1.1.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団におけるシーズン 1 の有害事象

推奨用量の治験薬を投与された正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児の併合集団における有害事象（Study 3 並びに MELODY 主要コホート及び安全性コホートでの Day 361 までの追跡データに基づく）の概要を表 9 に示す。

Day 361 までの有害事象の発現割合及び投与後の各評価時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）の有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群とプラセボ群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.1.2）。有害事象の大半（80.2%）の重症度はグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.3.2）。比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 33.8% vs プラセボ群 32.5%、以下同順）、上咽頭炎（20.4% vs 22.7%）、発熱（13.5% vs 11.8%）、胃腸炎（11.1% vs 10.0%）及びおむつ皮膚炎（10.5% vs 9.8%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.2.2）。PT 別の有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群とプラセボ群で同程度又はニルセビマブ群でプラセボ群と比較して低かった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.1.2）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応及び NOCD の発現割合は低く、両投与群で同程度であった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された NOCD はなかった。

投与後 7 日以内に発熱（ニルセビマブ群 0.5% vs プラセボ群 0.6%、以下同順）及び注射部位反応（0.3% vs 0.0%）を含む反応原性に関連する PT 別有害事象の発現割合は低かった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Figure 61.2）。

Day 361 までの重篤な有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群で 8.5%、プラセボ群で 11.2%（以下同順）であった。比較的よく見られた重篤な有害事象（いずれかの投与群で 0.5%以上）は、細気管支炎（1.4% vs 2.6%）、肺炎（0.8% vs 0.9%）、胃腸炎（0.7% vs 0.5%）、下気道感染（0.6% vs 0.8%）、気管支炎（0.5% vs 1.0%）、RS ウイルス細気管支炎（0.2% vs 0.9%）、尿路感染（0.3% vs 0.6%）、及び鼡径ヘルニア（<0.1% vs 0.5%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.1.1.2）。ニルセビマブ群では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象又は死亡はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.1.6.2）。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団におけるシーズン 1 の有害事象の詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.1 項及び 2.7.4.2.1.2.1 項を参照のこと。

表 9　Day 361 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

Subjects [a] with	Number (%) of Subjects		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
At least 1 event	1088 (84.7)	2207 (85.9)	3295 (85.5)
Occurring ≤ 1 day post dose	14 (1.1)	49 (1.9)	63 (1.6)
Occurring ≤ 3 days post dose	68 (5.3)	150 (5.8)	218 (5.7)
Occurring ≤ 7 days post dose	170 (13.2)	315 (12.3)	485 (12.6)
Occurring ≤ 14 days post dose	309 (24.1)	631 (24.6)	940 (24.4)
Occurring ≤ 30 days post dose	505 (39.3)	1044 (40.6)	1549 (40.2)
At least 1 IP-related event	18 (1.4)	33 (1.3)	51 (1.3)
At least 1 event of ≥ Grade 3 [b]	84 (6.5)	120 (4.7)	204 (5.3)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	2 (0.2)	4 (0.2)	6 (0.2)
Occurring ≤ 7 days post dose	5 (0.4)	9 (0.4)	14 (0.4)
Occurring ≤ 14 days post dose	8 (0.6)	14 (0.5)	22 (0.6)
Occurring ≤ 30 days post dose	17 (1.3)	23 (0.9)	40 (1.0)
At least 1 IP-related event of ≥ Grade 3 [b]	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)	2 (< 0.1)
Any AE with outcome death	3 (0.2)	6 (0.2)	9 (0.2)
At least 1 serious [c] event	144 (11.2)	219 (8.5)	363 (9.4)
At least 1 serious [c] and/or ≥ Grade 3 severity [b] event	152 (11.8)	237 (9.2)	389 (10.1)
At least 1 IP-related serious [c] event	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
At least 1 AESI based on investigator assessment	0	6 (0.2)	6 (0.2)
At least 1 AESI based on selected MedDRA PT codes	311 (24.2)	633 (24.6)	944 (24.5)
At least 1 IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	3 (0.2)	13 (0.5)	16 (0.4)
At least 1 skin reaction	362 (28.2)	718 (27.9)	1080 (28.0)
At least 1 IP-related skin reaction	4 (0.3)	15 (0.6)	19 (0.5)
At least one skin hypersensitivity reaction	0	8 (0.3)	8 (0.2)
At least 1 NOCD	5 (0.4)	7 (0.3)	12 (0.3)
At least 1 IP-related NOCD	0	0	0

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal.

[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalisation, prolongation of existing hospitalisation, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).

MedDRA version 25.1.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD = new onset chronic disease; PT = preferred term.

Source: Table 1.3.1.1.2, ISA, Module 5.3.5.3.

2.5.5.3.1.1.2 MEDLEY 併合コホート（早産児コホート及び CLD/CHD コホートを含む）におけるシーズン 1 の有害事象

MEDLEY の併合コホート及び各コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象の概要を表 10 に示す。

併合コホートでは、シーズン 1 の Day 361 まで、及び投与後の各評価時期（1、3、7 又は 14 日以内）の有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び／又はグレード 3 以上の有害事象、注目すべき有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象、並びに治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であった。有害事象の大半（88.6%［584/659 例］）の重症度はグレード 1 又は 2 であった。比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 24.3% vs パリビズマブ群 26.0%、以下同順）、発熱（13.5% vs 14.1%）、鼻炎（12.2% vs 13.2%）及び上咽頭炎（9.3% vs 12.8%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.2.1）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であった。本試験中、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された死亡、又は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された NOCD は認められなかった。

CLD/CHD コホート並びに CHD 及び CLD の各部分集団において MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合がニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して高かったことを除き（CLD/CHD コホートのニルセビマブ群で 23.6%、パリビズマブ群で 15.3%）、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける有害事象の各種類の発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合の差は過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリに該当する事象によるものであったが、CLD/CHD コホート並びに CHD 及び CLD の各部分集団では、即時型過敏症の発現が予想される期間を含む投与後のいずれの評価時期（投与後 1、3、7 及び 14 日以内）でもこの差は認められなかった（2.5.5.3.1.5 項）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.1.2.2 項）。

ニルセビマブ群の被験者は 1 回の実薬投与後に月 1 回のプラセボを 4 回投与されたことから、ニルセビマブ投与に関連する有害事象をパリビズマブの 1 回の実薬投与と比較して評価するため、初回投与から 30 日後までの有害事象を事後解析（すなわち主要解析後）で評価した。併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける初回投与から 30 日後までの有害事象の種類及び発現割合は、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった。特に、CLD/CHD コホートでは、初回投与から 30 日後までのいずれの評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）においても MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合に投与群間で数値的な差は認められなかった。

シーズン 1 の在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の各部分集団では、有害事象プロファイルは投与群間で概ね類似していた。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.3 項及び 2.7.4.2.1.2.3 項を参照のこと。

表 10 MEDLEY シーズン 1：Day 361 までの有害事象の概要

Subjects [a] with	Number (%) of subjects					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N = 304)	Nirse-vimab (N = 614)	Palivi-zumab (N = 206)	Nirse-vimab (N = 406)	Palivi-zumab (N = 98)	Nirse-vimab (N = 208)
At least 1 event	215 (70.7)	444 (72.3)	141 (68.4)	287 (70.7)	74 (75.5)	157 (75.5)
Occurring ≤ 1 day post any dose	13 (4.3)	30 (4.9)	9 (4.4)	21 (5.2)	4 (4.1)	9 (4.3)
Occurring ≤ 3 days post any dose	38 (12.5)	77 (12.5)	27 (13.1)	52 (12.8)	11 (11.2)	25 (12.0)
Occurring ≤ 7 days post any dose	77 (25.3)	148 (24.1)	49 (23.8)	103 (25.4)	28 (28.6)	45 (21.6)
Occurring ≤ 14 days post any dose	139 (45.7)	248 (40.4)	88 (42.7)	167 (41.1)	51 (52.0)	81 (38.9)
Occurring ≤ 30 days post any dose	100 (32.9)	184 (30.0)	65 (31.6)	121 (29.8)	35 (35.7)	63 (30.3)
At least 1 IP-related event	6 (2.0)	10 (1.6)	4 (1.9)	6 (1.5)	2 (2.0)	4 (1.9)
At least 1 event of ≥ Grade 3 [b]	25 (8.2)	50 (8.1)	8 (3.9)	18 (4.4)	17 (17.3)	32 (15.4)
Occurring ≤ 1 day post any dose	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
Occurring ≤ 3 days post any dose	4 (1.3)	2 (0.3)	2 (1.0)	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Occurring ≤ 7 days post any dose	5 (1.6)	6 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.2)	2 (2.0)	5 (2.4)
Occurring ≤ 14 days post any dose	10 (3.3)	14 (2.3)	3 (1.5)	2 (0.5)	7 (7.1)	12 (5.8)
Occurring ≤ 30 days post any dose	7 (2.3)	8 (1.3)	3 (1.5)	1 (0.2)	4 (4.1)	7 (3.4)
At least 1 IP-related event of ≥ Grade 3 [b]	0	0	0	0	0	0
Any AE with outcome death	1 (0.3)	5 (0.8)	0	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (1.4)
At least 1 serious [c] event	38 (12.5)	80 (13.0)	13 (6.3)	35 (8.6)	25 (25.5)	45 (21.6)
At least 1 serious [c] and/or ≥ Grade 3 [b] event	39 (12.8)	84 (13.7)	13 (6.3)	35 (8.6)	26 (26.5)	49 (23.6)
At least 1 IP-related serious [c] event	0	0	0	0	0	0
At least 1 AESI based on Investigator assessments	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	2 (1.0)
At least 1 AESI based on selected MedDRA PT codes	47 (15.5)	116 (18.9)	32 (15.5)	67 (16.5)	15 (15.3)	49 (23.6)
At least 1 IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (0.5)
At least 1 skin reaction	57 (18.8)	137 (22.3)	38 (18.4)	84 (20.7)	19 (19.4)	53 (25.5)
At least 1 IP-related skin reaction	2 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)
At least 1 skin hypersensitivity reaction	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
At least 1 NOCD	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	2 (1.0)
At least 1 IP-related NOCD	0	0	0	0	0	0
At least 1 event related to COVID-19	6 (2.0)	17 (2.8)	2 (1.0)	11 (2.7)	4 (4.1)	6 (2.9)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted once in that category. Subjects with events in > 1 category were counted once in each of those categories.

[b] Grade 3: severe; Grade 4: life-threatening; Grade 5: fatal.

[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalisation, prolongation of existing hospitalisation, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).

Data from the 'Season 2 Analysis' of data for subjects in RSV Season 1.
Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 is from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever comes earlier.
MedDRA version 25.1.
AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD = new onset chronic disease; PT = preferred term; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Tables 14.3.2.1.1.1 and 14.3.2.2.10.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1.

2.5.5.3.1.2 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の被験者での有害事象

MEDLEY の CLD/CHD を有する 24 か月齢以下の小児及び MUSIC の免疫不全を有する小児を対象に、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンの有害事象を評価した。

連続する 2 回の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された MEDLEY の CLD/CHD コホートの被験者のデータから、ニルセビマブの 2 回目の投与による過敏症リスクの増加は示唆されなかった。

2.5.5.3.1.2.1 MEDLEY シーズン 2（CLD/CHD コホート）における有害事象

MEDLEY の CLD/CHD コホートでシーズン 2 も試験を継続し、2 回目の治験薬（ニルセビマブ 200 mg 単回筋肉内投与後にプラセボの月 1 回投与を 4 回又はパリビズマブ 15 mg の月 1 回投与を 5 回）を投与された 262 例を対象にシーズン 2 の有害事象を評価した。シーズン 2 では、被験者をシーズン 1 とシーズン 2 に投与された治験薬に基づき NIRS/NIRS 群（180 例）、PALI/NIRS 群（40 例）及び PALI/PALI 群（42 例）の 3 つの投与群で評価した（2.5.4.1.3 項）。

シーズン 2 の Day 361 までの有害事象の発現割合は、全投与群で概ね同程度であった。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、全投与群で概ね同程度であった。グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群で PALI/PALI 群と比較して数値的に高かった（ただし同様の傾向は初回投与から 30 日後までのいずれの評価時期でも認められなかった）。死亡に至った有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、NOCD 又は治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象はいずれの投与群でも認められなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.3 項及び第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.1.2、Table 14.3.2.2.10.2）。

MEDLEY シーズン 2 におけるニルセビマブの安全性プロファイルは、他の臨床試験のシーズン 1 における安全性プロファイルと概ね類似していた。2 シーズン連続でのニルセビマブ投与又はシーズン 1 にパリビズマブを投与しシーズン 2 にニルセビマブを投与することによる安全性への有害な影響は示唆されず、過敏症が増加するエビデンスも認められなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.1 項）。

全体として、シーズン 2 の安全性所見は、重大な基礎疾患（CLD 及び CHD）を有する小児の集団で予測されるものと一致しており、安全性上の懸念は特定されなかった。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.3 項及び 2.7.4.2.1.2.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.1.3 シーズン 1 又はシーズン 2 の MUSIC（免疫不全を有する被験者）における有害事象

MUSIC の被験者（100 例）は、シーズン 1 又はシーズン 2 のいずれかにニルセビマブを 1 回投与された。両シーズン連続で投与された被験者はいなかった。シーズン 1 の被験者（46 例）は

50 mg 又は 100 mg のニルセビマブを、シーズン 2 の被験者（54 例）は 200 mg のニルセビマブを投与された（100 mg を投与された 2 例［いずれも 1[redacted] か月齢］を除く）。両集団のニルセビマブの血清中曝露量は同程度であった。MUSIC では両シーズンの安全性データを合わせて示している。

有害事象は 81/100 例（81.0%）に認められた。有害事象の発現時期は、治験薬投与後 1 日以内が 4/100 例（4.0%）、3 日以内が 9/100 例（9.0%）、7 日以内が 23/100 例（23.0%）、14 日以内が 34/100 例（34.0%）、30 日以内が 54/100 例（54.0%）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1_a）。比較的よく見られた PT 別の有害事象は上気道感染（36/100 例［36.0%］）であり、比較的よく見られた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（73/100 例［73.0%］）、「皮膚および皮下組織障害」（42/100 例［42.0%］）及び「胃腸障害」（33/100 例［33.0%］）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1.1_a）。グレード 3 以上の有害事象は 35/100 例（35.0%）に認められたが、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1_a、Table 14.3.1.1.2_a）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断されたアナフィラキシー、重度の過敏症又は血小板減少症はなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1.3_a）。

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は 5/100 例（5.0%）に認められ、うち紅斑の 1 例は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.3.1.1_a、Table 14.3.1.3.1.2_a）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は 29/100 例（29.0%）に認められ、多くは器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の事象であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.3.2.1_a）。皮膚反応は 21/100 例（21.0%）に認められ、うち 3 例（紅斑、発疹及び斑状丘疹状皮疹の各 1 例）は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.4.1_a、Table 14.3.1.4.2_a）。皮膚過敏症反応は 5/100 例（5.0%）に認められ、うち紅斑の 1 例は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.4.4_a、Table 14.3.1.4.5_a）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応はすべてグレード 1 であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.4.3_a）。皮膚反応及び皮膚過敏症反応については 2.5.5.3.1.5 項でさらに考察した。

死亡に至った有害事象が 3/100 例（3.0%）に認められた（下気道感染、敗血症性ショック及び腫瘍出血として報告）。当該事象はいずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.3.1_a、Listing 16.2.7.8.2）。

重篤な有害事象は 32/100 例（32.0%）に認められ、比較的よく見られた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（24/100 例［24.0%］）であり、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された。グレード 3 以上の重篤な有害事象は 31 例に認められた。NOCD は認められなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.2.1_a）。

比較的少数の集団の利用可能なデータに基づき、シーズン 1 又はシーズン 2 のニルセビマブの安全性プロファイルは、免疫不全を有する小児で予測される安全性プロファイルと一致していた。ニルセビマブの安全性に懸念は特定されなかった。

MUSIC の有害事象の詳細は、臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.4 項、2.7.4.2.1.2.5 項及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR 12 項を参照のこと。

2.5.5.3.1.4 死亡

いずれの試験でも治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された死亡又は RS ウイルスが原因と確認された死亡はなかった。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、Day 361 までに死亡が 9 例（ニルセビマブ群 6/2570 例［0.2%］、プラセボ群 3/1284 例［0.2%］）に認められた。MELODY 及び Study 3 の死亡例はいずれも推奨用量を投与された被験者であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.1.1、Table 1.3.1.1.2）。ニルセビマブ群の死因は、不明（Day 123 及び Day 140 の 2 例）、肺静脈狭窄（Day 97）、下痢（Day 143）、急性胃腸炎（Day 338）及び頭蓋底骨折（Day 286）と報告された。プラセボ群の死因は、死亡に至った心嚢液貯留（Day 343）、院内肺炎及び大腸菌髄膜炎（Day 26）並びに左側の膿胸を伴う肺炎（Day 109）と報告された。

MEDLEY では、シーズン 1 の Day 361 までに死亡が 6 例（ニルセビマブ群 5/614 例［0.8%］、パリビズマブ群 1/304 例［0.3%］）に認められた。ニルセビマブ群の死因は、COVID-19（Day 162）、細気管支炎（Day 52）（各 1 例、早産児コホート）、肺炎（Day 19）、心原性ショック（Day 66）及びうっ血性心不全（Day 19）（各 1 例、CHD 部分集団）と報告された。パリビズマブ群の死因は細気管支炎（Day 155）（1 例、CHD 部分集団）と報告された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 36 及び Table 60）。シーズン 2 に死亡は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.1.2）。なお、MEDLEY では全被験者が重大な基礎疾患を有していた。

MUSIC では、Day 361 までに、治験薬を投与された 3 例に死亡が認められた。死因は腫瘍出血（生後 1 年目にニルセビマブを投与された被験者が Day 125 に死亡）、敗血症性ショック（生後 1 年目にニルセビマブを投与された被験者が Day 341 に死亡）及び下気道感染（生後 2 年目にニルセビマブを投与された被験者が Day 69 に死亡）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.3.1_a、Listing 16.2.7.8.1）。なお、MUSIC では全被験者が重大な基礎疾患を有していた。

死亡については臨床的安全性 2.7.4.2.1.3 項を参照のこと。

死亡の詳細は、臨床的安全性 2.7.4 項 表 30 及び各試験の CSR の被験者の叙述（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項、第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR 14.4 項、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 14.4 項及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR 14.4 項）を参照のこと。投与後 30 日以内に死亡した 3 例のうち MEDLEY で肺炎により死亡した 1 例で剖検が実施された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Appendix Autopsy Report）。

2.5.5.3.1.5 皮膚反応及び皮膚過敏症反応

皮膚症状は、ニルセビマブの臨床開発プログラムにおける潜在的なリスク及び注目すべき有害事象と定義されている過敏症（アナフィラキシー反応を含む）及び免疫複合体疾患に関連する可能性がある。しかし、皮膚症状は幼児期に非常によく見られるものであり、潜在的な安全性シグナルを検知するのは難しい。

アナフィラキシー反応の 80%以上は皮膚症状を含む（Sampson et al 2006）。臨床開発プログラムにおける皮膚反応及び皮膚過敏症の特徴の評価を含む、潜在的なリスクである過敏症の詳細な評価を確実に行うため、当局のガイダンスに基づき追加の手順が行われた。Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、皮膚反応専用の症例報告書（CRF）を作成し、皮膚症状を伴う有害事象の詳細情報（治験責任［分担］医師による病因及び皮膚過敏症の評価を含む）を収集した。また、バイタルサインを含む投与前の診察並びに投与 30 分後及び 60 分後のバイタルサインを含む投与後の診察により被験者の過敏症を観察することとし、親／保護者には、徴候及び症状を見分け、評価を行うため被験者と実施医療機関に来院するようガイダンスを提供した。

MUSIC では、治験薬との因果関係を問わず皮膚反応を皮膚過敏症として報告し、Study 3、MELODY 及び MEDLEY では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された場合のみ皮膚反応を皮膚過敏症として報告するよう CRF のガイドラインに記載した。過敏症のシグナ

ル及び病因の評価の第一の方法は治験責任（分担）医師の報告に基づいたが、過敏症の症例の見過ごしを防ぐために皮膚反応専用の CRF で収集した情報も活用した。全試験の皮膚に関連する有害事象のデータ収集に関する詳細は臨床的安全性 2.7.4.1.1.5.1 項を参照のこと。

特に生後 1 年目の小児では発疹がよく見られることを反映し、臨床試験全体で 15%超の被験者に皮膚反応が認められた。Study 3、MELODY 及び MEDLEY では、皮膚反応はニルセビマブ群と対照群で概ね類似し、PT 別の傾向は認められなかった。また、MUSIC でも PT 別の安全性シグナルは認められなかった。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団及び MEDLEY シーズン 1 の結果に基づき、Study 3、MELODY 及び MEDLEY での生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児における治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は低く（いずれの投与群でも 0.7%以下）、ニルセビマブ群と対照群で同程度であった。また、MEDLEY シーズン 2 では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応はなかった。MUSIC の免疫不全を有する集団では治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応は 3 例に認められた。

治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応の発現割合も全試験で低かった。MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、皮膚過敏症の発現割合はそれぞれ 0.2%（8/3854 例、ニルセビマブ群 0.3%［8/2570 例］vs プラセボ群 0%［0/1284 例］）及び 0.3%（14/4441 例、ニルセビマブ群 0.4%［11/2966 例］vs プラセボ群 0.2%［3/1475 例］）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.6.1.1、Table 1.4.6.1.2）。しかし、ニルセビマブ群で皮膚過敏症反応として報告された 4 例 4 件の事象は、その特性及び投与後の発現までの期間に基づく評価では臨床的に過敏症と一致しなかった。

MEDLEY シーズン 1 では、Day 361 までにプラセボの投与と時間的に関連する皮膚過敏症反応がニルセビマブ群の 1/614 例（0.2%）に認められた。なお、いずれの投与群でもシーズン 1 の初回投与後 30 日以内又はシーズン 2 の Day 361 までに皮膚過敏症反応は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.1.1、Table 14.3.2.2.10.1 及び Table 14.3.2.1.1.2）。また、シーズン 1 及びシーズン 2 の合計 2 回ニルセビマブを投与され、理論上は過敏症のリスクが増加していた NIRS/NIRS 群の被験者では皮膚過敏症反応は認められなかった。MUSIC の免疫不全を有する集団では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応が 1 例に認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1_a）。

通常、即時型過敏症は曝露後数分から数時間単位で発現し、蕁麻疹及び／又は血管浮腫を含む皮膚症状を呈す。Study 3、MELODY 及び MEDLEY では、投与後（MEDLEY では各シーズンの初回投与後）7 日以内に蕁麻疹、血管浮腫又は過敏症の PT で報告された事象はなく、また皮膚反応の CRF に蕁麻疹様又は血管浮腫を伴う治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応（関連する皮膚過敏症反応を含む）もなかった。

非盲検試験である MUSIC では、投与後 7 日以内（Day 7）に卵アレルギーに起因する蕁麻疹が 1 件認められ、治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された。当該被験者は試験期間中（Day 113）に卵アレルギーに起因する 2 件目の有害事象（食物アレルギー）を発現した。また、ベースライン時にオーメン症候群、移植片対宿主病歴等の重要な皮膚所見を有していた 1 例で、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応（紅斑、注目すべき有害事象としても記録）が発現し、皮膚反応の CRF に蕁麻疹様と評価された。

すべての関連する事象を考慮し、企業中核データシートではプラセボ対照試験である MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団でニルセビマブ投与後 14 日以内に発現した発

疹、斑状丘疹状皮疹及び斑状皮疹の PT に基づく発疹を副作用とした（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.7.1.4.b 及び第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.3）。

全体として、皮膚反応の評価に基づく安全性に関する新たな懸念はいずれの試験でも認められなかった。

皮膚反応及び皮膚過敏症反応の詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.1 項を参照のこと。

2.5.5.3.1.6 注目すべき有害事象

ニルセビマブの臨床開発プログラムでは注目すべき有害事象として即時型過敏症（アナフィラキシーを含む）、免疫複合体疾患及び血小板減少症を特定し、ファーマコビジランスの強化及びリスク最小化活動が行われた（過敏症のリスク最小化のために臨床試験で実施された措置については臨床的安全性 2.7.4.1.1.5.1 項を参照のこと）。免疫不全を有する被験者を対象とした MUSIC では、治験責任（分担）医師が臨床的に重要かつ病因不明と判断した予期せぬ血小板減少症の報告について、治験実施計画書にガイドラインを記載した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR 9.9 項）。

いずれの試験でも、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象が認められた被験者はわずかであった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.1.1、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.4.1.3 及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.3.1.1.1_a）。注目すべき有害事象はいずれも非重篤であり、皮膚過敏症と評価されたグレード 3 の発疹 1 件（Day 7 に発現し、無処置で 3 週間後に回復）を除き、ほぼすべての事象は軽度又は中等度であった。

皮膚過敏症と評価された注目すべき有害事象は、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団で認められた全 12 件の事象（そのうち 9 件はニルセビマブ群で発現し、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された）、MUSIC の全 5 件の事象（そのうち 1 件は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された）及び MEDLEY シーズン 1 の 1 件の事象であった。皮膚過敏症反応の詳細は 2.5.5.3.1.5 項を参照のこと。

血小板減少症の注目すべき有害事象は、MEDLEY シーズン 1 で 2 例、シーズン 2 で 1 例（汎血球減少症）に認められ、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された。

複数の臨床試験を通して、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象を発現し、ベースライン後にニルセビマブに対する ADA が検出された被験者は、皮膚過敏症と評価された斑状丘疹状皮疹を Day 1 に発現した 1 例のみであった。当該症例におけるベースライン後のニルセビマブに対する ADA は Day 361 に初めて検出された。

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象の叙述は各試験の CSR（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項、第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR 14.4 項、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 14.4 項及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR 14.4 項）を参照のこと。

Study 3、MELODY 及び MEDLEY では、全般的に MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は主に過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリに該当する事象であった。プラセボを対照とした試験からなる MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、ニルセビマブ群とプラセボ群で MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合の差はわずかであった。なお、この差は即時型過敏症の発現が予想される時期を含む投与後短期間のいずれの評価時期（投与後 1、3、7、14 又は 30 日以内）でも認められなかった。MEDLEY シーズン 1 の CLD/CHD コホート並びに CLD 及び CHD の各部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して数値的に高く、これは過敏症のカテゴリに該当する事象によるものであった。しかし、各コホート並びに在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の各部分集団では、この数値的な差は投与後短期間のいずれの評価時期（投

与後 1、3、7、14 又は 30 日以内）でも認められなかった。MEDLEY シーズン 2 では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は 3 つの投与群で同程度であった。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、ニルセビマブに関連するアナフィラキシー、重篤なアレルギー反応又は血小板減少症は認められず、治験責任（分担）医師の評価に基づく免疫複合体疾患はいずれの投与群でも認められなかった。MUSIC では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の免疫複合体疾患として、若年性特発性関節炎の基礎疾患（ベースライン時に認められていた）の悪化が生後 2 年目に治験薬を投与された 2 例に認められた。これらの被験者のベースライン後の ADA は Day 361 までのすべての時点で陰性であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Listing 16.2.11.2）。

全体として、注目すべき有害事象の評価に基づく安全性に新たな懸念はいずれの試験でも認められなかった。

注目すべき有害事象及び NOCD の詳細は、臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.3 項及び 2.7.4.2.1.6.4 項を参照のこと。

2.5.5.3.2 臨床検査

Study 1 及び Study 2 では、血液学及び血液生化学検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。これらの結果及び小児からの血液検体採取が困難であることから、FDA の同意のもと、Study 3、MELODY、MEDLEY 又は MUSIC では、世界的に臨床検査値の評価を実施しなかった。

臨床検査データは日本の被験者でのみ収集した。MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の日本の被験者のデータ（Study 3 では日本の実施医療機関はなかった）では、血液学検査値、肝機能検査値又は腎機能検査値に何らかの傾向又は臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。また、いずれの試験においても Hy’s Law が疑われる症例はなかった。

器官別大分類の「血液およびリンパ系障害」、「肝胆道系障害」、「腎および尿路障害」及び「臨床検査」に該当する臨床検査値に関連する有害事象を発現した被験者の割合は低く、有害事象全体又は PT 別のいずれにおいても投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.3 副作用

ニルセビマブの臨床開発プログラムから得られたデータ及び開発プログラムのその他の関連情報（非臨床情報等）に基づく評価結果、並びにニルセビマブの開発プログラム以外の情報（文献のデータ等）から、以下の副作用がニルセビマブに関連する可能性があると判断された：

- ニルセビマブ投与後 14 日以内に発現した発疹
- ニルセビマブ投与後 7 日以内に発現した注射部位反応及び発熱

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団の解析に基づき、これらの副作用を企業中核データシートに含めている（表 11）。副作用の評価は、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団で同様の結果を示し、両集団で一貫していた。

また、ニルセビマブの安全性を、MEDLEY では早産児並びに CLD 又は CHD を有する 24 か月齢以下の小児を対象にパリビズマブと比較し、非盲検試験である MUSIC では 24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を対象に評価した。全体で、ニルセビマブの安全性プロファイルは MEDLEY の対照薬であるパリビズマブの安全性プロファイルと同様であり、MEDLEY 及び MUSIC のシーズン 1 及びシーズン 2 における安全性の結果は、正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児における安全性プロファイル（MELODY 及び Study 3）と概ね同様であった。副作用の詳細は、臨床的安全性 2.7.4.6 項を参照のこと。

ニルセビマブの臨床試験におけるこれらの副作用の発現に関する詳細は、2.5.5.3.1.1 項、2.5.5.3.1.5 項及び臨床的安全性 2.7.4.2.1.2 項を参照のこと。

表 11　副作用

MedDRA system organ class	MedDRA preferred term	Frequency [a]
皮膚および皮下組織障害	発疹 [b]	Uncommon
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 [c]	Uncommon
	発熱 [d]	Uncommon

[a] Frequencies: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), and not known (cannot be estimated from available data).

[b] Rash was defined by the following grouped preferred terms: rash, rash maculo-papular, rash macular, occurring within 14 days post dose.

[c] 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, occurring within 7 days post dose.

[d] Preferred term of pyrexia occurring within 7 days post dose.

The table presents adverse drug reactions in the MELODY (All Subjects)/Study 3 Safety Pool, based on data for 2966 term and preterm infants born ≥ 29 wGA.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 59 in Section 6, Module 2.7.4.

2.5.5.3.4　安全性の部分集団解析

ランダム化時の月齢（新生児）、Day 1 の体重、性別及び人種について部分集団解析を行った（詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.1 項 図 2 を参照のこと）。

2.5.5.3.4.1　新生児

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団を対象に新生児（ランダム化時点で生後 28 日未満）における安全性を評価した。当該併合集団には、推奨用量でニルセビマブを投与された 564 例及びプラセボを投与された 291 例の新生児が含まれた。有害事象プロファイルはニルセビマブ群とプラセボ群で概ね類似し、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.4.2）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は、ニルセビマブ群で 3/564 例（0.5%）（傾眠、点状出血及び発疹、各 1 例）及びプラセボ群で 2/291 例（0.7%）（貧血、嘔吐及び新生児発熱）に認められた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.3.4.2）。

MEDLEY では、新生児におけるシーズン 1 の Day 361 までの安全性データを収集した。シーズン 1 では、新生児 46 例（早産児コホート 40 例及び CLD/CHD コホート 6 例、以下同順）にニルセビマブが投与され、29 例（22 例及び 7 例）にパリビズマブが投与された（第 5 部 3.5.1 項

MEDLEY CSR Appendix 16.2.10 Table 89.1）。全体として、新生児では、有害事象、グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合はニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して数値的に低く、初回投与後 30 日以内に発現した有害事象プロファイルは両投与群で類似していた。いずれの投与群でも、注目すべき有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象又は NOCD は認められなかった。死亡はニルセビマブ群では認められず、パリビズマブ群で 1 例に認められた。皮膚反応の発現割合はニルセビマブ群（28.3%）でパリビズマブ群（13.8%）と比較して数値的に高かったが、皮膚過敏症／アレルギー反応が認められた新生児はいなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Appendix 16.2.10 Table 89.8）。新生児で見られたデータの傾向は全体集団と一致し、有害事象の種類及び発現割合は両投与群で類似していた。

新生児における有害事象の詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.1.1.1 項を参照のこと。

2.5.5.3.4.2 シーズン 1 の Day 1 の体重が 2.5 kg 未満及びシーズン 2 の Day 1 の体重が 7 kg 未満の被験者

シーズン 1 の Day 1 の体重が 2.5 kg 未満で、体重別固定用量に基づきニルセビマブを投与された被験者は、体重換算（mg/kg）に基づく曝露量が最も高かった（約 20～30 mg/kg）。この部分集団における有害事象データを評価した結果、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

MELODY と Study 3 の安全性データの併合解析では、シーズン 1 の Day 1 の体重が 2.5 kg 未満の被験者における有害事象プロファイルはニルセビマブ群（216 例）とプラセボ群（102 例）で概ね類似し、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象はニルセビマブ群で 2/216 例（0.9%）（食欲減退及び点状出血、各 1 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.2 及び Table 1.3.3.2）。詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.1.2.1 項を参照のこと。

MEDLEY シーズン 1 では、Day 1 の体重が 2.5 kg 未満の被験者は併合コホートの約 10%（ニルセビマブ群 59/614 例、パリビズマブ群 30/304 例）であった。これらの被験者での有害事象プロファイルは、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね類似し、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートのいずれにおいても投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。これらの被験者では、いずれの投与群でも注目すべき有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象又は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された NOCD は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.4.1、Table 14.3.2.4.3.1 及び臨床的安全性 2.7.4.5.1.2.1 項）。

MEDLEY シーズン 2 では、シーズン 2 の Day 1 の体重が 7 kg 未満の被験者は 6 例（NIRS/NIRS 群 4 例、PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群各 1 例）であった。有害事象は NIRS/NIRS 群の 4 例及び PALI/NIRS 群の 1 例に認められた。2 例以上に見られた PT 別の有害事象は、COVID-19（NIRS/NIRS 群 1 例、PALI/NIRS 群 1 例）及び上咽頭炎（NIRS/NIRS 群 2 例）であった。有害事象の重症度は大半がグレード 1 又は 2 であった。初回投与後 30 日以内に発現した事象はいずれも非重篤であった。いずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断され、注目すべき有害事象に該当しなかった。ベースライン後に ADA 陽性となった被験者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.6.1.2、12.2.2.2.5 項及び Listing 16.2.7.11）。

以上より、シーズン 1 又はシーズン 2 で体重が低かったことによりニルセビマブの曝露量が高かった小児では、安全性に追加の懸念は認められなかった。

2.5.5.3.4.3 性別

有害事象の種類及び発現割合に、男性被験者と女性被験者の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。全体で、ニルセビマブ群とプラセボ群の有害事象の発現割合は男性（それぞれ 86.6%［1179/1362 例］及び 85.6%［554/647 例］）及び女性（それぞれ 85.1%［1028/1208 例］及び 83.8%［534/637 例］）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.5）。詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.1.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.4.4 人種

人種別の部分集団で、有害事象の種類及び発現割合に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。ニルセビマブ群とプラセボ群の有害事象の発現割合は、白人（それぞれ 78.3%［1129/1441 例］及び 78.2%［579/740 例］）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人（それぞれ 93.0%［387/416 例］及び 93.3%［166/178 例］）で同程度であった。その他の人種では、ニルセビマブ群とプラセボ群で有害事象の発現割合にわずかな数値的な差が見られた（それぞれ 96.9%［687/709 例］及び 93.7%［343/366 例］）（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.6）。詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.1.4 項を参照のこと。

2.5.5.4 ニルセビマブとワクチン

ニルセビマブは RS ウイルスに特異的な mAb であり、同時接種されたワクチンに対する能動免疫反応を阻害しないと予測されることから（Esposito et al 2021）、小児期の定期予防接種時にニルセビマブを併用投与することは可能と考えられる（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.8 項）。

利用可能な限られたデータに基づき、事前に規定した 7 種類のワクチン（結核ワクチン、インフルエンザワクチン、麻疹／流行性耳下腺炎／風疹／水痘ワクチン、ロタウイルスワクチン、ジフテリア-百日咳-破傷風含有混合ワクチン、肺炎球菌ワクチン、B 型肝炎ワクチン）とニルセビマブの同日投与、前後 7 日以内投与及び前後 14 日以内投与の安全性を評価した結果、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では安全性に明らかな懸念は認められなかった。

ワクチンにおいて「反応原性」は、ワクチン接種直後の自然免疫系によるワクチン抗原の認識を介した炎症反応症状を指す。ワクチン接種による炎症反応は、局所性及び全身性の徴候及び症状を伴う臨床症状を呈する。発熱及び注射部位反応は、小児期のワクチン接種による能動免疫化後にそれぞれよく見られる全身性及び局所性の反応原性事象である（CDC 2020）。ニルセビマブは、遺伝子組換え中和完全ヒト IgG1κ mAb であり、反応原性の可能性は低いと考えられる。実際、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、ニルセビマブ投与後 1 又は 7 日以内の発熱及び注射部位反応（PT の注射部位疼痛、注射部位硬結及び注射部位腫脹を含む）の発現割合は低く（臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.1 項）、小児期の定期予防接種との併用により、これらのよく見られる反応原性事象の副作用は増加しないことが示唆された。

2.5.5.5 抗体依存性増強

RS ウイルスの分野では、自然感染における呼吸器疾患の増強が懸念されている（Karthik et al 2020、Lee et al 2020）。呼吸器疾患増強は、医学的介入歴（ワクチン等）に関連するウイルス性呼吸器感染の重度の臨床所見と定義される（Lee et al 2020）。呼吸器疾患増強は、ホルマリン不活化 RS ウイルスワクチンを接種し RS ウイルス血清反応陰性であった小児が、野生型ウイルスに市中感染した際に増強された RS ウイルス性疾患を発現する際に見られる（Acosta et al 2015）。呼吸器疾患増強の原因となる機序の一部として、ウイルス特異的抗体が感染及び／又は疾患を阻害せず促進する現象である抗体依存性増強（それぞれ感染の抗体依存性増強、疾患の

抗体依存性増強）は、薬理学的クラスに基づく理論上のリスクである（van Erp et al 2019、Lee et al 2020、Karthik et al 2020）。

非臨床試験で、IG7（ニルセビマブの非 YTE バージョン）を用いたコットンラットモデルにおいて RS ウイルス感染の抗体依存性増強の可能性を評価した。その結果、検討したいずれの用量（有効用量から RSV A2 では 0.125 mg/kg、RSV B9320 では 0.03125 mg/kg まで）においても RS ウイルス感染増強のエビデンスは認められなかった。また、IG7 を予防投与した動物は、IG7 消失後に RS ウイルス感染に対する防御的免疫応答を獲得した（非臨床薬理試験 2.6.2.2.5 項）。

重度の臨床症状は自然感染でも認められ、呼吸器疾患増強と重度の臨床症状を鑑別するバイオマーカーはないことから、抗体依存性増強の臨床評価には介入群と対照群との間で重症例の割合の比較が必要である（Arvin et al 2020）。臨床試験では、抗体依存性の呼吸器疾患増強の可能性のある被験者を特定し、疾患重症度の特徴をより明らかにするため、RS ウイルス感染症の調査を実施しデータを収集した（臨床的有効性 2.7.3.1.2.2 項）。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の有効性データは、RS ウイルスに初めて自然感染したときの疾患増強に関する最も重大な懸念を排除できると考えられる。有効性解析の結果、入院を伴う MA RSV LRTI の発症抑制効果（プラセボに対する RRR：77.3%、95% CI：50.3, 89.7、p = 0.0002）及び MA RSV LRTI（非常に重度）の発症抑制効果（プラセボに対する RRR：86.0%、95% CI：62.5, 94.8）が認められた。また、入院を伴う RS ウイルスによる下気道感染を発現した症例では、ニルセビマブ群でプラセボ群と比較して重症度が低い傾向が認められた（2.5.4.3.2.2 項）。

別の理論上の懸念として、病原性免疫複合体（抗ウイルス性 mAb 及びウイルス粒子）に関連する自然感染が発生し、血清中 mAb 濃度の低下／準中和状態で疾患増強が起きる可能性があり、これが血清中 mAb 濃度の低下に伴い現れる可能性がある。治験薬投与から 5 か月後に初めて RS ウイルスに曝露した南アフリカの被験者を対象とした MELODY の探索的有効性評価の結果、Day 151～Day 361 において、MA RSV LRTI がニルセビマブ群でプラセボ群と比較して減少する傾向が認められ（MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の事後解析：ハザード比：0.491、95% CI：0.158, 1.523）、この懸念はニルセビマブには該当しないことが示唆された（2.5.4.3.3 項）。

血清中ニルセビマブ濃度が低下する時期における RS ウイルス感染症の発現状況をさらに評価するため、MELODY 併合コホートでの Day 362～Day 511 のシーズン 2 のデータ（すなわちシーズン 2 前の再投与なし）を用いた解析を行った。MELODY 併合コホートでの Day 362～Day 511 においては、中央判定又は実施医療機関の検査で確認された MA RSV LRTI の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（ニルセビマブ群 1.8%［35/1944 例］vs プラセボ群 2.1%［20/967 例］）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.1.13）。中央判定又は実施医療機関の検査で確認された入院を伴う RS ウイルスによる呼吸器疾患の発現割合は両投与群で同程度であり（ニルセビマブ群 0.5%［10/1944 例］vs プラセボ群 0.6%［6/967 例］）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.1.13）、症例の詳細な評価ではプラセボ群と比較してニルセビマブ群で重症度の上昇は認められなかった。生後 2 年目のこれらのデータでは、ニルセビマブを投与された小児において、プラセボと比較して MA RSV LRTI の増加又は疾患重症度が高まることは認められなかった。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.3 項を参照のこと。

2.5.5.6 免疫原性と安全性

各試験及び安全性併合集団の Day 361（MEDLEY では各シーズンの Day 361）までの免疫原性並びに免疫原性が及ぼす安全性への影響の評価に関するデータが得られている。これらの集団での免疫原性の概要は 2.5.3.5 項を参照のこと。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団で評価可能な投与後の検体を有する被験者では、投与後の ADA 陽性の割合はニルセビマブ群で 6.2%（155/2493 例）、プラセボ群で 1.9%（24/1246 例）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.5.3.2）。

MEDLEY シーズン 1 の Day 361 までの評価可能な検体を有する被験者では、投与後の ADA 陽性の割合はニルセビマブ群で 5.8%（34/587 例）（早産児コホート 24 例、CLD/CHD コホート 10 例）、パリビズマブ群で 6.9%（20/289 例）（早産児コホート 14 例、CLD/CHD コホート 6 例）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.4.3.1）。

MEDLEY シーズン 2 で 2 回目のニルセビマブを投与された 180 例（NIRS/NIRS 群）のシーズン 1 及びシーズン 2 の免疫原性のデータから、シーズン 1 でのニルセビマブ初回投与によるプライミング効果又はシーズン 2 での 2 回目のニルセビマブ投与によるブースター効果は認められなかった。また、シーズン 2 ではいずれの投与群でも過敏症は認められなかった。シーズン 1 でパリビズマブを投与されシーズン 2 でニルセビマブを投与された被験者（PALI/NIRS 群）では、シーズン 2 の投与後におけるニルセビマブに対する ADA は、評価可能な検体を有する被験者 1/40 例（2.5%）で陽性であった。この ADA 陽性の 1 例は試験を完了し、ニルセビマブ投与から Day 361 までに治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、注目すべき有害事象又は皮膚過敏症の発現はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.4.3.2）。

MUSIC では、投与後の ADA 陽性は 11/97 例（11.3%）で認められ、このうち 3 例は生後 1 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与され、8 例は生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された。Day 31 及び Day 151 で ADA 陽性となった被験者は各 1 例であった。9 例は Day 361 のみで ADA 陽性となった。ADA 陽性の 1 例では、Day 1 の治験薬投与 1 時間後に治験薬に関連すると判断されたグレード 1 の発熱が認められた。その他の 10 例では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応は認められなかった。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、MEDLEY シーズン 1（早産児コホート及び CLD/CHD コホートを含む）又は MEDLEY シーズン 2 にニルセビマブを投与された CLD/CHD コホートでは、ニルセビマブ投与後に ADA 陽性となった少数の被験者データにニルセビマブの安全性に対する投与後の ADA 陽性の明らかな影響は認められなかった。全体として、Study 3、MELODY 及び MEDLEY のいずれの試験でも、ベースライン後に ADA 陽性となったニルセビマブ群の被験者の安全性プロファイルは、ベースライン後に ADA 陰性であった被験者又は対照群の安全性プロファイルと類似していた。非盲検試験である MUSIC でベースライン後に ADA 陽性となった 11 例では、安全性に懸念は認められなかった。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC を通じて、ADA 発現例で懸念される有害事象は Day 1 に認められた過敏症（皮膚過敏症）1 例のみであり、当該被験者はベースライン後の Day 361 に初めて ADA 陽性となった。なお、ADA 発現状態にかかわらず、シーズン 2 のニルセビマブの反復投与後に過敏症は認められなかった。いずれの試験でも治験責任（分担）医師の評価による免疫複合体疾患は認められなかった。MedDRA PT で定義された免疫複合体疾患は MUSIC の 2 例で認められたが（いずれもベースラインで認められた基礎疾患の悪化）、ベースライン後から Day 361 まで ADA 陰性であった。

これらのデータは、完全ヒト mAb であり免疫原性はないと考えられるニルセビマブの作用機序に一致するものであった。また、ニルセビマブはヒトでは内因性標的を有しない（原因となる RS ウイルスを標的とする）ことから、ニルセビマブに対する ADA は、重篤な臨床転帰を引き起こす可能性のある生理学的機能において重要な役割を担うタンパク質に対する交差反応性を示さないと考えられる。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.5 項及び第 5 部 3.5.3 項 ISI 6.2.2.3 項を参照のこと。

2.5.5.7 過量投与

過量投与の規制上の定義は、1 回の投与で推奨用量を超えて投与することである。ニルセビマブの臨床試験において、この定義に該当する過量投与が 1 件報告された。MEDLEY で、体重が 4.97 kg の被験者にニルセビマブ 100 mg が単回筋肉内投与された。この被験者の体重は 5 kg 未満であったため、推奨された体重別固定用量に従いニルセビマブ 50 mg が単回投与されるはずであった。Day 89 までに当該被験者に有害事象は認められなかった。治験薬の曝露量が安全上の許容範囲内であったため、治験依頼者は当該事例を過量投与と取り扱う必要はないと判断した。臨床的安全性 2.7.4.5.8 項を参照のこと。

ニルセビマブの過量投与に対する特定の治療法はない。過量投与が発生した場合は、副作用の徴候又は症状が出ていないかを慎重にモニタリングし、適切な対症療法を行う必要がある。

2.5.5.8 市販後安全性報告

ベイフォータス（一般名：ニルセビマブ）の最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（調査期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）において、新たな安全性に関する問題や懸念はみられなかった（臨床的安全性 2.7.4.7 項参照）。

2.5.5.9 安全性に関する結論

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える多様な小児の集団において、ニルセビマブ（50 mg 又は 100 mg）の良好な安全性プロファイルが認められた。在胎期間 29 週以上の小児（MELODY と Study 3 の併合データ）では、ニルセビマブとプラセボの安全性プロファイルは概ね同様であった。在胎期間 29 週未満の早産児及び CLD 又は CHD を有する小児を含む重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児（MEDLEY）では、ニルセビマブと現在の標準的な発症抑制の薬剤であるパリビズマブの安全性プロファイルは概ね同様であった。

被験者が比較的少ない MUSIC の利用可能なデータでは、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにおけるニルセビマブの安全性プロファイルは、免疫不全を有する小児集団で予測される安全性プロファイルと一致しており、ニルセビマブの安全性について懸念は特定されなかった。

MEDLEY シーズン 2 のデータ（生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な、2 シーズン続けて治験薬を投与された CLD 又は CHD を有する小児）では、安全性の結果はシーズン 1 と概ね同様であり、2 シーズン続けてニルセビマブを投与された被験者での免疫原性の増強又は過敏症の増加は示唆されなかった。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、有害事象の種類及び発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で概ね類似し、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、NOCD、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応、治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象及び治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低かった。ニルセビマブ群では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された死亡又は NOCD はなかった。新生児（ランダム化時点で生後 28 日未満）又は投与時の体重が 2.5 kg 未満の小児では、ニルセビマブ投与後に安全性に懸念は認められなかった。

治験薬投与後 7 日以内に発熱及び注射部位反応の反応原性に関連する有害事象（PT）が認められた被験者の割合は、いずれの投与群でも 1%未満であった。治験薬投与後短期間のすべての評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）で、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は低く、ニルセビマブ群とプラセボ群で同程度であり、いずれも非重篤であった。ニルセビマブ群での治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応の発現割合は 0.4%（9/2570 例）と低く、いずれも非重篤であり、そのうち 4 例に認められた事象は即時型過敏症の臨床的な特徴と一致しなかった。特に、いずれの投与群でも投与後 14 日以内に蕁麻疹又は血管浮腫の有害事象（PT）は認められず、治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応又は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応で蕁麻疹様又は血管浮腫の特徴を伴う事象はなかった。ニルセビマブ群で Day 1 に治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応が認められた 1 例では、Day 361 までの評価で投与後の ADA は陰性であった。

MEDLEY では、RS ウイルス感染症の発症リスクが高い小児の部分集団で、ニルセビマブとパリビズマブの有害事象プロファイルは概ね類似していた。グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡又は NOCD はいずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された。投与時の体重が 2.5 kg 未満の小児及び新生児の部分集団においても、ニルセビマブとパリビズマブの安全性プロファイルは類似していた。CLD 又は CHD を有する被験者では、2 シーズン続けてニルセビマブを投与された被験者及びシーズン 1 にパリビズマブを投与されシーズン 2 にニルセビマブを投与された被験者の安全性の結果は、2 シーズン続けてパリビズマブを投与された被験者の安全性の結果と概ね類似していた。

正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児と同様に、初回の治験薬投与後短期間のすべての評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）で、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応（治験責任［分担］医師の評価に基づく皮膚過敏症反応を含む）の発現割合は低く、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であり、いずれも非重篤であった。シーズン 1 のプラセボ投与後に、有害事象発現の 90 日前及び 60 日前に誤ってニルセビマブを 2 回投与された被験者に発現した皮膚過敏症反応（斑状丘疹状皮疹）の 1 件が、注目すべき有害事象として報告された。Day 361 までに得られた評価では、当該被験者における投与後の ADA は陰性であった。両シーズンを通じて、いずれの投与群でも初回投与後 30 日以内の蕁麻疹又は血管浮腫の発現はなく、皮膚過敏症の注目すべき有害事象 1 件を含む治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応（シーズン 1 のみで報告された）で蕁麻疹様又は血管浮腫の特徴を伴う事象はなかった。

すべての対象集団で、治験責任（分担）医師によりニルセビマブに関連すると判断された治験責任（分担）医師の評価に基づくアナフィラキシー、重篤なアレルギー反応又は血小板減少症の注目すべき有害事象はなかった。治験責任（分担）医師の評価に基づく免疫複合体疾患は認められなかった。MUSIC の免疫不全を有する被験者 2 例に 2 件認められた免疫複合体疾患（MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象）は、ベースラインで認められていた基礎疾患の悪化であり、当該被験者では投与から Day 361 まで ADA は陰性であった。

全体として、ニルセビマブ投与後にニルセビマブに対する ADA が陽性となった被験者は少なく、データは限られているものの、ニルセビマブの安全性に対する ADA の影響は認められなかった。

ニルセビマブ投与後の初回感染に関連する疾患増強又は血清中ニルセビマブ濃度が低い状態でシーズン 2 における疾患増強のエビデンスは認められなかった。

ニルセビマブは RS ウイルスに特異的な mAb であり、同時接種されたワクチンに対する能動免疫反応の誘導を阻害しないと予測されることから、小児期の定期予防接種とニルセビマブを併用投与することは可能と考えられ、ワクチンとの併用投与後に安全性の懸念は特定されなかった。

ニルセビマブの安全性については、2.5.6.3 項でさらに考察する。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児を対象に、RS ウイルスによる下気道疾患の発症抑制を目標適応症としてニルセビマブの製造販売承認を申請する。

RS ウイルスは小児の下気道感染の主な原因である。生後 1 年目の小児の入院理由として最もよく見られるのが RS ウイルスによる下気道感染である。RS ウイルスによる下気道感染により入院する小児の大半は、健康な正期産児であり、既知のリスク因子を有していない（2.5.1.3 項）。また、重大な基礎疾患を有する小児では、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンも RS ウイルス感染症の発症リスクは高く、生後 2 年目以降の予防が必要である。

ニルセビマブの開発時点では、承認済みの RS ウイルスワクチンはなく、パリビズマブが承認後 20 年以上経過した現在でも発症抑制を目的とする唯一の薬剤である。また、パリビズマブは投与対象が早産児若しくは CLD 又は CHD を有する小児に限定されており、その他の多くの小児に対する予防法はない。さらに、パリビズマブは RS ウイルス流行シーズン中、毎月の投与（すなわち典型的な RS ウイルス流行シーズンでは月 1 回投与を 5 回）を必要とするため、医療制度、介護者及び投与される小児に対する負荷は大きい。

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児における RS ウイルスによる下気道感染の予防には明らかな医療上のアンメットニーズが存在する。また、ニルセビマブの単回投与によって、パリビズマブの適応となる生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児においても、介護者、医療従事者及び投与される小児に対する利便性の向上が得られる。

2.5.6.2 ニルセビマブのベネフィット

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での有効性

有効性は、主に生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える在胎期間 29 週以上 35 週未満の極早産児及び中等度早産児（Study 3）並びに正期産児又は在胎期間 35 週以上の後期早産児（MELODY）の集団を対象に、プラセボ対照の 2 試験から得られたデータを用いて検証した。全体で、3872 例（ニルセビマブ群 2579 例、プラセボ群 1293 例）が推奨用量（投与時の体重が 5 kg 未満の場合は 50 mg、5 kg 以上の場合は 100 mg）のニルセビマブ又はプラセボにランダム化された。ニルセビマブは、RS ウイルス流行シーズン外に生まれた被験者には RS ウイルス流行シーズン前、RS ウイルス流行シーズン中に生まれた被験者には生後すぐに投与された。

Study 3 及び MELODY では臨床試験及びデータの完全性が確保されており、有効性評価の頑健性が裏付けられた。Study 3 は COVID-19 パンデミックの開始前に完了したため、COVID-19 パンデミックの影響を受けなかった。MELODY では、試験実施中に COVID-19 パンデミックが発生したものの、データの完全性への影響（COVID-19 に関連する治験実施計画書からの重要な逸脱及び欠測）は少なかった。MELODY では、いずれのコホートも二重盲検下で実施され、安全性コ

ホートのデータは主要コホートのデータベースロック及び解析には含まれなかった。また、すべての治験実施医療機関の担当者、被験者及び治験チームの担当者（被験者に関する助言や決定、日常的なやり取りに関与する者）は、試験終了時まで盲検下に置かれた。さらに、これらの大規模国際共同試験では、いずれも被験者の試験継続率は高く、RS ウイルス感染症の調査は一貫して包括的に実施された。

MA RSV LRTI に対する推奨用量でのニルセビマブの有効性（プラセボに対する RRR）は、Study 3 推奨用量の極早産児及び中等度早産児で 86.2%（95% CI：68.0, 94.0）、MELODY 主要コホートの正期産児及び後期早産児で 74.5%（95% CI：49.6, 87.1）であった。正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児を併合した MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団では、MA RSV LRTI に対する有効性（プラセボに対する RRR）は 79.5%（95% CI：65.9, 87.7）であった。

入院を伴う MA RSV LRTI では、MA RSV LRTI に対する有効性と同程度の結果が認められた。入院を伴う MA RSV LRTI に対する推奨用量でのニルセビマブの有効性（プラセボに対する RRR）は、Study 3 推奨用量の極早産児及び中等度早産児で 86.5%（95% CI：53.5, 96.1）、MELODY 併合コホートで 76.8%（95% CI：49.4, 89.4）であった。正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児を併合した MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団では、入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性（プラセボに対する RRR）は 77.3%（95% CI：50.3, 89.7）であった。また、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団において、より厳格な定義を用いて探索的評価項目として設定した MA RSV LRTI（非常に重度）（入院に加えて酸素補給又は静脈内輸液を必要とした被験者）に対する有効性（プラセボに対する RRR）は 86.0%（95% CI：62.5, 94.8）であった。

有効性は医療資源の利用に関する結果によっても裏付けられた。ニルセビマブ群ではプラセボ群と比較して入院、酸素補給の使用及び MA RSV LRTI に関連する外来受診の割合が低かった。また、入院した被験者での治療内容の評価から、プラセボ群と比較してニルセビマブ群では RS ウイルス感染症例の重症度が低い（すなわち酸素補給の使用割合、CPAP/HFNC による呼吸補助の割合又は ICU への入院割合が低い、並びに酸素補給の使用期間及び入院期間の平均値が短い）ことが示された。

ニルセビマブによる発症抑制例数の評価では、北半球の MELODY 主要コホートの後期早産児及び正期産児において、1 症例の発症を抑制するために必要な投与例数はすべての MA LRTI（原因を問わない）で 11 例、入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）で 57 例と推定された。Study 3 推奨用量の極早産児及び中等度早産児では、それぞれ 13 例及び 16 例と推定された。臨床試験の結果に基づく推定値は、消失半減期を延長した抗 RS ウイルス mAb で予測された推定値と一致しており、小児期の定期接種が推奨されているワクチンと比べて遜色がない結果であった（2.5.4.3.6 項）。

生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の小児での発症抑制

MEDLEY では、ニルセビマブの血清中曝露量は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える健康な早産児及び正期産児（有効性が検証された集団）、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える高リスクの小児、並びに生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児で同程度であった。

MEDLEY のデータを含む母集団 PK 共変量解析の結果から、CLD 又は CHD はニルセビマブの PK に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。また、MEDLEY では、在胎期間 29 週未満の超早産児及び CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する 24 か月齢以下の小児の高リスクの部分集団を含む被験者で事前に規定した外挿の基準を満たした（80%超の被験者が RS ウイル

ス感染症の発症抑制に必要なニルセビマブの目標曝露量［$AUC_{baselineCL}$：12.8 mg·day/mL］に到達）。さらに、シーズン 1 及びシーズン 2 のいずれでも、ニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性は承認済みの対照薬であるパリビズマブと比較して高かった。

MUSIC の対象集団（免疫不全を有する小児）では、低γグロブリン血症と関連し、ニルセビマブの血清中濃度に影響する可能性がある血中タンパク質喪失（Otani et al 2022）による外れ値を除外した場合、シーズン 1 及びシーズン 2 における有効性が予測された。Day 151 のニルセビマブの血清中濃度は MELODY と類似しており、RS ウイルス感染症の発症抑制に必要な目標 $AUC_{baselineCL}$ は MUSIC の被験者の 80%超で達成された。また、ニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性はパリビズマブ初回投与後のピーク濃度における抗 RS ウイルス中和活性よりも高かった。

これらの結果から、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える高リスクの小児を対象に推奨用量のニルセビマブを投与することにより RS ウイルスによる下気道感染の発症を抑制することが示された。

耐性ウイルス

プロスペクティブな分子学的サーベイランス研究に基づく耐性ウイルス評価では、ニルセビマブの結合部位は RS ウイルス A 型及び RS ウイルス B 型でよく保存されること、重大な耐性に関連する置換を有する変異株はまれであり（1%未満）、流行シーズン間で発現頻度が維持されなかったこと、又は増加しなかったことが示された。また、ニルセビマブは、北半球及び南半球で得られた分離株由来の F タンパク質の多様なシーケンス変異を有する rRSV に対して中和活性を有する。

臨床試験（Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC）での耐性ウイルス評価では、ニルセビマブはすべての試験の期間を通して RS ウイルス A 型及び B 型に対する中和活性を示した。RS ウイルスによる下気道感染又は下気道感染以外の事象が認められた被験者において、すべての投与群及び試験期間でニルセビマブに対する耐性に関連する置換を含む RS ウイルス分離株はほとんど認められなかった。

これらの結果に基づき、ニルセビマブの単回筋肉内投与は、近年の流行で見られる RS ウイルス株の 99%超を中和することが予測される。ニルセビマブの有効性に影響を及ぼす中和活性からの回避能を有する変異株の発生の可能性について、RS ウイルス分子学的サーベイランス研究で採取された RS ウイルス分離株の遺伝子型及び表現型評価を通して、モニタリング及び特性評価を行う予定である。

ニルセビマブのベネフィットに関する結論

Study 3 及び MELODY では、すべての集団（正期産児又は在胎期間 35 週以上の後期早産児、在胎期間 29 週以上 35 週未満の極早産児及び中等度早産児）及び疾患の重症度に関わらず、一貫した有効性の結果が認められ、ニルセビマブの単回筋肉内投与により生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児における RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制効果が示された。

PK 評価による有効性の外挿に基づき、CHD、未熟児 CLD 及び免疫不全を有する小児を含む生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児に対しても同程度の発症抑制効果が期待される。また、流行シーズン中に月 1 回の反復投与が必要となるパリビズマブと比較して、ニルセビマブはプレフィルドシリンジ製剤を用いた単回筋肉内投与であり、高い利便性、投与される小児、介護者及び医療従事者の負担の軽減、並びに投与過誤防止によるベネフィットも期待される。

2.5.6.3 ニルセビマブのリスク

ニルセビマブの単回筋肉内投与（生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児では体重別固定用量に基づき 50 mg 又は 100 mg、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 か月齢以下の小児では 200 mg）の忍容性は良好であり、安全性に明らかな懸念は認められなかった。

正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児 4441 例（ニルセビマブ群 2966 例、プラセボ群 1475 例、うち推奨用量が投与された併合集団の 3854 例［ニルセビマブ群 2570 例、プラセボ群 1284 例］を含む）では、Day 361 まで及び投与後短期間のすべての評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）で、有害事象の種類及び発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で概ね類似していた。有害事象の大半は非重篤又は軽度／中等度であった。投与後 7 日以内では、いずれの投与群でも反応原性の指標として評価した発熱及び注射部位反応の発現割合は低かった（1%未満）。同様に、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応及び治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応の発現割合は低く、両投与群で同程度であった。即時型過敏症は、通常、原因となる薬剤への曝露後に数分単位から数時間単位で発現し、蕁麻疹及び／又は血管浮腫を含む皮膚症状を呈する。即時型過敏症を除き、治験薬投与後 7 日以内の治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された蕁麻疹又は血管浮腫の発現はなかった。

MEDLEY では、ニルセビマブの安全性プロファイル（在胎期間 29 週未満の超早産児を含む CLD/CHD を有さない早産児及び CLD/CHD を有する小児 918 例における生後初回の RS ウイルス流行シーズンの Day 361 までの評価）は、RS ウイルスに対するリスクの高い小児に対する標準的な発症抑制の薬剤であるパリビズマブと類似していた。また、シーズン 1 に引き続きシーズン 2 でも試験を継続した CLD/CHD コホートの 262 例では、シーズン 2 の Day 361 までの安全性評価項目の結果はすべての投与群で概ね類似していた。これには、両シーズンともニルセビマブを投与された 180 例（NIRS/NIRS 群）、シーズン 1 にパリビズマブを投与されシーズン 2 にニルセビマブを投与された 40 例（PALI/NIRS 群）及び両シーズンともパリビズマブを投与された 42 例（PALI/PALI 群）から得られたシーズン 2 の Day 151 までのデータが含まれた。全体として、MEDLEY のシーズン 1 及びシーズン 2 の安全性プロファイルは、Study 3 及び MELODY の生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児における安全性プロファイルと類似していた。なお、ニルセビマブを 2 回投与された被験者で、過敏症の増加又は安全性に関する追加の懸念は認められなかった。CLD/CHD を有する被験者の抗体陽転率は、シーズン 1 とシーズン 2（シーズン 2 のニルセビマブの 2 回目の投与後）の間で類似しており、2 回目のニルセビマブ投与による追加の安全性リスクはないという結論を裏付けた。

同様に、免疫不全を有する小児を対象とした非盲検試験である MUSIC では、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された 100 例の小児において安全性に関する懸念は認められなかった。MUSIC の対象集団では、日本を除き、RS ウイルス感染症の発症抑制で承認されている薬剤はなく、比較試験の実施は不可能であった。

治験責任（分担）医師によりニルセビマブに関連すると判断されたアナフィラキシー又は血小板減少症及び治験責任（分担）医師の評価に基づく免疫複合体疾患の注目すべき有害事象はすべての部分集団で認められなかった。治験責任（分担）医師によりニルセビマブに関連すると判断された過敏症の注目すべき有害事象は非重篤の皮膚過敏症反応（大半は軽度から中等度）のみであり、発現割合は低かった。パリビズマブの市販後使用成績に基づきリスクとして報告された重度の血小板減少症は、ニルセビマブ投与後に認められず、非重篤な血小板減少症が少数例に認められたのみであり、これらはいずれも交絡因子を含んでいた。過敏症（アナフィラキシーを含む）及び血小板減少症に関する注意については添付文書（案）に記載する。

ニルセビマブに関連すると判断され、添付文書（案）に含まれる副作用には、投与後14日以内の発疹、並びに投与後 7 日以内の注射部位反応及び発熱が含まれる。これらの事象は管理可能であり、ニルセビマブのリスク・ベネフィットに影響を及ぼさないと考えられる。

小児期の定期予防接種のワクチンとニルセビマブの併用に関連して想定されるリスクはない。ニルセビマブは RS ウイルスを標的とするため、併用したワクチンに対する免疫反応を阻害しない。また、ワクチンを併用接種した被験者における有害事象プロファイルにニルセビマブ群及びプラセボ群で臨床的に意味のある差は認められなかった。さらに、ニルセビマブは、遺伝子組換え中和完全ヒト IgG1κ mAb であり、反応原性の可能性は低いと考えられる。ワクチン接種後によく見られる全身性及び局所性の反応原性事象である発熱及び注射部位反応のニルセビマブ投与後7日以内の発現割合は1%未満であり、小児期の定期予防接種との併用により、これらのよく見られる反応原性事象の副作用は増加しないことが示唆された。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

RS ウイルスは、小児の細気管支炎では原因の最大 90%、小児肺炎では原因の最大 40%を占めると推定され（Hall 2001）、生後 1 年未満の小児の入院の主な原因となっている。RS ウイルスによる下気道感染によって入院する小児の大半は、感染前は健康な正期産児であり、既知のリスク因子を有していないため、すべての小児に対して RS ウイルスによる下気道感染の予防策を講じることで疾病負荷が大幅に軽減される。しかし、発症抑制の目的で承認されている薬剤はパリビズマブのみであり、その適応は在胎期間 35 週以下の早産児及び CLD 又は CHD を有する小児を含む RS ウイルス感染症の発症リスクが高い小児に限られ、さらに RS ウイルス流行シーズン中に毎月の投与が必要である。ニルセビマブの単回筋肉内投与は、この重大な医療上のアンメットニーズを満たすことが可能で、本承認申請に用いる臨床データで示されたとおり、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児において、RS ウイルスによる下気道感染の安全かつ有効な予防策となり得る。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団でのベネフィット評価、及び MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量併合集団でのリスク評価に基づく、正期産児及び在胎期間 29 週以上の早産児の幅広い集団におけるニルセビマブ単回筋肉内投与のベネフィット・リスクの要約のフォレストプロットを図 7 に示す。図は上下に分かれており、上部（緑）はニルセビマブの有効性を裏付けるエビデンス、下部（赤）は安全性を評価するエビデンスを示す。有効性及び安全性について、中心線より右側の点推定値はすべてニルセビマブが優れていることを表している。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量併合集団の有効性の主要評価項目である MA RSV LRTI、及び副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI、並びに各集団の発症抑制例数の評価について、プラセボと比較して推奨用量のニルセビマブによる Day 151 までの臨床的に重要なベネフィットが認められた。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量併合集団でのニルセビマブのリスク評価として、潜在的なリスクである MedDRA PT で定義された 3 つの注目すべき有害事象（過敏症、免疫複合体疾患、血小板減少症）、及び重篤性又は重症度を問わず 3 種類の副作用（注射部位反応、発熱、発疹）を対象とした。なお、過敏症（アナフィラキシーを含む）の注目すべき有害事象については、即時型過敏症の発現時期と一致する治験薬投与後 3 日以内に発現した事象を対象とした。全体として、ニルセビマブの単回筋肉内投与の忍容性は良好であり、潜在的なリスクの評価では、プラセボと比較してニルセビマブのリスク増加は認められなかった。

在胎期間29週未満の超早産児及びCLD又はCHDを有する小児を含む重度の RS ウイルス感染症の発症リスクが高い MEDLEY の対象集団において、ニルセビマブはパリビズマブと同様の安

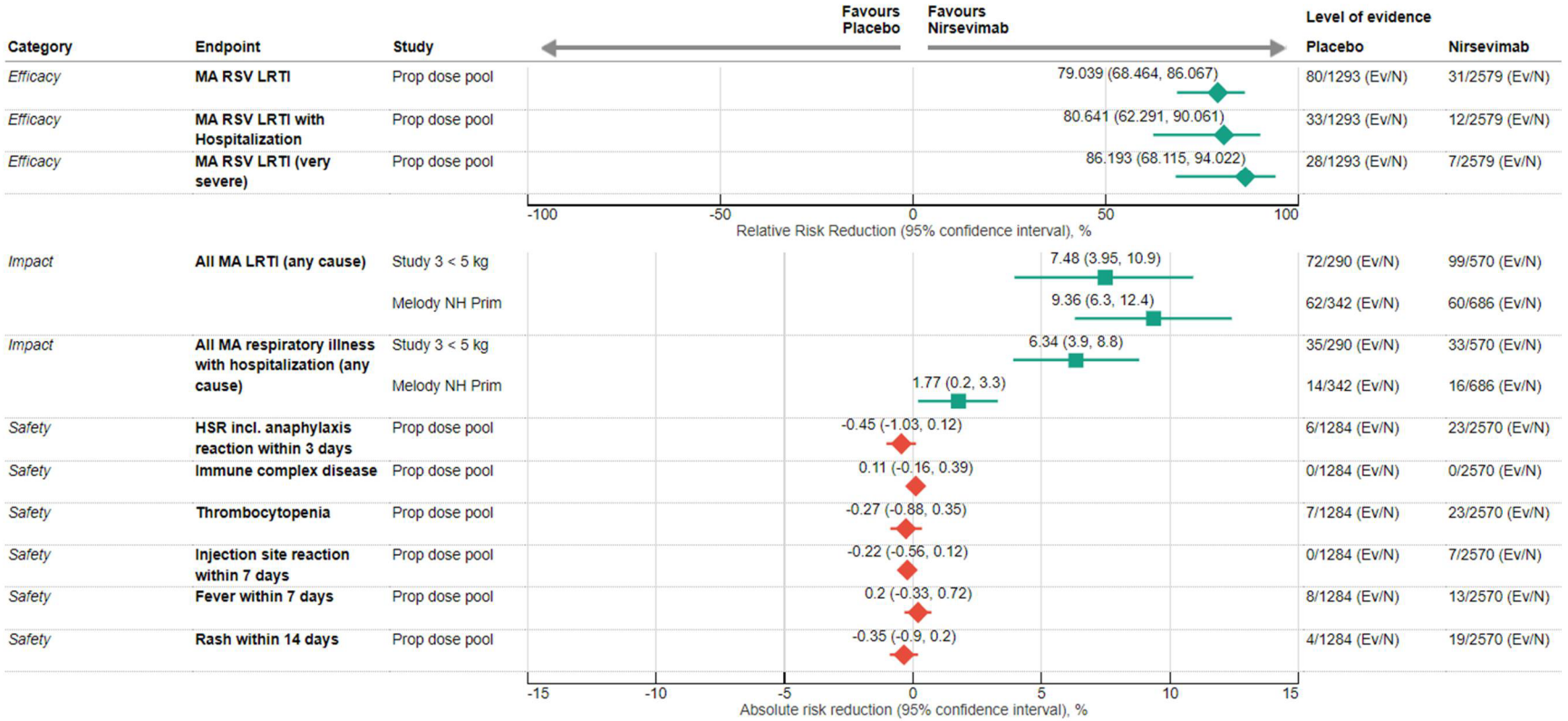
全性プロファイルを示した。パリビズマブは、20 年以上にわたりこの小児集団において標準的な発症抑制の薬剤であり、その安全性プロファイルは確立されている。PK 評価による有効性の外挿に基づき、このパリビズマブが適応となる集団において、RS ウイルスによる下気道感染に対するニルセビマブの発症抑制効果が支持された。また、MEDLEY シーズン 2 におけるニルセビマブの安全性プロファイルはパリビズマブの安全性プロファイルと概ね類似し、シーズン 2 に初回のニルセビマブを投与された被験者と比較して、2 シーズン続けてニルセビマブを投与された被験者で過敏症リスクの増加は認められなかった。

MUSIC で生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された高リスクの免疫不全を有する小児及び24 か月齢以下の小児でも、ニルセビマブの忍容性は良好であり、安全性に関する追加の懸念は特定されなかった。

2.5.6.5 ベネフィットとリスクに関する全般的結論

ニルセビマブは、臨床試験において、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える幅広い小児、及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児を対象に、良好な有効性及び安全性プロファイルを示した。これらの有効性及び安全性プロファイルに単回投与の利点を組み合わせることで、ニルセビマブは RS ウイルスによる下気道疾患の発症抑制効果をもたらし、疾病による負荷を大幅に軽減することが可能となる。

図 7　　生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児でのニルセビマブのベネフィット・リスク



For impact analysis, number of cases averted over the typical 5-month RSV season was calculated from the seasonal difference in the estimated number of cases between nirsevimab and placebo and expressed per 1000 infants immunised. The 95% CI was estimated by bootstrapping, using the 2.5 and 97.5 percentiles of 1000 replicates obtained by sampling subjects. Absolute risk reduction was obtained by dividing number of cases averted per 1000 immunised by 1000.

For Safety Analysis, 95% CIs of the common difference in proportions of placebo and nirsevimab groups (placebo – nirsevimab) stratified by study are computed from the Miettinen-Nurminen confidence limits for the stratum proportion differences.

Safety endpoints for HSR, injection site reaction, fever, and rash were assessed relative to the day of dosing with nirsevimab or placebo. HSR (including anaphylaxis), thrombocytopenia, and immune complex disease were based on sponsor-defined MedDRA search criteria.

Study (ie, analysis population): Study 3 < 5 kg = Study 3 (Proposed Dose); MELODY NH Prim = subjects in MELODY (Primary Cohort) enrolled in the NH (where the RSV season occurred); Prop dose pool = MELODY (All Subjects) + Study 3 (Proposed Dose) Pool.

CI = confidence interval; Ev/N = number of subjects with at least one event over the total number of subjects; NE = not evaluable; HSR = hypersensitivity reaction; incl. = including; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NH = Northern Hemisphere; prop = proposed; RSV = respiratory syncytial virus.

2.5.7 参考文献

Acosta et al 2015

Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief history and characterization of enhanced respiratory syncytial virus disease. Clin Vaccine Immunol. 2015;23(3):189-95.

ACPRC 2021

ACPRC. Intensive Care Society and Paediatric Critical Care Society joint statement on RSV [Internet]. [cited 2021 Dec 14]. Available from: https://www.acprc.org.uk/news/intensive-care-society-and-paediatric-critical-care-society-joint-statement-on-rsv/

Arriola et al 2020

Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM, et al. Estimated burden of community-onset respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children aged <2 years in the United States, 2014-15. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020;9(5):587-95.

Arvin et al 2020

Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. Nature. 2020;584(7821):353-63.

Asner et al 2013

Asner S, Stephens D, Pedulla P, Richardson SE, Robinson J, Allen U. Risk factors and outcomes for respiratory syncytial virus-related infections in immunocompromised children. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(10):1073-6.

Baek et al 2012

Baek YH, Choi EH, Song M-S, Pascua PNQ, Kwon H-I, Park S-J, et al. Prevalence and genetic characterization of respiratory syncytial virus (RSV) in hospitalized children in Korea. Arch Virol. 2012;157(6):1039-50.

Baker et al 2020

Baker RE, Park SW, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(48):30547-53.

Baraldi et al 2014

Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. Ital J Pediatr. 2014;40:65.

Billard and Bont 2023

Billard MN, Bont LJ. The link between respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood. Lancet. 2023;401(10389):1632-3.

Bont et al 2016

Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the epidemiology and burden of severe respiratory syncytial virus infection among infants and children in western countries. Infect Dis Ther. 2016;5(3):271-98.

CDC 2020

Centers for Disease Control and Prevention. Possible side effects from vaccines [Internet]. [cited 2021 Sep 8]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm

CDC 2021a

Centers for Disease Control and Prevention. The national respiratory and enteric virus surveillance system (NREVSS). RSV national trends [Internet]. [cited 2021 Sep 8]. Available from: https://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/rsv/natl-trend.html

CDC 2021b

Centers for Disease Control and Prevention. Increased interseasonal respiratory syncytial virus (RSV) activity in parts of the southern United States [Internet]. [cited 2021 Sep 9]. Available from: https://emergency.cdc.gov/han/2021/pdf/CDC-HAN-443-Increased-Interseasonal-RSV-Activity-06.10.21.pdf

CDC 2023

Centers for Disease Control and Prevention. Seasonality of Respiratory Syncytial Virus — United States, 2017–2023. [Internet]. [cited 2023 May 4]. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7214a1.htm#:~ : text=RSV%20circulation%20was%20historically%20low,a%20return%20toward%20prepandemic%20seasonality.

Chaw et al 2020a

Chaw PS, Wong SWL, Cunningham S, Campbell H, Mikolajczyk R, Nair H; RESCEU investigators. Acute lower respiratory infections associated with respiratory syncytial virus in children with underlying congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. J Infect Dis. 2020;222(Suppl 7):S613-9.

Chaw et al 2020b

Chaw PS, Hua L, Cunningham S, Campbell H, Mikolajczyk R, Nair H; RESCEU investigators. Respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infections in children with bronchopulmonary dysplasia: systematic review and meta-analysis. J Infect Dis. 2020;222(Suppl 7):S620-7.

Chawanpaiboon et al 2019

Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. Lancet Glob Health. 2019;7(1):e37-46.

Cromer et al 2017

Cromer D, van Hoek AJ, Newall AT, Pollard AJ, Jit M. Burden of paediatric respiratory syncytial virus disease and potential effect of different immunisation strategies: a modelling and cost-effectiveness analysis for England. Lancet Public Health. 2017;2(8):e367-74.

Cucinotta and Vanelli 2020

Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. Acta Biomed. 2020;91(1):157-60.

EMA 2018a

European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of vaccines [Internet]. [cited 2021 Nov 3]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf

EMA 2018b

European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of medicinal products indicated for the prophylaxis or treatment of respiratory syncytial virus (RSV) disease [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-indicated-prophylaxis-treatment-respiratory_en.pdf

EMA 2020

European Medicines Agency. Points to consider on implications of coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials [Internet]. [cited 2021 Oct 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/implications-coronavirus-disease-covid-19-methodological-aspects-ongoing-clinical-trials#current-version-section

EMA 2021

European Medicines Agency. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic Version 5 [Internet]. [cited 2021 Oct 7]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf

Escobar et al 2013

Escobar GJ, Masaquel AS, Li SX, Walsh EM, Kipnis P. Persistent recurring wheezing in the fifth year of life after laboratory-confirmed, medically attended respiratory syncytial virus infection in infancy. BMC Pediatr. 2013;13:97.

Esposito et al 2021

Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, Cahn-Sellem F, Flanagan KL, Martinon-Torres F, et al. Coadministration of anti-viral monoclonal antibodies with routine pediatric vaccines and Implications for nirsevimab use: a White Paper. Front Immunol. 2021;12:708939.

FDA 2017

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Draft guidance. Respiratory syncytial virus infection: developing antiviral drugs for prophylaxis and treatment guidance for industry [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://www.fda.gov/media/108437/download

FDA 2021

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH), Oncology Center of Excellence (OCE), Office of Good Clinical Practice (OGCP). Guidance for industry, investigators, and institutional review boards. Conduct of clinical trials of medical products during the COVID-19 public health emergency [Internet]. [cited 2021 Oct 7]. Available from: https://www.fda.gov/media/136238/download

Fendrick et al 2003

Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. Arch Intern Med. 2003;163(4):487-94.

Forster et al 2004

Forster J, Ihorst G, Rieger CHL, Stephan V, Frank H-D, Gurth H, et al. Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). Eur J Pediatr. 2004;163(12):709-16.

Giersing et al 2019

Giersing BK, Karron RA, Vekemans J, Kaslow DC, Moorthy VS. Meeting report: WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus (RSV) vaccine development, Geneva, 25-26 April 2016. Vaccine. 2019;37(50):7355-62.

Global Burden of Disease 2018

GBD 2015 Eastern Mediterranean Region Lower Respiratory Infections Collaborators. Burden of lower respiratory infections in the Eastern Mediterranean Region between 1990 and 2015: findings from the Global Burden of Disease 2015 study. Int J Public Health. 2018;63(Suppl 1):97-108.

Hall 2001

Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. N Engl J Med. 2001;344(25):1917-28.

Hall et al 2009

Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. N Engl J Med. 2009;360(6):588-98.

Hall 2012

Hall CB. The burgeoning burden of respiratory syncytial virus among children. Infect Disord Drug Targets. 2012;12(2):92-7.

Hall et al 2013

Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalisations among children less than 24 months of age. Pediatrics. 2013;132(2):e341-8.

Hansen et al 2022

Hansen CL, Chaves SS, Demont C, Viboud C. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the US, 1999-2018. JAMA Netw Open. 2022;5(2):e220527.

Hashim et al 2015

Hashim A, Dang V, Bolotin S, Crowcroft NS. How and why researchers use the number needed to vaccinate to inform decision making--a systematic review. Vaccine. 2015;33(6):753-8.

Heikkinen et al 2017

Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and socioeconomic burden of respiratory syncytial virus infection in children. J Infect Dis. 2017;215(1):17-23.

Hoover et al 2018

Hoover J, Eades S, Lam WM. Pediatric antiviral stewardship: defining the potential role of ribavirin in respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illness. J Pediatr Pharmacol Ther. 2018;23(5):372-8.

Johnson et al 1997

Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. J Infect Dis. 1997;176(5):1215-24.

Karthik et al 2020

Karthik K, Senthilkumar TMA, Udhayavel S, Raj GD. Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19. Hum Vaccin Immunother. 2020;16(12):3055-60.

Komoyo et al 2021

Komoyo GF, Yambiyo BM, Manirakiza A, Gody JC, Muller CP, Hübschen JM, et al. Epidemiology and genetic characterization of respiratory syncytial virus in children with acute respiratory infections: findings from the influenza sentinel surveillance network in Central African Republic, 2015 to 2018. Health Sci Rep. 2021;4(2):e298.

Lee et al 2020

Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. Nat Microbiol. 2020;5(10):1185-91.

Lewis et al 2007

Lewis EN, Griffin MR, Szilagyi PG, Zhu Y, Edwards KM, Poehling KA. Childhood influenza: number needed to vaccinate to prevent 1 hospitalisation or outpatient visit. Pediatrics. 2007;120(3):467-72.

Li et al 2019

Li Y, Reeves RM, Wang X, Bassat Q, Brooks WA, Cohen C, et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. Lancet Glob Health. 2019;7(8):e1031-45.

Li et al 2022

Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al; Respiratory Virus Global Epidemiology Network; RESCEU investigators. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10340):2047-64.

Lively et al 2019

Lively JY, Curns AT, Weinberg GA, Edwards KM, Staat MA, Prill MM, et al. Respiratory syncytial virus-associated outpatient visits among children younger than 24 months. J Pediatric Infect Dis Soc. 2019;8(3):284-6.

Manzoni et al 2017

Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, et al. Defining the incidence and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among children with chronic diseases. Infect Dis Ther. 2017;6(3):383-411.

MHRA 2020

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Guidance: Managing clinical trials during coronavirus (COVID-19) [Internet]. [cited 2021 Oct 7]. Available from: https://www.gov.uk/guidance/managing-clinical-trials-during-coronavirus-covid-19

Mitchell et al 2017

Mitchell I, Defoy I, Grubb E. Burden of respiratory syncytial virus hospitalisations in Canada. Can Respir J. 2017;2017:4521302.

Moyes et al 2013

Moyes J, Cohen C, Pretorius M, Groome M, von Gottberg A, Wolter N, et al; South African Severe Acute Respiratory Illness Surveillance Group. Epidemiology of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory tract infection hospitalisations among HIV-infected and HIV-uninfected South African children, 2010-2011. J Infect Dis. 2013;208(Suppl 3):S217-26.

Murray et al 2014

Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, et al; Medicines for Neonates Investigator Group. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. PLoS One. 2014;9(2):e89186.

NHS 2017

National Health Service England. Paediatric critical care and specialised surgery in children review [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 Dec 14]. Available from: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/06/paeds-review-demand-capacity-analysis-v1-5.pdf

NICD 2020

National Institute for Communicable Diseases. Increase in respiratory syncytial virus (RSV) cases 2020 [Internet]. [cited 2021 Oct 7]. Available from: https://www.nicd.ac.za/increase-in-respiratory-syncytial-virus-rsv-cases-2020/

Otani et al 2022

Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. J Allergy Clin Immunol. 2022;149:1525-60.

Palmu et al 2018

Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Rinta-Kokko H, Ruokokoski E, Puumalainen T, et al. Vaccine-preventable disease incidence of pneumococcal conjugate vaccine in the Finnish invasive pneumococcal disease vaccine trial. Vaccine. 2018;36(14):1816-22.

Pérez-Yarza et al 2007

Pérez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejías A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(8):733-9.

Pokrzywinski et al 2019

Pokrzywinski RM, Swett LL, Pannaraj PS, Yi J, Pavilack MS, Kumar VR, et al. Impact of respiratory syncytial virus-confirmed hospitalisations on caregivers of US preterm infants. Clin Pediatr (Phila). 2019;58(8):837-50.

Rainisch et al 2020

Rainisch G, Adhikari B, Meltzer MI, Langley G. Estimating the impact of multiple immunization products on medically-attended respiratory syncytial virus (RSV) infections in infants. Vaccine. 2020;38(2):251-7.

Reeves et al 2020

Reeves RM, van Wijhe M, Tong S, Lehtonen T, Stona L, Teirlinck AC, et al; RESCEU Investigators. Respiratory syncytial virus-associated hospital admissions in children younger than 5 years in 7 European countries using routinely collected datasets. J Infect Dis. 2020;222(Suppl 7):S599-605.

Reiche and Schweiger 2009

Reiche J, Schweiger B. Genetic variability of group A human respiratory syncytial virus strains circulating in Germany from 1998 to 2007. J Clin Microbiol. 2009;47(6):1800-10.

Resch et al 2009

Resch B, Manzoni P, Lanari M. Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. Paediatr Respir Rev. 2009;10(3):148-53.

Rha et al 2020

Rha B, Curns AT, Lively JY, Campbell AP, Englund JA, Boom JA, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among young children: 2015-2016. Pediatrics. 2020;146(1):e20193611.

Robbie et al 2012

Robbie GJ, Zhao L, Mondick J, Losonsky G, Roskos LK. Population pharmacokinetics of palivizumab, a humanized anti-respiratory syncytial virus monoclonal antibody, in adults and children. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(9):4927-36. Erratum in: Antimicrob Agents Chemother. 2012 Oct;56(10):5431.

Romero et al 2010

Romero JR, Stewart DL, Buysman EK, Fernandes AW, Jafri HS, Mahadevia PJ. Serious early childhood wheezing after respiratory syncytial virus lower respiratory tract illness in preterm infants. Clin Ther. 2010;32(14):2422-32.

Ruckwardt et al 2019

Ruckwardt TJ, Morabito KM, Graham BS. Immunological lessons from respiratory syncytial virus vaccine development. Immunity. 2019;51(3):429-42.

Ruotsalainen et al 2010

Ruotsalainen M, Piippo-Savolainen E, Hyvärinen MK, Korppi M. Respiratory morbidity in adulthood after respiratory syncytial virus hospitalization in infancy. Pediatr Infect Dis J. 2010;29(9):872-4.

Sampson et al 2006

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.

Sigurs et al 2005

Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(2):137-41.

Sinha et al 2012

Sinha A, Kim S, Ginsberg G, Franklin H, Kohberger R, Strutton D, et al. Economic burden of acute lower respiratory tract infection in South African children. Paediatr Int Child Health. 2012;32(2):65-73.

Synagis US-PI 2020

Synagis (palivizumab) [package insert]. Waltham, MA USA: Sobi Inc. 2020.

Synagis SmPC 2021

Synagis (palivizumab) [summary of product characteristics]. Södertälje, Sweden: AstraZeneca AB. 2021.

Thorburn 2009

Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. Arch Dis Child. 2009;94(2):99-103.

Turnham et al 2017

Turnham H, Agbeko RS, Furness J, Pappachan J, Sutcliffe AG, Ramnarayan P. Non-invasive respiratory support for infants with bronchiolitis: a national survey of practice. BMC Pediatr. 2017;17(1):20.

Ujiie et al 2021

Ujiie M, Tsuzuki S, Nakamoto T, Iwamoto N. Resurgence of respiratory syncytial virus infections during COVID-19 pandemic, Tokyo, Japan. Emerg Infect Dis. 2021;27(11):2969-70.

UKHSA 2021

UK Health Security Agency: Respiratory syncytial virus (RSV): symptoms, transmission, prevention, treatment. [Internet]. [cited 2023 Apr 28]. https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-rsv-symptoms-transmission-prevention-treatment/respiratory-syncytial-virus-rsv-symptoms-transmission-prevention-treatment.

van Erp et al 2019

van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, van Kasteren PB. Fc-mediated antibody effector functions during respiratory syncytial virus infection and disease. Front Immunol. 2019;10:548.

van Summeren et al 2021

van Summeren J, Meijer A, Aspelund G, Casalegno JS, Erna G, Hoang U, et al. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? Euro Surveill. 2021;26(29):2100639.

Venter et al 2001

Venter M, Madhi SA, Tiemessen CT, Schoub BD. Genetic diversity and molecular epidemiology of respiratory syncytial virus over four consecutive seasons in South Africa: identification of new subgroup A and B genotypes. J Gen Virol. 2001;82(Pt 9):2117-24.

Virazole PI 2019

Virazole (ribavirin for inhalation solution, USP) [package insert]. Bridgewater, NJ USA: Bausch Health US, LLC [Internet]. 2019.

Williams et al 2021

Williams TC, Sinha I, Barr IG, Zambon M. Transmission of paediatric respiratory syncytial virus and influenza in the wake of the COVID-19 pandemic. Euro Surveill. 2021;26(29):2100186.

Wong et al 2018

Wong SK, Li A, Lanctôt KL, Paes B. Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization. Expert Rev Respir Med. 2018;12(1):27-42.

Zhou et al 2012

Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng P-Y, Steiner C, et al. Hospitalisations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. Clin Infect Dis. 2012;54(10):1427-36.

シナジス®添付文書 2021

Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250404A1020_3_02/（2023 年 7 月 10 日アクセス）

第 2 部　CTD の概要

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価　補遺
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 7
本概括評価の位置づけ 7
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 申請効能又は効果並びに用法及び用量 8
2.5.1.2 科学的背景及び医療上のアンメットニーズ 9
2.5.1.2.1 RS ウイルスによる下気道感染及び疾病負荷 9
2.5.1.2.2 RS ウイルスによる下気道感染症の季節性 9
2.5.1.2.3 現在の RS ウイルス感染症治療及び医療上のアンメットニーズ 9
2.5.1.3 臨床開発プログラム 10
2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準及び規制ガイダンスの遵守 11
2.5.1.4.1 本承認申請に関連する規制当局との相談内容 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.3.1 薬物動態 11
2.5.3.1.1 用量比例性、吸収、分布、代謝及び排泄 11
2.5.3.1.1.1 MELODY 11
2.5.3.1.1.2 MEDLEY 13
2.5.3.1.1.3 MUSIC 17
2.5.3.2 薬力学：抗 RS ウイルス中和活性 18
2.5.3.2.1 MELODY 18
2.5.3.2.1.1 薬力学の結果 18
2.5.3.2.1.2 薬物動態／薬力学の相関 21
2.5.3.2.2 MEDLEY 23
2.5.3.2.2.1 薬力学の結果 23
2.5.3.2.2.2 薬物動態／薬力学の相関 29
2.5.3.2.3 MUSIC 33
2.5.3.2.3.1 薬力学の結果 33
2.5.3.3 免疫原性 35
2.5.3.3.1 MELODY 35
2.5.3.3.2 MEDLEY 35
2.5.3.3.3 MUSIC 35
2.5.3.4 母集団薬物動態解析及び曝露－反応関係 35
2.5.3.5 臨床薬理に関する結論 35
2.5.4 有効性の概括評価 36
2.5.4.1 民族的要因の評価 36
2.5.4.1.1 内因性民族的要因 36
2.5.4.1.2 外因性民族的要因 37
2.5.4.1.2.1 医療環境及び予防法・治療法 37
2.5.4.1.2.2 疾患の定義及び診断 37

2.5.4.2 有効性評価に用いた試験のデザイン 38
2.5.4.3 試験対象集団 38
2.5.4.3.1 被験者の内訳 38
2.5.4.3.1.1 MELODY 38
2.5.4.3.1.2 MEDLEY 41
2.5.4.3.1.3 MUSIC 42
2.5.4.3.2 人口統計学的特性、基準値の特性及び病歴 43
2.5.4.3.2.1 MELODY 43
2.5.4.3.2.2 MEDLEY 46
2.5.4.3.2.3 MUSIC 51
2.5.4.4 正期産児及び在胎期間 36 週以上の早産児における有効性-MELODY 54
2.5.4.4.1 MA RSV LRTI-主要有効性評価項目 54
2.5.4.4.1.1 MA RSV LRTI（主要コホート） 54
2.5.4.4.1.2 MA RSV LRTI（併合コホート） 55
2.5.4.4.1.3 Day 151 以降の MA RSV LRTI 55
2.5.4.4.1.4 Day 361 以降の MA RSV LRTI 56
2.5.4.4.2 入院を伴う MA RSV LRTI-副次有効性評価項目 56
2.5.4.4.2.1 入院を伴う MA RSV LRTI（主要コホート） 56
2.5.4.4.2.2 入院を伴う MA RSV LRTI（併合コホート） 56
2.5.4.5 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の小児における有効性評価項目の結果-MEDLEY 及び MUSIC 57
2.5.4.5.1 MEDLEY：MA RSV LRTI-有効性評価項目の結果 57
2.5.4.5.1.1 シーズン 1 57
2.5.4.5.1.2 シーズン 2 58
2.5.4.5.2 MUSIC：MA RSV LRTI-有効性評価項目の結果 58
2.5.4.6 日本人集団における有効性の考察 58
2.5.4.7 有効性に関する結論 59
2.5.5 安全性の概括評価 59
2.5.5.1 臨床的安全性データベース：曝露状況及び被験者背景 59
2.5.5.2 有害事象の評価 60
2.5.5.2.1 有害事象の概要 60
2.5.5.2.1.1 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者での有害事象 60
2.5.5.2.1.2 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の被験者での有害事象 73
2.5.5.2.1.3 MUSIC における生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える免疫不全を有する被験者での有害事象 75
2.5.5.2.1.4 死亡 80
2.5.5.2.1.5 重篤な有害事象 80
2.5.5.2.1.6 皮膚反応及び皮膚過敏症反応 83
2.5.5.2.1.7 注目すべき有害事象 91
2.5.5.3 安全性に関する結論 92
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 92
2.5.7 参考文献 93

表目次

表 1　血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）：MELODY、日本人集団 19
表 2　ニルセビマブの薬剤特性に関する考察 36
表 3　被験者の内訳：MELODY 主要コホート、日本人集団 39
表 4　解析対象集団：MELODY 主要コホート、日本人集団 39
表 5　被験者の内訳：MELODY 併合コホート、日本人集団 40
表 6　解析対象集団：MELODY 併合コホート、日本人集団 41
表 7　被験者の内訳：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 42
表 8　被験者の内訳：MUSIC、日本人集団 43
表 9　人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 主要コホート、日本人集団 44
表 10　人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 併合コホート、日本人集団 45
表 11　人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1、日本人集団 47
表 12　人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 50
表 13　人口統計学的特性及び基準値の特性：MUSIC、日本人集団／外国人集団 52
表 14　Day 151 までの MA RSV LRTI の主要解析：MELODY 主要コホート、日本人集団 55
表 15　Day 151 までの MA RSV LRTI の解析：MELODY 併合コホート、日本人集団 55
表 16　Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の解析：MELODY 主要コホート、日本人集団 56
表 17　Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の解析：MELODY 併合コホート、日本人集団 56
表 18　MA RSV LRTI：MEDLEY シーズン 1、日本人集団 57
表 19　入院を伴う MA RSV LRTI：MEDLEY シーズン 1、日本人集団 58
表 20　有害事象の概要：MELODY 併合コホート、日本人集団 60
表 21　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団 62
表 22　グレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団 65
表 23　治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団 65
表 24　有害事象の概要：MEDLEY シーズン 1、日本人集団 67
表 25　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートのいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MEDLEY シーズン 1、日本人集団 71
表 26　有害事象の概要：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 73

表 27 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 74
表 28 有害事象の概要：MUSIC、日本人集団／外国人集団 76
表 29 日本人集団で 2 例以上に発現した有害事象：MUSIC、日本人集団／外国人集団 78
表 30 重篤な有害事象：MELODY、日本人集団 80
表 31 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける重篤な有害事象：MEDLEY シーズン 1、日本人集団 81
表 32 日本人集団で認められた重篤な有害事象：MUSIC、日本人集団／外国人集団 .. 82
表 33 皮膚反応の要約：MELODY 併合コホート、日本人集団 84
表 34 皮膚反応の要約：MEDLEY シーズン 1 併合コホート、日本人集団 86
表 35 皮膚反応の要約：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 87
表 36 皮膚反応の要約：MUSIC、日本人集団 89
表 37 皮膚過敏症反応：MUSIC、日本人集団 90

図目次

図 1 血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MELODY、日本人集団 12
図 2 血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MEDLEY シーズン 1、日本人集団 14
図 3 血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 16
図 4 血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MUSIC、日本人集団／外国人集団 18
図 5 RS ウイルス状況別の Day 361 までの血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）の幾何平均値：MELODY、日本人集団 20
図 6 ニルセビマブ群における血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）と血清中ニルセビマブ濃度（μg/mL）の相関：MELODY、日本人集団 22
図 7 血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 1 併合コホート、日本人集団 24
図 8 血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 1 早産児コホート、日本人集団 25
図 9 血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 1 CLD/CHD コホート、日本人集団 26
図 10 血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 28

図 11 血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）と血清中ニルセビマブ濃度（μg/mL）の相関：MEDLEY シーズン 1 併合コホート、日本人集団 30
図 12 血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）と血清中ニルセビマブ濃度（μg/mL）の相関：MEDLEY シーズン 2、日本人集団 32
図 13 血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）の幾何平均値：MUSIC、日本人集団／外国人集団..... 34

略語及び専門用語一覧表

本概要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
ADA	antidrug antibody：抗薬物抗体
AT	As treated
AT1 解析対象集団	As-treated 1 解析対象集団（MELODY 主要コホートでランダム化され用量を問わず治験薬が投与されたすべての被験者を含む集団）
CHD	congenital heart disease：先天性心疾患
CLD	chronic lung disease：慢性肺疾患
COVID-19	coronavirus infectious disease - 2019：新型コロナウイルス感染症
DCO	data cut off：データカットオフ
ITT	Intent-to-treat
ITT1 解析対象集団	Intent-to-treat 1 解析対象集団（MELODY 主要コホートでランダム化されたすべての被験者を含む集団）
MA RSV LRTI	medically attended respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection：受診を要した RS ウイルスによる下気道感染
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
NIRS/NIRS	MEDLEY においてシーズン 1 でニルセビマブ、シーズン 2 でニルセビマブが投与された群
NOCD	new onset chronic disease：新規発症慢性疾患
PALI/NIRS	MEDLEY においてシーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でニルセビマブが投与された群
PALI/PALI	MEDLEY においてシーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でパリビズマブが投与された群
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PP	per-protocol
PT	preferred term：基本語
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
シーズン 1	生後初回の RS ウイルス流行シーズン
シーズン 2	生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン
小児	特に説明がない限り、臨床試験で対象となった被験者（治験薬投与時に 24 か月齢以下の新生児、乳児及び幼児を含む）全体を指す用語として「小児」を用いた。

本概括評価の位置づけ

本概括評価補遺は、日本における製品開発根拠、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の日本人部分集団における有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性の評価、並びに日本人のベネフィット・リスク評価の結果を記載し、ニルセビマブの日本における医薬品製造販売承認申請を補足するものである。本資料は、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の最終解析の結果に基づき承認申請時に提出した臨床に関する概括評価補遺を改訂したものである。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請効能又は効果並びに用法及び用量

日本の承認申請におけるニルセビマブの効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）を以下に示す。

＜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

＜効能又は効果に関連する使用上の注意（案）＞（関連部分のみ抜粋）

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。

〇生後初回の 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

〇生後初回及び生後 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

＜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 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。

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。

心肺バイパスを用いた心臓手術を受けた患者の補充投与について用法及び用量に関連する注意（案）に以下の事項を記載する。

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 50 mg 又は 100 mg、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 200 mg 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 50 mg、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 100 mg とする。

2.5.1.2 科学的背景及び医療上のアンメットニーズ

2.5.1.2.1 RS ウイルスによる下気道感染及び疾病負荷

日本における小児の RS ウイルス感染症の報告数（小児科定点医療機関による報告数）は年々増加しており、年間 10 万例以上が報告されている（小児 RS ウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021）。1 歳までに半数以上、2 歳までにほぼすべての小児が RS ウイルスに感染し、このうち 30～40%が下気道疾患を発症する。また、1～3%が重症化し入院治療を要するとされており、日本における入院患者数は年間 2～3 万人程度と推測され、死亡例も報告されている（堤 2005）。2017 年及び 2018 年の 2 歳未満の RS ウイルス感染症患者（それぞれ 9711 例及び 8509 例［リスク因子保有者はいずれも約 7%］）を基にした JMDC データベース調査では、医療機関を受診した RS ウイルス感染症患者の 25%で入院が必要となり、入院患者の 90%は RS ウイルス感染症の重症化リスク因子（早産児、気管支肺異形成症、ダウン症候群、先天性心疾患［CHD］及び免疫不全症）を有していなかった。また、入院患者の主な症状は脱水（19%）及び急性呼吸不全（12%）であり、7%は人工呼吸器による管理が必要であった。入院期間の平均は約 1 週間（範囲：6.1～7.4 日）であった。さらに、2 歳未満の RS ウイルス感染症関連入院は 1000 人あたり 37 例、12～23 か月の月齢区分で 1000 人あたり 14 例であり（Kobayashi et al 2022）、低月齢での入院率が高かった。

臨床に関する概括評価の 2.5.1.3 項に記載のとおり、早産児、慢性肺疾患、ダウン症候群、CHD 及び免疫不全症等の基礎疾患は RS ウイルス感染症の重要なリスク因子であり、これらを有する小児においては下気道疾患の発症及び重症化リスクが高くなる。また、上述のとおり、リスク因子を有する児以外の基礎疾患を有さない健康な小児が、RS ウイルス患児や RS ウイルス感染症による入院の大多数を占めていることから、RS ウイルス感染症は日本においても基礎疾患の有無にかかわらず、幅広い小児にとって深刻な健康被害をもたらしうる重篤な疾患である。

2.5.1.2.2 RS ウイルスによる下気道感染症の季節性

日本において、かつては秋～冬に RS ウイルス感染症の流行が見られていたが、2017 年以降、夏～秋へと流行時期が変化してきた（Miyama et al 2021）。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する感染対策により 2020 年は流行が認められなかった一方、翌年の 2021 年にはより早い時期から大規模な流行が認められたことから、2022 年は 4 月を標準的なパリビズマブ投与開始時期として勧奨している地域もあった（日本小児科学会神奈川県地方会感染症小委員会他 2022）。2022 年の定点医療機関あたり患者報告数は、第 20 週以降に報告が増加し、第 28～31 週付近でピークとなり、43 週頃まで流行が持続し、以降、減少に転じた（感染症週報第 51・52 週）。

2.5.1.2.3 現在の RS ウイルス感染症治療及び医療上のアンメットニーズ

すべての小児における RS ウイルス感染症の予防は公衆衛生において重要な課題であり、60 年以上にわたりワクチン開発が試みられているものの、未だ承認されたワクチンはない。現在、日本で RS ウイルス感染症の発症抑制に対し唯一承認されている薬剤は、シナジス®（パリビズマブ）のみであるが、発症及び重症化のリスク因子を有する小児のみが投与の対象である。現在、日本でパリビズマブは以下の小児を対象に承認されている（シナジス®添付文書 2021）。

- 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 か月齢以下の新生児及び乳児
  - 在胎期間 29～35 週の早産で、6 か月齢以下の新生児及び乳児
  - 過去 6 か月以内に気管支肺異形成症の治療を受けた 24 か月齢以下の新生児、乳児及び幼児
  - 24 か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、乳児及び幼児
  - 24 か月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児
  - 24 か月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児及び幼児

パリビズマブの投与は発症及び重症化のリスク因子を有する小児（在胎期間 35 週以下の早産児、気管支肺異形成症の治療を受けた小児、血行動態に異常のある CHD を有する小児、免疫不全を伴う小児、ダウン症候群の小児）に限定されている。パリビズマブの消失半減期は約 1 か月であるため、数か月に及ぶ RS ウイルス流行シーズンを通して有効性を維持するためには、シーズンを通じて月 1 回の筋肉内投与を継続する必要があり、保護者や医療機関にとって大きな負担となっている。現在、在胎期間 36 週以上の健康な小児を対象とした RS ウイルス感染症の発症抑制を目的とした薬剤は承認されておらず、RS ウイルス感染症の治療薬もないことから、これらの小児が RS ウイルス感染症に罹患した際には対症療法が標準治療となっている。ニルセビマブは、1 回の投与で少なくとも 5 か月有効性が持続し、かつ、パリビズマブの投与対象となる重症化リスク因子を有する小児のみではなく、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える健康な正期産児にも対象が広がることから、医療上のアンメットニーズを満たす選択肢になると考えられる。

2.5.1.3 臨床開発プログラム

日本での申請効能又は効果におけるニルセビマブの有効性及び安全性、並びに用法・用量設定の主な考察は、海外後期第 II 相試験（Study 3）、国際共同第 III 相試験（MELODY）、国際共同第 II/III 相試験（MEDLEY）及び免疫不全を有する小児対象の国際共同第 II 相試験（MUSIC）から得られた臨床成績に基づいて行った。本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験の一覧は臨床に関する概括評価の表 1 を参照のこと。

日本からは MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の 3 つの国際共同試験に合計 206 例の日本人の小児が参加した（MELODY：ニルセビマブ群 100 例及びプラセボ群 47 例、MEDLEY：ニルセビマブ群 24 例及びパリビズマブ群 9 例、MUSIC：26 例）。健康な正期産児及び早産児（在胎期間 36 週以上）における有効性については、MELODY の有効性評価項目の結果、並びに血清中ニルセビマブ濃度及び母集団薬物動態（PK）解析に基づく PK プロファイルの日本人集団及び全体集団の類似性を総合的に考察し、日本人集団においても全体集団と同様の有効性が期待できるかを評価した。さらに、早産児（在胎期間 35 週以下）並びに慢性肺疾患（CLD）/CHD 及び免疫不全を含む重症化リスク因子を有する小児における有効性については、MEDLEY 及び MUSIC の各試験の血清中ニルセビマブ濃度及び母集団 PK 解析に基づく PK プロファイルの日本人集団及び全体集団の類似性の考察から、全体集団での有効性の MELODY からの外挿が日本人集団においても適用可能かを評価した。安全性については各試験での日本人集団及び全体集団の結果を比較評価した。なお、MUSIC については、日本人割合が大きいため、全体集団ではなく外国人集団との比較を行った。

2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準及び規制ガイダンスの遵守

2.5.1.4.1 本承認申請に関連する規制当局との相談内容

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）において、[redacted]ことについて機構の合意を得た。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）において、[redacted]について機構の合意を得た。また、[redacted]との助言を得た。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施した[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）において、COVID-19 の流行により試験の実施に影響が生じたことを踏まえ、[redacted]について相談した。その結果、[redacted]との助言を得た。また、[redacted]との助言を得た。さらに、[redacted]について相談した結果、[redacted]との回答を得た。

治験相談記録の写しは、第 1 部 13.2 項に添付する。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

臨床に関する概括評価 2.5.2 項を参照のこと。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

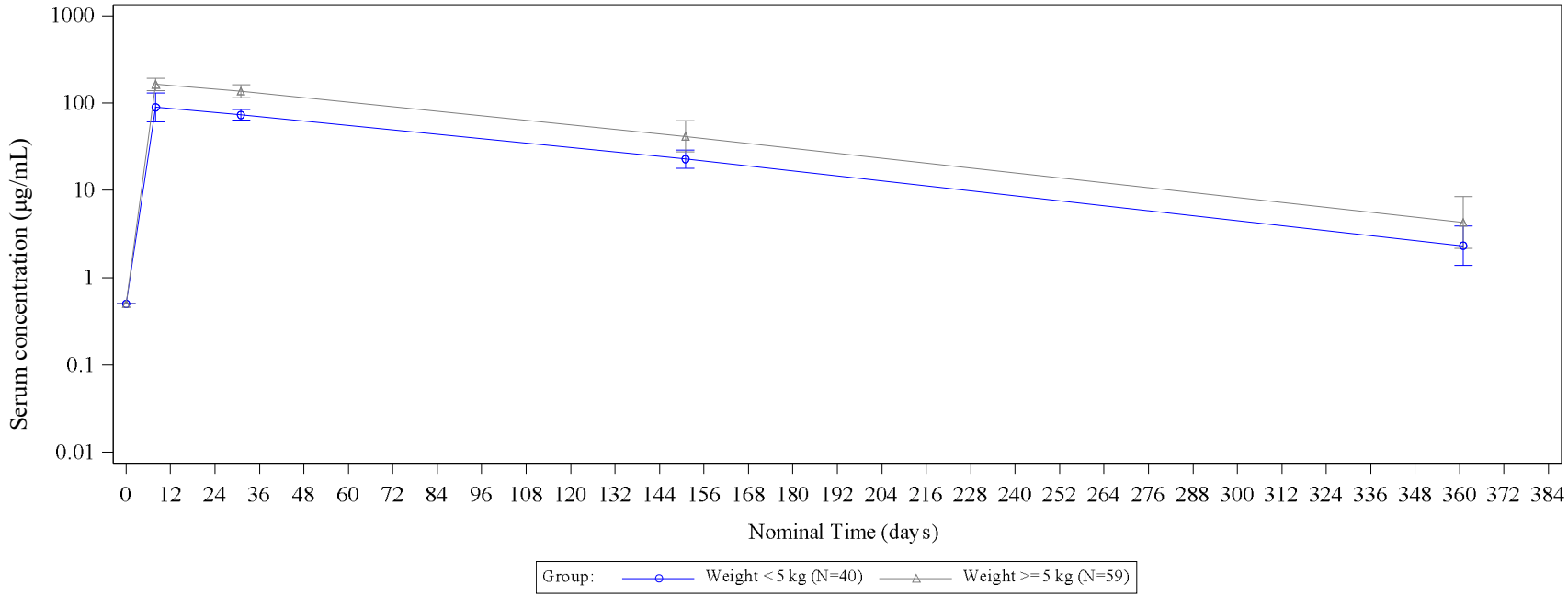
2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 用量比例性、吸収、分布、代謝及び排泄

2.5.3.1.1.1 MELODY

ニルセビマブを筋肉内投与した際の血清中ニルセビマブ濃度－時間プロファイルは、日本人集団と全体集団で類似していた。全体集団と同様に日本人集団においても、血清中ニルセビマブ濃度の平均値は体重 5 kg 以上と 5 kg 未満の部分集団で同程度であり（図 1）、これら 2 つの体重別集団の間で血清中ニルセビマブ濃度に臨床的に意味のある明らかな違いは認められなかった。また、Day 31 以降の血清中ニルセビマブ濃度は、いずれの体重別集団でも一相性を示しながら低下し、PK の非線形性を示唆する徴候は認められなかった。

図 1　　血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MELODY、日本人集団



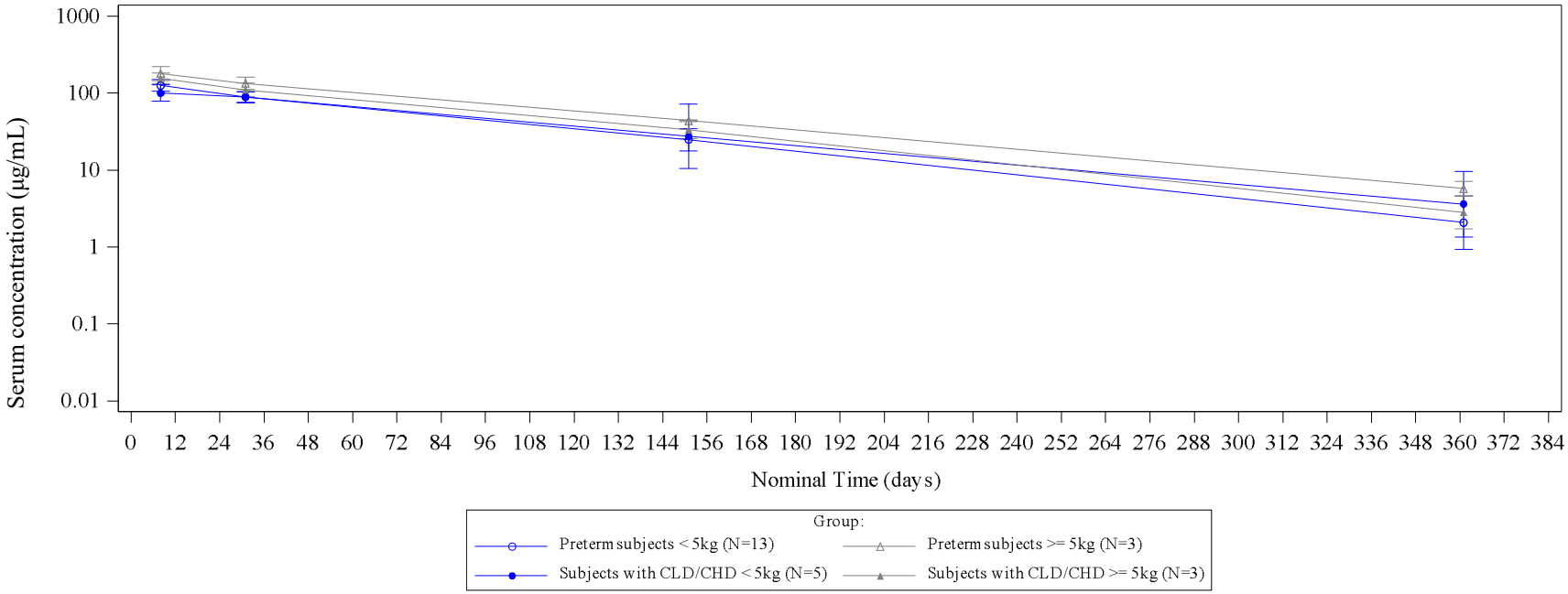
Vertical lines represent the Geometric mean +/- gSD.
Geometric Mean - gSD=exp(mean(log(PK Conc)) - SD(log(PK Conc))).
Geometric Mean + gSD=exp(mean(log(PK Conc)) + SD(log(PK Conc))).
Subjects <5 kg received 50 mg, subjects >=5 kg received 100 mg MEDI8897.
Geometric Mean was derived from planned visit day +/- 14 days.
gSD = geometric standard deviation; MEDI8897 = nirsevimab; N = number of subjects in treatment group; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation.
Source: Figure 14.5.1.2j, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.3.1.1.2 MEDLEY

シーズン 1

ニルセビマブを筋肉内投与した際の血清中ニルセビマブ濃度－時間プロファイルは、日本人集団と全体集団で類似していた。全体集団と同様に日本人集団においても、血清中ニルセビマブ濃度の平均値は、早産児コホートと CLD/CHD コホート及び体重 5 kg 以上と 5 kg 未満の部分集団の間で同程度であり（図 2）、これら 4 つの集団の間で血清中ニルセビマブ濃度に臨床的に意味のある明らかな違いは認められなかった。また、Day 8 以降の血清中ニルセビマブ濃度は、いずれの体重別集団でも一相性を示しながら低下し、PK の非線形性を示唆する徴候は認められなかった。

図 2　　血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

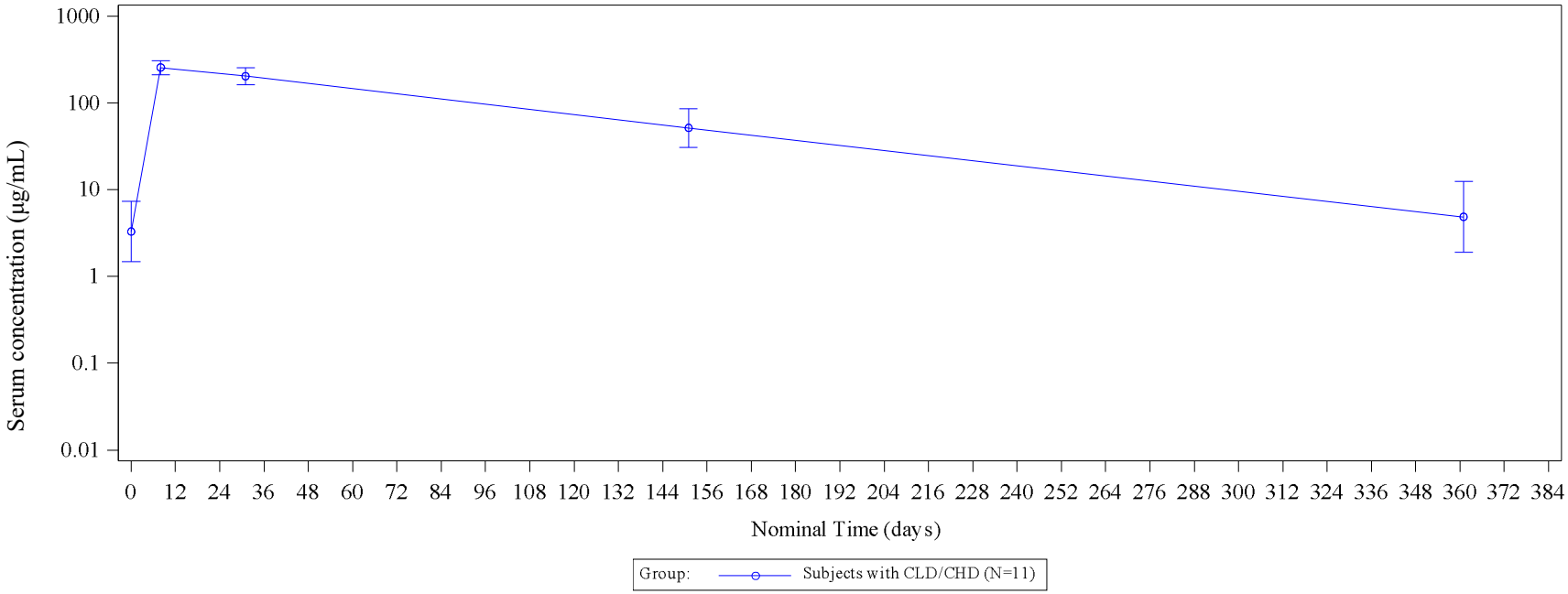


Vertical lines represent the geometric mean +/- gSD.
Geometric Mean - gSD: exp(mean(log(PK Conc)) – std(log(PK Conc))).
Geometric Mean + gSD: exp(mean(log(PK Conc)) + std(log(PK Conc))).
Subjects <5 kg received 50 mg, subjects >=5 kg received 100 mg nirsevimab.
Geometric mean was derived from planned visit day ± 14 days.
CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; gSD = geometric standard deviation; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; std = standard deviation.
Source: Figure 14.5.1.2.1j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

シーズン 2

ニルセビマブを筋肉内投与した際の血清中ニルセビマブ濃度－時間プロファイルは、日本人集団と全体集団で類似していた。全体集団と同様に日本人集団においても、Day 8 以降の血清中ニルセビマブ濃度は一相性を示しながら低下し、PK の非線形性を示唆する徴候は認められなかった（図 3）。

図 3　　血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MEDLEY シーズン 2、日本人集団



Vertical lines represent the geometric mean +/- gSD.
Geometric Mean - gSD: exp(mean(log(PK Conc)) – std(log(PK Conc))).
Geometric Mean + gSD: exp(mean(log(PK Conc)) + std(log(PK Conc))).
Subjects received 200 mg nirsevimab.
Geometric mean was derived from planned visit day ± 14 days.
CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; gSD = geometric standard deviation; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; std = standard deviation.
Source: Figure 14.5.1.2.2j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

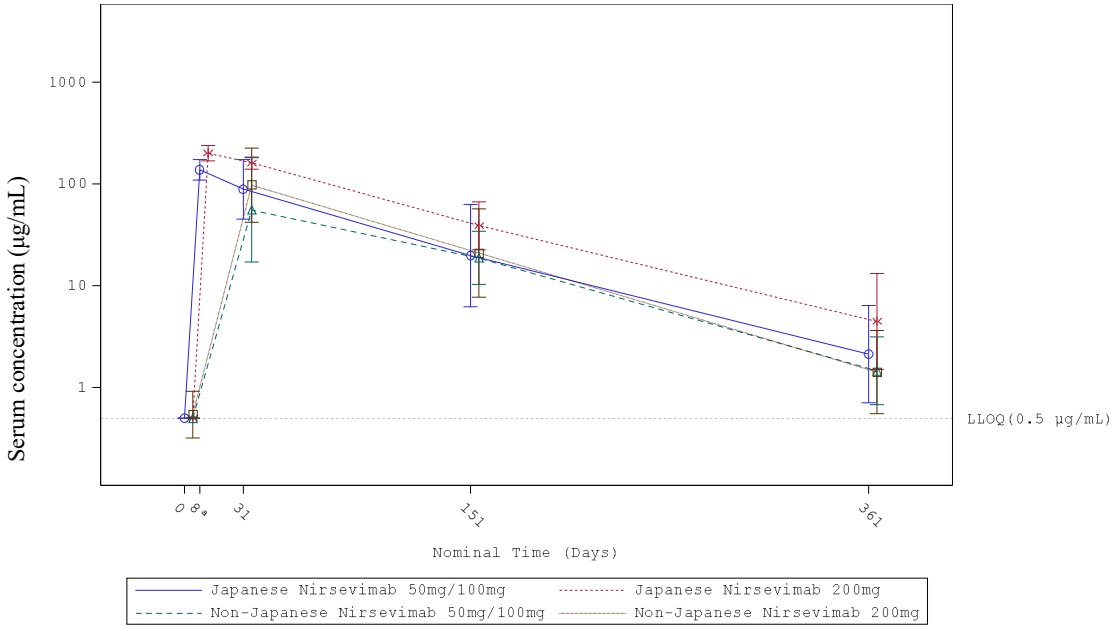
2.5.3.1.1.3 MUSIC

日本人集団と外国人集団の間でニルセビマブの PK を比較した結果、いずれの用量（シーズン 1 の 50/100 mg 筋肉内投与及びシーズン 2 の 200 mg 筋肉内投与）においても 2 つの集団の間に明らかな差は認められなかった。

日本人集団と外国人集団におけるニルセビマブの用法及び用量は同一であり、検体採取時期も同様であったため、2 つの集団の間で PK を直接比較することは妥当である。一方、両集団における被験者の月齢分布及びその他の人口統計学的特性は類似していたものの、シーズン 1 の投与時の体重の分布には差が認められ、日本人集団は全被験者（15 例）が体重 5 kg 以上であったが、外国人集団は 74 例中 7 例が体重 5 kg 未満、残りの 67 例が体重 5 kg 以上であった。

なお、Day 8 における検体採取は日本人集団でのみ実施された（2.5.4.2 項）。PK の類似性について直接比較による評価が可能であった Day 31、Day 151 及び Day 361 における血清中ニルセビマブ濃度は、日本人集団と外国人集団の間で同程度であった（図 4）。

図 4　　血清中ニルセビマブ濃度（幾何平均値±幾何標準偏差）（μg/mL）の推移（対数線形目盛り）：MUSIC、日本人集団／外国人集団



[a]　Day 8 data was only collected for Japanese subjects.
0 = Baseline.
Geometric mean - gSD = exp(mean(log(PK Concentration)) - SD(log(PK Concentration))).
Geometric mean + gSD = exp(mean(log(PK Concentration)) + SD(log(PK Concentration))).
gSD = geometric standard deviation; LLOQ = lower level of quantification.
Source: Figure F151.01, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

2.5.3.2　薬力学：抗 RS ウイルス中和活性

2.5.3.2.1 MELODY

2.5.3.2.1.1 薬力学の結果

全体集団と同様に日本人集団では、ニルセビマブを単回筋肉内投与した際の Day 31 における血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）はベースラインと比較して約 120 倍増加した。血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）は、予測されたとおり Day 151 から Day 361 まで緩やかに低下したものの、ベースラインと比較して 7 倍程度又はそれを超える高い値を維持した。日本人集団で認められた血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）の範囲は、全体集団における値の範囲内であった（表 1）。

また、日本人集団では、プラセボ群においてベースライン時の母体由来の血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）が試験期間を通して経時的に低下した（表 1、図 5）。

表 1 血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）：MELODY、日本人集団

Visit	Summary Statistics	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
Baseline	n	47	99	146
	GMC (95% CI)	233.813 (162.420, 336.587)	205.275 (163.783, 257.279)	214.060 (176.903, 259.022)
	Median	261.000	212.000	220.000
	(Min, Max)	(25.00, 3026.00)	(25.00, 3774.00)	(25.00, 3774.00)
Day 31	n	47	83	N/A
	GMC (95% CI)	134.666 (92.602, 195.837)	24395.177 (23012.837, 25860.552)	N/A
	Median	178.000	25846.000	N/A
	(Min, Max)	(25.00, 1637.00)	(11868.00, 33725.00)	N/A
Day 151	n	46	97	N/A
	GMC (95% CI)	36.196 (29.888, 43.835)	10706.782 (9991.885, 11472.828)	N/A
	Median	25.000	11032.000	N/A
	(Min, Max)	(25.00, 215.00)	(3684.00, 23179.00)	N/A
Day 361	n	45	97	N/A
	GMC (95% CI)	38.707 (27.484, 54.515)	1392.679 (1226.369, 1581.542)	N/A
	Median	25.000	1578.000	N/A
	(Min, Max)	(25.00, 8818.00)	(231.00, 5352.00)	N/A

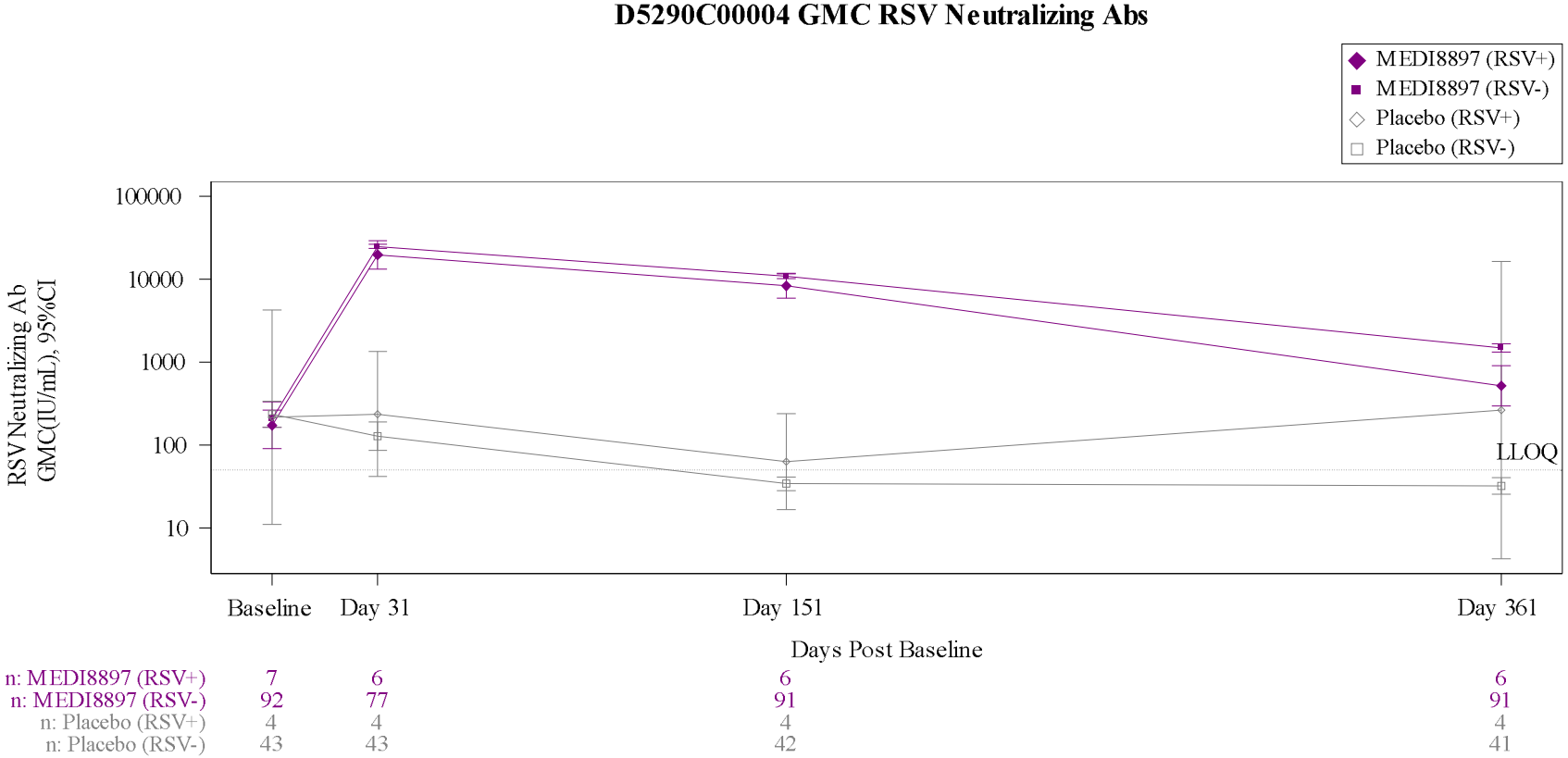
For measurements reported less than lower limit of quantification (LLOQ), half of the LLOQ was assigned in all calculations.

The CIs for GMC were calculated assuming log normal distribution.

CI = confidence interval; GMC = geometric mean concentration; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in treatment group; N/A = not applicable.

Source: Table 14.2.6.2j, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

図 5　　RS ウイルス状況別の Day 361 までの血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）の幾何平均値：MELODY、日本人集団

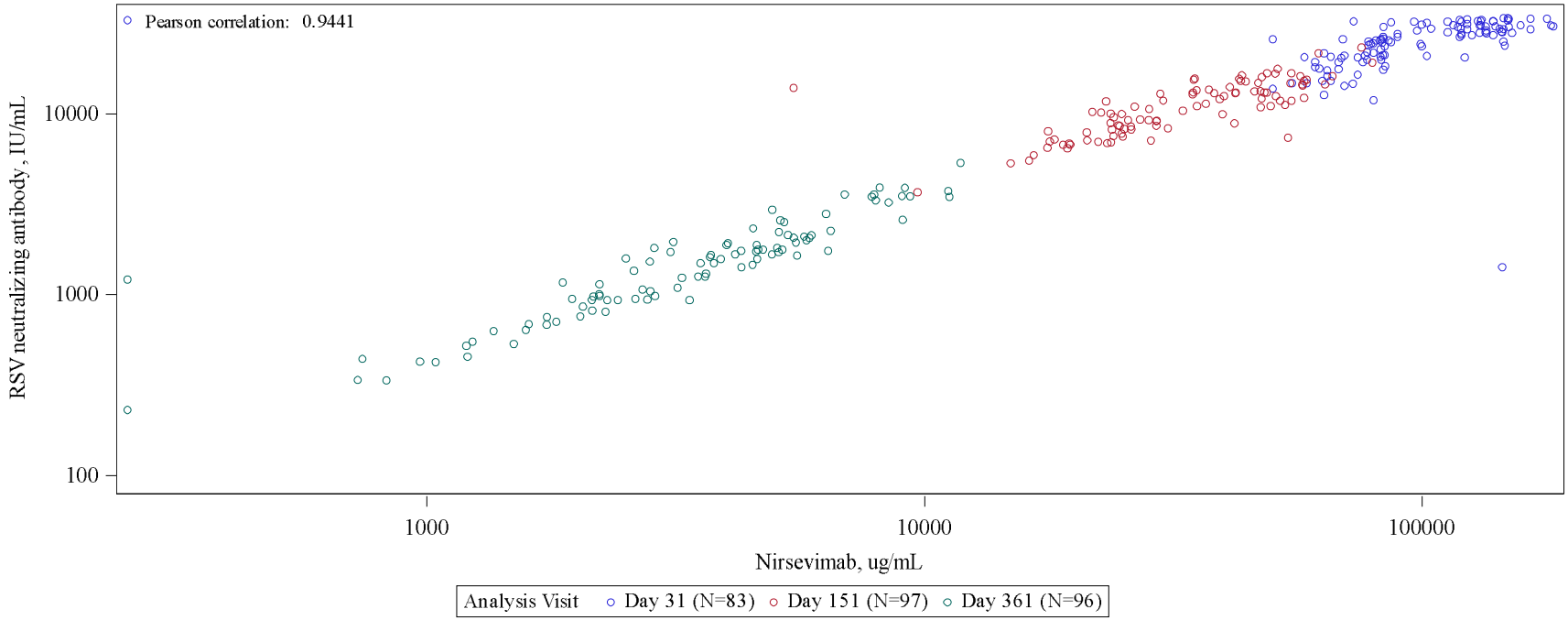


50 mg dose if < 5 kg and 100 mg if ≥ 5 kg.
For measurements reported less than lower limit of quantification (LLOQ), half of the LLOQ was assigned in all calculations.
The CIs for GMC were calculated assuming log normal distribution.
Ab = antibody; CI = confidence interval; GMC = geometric mean concentration; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 14.2.4j, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.3.2.1.2 薬物動態／薬力学の相関

全体集団と同様に日本人集団では、血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）は用量依存的に増加し、これは血清中ニルセビマブ濃度の増加と同様であった。いずれの用量でも血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）と血清中ニルセビマブ濃度の間に相関が見られ、ニルセビマブによる抗 RS ウイルス中和活性が確認された（図 6）。

図 6　　ニルセビマブ群における血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）と血清中ニルセビマブ濃度（μg/mL）の相関：MELODY、日本人集団



The Pearson correlation was calculated based on log-transformed RSV neutralizing antibody concentration and log-transformed nirsevimab concentration.
For serum concentration measurements of nirsevimab or RSV neutralizing antibody reported less than lower limit of quantification (LLOQ), half of the LLOQ was assigned.
RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 14.2.8j, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.3.2.2 MEDLEY

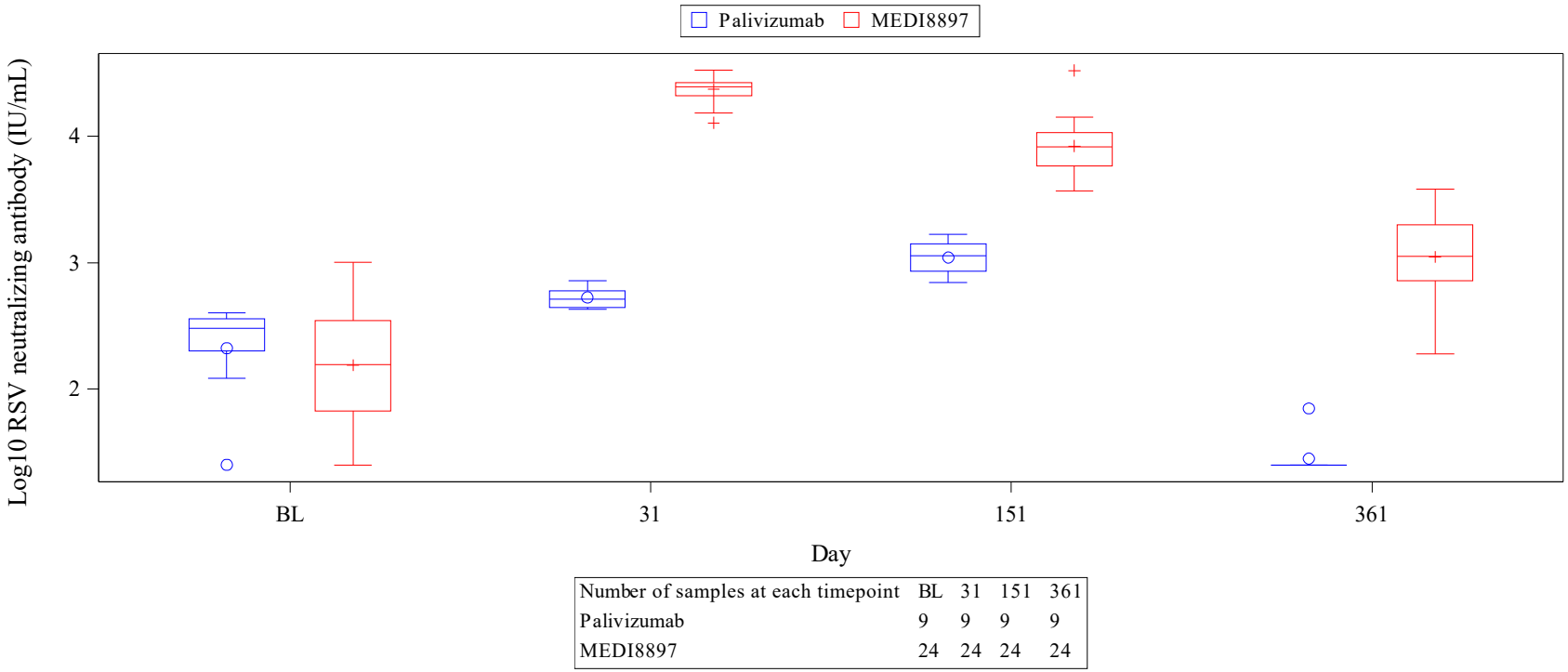
2.5.3.2.2.1 薬力学の結果

シーズン 1

全体集団と同様に日本人集団の併合コホートでは、ニルセビマブを単回筋肉内投与した際の Day 31 における血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）はベースラインと比較して約 153 倍増加した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.2.6.2.1j）。血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）は、予測されたとおり Day 151 から Day 361 まで緩やかに低下したものの、ベースラインと比較して 7.2 倍程度又はそれを超える高い値を維持した（図 7）。血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）について、早産児コホートと CLD/CHD コホートとの間に明らかな差は認められなかった（図 8 及び図 9）。日本人集団で認められた血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）の範囲は全体集団における値の範囲内であった。

また、日本人集団の併合コホートにおいて、パリビズマブを月 1 回筋肉内投与した際の Day 31 及び Day 151 における血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）は、ベースラインと比較してそれぞれ約 2.5 倍及び 5.2 倍増加した。パリビズマブを月 1 回筋肉内投与した際、5 回投与後の Day 361 における血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）はベースライン値より低かった（幾何平均上昇倍率は 0.134）（図 7）。

図 7　　血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 1 併合コホート、日本人集団



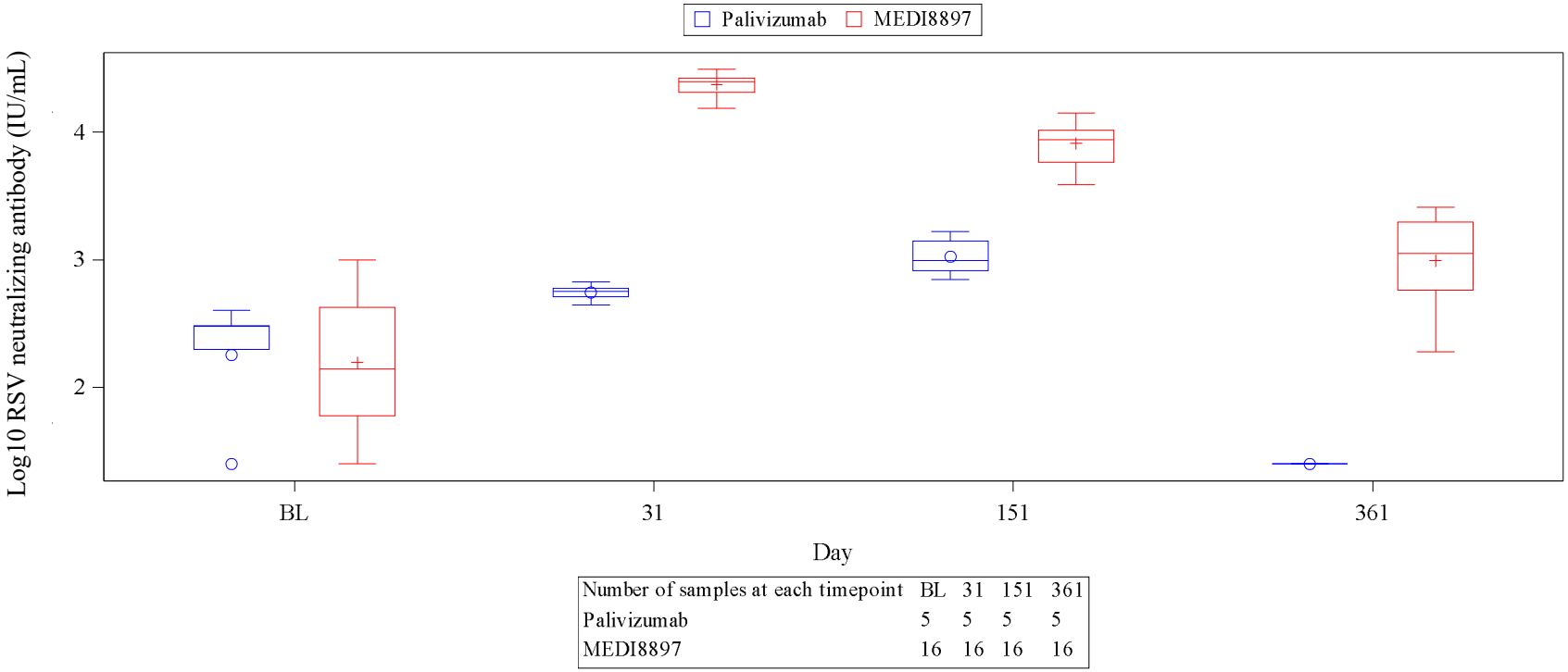
Number of samples at each timepoint	BL	31	151	361
Palivizumab	9	9	9	9
MEDI8897	24	24	24	24

The box is bounded by the 25th and 75th percentiles; the line within the box represents the median; the sign within the box represents the mean. The whiskers represent the minimum and maximum values within the fence defined as the 25th percentile - (1.5 x interquartile range [IQR]) to the 75th percentile + (1.5 x IQR); the signs outside the box indicate values outside the upper and lower fences.

BL = baseline; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 14.2.6.1.1j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

図 8　　血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 1 早産児コホート、日本人集団



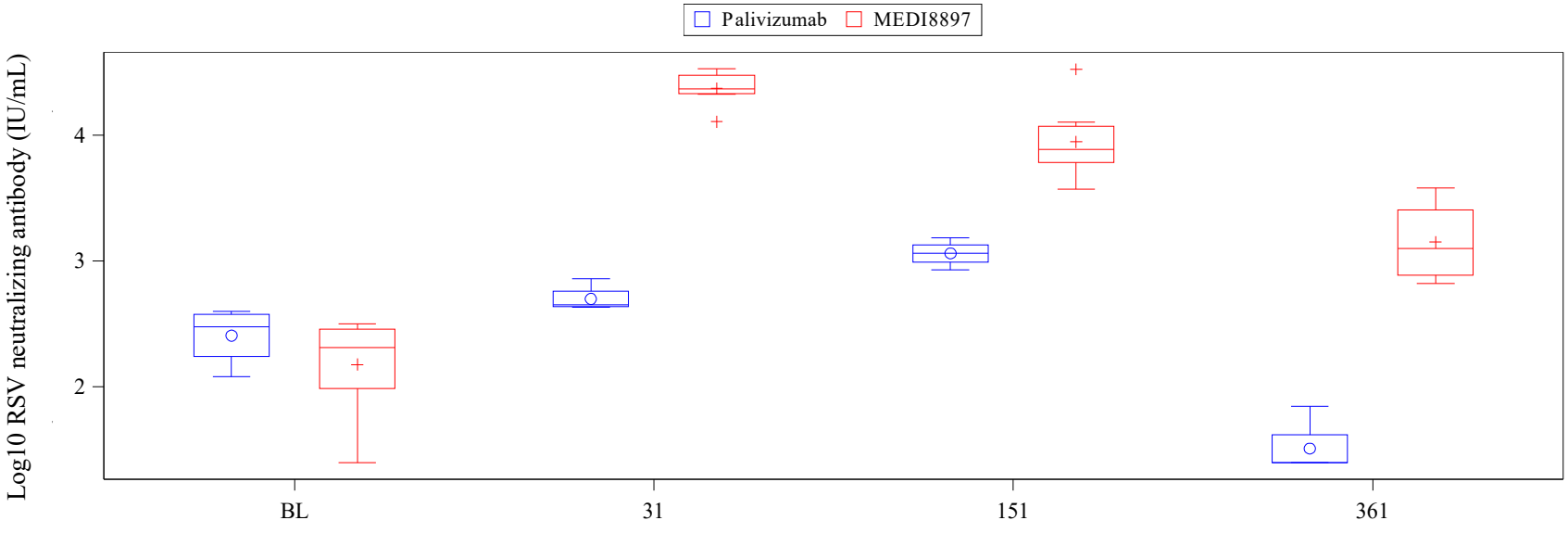
Number of samples at each timepoint	BL	31	151	361
Palivizumab	5	5	5	5
MEDI8897	16	16	16	16

The box is bounded by the 25th and 75th percentiles; the line within the box represents the median; the sign within the box represents the mean. The whiskers represent the minimum and maximum values within the fence defined as the 25th percentile - (1.5 x interquartile range [IQR]) to the 75th percentile + (1.5 x IQR); the signs outside the box indicate values outside the upper and lower fences.

BL = baseline; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 14.2.6.1.1j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

図 9　　血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 1 CLD/CHD コホート、日本人集団



Number of samples at each timepoint	BL	31	151	361
Palivizumab	4	4	4	4
MEDI8897	8	8	8	8

The box is bounded by the 25th and 75th percentiles; the line within the box represents the median; the sign within the box represents the mean. The whiskers represent the minimum and maximum values within the fence defined as the 25th percentile - (1.5 x interquartile range [IQR]) to the 75th percentile + (1.5 x IQR); the signs outside the box indicate values outside the upper and lower fences.

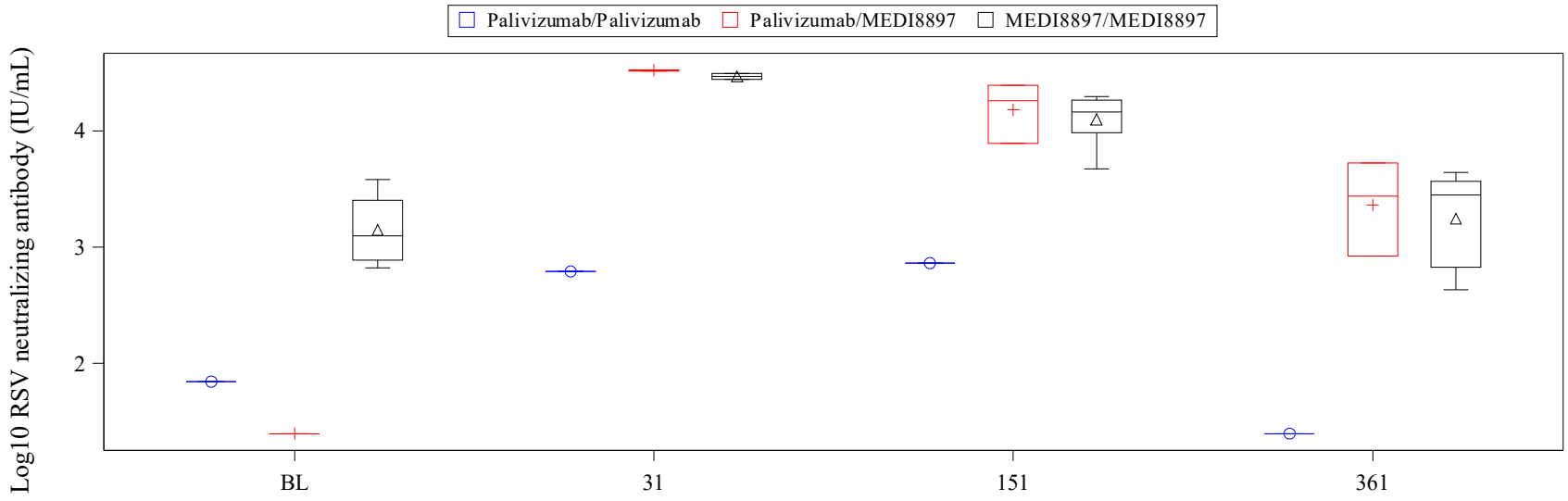
BL = baseline; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 14.2.6.1.1j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

シーズン 2

全体集団と同様に日本人集団では、Day 31 及び Day 151 における血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）はいずれの投与群でもベースラインと比較して増加した。Day 31 及び Day 151 における血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）は、パリビズマブ／ニルセビマブ（PALI/NIRS）群とニルセビマブ／ニルセビマブ（NIRS/NIRS）群の間では同程度であったが、パリビズマブ／パリビズマブ（PALI/PALI）群では明らかに低かった。日本人集団で認められた血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）の範囲は概ね全体集団における値の範囲内であった（図 10）。

図 10　　血清中抗 RS ウイルス中和活性の箱ひげ図：MEDLEY シーズン 2、日本人集団



Number of samples at each timepoint	BL	31	151	361
Palivizumab/Palivizumab	1	1	1	1
Palivizumab/MEDI8897	3	2	3	3
MEDI8897/MEDI8897	8	2	8	8

The box is bounded by the 25th and 75th percentiles; the line within the box represents the median; the sign within the box represents the mean. The whiskers represent the minimum and maximum values within the fence defined as the 25th percentile - (1.5 x interquartile range [IQR]) to the 75th percentile + (1.5 x IQR); the signs outside the box indicate values outside the upper and lower fences.

BL = baseline; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

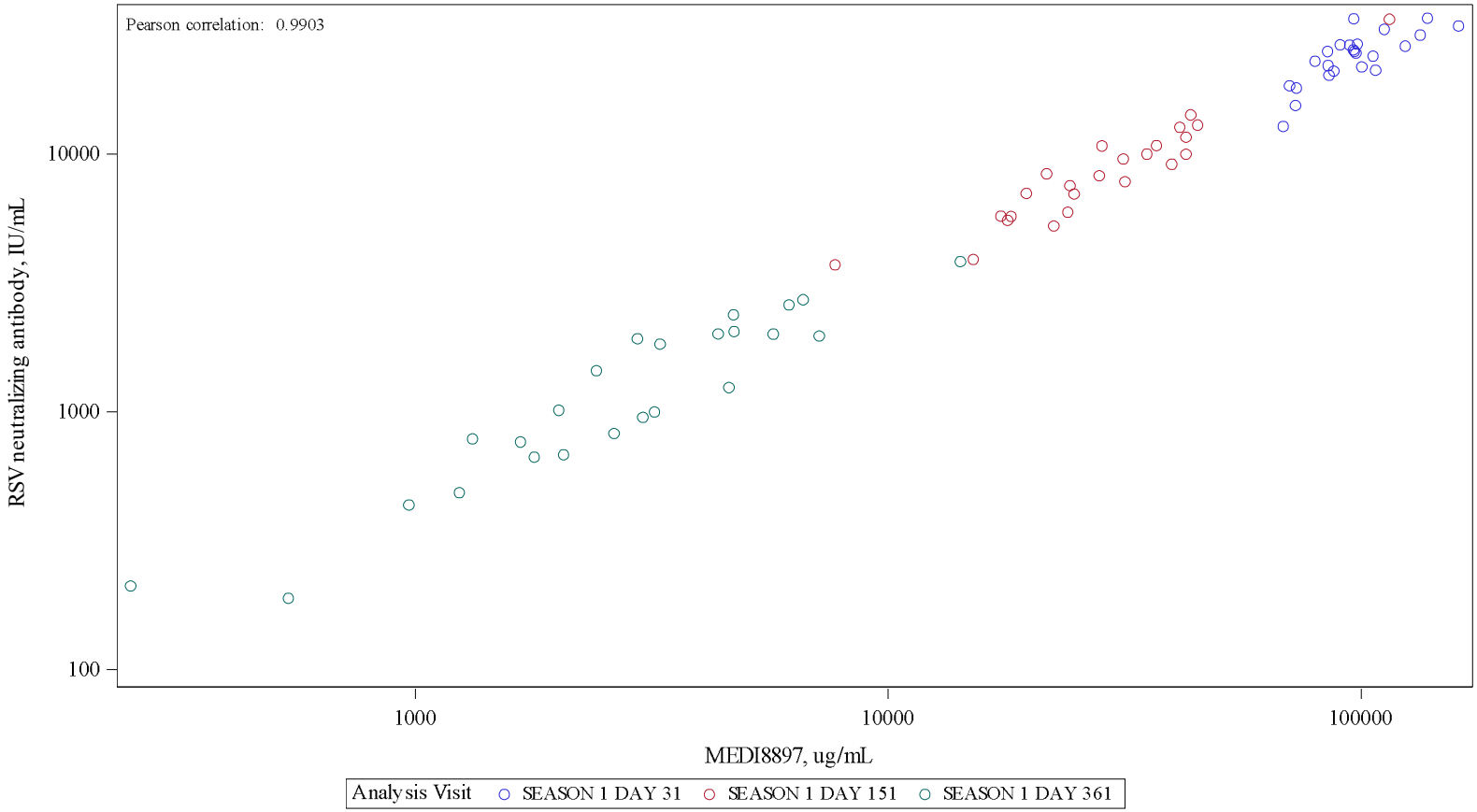
Source: Figure 14.2.6.1.2j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.3.2.2.2 薬物動態／薬力学の相関

シーズン 1

全体集団と同様に日本人集団の併合コホートでは、血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）は用量依存的に増加し、これは血清中ニルセビマブ濃度の増加と同様であった。いずれの用量でも血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）と血清中ニルセビマブ濃度の間に相関が見られ、ニルセビマブによる抗 RS ウイルス中和活性が確認された（図 11）。

図 11　　血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）と血清中ニルセビマブ濃度（μg/mL）の相関：MEDLEY シーズン 1 併合コホート、日本人集団

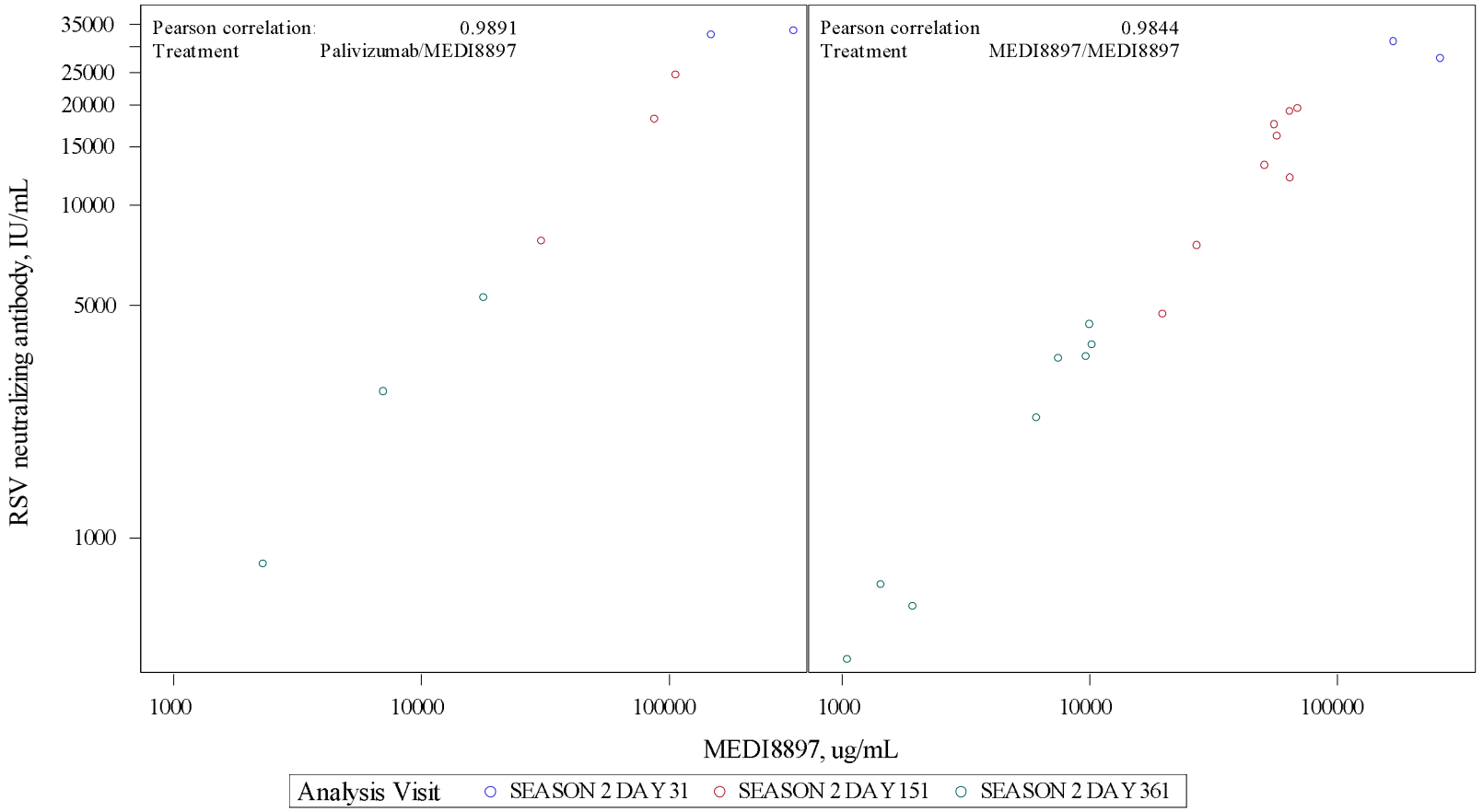


The Pearson correlation was calculated based on log-transformed RSV neutralizing antibody concentration and log-transformed MEDI8897 concentration.
For serum concentration measurements of nirsevimab of RSV neutralizing antibody reported less than lower limit of quantification (LLOQ), half of the LLOQ was assigned.
MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 14.2.8.1.1j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

シーズン 2

全体集団と同様に日本人集団では、血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）は用量依存的に増加し、これは血清中ニルセビマブ濃度の増加と同様であった。PALI/NIRS 群及び NIRS/NIRS 群のいずれにおいても、すべての用量で血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）と血清中ニルセビマブ濃度との間に相関が見られ、ニルセビマブによる抗 RS ウイルス中和活性が確認された（図 12）。

図 12　　血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）と血清中ニルセビマブ濃度（µg/mL）の相関：MEDLEY シーズン 2、日本人集団



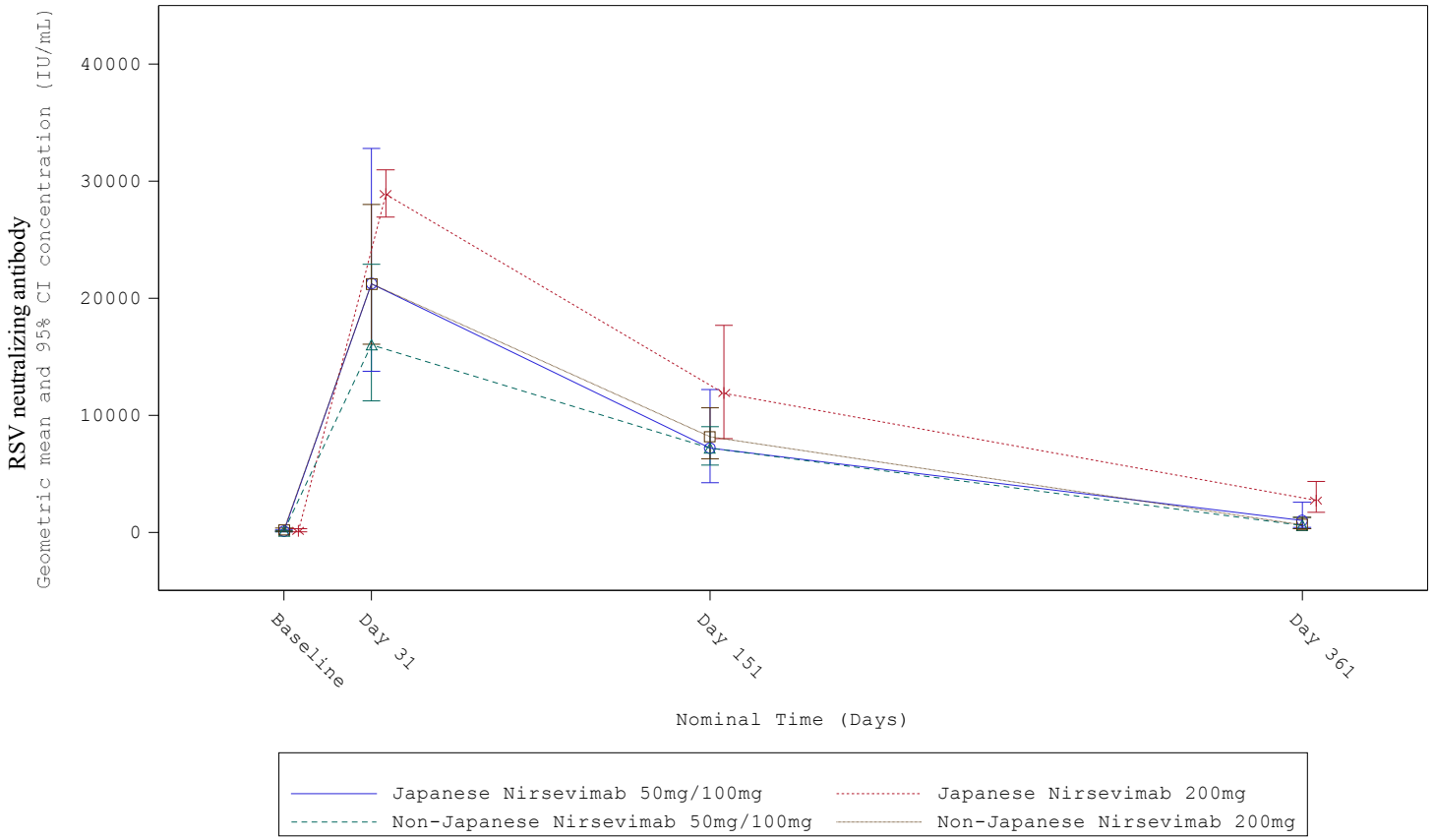
The Pearson correlation was calculated based on log-transformed RSV neutralizing antibody concentration and log-transformed MEDI8897 concentration.
For serum concentration measurements of nirsevimab of RSV neutralizing antibody reported less than lower limit of quantification (LLOQ), half of the LLOQ was assigned.
MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 14.2.8.1.2j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.3.2.3 MUSIC

2.5.3.2.3.1 薬力学の結果

日本人集団と外国人集団の間で血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）を比較した結果、いずれの用量（シーズン 1 の 50/100 mg 筋肉内投与及びシーズン 2 の 200 mg 筋肉内投与）においても日本人集団における値は外国人集団と比較してわずかに高かった（図 13）。血清中ニルセビマブ濃度（図 4）についても同様に、日本人集団における平均値は外国人集団と比較してわずかに高かったことから、日本人集団と外国人集団の間に見られた血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）の幾何平均値の差は、血清中抗 RS ウイルス中和活性（抗体濃度）と血清中ニルセビマブ濃度（図 4）の相関に由来するものであり、臨床的に重要ではないと考えられた。

図 13　　血清中抗 RS ウイルス中和活性（IU/mL）の幾何平均値：MUSIC、日本人集団／外国人集団



For measurements reported less than lower limit of quantification (LLOQ), half of the LLOQ was assigned in all calculations.
The CIs for GMC were calculated assuming log normal distribution.
CI = confidence interval; GMC = geometric mean concentration; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 253.01, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

2.5.3.3 免疫原性

2.5.3.3.1 MELODY

日本人集団では、抗薬物抗体（ADA）陽性が Day 361 のニルセビマブ群においてのみ 8/97 例に認められ（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.4.1.1j）、治験薬投与下での ADA 陽性は 8.2%であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.4.1.3.1j）。これらの被験者における抗体価は 50 から 200 の範囲であった。プラセボ群では、Day 361 までに ADA 陽性被験者は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.4.1.1j）。

2.5.3.3.2 MEDLEY

日本人集団では、シーズン 1 の Day 361 までに ADA 陽性被験者は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.4.1.1j）。シーズン 2 では、Day 361 に NIRS/NIRS 群の 2/8 例（25%）が ADA 陽性であった。いずれの被験者もベースライン時は陰性でベースライン後に陽性となったが、抗体価はそれぞれ 50 及び 100 と低かった（最小希釈倍数 = 50）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.4.1.2j 及び Table 14.4.1.3j）。

2.5.3.3.3 MUSIC

日本人集団では、最終解析において 2/26 例（7.7%）に治験薬投与下での ADA 陽性が認められたが（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.4.1.4_b）、PK への明らかな影響はなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Figure 14.4.1.2_b）。ADA 陽性となった 2 例の Day 361 における抗体価はそれぞれ 200 及び 50 であった。Day 1、Day 31 又は Day 151 に ADA 陽性被験者は認められなかった。なお、日本人集団を含む全体集団での治験薬投与下での ADA 陽性の割合は 11.3%（11/97 例）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.4.1.4_a）。

2.5.3.4 母集団薬物動態解析及び曝露－反応関係

母集団 PK 及び曝露－反応解析において、日本人集団に関する主な所見は以下のとおりであった。

- 母集団 PK 解析の結果、人種はニルセビマブのクリアランス及び中央コンパートメントの分布容積に対する統計学的に有意な共変量と特定されたが、臨床的に意味があるとは判断されなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.3.2 項及び 2.7.2.3.4.4 項）。
- 母集団 PK 及び曝露－反応解析の結果、各最終モデルのその他のパラメータについて、人種及び日本人は統計学的に有意な共変量とは特定されなかった（第 5 部 3.3.5 項 20[redacted] population PK report 及び 20[redacted] population PK report）。
- 母集団 PK の最終モデルは日本人集団と外国人集団の PK プロファイルを良好に記述でき、母集団 PK の最終モデルにおける曝露量の事後推定値は日本人集団と外国人集団で同程度であった（第 5 部 3.3.5 項 20[redacted] population PK report Appendix 6）。

2.5.3.5 臨床薬理に関する結論

以下により、日本人集団と全体集団又は外国人集団の間で PK、薬力学及び PK／薬力学の関係は同様であることが確認された。

- MELODY 及び MEDLEY における日本人集団と全体集団の間で、PK（血清中ニルセビマブ濃度）、薬力学（抗 RS ウイルス中和活性）及び PK／薬力学の関係は類似していた。

- MUSIC における日本人集団と外国人集団の間で PK 及び薬力学の結果は類似していた。
- 母集団 PK 及び曝露－反応解析において、臨床的に意味のある民族差は示唆されなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 民族的要因の評価

2.5.4.1.1 内因性民族的要因

平成 10 年 8 月 11 日付医薬審第 672 号「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」の補遺 D に基づき、ニルセビマブの薬剤特性を以下の表 2 に要約した。

表 2 ニルセビマブの薬剤特性に関する考察

	薬剤特性の要件	ニルセビマブの薬剤特性
1.	PK が線形である	海外第 I 相試験（Study 1）において、静脈内投与群におけるニルセビマブの曝露量は検討した用量範囲において用量に比例した増加を示し、筋肉内投与群においてはわずかに用量比を下回る増加を示した。
2.	推奨される用法及び用量の範囲内で、有効性及び安全性のいずれに関しても薬力学（作用―濃度）曲線が平坦である	ニルセビマブの作用機序に基づくと、RS ウイルスに対する中和能が得られる目標濃度を上回ることによって薬効が示されると考えられる。推奨用量は目標濃度を上回るように設定しているため、予測している曝露量の範囲における有効性は十分なものであると考えられる。また、ニルセビマブの非臨床での安全性プロファイルは良好で、成人で検討した用量以上の用量でも安全性に関する懸念はなかった。小児における推奨用量での曝露量は、成人で検討した曝露量よりも小さい。以上のことから、推奨される用法及び用量の範囲内で、有効性及び安全性のいずれに関しても薬力学（作用―濃度）曲線が平坦であると考えられる。
3.	治療量域が広い	推奨用量では、RS ウイルスに対する中和能が得られる目標濃度を上回る曝露量が得られる。さらに、ニルセビマブには内在性の標的が存在しないことから、治療量域は広いと考えられる。
4.	代謝がわずかであるか、又は複数の経路で代謝される	典型的なモノクローナル抗体と同様、ニルセビマブは細網内皮系に取り込まれた後、リソソームで分解されて消失する。ニルセビマブは Fc 領域に YTE を導入することにより半減期を延長しているが、YTE 置換を導入していない 1G7（ニルセビマブの前駆体抗体）との間で PK を比較した結果、YTE 置換によるクリアランスの低下及び半減期の延長以外に PK の違いは見られなかった。Fc 受容体の遺伝子多型は報告されているものの、その塩基配列の違いが明確に PK に影響を及ぼしているという報告はない。
5.	生物学的利用率が高く、薬物吸収が食事の影響を受けにくい	ニルセビマブの投与経路は筋肉内投与であり、消化管からの吸収過程がないことから食事の影響は受けないと考えられる。
6.	タンパク結合率が低い	ニルセビマブは血漿タンパク質と結合しないと考えられる。

表 2 ニルセビマブの薬剤特性に関する考察

	薬剤特性の要件	ニルセビマブの薬剤特性
7.	薬物－薬物間の相互作用の可能性が少ない	ニルセビマブとの薬物相互作用を評価する臨床薬理試験は実施していないが、IgG1κ モノクローナル抗体の特性を考慮すると薬物間相互作用が起こることは考えにくい。
8.	薬物－疾患間の相互作用の可能性が少ない	ニルセビマブは、肝代謝及び腎排泄による消失はないと考えられるため、腎機能又は肝機能低下はニルセビマブの PK に影響しないと考えられる。MEDLEY において、ニルセビマブの PK プロファイルは、早産児コホートと CLD/CHD コホートの間で類似していた。
9.	作用が全身的でない	ニルセビマブは内在性の標的を持たない IgG1κ モノクローナル抗体であり、RS ウイルス F タンパク質を標的とするため、作用は全身的でないと考えられる。
10.	不適切な使用の可能性が低い	医療従事者の管理下において投与されるため、不適切な使用の可能性は低いと考えられる。

2.5.4.1.2 外因性民族的要因

日本と海外における RS ウイルス感染症に関する医療環境、予防法・治療法、疾患の定義、診断等の外因性民族的要因について以下に考察した。

2.5.4.1.2.1 医療環境及び予防法・治療法

国内外ともに生後 1 歳までに半数が、2 歳までにほぼすべての乳幼児が RS ウイルスに感染し、感染経路は飛沫感染や接触感染がほとんどである（小児 RS ウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021、Ralston et al 2014）。国内では RS ウイルス感染症の治療薬はなく、RS ウイルス感染症に罹患した際は対症療法が基本となる（小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022）。一部の国ではリバビリンのエアロゾルによる抗ウイルス療法が承認（日本では未承認）されているが、その使用は有効性、安全性及び費用の問題により制限されている（Domachowske et al 2021）。RS ウイルス感染症の予後は、CLD、CHD、免疫不全及び早産等が重要なリスクであり、その点においても国内外で差はない。

RS ウイルスに対し承認されているワクチンは国内外で存在しない。RS ウイルス感染症の発症抑制を目的とする薬剤としては、月 1 回の投与が必要なパリビズマブが国内外で使用されているが、その適応は RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する乳幼児（在胎期間 35 週以下の早産児、未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する乳幼児等）に限定されている。さらに、費用の問題があり多くの国でさらなる制限が設けられている。現在、健康な乳幼児を含む広い集団に対して承認されている RS ウイルス感染症の発症抑制の薬剤はない。日本においては、パリビズマブが免疫不全やダウン症候群を伴う乳幼児にも適応拡大されている点は、海外と異なる（シナジス®添付文書 2021）。

以上のことから、RS ウイルス感染症に関する医療環境及び予防法・治療法には国内外で大きな差はないものと考える。

2.5.4.1.2.2 疾患の定義及び診断

RS ウイルス感染症は、発熱、鼻汁等の上気道症状が数日間続き、その後気管支炎や肺炎等の下気道炎症状が出現するとされており、RS ウイルス感染症の定義に国内外で差はない。RS ウイ

ルス感染症は、臨床症状、年齢、胸部 X 線像や地域での流行状況等を踏まえた上で、迅速抗原検出検査（酵素抗体法、免疫クロマト法）、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）等によって診断される（小児 RS ウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021、小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022、Ralston et al 2014）。臨床現場では、迅速診断キットを用いた抗原検査が最も一般的に行われており、国内で用いられている迅速診断キットは数種類が利用可能であり、感度、特異度は 70～90%と高く臨床上有用である（小児 RS ウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021）。ニルセビマブの臨床試験では RS ウイルスを検出する方法として高い感度が示されている RT-PCR を使用した。

以上のことから、RS ウイルス感染症の疾患の定義及び診断にも国内外で差はないものと考えられる。

2.5.4.2 有効性評価に用いた試験のデザイン

MELODY、MEDLEY 及び MUSIC における日本版の治験実施計画書のグローバル版との主な相違点を以下に示す。改訂内容の詳細については各試験の治験実施計画書を参照のこと。

- 日本でパリビズマブの適応となる対象集団を MEDLEY に組み入れるために、MELODY 及び MEDLEY の日本での組入れ基準を以下のとおり改訂した。
  - MELODY：選択基準を在胎期間 35 週以上から在胎期間 36 週以上に改訂した。ダウン症候群を選択基準から削除した。
  - MEDLEY：早産児コホートの選択基準を在胎期間 35 週 0 日以下から在胎期間 35 週以下の早産児に改訂した。CLD/CHD コホートの選択基準にダウン症候群を追加した。
- [redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）での助言に基づき、[redacted]した。また、[redacted]した。

2.5.4.3 試験対象集団

2.5.4.3.1 被験者の内訳

2.5.4.3.1.1 MELODY

2.5.4.3.1.1.1 主要コホート

主要コホートの日本人集団では、50 例がニルセビマブ群（33 例）又はプラセボ群（17 例）にランダム化され、そのうちニルセビマブ群に割り付けられた 1 例を除く 49 例に治験薬が投与された（表 3）。

主要コホートの日本人集団では、ニルセビマブ群 31/33 例（93.9%）及びプラセボ群 17/17 例（100.0%）が試験を完了し、ニルセビマブ群の 2 例は Day 151 の追跡調査の前に試験を中止した（表 3）。中止した 2 例のうち 1 例は、Day 77 に保護者／法定代理人による同意撤回のため試験を中止し、1 例は近親者が試験の実施に関わっていたことが判明したため治験薬投与前に試験を中止した（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.1.1 及び Listing 16.2.1.3）。

表 3 被験者の内訳：MELODY 主要コホート、日本人集団

	Number (%) of Subjects		
	Placebo	Nirsevimab	Total
Subjects screened[a]			51
Screen failures[b]			1 (2.0)
Did not meet inclusion/exclusion criteria[c]			0 (0.0)
Lost to follow-up[c]			0 (0.0)
Withdrawal of consent[c]			0 (0.0)
Other[c]			1 (100.0)
Subjects randomised	17	33	50
Subjects randomised, not dosed	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (2.0)
Subjects randomised and dosed	17 (100.0)	32 (97.0)	49 (98.0)
Study phase status			
Completed Day 151 follow-up	17 (100.0)	31 (93.9)	48 (96.0)
Completed Day 361 follow-up	17 (100.0)	31 (93.9)	48 (96.0)
Completed the study	17 (100.0)	31 (93.9)	48 (96.0)
Early discontinuation	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (4.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Screen failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by parent/legal/representative	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (2.0)
COVID-19 pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (2.0)

Unless otherwise specified, denominator used in the percentage calculation is the number of subjects randomised from the Primary Cohort.

[a] Subjects signed the informed consent.

[b] Denominator is the number of subjects screened.

[c] Denominator is the number of screen failures.

COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019.
Source: Table 14.1.1.aj, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

日本人集団では、ランダム化された全被験者（50 例）（ニルセビマブ群 33 例、プラセボ群 17 例）が Intent-to-treat 1（ITT1）解析対象集団（主要コホートでランダム化されたすべての被験者を含む集団）に含まれた。As-treated 1（AT1）解析対象集団（主要コホートでランダム化され用量を問わず治験薬が投与されたすべての被験者を含む集団）及び Per-protocol（PP）解析対象集団には 49 例（ニルセビマブ群 32 例、プラセボ群 17 例）が含まれた。ニルセビマブ群の 1 例は治験薬を投与されず AT1 解析対象集団及び PP 解析対象集団から除外された（表 4）。

表 4 解析対象集団：MELODY 主要コホート、日本人集団

	Number (%) of Subjects		
	Placebo	Nirsevimab	Total
Intent-to-treat Population 1[a]	17	33	50
As-treated Population 1[b]	17 (100.0)	32 (97.0)	49 (98.0)
Per-protocol Population[c]	17 (100.0)	32 (97.0)	49 (98.0)

[a] Intent-to-treat (ITT) Population 1 included all randomised subjects from the Primary Cohort. Subjects in the ITT Population 1 were analyzed according to treatment group assigned by randomisation.

[b] As-treated (AT) Population 1 included subjects who were randomised and received any amount of investigational product from the Primary Cohort. Subjects in the AT Population 1 were analyzed by the investigational product they actually received.

[c] Per-protocol (PP) Population included subjects in the ITT Population 1 who received the correct dose of randomised treatment and had no serious protocol violation.

AT = as-treated; ITT = intent-to-treat; PP = per-protocol.

Source: Table 14.1.3.aj, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.3.1.1.2 併合コホート

併合コホート（主要コホート + 安全性コホート）の日本人集団では、147 例がニルセビマブ群（100 例）又はプラセボ群（47 例）にランダム化され、そのうちニルセビマブ群に割り付けられた 1 例を除く 146 例に治験薬が投与された（表 5）。

大半の被験者が Day 151 の追跡調査（ニルセビマブ群 98/100 例［98.0%］、プラセボ群 47/47 例［100.0%］、以下同順）、Day 361 の追跡調査（98/100 例［98.0%］、46/47 例［97.9%］）を完了し、試験を完了した（98/100 例［98.0%］、46/47 例［97.9%］）（表 5）。試験を中止したニルセビマブ群の 2 例は、Day 151 の追跡調査完了前に試験を中止した主要コホートの 2 例であった（2.5.4.3.1.1.1 項）。さらに、プラセボ群の 1 例が Day 361 の追跡調査前に保護者／法定代理人による同意撤回のため試験を中止した。

安全性コホートの被験者の内訳は第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.1.1.bj を参照のこと。

表 5　　被験者の内訳：MELODY 併合コホート、日本人集団

	Number (%) of Subjects		
	Placebo	Nirsevimab	Total
Subjects screened[a]			148
Screen failures[b]			1 (0.7)
Did not meet inclusion/exclusion criteria[c]			0 (0.0)
Lost to follow-up[c]			0 (0.0)
Withdrawal of consent[c]			0 (0.0)
Other[c]			1 (100.0)
Subjects randomised	47	100	147
Subjects randomised, not dosed	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
Subjects randomised and dosed	47 (100.0)	99 (99.0)	146 (99.3)
Study phase status			
Completed Day 151 follow-up	47 (100.0)	98 (98.0)	145 (98.6)
Completed Day 361 follow-up	46 (97.9)	98 (98.0)	144 (98.0)
Completed the study	46 (97.9)	98 (98.0)	144 (98.0)
Early discontinuation	1 (2.1)	2 (2.0)	3 (2.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Screen failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by parent/legal/representative	1 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.4)
COVID-19 pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)

Unless otherwise specified, denominator used in the percentage calculation is the number of subjects randomised.
[a] Subjects signed the informed consent.
[b] Denominator is the number of subjects screened.
[c] Denominator is the number of screen failures.
COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019.
Source: Table 14.1.1j, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

日本人集団では、147 例（ニルセビマブ群 100 例、プラセボ群 47 例）がランダム化され、ITT 解析対象集団（併合コホートでランダム化されたすべての被験者を含む集団）に含まれた。As-treated（AT）解析対象集団（併合コホートでランダム化され用量を問わず治験薬が投与されたすべての被験者を含む集団）には 146 例（ニルセビマブ群 99 例、プラセボ群 47 例）が含まれた。ニルセビマブ群にランダム化された 1 例は AT 解析対象集団から除外された（表 6）。

表 6　　解析対象集団：MELODY 併合コホート、日本人集団

	Number (%) of Subjects		
	Placebo	Nirsevimab	Total
Intent-to-treat Population[a]	47	100	147
As-treated Population[b]	47 (100.0)	99 (99.0)	146 (99.3)

[a] Intent-to-treat (ITT) Population included all randomised subjects. Subjects in the ITT Population were analyzed according to treatment group assigned by randomisation.
[b] As-treated (AT) Population included subjects who were randomised and received any amount of investigational product. Subjects in the AT Population were analyzed by the investigational product they actually received.
AT = as-treated; ITT = intent-to-treat.
Source: Table 14.1.3j, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.3.1.2 MEDLEY

2.5.4.3.1.2.1 シーズン 1

併合コホート（早産児コホート + CLD/CHD コホート）の日本人集団では、33 例がニルセビマブ群（24 例）又はパリビズマブ群（9 例）にランダム化された。早産児コホートでは、21 例がニルセビマブ群（16 例）又はパリビズマブ群（5 例）にランダム化され、CLD/CHD コホートでは、12 例がニルセビマブ群（8 例）又はパリビズマブ群（4 例）にランダム化された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.1.1j）。日本人集団では、ランダム化された全被験者が治験薬の投与を中止することなく完了し、Day 361 の追跡調査（すなわちシーズン 1）を完了した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.1.1j）。

2.5.4.3.1.2.2 シーズン 2

CLD/CHD コホートの日本人集団 12 例は、全被験者がシーズン 2 に移行した。そのうちシーズン 1 にニルセビマブを投与された 8 例は全例がシーズン 2 に 2 回目のニルセビマブを投与された（NIRS/NIRS 群）。シーズン 1 にパリビズマブを投与された 4 例はシーズン 2 にニルセビマブ又はパリビズマブにランダム化された（PALI/NIRS 群 3 例、PALI/PALI 群 1 例）（表 7）。

シーズン 2 に移行した全被験者は治験薬の投与を中止することなく完了し、Day 151 の追跡調査を完了し、試験を完了した（表 7）。

表 7 被験者の内訳：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

	Number (%) of Subjects			
	Palivizumab/ Palivizumab	Palivizumab/ Nirsevimab	Nirsevimab/ Nirsevimab[a]	Total
Subjects re-randomised	1	3	8	12
Subjects re-randomised, not dosed	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects re-randomised and dosed	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Subjects who completed treatment	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Subjects who discontinued treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by parent/guardian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Due to COVID-19 pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with ongoing treatment[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study phase status				
Completed Season 2, Day 151 Follow-up[c]	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Completed the study	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Season 2 Ongoing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Early study discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by parent/guardian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Due to COVID-19 pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Unless otherwise specified, denominator used in the percentage calculation is the number of subjects randomised.

[a] The subjects randomised to nirsevimab in Season 1 were not re-randomised in Season 2.

[b] Subjects who did not receive Day 121 dose up to data cutoff date and did not have End of Treatment page.

[c] Numerator includes subjects whose study status was ongoing on Season 2 Day 151.

COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019.

Source: Table 14.1.1.2j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.3.1.3 MUSIC

日本人集団では、26 例が本試験に組み入れられ、ニルセビマブ 50 mg/100 mg（15 例）又は 200 mg（11 例）を投与された。投与時の月齢は、12 か月未満が 14 例（53.8%）、12 か月以上が 12 例（46.2%）であった（表 8）。ニルセビマブ 200 mg を投与される予定であった 1 例（1[redacted] か月齢）に半量の 100 mg が投与された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Listing 16.2.2.1）。

日本人集団では、最終解析の時点で、全 26 例が Day 151 及び Day 361 の追跡調査を完了し、試験を完了していた（表 8）。

表 8 被験者の内訳：MUSIC、日本人集団

		Nirsevimab 50 mg/100 mg	Nirsevimab 200 mg	Total
Subjects who were screened[a]	n			27
Subjects who were screen failures[b]	n (%)			1 (3.7)
Did not meet inclusion/exclusion criteria[c]	n (%)			1 (100.0)
Subjects enrolled	n	15	11	26
Subjects enrolled and dosed[d]	n (%)	15 (100.0)	11 (100.0)	26 (100.0)
Age at dosing				
<12 months[d]	n (%)	14 (93.3)	0	14 (53.8)
≥12 months[d]	n (%)	1 (6.7)	11 (100.0)	12 (46.2)
Study phase status				
Completed Day 151 follow-up[e]	n (%)	15 (100.0)	11 (100.0)	26 (100.0)
Completed Day 361 follow-up[e]	n (%)	15 (100.0)	11 (100.0)	26 (100.0)
Completed the study[f]	n (%)	15 (100.0)	11 (100.0)	26 (100.0)
Early discontinuation	n (%)	0	0	0
Subjects who are ongoing	n (%)	0	0	0

[a] Subjects who signed the informed consent.

[b] Denominator is the number of subjects screened.

[c] Denominator is the number of screen failures.

[d] Denominator is the number of subjects enrolled.

[e] Patient has completed the scheduled visit as per protocol.

[f] As reported by the investigator as end of study status completed.

Source: Table 14.1.1_b and Table 14.1.4_b, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

2.5.4.3.2 人口統計学的特性、基準値の特性及び病歴

2.5.4.3.2.1 MELODY

2.5.4.3.2.1.1 主要コホート

主要コホートの日本人集団では、人口統計学的特性及び主な基準値の特性は、いくつかの項目を除き投与群間で概ね類似していた。出生時体重が 2.5 kg 以下の被験者の割合は、ニルセビマブ群（6/33 例［18.2%］）でプラセボ群（1/17 例［5.9%］）と比較して高かった。ニルセビマブ群で多胎児及び同胞が本試験に組み入れられた被験者は各 6/33 例（18.2%）であったが、プラセボ群でこれらの被験者はいなかった。同居の喫煙者がいる被験者の割合は、ニルセビマブ群（13/33 例［39.4%］）でプラセボ群（4/17 例［23.5%］）と比較して高かった（表 9）。

日本人集団と全体集団の人口統計学的特性に明らかな差は見られなかった。ランダム化時に 3.0 か月齢以下の被験者の割合は、日本人集団（41/50 例［82.0%］）で全体集団（862/1490 例［57.9%］）（臨床的有効性 2.7.3.3.1.4 項 表 15）と比較して高かった。

表 9 人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 主要コホート、日本人集団

		Number (%) of Subjects		
		Placebo (N = 17)	Nirsevimab (N = 33)	Total (N = 50)
Age at randomisation, months	n	17	33	50
	Mean	2.300	2.055	2.138
	SD	1.6106	1.1100	1.2905
	Median	1.971	1.807	1.938
	Min	0.10	0.10	0.10
	Max	6.11	4.47	6.11
Age at randomisation stratum, n (%)	≤ 3.0 months	14 (82.4)	27 (81.8)	41 (82.0)
	> 3.0 months to ≤ 6.0 months	2 (11.8)	6 (18.2)	8 (16.0)
	> 6.0 months	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)
Age at randomisation group, n (%)	< 9.0 months	17 (100.0)	33 (100.0)	50 (100.0)
	≥ 9.0 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sex, n (%)	Female	6 (35.3)	14 (42.4)	20 (40.0)
	Male	11 (64.7)	19 (57.6)	30 (60.0)
Race, n (%)	Asian	17 (100.0)	33 (100.0)	50 (100.0)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	17 (100.0)	33 (100.0)	50 (100.0)
Weight on Day 1, kg	n	17	33	50
	Mean	5.34	5.17	5.23
	SD	1.769	1.158	1.380
	Median	5.60	5.30	5.30
	Min	2.2	2.7	2.2
	Max	9.0	7.3	9.0
Weight group on Day 1, n (%)	< 2.5 kg	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)
	< 5 kg	7 (41.2)	11 (33.3)	18 (36.0)
	≥ 5 kg	10 (58.8)	22 (66.7)	32 (64.0)
Birth weight group, n (%)	≤ 2.5 kg	1 (5.9)	6 (18.2)	7 (14.0)
	> 2.5 kg	16 (94.1)	27 (81.8)	43 (86.0)
Gestational age group, n (%)	≥ 35 weeks to < 37 weeks	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (2.0)
	≥ 37 weeks	17 (100.0)	32 (97.0)	49 (98.0)
Multiple birth, n (%)	Yes	0 (0.0)	6 (18.2)	6 (12.0)
	No	17 (100.0)	27 (81.8)	44 (88.0)
Siblings enrolled in the study, n (%)	Yes	0 (0.0)	6 (18.2)	6 (12.0)
	No	17 (100.0)	27 (81.8)	44 (88.0)
Smokers in the household currently, n (%)	Yes	4 (23.5)	13 (39.4)	17 (34.0)
	No	13 (76.5)	20 (60.6)	33 (66.0)
Down syndrome, n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	17 (100.0)	33 (100.0)	50 (100.0)
Cystic fibrosis, n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	17 (100.0)	33 (100.0)	50 (100.0)

Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects in analysis; SD = standard deviation.

Source: Table 14.1.4.aj, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.3.2.1.2 併合コホート

併合コホートの日本人集団では、人口統計学的特性及び主な基準値の特性は投与群間で概ね類似していた。日本人集団と全体集団の人口統計学的特性に明らかな差は見られなかった。ランダム化時に 3.0 か月齢以下の被験者の割合は、日本人集団（122/147 例［83.0%］）で全体集団（1778/3012 例［59.0%］）（臨床的有効性 2.7.3.3.1.4 項 表 15）と比較して高かった（表 10）。

表 10　人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 併合コホート、日本人集団

		Number (%) of Subjects		
		Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 100)	Total (N = 147)
Age at randomisation, months	n	47	100	147
	Mean	2.163	2.104	2.123
	SD	1.5245	1.3806	1.4232
	Median	2.004	1.889	1.971
	Min	0.10	0.10	0.10
	Max	6.24	7.62	7.62
Age at randomisation stratum, n (%)	≤ 3.0 months	38 (80.9)	84 (84.0)	122 (83.0)
	> 3.0 months to ≤ 6.0 months	7 (14.9)	13 (13.0)	20 (13.6)
	> 6.0 months	2 (4.3)	3 (3.0)	5 (3.4)
Age at randomisation group, n (%)	< 9.0 months	47 (100.0)	100 (100.0)	147 (100.0)
	≥ 9.0 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sex, n (%)	Female	17 (36.2)	47 (47.0)	64 (43.5)
	Male	30 (63.8)	53 (53.0)	83 (56.5)
Race, n (%)	Asian	47 (100.0)	100 (100.0)	147 (100.0)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	47 (100.0)	100 (100.0)	147 (100.0)
Weight on Day 1, kg	n	47	100	147
	Mean	5.17	5.14	5.15
	SD	1.492	1.310	1.365
	Median	5.50	5.25	5.30
	Min	2.2	2.3	2.2
	Max	9.0	9.4	9.4
Weight group on Day 1, n (%)	< 2.5 kg	1 (2.1)	2 (2.0)	3 (2.0)
	< 5 kg	20 (42.6)	40 (40.0)	60 (40.8)
	≥ 5 kg	27 (57.4)	60 (60.0)	87 (59.2)
Birth weight group, n (%)	≤ 2.5 kg	3 (6.4)	15 (15.0)	18 (12.2)
	> 2.5 kg	44 (93.6)	85 (85.0)	129 (87.8)
Gestational age group, n (%)	≥ 35 weeks to < 37 weeks	1 (2.1)	2 (2.0)	3 (2.0)
	≥ 37 weeks	46 (97.9)	98 (98.0)	144 (98.0)
Multiple birth, n (%)	Yes	0 (0.0)	10 (10.0)	10 (6.8)
	No	47 (100.0)	90 (90.0)	137 (93.2)
Siblings enrolled in the study, n (%)	Yes	1 (2.1)	10 (10.0)	11 (7.5)
	No	46 (97.9)	90 (90.0)	136 (92.5)
	Yes	10 (21.3)	29 (29.0)	39 (26.5)

表 10 人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 併合コホート、日本人集団

		Number (%) of Subjects		
		Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 100)	Total (N = 147)
Smokers in the household currently, n (%)	No	37 (78.7)	71 (71.0)	108 (73.5)
Down syndrome, n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	47 (100.0)	100 (100.0)	147 (100.0)
Cystic fibrosis, n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	47 (100.0)	100 (100.0)	147 (100.0)

Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects in analysis; SD = standard deviation.
Source: Table 14.1.4j, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.3.2.2 MEDLEY

2.5.4.3.2.2.1 シーズン 1

併合コホートの日本人集団では、人口統計学的特性及び主な基準値の特性は、いくつかの例外を除き投与群間で概ね類似していた。Day 1 の体重が 5 kg 以上の被験者の割合（ニルセビマブ群 6/24 例［25.0%］、パリビズマブ群 1/9 例［11.1%］、以下同順）、多胎児の割合（6/24 例［25.0%］、1/9 例［11.1%］）、同胞が本試験に組み入れられた被験者の割合（6/24 例［25.0%］、1/9 例［11.1%］）及び同居の喫煙者がいる被験者の割合（8/24 例［33.3%］、1/9 例［11.1%］）は、ニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して高かった。多胎児の割合、同胞が本試験に組み入れられた被験者の割合及び同居の喫煙者がいる被験者の割合の数値的な偏りは早産児コホートで認められたが、CLD/CHD コホートでは認められなかった（表 11）。

日本人集団と全体集団の人口統計学的特性では、いくつかの項目で数値的な差が認められた。ランダム化時の月齢（平均値）は、日本人集団（1.759 か月）で全体集団（3.911 か月）と比較して低かった。Day 1 の体重が 5 kg 以上の被験者の割合は、日本人集団（7/33 例［21.2%］）で全体集団（399/925 例［43.5%］）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.6.1.1）と比較して低かった。在胎期間 35 週以上の被験者の割合は、日本人集団（20/33 例［60.6%］）で全体集団（138/925 例［14.9%］）（臨床的有効性 2.7.3.3.1.4 項 表 16）と比較して高かった。日本人集団に CLD を有する被験者はおらず、ダウン症候群の 1 例（CLD 又は CHD の合併なし）が CLD/CHD コホートに含まれた（2.5.4.2 項）。

表 11　人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

Characteristic	併合コホート			早産児コホート			CLD/CHD コホート		
	Palivi-zumab (N = 9)	Nirse-vimab (N = 24)	Total (N = 33)	Palivi-zumab (N = 5)	Nirse-vimab (N = 16)	Total (N = 21)	Palivi-zumab (N = 4)	Nirse-vimab (N = 8)	Total (N = 12)
Age at randomisation, months									
n	9	24	33	5	16	21	4	8	12
Mean	1.544	1.840	1.759	1.202	1.737	1.610	1.971	2.045	2.021
SD	1.2307	1.3220	1.2856	0.7230	1.4500	1.3175	1.7042	1.0794	1.2389
Median	0.986	1.478	1.347	0.920	1.298	0.986	1.314	2.037	1.495
Min, Max	0.56, 4.47	0.33, 4.86	0.33, 4.86	0.56, 2.27	0.33, 4.86	0.33, 4.86	0.79, 4.47	0.72, 3.32	0.72, 4.47
Age group, n (%)									
≤ 3.0 months	8 (88.9)	20 (83.3)	28 (84.8)	5 (100.0)	14 (87.5)	19 (90.5)	3 (75.0)	6 (75.0)	9 (75.0)
> 3.0 to ≤ 6.0 months	1 (11.1)	4 (16.7)	5 (15.2)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (9.5)	1 (25.0)	2 (25.0)	3 (25.0)
> 6.0 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sex, n (%)									
Female	3 (33.3)	11 (45.8)	14 (42.4)	1 (20.0)	8 (50.0)	9 (42.9)	2 (50.0)	3 (37.5)	5 (41.7)
Male	6 (66.7)	13 (54.2)	19 (57.6)	4 (80.0)	8 (50.0)	12 (57.1)	2 (50.0)	5 (62.5)	7 (58.3)
Race, n (%)									
Asian	9 (100.0)	24 (100.0)	33 (100.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Ethnicity, n (%)									
Not Hispanic or Latino	9 (100.0)	24 (100.0)	33 (100.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Weight on Day 1, kg									
n	9	24	33	5	16	21	4	8	12
Mean	3.07	3.65	3.49	2.48	3.33	3.13	3.80	4.29	4.13
SD	0.987	1.346	1.271	0.259	1.312	1.201	1.105	1.252	1.178
Median	2.50	3.10	3.00	2.40	2.80	2.60	3.85	4.25	4.00
Min, Max	2.2, 5.1	2.2, 6.5	2.2, 6.5	2.2, 2.9	2.3, 6.5	2.2, 6.5	2.4, 5.1	2.2, 6.1	2.2, 6.1
Weight group on Day 1, n (%)									
< 5 kg	8 (88.9)	18 (75.0)	26 (78.8)	5 (100.0)	13 (81.3)	18 (85.7)	3 (75.0)	5 (62.5)	8 (66.7)
≥ 5 kg	1 (11.1)	6 (25.0)	7 (21.2)	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (14.3)	1 (25.0)	3 (37.5)	4 (33.3)

表 11　人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

Characteristic	併合コホート			早産児コホート			CLD/CHD コホート		
	Palivi-zumab (N = 9)	Nirse-vimab (N = 24)	Total (N = 33)	Palivi-zumab (N = 5)	Nirse-vimab (N = 16)	Total (N = 21)	Palivi-zumab (N = 4)	Nirse-vimab (N = 8)	Total (N = 12)
Gestational age, weeks									
n	9	24	33	5	16	21	4	8	12
Mean	34.8	35.4	35.2	32.0	33.8	33.3	38.3	38.6	38.5
SD	3.77	2.99	3.17	2.35	1.98	2.15	1.26	1.69	1.51
Median	34.0	35.0	35.0	33.0	34.5	34.0	38.0	39.0	39.0
Min, Max	29, 40	29, 41	29, 41	29, 34	29, 35	29, 35	37, 40	35, 41	35, 41
Gestational age group, n (%)									
< 29 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 29 to < 32 weeks	2 (22.2)	2 (8.3)	4 (12.1)	2 (40.0)	2 (12.5)	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 32 to < 35 weeks	3 (33.3)	6 (25.0)	9 (27.3)	3 (60.0)	6 (37.5)	9 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 35 weeks	4 (44.4)	16 (66.7)	20 (60.6)	0 (0.0)	8 (50.0)	8 (38.1)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Birth weight group, n (%)									
≤ 2.5 kg	6 (66.7)	18 (75.0)	24 (72.7)	4 (80.0)	14 (87.5)	18 (85.7)	2 (50.0)	4 (50.0)	6 (50.0)
> 2.5 kg	3 (33.3)	6 (25.0)	9 (27.3)	1 (20.0)	2 (12.5)	3 (14.3)	2 (50.0)	4 (50.0)	6 (50.0)
Multiple birth, n (%)									
Yes	1 (11.1)	6 (25.0)	7 (21.2)	1 (20.0)	6 (37.5)	7 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	8 (88.9)	18 (75.0)	26 (78.8)	4 (80.0)	10 (62.5)	14 (66.7)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Siblings enrolled in the study, n (%)									
Yes	1 (11.1)	6 (25.0)	7 (21.2)	1 (20.0)	6 (37.5)	7 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	8 (88.9)	18 (75.0)	26 (78.8)	4 (80.0)	10 (62.5)	14 (66.7)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Smokers in the household currently, n (%)									
Yes	1 (11.1)	8 (33.3)	9 (27.3)	0 (0.0)	6 (37.5)	6 (28.6)	1 (25.0)	2 (25.0)	3 (25.0)
No	8 (88.9)	16 (66.7)	24 (72.7)	5 (100.0)	10 (62.5)	15 (71.4)	3 (75.0)	6 (75.0)	9 (75.0)
Underlying lung disease, n (%)									
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	9 (100.0)	24 (100.0)	33 (100.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
CHD, n (%)									
Yes	3 (33.3)	8 (33.3)	11 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	8 (100.0)	11 (91.7)
No	6 (66.7)	16 (66.7)	22 (66.7)	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

表 11 人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

Characteristic	併合コホート			早産児コホート			CLD/CHD コホート		
	Palivi-zumab (N = 9)	Nirse-vimab (N = 24)	Total (N = 33)	Palivi-zumab (N = 5)	Nirse-vimab (N = 16)	Total (N = 21)	Palivi-zumab (N = 4)	Nirse-vimab (N = 8)	Total (N = 12)
CLD, n (%)									
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	9 (100.0)	24 (100.0)	33 (100.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Down syndrome, n (%)									
Yes	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
No	8 (88.9)	24 (100.0)	32 (97.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	3 (75.0)	8 (100.0)	11 (91.7)
Cystic fibrosis, n (%)									
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	9 (100.0)	24 (100.0)	33 (100.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects in analysis; SD = standard deviation.

Source: Table 14.1.6.1.1j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.3.2.2.2 シーズン 2

シーズン 2 の被験者（CLD/CHD コホートでシーズン 2 に移行した被験者）の人口統計学的特性及び基準値の特性は、投与時の体重又は月齢を除きシーズン 1 と概ね同様であった。ダウン症候群の 1 例（CLD 又は CHD の合併なし）は PALI/NIRS 群に含まれた（表 12）。

シーズン 2 の Day 1 の体重（平均値）は 8.84 kg（NIRS/NIRS 群 8.84 kg、PALI/NIRS 群 8.90 kg、PALI/PALI 群 8.70 kg）であり、全被験者が 7 kg 以上 10 kg 未満であった（表 12）。

表 12　人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

CLD/CHD コホート					
Characteristic	Statistics	Palivizumab/ Palivizumab (N = 1)	Palivizumab/ Nirsevimab (N = 3)	Nirsevimab/ Nirsevimab (N = 8)	Total (N = 12)
Age at Season 1 randomisation[a], months	n	1	3	8	12
	Mean	1.643	2.081	2.045	2.021
	SD	0 (0.0)	2.0699	1.0794	1.2389
	Median	1.643	0.986	2.037	1.495
	Min	1.64	0.79	0.72	0.72
	Max	1.64	4.47	3.32	4.47
Season 1 Age group, n (%)	≤ 3.0 months	1 (100.0)	2 (66.7)	6 (75.0)	9 (75.0)
	> 3.0 to ≤ 6.0 months	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (25.0)	3 (25.0)
	> 6.0 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sex, n (%)	Female	0 (0.0)	2 (66.7)	3 (37.5)	5 (41.7)
	Male	1 (100.0)	1 (33.3)	5 (62.5)	7 (58.3)
Race, n (%)	Asian	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Weight on Day 1, kg	n	1	3	8	12
	Mean	8.70	8.90	8.84	8.84
	SD	0 (0.0)	1.179	0.632	0.714
	Median	8.70	9.20	9.00	9.00
	Min	8.7	7.6	7.5	7.5
	Max	8.7	9.9	9.7	9.9
Weight group on Day 1, n (%)	< 7 kg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 7 kg	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Weight group on Day 1, n (%)	< 10 kg	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
	≥ 10 kg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Birth weight group, n (%)	≤ 2.5 kg	0 (0.0)	2 (66.7)	4 (50.0)	6 (50.0)
	> 2.5 kg	1 (100.0)	1 (33.3)	4 (50.0)	6 (50.0)

表 12 人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

CLD/CHD コホート					
Characteristic	Statistics	Palivizumab/ Palivizumab (N = 1)	Palivizumab/ Nirsevimab (N = 3)	Nirsevimab/ Nirsevimab (N = 8)	Total (N = 12)
Gestational age, weeks	n	1	3	8	12
	Mean	40.0	37.7	38.6	38.5
	SD	0 (0.0)	0.58	1.69	1.51
	Median	40.0	38.0	39.0	39.0
	Min	40	37	35	35
	Max	40	38	41	41
Gestational age group, n (%)	< 29 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 29 to < 32 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 32 to < 35 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 35 weeks	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Multiple birth, n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Siblings enrolled in the study[b], n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Smokers in the household currently[b], n (%)	Yes	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (25.0)	3 (25.0)
	No	1 (100.0)	2 (66.7)	6 (75.0)	9 (75.0)
Underlying lung disease[b], n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
CHD[b], n (%)	Yes	1 (100.0)	2 (66.7)	8 (100.0)	11 (91.7)
	No	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
CLD[b], n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Down syndrome[b], n (%)	Yes	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
	No	1 (100.0)	2 (66.7)	8 (100.0)	11 (91.7)
Cystic fibrosis[b], n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)

[a] Age at Season 1 randomisation was calculated from CRF.

[b] Collected prior to Season 1 randomisation.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects in analysis; SD = standard deviation.

Source: Table 14.1.6.1.2j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.3.2.3 MUSIC

日本人集団は、大半が男性であった（20/26 例［76.9%］）。出生時体重の平均値は全体で 2.96 kg であり、2.5 kg 以下が 4/26 例（15.4%）、2.5 kg 超が 22/26 例（84.6%）であった。在胎期

間の平均値は全体で 38.42 週であった（表 13）。治験薬投与時の月齢の平均値は、ニルセビマブ 50 mg/100 mg を投与された被験者で 8.23 か月、ニルセビマブ 200 mg を投与された被験者で 17.76 か月であった。Day 1 の体重の平均値は、ニルセビマブ 50 mg/100 mg を投与された被験者で 7.35 kg、ニルセビマブ 200 mg を投与された被験者で 9.99 kg であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.4_b）。

日本人集団では、選択基準の条件のうち、原発性免疫不全と診断された被験者が 12/26 例（46.2%）、臓器又は骨髄移植歴のある被験者が 7/26 例（26.9%）、高用量の全身性ステロイド療法を受けている被験者が 6/26 例（23.1%）、免疫抑制性の化学療法を受けている被験者が 5/26 例（19.2%）、その他の免疫抑制療法を受けている被験者が 5/26 例（19.2%）であった。ヒト免疫不全ウイルス感染症と診断された被験者はいなかった（表 13）。

日本人集団と外国人集団の人口統計学的特性では、いくつかの項目で数値的な差が認められた。Day 1 の体重が 5 kg 未満であった被験者は、外国人集団では 7/74 例（9.5%）であったが、日本人集団では認められなかった。母乳で育てられたことのある被験者及び現在母乳で育てられている被験者の割合は、日本人集団（22/26 例［84.6%］及び 10/26 例［38.5%］）で外国人集団（47/74 例［63.5%］及び 14/74 例［18.9%］）と比較して数値的に高かった。女性の割合は、日本人集団（6/26 例［23.1%］）で外国人集団（29/74 例［39.2%］）と比較して数値的に低かった。

表 13　　人口統計学的特性及び基準値の特性：MUSIC、日本人集団／外国人集団

Characteristic	Japan subset Total (N = 26)	Non-Japan subset Total (N = 74)
Age at IP administration[a], months		
N	26	74
Mean	12.26	13.22
SD	5.870	6.374
Median	11.80	12.50
Min	3.5	0.7
Max	23.7	23.9
Age group at IP administration[a], n (%)		
< 12 months	14 (53.8)	32 (43.2)
≥ 12 months	12 (46.2)	42 (56.8)
Sex, n (%)		
Female	6 (23.1)	29 (39.2)
Male	20 (76.9)	45 (60.8)
Race[b], n (%)		
Asian	26 (100.0)	2 (2.7)
American Indian or Alaskan Native	0 (0.0)	1 (1.4)
Black or African American	0 (0.0)	20 (27.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)
White	0 (0.0)	45 (60.8)
Other	0 (0.0)	4 (5.4)
Multiple categories checked	0 (0.0)	2 (2.7)
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic or Latino	26 (100.0)	67 (90.5)

表 13 人口統計学的特性及び基準値の特性：MUSIC、日本人集団／外国人集団

Characteristic	Japan subset Total (N = 26)	Non-Japan subset Total (N = 74)
Hispanic or Latino	0 (0.0)	7 (9.5)
Weight on Day 1, kg		
n	26	74
Mean	8.47	8.80
SD	1.753	2.445
Median	8.95	8.70
Min	5.7	2.9
Max	11.3	14.7
Weight group on Day 1, n (%)		
< 5 kg	0 (0.0)	7 (9.5)
≥ 5 kg and < 10 kg	20 (76.9)	45 (60.8)
≥ 10 kg	6 (23.1)	22 (29.7)
Birth weight, kg		
n	26	74
Mean	2.96	3.28
SD	0.421	1.238
Median	2.95	3.14
Min	2.0	1.5
Max	3.7	10.0
Birth weight category, n (%)		
≤ 2.5 kg	4 (15.4)	13 (17.6)
> 2.5 kg	22 (84.6)	61 (82.4)
Gestational age, weeks		
n	26	74
Mean	38.42	38.41
SD	1.362	1.979
Median	38.00	39.00
Min	36.0	31.0
Max	42.0	41.0
Multiple birth, n (%)		
Yes	1 (3.8)	1 (1.4)
No	25 (96.2)	73 (98.6)
Siblings enrolled in the study, n (%)		
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)
No	26 (100.0)	74 (100.0)
Subjects ever breastfed, n (%)		
Yes	22 (84.6)	47 (63.5)
No	4 (15.4)	27 (36.5)
Subjects currently breastfed, n (%)		
Yes	10 (38.5)	14 (18.9)
No	16 (61.5)	60 (81.1)

表 13 人口統計学的特性及び基準値の特性：MUSIC、日本人集団／外国人集団

Characteristic	Japan subset Total (N = 26)	Non-Japan subset Total (N = 74)
Smokers in household currently, n (%)		
Yes	7 (26.9)	14 (18.9)
No	19 (73.1)	60 (81.1)
Currently in day care, n (%)		
Yes	3 (11.5)	8 (10.8)
No	23 (88.5)	66 (89.2)
Inclusion criteria[c], n (%)		
2 (a) Diagnosed with primary immunodeficiency	12 (46.2)	21 (28.4)
2 (b) Diagnosed with HIV	0 (0.0)	8 (10.8)
2 (c) History of organ or bone marrow transplantation	7 (26.9)	9 (12.2)
2 (d) Receiving immunosuppressive chemotherapy	5 (19.2)	15 (20.3)
2 (e) Receiving systemic high-dose corticosteroid therapy	6 (23.1)	23 (31.1)
2 (f) Receiving other immunosuppressive therapy	5 (19.2)	10 (13.5)

[a] Derived from date of birth and date of IP administration.

[b] Each race category counted subjects who selected only that category; ‘Multiple categories checked’ counted subjects who selected more than one race category.

[c] Subjects may have been included in more than one category.

Percentages for inclusion criterion 2 were calculated using the number of patients in the group column as the denominator.

HIV = human immunodeficiency virus; IP = investigational product; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects as per actual dose administered; n = number of subjects included in analysis; SD = standard deviation.

Source: Table 14.1.4_b and Table T151.04, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

2.5.4.4 正期産児及び在胎期間 36 週以上の早産児における有効性-MELODY

2.5.4.4.1 MA RSV LRTI-主要有効性評価項目

MELODY において日本では正期産児及び在胎期間 36 週以上の早産児を組入れの対象とした（2.5.4.2 項）。

2.5.4.4.1.1 MA RSV LRTI（主要コホート）

主要コホートの日本人集団では、Day 151 までにニルセビマブ群 3/33 例（9.1%）、プラセボ群 1/17 例（5.9%）に受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（MA RSV LRTI）が認められた（表 14）。

COVID-19 流行を受けた治験実施計画書の改訂により、主要コホートの日本人集団の被験者数が少なくなったため、有効性データの解釈には注意が必要であるものの、MA RSV LRTI が認められた被験者の割合はニルセビマブ群でプラセボ群と比較して数値的に高かった。これには、多胎児の割合（ニルセビマブ群 18.2%、プラセボ群 0%、以下同順）、同胞が本試験に組み入れられた被験者の割合（18.2%、0%）、及び同居の喫煙者がいる被験者の割合（39.4%、23.5%）等の

被験者背景の数値的な差（2.5.4.3.2.1.1 項）が影響している可能性も考えられる。MA RSV LRTI が認められた被験者のうち、ニルセビマブ群の 3 例中、多胎児、同胞が本試験に組み入れられた被験者及び同居の喫煙者がいる被験者がそれぞれ 2 例であったが、プラセボ群の 1 例ではこれらの被験者背景を有していなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.6.1）。被験者背景の差が原因であるとは断定できないものの、これらは RS ウイルス感染症及びその重症化の既知のリスク因子である。

表 14 Day 151 までの MA RSV LRTI の主要解析：MELODY 主要コホート、日本人集団

	Placebo (N = 17)	Nirsevimab (N = 33)	Relative Risk Reduction (95% CI)[a]	P-value[a]
Subjects with Observed events, n (%)	1 (5.9)	3 (9.1)		
Subjects requiring imputation[b], n (%)	0 (0.0)	1 (3.0)		
Efficacy			-56.785 (-1295.842, 82.390)	0.6869

[a] Relative risk reduction of nirsevimab versus placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including stratification) obtained from PROC MIANALYZE after missing data imputation.

[b] Subjects who had no events and were not followed through 150 days post dose.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.2.1.1.aj, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.4.1.2 MA RSV LRTI（併合コホート）

併合コホートの日本人集団では、Day 151 までにニルセビマブ群 3/100 例（3.0%）、プラセボ群 2/47 例（4.3%）に MA RSV LRTI が認められた（表 15）。主要コホートの日本人集団全体で MA RSV LRTI が認められた 4 例（ニルセビマブ群 3 例、プラセボ群 1 例）に加え、安全性コホートで MA RSV LRTI が認められた被験者はプラセボ群 1 例のみであった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.1.1.bj）。

表 15 Day 151 までの MA RSV LRTI の解析：MELODY 併合コホート、日本人集団

	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 100)	Relative Risk Reduction (95% CI)[a]	P-value[a]
Subjects with Observed events, n (%)	2 (4.3)	3 (3.0)		
Subjects requiring imputation[b], n (%)	0 (0.0)	1 (1.0)		
Efficacy			22.608 (-356.114, 86.868)	0.7770

[a] Relative risk reduction of nirsevimab versus placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including stratification) obtained from PROC MIANALYZE after missing data imputation.

[b] Subjects who had no events and were not followed through 150 days post dose.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.2.1.1.cj, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.4.1.3 Day 151 以降の MA RSV LRTI

併合コホートの日本人集団では、Day 152～Day 361 にニルセビマブ群 1/98 例（1.0%）に MA RSV LRTI が認められ、プラセボ群では認められなかった。治験実施計画書の定義に該当しない

MA RSV LRTI は、ニルセビマブ群 2/98 例（2.0%）及びプラセボ群 1/47 例（2.1%）に認められた（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.3.1.1j）。

2.5.4.4.1.4 Day 361 以降の MA RSV LRTI

併合コホートの日本人集団では、Day 362～Day 511 にニルセビマブ群 2/98 例（2.0%）に MA RSV LRTI が認められ、プラセボ群では認められなかった。治験実施計画書の定義に該当しない MA RSV LRTI は、ニルセビマブ群 4/98 例（4.1%）及びプラセボ群 1/46 例（2.2%）に認められた（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.3.1.1j）。

2.5.4.4.2 入院を伴う MA RSV LRTI-副次有効性評価項目

2.5.4.4.2.1 入院を伴う MA RSV LRTI（主要コホート）

主要コホートの日本人集団では、Day 151 までにニルセビマブ群 3/33 例（9.1%）に入院を伴う MA RSV LRTI が認められ、プラセボ群では認められなかった（表 16）。

表 16 Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の解析：MELODY 主要コホート、日本人集団

	Placebo (N = 17)	Nirsevimab (N = 33)	Relative Risk Reduction (95% CI)[a]	P-value[a]
Subjects with Observed events, n (%)	0 (0.0)	3 (9.1)		
Subjects requiring imputation[b], n (%)	0 (0.0)	1 (3.0)		
Efficacy			NE (NE, NE)	NE

[a] Relative risk reduction of nirsevimab versus placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including study as covariate for pooled studies) obtained from PROC MIANALYZE after missing data imputation.

[b] Subjects who had no events and were not followed through 150 days post dose.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NE = not evaluated; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.2.2.1.aj, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.4.2.2 入院を伴う MA RSV LRTI（併合コホート）

併合コホートの日本人集団では、Day 151 までにニルセビマブ群 3/100 例（3.0%）に入院を伴う MA RSV LRTI が認められ、プラセボ群では認められなかった（表 17）。安全性コホートの日本人集団では、入院を伴う MA RSV LRTI は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.2.1.bj）。

表 17 Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の解析：MELODY 併合コホート、日本人集団

	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 100)	Relative Risk Reduction (95% CI)[a]	P-value[a]
Subjects with Observed events, n (%)	0 (0.0)	3 (3.0)		
Subjects requiring imputation[b], n (%)	0 (0.0)	1 (1.0)		
Efficacy			NE (NE, NE)	NE

[a] Relative risk reduction of nirsevimab versus placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including study and cohort as covariates for pooled studies) obtained from PROC MIANALYZE after missing data imputation.

[b] Subjects who had no events and were not followed through 150 days post dose.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NE = not evaluated; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.2.2.1.cj, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.5 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する 24 か月齢以下の小児における有効性評価項目の結果-MEDLEY 及び MUSIC

2.5.4.5.1 MEDLEY：MA RSV LRTI-有効性評価項目の結果

2.5.4.5.1.1 シーズン 1

日本人集団では、シーズン 1 の Day 151 までに MA RSV LRTI は認められなかった。早産児コホートのニルセビマブ群の 1 例で Day 152～Day 361 に MA RSV LRTI が認められた（表 18）。当該事象により被験者は入院に至った（表 19）。

表 18 MA RSV LRTI：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

	Number (%) of Subjects[a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
Reporting period	Palivizumab (N = 9)	Nirsevimab (N = 24)	Palivizumab (N = 5)	Nirsevimab (N = 16)	Palivizumab (N = 4)	Nirsevimab (N = 8)
Through 150 days post first dose	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
From 151 to 360 days post first dose[b]	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Through 360 days post first dose	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] For subjects with multiple protocol-defined MA RSV LRTI (protocol defined) events during a reporting period, only the first occurrence in that reporting period was used in the summary.

[b] The incidence rate was calculated using the number of ITT subjects who were followed for at least 151 days post first dose as a denominator.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.2.1.1.1j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

表 19 入院を伴う MA RSV LRTI：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

Reporting period	Number (%) of Subjects[a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivizumab (N = 9)	Nirsevimab (N = 24)	Palivizumab (N = 5)	Nirsevimab (N = 16)	Palivizumab (N = 4)	Nirsevimab (N = 8)
Through 150 days post first dose	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
From 151 to 360 days post first dose[b]	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Through 360 days post first dose	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] For subjects with multiple protocol-defined MA RSV LRTI (protocol defined) events during a reporting period, only the first occurrence in that reporting period was used in the summary.

[b] The incidence rate was calculated using the number of ITT subjects who were followed for at least 151 days post first dose as a denominator.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.2.2.1.1j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.5.1.2 シーズン 2

日本人集団では、シーズン 2 の Day 361 までに受診を要した下気道感染又は呼吸器疾患による入院は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.2.1.1.2j 及び Table 14.2.3.1.1.2j）。

2.5.4.5.2 MUSIC：MA RSV LRTI-有効性評価項目の結果

日本人集団では、Day 361 までに MA RSV LRTI は認められなかった。Day 215 に治験実施計画書の定義に該当しない MA RSV LRTI が 1 例に認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.2.3.5_b 及び Listing 16.2.6.3）。

2.5.4.6 日本人集団における有効性の考察

MELODY 主要コホートの日本人集団において主要評価項目である Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合はプラセボ群（5.9%［1/17 例］）と比較してニルセビマブ群（9.1%［3/33 例］）で数値上高かった。MELODY 主要コホートの日本人集団の被験者数は少なく、MA RSV LRTI の発現件数も少なかった。安全性コホートの日本人 97 例を追加した併合コホートの日本人集団（147 例）では、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合はニルセビマブ群 3.0%（3/100 例）、プラセボ群 4.3%（2/47 例）であった。本試験は日本人集団のみで有効性を評価する検出力を有しておらず、日本人集団の有効性データの解釈には注意が必要である。また、日本人集団では、RS ウイルス感染及びその重症化の既知のリスク因子を含む被験者背景（多胎児、同胞の本試験への組入れ、同居の喫煙者等）に投与群間で不均衡が認められた。そのため、日本人集団の有効性評価項目の結果のみから結論を得ることは困難である。一方で、ニルセビマブは原因となる病原体（RS ウイルス）のタンパク質を標的とし、ヒトでは内因性標的を有さないことや、国内外で RS ウイルス感染症の診断方法、臨床診療及び標準治療に大きな差がないことなどから、ニルセビマブの有効性が民族的要因による影響を受けるとは考えにくい（2.5.4.1 項）。また、日本人集団における PK、薬力学（抗 RS ウイルス中和活性）及び PK／薬力学の相関の結

果は、全体集団と同様であった（2.5.3 項）。したがって、本試験の全体集団で認められた生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児又は早産児におけるニルセビマブの有効性は、日本人集団でも同様に期待できる。

MEDLEY のパリビズマブが適応となる RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 か月齢以下の日本人被験者（早産児、CHD、ダウン症候群の小児を含む）では、シーズン 1 の Day 151 までに MA RSV LRTI は認められなかった。また、24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を組み入れた MUSIC では、日本人集団で Day 151 までに治験実施計画書で規定した MA RSV LRTI に該当する事象の発現はなかった。上述のとおり、ニルセビマブの有効性は民族的要因による影響を受けるとは考えにくく、また、日本人集団における PK、薬力学（抗 RS ウイルス中和活性）及び PK／薬力学の相関の結果は、全体集団又は外国人集団と同様であった（2.5.3 項）ことから、全体集団での PK 評価に基づく重症化リスク因子を有する小児（MEDLEY 及び MUSIC の対象集団）への有効性の外挿（臨床に関する概括評価 2.5.4.4 項）は、日本人集団に対しても適用することが可能であり、Study 3 及び MELODY の全体集団において認められた有効性は、早産児、CLD/CHD を有する小児、ダウン症候群の小児及び免疫不全を有する小児を含む RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 か月齢以下の日本人小児でも同様に期待できる。

2.5.4.7 有効性に関する結論

MELODY での生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び早産児（在胎期間 36 週以上）におけるニルセビマブの有効性は、全体集団と同様に日本人集団でも期待できる。また、Study 3 及び MELODY の全体集団において認められた有効性は、日本人の早産児（在胎期間 35 週以下）、CLD/CHD を有する小児、ダウン症候群の小児及び免疫不全を有する小児を含む RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 か月齢以下の小児でも外挿可能で同様の有効性が期待できる。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 臨床的安全性データベース：曝露状況及び被験者背景

MELODY の日本人集団では、146 例にニルセビマブ（99 例）又はプラセボ（47 例）が単回投与された。ニルセビマブ群に割り付けられた 1 例には治験薬が投与されなかった（表 5）。

MEDLEY シーズン 1 の日本人集団では、全被験者が計画どおりに投与された。ニルセビマブ群 23 例、パリビズマブ群 8 例が治験薬を 5 回投与され、心臓バイパス術後の補充投与を受けた CHD/CLD コホートの 2 例（ニルセビマブ群、パリビズマブ群各 1 例）は治験薬を 6 回投与された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.1.1j）。シーズン 2 の日本人集団では、全被験者（PALI/PALI 群 1 例、PALI/NIRS 群 3 例、NIRS/NIRS 群 8 例）が計画どおり治験薬を 5 回投与された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.1.2j）。

MUSIC の日本人集団では、26 例がニルセビマブを単回投与された（表 8）。

2.5.5.2 有害事象の評価

2.5.5.2.1 有害事象の概要

2.5.5.2.1.1 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者での有害事象

2.5.5.2.1.1.1 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える MELODY の被験者における有害事象

MELODY 併合コホートの日本人集団では、有害事象の発現割合は両投与群で概ね同程度であり（ニルセビマブ群 97/99 例［98.0%］vs プラセボ群 45/47 例［95.7%］）、全体集団と比較して数値的に高かった（日本人集団 142/146 例［97.3%］vs 全体集団 2565/2994 例［85.7%］）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.3.1.1）。治験薬投与後 1 日以内及び 3 日以内に発現した有害事象はニルセビマブ群でのみ認められたが（1 日以内：1/99 例［1.0%］、3 日以内：5/99 例［5.1%］）、治験薬投与後 7 日以内及び 14 日以内の有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（7 日以内：ニルセビマブ群 8/99 例［8.1%］vs プラセボ群 4/47 例［8.5%］、14 日以内：ニルセビマブ群 15/99 例［15.2%］vs プラセボ群 8/47 例［17.0%］）。グレード 3 以上の有害事象はニルセビマブ群でのみ認められたが（5/99 例［5.1%］）、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された事象はなかった。重篤な有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群（8/99 例［8.1%］）でプラセボ群（1/47 例［2.1%］）と比較して高かったが、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された事象はなかった。本試験の Day 361 までに死亡、治験責任（分担）医師の判断に基づく注目すべき有害事象（臨床に関する概括評価 2.5.5.3.1.6 項）及び治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応は認められなかった（表 20）。

日本人集団と全体集団で有害事象の発現割合に明らかな差はなかった。治験責任（分担）医師の判断に基づく注目すべき有害事象の発現割合にも日本人集団（0/146 例［0%］）と全体集団（4/2994 例［0.1%］）で差はなかったが（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.3.1.1）、国際医薬用語集（MedDRA）基本語（PT）で定義された注目すべき有害事象の発現割合は、日本人集団（67/146 例［45.9%］）で全体集団（762/2994 例［25.5%］）と比較して高かった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.3.1.1）。

表 20 有害事象の概要：MELODY 併合コホート、日本人集団

Subjects[a] with	Number (%) of Subjects		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
At least one event	45 (95.7)	97 (98.0)	142 (97.3)
occuring <= 1 day postdose	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
occuring <= 3 days postdose	0 (0.0)	5 (5.1)	5 (3.4)
occuring <= 7 days postdose	4 (8.5)	8 (8.1)	12 (8.2)
occuring <= 14 days postdose	8 (17.0)	15 (15.2)	23 (15.8)
At least one investigational product-related event	3 (6.4)	2 (2.0)	5 (3.4)
At least one event of >= grade 3 severity[b]	0 (0.0)	5 (5.1)	5 (3.4)
At least one investigational product-related event >= grade 3 severity[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE with Outcome Death (grade 5 severity[b])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one serious[c] event	1 (2.1)	8 (8.1)	9 (6.2)
At least one serious[c] and/or >= grade 3 severity[b] event	1 (2.1)	8 (8.1)	9 (6.2)

表 20 有害事象の概要：MELODY 併合コホート、日本人集団

Subjects[a] with	Number (%) of Subjects		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
At least one investigational product-related serious[c] event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on investigator assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred terms codes	21 (44.7)	46 (46.5)	67 (45.9)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred terms codes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related skin reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one NOCD	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
At least one investigational product-related NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event related to COVID-19	5 (10.6)	12 (12.1)	17 (11.6)
At least one COVID-19 confirmed event[d]	4 (8.5)	12 (12.1)	16 (11.0)
At least one COVID-19 suspected event	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted once in that category. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

[b] Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal.

[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalization, prolongation of existing hospitalization, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).

[d] COVID-19 confirmed events included COVID-19 positive asymptomatic and symptomatic events.

Events which occurred after 360 days post dose were excluded. 0.000% of subjects were still ongoing and had not reached Day 361 at the time of the data cutoff.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in treatment group; NOCD = new onset chronic disease.

Source: Table 14.3.1.1j, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.1.1.1 有害事象

日本人集団では、比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 20%超）は、「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 91/99 例［91.9%］vs プラセボ群 43/47 例［91.5%］、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（70/99 例［70.7%］vs 30/47 例［63.8%］）、「胃腸障害」（34/99 例［34.3%］vs 10/47 例［21.3%］）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（22/99 例［22.2%］vs 9/47 例［19.1%］）であった。これら 4 つの器官別大分類はいずれもニルセビマブ群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった（表 21）。「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は、日本人集団（100/146 例［68.5%］）で全体集団（951/2994 例［31.8%］）と比較して高かった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.3.1.1.1）。「皮膚および皮下組織障害」の日本人集団と全体集団との差は、同意取得時に MedDRA の器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に分類される病歴を有する被験者の割合が日本人集団で高かったことが一因と考えられた（日本人集団 53/147 例［36.1%］vs 全体集団 210/3012 例［7.0%］）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.1.7.2j 及び Table 14.1.7.2）。

比較的よく見られた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 59/99 例［59.6%］vs プラセボ群 26/47 例［55.3%］、以下同順）、おむつ皮膚炎（28/99 例［28.3%］vs 15/47 例［31.9%］）、胃腸炎（24/99 例［24.2%］vs 7/47 例［14.9%］）、

乳児湿疹（20/99 例［20.2%］vs 7/47 例［14.9%］）、上咽頭炎（19/99 例［19.2%］vs 19/47 例［40.4%］）、突発性発疹（18/99 例［18.2%］vs 14/47 例［29.8%］）、便秘（15/99 例［15.2%］vs 2/47 例［4.3%］）、下痢（15/99 例［15.2%］vs 6/47 例［12.8%］）、発熱（15/99 例［15.2%］vs 3/47 例［6.4%］）、鼻炎（14/99 例［14.1%］vs 4/47 例［8.5%］）、COVID-19（12/99 例［12.1%］vs 4/47 例［8.5%］）、中耳炎（11/99 例［11.1%］vs 3/47 例［6.4%］）、湿疹（11/99 例［11.1%］vs 6/47 例［12.8%］）、皮膚乾燥（11/99 例［11.1%］vs 3/47 例［6.4%］）、接触皮膚炎（10/99 例［10/1%］vs 3/47 例［6.4%］）、汗疹（10/99 例［10.1%］vs 6/47 例［12.8%］）、手足口病（10/99 例［10.1%］vs 3/47 例［6.4%］）、鼻漏（10/99 例［10.1%］vs 2/47 例［4.3%］）、気管支炎（7/99 例［7.1%］vs 7/47 例［14.9%］）及び節足動物咬傷（3/99 例［3.0%］vs 5/47 例［10.6%］）であった（表 21）。全体として、これらのよく見られた PT 別の有害事象の発現割合は日本人集団で全体集団と比較して高かった。日本人集団ではこれらの事象のうち多くの事象の発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で同程度であった。胃腸炎、乳児湿疹、便秘、発熱、鼻炎及び鼻漏の発現割合は、ニルセビマブ群でプラセボ群と比較して高かった（発現割合の差 5%超）。

表 21　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
Total number of TEAEs	269	680	949
Subjects with any TEAE	45 (95.7)	97 (98.0)	142 (97.3)
血液およびリンパ系障害	**2 (4.3)**	**4 (4.0)**	**6 (4.1)**
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
眼障害	**4 (8.5)**	**2 (2.0)**	**6 (4.1)**
結膜充血	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.4)
胃腸障害	**10 (21.3)**	**34 (34.3)**	**44 (30.1)**
便秘	2 (4.3)	15 (15.2)	17 (11.6)
下痢	6 (12.8)	15 (15.2)	21 (14.4)
小腸炎	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.1)
軟便	1 (2.1)	3 (3.0)	4 (2.7)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (6.4)**	**18 (18.2)**	**21 (14.4)**
発熱	3 (6.4)	15 (15.2)	18 (12.3)
免疫系障害	**1 (2.1)**	**7 (7.1)**	**8 (5.5)**
食物アレルギー	1 (2.1)	7 (7.1)	8 (5.5)
感染症および寄生虫症	**43 (91.5)**	**91 (91.9)**	**134 (91.8)**
上気道感染	26 (55.3)	59 (59.6)	85 (58.2)
胃腸炎	7 (14.9)	24 (24.2)	31 (21.2)
上咽頭炎	19 (40.4)	19 (19.2)	38 (26.0)
突発性発疹	14 (29.8)	18 (18.2)	32 (21.9)
鼻炎	4 (8.5)	14 (14.1)	18 (12.3)
COVID-19	4 (8.5)	12 (12.1)	16 (11.0)

表 21 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
中耳炎	3 (6.4)	11 (11.1)	14 (9.6)
手足口病	3 (6.4)	10 (10.1)	13 (8.9)
気管支炎	7 (14.9)	7 (7.1)	14 (9.6)
咽頭炎	2 (4.3)	7 (7.1)	9 (6.2)
ウイルス性発疹	2 (4.3)	7 (7.1)	9 (6.2)
ウイルス性上気道感染	2 (4.3)	7 (7.1)	9 (6.2)
結膜炎	2 (4.3)	6 (6.1)	8 (5.5)
アデノウイルス性上気道感染	0 (0.0)	5 (5.1)	5 (3.4)
RS ウイルス細気管支炎	0 (0.0)	4 (4.0)	4 (2.7)
伝染性軟属腫	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.1)
外耳炎	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.1)
無症候性 COVID-19	1 (2.1)	2 (2.0)	3 (2.1)
ウイルス性気管支炎	2 (4.3)	2 (2.0)	4 (2.7)
カンジダ性おむつ皮疹	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
下気道感染	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
急性中耳炎	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
肺炎	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
膿痂疹	2 (4.3)	1 (1.0)	3 (2.1)
RS ウイルス気管支炎	3 (6.4)	1 (1.0)	4 (2.7)
傷害、中毒および処置合併症	**9 (19.1)**	**14 (14.1)**	**23 (15.8)**
ワクチン接種合併症	0 (0.0)	4 (4.0)	4 (2.7)
節足動物咬傷	5 (10.6)	3 (3.0)	8 (5.5)
挫傷	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.1)
臨床検査	**3 (6.4)**	**7 (7.1)**	**10 (6.8)**
SARS-CoV-2 検査陰性	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
好中球数減少	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**4 (4.0)**	**4 (2.7)**
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
神経系障害	**2 (4.3)**	**3 (3.0)**	**5 (3.4)**
熱性痙攣	2 (4.3)	2 (2.0)	4 (2.7)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**3 (3.0)**	**3 (2.1)**
後天性陰嚢水瘤	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**9 (19.1)**	**22 (22.2)**	**31 (21.2)**
鼻漏	2 (4.3)	10 (10.1)	12 (8.2)

表 21 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
上気道の炎症	2 (4.3)	5 (5.1)	7 (4.8)
咳嗽	1 (2.1)	4 (4.0)	5 (3.4)
鼻閉	1 (2.1)	2 (2.0)	3 (2.1)
アレルギー性鼻炎	3 (6.4)	0 (0.0)	3 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	**30 (63.8)**	**70 (70.7)**	**100 (68.5)**
おむつ皮膚炎	15 (31.9)	28 (28.3)	43 (29.5)
乳児湿疹	7 (14.9)	20 (20.2)	27 (18.5)
皮膚乾燥	3 (6.4)	11 (11.1)	14 (9.6)
湿疹	6 (12.8)	11 (11.1)	17 (11.6)
接触皮膚炎	3 (6.4)	10 (10.1)	13 (8.9)
汗疹	6 (12.8)	10 (10.1)	16 (11.0)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	6 (6.1)	6 (4.1)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	4 (4.0)	4 (2.7)
発疹	1 (2.1)	4 (4.0)	5 (3.4)
皮膚刺激	0 (0.0)	4 (4.0)	4 (2.7)
蕁麻疹	1 (2.1)	3 (3.0)	4 (2.7)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
間擦疹	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.4)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred term.

COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in treatment group; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.1.1.1j, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.1.1.2 重症度別の有害事象

日本人集団では、有害事象の重症度は大半がグレード 1（ニルセビマブ群 59/99 例［59.6%］vs プラセボ群 23/47 例［48.9%］、以下同順）又はグレード 2（33/99 例［33.3%］vs 22/47 例［46.8%］）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.3.1.1.2j）。グレード 3 以上の有害事象はニルセビマブ群 5/99 例（5.1%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（表 22）。グレード 3 以上の有害事象は大半が器官別大分類「感染症および寄生虫症」であり、臨床的に意味のある傾向や安全性上の懸念は認められなかった。日本人集団ではグレード 4 又はグレード 5 の事象はなかった。2 例以上に認められたグレード 3 の有害事象はアデノウイルス性上気道感染及び肺炎（各 2/99 例［2.0%］）であったが（表 22）、これらは本試験の対象となった年齢層の小児集団において一般的にみられる事象である。グレード 3 の有害事象はいずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された（表 20）。

表 22 グレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 25.1)	Number (%) of subjects [a]			
	Highest severity [b]	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
Subjects with at least one event	**Grade 3**	**0 (0.0)**	**5 (5.1)**	**5 (3.4)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**Grade 3**	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.7)**
発熱	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	**Grade 3**	**0 (0.0)**	**4 (4.0)**	**4 (2.7)**
突発性発疹	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
手足口病	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
ウイルス性上気道感染	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
アデノウイルス性上気道感染	Grade 3	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
RS ウイルス細気管支炎	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
肺炎	Grade 3	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
RS ウイルス気管支炎	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
神経系障害	**Grade 3**	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.7)**
熱性痙攣	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred terms.

[b] Grade 3: Severe.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in treatment group.
Source: Table 14.3.1.1.2j, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.1.1.3 治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、日本人集団（ニルセビマブ群 2/99 例［2.0%］、プラセボ群 3/47 例［6.4%］、以下同順）（表 23）で全体集団（25/1997 例［1.3%］、15/997 例［1.5%］）と比較して数値的に高かったが（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.3.1.1）、日本人集団ではニルセビマブ群でプラセボ群と比較して発現割合が低かった。ニルセビマブ群で認められた PT 別の治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は発熱及びトランスアミナーゼ上昇（各 1 例）であり、2 例以上に認められた事象はなかった。

表 23 治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
Total number of TEAEs	3	2	5
Subjects with any TEAE	3 (6.4)	2 (2.0)	5 (3.4)
血液およびリンパ系障害	**1 (2.1)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**

表 23 治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象：MELODY 併合コホート、日本人集団

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
好中球減少症	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.7)**
発熱	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
臨床検査	**2 (4.3)**	**1 (1.0)**	**3 (2.1)**
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
好中球数減少	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.4)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred terms.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in treatment group; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.1.1.3j, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.1.2 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える MEDLEY の被験者（早産児コホート及び CLD/CHD コホートを含む）における有害事象

MEDLEY シーズン 1 の併合コホートの日本人集団では、Day 361 までに全被験者で有害事象が認められた。重篤な有害事象及びグレード 3 以上の有害事象はニルセビマブ群でのみ認められたが（それぞれ 5/24 例［20.8%］及び 1/24 例［4.2%］）、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された事象はなかった。治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象、死亡、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応、皮膚過敏症反応及び新規発症慢性疾患（NOCD）は認められなかった。併合コホートの日本人集団で認められたこの傾向は、早産児コホート及び CLD/CHD コホートの日本人集団でも認められた（表 24）。

日本人集団では、全体集団と比較して有害事象（日本人集団 33/33 例［100.0%］vs 全体集団 659/918 例［71.8%］、以下同順）、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象（24/33 例［72.7%］vs 163/918 例［17.8%］）及び皮膚反応（27/33 例［81.8%］vs 194/918 例［21.1%］）の発現割合が高かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.1.1）。

表 24 有害事象の概要：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

併合コホート	Number (%) of Subjects		
Subjects[a] with	Palivizumab (N = 9)	Nirsevimab (N = 24)	Total (N = 33)
At least one event	9 (100.0)	24 (100.0)	33 (100.0)
occurring <= 1 day postdose	1 (11.1)	2 (8.3)	3 (9.1)
occurring <= 3 days postdose	4 (44.4)	7 (29.2)	11 (33.3)
occurring <= 7 days postdose	5 (55.6)	9 (37.5)	14 (42.4)
occurring <= 14 days postdose	8 (88.9)	12 (50.0)	20 (60.6)
At least one investigational product-related event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event of >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (3.0)
At least one investigational product-related event >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE with Outcome Death (Grade 5 severity[b])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one serious[c] event	0 (0.0)	5 (20.8)	5 (15.2)
At least one serious[c] and/or >= Grade 3 severity[b] event	0 (0.0)	5 (20.8)	5 (15.2)
At least one investigational product-related serious[c] event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on investigator assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	7 (77.8)	17 (70.8)	24 (72.7)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related skin reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one skin reaction	7 (77.8)	20 (83.3)	27 (81.8)
At least one skin hypersensitivity reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event related to COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one confirmed COVID-19[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one suspected COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 24 有害事象の概要：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

早産児コホート	Number (%) of Subjects		
Subjects[a] with	Palivizumab (N = 5)	Nirsevimab (N = 16)	Total (N = 21)
At least one event	5 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)
occurring <= 1 day postdose	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (9.5)
occurring <= 3 days postdose	2 (40.0)	6 (37.5)	8 (38.1)
occurring <= 7 days postdose	3 (60.0)	8 (50.0)	11 (52.4)
occurring <= 14 days postdose	4 (80.0)	9 (56.3)	13 (61.9)
At least one investigational product-related event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event of >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (4.8)
At least one investigational product-related event >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE with Outcome Death (Grade 5 severity[b])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one serious[c] event	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (14.3)
At least one serious[c] and/or >= Grade 3 severity[b] event	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (14.3)
At least one investigational product-related serious[c] event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on investigator assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	4 (80.0)	11 (68.8)	15 (71.4)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related skin reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one skin reaction	4 (80.0)	14 (87.5)	18 (85.7)
At least one skin hypersensitivity reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event related to COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one confirmed COVID-19[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one suspected COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 24 有害事象の概要：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

CLD/CHD コホート	Number (%) of Subjects		
Subjects[a] with	Palivizumab (N = 4)	Nirsevimab (N = 8)	Total (N = 12)
At least one event	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
occurring <= 1 day postdose	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
occurring <= 3 days postdose	2 (50.0)	1 (12.5)	3 (25.0)
occurring <= 7 days postdose	2 (50.0)	1 (12.5)	3 (25.0)
occurring <= 14 days postdose	4 (100.0)	3 (37.5)	7 (58.3)
At least one investigational product-related event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event of >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related event >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE with Outcome Death (Grade 5 severity[b])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one serious[c] event	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)
At least one serious[c] and/or >= Grade 3 severity[b] event	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)
At least one investigational product-related serious[c] event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on investigator assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	3 (75.0)	6 (75.0)	9 (75.0)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related skin reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one skin reaction	3 (75.0)	6 (75.0)	9 (75.0)
At least one skin hypersensitivity reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event related to COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one confirmed COVID-19[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one suspected COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted once in that category. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

[b] Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal.

[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalization, prolongation of existing hospitalization, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).

[d] COVID-19 confirmed events included COVID-19 positive asymptomatic and symptomatic events.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to 1st dose of Season 2, whichever comes earlier.

AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD = new onset chronic disease.

Source: Table 14.3.2.1.1.1j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.1.2.1 有害事象

併合コホートの日本人集団では、比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 30%超）は「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 22/24 例［91.7%］vs パリビズ

マブ群 8/9 例［88.9%］、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（23/24 例［95.8%］vs 8/9 例［88.9%］）、「胃腸障害」（10/24 例［41.7%］vs 5/9 例［55.6%］）、「血液およびリンパ系障害」（8/24 例［33.3%］vs 1/9 例［11.1%］）、「眼障害」（3/24 例［12.5%］vs 3/9 例［33.3%］）及び「傷害、中毒および処置合併症」（3/24 例［12.5%］vs 3/9 例［33.3%］）であった（表 25）。「血液およびリンパ系障害」の発現割合は、ニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して高く（発現割合の差 10%超）、これは貧血及び鉄欠乏性貧血の発現割合に起因していた。日本人集団で全体集団と比較して発現割合が高かった器官別大分類別の有害事象は、「皮膚および皮下組織障害」（日本人集団 31/33 例［93.9%］vs 全体集団 185/918 例［20.2%］、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（30/33 例［90.9%］vs 537/918 例［58.5%］）、「胃腸障害」（15/33 例［45.5%］vs 211/918 例［23.0%］）及び「血液およびリンパ系障害」（9/33 例［27.3%］vs 33/918 例［3.6%］）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.2.1j 及び Table 14.3.2.1.2.1）。「皮膚および皮下組織障害」の日本人集団と全体集団との差は、同意取得時に MedDRA の器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に分類される病歴を有する被験者の割合が日本人集団で高かったことが一因と考えられた（日本人集団 15/33 例［45.5%］vs 全体集団 36/918 例［3.9%］）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.8.2.1j 及び Table 14.1.8.2.1）。

併合コホートの日本人集団で比較的よく見られた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 20%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 19/24 例［79.2%］vs パリビズマブ群 7/9 例［77.8%］、以下同順）、乳児湿疹（10/24 例［41.7%］vs 5/9 例［55.6%］）、皮膚乾燥（10/24 例［41.7%］vs 3/9 例［33.3%］）、便秘（8/24 例［33.3%］vs 4/9 例［44.4%］）、咽頭炎（6/24 例［25.0%］vs 1/9 例［11.1%］）、突発性発疹（5/24 例［20.8%］vs 2/9 例［22.2%］）、おむつ皮膚炎（6/24 例［25.0%］vs 1/9 例［11.1%］）、貧血（5/24 例［20.8%］vs 0/9 例［0.0%］）、湿疹（3/24 例［12.5%］vs 2/9 例［22.2%］）、眼脂（1/24 例［4.2%］vs 3/9 例［33.3%］）、節足動物咬傷（1/24 例［4.2%］vs 2/9 例［22.2%］）及び SARS-CoV-2 検査陰性（5/24 例［20.8%］vs 1/9 例［11.1%］）であった。貧血及び鉄欠乏性貧血の発現割合はニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して高く（表 25）、重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.3.1j）。すべての貧血の事象は治療を要し、転帰は回復と確認された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.7.1.1.1）。貧血（PT：貧血、鉄欠乏性貧血及び新生児貧血）の発現割合は日本人集団（併合コホート）（9/33 例［27.3%］）で全体集団（27/918 例［2.9%］）と比較して高かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.2.1）。なお、赤血球関連（ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球等）を含む臨床検査データは日本で組み入れられた被験者でのみ収集された（2.5.4.2 項）。全体集団では、貧血（PT：貧血、新生児貧血及び鉄欠乏性貧血）の発現割合は両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.2.1）。臨床検査値の評価の詳細は臨床的安全性 2.7.4.3 項を参照のこと。

早産児コホートの日本人集団で比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 30%超）は、「皮膚および皮下組織障害」（ニルセビマブ群 16/16 例［100.0%］vs パリビズマブ群 4/5 例［80.0%］、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（14/16 例［87.5%］vs 4/5 例［80.0%］）、「胃腸障害」（6/16 例［37.5%］vs 3/5 例［60.0%］）、「血液およびリンパ系障害」（6/16 例［37.5%］vs 0/5 例［0.0%］）及び「眼障害」（2/16 例［12.5%］vs 2/5 例［40.0%］）であった。「血液およびリンパ系障害」の発現割合はニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して高かった（発現割合の差 20%超）。比較的よく見られた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 30%超）は、上気道感染（12/16 例［75.0%］vs 4/5 例［80.0%］）、乳児湿疹（7/16 例［43.8%］vs 3/5 例［60.0%］）、貧血（5/16 例［31.3%］vs 0/5 例［0.0%］）、おむつ皮膚炎（5/16 例［31.3%］vs 1/5 例［20.0%］）、皮膚乾燥（5/16 例［31.3%］vs 1/5 例［20.0%］）、咽頭炎（5/16 例［31.3%］vs 1/5 例［20.0%］）、便秘（4/16 例［25.0%］vs 2/5 例［40.0%］）、突発性発疹（3/16 例［18.8%］vs 2/5 例［40.0%］）及び眼脂（1/16 例［6.3%］vs

2/5 例［40.0%］）であった。貧血の発現割合は、ニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して高かった（発現割合の差 20%超）（表 25）。

CLD/CHD コホートの日本人集団で比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 30%超）は、「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 8/8 例［100.0%］vs パリビズマブ群 4/4 例［100.0%］、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（7/8 例［87.5%］vs 4/4 例［100.0%］）、「胃腸障害」（4/8 例［50.0%］vs 2/4 例［50.0%］）及び「傷害、中毒および処置合併症」（3/8 例［37.5%］vs 2/4 例［50.0%］）であった。比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象でパリビズマブ群と比較してニルセビマブ群で発現割合が高かった事象はなかった。比較的よく見られた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 30%超）は、上気道感染（7/8 例［87.5%］vs 3/4 例［75.0%］）、皮膚乾燥（5/8 例［62.5%］vs 2/4 例［50.0%］）、便秘（4/8 例［50.0%］vs 2/4 例［50.0%］）、乳児湿疹（3/8 例［37.5%］vs 2/4 例［50.0%］）及び節足動物咬傷（1/8 例［12.5%］vs 2/4 例［50.0%］）であった。比較的よく見られた PT 別の有害事象のうち、ニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して発現割合が高かった（発現割合の差 20%超）事象はなかった（表 25）。

表 25　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートのいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

System organ class Preferred term (MedDRA Version 25.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivizumab (N = 9)	Nirsevimab (N = 24)	Palivizumab (N = 5)	Nirsevimab (N = 16)	Palivizumab (N = 4)	Nirsevimab (N = 8)
Total number of TEAEs	55	177	35	126	20	51
Subjects with any TEAE	9 (100.0)	24 (100.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
血液およびリンパ系障害	**1 (11.1)**	**8 (33.3)**	**0 (0.0)**	**6 (37.5)**	**1 (25.0)**	**2 (25.0)**
貧血	0 (0.0)	5 (20.8)	0 (0.0)	5 (31.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (11.1)	3 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (25.0)	2 (25.0)
眼障害	**3 (33.3)**	**3 (12.5)**	**2 (40.0)**	**2 (12.5)**	**1 (25.0)**	**1 (12.5)**
眼脂	3 (33.3)	1 (4.2)	2 (40.0)	1 (6.3)	1 (25.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**5 (55.6)**	**10 (41.7)**	**3 (60.0)**	**6 (37.5)**	**2 (50.0)**	**4 (50.0)**
便秘	4 (44.4)	8 (33.3)	2 (40.0)	4 (25.0)	2 (50.0)	4 (50.0)
下痢	1 (11.1)	3 (12.5)	1 (20.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (22.2)**	**5 (20.8)**	**1 (20.0)**	**3 (18.8)**	**1 (25.0)**	**2 (25.0)**
発熱	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (25.0)
感染症および寄生虫症	**8 (88.9)**	**22 (91.7)**	**4 (80.0)**	**14 (87.5)**	**4 (100.0)**	**8 (100.0)**
上気道感染	7 (77.8)	19 (79.2)	4 (80.0)	12 (75.0)	3 (75.0)	7 (87.5)
咽頭炎	1 (11.1)	6 (25.0)	1 (20.0)	5 (31.3)	0 (0.0)	1 (12.5)
突発性発疹	2 (22.2)	5 (20.8)	2 (40.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	2 (25.0)
結膜炎	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
手足口病	1 (11.1)	3 (12.5)	1 (20.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (11.1)	3 (12.5)	1 (20.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)

表 25 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートのいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

System organ class Preferred term (MedDRA Version 25.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivizumab (N = 9)	Nirsevimab (N = 24)	Palivizumab (N = 5)	Nirsevimab (N = 16)	Palivizumab (N = 4)	Nirsevimab (N = 8)
気管支炎	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性発疹	1 (11.1)	2 (8.3)	1 (20.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (33.3)**	**3 (12.5)**	**1 (20.0)**	**0 (0.0)**	**2 (50.0)**	**3 (37.5)**
節足動物咬傷	2 (22.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (12.5)
臨床検査	**1 (11.1)**	**5 (20.8)**	**1 (20.0)**	**4 (25.0)**	**0 (0.0)**	**1 (12.5)**
SARS-CoV-2 検査陰性	1 (11.1)	5 (20.8)	1 (20.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	**8 (88.9)**	**23 (95.8)**	**4 (80.0)**	**16 (100.0)**	**4 (100.0)**	**7 (87.5)**
皮膚乾燥	3 (33.3)	10 (41.7)	1 (20.0)	5 (31.3)	2 (50.0)	5 (62.5)
乳児湿疹	5 (55.6)	10 (41.7)	3 (60.0)	7 (43.8)	2 (50.0)	3 (37.5)
おむつ皮膚炎	1 (11.1)	6 (25.0)	1 (20.0)	5 (31.3)	0 (0.0)	1 (12.5)
接触皮膚炎	0 (0.0)	4 (16.7)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	1 (12.5)
湿疹	2 (22.2)	3 (12.5)	1 (20.0)	1 (6.3)	1 (25.0)	2 (25.0)
汗疹	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (12.5)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred term.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever came earlier.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in treatment group; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.2.1.2.1j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.1.2.2 重症度別の有害事象

併合コホートの日本人集団では、大半の被験者で有害事象の重症度はグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 以上の有害事象（肺炎）が早産児コホートのニルセビマブ群 1 例に認められた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.3.1j）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象はなかった（表 24）。

2.5.5.2.1.1.2.3 治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象

日本人集団では治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった（表 24）。

2.5.5.2.1.2 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の被験者での有害事象

2.5.5.2.1.2.1 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える MEDLEY の被験者（CLD/CHD コホート）における有害事象

MEDLEY シーズン 2 の日本人集団では、PALI/NIRS 群及び NIRS/NIRS 群の全被験者で有害事象が認められた（それぞれ 3/3 例及び 8/8 例）。PALI/PALI 群では有害事象は認められなかった（0/1 例）（表 26）。

グレード 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、NOCD、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応、皮膚過敏症反応、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象はいずれの投与群でも認められなかった（表 26）。

表 26 有害事象の概要：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

CLD/CHD コホート	Number (%) of Subjects			
Subjects[a] with	Palivizumab/ Palivizumab (N = 1)	Palivizumab/ Nirsevimab (N = 3)	Nirsevimab/ Nirsevimab (N = 8)	Total (N = 12)
At least one event	0 (0.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	11 (91.7)
occuring <= 1 day postdose	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
occuring <= 3 days postdose	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)
occuring <= 7 days postdose	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (62.5)	5 (41.7)
occuring <= 14 days postdose	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (87.5)	7 (58.3)
At least one investigational product-related event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event of >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related event >= Grade 3 severity[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE with Outcome Death (Grade 5 severity[b])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one serious[c] event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one serious[c] and/or >= Grade 3 severity[b] event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related serious[c] event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on investigator assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (37.5)	4 (33.3)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 26 有害事象の概要：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

CLD/CHD コホート	Number (%) of Subjects			
Subjects[a] with	Palivizumab/ Palivizumab (N = 1)	Palivizumab/ Nirsevimab (N = 3)	Nirsevimab/ Nirsevimab (N = 8)	Total (N = 12)
At least one investigational product-related skin reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one skin reaction	0 (0.0)	1 (33.3)	6 (75.0)	7 (58.3)
At least one skin hypersensitivity reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one investigational product-related NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one event related to COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one confirmed COVID-19[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one suspected COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted once in that category. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

[b] Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal.

[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalization, prolongation of existing hospitalization, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).

[d] COVID-19 confirmed events included COVID-19 positive asymptomatic and symptomatic events.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 2 was from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD = new onset chronic disease.

Source: Table 14.3.2.1.1.2j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.2.1.1 有害事象

MEDLEY シーズン 2 の日本人集団では、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は下痢（NIRS/NIRS 群 2/8 例［25.0%］vs PALI/NIRS 群 0/3 例［0.0%］vs PALI/PALI 群 0/1 例［0.0%］、以下同順）、上気道感染（7/8 例［87.5%］vs 2/3 例［66.7%］vs 0/1 例［0.0%］）、結膜炎（3/8 例［37.5%］vs 0/3 例［0.0%］vs 0/1 例［0.0%］）、手足口病（3/8 例［37.5%］vs 0/3 例［0.0%］vs 0/1 例［0.0%］）、上咽頭炎（3/8 例［37.5%］vs 1/3 例［33.3%］vs 0/1 例［0.0%］）、胃腸炎（2/8 例［25.0%］vs 0/3 例［0.0%］vs 0/1 例［0.0%］）、咽頭炎（2/8 例［25.0%］vs 1/3 例［33.3%］vs 0/1 例［0.0%］）及び鼻漏（2/8 例［25.0%］vs 0/3 例［0.0%］vs 0/1 例［0.0%］）であった（表 27）。

表 27 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

CLD/CHD コホート	Number (%) of subjects [a]		
System organ class Preferred term (MedDRA Version 25.1)	Palivizumab/ Palivizumab (N = 1)	Palivizumab/ Nirsevimab (N = 3)	Nirsevimab/ Nirsevimab (N = 8)
Total number of TEAEs	0	15	63

表 27 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

CLD/CHD コホート	Number (%) of subjects [a]		
System organ class Preferred term (MedDRA Version 25.1)	Palivizumab/ Palivizumab (N = 1)	Palivizumab/ Nirsevimab (N = 3)	Nirsevimab/ Nirsevimab (N = 8)
Subjects with any TEAE	0 (0.0)	3 (100.0)	8 (100.0)
胃腸障害	**0 (0.0)**	**1 (33.3)**	**2 (25.0)**
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**3 (100.0)**	**8 (100.0)**
上気道感染	0 (0.0)	2 (66.7)	7 (87.5)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)
手足口病	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (37.5)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (25.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (25.0)**
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events in the same PT were counted only once in each of those PTs. Subjects with events in more than 1 PT were counted once in each of those PTs.

TEAEs reporting period for Season 2 was from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

AE = adverse event; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.2.1.2.2j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.2.1.2 重症度別の有害事象

MEDLEY シーズン 2 の日本人集団では、グレード 3 以上の有害事象は認められなかった（表 26）。

2.5.5.2.1.2.1.3 治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象

MEDLEY シーズン 2 の日本人集団では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった（表 26）。

2.5.5.2.1.3 MUSIC における生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える免疫不全を有する被験者での有害事象

MUSIC の日本人集団では、全被験者（26/26 例［100.0%］）に有害事象が認められた。治験薬投与後の時期別の有害事象の発現割合は、1 日以内で 1/26 例（3.8%）、3 日以内で 3/26 例

（11.5%）、7 日以内で 8/26 例（30.8%）、14 日以内で 12/26 例（46.2%）、30 日以内で 17/26 例（65.4%）であった（表 28）。

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は 2/26 例（7.7%）に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象はなかった（表 28）。

グレード 3 以上の有害事象は 9/26 例（34.6%）に認められた（表 28）。グレード 3 以上の有害事象の時期別の発現割合は、1 日以内で 0/26 例（0.0%）、3 日以内で 1/26 例（3.8%）、7 日以内で 1/26 例（3.8%）、14 日以内で 2/26 例（7.7%）、30 日以内で 3/26 例（11.5%）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1_b）。

重篤な有害事象は 6/26 例（23.1%）に認められ、グレード 3 以上かつ重篤な有害事象は 6/26 例（23.1%）に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（表 28）。

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は 4/26 例（15.4%）に認められたが、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された事象はなかった。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は 15/26 例（57.7%）に認められ、このうち治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された事象は 1/26 例（発疹）（3.8%）であった（表 28）。

皮膚反応は 12/26 例（46.2%）に認められ、このうち治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応は 1/26 例（3.8%）であった。皮膚過敏症反応は 4/26 例（15.4%）に認められ、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応はなかった（表 28）。

死亡に至った有害事象又は NOCD は認められなかった（表 28）。

日本人集団では、外国人集団と比較して有害事象の発現割合が高かった（日本人集団 26/26 例［100.0%］vs 外国人集団 55/74 例［74.3%］、以下同順）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象（15/26 例［57.7%］vs 14/74 例［18.9%］）及び皮膚反応（12/26 例［46.2%］vs 9/74 例［12.2%］）の発現割合は日本人集団で外国人集団と比較して数値的に高かった。比較的よく見られた MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は、器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」に含まれる事象であり、日本人集団（13/26 例［50.0%］）で外国人集団（9/74 例［12.2%］）と比較して発現割合が高かった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.3.2.3_b 及び Table T151.25）。日本人集団と外国人集団での差は、同意取得時に MedDRA の器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」に分類される病歴を有する被験者の割合が日本人集団で高かったことに起因すると考えられた（日本人集団 16/26 例［61.5%］vs 外国人集団 9/74 例［12.2%］）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.7.2_b 及び Table T151.09）。

表 28　　有害事象の概要：MUSIC、日本人集団／外国人集団

Subjects [a] with	Japan subset Number (%) of subjects (N = 26)	Non-Japan subset Number (%) of subjects (N = 74)
At least one event	26 (100.0)	55 (74.3)
Occurring within 1 day of IP administration	1 (3.8)	3 (4.1)
Occurring within 3 days of IP administration	3 (11.5)	6 (8.1)
Occurring within 7 days of IP administration	8 (30.8)	15 (20.3)

表 28 有害事象の概要：MUSIC、日本人集団／外国人集団

Subjects [a] with	Japan subset Number (%) of subjects (N = 26)	Non-Japan subset Number (%) of subjects (N = 74)
Occurring within 14 days of IP administration	12 (46.2)	22 (29.7)
Occurring within 30 days of IP administration	17 (65.4)	37 (50.0)
At least one IP-related event	2 (7.7)	4 (5.4)
At least one event of grade 3 severity [b] or higher	9 (34.6)	26 (35.1)
At least one IP-related event of grade 3 severity [b] or higher	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE with outcome death (grade 5 severity [b])	0 (0.0)	3 (4.1)
At least one serious [c] event	6 (23.1)	26 (35.1)
At least one IP-related serious [c] event	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one serious [c] event of grade 3 severity [b] or higher	6 (23.1)	25 (33.8)
At least one IP-related serious [c] event of grade 3 severity [b] or higher	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AESI based on investigator assessment	4 (15.4)	1 (1.4)
At least one IP-related AESI based on investigator assessment	0 (0.0)	1 (1.4)
At least one AESI based on selected MedDRA PT codes	15 (57.7)	14 (18.9)
At least one IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	1 (3.8)	1 (1.4)
At least one skin reaction	12 (46.2)	9 (12.2)
At least one IP-related skin reaction	1 (3.8)	2 (2.7)
At least one skin hypersensitivity reaction	4 (15.4)	1 (1.4)
At least one IP-related skin hypersensitivity reaction	0 (0.0)	1 (1.4)
At least one NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one IP-related NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted only once in that category. Subjects with events in more than one category were counted once in each of those categories.

[b] Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal. If the same event occurred multiple times within a particular subject, the highest severity was reported.

[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalization or prolongation of existing inpatient hospitalization, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital abnormality/birth defect.

Time relative to dosing of ‘within 1 day’ was defined as any event started on study day 1; ‘within 3 days’ was defined as any event started on study day ≤ 3; ‘within 7 days’ was defined as any event started on study day ≤ 7; ‘within 14 days’ was defined as any event started on study day ≤ 14; ‘within 30 days’ was defined as any event started on study day ≤ 30.

Percentages were based on the number of subjects N.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects as per actual dose administered; NOCD = new onset chronic disease; PT = preferred term.

Source: Table 14.3.1.1_b and Table T151.12, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

2.5.5.2.1.3.1 有害事象

MUSIC の日本人集団で比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（日本人集団で 30%超）は、「感染症および寄生虫症」（25/26 例［96.2%］）、「皮膚および皮下組織障害」

（22/26 例［84.6%］）及び「胃腸障害」（11/26 例［42.3%］）であった（表 29）。「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、日本人集団（22/26 例［84.6%］）で外国人集団（20/74 例［27.0%］）と比較して高かった。

比較的よく見られた PT 別の有害事象（日本人集団で 30%超）は、上気道感染（16/26 例［61.5%］）、上咽頭炎（9/26 例［34.6%］）及び下痢（8/26 例［30.8%］）であった（表 29）。上気道感染（日本人集団 16/26 例［61.5%］、外国人集団 20/74 例［27.0%］、以下同順）及び上咽頭炎（9/26 例［34.6%］、3/74 例［4.1%］）の発現割合は日本人集団で外国人集団と比較して高かった。日本人集団で認められた上気道感染及び上咽頭炎の多くはグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1.2_b）。

表 29　日本人集団で 2 例以上に発現した有害事象：MUSIC、日本人集団／外国人集団

System organ class Preferred term (MedDRA Version 25.0)	Japan subset Number (%) of subjects [a] (N = 26)	Non-Japan subset Number (%) of subjects (N = 74)
Total number of TEAEs	255	516
Subjects with any TEAE	26 (100.0)	55 (74.3)
血液およびリンパ系障害	**6 (23.1)**	**13 (17.6)**
貧血	4 (15.4)	3 (4.1)
発熱性好中球減少症	4 (15.4)	3 (4.1)
内分泌障害	**3 (11.5)**	**1 (1.4)**
副腎機能不全	2 (7.7)	0 (0.0)
胃腸障害	**11 (42.3)**	**22 (29.7)**
下痢	8 (30.8)	10 (13.5)
嘔吐	7 (26.9)	14 (18.9)
便秘	4 (15.4)	2 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7 (26.9)**	**23 (31.1)**
発熱	6 (23.1)	20 (27.0)
免疫系障害	**4 (15.4)**	**2 (2.7)**
食物アレルギー	2 (7.7)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**25 (96.2)**	**48 (64.9)**
上気道感染	16 (61.5)	20 (27.0)
上咽頭炎	9 (34.6)	3 (4.1)
COVID-19	5 (19.2)	15 (20.3)
結膜炎	3 (11.5)	3 (4.1)
ウイルス性胃腸炎	3 (11.5)	4 (5.4)
下気道感染	3 (11.5)	5 (6.8)
鼻炎	3 (11.5)	4 (5.4)
突発性発疹	2 (7.7)	0 (0.0)

表 29 日本人集団で 2 例以上に発現した有害事象：MUSIC、日本人集団／外国人集団

System organ class Preferred term (MedDRA Version 25.0)	Japan subset Number (%) of subjects [a] (N = 26)	Non-Japan subset Number (%) of subjects (N = 74)
胃腸炎	2 (7.7)	7 (9.5)
外耳炎	2 (7.7)	1 (1.4)
爪囲炎	2 (7.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**4 (15.4)**	**4 (5.4)**
節足動物咬傷	2 (7.7)	1 (1.4)
挫傷	2 (7.7)	0 (0.0)
臨床検査	**5 (19.2)**	**5 (6.8)**
好中球数減少	3 (11.5)	0 (0.0)
血小板数減少	3 (11.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**3 (11.5)**	**2 (2.7)**
ネフローゼ症候群	2 (7.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (15.4)**	**22 (29.7)**
鼻漏	3 (11.5)	10 (13.5)
皮膚および皮下組織障害	**22 (84.6)**	**20 (27.0)**
おむつ皮膚炎	7 (26.9)	5 (6.8)
皮膚乾燥	4 (15.4)	1 (1.4)
乳児湿疹	4 (15.4)	0 (0.0)
発疹	4 (15.4)	1 (1.4)
汗疹	3 (11.5)	1 (1.4)
湿疹	2 (7.7)	1 (1.4)
紅斑	2 (7.7)	2 (2.7)
蕁麻疹	2 (7.7)	1 (1.4)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than one preferred term were counted once in each of those preferred terms.

Subjects with events in more than one preferred term within the same system organ class were counted only once in that system organ class. Included TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose.

Percentages were based on the number of subjects N.

COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects as per actual dose administered; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.1.1.1_b and Table T151.13, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

2.5.5.2.1.3.2 重症度別の有害事象

MUSIC の日本人集団では、大半の有害事象はグレード 1（2/26 例［7.7%］）又はグレード 2（15/26 例［57.7%］）であった。グレード 3 の有害事象は 8/26 例（30.8%）に認められた。2 例以上に認められたグレード 3 の有害事象は、発熱性好中球減少症（3/26 例［11.5%］）及びネフローゼ症候群（2/26 例［7.7%］）であった。1 例で骨髄移植後にグレード 4 の有害事象（好中球数減少及び血小板数減少）が認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1.2_b）。グレード 3 以上の有害事象の転帰は、ネフローゼ症候群及び肝機能検査異常（各 1 例、いずれも未回復／未消失）を除き回復と確認された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Listing 16.2.7.1）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象はなかった（表 28）。なお、MUSIC の被験者はいずれも重大な基礎疾患を有していた。

2.5.5.2.1.3.3 治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象

MUSIC の日本人集団では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は 2/26 例（7.7%）に 3 件認められた（発熱：2/26 例［7.7%］及び発疹：1/26 例［3.8%］）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1.3_b）。重症度はいずれもグレード 1 又はグレード 2 であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1.4_b）。

2.5.5.2.1.4 死亡

MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の日本人集団では、死亡は認められなかった（表 20、表 24、表 26 及び表 28）。

2.5.5.2.1.5 重篤な有害事象

2.5.5.2.1.5.1 MELODY

日本人集団では、重篤な有害事象が 9 例（ニルセビマブ群 8 例、プラセボ群 1 例）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、アデノウイルス性上気道感染、肺炎及び熱性痙攣（ニルセビマブ群各 2 例）であった（表 30）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（表 20）。

表 30　　重篤な有害事象：MELODY、日本人集団

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
Total number of TESAEs	1	17	18
Subjects with any TESAE	1 (2.1)	8 (8.1)	9 (6.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.7)**
発熱	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	**1 (2.1)**	**5 (5.1)**	**6 (4.1)**
アデノウイルス性上気道感染	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
肺炎	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
ウイルス性気管支炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
突発性発疹	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
手足口病	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
下気道感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)

表 30 重篤な有害事象：MELODY、日本人集団

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
ウイルス性下気道感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
RS ウイルス細気管支炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
RS ウイルス気管支炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
尿路感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
気管支炎	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)
神経系障害	**0 (0.0)**	**2 (2.0)**	**2 (1.4)**
熱性痙攣	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.4)
血管障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.7)**
川崎病	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred terms.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Source: Table 14.3.1.2.1j, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.5.2 MEDLEY

2.5.5.2.1.5.2.1 シーズン 1

併合コホートの日本人集団では、重篤な有害事象がニルセビマブ群 5/24 例（20.8%）に認められ、パリビズマブ群では認められなかった（表 31）。すべての事象の転帰は回復と確認された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.7.4.1）。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（表 24）。

呼吸器感染に関連する重篤な有害事象が認められた 3 例中 2 例（被験者番号 [redacted]：ウイルス性下気道感染、被験者番号 [redacted]：肺炎）では、多胎又は同居の喫煙者がいる等の被験者背景が認められた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.7.4.1 及び Listing 16.2.4.2）。これらの被験者背景には投与群間で数値的な差が認められた（2.5.4.3.2.2.1 項）。

表 31 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける重篤な有害事象：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

System organ class Preferred term (MedDRA Version 25.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N = 9)	Nirse-vimab (N = 24)	Palivi-zumab (N = 5)	Nirse-vimab (N = 16)	Palivi-zumab (N = 4)	Nirse-vimab (N = 8)
Total number of TESAEs	0	5	0	3	0	2
Subjects with any TESAE	0 (0.0)	5 (20.8)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	2 (25.0)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**4 (16.7)**	**0 (0.0)**	**3 (18.8)**	**0 (0.0)**	**1 (12.5)**

表 31 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける重篤な有害事象：MEDLEY シーズン 1、日本人集団

System organ class Preferred term (MedDRA Version 25.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N = 9)	Nirse-vimab (N = 24)	Palivi-zumab (N = 5)	Nirse-vimab (N = 16)	Palivi-zumab (N = 4)	Nirse-vimab (N = 8)
気管支炎	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
ウイルス性下気道感染	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**1 (4.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (12.5)**
乳児無呼吸	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred term.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to 1st dose of Season 2, whichever came earlier.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

Source: Table 14.3.3.1.1j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

2.5.5.2.1.5.2.2 シーズン 2

MEDLEY シーズン 2 の日本人集団では、重篤な有害事象は認められなかった（表 26）。

2.5.5.2.1.5.3 MUSIC

MUSIC の日本人集団では、重篤な有害事象は 6/26 例（23.1%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はネフローゼ症候群（2/26 例［7.7%］）であった（表 32）。これらの 2 例の被験者はいずれも同意取得時に継続中の基礎疾患としてネフローゼ症候群を有しており、ニルセビマブ投与後の試験期間中にネフローゼ症候群が再燃した。重篤な有害事象の転帰はネフローゼ症候群（1 例、未回復／未消失）を除き回復と確認された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR SAE narrative）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（表 28）。

表 32 日本人集団で認められた重篤な有害事象：MUSIC、日本人集団／外国人集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.0)	Japan subset Number (%) of subjects [a] (N = 26)	Non-Japan subset Number (%) of subjects (N = 74)
Total number of TESAEs	9	77
Subjects with any TESAE	6 (23.1)	26 (35.1)
内分泌障害	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**
副腎機能不全	1 (3.8)	0 (0.0)

表 32 日本人集団で認められた重篤な有害事象：MUSIC、日本人集団／外国人集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.0)	Japan subset Number (%) of subjects [a] (N = 26)	Non-Japan subset Number (%) of subjects (N = 74)
免疫系障害	**1 (3.8)**	**2 (2.7)**
血球貪食性リンパ組織球症	1 (3.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**3 (11.5)**	**21 (28.4)**
細菌感染	1 (3.8)	0
胃腸炎	1 (3.8)	1 (1.4)
下気道感染	1 (3.8)	3 (4.1)
肺炎	1 (3.8)	4 (5.4)
腎および尿路障害	**2 (7.7)**	**0 (0.0)**
ネフローゼ症候群	2 (7.7)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than one preferred term were counted once in each of those preferred terms.

Subjects with events in more than one preferred term within the same system organ class were counted only once in that system organ class. Included TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose.

Percentages are based on the number of subjects N.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects as per actual dose administered; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

Source: Table 14.3.1.2.1_b and Table T151.21, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

2.5.5.2.1.6 皮膚反応及び皮膚過敏症反応

MELODY 併合コホートの日本人集団では、Day 361 までの皮膚反応の発現割合は、ニルセビマブ群（69/99 例［69.7%］）でプラセボ群（29/47 例［61.7%］）と比較して高く（表 33）、また、いずれの投与群でも日本人集団で全体集団（ニルセビマブ群 535/1997 例［26.8%］、プラセボ群 263/997 例［26.4%］）と比較して高かった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.3.1.7.1）。日本人集団では、過敏症／アレルギー反応は認められず（表 33）、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応はなかった（表 20）。

日本人集団で比較的よく見られた皮膚反応の特徴（いずれかの投与群で 10%超）は、紅斑性（ニルセビマブ群 35/99 例［35.4%］vs プラセボ群 12/47 例［25.5%］、以下同順）、そう痒性（16/99 例［16.2%］vs 10/47 例［21.3%］）、丘疹状（17/99 例［17.2%］vs 8/47 例［17.0%］）、黄斑性（17/99 例［17.2%］vs 5/47 例［10.6%］）、その他の反応（15/99 例［15.2%］vs 3/47 例［6.4%］）及び斑状丘疹状（5/99 例［5.1%］vs 6/47 例［12.8%］）であった。血管浮腫を伴う皮膚反応は認められなかった（表 33）。

いずれかの投与群において 30%超の被験者で皮膚反応が見られた部位は、顔（ニルセビマブ群 53/99 例［53.5%］vs プラセボ群 16/47 例［34.0%］、以下同順）、胴（40/99 例［40.4%］vs 23/47 例［48.9%］）、腕（32/99 例［32.3%］vs 10/47 例［21.3%］）、首（30/99 例［30.3%］vs 10/47 例［21.3%］）及び脚（30/99 例［30.3%］vs 10/47 例［21.3%］）であった。また、そのほ

かにいずれかの投与群で 20%超の被験者で皮膚反応が見られた部位は、手（24/99 例［24.2%］vs 9/47 例［19.1%］）、足（23/99 例［23.2%］vs 10/47 例［21.3%］）及び臀部／鼠径部（18/99 例［18.2%］vs 11/47 例［23.4%］）であった。全身症状を伴う皮膚反応の発現割合は、ニルセビマブ群で 30.3%（30/99 例）、プラセボ群で 31.9%（15/47 例）であった。皮膚反応発現の 14 日以内に薬剤投与又はワクチン接種があった被験者の割合は、ニルセビマブ群で 46.5%（46/99 例）、プラセボ群で 29.8%（14/47 例）であった（表 33）。

表 33　皮膚反応の要約：MELODY 併合コホート、日本人集団

	Number (%) of Subjects [a]		
Subjects with	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
Hypersensitivity/allergic reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any skin reaction	29 (61.7)	69 (69.7)	98 (67.1)
Macular	5 (10.6)	17 (17.2)	22 (15.1)
Papular	8 (17.0)	17 (17.2)	25 (17.1)
Maculopapular	6 (12.8)	5 (5.1)	11 (7.5)
Urticarial	1 (2.1)	8 (8.1)	9 (6.2)
Angioedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythematous	12 (25.5)	35 (35.4)	47 (32.2)
Blisters	3 (6.4)	5 (5.1)	8 (5.5)
Mucosal erosions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ulceration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epidermal detachment	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
Target shaped lesions	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
Pruritic	10 (21.3)	16 (16.2)	26 (17.8)
Other reaction	3 (6.4)	15 (15.2)	18 (12.3)
Skin reaction distribution			
Generalized	15 (31.9)	31 (31.3)	46 (31.5)
Symmetrical	18 (38.3)	34 (34.3)	52 (35.6)
Location of skin reaction			
Head	9 (19.1)	13 (13.1)	22 (15.1)
Face	16 (34.0)	53 (53.5)	69 (47.3)
Neck	10 (21.3)	30 (30.3)	40 (27.4)
Trunk	23 (48.9)	40 (40.4)	63 (43.2)
Arms	10 (21.3)	32 (32.3)	42 (28.8)
Hands	9 (19.1)	24 (24.2)	33 (22.6)
Legs	10 (21.3)	30 (30.3)	40 (27.4)
Feet	10 (21.3)	23 (23.2)	33 (22.6)
Buttocks/groin	11 (23.4)	18 (18.2)	29 (19.9)
History of recent viral illness	8 (17.0)	10 (10.1)	18 (12.3)
Skin reactions accompanied by any systemic symptoms	15 (31.9)	30 (30.3)	45 (30.8)
Fever	15 (31.9)	30 (30.3)	45 (30.8)
Pharyngitis	4 (8.5)	10 (10.1)	14 (9.6)
Lethargy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhea	1 (2.1)	3 (3.0)	4 (2.7)

表 33 皮膚反応の要約：MELODY 併合コホート、日本人集団

Subjects with	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 47)	Nirsevimab (N = 99)	Total (N = 146)
Hematuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint involvement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Exposure to the following type of drugs within 14 days of onset of skin reaction symptoms	14 (29.8)	46 (46.5)	60 (41.1)
Antibacterial sulfonamides	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antiepileptic	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)
Beta-lactam antibiotics	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)
NSAIDs	1 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.4)
Vaccines	5 (10.6)	30 (30.3)	35 (24.0)
Other	11 (23.4)	31 (31.3)	42 (28.8)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted once in that category. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

N = number of subjects; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Source: Table 14.3.1.7.1j, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

MEDLEY シーズン 1 併合コホートの日本人集団では、Day 361 までの皮膚反応の発現割合は、ニルセビマブ群で 83.3%（20/24 例）、パリビズマブ群で 77.8%（7/9 例）であった（表 34）。併合コホートの日本人集団での発現割合（81.8%［27/33 例］）は全体集団（20.5%［188/918 例］）と比較して高かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.6.1.1）。過敏症／アレルギー反応は認められなかった（表 34）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.5.1.1j）。

比較的よく見られた皮膚反応の特徴（いずれかの投与群で 20%超）は、紅斑性（ニルセビマブ群 14/24 例［58.3%］vs パリビズマブ群 6/9 例［66.7%］、以下同順）、丘疹状（9/24 例［37.5%］vs 3/9 例［33.3%］）、そう痒性（6/24 例［25.0%］vs 3/9 例［33.3%］）、黄斑性（4/24［16.7%］vs 2/9 例［22.2%］）及び斑状丘疹状（3/24 例［12.5%］vs 2/9 例［22.2%］）であった（表 34）。

対称性の皮膚反応はニルセビマブ群 15/24 例（62.5%）、パリビズマブ群 6/9 例（66.7%）に認められ、全身性の皮膚反応はニルセビマブ群 8/24 例（33.3%）、パリビズマブ群 5/9 例（55.6%）に認められた。半数以上の被験者が顔（ニルセビマブ群 11/24 例［45.8%］vs パリビズマブ群 7/9 例［77.8%］、以下同順）又は胴（13/24 例［54.2%］vs 5/9 例［55.6%］）に皮膚反応を認めた。そのほかに皮膚反応がよく見られた部位（いずれかの投与群で 30%超）は、脚（10/24 例［41.7%］vs 4/9 例［44.4%］）、足（9/24 例［37.5%］vs 3/9 例［33.3%］）、首（8/24 例［33.3%］vs 3/9 例［33.3%］）、腕（8/24 例［33.3%］vs 4/9 例［44.4%］）及び頭（6/24 例［25.0%］vs 6/9 例［66.7%］）であった。全身症状を伴う皮膚反応は、ニルセビマブ群 7/24 例（29.2%）、パリビズマブ群 3/9 例（33.3%）に認められた（表 34）。

表 34 皮膚反応の要約：MEDLEY シーズン 1 併合コホート、日本人集団

併合コホート	Number (%) of Subjects[a]		
Subjects with	Palivizumab (N = 9)	Nirsevimab (N = 24)	Total (N = 33)
Hypersensitivity/allergic reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any skin reaction	7 (77.8)	20 (83.3)	27 (81.8)
Macular	2 (22.2)	4 (16.7)	6 (18.2)
Papular	3 (33.3)	9 (37.5)	12 (36.4)
Maculopapular	2 (22.2)	3 (12.5)	5 (15.2)
Urticarial	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (3.0)
Angioedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythematous	6 (66.7)	14 (58.3)	20 (60.6)
Blisters	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mucosal erosions	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (3.0)
Ulceration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epidermal detachment	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (3.0)
Target shaped lesions	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.0)
Pruritic	3 (33.3)	6 (25.0)	9 (27.3)
Other reaction	1 (11.1)	3 (12.5)	4 (12.1)
Skin reaction distribution			
Generalized	5 (55.6)	8 (33.3)	13 (39.4)
Symmetrical	6 (66.7)	15 (62.5)	21 (63.6)
Location of skin reaction			
Head	6 (66.7)	6 (25.0)	12 (36.4)
Face	7 (77.8)	11 (45.8)	18 (54.5)
Neck	3 (33.3)	8 (33.3)	11 (33.3)
Trunk	5 (55.6)	13 (54.2)	18 (54.5)
Arms	4 (44.4)	8 (33.3)	12 (36.4)
Hands	2 (22.2)	4 (16.7)	6 (18.2)
Legs	4 (44.4)	10 (41.7)	14 (42.4)
Feet	3 (33.3)	9 (37.5)	12 (36.4)
Buttocks/groin	1 (11.1)	7 (29.2)	8 (24.2)
History of recent viral illness	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (6.1)
Skin reactions accompanied by any systemic symptoms	3 (33.3)	7 (29.2)	10 (30.3)
Fever	3 (33.3)	7 (29.2)	10 (30.3)
Pharyngitis	2 (22.2)	4 (16.7)	6 (18.2)
Lethargy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhea	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (9.1)
Hematuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint involvement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Exposure to the following type of drugs within 14 days of onset of skin reaction symptoms	6 (66.7)	17 (70.8)	23 (69.7)
Antibacterial sulfonamides	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antiepileptic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Beta-lactam antibiotics	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (3.0)

表 34 皮膚反応の要約：MEDLEY シーズン 1 併合コホート、日本人集団

併合コホート	Number (%) of Subjects[a]		
Subjects with	Palivizumab (N = 9)	Nirsevimab (N = 24)	Total (N = 33)
NSAIDs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaccines	3 (33.3)	7 (29.2)	10 (30.3)
Other	6 (66.7)	17 (70.8)	23 (69.7)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted once in that category. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Source: Table 14.3.6.1.1j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

MEDLEY シーズン 2 の日本人集団では、皮膚反応は NIRS/NIRS 群 6/8 例（75.0%）、PALI/NIRS 群 1/3 例（33.3%）に認められ、PALI/PALI 群では認められなかった。過敏症／アレルギー反応は認められなかった（表 35）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.5.1.2j）。

いずれかの投与群で 2 例以上に認められた皮膚反応の特徴は、丘疹状（NIRS/NIRS 群 4/8 例［50.0%］vs PALI/NIRS 群 1/3 例［33.3%］vs PALI/PALI 群 0/1 例［0.0%］、以下同順）、紅斑性（2/8 例［25.0%］vs 0/3 例［0.0%］vs 0/1 例［0.0%］）、水泡（2/8 例［25.0%］vs 0/3 例［0.0%］vs 0/1 例［0.0%］）及びそう痒性（2/8 例［25.0%］vs 0/3 例［0.0%］vs 0/1 例［0.0%］）であった（表 35）。

全身性の皮膚反応は NIRS/NIRS 群 5/8 例（62.5%）、PALI/NIRS 群 1/3 例（33.3%）、対称性の皮膚反応は NIRS/NIRS 群 3/8 例（37.5%）、PALI/NIRS 群 1/3 例（33.3%）に認められた。半数の被験者で皮膚反応が脚に認められた（NIRS/NIRS 群 5/8 例［62.5%］vs PALI/NIRS 群 1/3 例［33.3%］、以下同順）。そのほかにいずれかの投与群で 2 例以上に認められた皮膚反応の部位は、胴（3/8 例［37.5%］vs 1/3 例［33.3%］）、足（4/8 例［50.0%］vs 0/3 例［0.0%］）、腕（3/8 例［37.5%］vs 0/3 例［0.0%］）、手（3/8 例［37.5%］vs 0/3 例［0.0%］）及び顔（2/8 例［25.0%］vs 0/3 例［0.0%］）であった。全身症状を伴う皮膚反応は、NIRS/NIRS 群 4/8 例（50.0%）、PALI/NIRS 群 1/3 例（33.3%）に認められた（表 35）。

表 35 皮膚反応の要約：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

CLD/CHD コホート	Number (%) of Subjects[a]			
Subjects with	Palivizumab/ Palivizumab (N = 1)	Palivizumab/ Nirsevimab (N = 3)	Nirsevimab/ Nirsevimab (N = 8)	Total (N = 12)
Hypersensitivity/allergic reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any skin reaction	0 (0.0)	1 (33.3)	6 (75.0)	7 (58.3)
Macular	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (8.3)
Papular	0 (0.0)	1 (33.3)	4 (50.0)	5 (41.7)
Maculopapular	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (8.3)
Urticarial	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (8.3)
Angioedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythematous	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)
Blisters	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)

表 35 皮膚反応の要約：MEDLEY シーズン 2、日本人集団

CLD/CHD コホート	Number (%) of Subjects[a]			
Subjects with	Palivizumab/ Palivizumab (N = 1)	Palivizumab/ Nirsevimab (N = 3)	Nirsevimab/ Nirsevimab (N = 8)	Total (N = 12)
Mucosal erosions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ulceration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epidermal detachment	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (8.3)
Target shaped lesions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritic	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)
Other reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin reaction distribution				
Generalized	0 (0.0)	1 (33.3)	5 (62.5)	6 (50.0)
Symmetrical	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (37.5)	4 (33.3)
Location of skin reaction				
Head	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Face	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)
Neck	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (8.3)
Trunk	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (37.5)	4 (33.3)
Arms	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (25.0)
Hands	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (25.0)
Legs	0 (0.0)	1 (33.3)	5 (62.5)	6 (50.0)
Feet	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)	4 (33.3)
Buttocks/groin	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (8.3)
History of recent viral illness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin reactions accompanied by any systemic symptoms	0 (0.0)	1 (33.3)	4 (50.0)	5 (41.7)
Fever	0 (0.0)	1 (33.3)	4 (50.0)	5 (41.7)
Pharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)	4 (33.3)
Lethargy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hematuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint involvement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Exposure to the following type of drugs within 14 days of onset of skin reaction symptoms	0 (0.0)	1 (33.3)	6 (75.0)	7 (58.3)
Antibacterial sulfonamides	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antiepileptic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Beta-lactam antibiotics	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NSAIDs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaccines	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (16.7)
Other	0 (0.0)	1 (33.3)	5 (62.5)	6 (50.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted once in that category. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Source: Table 14.3.6.1.2j, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

MUSIC の日本人集団では、皮膚反応が 12/26 例（46.2%）に認められ（表 36）、そのうち 1/26 例（3.8%）に治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応が認められた（発疹）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.4.2_b）。

皮膚反応の発現割合は、日本人集団（12/26 例［46.2%］）で外国人集団（9/74 例［12.2%］）と比較して高かった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table T151.31）。日本人集団で発現割合が高かった理由としては、同意取得時に MedDRA の器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」に分類される病歴を有する被験者の割合が日本人集団で高かったことが考えられる（日本人集団 16/26 例［61.5%］、外国人集団 9/74 例［12.2%］）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.7.2_b 及び Table T151.09）。MUSIC での皮膚反応の詳細については臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.1 項を参照されたい。

表 36　　皮膚反応の要約：MUSIC、日本人集団

Subjects[a] with	Number (%) of subjects (N = 26)
Hypersensitivity/allergic reaction	4 (15.4)
Any skin reaction	12 (46.2)
Macular	0 (0.0)
Papular	4 (15.4)
Maculopapular	2 (7.7)
Urticarial	3 (11.5)
Angioedema	0 (0.0)
Erythematous	6 (23.1)
Blisters	0 (0.0)
Mucosal erosions	0 (0.0)
Ulceration	0 (0.0)
Epidermal detachment	0 (0.0)
Target-shaped lesions	0 (0.0)
Pruritic	2 (7.7)
Other	2 (7.7)
Skin reaction distribution	8 (30.8)
Generalized	4 (15.4)
Symmetrical	8 (30.8)
Location of skin reaction	12 (46.2)
Head	1 (3.8)
Face	9 (34.6)
Neck	4 (15.4)
Trunk	5 (19.2)
Arms	4 (15.4)
Hands	2 (7.7)
Legs	6 (23.1)
Feet	1 (3.8)
Buttocks/groin	2 (7.7)
History of recent viral illness	0 (0.0)
Skin reactions accompanied by any systemic symptoms	4 (15.4)

表 36 皮膚反応の要約：MUSIC、日本人集団

Subjects[a] with	Number (%) of subjects (N = 26)
Fever	3 (11.5)
Pharyngitis	0 (0.0)
Lethargy	0 (0.0)
Diarrhea	2 (7.7)
Hematuria	0 (0.0)
Joint involvement	0 (0.0)
Exposure to the following type of drugs within 14 days of onset of skin reaction symptoms	8 (30.8)
Antibacterial sulfonamides	2 (7.7)
Antiepileptic	1 (3.8)
Beta-lactam antibiotics	3 (11.5)
NSAIDs	1 (3.8)
Vaccines	0 (0.0)
Other	8 (30.8)

[a] Subjects with multiple events in the same category were counted only once in that category. Subjects with events in more than one category were counted once in each of those categories.

Percentages were based on the number of subjects N.

N = number of subjects as per actual dose administered; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Source: Table 14.3.1.4_b, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

MUSIC の日本人集団では、皮膚過敏症反応が 4/26 例（15.4%）に認められた。2 例以上に見られた皮膚過敏症反応（PT）は食物アレルギー及び蕁麻疹（各 2/26 例［7.7%］）であった（表 37）。皮膚過敏症反応はいずれもグレード 1 であり、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応はなかった（表 28）。

表 37 皮膚過敏症反応：MUSIC、日本人集団

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 25.0)	Number (%) of subjects[a] (N = 26)
Total number of treatment-emergent skin hypersensitivity reactions	5
Subjects with any treatment-emergent skin hypersensitivity reaction	4 (15.4)
免疫系障害	**3 (11.5)**
食物アレルギー	2 (7.7)
造影剤アレルギー	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	**2 (7.7)**
蕁麻疹	2 (7.7)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than one preferred term were counted once in each of those preferred terms.

Subjects with events in more than one preferred term within the same system organ class were counted only once in that system organ class.

Included TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose.
Percentages were based on the number of subjects N.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects as per actual dose administered; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 14.3.1.4.4_b, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

2.5.5.2.1.7 注目すべき有害事象

MELODY 併合コホートの日本人集団では、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象（臨床に関する概括評価 2.5.5.3.1.6 項）は認められなかった（表 20）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は両投与群で概ね同程度であった（ニルセビマブ群 46/99 例［46.5%］vs プラセボ群 21/47 例［44.7%］、以下同順）。比較的よく見られた MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、乳児湿疹（20/99 例［20.2%］vs 7/47 例［14.9%］）、湿疹（11/99 例［11.1%］vs 6/47 例［12.8%］）及び接触皮膚炎（10/99 例［10.1%］vs 3/47 例［6.4%］）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.3.1.3.1.2j）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象はなかった（表 20）。

MEDLEY シーズン 1 の併合コホートの日本人集団では、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は認められなかった（表 24）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は、ニルセビマブ群 17/24 例（70.8%）、パリビズマブ群 7/9 例（77.8%）に認められ（以下同順）、過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリに該当する事象は、16/24 例（66.7%）及び 7/9 例（77.8%）、血小板減少症のカテゴリに該当する事象は 1/24 例（4.2%）及び 0/9 例（0.0%）に認められた。比較的よく見られた MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象（いずれかの投与群で 20%超）は、乳児湿疹（10/24 例［41.7%］vs 5/9 例［55.6%］）及び湿疹（3/24 例［12.5%］vs 2/9 例［22.2%］）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.4.5.1j）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象はなかった（表 24）。

MEDLEY シーズン 2 の日本人集団では、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は認められなかった（表 26）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は、NIRS/NIRS 群 3/8 例（37.5%）、PALI/NIRS 群 1/3 例（33.3%）に認められ、PALI/PALI 群では認められなかった（0/1 例［0.0%］）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた PT はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.4.5.2j）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象はなかった（表 26）。

MUSIC の日本人集団では、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は 4/26 例（15.4%）に 5 件認められ、いずれも皮膚過敏症と評価された。2 例以上に認められた事象は食物アレルギー（PT）及び蕁麻疹（PT）（各 2/26 例［7.7%］）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.3.1.1_b）。いずれの事象もグレード 1 であり、治験薬に関連すると判断された治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象はなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.3.1.2_b 及び Table 14.3.1.3.1.3_b）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は 15/26 例（57.7%）に認められ、その多くは過敏症のカテゴリに該当した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.3.2.1_b）。治験薬投与後 1 日以内に 1/26 例（3.8%）に MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象（発疹）が認められ、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.3.2.1.1_b 及び Table 14.3.1.3.2.2_b）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.3.2.3_b）。MedDRA PT で定義され

た注目すべき有害事象の発現割合は日本人集団（15/26 例［57.7%］で外国人集団（14/74 例［18.9%］）と比較して数値的に高かった（表 28）。比較的よく見られた器官別大分類は「皮膚および皮下組織障害」であり、日本人集団（13/26 例［50.0%］）で外国人集団（9/74 例［12.2%］）と比較して発現割合が高かった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.3.2.1_b 及び Table T151.25）。日本人集団で発現割合が高かった理由としては、同意取得時に MedDRA の器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」に分類される病歴を有する被験者の割合が日本人集団で高かったことが考えられた（日本人集団 16/26 例［61.5%］、外国人集団 9/74 例［12.2%］）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.7.2_b 及び Table T151.09）。

2.5.5.3 安全性に関する結論

MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の全体集団／外国人集団及び日本人集団の安全性の結果から、日本人集団においてニルセビマブの安全性に懸念は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、以下の用法及び用量に基づき、合計 152 例の日本人被験者にニルセビマブを投与した（MUSIC で 100 mg を投与された 1[redacted] か月齢の 1 例を除く）。

- 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児では体重 5 kg 未満の場合は 1 回 50 mg、5 kg 以上の場合は 1 回 100 mg を筋肉内注射。
- 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児では 1 回 200 mg を筋肉内注射。

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える早産児及び正期産児における有効性について、MELODY 主要コホートの日本人集団（50 例）では、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合はニルセビマブ群（9.1%）でプラセボ群（5.9%）と比較して数値的に高かった。また、MELODY 併合コホートの日本人集団（147 例）における Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合は、ニルセビマブ群で 3.0%、プラセボ群で 4.3%であった。本試験の日本人集団は有効性を評価する検出力を有していないため、結果の解釈には注意が必要であり、さらに、日本人集団では、RS ウイルス感染症の既知のリスク因子等を含む被験者背景に投与群間で不均衡が認められたことから、日本人集団の結果のみから結論を得ることは困難である。一方、ニルセビマブは外因性の RS ウイルスを標的とし、目標濃度を上回れば薬効を示すと考えられることから、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予測される。日本人集団と全体集団で PK、薬力学及び PK／薬力学プロファイルに大きな差はないことから、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の有効性は、全体集団と同様に日本人集団でも期待できる。

MEDLEY のパリビズマブが適応となる RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 か月齢以下の日本人被験者では、シーズン 1 の Day 151 までに MA RSV LRTI は認められなかった。また、24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を組み入れた MUSIC では、日本人集団で Day 151 までに治験実施計画書で規定した MA RSV LRTI に該当する事象の発現はなかった。日本人集団と全体集団又は外国人集団の PK、薬力学及び PK／薬力学プロファイルは類似しており、上述の作用機序も考慮すると、Study 3 及び MELODY の全体集団において認められた有効性は日本人集団にも外挿可能であり、RS ウイルス感染症の重症化リスク因子を有する生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 か月齢以下の日本人小児でも同様の有効性が期待できる。

安全性については、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の日本人集団に懸念は認められず、日本人集団におけるニルセビマブの安全性プロファイルは全体集団と概ね一致していた。

以上より、ニルセビマブは、全体集団と同様に日本人集団でも良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことが期待される。さらに、本剤が単回投与であることを踏まえると、反復投与による負荷を大幅に軽減することが可能になると考える。

2.5.7 参考文献

Domachowske et al 2021

Domachowske JB, Anderson EJ, Goldstein M. The future of respiratory syncytial virus disease prevention and treatment. Infect Dis Ther. 2021;10(Suppl 1):47-60.

Kobayashi et al 2022

Kobayashi Y, Togo K, Agosti Y, McLaughlin JM. Epidemiology of respiratory syncytial virus in Japan: A nationwide claims database analysis. Pediatr Int. 2022;64(1):e14957.

Miyama et al 2021

Miyama T, Iritani N, Nishio T, Ukai T, Satsuki Y, Miyata H, et al. Seasonal shift in epidemics of respiratory syncytial virus infection in Japan. Epidemiol Infect. 2021;149:e55.

Ralston et al 2014

Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics. 2014;134(5):e1474-502.

感染症週報第 51・52 週

厚生労働省及び国立感染症研究所 感染症週報、2022 年第 51 週・52 週、通巻第 24 巻第 51・52 合併号、https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2022/idwr2022-51-52.pdf（2023 年 4 月 17 日アクセス）

シナジス®添付文書 2021

Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250404A1020_3_02/（2023 年 7 月 10 日アクセス）

小児 RS ウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021

日本小児呼吸器学会/日本新生児成育医学会. 小児 RS ウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021.

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022

小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022.

堤 2005

堤裕幸、RS ウイルス感染症. 感染症学雑誌. 2005; 79(11):857-63.

日本小児科学会神奈川県地方会感染症小委員会他 2022

日本小児科学会神奈川県地方会感染症小委員会・日本小児科学会神奈川県地方会幹事代表,「2022 年シーズンのシナジス投与スケジュールに関する勧奨」. 2022 年 1 月 20 日、https://jps-kanagawa.jp/documents/sinazisu_1.pdf（2022 年 9 月 1 日アクセス）