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]

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
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 4
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 緒言 5
2.7.1.1.2 処方開発 5
2.7.1.1.2.1 原薬開発 6
2.7.1.1.2.2 製剤開発 6
2.7.1.1.3 生体試料分析法 7
2.7.1.1.3.1 Lyra RSV + hMPV RT-PCR アッセイ 11
2.7.1.1.3.2 血清中ニルセビマブ濃度測定法 11
2.7.1.1.3.3 血清中パリビズマブ（シナジス®）濃度測定法 12
2.7.1.1.3.4 ニルセビマブに対する ADA 及び中和分析法、並びに YTE に対する ADA 分析法 12
2.7.1.1.3.5 パリビズマブに対する ADA 分析法 14
2.7.1.1.3.6 抗 RS ウイルス中和分析法 15
2.7.1.1.3.7 RS ウイルスサブタイピング分析法 16
2.7.1.1.3.8 遺伝子型耐性の特性評価分析法 17
2.7.1.1.3.9 表現型耐性の特性評価分析法 18
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.1.4 付録 20
2.7.1.4.1 分析法の要約 20
2.7.1.4.2 生体試料分析法バリデーション報告書の要約 28

表目次

表 1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要で引用した試験の一覧 5
表 2 製剤開発の概要 6
表 3 生体試料分析法の概要 8
表 4 Lyra RSV + hMPV RT-PCR アッセイの特性 11
表 5 ヒト血清中ニルセビマブに対する ADA 分析法の特性 14
表 6 ヒト血清中パリビズマブに対する ADA 分析法の特性 15
表 7 抗 RS ウイルス中和分析法のパラメータ 16
表 8 RS ウイルス G 遺伝子サブタイピング分析法の特性 17

表 9　RS ウイルス F 遺伝子ジェノタイピング分析法の特性 18
表 10　RS ウイルスサブタイピング分析法の特性 20
表 11　使用した分析法及びバリデーション報告書の試験ごとの概要 21
表 12　ヒト血清中ニルセビマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（MedImmune；Method CT-050832） 28
表 13　ヒト血清中ニルセビマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（[redacted]；Method ICD 817） 33
表 14　ヒト血清中パリビズマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（[redacted]；Method ICD 173） 38
表 15　抗 RS ウイルス中和分析法の性能の要約 42

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
AZ	AstraZeneca：アストラゼネカ
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid：相補的 DNA
CSR	clinical study report：治験総括報告書
cVAP	clinical virology analysis plan：臨床ウイルス分析計画書
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
ECL	electrogenerated chemiluminescence：電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay：酵素免疫測定（法）
Fc	fragment crystallizable
FC IC_{50}	fold change half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度の変化倍率
FFU	foci forming units：フォーカス形成単位
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
hMPV	human metapneumovirus：ヒトメタニューモウイルス
HVR2	second hypervariable region：第 2 超可変領域
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
IU	international unit
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
MEDI8897	nirsevimab：ニルセビマブ
MRD	minimum required dilution：最小希釈倍率
MSD	Meso Scale Discovery
PCR	polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
PFS	pre-filled syringe：プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetics：薬物動態
RNA	ribonucleic acid：リボ核酸
rRSV	recombinant RS virus：遺伝子組換え RS ウイルス
RSV	respiratory syncytial virus：RSウイルス
RT-PCR	reverse transcriptase-PCR：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
w/v	weight/volume
WHO	World Health Organization：世界保健機関
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）

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

本概要では、24 か月齢以下の小児における RS ウイルス下気道疾患の予防を適応とするニルセビマブ（MEDI8897）の本承認申請に含めた製剤開発及び臨床試験で使用した分析法の概要を示す。生体試料分析法には、RS ウイルス感染を確認するための検査、PK 解析のための血清中ニルセビマブ濃度の測定、ニルセビマブに対する ADA、抗 RS ウイルス中和抗体、並びに RS ウイルスのサブタイピング及びジェノタイピングが含まれる。ニルセビマブ濃度については、Study 1 の探索的目的として、鼻腔内洗浄液検体も測定した。しかし、当該データは本承認申請では引用しておらず、本概要ではその方法についてこれ以上記載しない。

ニルセビマブは、遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1 カッパ（IgG1κ）モノクローナル抗体であり、RS ウイルス融合 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 に存在する高度に保存されたエピトープに結合する（RS ウイルスのサブタイプ A 株及び B 株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おいて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（Zhu et al 2017 を参照）。

本申請に際し評価した臨床試験の一覧を表 1 に示す。これらの試験は、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。前期第 I 相試験及び後期第 I 相／前期第 II 相試験は、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。これらの変更は、市販製剤が臨床開発を通じて使用された臨床製剤と同等であることを示す分析的同等性／同質性により支持された（Comparability 報告書を参照、第 3 部 2.S.2.6 項）。

表 1　　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要で引用した試験の一覧

試験番号	試験略称	第 5 部での資料番号
D5290C00001	Study 1	5.3.3.1
D5290C00002	Study 2	5.3.3.1
D5290C00003	Study 3	5.3.5.1
D5290C00004	MELODY	5.3.5.1
D5290C00005	MEDLEY	5.3.5.1
D5290C00008	MUSIC	5.3.5.2

2.7.1.1.2 処方開発

本項では、ニルセビマブの開発に際し原薬及び製剤に加えた変更を要約する。

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 PFS 充填無菌液剤であり、0.5 mL（50 mg）又は 1.0 mL（100 mg）の 2 含量とする予定である。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。[redacted]、主要な規制当局（米国食品医薬品局、欧州医薬品庁、及び医薬品医療機器総合機構）より、[redacted]

[redacted]、との肯定的な助言を得ている。

2.7.1.1.2.1 原薬開発

ニルセビマブ原薬は、3 つのプロセス（プロセス 1、2 及び 3）を経て開発した。必要な原薬量を確保するとともに、製造施設への適合性を高め、より頑健なプロセスを確実なものとするため、開発期間を通じて変更を加えた。これらプロセス間の変更及びそれを支持する同等性／同質性試験の詳細を第 2 部 3.S.2.6.3 項に示す。

2.7.1.1.2.2 製剤開発

ニルセビマブ製剤は、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 精製白糖及び 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。

凍結乾燥製剤と液剤の間で 1 回の処方変更を行った。処方に加えて、容器／施栓系及び仕様について、いくつかの点を変更した。臨床試験に対応した製剤の処方及び仕様の一覧を表 2 に示す。

表 2　　製剤開発の概要

	Process 1	Process 2 (200 L)	Process 2 (2000 L)	Process 3
Dosage form	Lyophilised Vial	Liquid in Vial		Liquid in Pre-filled Syringe
Protein concentration	100 mg/mL	100 mg/mL		100 mg/mL
Formulation	30 mM, L-histidine/L-histidine-HCl, 80 mM L-arginine-HCl, 120 mM sucrose, and 0.04% (w/v) polysorbate 80, pH 6.0	30 mM, L-histidine/L-histidine-HCl, 80 mM L-arginine-HCl, 120 mM sucrose, and 0.02% (w/v) polysorbate 80, pH 6.0		30 mM, L-histidine/L-histidine-HCl, 80 mM L-arginine-HCl, 120 mM sucrose, and 0.02% (w/v) polysorbate 80, pH 6.0
Nominal volume	1 mL (post-recon)	0.5 mL		0.5 mL fill; or 1.0 mL fill
Primary container	5 mL vial	2R vial	2R vial	Pre-filled Syringe with Luer-Lok cap
Primary closure	[redacted] stoppers	[redacted] stopper	[redacted] stopper	[redacted] tip cap
Clinical studies using this process	Study 1; Study 2	Study 3	MELODY; MEDLEY; MUSIC	Not used in clinical studies

w/v = weight/volume.

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。投与経路（筋肉内注射）と投薬要件に基づき、製

剤開発の目標を、2～8°C の想定される保存条件に適した液剤で、かつ少なくとも 3 年間安定であることとした。関連する製剤試験については、第 2 部 3.P.2.3 項を参照のこと。

臨床試験で使用した治験薬の情報（ロット番号）は、個別の CSR の付録 16.1.6 項を参照のこと。

2.7.1.1.3 生体試料分析法

薬物濃度の定量、ニルセビマブに対する ADA、パリビズマブに対する ADA、ニルセビマブに対する中和抗体、YTE に対する ADA、抗 RS ウイルス中和抗体、RS ウイルス抗体応答、RS ウイルスの検出、RS ウイルスのサブタイピング、並びに RS ウイルスの遺伝子型耐性及び表現型耐性の特性を評価するため、以下に示すように生体試料分析法を開発し、バリデーションを実施した。本項で述べる生体試料分析法の概要を表 3 に、試験ごとの分析法の要約を表 11 に示す。また、分析対象ごとの分析法の要約を 2.7.1.4.2 項に示す。

ヒト血清中ニルセビマブ濃度の定量法を 2.7.1.1.3.2 項に示す。MEDLEY で対照薬としたパリビズマブのヒト血清中濃度の定量法を 2.7.1.1.3.3 項に要約する。

ニルセビマブに対する ADA、YTE に対する ADA 及びニルセビマブに対する中和抗体の分析法を 2.7.1.1.3.4 項、パリビズマブに対する ADA の分析法を 2.7.1.1.3.5 項に示す。詳細は Integrated Summary of Immunogenicity（第 5 部 3.5.3 項）を参照のこと。

抗 RS ウイルス中和抗体及び RS ウイルスへの抗体応答評価のための分析法をそれぞれ 2.7.1.1.3.6 項及び表 11 に要約する。

気道分泌物中の RS ウイルスの検出、RS ウイルスのサブタイピング、並びに RS ウイルスの遺伝子型耐性及び表現型耐性の特性評価のための分析法をそれぞれ 2.7.1.1.3.1 項、2.7.1.1.3.7 項、2.7.1.1.3.8 項及び 2.7.1.1.3.9 項に要約する。RT-PCR により確定した RS ウイルスによる下気道感染を発現した被験者の耐性モニタリングを裏付ける、被験者／分析した検体、検体採取及び作業手順、検査及び方法論の性能特性、分析計画及び報告計画の詳細は cVAP（報告書番号：8897-cVAP-001、第 5 部 3.5.4 項）を参照のこと。

表 3　　生体試料分析法の概要

Method	Objective	Objective Type	Sample Matrix	Testing Laboratory	Validation Status	Validation report/plan
Lyra® RSV + hMPV RT-PCR assay	To assess efficacy of nirsevimab due to RT-PCR confirmed RSV	Primary and/or Secondary	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	[redacted], [redacted], [redacted], USA	Validated	K122189 510(k) (20[redacted]), [redacted] 21120.5431 (20[redacted]), [redacted] 21120.3812 (20[redacted]), [redacted] 2120.5298 (20[redacted]), [redacted] 2120.5431 (20[redacted]), [redacted]
CT-050832	To assess the pharmacokinetics of nirsevimab in serum	Primary and/or Secondary	Serum	AstraZeneca	Validated	CTVR-0101
ICD 817	To assess the pharmacokinetics of nirsevimab in serum	Primary and/or Secondary	Serum	[redacted], [redacted], [redacted], USA	Validated	RMUC2
ICD 173	To assess the pharmacokinetics of Synagis (palivizumab) in serum	Secondary	Serum	[redacted], [redacted], [redacted], USA	Validated	IKK5
CT-050833	To evaluate ADA against nirsevimab	Secondary	Serum	AstraZeneca	Validated	CTVR-0102
CT-051165	To evaluate ADA against nirsevimab	Secondary	Serum	AstraZeneca	Validated	CTVR-0147
RES-051213	To evaluate ADA against YTE	Secondary	Serum	AstraZeneca	Validated	CIBVR-0006
AZDoc0084930	Neutralising ADA against nirsevimab	Exploratory	Serum	AstraZeneca	Validated	V-IM-0105

表 3　　生体試料分析法の概要

Method	Objective	Objective Type	Sample Matrix	Testing Laboratory	Validation Status	Validation report/plan
ICDIM 419	To evaluate ADA against nirsevimab	Secondary	Serum	[redacted], USA	Validated	RMUD2
ICDIM 420	To evaluate neutralising ADA against nirsevimab	Exploratory	Serum	[redacted], USA	Validated	RMUE2
ICDIM 421	To evaluate ADA against YTE	Secondary	Serum	[redacted], USA	Validated	RMUF2
ICDIM 65	To evaluate ADA against Synagis (palivizumab)	Secondary	Serum	[redacted], USA	Validated	OWT5
BAL-14-078-129	To evaluate anti-RSV-neutralising antibodies	Exploratory	Serum	[redacted]	Qualified	BAL-14-078-129-REP
VSDVAC 48	To evaluate anti-RSV-neutralising antibodies	Exploratory	Serum	[redacted], USA	Qualified Validated	vsdvac-48-v1-method-validation-report-qual-stat-rep VSDVAC_48_V2-00_VS
RSV G Gene Sanger Sequencing Assay	To support efficacy assessment of nirsevimab due to RT-PCR confirmed RSV	Primary and/or Secondary	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	[redacted], USA	Validated	21120.4571 (20[redacted]), [redacted]
RSV F Gene Sanger Sequencing Assay	To determine polymorphisms in the RSV F protein sequence of RSV strains	Exploratory	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	[redacted], USA	Validated	21120.2847 (20[redacted]), 21120.5268 (20[redacted]), [redacted] AZDoc0086920 (GCP-RADAR), AZDoc081838 AstraZeneca
RSV F Gene Next-Generation Sequencing Assay	To determine minor variants in the RSV F	Exploratory	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	[redacted], USA	Validated	21120.12481 (20[redacted]), 21120.12049 (20[redacted]), [redacted]

表 3　　生体試料分析法の概要

Method	Objective	Objective Type	Sample Matrix	Testing Laboratory	Validation Status	Validation report/plan
	protein sequence of RSV strains					Doc ID-004844140 (RSV A) Doc ID-004844144 (RSV B) AstraZeneca
Generation of Recombinant RSV Variants	To generate rRSV variants containing polymorphisms and/or minor variants in order to determine their phenotypic susceptibility to neutralisation by nirsevimab and palivizumab	Exploratory	RSV F protein variant reports of polymorphisms and minor variants detected by RSV F gene Sanger sequencing and next-generation sequencing assays	AstraZeneca	SOP	AZDoc004320794, AZDoc0178582, AZDoc004320797, AstraZeneca
RSV Microneutralisation Assay	To assess phenotypic susceptibility of rRSV variants to neutralisation by nirsevimab and palivizumab	Exploratory	Recombinant RSV variants containing polymorphisms and/or minor variants	[redacted], [redacted], NLD	Validated	VC-VAL146_RPT, [redacted] VC-VAL146_RPT_AMD01, [redacted] ms8897-vc-val146memo-001 - Doc ID-004654737, AstraZeneca

ADA = antidrug antibody; hMPV = human metapneumovirus; PCR = polymerase chain reaction; rRSV = recombinant RS virus; RSV = respiratory syncytial virus; RT-PCR = reverse transcriptase-PCR; SOP = standard operating procedure; YTE = M252Y/S254T/T256E.

2.7.1.1.3.1 Lyra RSV + hMPV RT-PCR アッセイ

Lyra® RSV + hMPV アッセイ（Quidel Corporation、San Diego、CA）は、呼吸器感染の徴候及び症状を有する患者より採取した鼻腔及び鼻咽頭スワブ検体から RS ウイルス及び hMPV のウイルス RNA を *in vitro* で定性的に検出・同定する multiplex Real Time RT-PCR 検査である（表 3）。

本法はRT-PCRを用いる核酸ベースの検査である。NucliSENS easyMAG® システム又は[redacted]自動抽出システム（[redacted], [redacted], [redacted]）を用いて抽出された核酸から、PCR を用いてウイルス RNA を増幅・検出することによりウイルス感染は確認される。RS ウイルス及び hMPV のマイナス鎖 RNA ゲノムは、[redacted] 又は Applied Biosystems 7500 Fast Dx のいずれかの装置での RT-PCR により逆転写され、次いで増幅される。RS ウイルス又は hMPV の RNA の存在は、PCR での増幅中に特異的な標識プローブが分解され、プローブの消光色素から蛍光レポーター色素が遊離することで検出される。本検査は、RS ウイルスの 2 つのサブタイプ又は hMPV の 4 つの遺伝子のサブ系統を区別することを目的としたものではない。

検査の特性の詳細を cVAP（報告書番号：8897-cVAP-001、第 5 部 3.5.4 項）に、要約を表 4 に示す。報告するデータには、「RS ウイルス陰性」、「RS ウイルス陽性」、及びサイクル閾値（RS ウイルス陽性の場合）が含まれる。

表 4　　Lyra RSV + hMPV RT-PCR アッセイの特性

Method	Sensitivity: LOD ($TCID_{50}$/mL)	Sensitivity: LOD (copies/mL)	Specificity	Precision (%CV)	Accuracy
Lyra® RSV + hMPV RT-PCR assay	RSV A: 0.629 – 1.89; RSV B: 0.75 – 2.25; hMPV: 1.05 – 26.5	RSV A: 0.000117; RSV B: 0.000269	RSV: 96.8 - 97.6%; hMPV: 98.9 - 99.6%	RSV A: 3.16 - 4.69% (intra-assay), 3.85% (inter-assay) RSV B: 2.67 - 8.14% (intra-assay), 6.01% (inter-assay)	100%

%CV = percent coefficient of variation; hMPV = human metapneumovirus; LOD = limit of detection; RSV = respiratory syncytial virus; RT-PCR = reverse transcriptase-polymerase chain reaction; $TCID_{50}$ = median tissue culture infectious dose.

2.7.1.1.3.2 血清中ニルセビマブ濃度測定法

血清中ニルセビマブ濃度の測定に用いた定量法（CT-050832 及び ICD 817）の概要を表 3 に示し、臨床試験ごとに用いた分析法の種類を表 11 に、各定量法の性能を表 12 及び表 13 に要約する。

Study 1、Study 2、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で用いた分析マトリックスは血清であり、血清分離用採血管に採取した。Study 1 では、探索的な目的として、鼻腔内洗浄液検体も採取したが、当該データは本承認申請では引用していない（鼻腔内洗浄液検体に関する更なる情報は Study 1 の CSR［第 5 部 3.3.1 項］を参照）。ニルセビマブ濃度を評価するための血液及び鼻腔内洗浄液検体は各試験の評価スケジュールに従って採取した（各試験の CSR 付録 16.1.1 項を参照）。

Study 1、Study 2 及び Study 3 では、社内（MedImmune 社）にてバリデートされた ELISA 法（LLOQ：0.50 µg/mL）を用いて血清中ニルセビマブ濃度を測定した（CT-050832）。MELODY、

MEDLEY 及び MUSIC では、[redacted] 社（[redacted]、[redacted]、米国）にてバリデートされた ELISA 法により血清中ニルセビマブ濃度を測定した（ICD 817）。

Study 1、Study 2、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で用いた ELISA 法では、いずれも、ニルセビマブ分子上の 2 つの異なるエピトープを認識するキャプチャー抗体と検出抗体を有するサンドイッチ・フォーマットを利用した。[redacted] プレートリーダーを用いて吸光度（波長 450 nm）を測定し、重み付き 4 パラメータロジスティック式に当てはめ、標準曲線で補間することによりニルセビマブ濃度を求めた。

本定量法は、当初、MedImmune 社にてバリデートされ（バリデーション報告書 CTVR-0101 を参照、第 5 部 3.1.4 項）、正常な血清検体を用いて分析法の真度、精度、特異性及び選択性、並びに種々の条件下におけるニルセビマブのヒト血清中での安定性が評価された。また、定量上限を超える濃度の検体について希釈の妥当性を評価するとともに、高用量でのフック効果についても検討した。その後、本定量法を [redacted] 社に移管し、ヒト血清を用いてバリデートするとともに、ADA による妨害についても検討した（バリデーション報告書 RMUC2、第 5 部 3.1.4 項）。両分析機関での検討結果から、測定法が使用目的に合致することが裏付けられ、バリデートされた定量範囲で両分析機関での検体の測定結果は同等であった。

2.7.1.1.3.3 血清中パリビズマブ（シナジス®）濃度測定法

血清中パリビズマブ濃度の測定に用いた定量法（ICD 173）の概要を表 3 に示し、本定量法の性能を表 14 に要約する。

ECL 免疫測定法を用い、MEDLEY で得られた血清検体についてパリビズマブ濃度を測定した。本定量法では、パリビズマブ分子上の 2 つの異なるエピトープを認識するキャプチャー抗体と検出抗体を有するサンドイッチ・フォーマットを利用した。[redacted] 上でプレートを読み取り、ECL 値を測定し、重み付き 4 パラメータロジスティック式に当てはめ、標準曲線で補間することによりパリビズマブ濃度を求めた。

本定量法は、[redacted] 社でバリデートされ（バリデーション報告書 ICD 173 を参照、第 5 部 3.1.4 項）、正常な血清検体を用いて分析法の真度、精度及び選択性、並びに種々の条件下におけるパリビズマブのヒト血清中での安定性が評価された。また、定量上限を超える濃度の検体について希釈の妥当性を評価するとともに、高用量でのフック効果についても検討した。さらに、溶血及び高脂血症検体の影響についても検討した。

2.7.1.1.3.4 ニルセビマブに対する ADA 及び中和分析法、並びに YTE に対する ADA 分析法

いずれの臨床試験でもニルセビマブに対する ADA 評価に用いた分析マトリックスは血清であり、血液検体は、各試験の評価スケジュールに従って採取した（各試験の CSR 付録 16.1.1 項を参照）。

Study 1 では、社内（MedImmune 社）にてバリデートされた ECL 免疫測定法（CT-050833）を用いて血清検体中のニルセビマブに対する ADA を測定した。Study 2 及び Study 3 でも同様に、社内（MedImmune 社）にてバリデートされた ECL 免疫測定法（CT-051165）を用いて血清検体中のニルセビマブに対する ADA を測定した（表 5）。MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、[redacted] 社にてバリデートされた同じ ECL 免疫測定法（ICDIM 419）を用いて血清検体中のニルセビマブに対する ADA を測定した（表 5）。

本分析法は、当初、血清検体について MedImmune 社でバリデートされ（バリデーション報告書 CTVR-0102 を参照、第 5 部 3.1.4 項）、同社にて再バリデートされた（バリデーション報告書 CTVR-0147 を参照、第 5 部 3.1.4 項）。バリデーションでは、スクリーニング分析及び確認分析のカットポイント、精度、特異性、ドラッグトレランス、並びに種々の条件下におけるヒト血清中でのニルセビマブに対する ADA の安定性が評価された。また、抗体価測定の精度、感度及び高用量でのフック効果についても検討した。その後、本分析法は[redacted]社に移管され、ヒト血清を用いてバリデートされた（バリデーション報告書 RMUD2 を参照、第 5 部 3.1.4 項）。両分析機関での検討結果から、分析法が使用目的に合致することが裏付けられ、バリデートされた測定範囲で両分析機関での検体の測定結果は同等であった。

ニルセビマブに対する ADA 分析では、スクリーニング分析、確認分析、抗体価測定、抗 YTE 分析、及び中和抗体分析で構成される段階的アプローチにより臨床検体を評価した。

ADA スクリーニング分析は、均一系二重架橋 ECL 免疫測定法である。すべての臨床検体、並びに陽性対照（ヤギ抗ニルセビマブ・ポリクローナル抗体）及び陰性対照をビオチン抱合ニルセビマブ及びルテニウム抱合ニルセビマブとインキュベートすることにより ADA 免疫複合体を形成させ、ストレプトアビジンでコートした 96 ウェル [redacted] プレートに捕捉し、[redacted] によりアッセイシグナルを検出した。スクリーニング分析において、設定したカットポイント以上のシグナルが検出された場合にスクリーニング陽性とした。

ADA スクリーニング陽性検体については、確認分析を実施した。確認分析では、30 µg/mL のニルセビマブ存在下及び非存在下で検体を調製することにより、陽性反応がニルセビマブに特異的かどうかを検討した。それ以降の操作はスクリーニング分析と同様であった。

エンドポイントの抗体価測定は確認分析で陽性となった検体に対して行い、2 倍希釈系列において陰性反応になる前に陽性となった最大希釈率の逆数を抗体価として報告した。陰性検体の抗体価は、本分析法での MRD が 1：50 であったことから、< 50 として報告した。

Study 3 では、ADA 陽性であることが確認された検体について、MedImmune 社が開発及びバリデートした競合リガンドバインディングアッセイ（バリデーション報告書 V-IM-0105 を参照、第 5 部 3.1.4 項）により、ニルセビマブに対する中和分析を実施した。その後、ドラッグトレランスを改良し、既存の抗 RS ウイルス抗体による妨害の可能性を軽減したリガンドバインディングアッセイ（ICDIM 420）が AZ 社にて開発され、[redacted] 社の施設に移管しバリデートされた（バリデーション報告書 RMUE2 を参照、第 5 部 3.1.4 項）。MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、ADA 陽性であることが確認された検体について、ニルセビマブに対する中和分析を [redacted] 社にて実施した。

Study 2 及び Study 3 では、ADA 陽性であることが確認された検体について、バリデートされた分析法（RES-051213、分析法バリデーション報告書 CIBVR-0006 を参照、第 5 部 3.1.4 項）を用いて、YTE 置換に対し反応する抗体の存在を MedImmune 社で評価した。MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、ADA 陽性であることが確認された検体について、[redacted] 社にて再バリデートされた分析法（ICDIM 421、バリデーション報告書 RMUF2 を参照、第 5 部 3.1.4 項）を用いて分析を行った。分析操作は、ニルセビマブに代えて YTE が置換されているコントロール抗体（R347-YTE）を阻害薬として用いたことを除き、ADA 確認分析と同じであった。

各試験で用いた ADA 分析法の種類を表 11 に示す。

表 5 ヒト血清中ニルセビマブに対する ADA 分析法の特性

Method	Analyte	Report No. [a]	Screening CP	Sensitivity (ng/mL)	Drug tolerance µg/mL	Confirmatory CP
CT-050833 [b]	ADA against nirsevimab	CTVR-0102	1.67	22.92	62.5 ng/mL of pAb in the presence of 10 µg/mL of drug	56.4% inhibition
CT-051165 [b]	ADA against nirsevimab	CTVR-0147	1.23	16.87 for pAb	125 ng/mL of pAb in the presence of 10 µg/mL of drug	34.1% inhibition
ICDIM 419 [c]	ADA against nirsevimab	RMUD2	1.15	5.43	100 ng/mL of pAb in the presence of 12.5 µg/mL of drug	23.8% inhibition
AZDoc0084930 [d]	Neutralising ADA against nirsevimab	V-IM-0105	0.83	29.90	100 ng/mL of pAb in the presence of 62 ng/mL of drug	NA
ICDIM 420 [e]	Neutralising ADA against nirsevimab	RMUE2	0.86	23.40	70 ng/mL of mAb in the presence of 50 µg/mL of drug	NA
RES-051213 [f]	ADA against YTE	CIBVR-0006	NA	20.84	ND	21.2% inhibition
ICDIM 421 [g]	ADA against YTE	RMUF2	NA	17.92	25 ng/mL of mAb in the presence of 12.5 µg/mL of drug	17.4% inhibition

[a] See the Method Validation Report in Module 5.3.1.4.

[b] CT-050833 and CT-051165: affinity-purified goat anti-nirsevimab idiotype pAb (lot [redacted]).

[c] ICDM 419: affinity-purified goat anti-nirsevimab idiotype pAb (lot [redacted]).

[d] AZDoc0084930: affinity-purified goat anti-nirsevimab idiotype pAb (lot [redacted]).

[e] ICDM 420: mouse monoclonal anti-nirsevimab idiotype antibody (clone m14E1.16, lot [redacted]).

[f] RES 051213: mouse monoclonal anti-YTE antibody (clone 38B11.1, lot [redacted]).

[g] ICDM 421: mouse monoclonal anti-YTE antibody (clone 38B11.1, lot [redacted]).

ADA = antidrug antibody; CP = cut point; mAb = monoclonal antibody; NA = not applicable; ND = not determined; pAb = polyclonal antibody; YTE = M252Y/S254T/T256E.

2.7.1.1.3.5 パリビズマブに対する ADA 分析法

パリビズマブ（MEDLEY での対照薬）に対する ADA の評価に用いた分析法の概要を表 3 に示す。

MEDLEY でパリビズマブに対する ADA 評価に用いた分析マトリックスは血清であり、血液検体は、評価スケジュールに従って採取した（MEDLEY の CSR 付録 16.1.1 項を参照、第 5 部 3.5.1 項）。血清検体中のパリビズマブに対する ADA は [redacted] 社にてバリデートされた方法により測定した（ICDIM 65、バリデーション報告書 OWT5 を参照、第 5 部 3.1.4 項）。バリデーションでは、スクリーニング分析及び確認分析のカットポイント、精度、特異性、ドラッグトレランス、並びに種々の条件下におけるヒト血清中パリビズマブに対する ADA の安定性を評価した。また、抗体価測定の精度、感度及び高用量でのフック効果、並びに溶血及び高脂血症検体の影響についても検討した。

パリビズマブに対する ADA 分析では、スクリーニング分析、確認分析及び抗体価測定で構成される段階的アプローチにより臨床検体を評価した。ADA スクリーニング分析は、均一系二重架橋 ECL 免疫測定法である（表 6）。すべての臨床検体、並びに陽性対照（ヤギ抗パリビズマブ・ポリクローナル抗体）及び陰性対照をビオチン抱合パリビズマブ及びルテニウム抱合パリビズマブとインキュベートすることにより ADA 免疫複合体を形成させ、ストレプトアビジンでコートした 96 ウェル [redacted] プレートに捕捉し、[redacted] によりアッセイシグナルを検出した。スクリーニング分析において、設定したカットポイント以上のシグナルが検出された場合にスクリーニング陽性とした。

ADA スクリーニング陽性検体については、確認分析を実施した。確認分析では、15.0 µg/mL のパリビズマブ存在下及び非存在下で検体を調製することにより、陽性反応がパリビズマブに特異的かどうかを検討した。その他の操作はスクリーニング分析と同様であった。

エンドポイントの抗体価測定は確認分析で陽性となった検体に対して行い、2 倍希釈系列において陰性反応となる前に陽性となった最大希釈率の逆数を抗体価として報告した。陰性検体の抗体価は、本分析法での MRD が 1：30 であったことから、＜30 として報告した。

表 6　　ヒト血清中パリビズマブに対する ADA 分析法の特性

Method	Analyte	Report No. [a]	Screening CP	Sensitivity (ng/mL)	Drug tolerance (ng/mL)	Confirmatory CP
ICDIM 65 [b]	ADA against Synagis (palivizumab)	OWT5	1.51	4.09	100 ng/mL of pAb in the presence of 50.0 µg/mL of drug; 2500 ng/mL of pAb in the presence of 300 µg/mL drug	31.2% inhibition

[a] See Method Validation Report in Module 5.3.1.4.

[b] ICDIM 65: goat anti-MEDI-493 (palivizumab) idiotype pAb (lot [redacted]).

ADA = antidrug antibody; CP = cut point; pAb = polyclonal antibody.

2.7.1.1.3.6 抗 RS ウイルス中和分析法

MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で抗 RS ウイルス中和抗体を評価するため、各試験の評価スケジュールに従って血清検体を採取した（各試験の CSR 付録 16.1.1 項を参照）。Study 3 については、試験完了後に、同意説明文書に従い、将来の使用に同意が得られた検体についてのみ、探索的な分析を行った。

Study 1 及び Study 2 では、血清検体中抗 RS ウイルス中和抗体を [redacted] 社により適格性が確認された RS ウイルスマイクロ中和分析法を用いて測定した（報告書 BAL-14-078-129-REP を参照、第 5 部 3.1.4 項）。血清検体について、緑色蛍光タンパク質標識 RS ウイルス A2 マイクロ中和分析法（補体を使用せず）により抗 RS ウイルス中和抗体価を評価した。抗 RS ウイルス中和分析法の LLOQ は 3.32（log2 スケール）であり、既に報告されている手順（Patton et al 2015）に従って検査を実施した。

Study 3 では適格性が確認された方法により、次いで MELODY、MEDLEY 及び MUSIC ではバリデートされた方法により、いずれも [redacted] 社の施設（[redacted]、[redacted]、米国）にて血清検体中の抗 RS ウイルス中和抗体濃度を測定した。

要約すると、加熱により非働化した血清検体に既知量の rRSV A（Vero 細胞への感染前に緑色蛍光タンパク質を発現）を加えてプレインキュベートしたのち、Vero 細胞に加えてインキュベートし、FFU 計数用の Cytation 5 細胞イメージングリーダーを用いて緑色蛍光細胞数をカウントすることにより、細胞に対する RS ウイルス感染をモニターした。本分析法は、WHO 1st International Standard for Antiserum to RSV – National Institute for Biological Standards and Control（コード番号 16/284）に対して校正されており（VSDVAC 48 V2-01 Ref Std Calib Report を参照、第 5 部 3.1.4 項）、血清検体中の抗 RS ウイルス中和抗体濃度は、段階希釈した参照標準曲線で FFU カウントを補間することにより求めた。

適格性確認及びバリデーションに際しては、定量範囲、精度、頑健性、希釈直線性、選択性及び相対真度について検討した。抗 RS ウイルス中和分析法の LLOQ は 50 IU/mL であった。適格性確認及びバリデーションで得られた抗 RS ウイルス中和分析法の特性を表 7 に示し、本分析法の性能を表 15 に要約する。

表 7　　抗 RS ウイルス中和分析法のパラメータ

Method	Report [a]	LOD [IU/mL]	Quantitative Range [IU/mL]	Relative Accuracy Range %RE [b]	Intermediate Precision %GCV	Selectivity %RE [b] (90% CI)
VSDVAC48-V1	vsdvac-48-v1-method-validation-report-qual-stat-rep	9.22	50-16960	90 - 124	20.7	84 (76, 92%)
VSDVAC48-48-v2	VSDVAC_48_V2-00_VS	9.22	50-16960	95 - 107	19.0	89 (79, 100%)

[a] See the Method and Method Validation Reports in Module 5.3.1.4.

[b] Recovery from Expected Concentration.

CI = confidence interval; GCV = geometric coefficient of variation; IU = international unit; LOD = limit of detection; RE = recovery from expected concentration.

2.7.1.1.3.7 RS ウイルスサブタイピング分析法

Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイ（2.7.1.1.3.1 項）による検査結果が RS ウイルス陽性であった鼻腔検体について、RS ウイルス G の HVR2 遺伝子に基づくサンガーシーケンシングを用いた RS ウイルス A 株又は RS ウイルス B 株のサブタイピング分析を実施した（表 3）。

本分析法では、ウイルス RNA を NucliSENS easyMAG®システム又は [redacted] 自動抽出システム（[redacted]、[redacted]、[redacted]）を利用して抽出したのち、[redacted] 又は Applied Biosystems 7500 Fast Dx 装置のいずれかを用いて、RS ウイルス G 遺伝子の HVR2 を RT-PCR により逆転写及び増幅した。PCR 産物を精製したのち、標準的なサイクルシーケンシング反応で G 遺伝子の 270 bp HVR2 に特異的なプライマーを用い、サンガーシーケンシングを実施した。最終産物は精製後、DNA アナライザーを用いたキャピラリー電気泳動により分析した。SeqScape を用いて、種々のシーケンシングプライマー由来の重複する配列を併合し、G 遺伝子の HVR2 の連続

したコンセンサスシーケンスを得た。検体は、最初に RSV ATCC VR-26 リファレンスシーケンス（GenBank 登録番号：AY911262）に対して分析した。各検体のシーケンスは大きな挿入に対してスキャンを行った。大きな挿入（長さ 60～72 bps）が存在した場合には検体を除外し、RSV A 0N1（GenBank 登録番号：JN257693）又は RSV B BAIV（GenBank 登録番号：JN032120）リファレンスに対して分析を行った。100 を超える変異が確認された場合には、検体を配列から除外し、RSV B BAIV（GenBank 登録番号：JN032120）について再分析を実施した。大きな挿入が存在しない場合には、RSV A（GenBank 登録番号：AY911262）について分析を進めた。このリファレンスと比較して 100 を超える変異が確認された場合には、検体を配列から除外し、RSV B（GenBank 登録番号：AY353550）リファレンスについて再分析を実施した。また、連続シーケンスの FASTA フォーマットのテキストファイルを、確認のため NCBI Blast に提出した。

分析法の特性の詳細を cVAP（報告書番号：8897-cVAP-001、第 5 部 3.5.4 項）に、要約を表 8 に示す。報告されるデータには、「RS ウイルス A」、「RS ウイルス B」、「RS ウイルス A 及び RS ウイルス B」、又は「未測定」が含まれる。

表 8　　RS ウイルス G 遺伝子サブタイピング分析法の特性

Method	Sensitivity; LOD (copies/mL)	Precision (%CV)	Accuracy
RSV G Gene Sequencing Assay	RSV A VR-26 Long: 363; RSV A VR-1540 A2: 238 RSV B VR-955 9320: 575; RSV B VR-1400 B WV/14617/85: 263	All samples (n = 25) at 3 concentrations (100000 copies/mL, 10000 copies/mL, and 1000 copies/mL) measured on 5 consecutive days were positive by gel electrophoresis and passed sequencing acceptance criteria	All 30 RSV-positive clinical isolates tested positive by gel electrophoresis of PCR products and the nucleotide sequences of the G gene were determined. All RSV A and RSV B genotypes were correctly identified

%CV = percent coefficient of variation; LOD = limit of detection; PCR = polymerase chain reaction; RSV = respiratory syncytial virus.

2.7.1.1.3.8 遺伝子型耐性の特性評価分析法

Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイ（2.7.1.1.3.1 項）による検査結果が RS ウイルス陽性であった鼻腔検体についてアミノ酸多型及びマイナー変異を検出するため、それぞれバリデートされたサンガーシーケンシング及び次世代シーケンシングアッセイによる RS ウイルス F 遺伝子のシーケンシングを実施した（表 3）。

本分析法では、ウイルス RNA を NucliSENS easyMAG®システム又は [redacted] 自動抽出システムを利用して抽出したのち、[redacted] 又は Applied Biosystems 7500 Fast Dx 装置のいずれかを用いた RT-PCR により、RS ウイルス F 遺伝子を逆転写し、その後 2 つの重複産物（967 bp + 1269 bp）として増幅した。

精製した PCR 産物について、標準的なサイクルシーケンシング反応で F 遺伝子に特異的なプライマーを用い、サンガーシーケンシングを実施した。最終産物を精製したのち、[redacted] を用いて、[redacted] により分析した。各配列は、2 つ以上の別々のシーケンスプライマーからの伸長により決定した。FASTA フォーマットのコンセンサスシーケンスファイル及び ABI フォーマットのローシーケンストレースファイルを、セキュアファイル転送プロトコル

サイトを用いて AZ 社に移管し、記録及び解析ツールについての安全かつ GCP に準拠してバリデートされた Remote Analysis of Drug Activity and Resistance データベースシステムに社内で保存した。RS ウイルス F 遺伝子のヌクレオチドのコンセンサスシーケンスをアミノ酸シーケンスに翻訳し、2013 Netherlands RSV A/13-5275（GenBank 登録番号：KX858757.1）又は 2013 Netherlands RSV B/13-1273（GenBank 登録番号：KX858756.1）の臨床分離株由来のリファレンスシーケンスに対して配列させた。

次世代シーケンシングは、サンガーシーケンシングで用いたものと同じ RS ウイルス F 遺伝子の精製した PCR 産物について実施した。各 PCR アンプリコンを別々に用い、[redacted] キットを用いてバーコードライブラリを構築した。併合したライブラリについて、v2 chemistry 及び 250 bp の Paired-end リードを用い、[redacted] 装置でシーケンシングを実施した。FASTQ ファイルは [redacted] で解析し、マイナー変異の頻度を測定した。RS ウイルス F 遺伝子のヌクレオチドリードは Netherlands RSV A/13-5275 又は Netherlands RSV B/13-1273 リファレンスシーケンスにマッピングした後、変異検出とアミノ酸アノテーションを実施した。

分析法の特性の詳細を cVAP（報告書番号：8897-cVAP-001、第 5 部 3.5.4 項）に、要約を表 9 に示す。

表 9　　RS ウイルス F 遺伝子ジェノタイピング分析法の特性

Method	Sensitivity: LOD (copies/mL or %)	Sensitivity: LLOQ (%)	Precision (%CV)	Accuracy
RSV F Gene Sanger Sequencing (Major Variant) Assay	RSV A: VR-26 Long GA1 (1000 copies/mL) and GA2 (1000 copies/mL) RSV B: VR-955 9320 non-BA (4000 copies/mL) and GB3 (1000 copies/mL)	Detection of polymorphisms at threshold frequency ≥ 30% in the sequences population	All samples (n = 25) at 3 concentrations (100000 copies/mL, 10000 copies/mL, and 1000 copies/mL) measured on 5 consecutive days were positive by gel electrophoresis and passed sequencing acceptance criteria.	All 30 RSV-positive clinical isolates tested positive by gel electrophoresis of PCR products and the nucleotide sequences of the F gene were determined. All RSV A and RSV B genotypes were correctly identified.
RSV F Gene Next-Generation Sequencing (Major and Minor Variant) Assay	RSV A: 2% RSV B: 3%	RSV A: 4% RSV B: 5%	RSV A (total intermediate): 16.0% RSV B (total intermediate): 28.6%	Accuracy was acceptable (between 50% and 200%) at all frequencies above 0%

%CV = percent coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; LOD = limit of detection; PCR = polymerase chain reaction; RSV = respiratory syncytial virus.

2.7.1.1.3.9 表現型耐性の特性評価分析法

Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイ（2.7.1.1.3.1 項）による検査結果が RS ウイルス陽性かつリファレンスシーケンスと比べて特有の多型を有する鼻腔検体について表現型耐性を確認した。RS ウイルス F 遺伝子のサンガーシーケンシング及び／又は次世代シーケンシングにより全長の RS

ウイルス F タンパク質（AA 1-574）に同定されたアミノ酸の変異を、実験用リファレンス株である RS ウイルス A2-000 又は RS ウイルス B9320-000 のアンチゲノム cDNA に逆遺伝学により組み入れ、rRSV を作成した。次いで、rRSV について、細胞ベースのマイクロ中和アッセイでニルセビマブ及びパリビズマブによる中和に対する *in vitro* での感受性を評価した（表 3）。

全長の RS ウイルス F タンパク質（AA 1-574）に同定されたアミノ酸変異を、部位特異的変異導入又は Gibson アセンブリなどの分子クローニング技術を用いて、全長の rRSV A2-000 又は rRSV B9320-000 cDNA の RS ウイルス F 遺伝子に導入した。rRSV 変異株は、F 遺伝子に多型変化をコードする全長のアンチゲノム cDNA とそれぞれ T7 プロモーターのコントロール下で N、P、L 及び M2-1 遺伝子をコードする補助プラスミドとともに BSR-T7 細胞へトランスフェクションすることにより作成した。トランスフェクション後に、回収した rRSV を Vero 細胞中でプラーク精製し、マイクロ中和感受性アッセイで評価するために十分なウイルス力価になるまで増殖させた。各 rRSV ストックのシーケンスは RNA の抽出、RT-PCR 及びサンガーシーケンシングにより確認した。

表現型の確認は、バリデートされた分析法を用いて [redacted], [redacted]（[redacted]、オランダ）で実施した。要約すると、96 ウェルのプレートフォーマットで 2.5 倍の段階希釈を行った抗 RS ウイルス F 遺伝子モノクローナル抗体（ニルセビマブ又はパリビズマブ）について、固定濃度の rRSV リファレンス株（rRSV A2-000 又は rRSV B9320-000）及び rRSV 変異株の試験ウイルスを加えて 1 時間インキュベートしたのち、HEp-2 細胞に添加した。これを 37°C で 5 日間インキュベートしたのち、RS ウイルスに感染した細胞を固定し、抗 RS ウイルスモノクローナル抗体及び西洋ワサビペルオキシダーゼ標識ポリクローナル抗体を反応させた。次いで、テトラメチルベンジジン基質を加え、450 nm の吸光度を測定した。IC_{50} を、4 パラメータロジスティック式を用いた非線形曲線フィッティング（ニルセビマブ及びパリビズマブ）により算出し、rRSV A2-000 又は rRSV B9320-000 リファレンス株の IC_{50} と比較して FC IC_{50} を求めた。IC_{50} 及び FC IC_{50} はともに、報告されている対応するリファレンス株と同じプレート上で比較した。交叉耐性を評価するため、すべての rRSV 変異株は、ニルセビマブ及びパリビズマブに対して評価した。

分析法の特性の詳細を cVAP（報告書番号：8897-cVAP-001、第 5 部 3.5.4 項）に、要約を表 10 に示す。rRSV 変異株の産生を報告するデータには、「産生」又は「産生せず」が含まれる。

表 10 RS ウイルスサブタイピング分析法の特性

Method	Acceptance Criteria: (TCID$_{50}$/mL)	Acceptance Criteria: (per plate)	Acceptance Criteria: (per sample; %CV)	FC IC$_{50}$ cut-off (statistical power)
Generation of Recombinant RSV Variants	Production: rRSV A2-000: 1000 - 34000 rRSV B9320-000: 1000 - 34000	NA	NA	NA
RSV Micro neutralisation Assay	Back titre: rRSV A2-000: 50 - 1700 rRSV B9320-000: 50 - 1700	GM OD $_{450\ nm}$ positive control ≥ 0.6 GM OD $_{450\ nm}$ negative control ≤ 0.2	≤ 50%	≥ 3 FC IC$_{50}$ compared to reference = 90.0% (1 plate) ≥ 5 FC IC$_{50}$ compared to reference = 99.5% (1 plate)

%CV = percent coefficient of variation; FC IC$_{50}$ = fold change half maximal (50%) inhibitory concentration; GM = geometric mean; NA = not applicable; OD = optical density; rRSV = recombinant RS virus; RSV = respiratory syncytial virus; TCID$_{50}$ = median tissue culture infectious dose.

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

ニルセビマブ製剤のバイオアベイラビリティ又は生物学的同等性を評価する臨床試験は実施しなかった。バイオアベイラビリティは、臨床試験（Study 1、Study 2、Study 3、MELODY 及び MEDLEY；表 1）の併合データを用いて実施したニルセビマブの母集団 PK 解析において評価した。詳細は、臨床薬理試験 2.7.2 項を参照のこと。

分析的同等性／同質性試験を実施し、市販製剤は臨床開発を通して使用された臨床製剤と同等であることが示された（第 3 部 2.S.2.6 項を参照）。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ニルセビマブ製剤のバイオアベイラビリティ又は生物学的同等性を評価する臨床試験は実施しなかったことから、試験間の比較は行わなかった。臨床薬理試験の要約は 2.7.2 項、臨床的有効性の要約は 2.7.3 項及び臨床的安全性の要約は 2.7.4 項を参照のこと。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 分析法の要約

生体試料分析法を臨床試験ごとに表 11 に要約する。これらの方法は 2.7.1.1.3 項に記載する。

表 11　　使用した分析法及びバリデーション報告書の試験ごとの概要

Study No./Abbreviation	Analyte	Matrix	Method	Study validation report [a]
D5290C00001/ Study 1	nirsevimab	Serum	CT-050832	CTVR-0101
D5290C00001/ Study 1	ADA against nirsevimab	Serum	CT-050833	CTVR-0102
D5290C00002/ Study 2	nirsevimab	Serum	CT-050832	CTVR-0101
D5290C00002/ Study 2	ADA against nirsevimab	Serum	CT-051165	CTVR-0147
D5290C00002/ Study 2	ADA against YTE	Serum	RES-051213	CIBVR-0006
D5290C00003/ Study 3	RSV and hMPV RNA	Nasal and nasopharyngeal swab	Lyra® RSV + hMPV RT-PCR assay	K122189 510(k) (20[redacted]), [redacted] 21120.5431 (20[redacted]), [redacted] 21120.3812 (20[redacted]), [redacted] 2120.5298 (20[redacted]), [redacted] 2120.5431 (20[redacted]), [redacted]
D5290C00003/ Study 3	HVR2 of the RSV G gene	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	RSV G Gene Sanger Sequencing Assay	21120.4571 (20[redacted]), [redacted]
D5290C00003/ Study 3	RSV F gene	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	RSV F Gene Sanger sequencing assay	21120.2847 (20[redacted]), 21120.5268 (20[redacted]), [redacted] AZDoc0086920 (GCP-RADAR), AZDoc081838 AstraZeneca
D5290C00003/ Study 3	RSV F gene	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	RSV F Gene Next-Generation Sequencing Assay	21120.12481 (20[redacted]), 21120.12049 (20[redacted]), [redacted]

表 11　　使用した分析法及びバリデーション報告書の試験ごとの概要

Study No./Abbreviation	Analyte	Matrix	Method	Study validation report [a]
D5290C00003/ Study 3	rRSV	RSV F protein variant reports of polymorphisms and minor variants detected by RSV F gene Sanger sequencing and next-generation sequencing assays	Generation of Recombinant RSV Variants	AZDoc004320794, AZDoc0178582, AZDoc004320797, AstraZeneca
D5290C00003/ Study 3	Anti-RSV F mAbs (nirsevimab or palivizumab)	Recombinant RSV variants containing polymorphisms and/or minor variants	RSV Microneutralisation Assay	VC-VAL146_RPT, [redacted] VC-VAL146_RPT_AMD01, [redacted] ms8897-vc-val146memo-001 - Doc ID-004654737, AstraZeneca
D5290C00003/ Study 3	nirsevimab	Serum	CT-050832	CTVR-0101
D5290C00003/ Study 3	ADA against nirsevimab	Serum	CT-051165	CTVR-0147
D5290C00003/ Study 3	neutralising ADA against nirsevimab	Serum	AZDoc0084930	V-IM-0105
D5290C00003/ Study 3	ADA against YTE	Serum	RES-051213	CIBVR-0006
D5290C00003/ Study 3	Anti-RSV-neutralising antibodies	Serum	vsdvac-48-v1-method-validation-report	vsdvac-48-v1-method-validation-report-qual-stat-rep
D5290C00004/ MELODY	RSV and hMPV RNA	Nasal and nasopharyngeal swab	Lyra® RSV + hMPV RT-PCR assay	K122189 510(k) (20[redacted]), [redacted] 21120.5431 (20[redacted]), [redacted] 21120.3812 (20[redacted]), [redacted] 2120.5298 (20[redacted]), [redacted] 2120.5431 (20[redacted]), [redacted]

表 11　　使用した分析法及びバリデーション報告書の試験ごとの概要

Study No./Abbreviation	Analyte	Matrix	Method	Study validation report [a]
D5290C00004/ MELODY	HVR2 of the RSV G gene	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	RSV G Gene Sanger Sequencing Assay	21120.4571 (20[redacted]), [redacted]
D5290C00004/ MELODY	RSV F gene	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	RSV F Gene Sanger sequencing assay	21120.2847 (20[redacted]), 21120.5268 (20[redacted]), [redacted] AZDoc0086920 (GCP-RADAR), AZDoc081838 AstraZeneca
D5290C00004/ MELODY	RSV F gene	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	RSV F Gene Next-Generation Sequencing Assay	21120.12481 (20[redacted]), 21120.12049 (20[redacted]), [redacted]
D5290C00004/ MELODY	rRSV	RSV F protein variant reports of polymorphisms and minor variants detected by RSV F gene Sanger sequencing and next-generation sequencing assays	Generation of Recombinant RSV Variants	AZDoc004320794, AZDoc0178582, AZDoc004320797, AstraZeneca
D5290C00004/ MELODY	Anti-RSV F mAbs (nirsevimab or palivizumab)	Recombinant RSV variants containing polymorphisms and/or minor variants	RSV Microneutralisation Assay	VC-VAL146_RPT, [redacted] VC-VAL146_RPT_AMD01, [redacted] ms8897-vc-val146memo-001 - Doc ID-004654737, AstraZeneca
D5290C00004/ MELODY	nirsevimab	Serum	ICD 817	RMUC2
D5290C00004/ MELODY	ADA against nirsevimab	Serum	ICDIM 419	RMUD2
D5290C00004/ MELODY	neutralising ADA against nirsevimab	Serum	ICDIM 420	RMUE2

表 11　　使用した分析法及びバリデーション報告書の試験ごとの概要

Study No./Abbreviation	Analyte	Matrix	Method	Study validation report [a]
D5290C00004/ MELODY	ADA against YTE	Serum	ICDIM 421	RMUF2
D5290C00004/ MELODY	Anti-RSV-neutralising antibodies	Serum	vsdvac-48-v2-method-validation-report	VSDVAC_48_V2-00_VS
D5290C00005/ MEDLEY	RSV and hMPV RNA	Nasal and nasopharyngeal swab	Lyra® RSV + hMPV RT-PCR assay	K122189 510(k) (20[redacted]), [redacted] 21120.5431 (20[redacted]), [redacted] 21120.3812 (20[redacted]), [redacted] 2120.5298 (20[redacted]), [redacted] 2120.5431 (20[redacted]), [redacted]
D5290C00005/ MEDLEY	HVR2 of the RSV G gene	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	RSV G Gene Sanger Sequencing Assay	21120.4571 (20[redacted]), [redacted]
D5290C00005/ MEDLEY	RSV F gene	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	RSV F Gene Sanger sequencing assay	21120.2847 (20[redacted]), 21120.5268 (20[redacted]), [redacted] AZDoc0086920 (GCP-RADAR), AZDoc081838 AstraZeneca
D5290C00005/ MEDLEY	RSV F gene	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	RSV F Gene Next-Generation Sequencing Assay	21120.12481 (20[redacted]), 21120.12049 (20[redacted]), [redacted]
D5290C00005/ MEDLEY	rRSV	RSV F protein variant reports of polymorphisms and minor variants detected by RSV F gene Sanger sequencing and next-generation sequencing assays	Generation of Recombinant RSV Variants	AZDoc004320794, AZDoc0178582, AZDoc004320797, AstraZeneca

表 11　　使用した分析法及びバリデーション報告書の試験ごとの概要

Study No./Abbreviation	Analyte	Matrix	Method	Study validation report [a]
D5290C00005/ MEDLEY	Anti-RSV F mAbs (nirsevimab or palivizumab)	Recombinant RSV variants containing polymorphisms and/or minor variants	RSV Microneutralisation Assay	VC-VAL146_RPT, [redacted] VC-VAL146_RPT_AMD01, [redacted] ms8897-vc-val146memo-001 - Doc ID-004654737, AstraZeneca
D5290C00005/ MEDLEY	nirsevimab	Serum	ICD 817	RMUC2
D5290C00005/ MEDLEY	ADA against nirsevimab	Serum	ICDIM 419	RMUD2
D5290C00005/ MEDLEY	neutralising ADA against nirsevimab	Serum	ICDIM 420	RMUE2
D5290C00005/ MEDLEY	ADA against YTE	Serum	ICDIM 421	RMUF2
D5290C00005/ MEDLEY	palivizumab	Serum	ICD 173	IKK5
D5290C00005/ MEDLEY	ADA against palivizumab	Serum	ICDIM 65	OWT5
D5290C00005/ MEDLEY	Anti-RSV-neutralising antibodies	Serum	vsdvac-48-v2-method-validation-report	VSDVAC_48_V2-00_VS
D5290C00008/ MUSIC	RSV and hMPV RNA	Nasal and nasopharyngeal swab	Lyra® RSV + hMPV RT-PCR assay	K122189 510(k) (20[redacted]), [redacted] 21120.5431 (20[redacted]), [redacted] 21120.3812 (20[redacted]), [redacted] 2120.5298 (20[redacted]), [redacted] 2120.5431 (20[redacted]), [redacted]
D5290C00008/ MUSIC	HVR2 of the RSV G gene	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	RSV G Gene Sanger Sequencing Assay	21120.4571 (20[redacted]), [redacted]

表 11　　使用した分析法及びバリデーション報告書の試験ごとの概要

Study No./Abbreviation	Analyte	Matrix	Method	Study validation report [a]
D5290C00008/ MUSIC	RSV F gene	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	RSV F Gene Sanger sequencing assay	21120.2847 (20[redacted]), 21120.5268 (20[redacted]), [redacted] AZDoc0086920 (GCP-RADAR), AZDoc081838 AstraZeneca
D5290C00008/ MUSIC	RSV F gene	Nasal and nasopharyngeal swab specimens	RSV F Gene Next-Generation Sequencing Assay	21120.12481 (20[redacted]), 21120.12049 (20[redacted]), [redacted]
D5290C00008/ MUSIC	rRSV	RSV F protein variant reports of polymorphisms and minor variants detected by RSV F gene Sanger sequencing and next-generation sequencing assays	Generation of Recombinant RSV Variants	AZDoc004320794, AZDoc0178582, AZDoc004320797, AstraZeneca
D5290C00008/ MUSIC	Anti-RSV F mAbs (nirsevimab or palivizumab)	Recombinant RSV variants containing polymorphisms and/or minor variants	RSV Microneutralisation Assay	VC-VAL146_RPT, [redacted] VC-VAL146_RPT_AMD01, [redacted] ms8897-vc-val146memo-001 - Doc ID-004654737, AstraZeneca
D5290C00008/ MUSIC	nirsevimab	Serum	ICD 817	RMUC2
D5290C00008/ MUSIC	ADA against nirsevimab	Serum	ICDIM 419	RMUD2
D5290C00008/ MUSIC	neutralising ADA against nirsevimab	Serum	ICDIM 420	RMUE2
D5290C00008/ MUSIC	ADA against YTE	Serum	ICDIM 421	RMUF2
D5290C00008/ MUSIC	Anti-RSV-neutralising antibodies	Serum	vsdvac-48-v2-method-validation-report	VSDVAC_48_V2-00_VS

[a] See the Method Validation Report in Module 5.3.1.4.

ADA = antidrug antibody; hMPV = human metapneumovirus; HVR2 = second hypervariable region; mAbs = monoclonal antibodies; RNA = ribonucleic acid; rRSV = recombinant RS virus; RSV = respiratory syncytial virus; RT-PCR = reverse transcriptase-polymerase chain reaction; YTE = M252Y/S254T/T256E.

2.7.1.4.2 生体試料分析法バリデーション報告書の要約

本項では、生体試料分析法バリデーション報告書の要約を示す。完全な報告書は第 5 部 3.1.4 項を参照のこと。

表 12 ヒト血清中ニルセビマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（MedImmune；Method CT-050832）

Bioanalytical method validation report name and amendments	**Original validation:** Validation of the Quantitative ELISA Assay for Measurement of MEDI8897 Concentrations in Human Serum (see Report CTVR-0101, Module 5.3.1.4). **ISR for study D5290C00003 (supporting D5290C00002):** Method Validation Report Addendum 1: Incurred Sample Reanalysis for Method CT-050832, "Quantitative ELISA for the Measurement of MEDI8897 Concentrations in Human Serum" (see Report CTVR-0101.Add1, Module 5.3.1.4). **Long-term stability:** Method Validation Report Addendum 2: Stability of MEDI8897 in Human Serum Stored at -80 and -20 Degrees Celsius Report (see CTVR-0101.Add2, Module 5.3.1.4). **ISR for study D5290C00001:** Method Validation Report Addendum 3: Incurred Sample Reanalysis for Method CT-050832, "Quantitative ELISA for the Measurement of MEDI8897 Concentrations in Human Serum" (see Report CTVR-0101.Add3, Module 5.3.1.4).
Method description	MEDI8897 is quantitatively measured in human serum using an ELISA. The ELISA utilizes a monoclonal anti-idiotypic antibody for capture of MEDI8897 in the sample. The antibody is coated onto a microtiter plate. Standards, quality controls and samples are diluted 1:500 in assay buffer and incubated on the coated plate at room temperature with shaking. The assay plate is subsequently washed before incubation at room temperature with shaking with a second, biotin-labelled, anti-MEDI8897 monoclonal antibody that binds to a site on MEDI8897 distinct from the capture antibody. After a wash step, bound biotin molecules are detected by addition streptavidin horseradish peroxidase (SA-HRP). Tetramethylbenzidine (TMB) enzyme substrate is added to generate a colorimetric reaction that is followed by measuring optical density at a wavelength of 450 nm. The signal is directly proportional to the concentration of MEDI8897.
Materials used for calibration curve & concentration	Nirsevimab in 100% human serum at 0.13, 0.25, 0.50, 1.00, 2.00, 4.00, 8.00, 16.00, 32.00, 64.00, and 96.00 µg/mL (anchor calibrators at 0.13, 0.25, 64.00 and 96.00 µg/mL).
Validated assay range	0.50 µg/mL to 32.00 µg/mL in 100% human serum.
Material used for QCs & concentration	Nirsevimab in 100% human serum at concentrations of 0.50 (LLOQ-QC), 1.50 (LQC), 6.00 (MQC), 24.00 (HQC), and 32.00 (ULOQ-QC) µg/mL
Minimum required dilutions (MRDs)	1:500
Source & lot of reagents (LBA)	MEDI8897 Reference Standard (from MedImmune) Lot: [redacted] Anti-MEDI8897 (m16B8.2) Coat antibody Lot: [redacted] Biotin-Anti-MEDI8897 (m14E1.16) Detection antibody Lot: [redacted] Streptavidin-HRP Conjugate Lot: [redacted]

表 12 ヒト血清中ニルセビマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（MedImmune；Method CT-050832）

Regression model & weighting	Nirsevimab concentrations were determined on a standard curve obtained by plotting optical density at 450 nm versus Nirsevimab concentration using a 4-parameter fit logistic curve-fitting program with $1/y^2$ weighting.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	See Table 11-7 of Report CTVR-0101, Module 5.3.1.4
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-1.9 to 1.7%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.4%	
QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs: 0.50 (LLOQ-QC), 1.50 (LQC), 6.00 (MQC), 24.00 (HQC), and 32.00 (ULOQ-QC) µg/mL	0.6 to 12.3%	See Table 11-10 of Report CTVR-0101, Module 5.3.1.4
	Inter-batch %CV QCs: 0.50 (LLOQ-QC), 1.50 (LQC), 6.00 (MQC), 24.00 (HQC), and 32.00 (ULOQ-QC) µg/mL	≤ 19.4%	
	Total Error (TE) QCs: 0.50 (LLOQ-QC; 15.8%TE), 1.50 (LQC; 31.6%TE), 6.00 (MQC; 17.5%TE), 24.00 (HQC; 12.8%TE), and 32.00 (ULOQ-QC; 11.8%TE) µg/mL	≤ 31.6%	See Table 11-10 of Report CTVR-0101, Module 5.3.1.4
Selectivity & matrix effect	Ten normal human serum samples from individuals of mixed gender (5 male and 5 female) and separate aliquots of pooled serum collected off the clot (OTC) and in serum separator tubes (SST) were analyzed fortified with 1000ng/mL MEDI8897 (between the LLOQ and LQC). Sample concentrations were calculated from both calibration curves prepared in serum collected OTC and in SST. The experiment was performed twice due to assay variability. In experiment 1 all of the fortified individual samples measured between -9.4% and 10.8% of the mean value of both the spiked OTC and SST serum pool. In experiment 2 all but one sample of the fortified individual samples measured between -0.3% and 19.0% of the mean value of both the spiked OTC and SST serum pool. One sample was 21.0% different from the mean of one of the serum pool samples. Therefore, the selectivity results in normal human serum were acceptable.		See Table 11-1, 2, 3 and 4 of Report CTVR-0101, Module 5.3.1.4

表 12 ヒト血清中ニルセビマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（MedImmune；Method CT-050832）

Interference & specificity	Ten out of Ten unfortified individual normal donors quantitated below assay LLOQ No interference was assessed.	See Table 11-1 and Table 11-3 of Report CTVR-0101, Module 5.3.1.4
Hemolysis effect	Not applicable	Not applicable
Lipemic effect	Not applicable	Not applicable
Dilution linearity & hook effect	There was no apparent hook effect was observed up to 485µg/mL MEDI8897. 485µg/mL MEDI8897 was diluted 2-, 4-, 8-, 16-, 32-, 64-, 128- and 256-fold. Bias in the quantitative range of the assay was 1.3 - -21.2%. The -21.2% bias was observed at 30.31µg/mL theoretical concentration. The initial hook effect and dilution linearity experiment was repeated. In the run 1 two out of five dilutions (40%) has %bias and %CV ≤ 20%. Data from run 2 is presented above.	See Table 11-13 of Report CTVR-0101, Module 5.3.1.4
Bench-top/process stability	Nirsevimab was demonstrated to be stable in human serum for up to 20 hours in human serum at room temperature Nirsevimab is stable in human serum for up to 14 days in human serum at 5°C	See Table 11-16 and Table 11-15 of Report CTVR-0101, Module 5.3.1.4
Freeze-Thaw stability	Nirsevimab was demonstrated to be stable in human serum for up to 5 freeze/thaw cycles in human serum at -80°C/ambient temperature	See Table 11-14 of Report CTVR-0101, Module 5.3.1.4
Long-term storage	Nirsevimab was demonstrated to be stable in human serum samples stored at -80°C for at least 692 days and at -20°C for at least 122 days.	See Report CTVR-0101 Addendum 2, Module 5.3.1.4
Parallelism	Not applicable	Not applicable
Carry over	Not applicable	Not applicable
Method performance in study D5290C00001 (Study 1)		

表 12　ヒト血清中ニルセビマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（MedImmune；Method CT-050832）

Assay passing rate	87.2% (109 of 125 assays passed assay acceptance criteria; 3 failed due to technical error)	See Table 2 of Report CTBR-0255, Module 5.3.1.4
Standard curve performance	• 11 of 125 assays failed due to standard curve performance	See Table 3 of Report CTBR-0255, Module 5.3.1.4
QC performance	• 5 of 125 assays failed due to QC performance	See Table 4 of Report CTBR-0255, Module 5.3.1.4
Method reproducibility	80.5% of incurred sample reanalysis results agreed within 30% of the original reported results for study D5290C00001	See Table 10 of Report CTVR-0101.Add3, Module 5.3.1.4
Study sample analysis/ stability	All samples were tested within the 692 day stability duration established for the method.	See Section 5 of Report CTBR-0255, Module 5.3.1.4
Method performance in study D5290C00002 (Study 2)		
Assay passing rate	84.6% (33 of 39 assays passed assay acceptance criteria)	See Table 2 of Report CTBR-0257, Module 5.3.1.4
Standard curve performance	• 3 of 39 assays failed due to standard curve performance	See Table 3 of Report CTBR-0257, Module 5.3.1.4

表 12　ヒト血清中ニルセビマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（MedImmune；Method CT-050832）

QC performance	• 3 of 39 assays failed due to QC performance	See Table 4 of Report CTBR-0257, Module 5.3.1.4
Method reproducibility	Assessed in Method performance in study D5290C00003 (Study 3)	See Table 3 of Report CTVR-0101.Add1, Module 5.3.1.4
Study sample analysis/ stability	All samples were tested within the 692 day stability duration established for the method.	See Section 5 of Report CTBR-0257, Module 5.3.1.4
Method performance in study D5290C00003 (Study 3)		
Assay passing rate	81.8% (233 of 285 assays passed assay acceptance criteria)	See Table 2 of Report CTBR-0236, Module 5.3.1.4
Standard curve performance	• 13 of 285 assays failed due to standard curve performance	See Table 3 of Report CTBR-0236, Module 5.3.1.4
QC performance	• 39 of 285 assays failed due to QC performance	See Table 4 of Report CTBR-0236, Module 5.3.1.4
Method reproducibility	91.5% of incurred sample reanalysis results agreed within 30% of the original reported results for study D5290C00003	See Table 3 of Report CTVR-0101.Add1, Module 5.3.1.4
Study sample analysis/ stability	All but one sample were tested within the 692 day stability duration established for the method. Sample AP194206A13 was inadvertently tested outside of established stability (following 744 days storage at -80°C), therefore its result was not reported.	See Section 5 of Report CTBR-0236, Module 5.3.1.4

%CV = percent coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; HQC = high QC; ISR = incurred sample reanalysis; LBA = ligand binding assay; LLOQ = lower limit of quantification; LQC = low QC; MEDI8897 = nirsevimab; MQC = medium QC; QC = quality control; ULOQ = upper limit of quantification.

表 13 ヒト血清中ニルセビマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（[redacted]；Method ICD 817）

Bioanalytical method validation report name and amendments	**Original validation:** Validation of an ELISA Method for the Quantitation of MEDI8897 in Human Serum (see Report RMUC2). **Long-term stability:** Method Validation Report Addendum 2: Stability of MEDI8897 in Human Serum Stored at -80 and -20 Degrees Celsius Report (see CTVR-0101.Add2, Module 5.3.1.4).
Method description	MEDI8897 is quantitatively measured in human serum using an ELISA. The method was optimized during the method transfer (method CT-050832) from MedImmune (AZ) and validated by [redacted]. The ELISA utilizes a monoclonal anti-idiotypic antibody for capture of MEDI8897 in the sample. The antibody is coated onto a microtiter plate. Standards, quality controls and samples are diluted 1:500 in assay buffer and incubated on the coated plate at room temperature with shaking. The assay plate is subsequently washed before incubation at room temperature with shaking with a second, biotin-labelled, anti-MEDI8897 monoclonal antibody that binds to a site on MEDI8897 distinct from the capture antibody. After a wash step, bound biotin molecules are detected by addition streptavidin horseradish peroxidase (SA-HRP). Tetramethylbenzidine (TMB) enzyme substrate is added to generate a colorimetric reaction that is followed by measuring optical density at a wavelength of 450 nm. The signal is directly proportional to the concentration of MEDI8897.
Materials used for calibration curve & concentration	Nirsevimab in 100% human serum at 0.13, 0.25, 0.50, 1.00, 2.00, 4.00, 8.00, 16.00, 32.00, 64.00, and 96.00 µg/mL (anchor calibrators at 0.13, 0.25, 64.00 and 96.00 µg/mL).
Validated assay range	0.50 µg/mL to 32.00 µg/mL in 100% human serum.
Material used for QCs & concentration	Nirsevimab in 100% human serum at concentrations of 0.50 (LLOQ-QC), 1.50 (LQC), 6.00 (MQC), 24.00 (HQC), and 32.00 (ULOQ-QC) µg/mL
Minimum required dilutions (MRDs)	1:500
Source & lot of reagents (LBA)	MEDI8897 Reference Standard (from MedImmune) Lot: [redacted] Anti-MEDI8897 (m16B8.2) Coat antibody Lot: [redacted] Biotin-Anti-MEDI8897 (m14E1.16) Detection antibody Lot: [redacted] Streptavidin-HRP Conjugate Lot: [redacted]
Regression model & weighting	Nirsevimab concentrations were determined on a standard curve obtained by plotting optical density at 450 nm versus Nirsevimab concentration using a 4-parameter fit logistic curve-fitting program with $1/y^2$ weighting.

表 13　ヒト血清中ニルセビマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（[redacted]；Method ICD 817）

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	See Table 13-4 of Report RMUC2, Module 5.3.1.4
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.3 to 2.0%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 3.9%	
QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs: 0.50 (LLOQ-QC), 1.50 (LQC), 6.00 (MQC), 24.00 (HQC), and 32.00 (ULOQ-QC) µg/mL	-0.8 to 6.6%	See Table 13-14 of Report RMUC2, Module 5.3.1.4
	Inter-batch %CV QCs: 0.50 (LLOQ-QC), 1.50 (LQC), 6.00 (MQC), 24.00 (HQC), and 32.00 (ULOQ-QC) µg/mL	≤ 19.7%	
	Total Error (TE) QCs: 0.50 (LLOQ-QC), 1.50 (LQC), 6.00 (MQC), 24.00 (HQC), and 32.00 (ULOQ-QC) µg/mL	≤ 19.8%	
Selectivity & matrix effect	Ten normal human serum samples from pediatric individuals of mixed gender (1 male and 9 female infants) and three separate aliquots of the pooled serum were analyzed fortified with 500 ng/mL MEDI8897 (LLOQ level). A different set of ten normal human serum samples from pediatric individuals of mixed gender (1 male and 9 female infants) and three separate aliquots of the pooled serum were analyzed fortified with 24000 ng/mL MEDI8897 (HQC level) in a separate run. All of the fortified individual samples measured between -12.0% and 12.4% of the mean value of the spiked serum pool at corresponding level. Therefore, the selectivity results in normal human serum were acceptable.		See Table 13-7, 13-8 and 13-9 of Report RMUC2, Module 5.3.1.4

表 13　ヒト血清中ニルセビマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（[redacted]；Method ICD 817）

Interference & specificity	Twenty out of Twenty unfortified individual infant donors quantitated below assay LLOQ. Interference from antidrug antibodies to MEDI8897 antibodies was assessed. The final concentrations of anti-MEDI8897 antibody in the interference samples were 10000, 1000, and 100 ng/mL. The final drug concentrations in the interference samples were 500 to 32000 ng/mL MEDI8897. MEDI8897 was accurately measured at 2000 ng/mL to 32000 ng/mL in the presence of 100 ng/mL anti-MEDI89897 antibody (7.4 - -12.8% bias). Signal inhibition was observed at drug concentrations of 500 ng/mL (acceptable negative bias -20.5 %) and 1000 ng/mL (unacceptable negative% bias; -22.4%) in the presence of 100 ng/mL anti-MEDI8897 antibody and at all MEDI8897 concentrations when antibody levels of 1000 or 10000 ng/mL were present. Therefore, the assay was not tolerant of antibody concentrations above 100 ng/mL, and 100 ng/mL anti-MEDI8897 antibody interfered with measurement of MEDI8897 concentrations at or below 1000 ng/mL. Antibody interference was a system descriptive parameter and was not considered a validation acceptance/rejection criterion.	See Table 13-7 of Report RMUC2, Module 5.3.1.4 See Table 13-17 of Report RMUC2, Module 5.3.1.4
Hemolysis effect	There was no effect of hemolysis up to 5% fully lysed whole blood on the quantitation of MEDI8897. One sample was tested unfortified and fortified at LLOQ and HQC level. Bias for fortified samples was -7.0 – -7.4%	See Table 13-22 of Report RMUC2, Module 5.3.1.4
Lipemic effect	There was no effect of lipemia on the quantitation of MEDI8897 up to 400 mg/dL Intralipid. One sample was tested unfortified and fortified at LLOQ and HQC level. Bias for fortified samples was -8.5 – 16.1%	See Table 13-23 of Report RMUC2, Module 5.3.1.4
Dilution linearity & hook effect	There was no apparent hook effect was observed up to 510µg/mL MEDI8897. 510µg/mL MEDI8897 was diluted 2-, 4-, 8-, 16-, 32-, 64-, and 128-fold. Bias in the quantitative range of the assay was -10.4 - -15.5%.	See Table 13-16A and Table 13-16B of Report RMUC2, Module 5.3.1.4

表 13 ヒト血清中ニルセビマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（[redacted]；Method ICD 817）

Bench-top/process stability	Nirsevimab was demonstrated to be stable for up to 48 hours in human serum at room temperature. Nirsevimab was demonstrated to be stable for up to 14 days in human serum at 5ºC in the assay validation undertaken at MedImmune (report CTVR-0101).	See Table 13-20 of Report RMUC2, Module 5.3.1.4 See Table 11-15 of Report CTVR-0101, Module 5.3.1.4
Freeze-Thaw stability	Nirsevimab was demonstrated to be stable for up to 6 cycles in human serum at -80°C/ambient temperature	See Table 13-19 of Report RMUC2, Module 5.3.1.4
Long-term storage	Nirsevimab was demonstrated to be stable in human serum samples stored at -80ºC for at least 692 days and at -20ºC for at least 122 days (assay validation undertaken at MedImmune; report CTVR-0101).	See Report CTVR-0101 Addendum 2, Module 5.3.1.4
Parallelism	Not applicable	Not applicable
Carry over	Not applicable	Not applicable
Method performance in study D5290C00004 (Melody)		
Assay passing rate	86.8% (297 of 342 assays passed acceptance criteria)	See Page 9, Report RNIJ, Module 5.3.1.4
Standard curve performance	• 9 of 342 assays failed due to standard curve performance	See Table 6, Page 322, Report RNIJ, Module 5.3.1.4
QC performance	• 32 of 342 assays failed due to QC performance	See Table 7, Page 337, Report RNIJ, Module 5.3.1.4

表 13　ヒト血清中ニルセビマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（[redacted]；Method ICD 817）

Method reproducibility	94.3% of incurred sample reanalysis results agreed within 30% of the original reported results for study D5290C00004	See Page 10 and Table 9, report RNIJ, Module 5.3.1.4
Study sample analysis/ stability	All samples were tested within the 692 day long term stability	See Page 6, report RNIJ, Module 5.3.1.4
Method performance in study D5290C00005 (Medley)		
Assay passing rate	84.3% (102 of 121 assays passed acceptance criteria)	See Page 9, Report RNIN, Module 5.3.1.4
Standard curve performance	• 3 of 121 assays failed due to standard curve performance	See Table 6, Report RNIN, Module 5.3.1.4
QC performance	• 16 of 121 assays failed due to QC performance	See Table 7, Report RNIN, Module 5.3.1.4
Method reproducibility	97.3% of incurred sample reanalysis results agreed within 30% of the original reported results for study D5290C00005	See Page 9 and Table 9, Report RNIN, Module 5.3.1.4
Study sample analysis/ stability	Three samples (RNIN 686, RNIN 831, RNIN 1161) were stored for a maximum of 940 days between sample collection and analysis, the results of these samples were not reported as they were not covered by long-term storage stability. All other samples were analyzed within the 692 days demonstrated long-term storage stability in human serum at -80 °C.	See Page 5, Report RNIN, Module 5.3.1.4
Method performance in study D5290C00008 (Music)		
Assay passing rate	77.8% (14 of 18 assays passed acceptance criteria)	See Page 9, Report RQUJ, Module 5.3.1.4

表 13 ヒト血清中ニルセビマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（[redacted]；Method ICD 817）

Standard curve performance	1 of 18 assays failed due to standard curve performance	See Table 5, Report RQUJ, Module 5.3.1.4
QC performance	3 of 18 assays failed due to QC performance	See Table 6, Report RQUJ, Module 5.3.1.4
Method reproducibility	96.0% of incurred sample reanalysis results agreed within 30% of the original reported results for study D5290C00008	See Page 9 and Table 8, Report RQUJ, Module 5.3.1.4
Study sample analysis/ stability	All samples were tested within the 692 day long term stability	See Page 5-6, Report RQUJ, Module 5.3.1.4

%CV = percent coefficient of variation; AZ = AstraZeneca; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; HQC = high QC; LBA = ligand binding assay; LLOQ = lower limit of quantification; LQC = low QC; MEDI8897 = nirsevimab; MQC = medium QC; QC = quality control; ULOQ = upper limit of quantification.

表 14 ヒト血清中パリビズマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（[redacted]；Method ICD 173）

Bioanalytical method validation report name and amendments	**Original validation:** Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of MEDI-493 in Human Serum (see Report IKK5, Module 5.3.1.4). **Long-term stability:** Supplemental Validation Report for the Long-Term Storage Stability of MEDI-493 in Human Serum (see Report VG-66103R3, Module 5.3.1.4)
Method description	MEDI-493 is quantitatively measured from human serum using MSD-ECL. In this assay, an MSD high bind assay plate is coated with anti-MEDI-493 antibody overnight. After incubation, the plate is washed and blocked. Samples diluted 1:10,000 in assay buffer are added to the blocked plate. The plate is washed, and then biotin-labelled anti-human IgG is added to the plate. Following a further wash step, the SULFO-TAG-labelled streptavidin is added and binds to the biotin. A final wash step is employed. MSD GOLD Read Buffer is added, and the plate is read on an MSD SECTOR S 600. The signal is directly proportional to the concentration of MEDI-493.
Materials used for calibration curve & concentration	Palivizumab in 100% human serum at 5.0, 10.0, 20.0, 40.0, 80.0, 160.0, 320.0, 480.0, 640.0, 1280.0 µg/mL (anchor calibrators at 5.0 and 1280.0 µg/mL).
Validated assay range	10.0 µg/mL to 640 µg/mL in 100% human serum.

表 14 ヒト血清中パリビズマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（[redacted]；Method ICD 173）

Material used for QCs & concentration	Palivizumab in 100% human serum at concentrations of 10.0 (LLOQ-QC), 30.0 (LQC), 150.0 (MQC), 360.00 (back-up HQC), 480.0 (back-up ULOQ) 500.0 (HQC), and 640.00 (ULOQ-QC) µg/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	1:10,000 in assay buffer		
Source & lot of reagents (LBA)	MEDI-493 Reference Standard (Palivizumab/Synagis; from AstraZeneca) Lot: [redacted] Goat Anti-MEDI-493 antibody (AstraZeneca) Lot: [redacted] Goat Anti-Human IgG (H+L) Cross-Adsorbed SecondaryAntibody, Biotin (Invitrogen) Lot: [redacted] SULFO-TAG Labelled Streptavadin (Meso-Scale Discovery) Lot: [redacted]		
Regression model & weighting	Palivizumab concentrations were determined on a standard curve obtained by plotting ECL signal versus Palivizumab concentration using a 4-parameter fit logistic curve-fitting program with $1/y^2$ weighting.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	See Table 5B of Report IKK5, Module 5.3.1.4
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-4.24 to 3.50%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.18%	
QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs: 10.0 (LLOQ-QC), 30.0 (LQC), 150 (MQC), 500 (HQC), and 640 (ULOQ-QC) µg/mL	4.25 to 12.7%	See Table 7 of Report IKK5, Module 5.3.1.4
	Inter-batch %CV QCs: 10.0 (LLOQ-QC), 30.0 (LQC), 150 (MQC), 500 (HQC), and 640 (ULOQ-QC) µg/mL	≤ 10.5%	
	Total Error (TE) QCs: 10.0 (LLOQ-QC), 30.0 (LQC), 150 (MQC), 500 (HQC), and 640 (ULOQ-QC) µg/mL	≤ 23.2%	See Table 7 of Report IKK5, Module 5.3.1.4

表 14 ヒト血清中パリビズマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（[redacted]；Method ICD 173）

Selectivity & matrix effect	Ten out of ten unfortified individual infant donors quantitated below assay LLOQ. Ten out of ten individual infant donors spiked at the LLOQ met the acceptance criteria with a bias of -9.38 - -5.07% from the mean of serum pool 2. Ten out of ten individual infant donors spiked at the HQC met the acceptance criteria with a bias of 4.92 – 18.4% from the mean of serum pool 2. Eight out of ten individual infant donors spiked at the back-up high level, met the acceptance criteria with a bias of 7.59 – 17.9% from the mean of serum pool 2. The two individual donors spiked at the back-up high level that did not meet the acceptance criteria had a bias of 21.8% and 26.2% from the mean of serum pool 2. One out of two matrix pools was qualified. The qualified matrix was serum pool 2.	See Table 2A, 2B, 2C and 2D of Report IKK5, Module 5.3.1.4
Interference & specificity	Ten out of ten unfortified individual infant donors quantitated below assay LLOQ. Interference was not assessed.	See Table 2A of Report IKK5, Module 5.3.1.4
Hemolysis effect	There was no effect from hemolysis up to 5% fully lysed whole blood on the quantitation of MEDI-493. One sample was tested unfortified and fortified at LQC, HQC and back-up HQC level. Bias for the fortified samples was -8.35 - -13.6%.	See Table 11 of Report IKK5, Module 5.3.1.4
Lipemic effect	There was no effect from lipemia up to 400 mg/dL triglycerides on the quantitation of MEDI-493. One sample was tested unfortified and fortified at LQC, HQC and back-up HQC level. Bias for the fortified samples was -10.0 - -11.2%	See Table 12 of Report IKK5, Module 5.3.1.4
Dilution linearity & hook effect	There was no apparent hook effect observed at concentrations up to 5000 µg/mL MEDI-493. 5000 µg/mL MEDI-493 was diluted 2-, 4-, 8-, 16-, 32-, and 64-fold. Bias in the quantitative range of assay was -3.70 – 4.20%.	See Table 9A and 9B of Report IKK5, Module 5.3.1.4
Bench-top/process stability	Palivizumab was demonstrated to be stable for at least 24 hours at room temperature in human serum.	See Table 14 of Report IKK5, Module 5.3.1.4

表 14 ヒト血清中パリビズマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（[redacted]；Method ICD 173）

Freeze-Thaw stability	Palivizumab was demonstrated to be stable for at least three cycles in human serum at -80°C/ambient temperature.	See Table 13 of Report IKK5, Module 5.3.1.4
Long-term storage	Palivizumab was demonstrated to be stable for at least ten days at -80°C and -25°C in human serum. Palivizumab was previously demonstrated to be stable for at least 1497 days at -70°C and -20°C or below in human serum (report VG-66103R3).	See Table 15A and 15B of Report IKK5, Module 5.3.1.4 See Report VG-66103R3 LTS Addendum, Module 5.3.1.4
Parallelism	Not applicable	Not applicable
Carry over	Not applicable	Not applicable
Method performance in study D5290C00005 (Medley)		
Assay passing rate	85.0% (68 of 80 assays passed acceptance criteria)	See Page 9, Report ROEE, Module 5.3.1.4
Standard curve performance	• 1 of 80 assays failed due to standard curve performance	See Table 6, Report ROEE, Module 5.3.1.4
QC performance	• 11 of 80 assays failed due to QC performance	See Table 7, Report ROEE, Module 5.3.1.4
Method reproducibility	95.7% of incurred sample reanalysis results agreed within 30% of the original reported results for study D5290C00005	See Page 9, Report ROEE, Module 5.3.1.4

表 14　ヒト血清中パリビズマブ濃度の測定に用いた定量法の性能の要約（[redacted]；Method ICD 173）

Study sample analysis/ stability	All samples were tested within the 1497 day long term stability	See Page 6, Report ROEE, Module 5.3.1.4

ECL = electrochemiluminescence; HQC = high QC; IgG = immunoglobulin G; LBA = ligand binding assay; LLOQ = lower limit of quantification; LQC = low QC; MEDI-493 = palivizumab; MQC = medium QC; MSD = Meso Scale Discovery; QC = quality control; ULOQ = upper limit of quantification.

表 15　抗 RS ウイルス中和分析法の性能の要約

Bioanalytical method validation report name and amendments	Qualification: Qualification Statistical Report: Qualification of a Microneutralisation Assay for the Detection of anti-Respiratory Syncytial Virus Neutralizing Antibodies (RSV-NAb) in Human Serum (RSV MN), v1.0, RNKN2, [redacted]. (see vsdvac-48-v1-method-validation-report-qual-stat-rep, Module 5.3.1.4). Reference Standard Calibration: Reference Standard Calibration Statistical Report: Calibration to Determine Potency Concentration Assignments for the MEDI12 v2 Reference Standard, Lot [redacted], for use in a Microneutralisation Assay for the Detection of anti-Respiratory Syncytial Virus Neutralizing Antibodies (RSV-NAb) in Human Serum (RSV MN), v1.1, RNKN, [redacted]. (see vsdvac-48-v2.01-method-validation-report-ref-std-calibr, Module 5.3.1.4) Validation: Validation Statistical Report: Validation of a Microneutralisation Assay for the Detection of Respiratory Syncytial Virus Neutralizing Antibodies (RSV-NAb) in Human Serum (RSV MN), VSDVAC_48_V1-00_VS, v1.0, RPDQ3, [redacted]. (see vsdvac-48-v2-00-vs-method-validation-report-human-serum-v1, Module 5.3.1.4) Serum stability: Validation Addendum 1 Statistical Report: Assessment of Serum Stability - Freeze/Thaw Cycle – for a Microneutralisation Assay for the Detection of anti-Respiratory Syncytial Virus Neutralizing Antibodies (RSV-NAb) in Human Serum (RSV MN), VSDVAC_48_V1-00_VP_Adden1, v1.0, RPDQ4, [redacted]. (see vsdvac-48-v1-vs-addden1-flattened, Module 5.3.1.4) BioA for study D5290C00003 Bioanalytical Report: A Microneutralisation Assay for the Detection of anti-Respiratory Syncytial Virus Neutralizing Antibodies (RSV-Nab) in Human Serum (RSV MN), ROYJ, [redacted]. (See d5290c00003-clinical-bioanalysis-report-microneutralization ass, Module 5.3.1.4) Interim Sample Analysis for study D5290C00004 (Melody) Sample Analysis Study Report: D5290C00004 Sample Analysis Interim Report, RQHS, [redacted]. (See d5290c00004- clinical-bioanalysis-report-microneutralization ass, Module 5.3.1.4) Interim Sample Analysis for study D5290C00005 (Medley) Sample Analysis Study Report: D5290C00005 Sample Analysis Interim Report, RQHU, [redacted]. (See d5290c00005- clinical-bioanalysis-report-microneutralization ass, Module 5.3.1.4)

表 15 抗 RS ウイルス中和分析法の性能の要約

Method description	[redacted] method VSDVAC 48 is cell-based assay based on the ability of RSV neutralizing antibodies (RSV-NAb) to inhibit the infection of Vero cells by a recombinant respiratory syncytial virus A that expresses green fluorescent protein (RSV-GFP). A given serum sample is pre-incubated with a known quantity of RSV-GFP for approximately 60 minutes prior to infection of Vero cells. RSV infection is monitored 22-24 hours following infection by counting the number of green fluorescent cells using the Cytation 5 cell imaging reader.
Materials used for calibration curve & concentration	Reference Standard: In support of [redacted] assay method VSDVAC 48 and the RSV Microneutralisation program (referred to as RSV MN), a reference standard was created by MedImmune LLC./AstraZeneca and identified as MEDI RSV12 v2 (Lot [redacted]) (hence forth known as MEDI12 v2). The concentration assignment for the MEDI12 v2 reference standard is 2,271 IU/ml. (See vsdvac-48-v2.01-method-validation-report-ref-std-calibr, Module 5.3.1.4) A 10 point, 1.75-fold dilution series of the MEDI12 v2 starting at a dilution of 1:80 is performed on each assay plate.
Validated assay range	50 IU/mL - 135,680 IU/mL
Material used for QCs & concentration	In routine operation of the assay, three quality control samples (QCS), one high QC (HQC), one medium QC (MQC), and one low QC (LQC), are included on each plate within each assay run. Material used is Human Serum; QCS Antibody Concentration (IU/mL) Specification Limits are as follows:

Control	Dilution	Lower Limit (IU/mL)	Upper Limit (IU/mL)
HQC	1: 1600	1818	4232
MQC	1: 800	945	2306
LQC	1: 200	160	481

Minimum required dilutions (MRDs)	1:50
Source & lot of reagents (LBA)	Respiratory Syncytial Virus - green fluorescent protein (RSV-GFP) (lot number: [redacted]): a recombinant respiratory syncytial virus A that expresses green fluorescent protein. Provided by AstraZeneca. African Green Monkey kidney epithelial (Vero) cells; VERO [redacted] (Master Cell Bank lot VERO [redacted])

表 15 抗 RS ウイルス中和分析法の性能の要約

Regression model & weighting	Standard Curve Modelling: A four-parameter logistic function is used to model the standard curve dilution series for each plate. Specifically, the function has the formula $y_i = f(x_i;\theta) + \varepsilon_i$, where: $\hat{y}_i = f(x_i;\theta) = D + \frac{A-D}{1+\left(x_i/C\right)^{-B}}$ y_i the mean of the replicate FFU readings, x_i is the concentration of the reference standard, A and D are the asymptotic maximum and minimum parameters, respectively, B is the slope parameter, and C is the concentration corresponding to the median response (EC-50). The fit was achieved without weighting the iterative non-linear fit.	
Validation parameters	**Method validation summary**	**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	**Accuracy:** All 16 plates passed standard curve validity criteria. **Precision**: All 45 plates passed standard curve validity criteria.	See vsdvac-48-v1-00-vs-method-validation-report-human-serum-v1, Module 5.3.1.4
QCs performance during accuracy & precision	**Accuracy:** Quality controls passed for all 16 Plates during accuracy experiments. **Precision:** Quality controls passed for 42 out of 45 plates during precision experiments.	See vsdvac-48-v1-00-vs-method-validation-report-human-serum-v1, Module 5.3.1.4
Selectivity & matrix effect	Recovery was 89% for WHO reference standard, 70% for Palivizumab (reference drug product) and 86% for MEDI8897 across for expected antibody concentration levels within the quantifiable range. Assay is Selective. Matrix Effect: N/A	See vsdvac-48-v1-00-vs-method-validation-report-human-serum-v1, Module 5.3.1.4
Interference & specificity	N/A	N/A
Hemolysis effect	N/A	N/A
Lipemic effect	N/A	N/A

表 15　　抗 RS ウイルス中和分析法の性能の要約

Dilution linearity & hook effect	Dilution bias Per 8-Fold:　1.09-Fold	See vsdvac-48-v2-00-vs-method-validation-report-human-serum-v1, Module 5.3.1.4
Bench-top/process stability	Up to 5 days at 2-8°C	See vsdvac-48-v1-method-validation-report-qual-stat-rep, Module 5.3.1.4
Freeze-Thaw stability	15 F/T cycles	See vsdvac-48-v1-vs-addden1-flattened, Module 5.3.1.4
Long-term storage	Not Assessed	Not applicable
Parallelism	Not Assessed	Not applicable
Carry over	Not Assessed	Not applicable
Method performance in study D5290C00003 (Study 3)		
Assay passing rate	92.2% assay passing rate. 59 runs passed out of 64 runs.	See d5290c00003-clinical-bioanalysis-report-microneutralization ass, Module 5.3.1.4
Standard curve performance	• 100% plate passing rate (432 plates passed validity criteria out of total 432 tested.)	
QC performance	• 90.5% plate passing rate (391 plates passed validity criteria out of total 432 tested.)	
Method reproducibility	N/A (Proficiency panel being established.)	N/A
Study sample analysis/ stability	All samples were tested within the established 15F/T cycle stability and stored up to 5 days at 2-8°C during processing.	N/A
Method performance in study D5290C00004 (MELODY) Interim		

表 15 抗 RS ウイルス中和分析法の性能の要約

Assay passing rate	96.1% assay passing rate. 148 runs passed out of 154 runs.	See d5290c00004-clinical-bioanalysis-report-microneutralization ass, Module 5.3.1.4
Standard curve performance	• 98.8% plate passing rate (1124 plates passed validity criteria out of total 1138 tested)	
QC performance	• 93.7% plate passing rate (1066 plates passed validity criteria out of total 1138 tested)	
Method reproducibility	N/A (Proficiency panel being established.)	N/A
Study sample analysis/ stability	All samples were tested within the established 15F/T cycle stability and stored up to 5 days at 2-8°C during processing.	N/A
Method performance in study D5290C00005 (MEDLEY) Interim		
Assay passing rate	96.6% assay passing rate. 84 runs passed out of 87 runs.	See d5290c00005-clinical-bioanalysis-report-microneutralization ass, Module 5.3.1.4
Standard curve performance	99.8% plate passing rate (607 out of 608 plates passed the acceptance criteria)	
QC performance	95.4% plate passing rate (580 out of 608 plates passed the acceptance criteria)	
Method reproducibility	N/A (Proficiency panel being established.)	N/A
Study sample analysis/ stability	All samples were tested within the established 15F/T cycle stability and stored up to 5 days at 2-8°C during processing.	N/A

FFU = foci forming units; F/T = freeze/thaw; IU = international unit; LBA = ligand binding assay; MEDI8897 = nirsevimab; N/A = not applicable; QC = quality control; RSV = respiratory syncytial virus; WHO = World Health Organization.

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]

2.7.2　臨床薬理試験
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 5
本概要に記載した臨床試験 6
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.1.1 臨床薬理試験の概要 9
2.7.2.1.2 大規模疫学調査での耐性ウイルス評価及び臨床試験での耐性ウイルス評価の概要 10
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.2.2.1 臨床試験の概要表 11
2.7.2.2.2 個々の試験の記述 16
2.7.2.2.2.1 Study 1（D5290C00001 試験） 16
2.7.2.2.2.2 Study 2（D5290C00002 試験） 17
2.7.2.2.2.3 Study 3（D5290C00003 試験） 18
2.7.2.2.2.4 MELODY（D5290C00004 試験） 19
2.7.2.2.2.5 MEDLEY（D5290C00005 試験） 20
2.7.2.2.2.6 MUSIC（D5290C00008 試験） 22
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 24
2.7.2.3.1 ニルセビマブの薬物動態の概要 24
2.7.2.3.1.1 用量比例性 24
2.7.2.3.1.2 吸収 24
2.7.2.3.1.3 分布 24
2.7.2.3.1.4 代謝 24
2.7.2.3.1.5 消失 24
2.7.2.3.2 全試験を通してのニルセビマブの薬物動態 25
2.7.2.3.2.1 成人における薬物動態 25
2.7.2.3.2.2 小児における薬物動態 26
2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析 28
2.7.2.3.3.1 母集団薬物動態モデルの概要 28
2.7.2.3.3.2 共変量の評価 31
2.7.2.3.4 ニルセビマブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響 32
2.7.2.3.4.1 月齢 32
2.7.2.3.4.2 体重 33
2.7.2.3.4.3 性別 34
2.7.2.3.4.4 人種 35
2.7.2.3.4.5 腎機能障害 35
2.7.2.3.4.6 肝機能障害 35
2.7.2.3.4.7 基礎疾患（CLD、CHD 又は免疫不全） 36
2.7.2.3.4.8 薬物相互作用 38
2.7.2.3.4.9 アルコール、喫煙又は他のニコチン製品の使用 38

2.7.2.3.5 薬力学 38
2.7.2.3.5.1 血清中ニルセビマブ濃度と抗 RS ウイルス中和活性の相関 38
2.7.2.3.5.2 抗 RS ウイルス中和活性 40
2.7.2.3.6 曝露－反応関係 43
2.7.2.3.6.1 第 III 相試験の用量設定（Study 3） 43
2.7.2.3.6.2 RS ウイルス流行シーズン 1 における推奨用量を支持する解析結果（MELODY、Study 3［5 kg 未満］） 44
2.7.2.3.6.2.1 推奨用量で投与した際の曝露－反応関係 46
2.7.2.3.6.3 外挿を支持する曝露－反応解析；MELODY 主要コホートと Study 3（全被験者）の併合 47
2.7.2.3.7 曝露量に基づく MEDLEY 及び MUSIC への有効性の外挿 48
2.7.2.3.7.1 外挿計画 49
2.7.2.3.7.2 外挿結果 49
2.7.2.4 特別な試験 52
2.7.2.4.1 免疫原性 52
2.7.2.4.2 大規模疫学調査での耐性ウイルス評価 54
2.7.2.4.3 臨床試験での耐性ウイルス評価 56
2.7.2.4.4 その他の要因による RS ウイルス検査への影響 58
2.7.2.4.4.1 ニルセビマブ又はニルセビマブの耐性に関連する置換が迅速抗原検査及び RT-PCR 診断検査による RS ウイルス検出に干渉する可能性 58
2.7.2.4.4.2 現在流行している RS ウイルス株の NS2 及び L 遺伝子シーケンス変異が Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイによる RS ウイルス検出に影響する可能性 58

表目次

表 1 本概要に記載した臨床試験 6
表 2 臨床薬理の概要で引用したニルセビマブの臨床試験の概要 12
表 3 健康成人被験者にニルセビマブを単回投与したときの PK パラメータ（Study 1） 26
表 4 健康な早産児（在胎期間 32 週以上 35 週未満）にニルセビマブを単回投与したときの PK パラメータ（平均値、%CV）（Study 2） 28
表 5 母集団 PK 解析の最終モデルのパラメータ推定値 30
表 6 各用量の最低体重の小児における予測曝露量及び成人の最高用量における推定曝露量の要約（中央値） 33
表 7 MEDLEY の部分集団：目標値を超える $AUC_{baseline\ CL}$ を示した被験者の割合 51
表 8 ニルセビマブの開発に際し実施した RS ウイルス分子学的サーベイランス研究の要約 55

図目次

図 1 健康成人被験者に、300、1000 又は 3000 mg の固定用量を単回静脈内投与、若しくは 100 又は 300 mg の固定用量を単回筋肉内投与したときのニルセビマブの平均血清中濃度－時間プロファイル（Study 1）..... 25

図 2 健康な早産児（在胎期間 32 週以上 35 週未満）に 10、25 又は 50 mg の固定用量を単回筋肉内投与したときのニルセビマブの平均血清中濃度－時間プロファイル（Study 2）..... 27

図 3 小児における CL 及び Vc に及ぼす共変量効果のフォレストプロット（母集団 PK 解析の最終モデル）..... 32

図 4 在胎期間別及びシーズン別の予測曝露量と投与時点の体重の関係（90%予測区間）..... 34

図 5 母集団 PK 解析の最終モデルで推定した $AUC_{0\text{-}365}$ と人種の関係の箱ひげ図..... 35

図 6 Prediction-Corrected Visual Predictive Check；母集団 PK 解析の最終モデルに基づく MUSIC のデータの用量別予測..... 36

図 7 心肺バイパスを伴う心臓手術を受けた被験者にニルセビマブを補充投与したときの血清中ニルセビマブ濃度－時間プロファイル..... 37

図 8 ニルセビマブ群の被験者における抗 RS ウイルス中和活性と血清中ニルセビマブ濃度の相関（MELODY 主要コホート及び MEDLEY［シーズン 1］）（As-treated 解析対象集団）..... 39

図 9 Day 361 までの RS ウイルス状況別の血清中抗 RS ウイルス中和抗体の幾何平均濃度（Study 3 及び MELODY）..... 42

図 10 体重グループ別の $AUC_{baseline\ CL}$ の箱ひげ図（Study 3 及び MELODY）..... 45

図 11 MA RSV LRTI 事象有無別の $AUC_{baseline\ CL}$ の箱ひげ図（Study 3 及び MELODY）..... 45

図 12 シーズン 1 の Day 151 までの MA RSV LRTI 発現に関する推奨用量での曝露－反応関係（HR［95% CI］）..... 47

図 13 シーズン 1 の Day 151 までの MA RSV LRTI 発現に関する曝露－反応解析の最終モデルによる予測値のフォレストプロット（MELODY 及び Study 3）（HR［95% CI］）..... 48

図 14 MEDLEY の被験者における Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度の実測値を MELODY と比較した箱ひげ図..... 50

図 15 MUSIC の被験者における Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度の実測値を MELODY と比較した箱ひげ図..... 52

図 16 世界的に優位性を交代しながら同時流行する RS ウイルスサブタイプ..... 55

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
AUC	area under serum concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}365}$	area under serum concentration-time curve from time zero to 365 days：投与後 0 時間から 365 日までの血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under serum concentration-time curve from time zero to t hours：投与後 0 時間から t 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{baseline\ CL}$	area under the serum concentration-time curve derived from post hoc clearance values at baseline from the population PK model：母集団薬物動態解析においてベースラインのクリアランスの事後推定値を用いて算出した血清中濃度－時間曲線下面積
CHD	congenital heart disease：先天性心疾患
CI	confidence interval：信頼区間
CL	clearance：クリアランス
CLD	chronic lung disease：慢性肺疾患
C_{max}	maximum observed serum concentration：最高血清中濃度
COVID-19	coronavirus disease of 2019：新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DCO	data cut off：データカットオフ
EC_{90}	90% maximal effective concentration：90%有効濃度
EU	European Union：欧州連合
Fc	fragment crystallisable：Fc 領域
HR	hazard ratio：ハザード比
HVR2	second hypervariable region：第 2 超可変領域
IC_{50}	half maximal (50%) inhibitory concentration：50%阻害濃度
ID	Identification：識別番号
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IgG1κ	immunoglobulin G1 kappa：免疫グロブリン G1 カッパ
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
KA	absorption rate constant：吸収速度定数
LRTI	lower respiratory tract infection：下気道感染
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MA 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
MEDI8897	nirsevimab：ニルセビマブ
NCBI	National Center for Biotechnology Information
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

略語及び専門用語	用語の説明
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
PCR	polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
PK	pharmacokinetics：薬物動態
Q	intercompartmental clearance：コンパートメント間のクリアランス
Q1	first quartile：第一四分位数
rRSV	recombinant respiratory syncytial virus：遺伝子組換え RS ウイルス
RSV	respiratory syncytial virus：RS ウイルス
RT-PCR	reverse transcriptase-PCR：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SD	standard deviation：標準偏差
t_{max}	time to maximum serum concentration：最高血清中濃度到達時間
Vc	central volume：中央コンパートメントの分布容積
Vp	peripheral volume：末梢コンパートメントの分布容積
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。

本概要に記載した臨床試験

表 1　　本概要に記載した臨床試験

試験番号	試験略称	第 5 部での資料番号
D5290C00001	Study 1	5.3.3.1
D5290C00002	Study 2	5.3.3.1
D5290C00003	Study 3	5.3.5.1
D5290C00004	MELODY	5.3.5.1
D5290C00005	MEDLEY	5.3.5.1
D5290C00008	MUSIC	5.3.5.2

2.7.2.1 背景及び概観

アストラゼネカ社（申請者）は、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 24 か月齢以下の小児（未熟児慢性肺疾患［CLD］、血行動態に異常のある先天性心疾患［CHD］、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の小児を含むが、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を適応として、ニルセビマブ（MEDI8897）の販売承認を目指している。

ニルセビマブは、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期間作用型の中和抗体である。本抗体では、Fc 領域中の YTE 置換により血清中の消失半減期が延長されている。ニルセビマブは、融合前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 ウイルスのサブタイプ 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、ウイルス侵入過程に必須の膜融合段階を阻害することにより、ウイルスを中和し、細胞同士の融合を阻止する。詳細は 2.6.2 項を参照のこと。

現在の治療選択肢及び臨床上のアンメットニーズを含めて、対象疾患の詳細を 2.5.1 項に示す。

本臨床薬理試験の概要では、Study 1（成人を対象とした最初のヒト試験）、Study 2（小児を対象とした最初の試験）、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC（表 2）で評価したニルセビマブの PK 及び免疫原性を記述する。また、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で得たデータを用いて実施した臨床試験での耐性ウイルス評価に関する結果を要約する。Study 1、Study 2 及び Study 3 は完了し、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC は実施中である（試験デザインに関する情報は、それぞれ 2.7.2.2.2.4 項、2.7.2.2.2.5 項及び 2.7.2.2.2.6 項を参照）。

Study 1、Study 2、Study 3、MELODY 及び MEDLEY の併合データに基づく母集団 PK 解析を実施することによりニルセビマブの PK 特性を明らかにし、共変量の影響を評価するとともに、MEDLEY 及び MUSIC の対象集団に対する有効性の外挿を支持するため、両試験の被験者における曝露量を推定した。MELODY 主要コホート及び Study 3 の併合データについて曝露－反応解析を実施し、Day 151 までの有効性の主要評価項目（RT-PCR で確認された MA RSV LRTI の減少）について、ニルセビマブの曝露－反応関係を評価した。詳細は 20[redacted] population PK report 3.3 項及び 20[redacted] population PK report 3.3 項（第 5 部 3.3.5 項）を参照のこと。

ニルセビマブは、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における RS ウイルス感染症の発症抑制を目的として開発を進めている。投与を円滑に進め、利便性を増すため、シーズン 1 では体重別固定用量を推奨する。ニルセビマブの市販予定製剤は、2 色に色分けしたプレフィルドシリンジに充填された有効成分 50 mg（0.5 mL）又は 100 mg（1.0 mL）を含有する無菌の液体であり、医療従事者が筋肉内投与することを想定している。用量計算又は臨床現場での調剤は不要であり、これにより調剤過誤及び投薬過誤のリスクを軽減することができる。生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児については、200 mg の固定用量（100 mg 筋肉内投与用の注射剤を 2 本）を推奨する。なお、申請用試験は市販製剤と同じ液剤で実施したものの、仕様はガラスバイアルであった。これらの変更は、市販製剤が臨床開発を通して使用された臨床製剤と同等であることを示す、分析的同等性／同質性により裏付けられた（詳細は 3.2.S.2.6 項を参照）。ニルセビマブの製剤開発及び臨床試験で使用された分析法の概要は 2.7.1 項（生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要）を参照のこと。

本概要では、以下の主要な知見を要約する。

- ニルセビマブの PK、抗 RS ウイルス中和活性及び免疫原性を明らかにするために実施された臨床試験（2.7.2.2 項）
- 全試験を通しての PK の結果の比較（2.7.2.3 項）
- ニルセビマブの母集団 PK 解析（2.7.2.3.3 項）
- PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響の評価（2.7.2.3.4 項）
- 抗 RS ウイルス中和活性（2.7.2.3.5.2 項）を含めた、ニルセビマブの薬力学的効果（2.7.2.3.5 項）
- ニルセビマブの用量又は曝露－反応関係（2.7.2.3.6 項）
- 曝露量に基づく MEDLEY 及び MUSIC への有効性の外挿（2.7.2.3.7 項）
- 免疫原性（2.7.2.4.1 項）
- 大規模疫学調査での耐性ウイルス評価（2.7.2.4.2 項）及び臨床試験での耐性ウイルス評価（2.7.2.4.3 項）
- その他の要因による RS ウイルス検査への影響（2.7.2.4.4 項）

個別の非臨床薬理試験の報告書の要約は 2.6.2 項を、概要表は 2.6.3 項を参照のこと。関連する結論は以下のとおりである。

- ニルセビマブは、遺伝子組換えによるヒト IgG1κ mAb であり、長期間作用型の中和抗体である。健康な動物又はヒト組織中に内因性に発現しておらず、RS ウイルス F タンパク質の膜融合前構造に高い親和性を持って結合し、ウイルスの侵入過程において必須の膜融合段階を阻害して、ウイルスを中和し、細胞同士の融合を阻止する。
- ニルセビマブは一連の RS ウイルス A 型（70 例）及び RS ウイルス B 型（49 例）臨床分離株パネルに対し広範な抗ウイルス作用を示した。
- ニルセビマブは、*in vitro* で固定化ヒト FcγRs（FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB 及び FcγRIII）に結合し、親 mAb である IG7 及び IG7-TM（FcR 結合能及びエフェクター機能を低下させるために Fc 領域を改変したもの）と同等の中和活性を示した。コットンラット RS ウイルス感染モデルにおいて、IG7 及び IG7-TM は肺及び鼻甲介の RS ウイルス複製を同程度かつ用量依存的に減少させたことから、RS ウイルス感染防御は Fc 介在性エフェクター機能ではなくニルセビマブの中和活性によるものであることが強く示唆された。
- RS ウイルス自然感染時の防御及び発症における Fc エフェクター機能の役割は解明されていないが、Fab を介したニルセビマブの中和活性が RS ウイルス感染に対する主要な防御機序である。
- RS ウイルス A2 株及び B9320 株をニルセビマブ存在下で 3 回継代培養後に、エスケープ変異株を選択した。*In vitro* で選択した中和エスケープ変異株で確認された、耐性に関連する 68、201 及び 208 位のすべての置換はニルセビマブの結合部位に存在し、*in vitro* でのウイルスの複製に顕著な影響を及ぼすことなく RS ウイルス F タンパク質とニルセビマブの結合親和性を低下させることが示された。
- 正常、若齢者、新生児及び胎児ヒト組織を用いた組織交叉性試験において、ニルセビマブは組織交叉性を有さないことが示された。

利用可能な PK、有効性及び安全性の結果に基づき、ニルセビマブの体重別固定用量（5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）の単回筋肉内投与により、シーズン 1 の Day 151（典型的な RS ウイルス流行シーズンである約 5 か月に相当）までの RS ウイルス感染症の発症を抑制した。また、ニルセビマブ 200 mg の筋肉内投与（100 mg 注射剤 × 2）により、シーズン 2 まで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢までの小児で Day 151 までの RS ウイルス感染症の発症を抑制した。さらに、安全性の懸念もなかった。

2.7.2.1.1 臨床薬理試験の概要

健康被験者を対象として、2 つの臨床薬理試験を実施した。

- Study 1：健康成人を対象として、ニルセビマブの漸増用量を単回静脈内及び筋肉内投与する最初のヒト試験（表 2）
- Study 2：健康早産児を対象として、ニルセビマブの漸増用量を筋肉内投与する最初の小児試験（表 2）

Study 1、Study 2、Study 3、MELODY 及び MEDLEY（表 2）の併合データに基づき以下の追加解析を実施し、臨床薬理の評価を裏付けた。

- 健康成人並びに早産児及び正期産児を対象として、ニルセビマブの PK を明らかにし、ニルセビマブの PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を評価する母集団 PK 解析。MELODY 及び MEDLEY のデータが得られたことに伴い、モデルを更新した（2.7.2.3.3.1 項）。
- Study 3 及び MELODY 主要コホートにおける、MA RSV LRTI 発現までの時間に対する曝露－反応関係の評価（Day 151 まで）（2.7.2.3.6 項）
- 曝露量に基づく MEDLEY 及び MUSIC の対象集団への有効性の外挿（2.7.2.3.7 項）

解析の詳細は 20[redacted] population PK report 及び 20[redacted] population PK report（第 5 部 3.3.5 項）を参照のこと。

本承認申請を裏付けるために実施した臨床試験に関する詳細な情報は 2.7.2.2 項を参照のこと。

抗 RS ウイルス中和活性を含む薬力学について、2.7.2.3.5 項に要約する。

臨床試験を通して得られたすべての免疫原性データに基づいてニルセビマブに対する ADA が PK、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性を評価した「免疫原性の統合的要約」を別途報告する（Integrated Summary of Immunogenicity 報告書、第 5 部 3.5.3 項）。

2.7.2.1.2 大規模疫学調査での耐性ウイルス評価及び臨床試験での耐性ウイルス評価の概要

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を示すRSウイルス変異株出現の可能性を、大規模疫学調査での耐性ウイルス評価及び臨床試験での耐性ウイルス評価によりモニターし（それぞれ報告書ID 8897-sVAP-002及び報告書ID 8897-cVAP-001、第5部3.5.4項）、採取した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を遺伝子型により追跡し、*in vitro*でのrRSV中和感受性アッセイを用いてこれらアミノ酸置換の影響を表現型により評価した。

以下の大規模疫学調査での耐性ウイルス評価を実施した。

- 1956年～2021年に北半球の30か国及び南半球の7か国で採取された分離株に由来し、National Center for Biotechnology Information（NCBI）のシーケンスデータベース（NCBI Resource Coordinators 2016）に報告された、RSウイルスFタンパク質の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試験
- Fタンパク質のシーケンス変異（ニルセビマブの結合部位を含む）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た、2つのプロスペクティブ、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
  - 米国で2015～2021年に小児及び全年齢の成人から採取されたRSウイルス分離株に由来するRSウイルスFタンパク質のシーケンスに基づく、OUTSMART-RSV（Observational United States Targeted Surveillance of Monoclonal Antibody Resistance and Testing of RSV）試験
  - 北半球の13か国及び南半球の3か国で2015～2021年に5歳未満の小児及び全年齢の成人から採取されたRSウイルス分離株に由来するRSウイルスFタンパク質のシーケンスに基づく、INFORM-RSV（International Network For Optimal Resistance Monitoring of RSV）試験及び南アフリカでのパイロット試験

以下の臨床試験での耐性ウイルス評価を実施した。

- Study 3（全被験者）、MELODY（全被験者）及びMEDLEYのDay 151まで及びそれ以降、並びにMUSICの少なくともDay 151までに、MA RSV LRTI（主要評価項目）又は入院を伴うRSウイルス感染症（副次評価項目）の被験者から分離され、RT-PCRで確認されたRSウイルス分離株の遺伝子型耐性及び表現型耐性の解析
  - 有効性評価項目のイベントを発現した被験者のうち、ニルセビマブの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被験者数（RSウイルスサブタイプ別及び報告期間別）の評価
  - 同定されたFタンパク質のシーケンス変異を有するrRSV変異株の*in vitro*中和感受性の評価
  - Fタンパク質のシーケンス変異を有する被験者の割合についての投与群別の評価
  - RSウイルスによる下気道感染を発現した被験者における同定されたニルセビマブの結合部位の置換とRSウイルス感染症の重症度の関連の評価
  - パリビズマブに対する交叉耐性の*in vitro*評価

結果は 2.7.2.4.2 項及び 2.7.2.4.3 項に要約する。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 臨床試験の概要表

本概要で引用した臨床試験の概要を表 2 に示す。これらの試験について、PK、免疫原性及び耐性ウイルス評価に焦点を当てた簡潔な記述を 2.7.2.2.2 項に示す。CSR の概要は 2.7.6 項を参照のこと。試験デザイン及び結果の詳細は第 5 部 3 項の各 CSR に示す（第 5 部での所在は表 1 を参照）。

表 2　　臨床薬理の概要で引用したニルセビマブの臨床試験の概要

試験番号（略称） 実施状況	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法・用量	検体採取時点 [a]	解析に含めた被験者数
完了					
D5290C00001 **（Study 1）**	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	PK 投与前、及び Day 1 の投与後 8 時間、並びに Day 2、4、6、8、15、22、31、61、91、121、151、181、271 及び 361 ADA 投与前、並びに Day 15、31、91、181、271 及び 361	PK/ADA 解析に含めた被験者数： ニルセビマブ：102 例
D5290C00002 **（Study 2）**	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	PK スクリーニング時、並びに Day 8、31、151 及び 361 ADA スクリーニング時、並びに Day 31、151 及び 361	PK/ADA 解析に含めた被験者数： ニルセビマブ：71 例

表 2　　臨床薬理の概要で引用したニルセビマブの臨床試験の概要

試験番号（略称） 実施状況	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法・用量	検体採取時点 [a]	解析に含めた被験者数
D5290C00003 **（Study 3）** 試験完了 最終解析完了	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）	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	PK スクリーニング時、並びに Day 91、151 及び 361 ADA スクリーニング時、並びに Day 91、151 及び 361 耐性ウイルス評価の解析 診断後 2 日以内及び 14 日までのすべての LRTI について鼻腔検体を採取することとした。	PK/ADA 解析に含めた被験者数－最終解析： ニルセビマブ：968 例（推奨用量となる体重 5 kg 未満の被験者 572 例を含む） プラセボ：479 例 耐性ウイルス評価の解析に含めた被験者数： ニルセビマブ：40 例（推奨用量となる体重 5 kg 未満の被験者 17 例を含む） プラセボ：54 例（推奨用量となる体重 5 kg 未満の被験者 32 例を含む）
試験実施中					
D5290C00004 **（MELODY）** **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） 主要有効性評価項目：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）[b] 31 か国（日本を含む）	ニルセビマブ：50 又は 100 mg 単回筋肉内投与 [c] プラセボ：単回筋肉内投与	PK スクリーニング時又は Day 1 の投与前、並びに Day 8（日本のみ）、15（EU のみ）及び／又は 31（EU 以外）、151 及び 361 ADA スクリーニング時、並びに Day 31、151 及び 361 耐性ウイルス評価の解析 医療従事者の評価及び診断又は入院後約 2 日以内 [d]	PK/ADA 解析に含めた被験者数：[e] ニルセビマブ：987 例／1998 例 プラセボ：491 例／996 例 耐性ウイルス評価の解析に含めた被験者数：[f] ニルセビマブ：60 例 プラセボ：88 例

表 2　　臨床薬理の概要で引用したニルセビマブの臨床試験の概要

試験番号（略称） 実施状況	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法・用量	検体採取時点 [a]	解析に含めた被験者数
D5290C00005 **（MEDLEY）** **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が投与された 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 又は 100 mg を 単回筋肉内投与 [c]、次いでプラセボを月 1 回 4 回筋肉内投与 パリビズマブ：15 mg/kg を月 1 回 5 回筋肉内投与 シーズン 2：CLD/CHD コホート： シーズン 1 でニルセビマブが投与された被験者： ニルセビマブ 200 mg を 単回筋肉内投与、次いでプラセボを月 1 回 4 回筋肉内投与 シーズン 1 でパリビズマブが投与された被験者： 1：1 の割合で再びランダムに割り付けを行い、ニルセビマブ 200 mg を単回筋肉内投与、次いでプラセボを月 1 回 4 回筋肉内投与又はパリビズマブ 15 mg/kg を月 1 回 5 回筋肉内投与	PK スクリーニング時又は Day 1 の投与前、並びに Day 8（日本のみ）、15（EU のみ）及び／又は 31（EU 以外）、151 及び 361 ADA スクリーニング時又は Day 1 の投与前、並びに Day 31、151 及び 361 耐性ウイルス評価の解析 医療従事者の評価と診断又は入院後約 2 日以内 [d]	PK/ADA 解析に含めた被験者数： シーズン 1： ニルセビマブ：614 例／614 例 早産児コホート： ニルセビマブ：406 例／406 例 CLD/CHD コホート： ニルセビマブ：208 例／208 例 シーズン 2（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 耐性ウイルス評価の解析に含めた被験者数：[f] シーズン 1： ニルセビマブ：12 例 パリビズマブ：10 例 シーズン 2（CLD/CHD コホート）： ニルセビマブ／ニルセビマブ：1 例 パリビズマブ／パリビズマブ：0 例 パリビズマブ／ニルセビマブ：1 例

表 2　　臨床薬理の概要で引用したニルセビマブの臨床試験の概要

試験番号（略称） 実施状況	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法・用量	検体採取時点 [a]	解析に含めた被験者数
D5290C00008 **（MUSIC）** **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 又は 100 mg 単回筋肉内投与 [c] 生後 2 年目コホート： ニルセビマブ 200 mg 単回筋肉内投与 （2 × 100 mg）	PK 及び ADA スクリーニング時又は Day 1 の投与前、並びに Day 8（PK のみ、日本のみ）、31、151 及び 361 耐性ウイルス評価の解析 医療従事者の評価と診断又は入院の約 2 日以内 [d]	PK/ADA の中間解析に含めた被験者数： 生後 1 年目コホート： ニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg：36 例 生後 2 年目コホート： ニルセビマブ 200 mg：24 例 耐性ウイルス評価の解析に含めた被験者数：[f] 生後 1 年目コホート： ニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg：2 例 生後 2 年目コホート： ニルセビマブ 200 mg：1 例

[a] Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC（入院時）における規定外来院時の PK/ADA：LRTI で入院したすべての被験者から、PK 及び ADA 用の血液検体を入院後約 2 日以内に採取することとした。

[b] 地域のガイドラインによりパリビズマブ投与が適応とされなかった早産児集団。EU では、シーズン 1 に参加できる乳児は 8 か月齢以下とされた。

[c] 投与時点の体重に基づき、5 kg 未満の被験者にはニルセビマブ 50 mg、5 kg 以上の被験者にはニルセビマブ 100 mg を投与した。

[d] LRTI（入院又は外来）のすべての被験者及び（上気道又は下気道の）呼吸器感染で入院したすべての被験者から、医療従事者が最初に評価及び診断した後約 2 日以内に鼻腔検体を採取することとした。

[e] 本概要で要約した母集団 PK 解析には、MELODY 主要コホートの被験者から得た Day 361 までのすべての利用可能な PK データを含めた。

[f] 耐性ウイルス評価の解析対象集団には、中央検査機関による RT-PCR 検査が RS ウイルス陽性かつ評価可能な NGS シーケンスを有する、ランダム化されて治験薬を投与されたすべての被験者を含めた。

ADA = 抗薬物抗体、CHD = （血行動態に異常のある）先天性心疾患、CLD = （未熟児の）慢性肺疾患、EU = 欧州連合、LRTI = 下気道感染、MA RSV LRTI = 受診を要した RS ウイルスによる下気道感染、NGS = 次世代シーケンシング、PK = 薬物動態、RT-PCR = 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

2.7.2.2.2 個々の試験の記述

本項では、本概要で引用した臨床試験について、各試験の PK、薬力学及び免疫原性の知見に焦点を当て記述する。有効性及び安全性の結果はそれぞれ 2.7.3 項及び 2.7.4 項に示す。

2.7.2.2.2.1 Study 1（D5290C00001 試験）

健康成人を対象として、ニルセビマブ（MEDI8897）の安全性、忍容性及び PK を評価する、第 I 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験

完全な試験の詳細と結果は、Study 1 の CSR（第 5 部 3.3.1 項）を参照のこと（Griffin et al 2017）。

主要目的：

健康成人被験者を対象に、ニルセビマブの 300、1000 又は 3000 mg のいずれかの固定用量を単回静脈内投与、若しくは、100 又は 300 mg のいずれかの固定用量を単回筋肉内投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較することとした。

副次目的：

PK－ニルセビマブを単回投与したときの血清中 PK を評価する。

ADA－ニルセビマブに対する血清中の ADA 反応を評価する。

探索的評価項目：

内因性の抗 RS ウイルス中和抗体レベルを測定する。

試験デザイン：

本試験は、健康成人を対象とする最初のヒト試験であった。コホート 1～4 の被験者を、ニルセビマブ（300、1000 又は 3000 mg の静脈内、若しくは 100 mg の筋肉内；各群 6 例）又はプラセボ（各群 2 例）の単回投与に 6：2 の比でランダムに割り付けた。コホート 5 の被験者には、ニルセビマブの 300 mg（78 例）又はプラセボ（26 例）を単回筋肉内投与した。被験者は、安全性及び PK の評価のため、Day 361 まで（消失半減期の約 5 倍）の追跡調査を受けた。

PK の結果：

ニルセビマブの 300、1000 及び 3000 mg を単回静脈内投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度には用量比例性が認められ、PK の線形性が示された。ニルセビマブの 100 及び 300 mg を単回筋肉内投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度の増加は用量比例性をわずかに下回った。ニルセビマブの消失半減期の平均値は、静脈内及び筋肉内投与群を通して 85～117 日の範囲であり、YTE の 3 アミノ酸置換による消失半減期の延長が確認された。静脈内投与群における CL の平均値は 40.3～47.6 mL/day の範囲であった。300 mg 筋肉内投与群におけるニルセビマブの絶対バイオアベイラビリティ（300 mg 静脈内投与群と比較）は 77.3%であった。筋肉内投与後の最高濃度到達時間の平均値は 5～9 日であった。

抗 RS ウイルス中和活性：

全用量を通して、血清中ニルセビマブ濃度は血清中の抗 RS ウイルス中和活性と相関し、ニルセビマブの抗 RS ウイルス活性が確認された。

内因性の抗 RS ウイルス中和抗体レベルは被験者集団で異なり、ベースライン中和抗体レベルは 5.06～11.69 $\log_2$ IC_{50} の範囲であった。ベースライン抗体レベルの幾何平均値は、全投与群を通

して同程度であった。抗 RS ウイルス中和活性はニルセビマブの用量に比例し、Day 181 における中和活性は全投与群でプラセボ群より高かった。

免疫原性の結果：

ADA 発現割合は低く、プラセボ群とニルセビマブ群で同程度であった。ベースライン後の ADA 検出割合は、プラセボ群の成人で 5/33 例（15.2%）、ニルセビマブ群の成人で 14/102 例（13.7%）であった。Day 361 における ADA 検出割合は、プラセボ群で 3 例（3/28 例、10.7%）、ニルセビマブの全投与群で 5 例（5/95 例、5.3%）であった。ADA の存在による PK 及び安全性プロファイルへの影響は認められなかった。ニルセビマブに対する中和抗体（RS ウイルスの F タンパク質に対するニルセビマブの結合能を妨害する ADA）及びニルセビマブの YTE ドメインに対する ADA の存在は確認されなかった。

2.7.2.2.2.2 Study 2（D5290C00002 試験）

健康な早産児を対象としてニルセビマブ（半減期を延長した抗 RS ウイルスモノクローナル抗体、MEDI8897）の安全性、忍容性及び PK を評価する、後期第 I 相／前期第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験

完全な試験の詳細と結果は、Study 2 の CSR（第 5 部 3.3.1 項）を参照のこと（Domachowske et al 2018）。

主要目的：

健康な早産児（在胎期間 32 週以上 35 週未満）に、ニルセビマブを 10、25 又は 50 mg のいずれかの固定用量を単回筋肉内投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較することとした。

副次目的：

PK－ニルセビマブを単回投与したときの血清中 PK を評価する。

ADA－ニルセビマブに対する血清中の ADA 反応を評価する。

探索的評価項目：

内因性の抗 RS ウイルス中和抗体レベルを測定する。

試験デザイン：

本試験は、健康な早産児を対象とする小児に初めてニルセビマブを投与する臨床試験であり、ニルセビマブについて追加の PK 及び安全性データを得るために、規模拡大コホートと併せて漸増用量での単回筋肉内投与を評価した。ニルセビマブの 3 用量（10、25 及び 50 mg）による逐次的な用量漸増コホートを計画し、コホートごとに 10 例の被験者をニルセビマブ群又はプラセボ群に 4：1 の比でランダムに割り付けた。25 mg の用量漸増コホート（10 例）の投与が完了した後、25 mg の規模拡大コホート（30 例）を 50 mg の用量漸増コホート（10 例）と並行して組み入れた（ニルセビマブ群：プラセボ群＝4：1）。同様に、50 mg の用量漸増コホート（10 例）の投与が完了した後、50 mg の規模拡大コホート（30 例）を組み入れた（ニルセビマブ群：プラセボ群＝4：1）。被験者は、安全性、PK 及び ADA の評価のため、Day 361 までの追跡調査を受けた。

PK の結果：

健康な早産児にニルセビマブの 10、25 及び 50 mg を単回筋肉内投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度の消失半減期は 62.5～72.9 日と推定された。ニルセビマブの 50 mg を単回筋肉内投与

した際、Day 151 における血清中ニルセビマブ濃度は、全被験者の 87%で非臨床試験における EC_{90} の閾値（6.8 μg/mL）を上回っていた。

抗 RS ウイルス中和活性：

血清中の抗 RS ウイルス中和活性は、ニルセビマブの投与後に用量に比例して上昇し、Day 8～Day 151 まではプラセボ群と比較して高かった。すべての検討用量において、血清中ニルセビマブ濃度は血清中の抗 RS ウイルス中和活性と相関し、ニルセビマブの抗 RS ウイルス活性が確認された。詳細は 2.7.2.3.5 項を参照のこと。

免疫原性の結果：

ベースライン後の ADA 検出割合は、ニルセビマブ群で 28.2%（20/71 例）、プラセボ群で 0.0%（0/17 例）であった。Day 361 で検体が入手できた被験者のうち、ニルセビマブ群の 26.5%（18/68 例）、プラセボ群の 0.0%（0/16 例）が ADA 陽性であった。ADA による PK 及び安全性プロファイルへの影響はないと考えられた。ADA 陽性の被験者はいずれも YTE 置換に対する ADA を有していた。ニルセビマブに対する中和抗体の存在は評価されなかった。

2.7.2.2.2.3 Study 3（D5290C00003 試験）

健康な早産児を対象として、ニルセビマブ（半減期を延長した抗 RS ウイルスモノクローナル抗体、MEDI8897）の安全性及び有効性を評価する、後期第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験

完全な試験の詳細は、Study 3 の CSR（第 5 部 3.5.1 項）を参照のこと（Griffin et al 2020）。

主要目的：

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（在胎期間 29 週 0 日～34 週 6 日）を対象に、ニルセビマブの 50 mg を単回筋肉内投与したときの有効性について、RT-PCR で確認された MA RSV LRTI の減少を指標にプラセボと比較することとした。解析した主要評価項目は、5 か月間の RS ウイルス流行シーズンでの RT-PCR で確認された MA RSV LRTI（入院及び外来）の発現であった。

副次目的：

有効性－RT-PCR で確認された RS ウイルスに起因する入院の減少を指標に、ニルセビマブの有効性をプラセボと比較評価する。

安全性－固定用量を単回筋肉内投与したときのニルセビマブの安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する。

PK－ニルセビマブを単回投与したときの血清中濃度を評価する。

ADA－ニルセビマブに対する血清中の ADA 反応を評価する。

血清中の抗 RS ウイルス中和抗体レベルとともに、ニルセビマブに対する耐性を遺伝子型耐性及び表現型耐性の評価により確認した。

試験デザイン：

本試験は、地域又は国のガイドラインに基づき RS ウイルス感染症の発症抑制を目的とする薬剤の投与対象とならない生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象とする、後期第 II 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験である。合計約 1500 例の早産児の組入れを計画し、ニルセビマブ 50 mg 又は

プラセボの単回筋肉内投与に 2：1 の比でランダムに割り付けた。ランダム化では、被験者を地域（北半球及び南半球）及びランダム化時点での月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超～6.0 か月齢以下及び 6.0 か月齢超）により層別した。すべての被験者は、安全性、PK 及び ADA 評価のため、投与後約 360 日間の追跡調査を受けた。Study 3 の最終解析は、ランダムに割り付けられたすべての被験者の Day 361 までのデータについて実施した。

PK の結果：

ニルセビマブの固定用量 50 mg を単回筋肉内投与したとき、平均血清中ニルセビマブ濃度は Day 91 の検体採取時点以降、PK の非線形性の徴候を示すことなく、一相性を示しながら低下した。PK パラメータの定量的推定値が得られた 48 例について、ノンコンパートメント解析を実施した。みかけの消失半減期の推定平均値（SD）は、59.3（9.6）日であった。Day 151 では、血清中ニルセビマブ濃度の 97.8%が目標とした非臨床試験での EC_{90} の閾値である 6.8 μg/mL を上回っていた。

抗 RS ウイルス中和活性：

2.7.2.3.5.2 項を参照のこと。

免疫原性の結果：

ADA 発現割合は低く、ADA 検出例についても、PK、有効性及び安全性に対する明らかな影響は認められなかった。ベースライン後の ADA 検出割合は、プラセボ群で 3.8%（18/469 例）、ニルセビマブ群で 5.6%（52/929 例）であった。Day 361 において ADA 陽性であった 30 例のうち、YTE 置換に対する ADA が 76.7%に、ニルセビマブに対する中和抗体が 10.0%に認められた。

2.7.2.2.2.4　MELODY（D5290C00004 試験）

健康な後期早産児及び正期産児を対象として、ニルセビマブ（半減期を延長した抗 RS ウイルスモノクローナル抗体、MEDI8897）の安全性及び有効性を評価する、第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（MELODY）

完全な試験の詳細は、MELODY の中間 CSR（DCO：2022 年 3 月 31 日）（第 5 部 3.5.1 項）を参照のこと（主要解析の結果は Hammitt et al 2022 を参照）。

主要目的：

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児（在胎期間 35 週 0 日以上）を対象として、ニルセビマブの固定用量を単回筋肉内投与したときの有効性について、RT-PCR で確認された MA RSV LRTI の減少を指標にプラセボと比較することとした。主要評価項目（主要コホートに基づく）は、Day 151 まで（典型的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズン）の RT-PCR で確認された MA RSV LRTI（入院及び外来）の割合であった。

副次目的：

有効性－RT-PCR で確認された RS ウイルスに起因する入院の減少を指標に、ニルセビマブの有効性をプラセボと比較評価する。

安全性－固定用量を単回筋肉内投与したときのニルセビマブの安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する。

PK－ニルセビマブを単回投与したときの血清中濃度を評価する。

ADA－ニルセビマブに対する血清中の ADA 反応を評価する。

探索的評価項目：

血清中の抗 RS ウイルス中和抗体レベル、並びに遺伝子型解析及びニルセビマブによる中和活性に対する RS ウイルス変異株の感受性を確認した。

試験デザイン：

本試験は、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及び後期早産児（在胎期間 35 週 0 日以上）を対象として、ニルセビマブによる MA RSV LRTI の発症抑制効果を評価する、第 III 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験で、現在実施中である。当該試験は、主要コホート（約 1500 例）及び補完的安全性コホート（約 1500 例）の 2 つのコホートからなる。各コホートで、体重別固定用量（5 kg 未満で 50 mg、5 kg 以上では 100 mg）のニルセビマブ又はプラセボの単回筋肉内投与に 2：1 の比で被験者をランダムに割り付けた。主要コホート及び安全性コホートともに、組入れ基準、調査方法、症例評価及び評価項目の定義は同じで、同一の治験実施計画書、完全な二重盲検下で、後期早産児及び正期産児の同じ集団を組み入れた。主要コホートの Day 361 まで、安全性コホートの少なくとも Day 151 までに収集された利用可能な PK 及び ADA のすべてのデータを用いて解析を実施した。

PK の結果：

体重別固定用量の 50 mg（Day 1 で 5 kg 未満）又は 100 mg（Day 1 で 5 kg 以上）を単回筋肉内投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度は、両体重群とも Day 32 以降一相性を示しながら低下した。体重 5 kg 未満と 5 kg 以上の被験者の間で血清中ニルセビマブ濃度の個別データは実質的に重複した。

抗 RS ウイルス中和活性：

2.7.2.3.5.2 項を参照のこと。

免疫原性の結果：

MELODY のすべての被験者（主要コホートの Day 361 まで及び安全性コホートの Day 151 まで）のうち、ベースライン後に ADA 陽性が認められた被験者は、ニルセビマブ群が 4.6%（89/1935 例）、プラセボ群が 0.7%（7/958 例）であった。ニルセビマブに対する中和抗体及び YTE 置換に対する ADA の発現割合は、ニルセビマブ群がそれぞれ 1.0%（19/1865 例）及び 4.1%（76/1865 例）、プラセボ群がそれぞれ 0.2%（2/927 例）及び 0.4%（4/927 例）であった。ベースライン後の ADA 陽性例では、Day 361 までの主要コホート及び Day 151 までの安全性コホートのいずれにおいても、試験期間を通して ADA による PK、有効性及び安全性への明らかな影響は認められなかった。詳細は MELODY の中間 CSR 11.6 項に記載した。

2.7.2.2.2.5 MEDLEY（D5290C00005 試験）

高リスクの小児を対象として、ニルセビマブ（半減期を延長した抗 RS ウイルスモノクローナル抗体、MEDI8897）の安全性を評価する、第 II/III 相、ランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照試験（MEDLEY）

完全な試験の詳細は、MEDLEY の中間 CSR（DCO：2022 年 4 月 30 日）（第 5 部 3.5.1 項）を参照のこと（シーズン 1 の解析結果は Domachowske et al 2022 を参照）。

主要目的：

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える早産児、並びに生後初回及び 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える CLD 又は CHD を有する小児を対象として、ニルセビマブの安全性及び忍容性をパリビズマブと比較することとした。主要評価項目はニルセビマブの安全性及び忍容

性であり、有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象の発現及び新規発症慢性疾患を指標として評価する。

副次目的：

PK－ニルセビマブ及びパリビズマブの血清中濃度を評価する。

ADA－ニルセビマブ及びパリビズマブに対する血清中の ADA 反応を評価する。

有効性－ニルセビマブの記述的有効性を評価する。

探索的評価項目：

血清中の抗 RS ウイルス中和抗体レベル、並びに遺伝子型解析及びニルセビマブによる中和活性に対する RS ウイルス変異株の感受性を確認した。

試験デザイン：

本試験は、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、パリビズマブの投与対象となる RS ウイルス感染による重症化リスクが高い小児を対象とする、第 II/III 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照試験で、現在実施中である。当該試験は、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投与対象となる被験者約 900 例を 2 つのコホートのうちのいずれか 1 つに組み入れる計画とした。（i）早産児コホートには、CLD/CHD を有さない在胎期間 35 週未満の被験者約 600 例を、（ii）CLD/CHD コホートには、未熟児の CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する被験者約 300 例を含めた。血行動態に異常のある CHD を有する被験者は少なくとも 100 例を組み入れることとした。用法・用量は表 2 を参照のこと。シーズン 1 の Day 361 まで（両コホート）、シーズン 2 の少なくとも Day 151 まで（CLD/CHD コホートのみ）の利用可能な PK 及び ADA のすべてのデータを用いて解析を実施した。特定の時点におけるニルセビマブの血清中濃度を評価し、投与後 5 か月以上にわたり、血清中濃度が有効域に維持されることを確認した。これらのデータを、シーズン 1 の小児、並びにシーズン 2 を迎え RS ウイルス感染による重症化リスクが高い小児におけるニルセビマブの PK を評価するために用いた（2.7.2.3.3 項）。

PK の結果：

シーズン 1 でニルセビマブの体重別固定用量 50 mg（5 kg 未満）又は 100 mg（5 kg 以上）を単回筋肉内投与したとき、ニルセビマブの血清中濃度は一相性を示しながら時間とともに低下し、PK の非線形性は認められなかった。5 kg 未満と 5 kg 以上の被験者間で血清中ニルセビマブ濃度の個別データは実質的に重複した。CLD/CHD コホートの被験者における血清中ニルセビマブ濃度は、シーズン 1 の早産児コホートと類似していた。

シーズン 2 でニルセビマブの固定用量 200 mg を単回筋肉内投与された CLD/CHD 被験者における血清中ニルセビマブ濃度は、シーズン 1 における体重別固定用量の投与時と比べてわずかに高かったが、両シーズンで認められた血清中ニルセビマブ濃度の個別データは実質的に重なっていた。

抗 RS ウイルス中和活性：

2.7.2.3.5.2 項を参照のこと。

免疫原性の結果：

MEDLEY は現在実施中であり、シーズン 1 の Day 361 までの ADA データを有する被験者、並びにシーズン 2 の少なくとも Day 151 までの ADA データを有する CLD/CHD 被験者について結果を示す。シーズン 1 で Day 361 までの検査に必要な血清検体が入手できた被験者のうち、ベー

スライン後に ADA 陽性となった被験者の割合は、ニルセビマブ群が 5.8%（34/587 例）、パリビズマブ群が 6.9%（20/289 例）であった。シーズン 1 で検査に必要な血清検体が入手できた早産児被験者のうち、ベースライン後に ADA 陽性となった被験者の割合は、ニルセビマブ群が 6.2%（24/385 例）、パリビズマブ群が 7.3%（14/193 例）であった。シーズン 1 で検査に必要な血清検体が入手できた CLD/CHD 被験者のうち、ベースライン後に ADA 陽性となった被験者の割合は、ニルセビマブ群が 5.0%（10/202 例）、パリビズマブ群が 6.3%（6/96 例）であった。パリビズマブ又はニルセビマブに対する ADA の測定にはそれぞれ異なる検査方法を用いたため、投与群間での結果の比較はできなかった。シーズン 1 におけるニルセビマブ群でのニルセビマブに対する中和抗体発現割合は、全体が 0.4%（2/564 例）、早産児コホートが 0.3%（1/365 例）及び CLD/CHD コホートが 0.5%（1/199 例）であり、YTE 置換に対する ADA 発現割合は、全体が 5.5%（31/564 例）、早産児コホートが 5.8%（21/365 例）及び CLD/CHD コホートが 5.0%（10/199 例）であった。限られたデータではあるものの、シーズン 1 の Day 361 までの結果において ADA による PK への明らかな影響は認められなかった。

シーズン 1 でパリビズマブが投与された CLD/CHD コホートの全 40 例には、シーズン 2 でニルセビマブが投与された（パリビズマブ／ニルセビマブ［PALI/NIRS］群）。シーズン 2 で検査に必要な血清検体が入手できた PALI/NIRS 群の被験者のうち、ニルセビマブの初回投与後に 1 例（2.5%）が ADA 陽性となった。当該被験者は、YTE 置換に対する ADA 陽性、ニルセビマブに対する中和抗体について陰性であった。早産児コホートの被験者はシーズン 2 には参加しなかった。

CLD/CHD コホートの全 180 例は、シーズン 2 まで継続し、2 回目のニルセビマブを投与された（ニルセビマブ／ニルセビマブ［NIRS/NIRS］群）。シーズン 2 における NIRS/NIRS 群の被験者では、シーズン 1 の Day 361 の来院日で 7/173 例（4.0%）に ADA 陽性が認められ、シーズン 2 の Day 31 で 1/90（1.1%）、Day 151 で 0/158 例（0.0%）、Day 361 で 9/66 例（13.6%）に ADA 陽性が認められた。8 例が YTE 置換に対する ADA 陽性であり、そのうちの 1 例にニルセビマブに対する中和抗体も認められた。

シーズン 1 及び 2 の両方でニルセビマブが投与された被験者では、ニルセビマブの 1 回目の投与が、シーズン 2 における 2 回目のニルセビマブ曝露後の ADA 反応の主たる原因になっているとは考えられず、また、2 回目の投与が、シーズン 1 から既にある ADA 陽性の被験者の免疫反応を増幅させたわけでもない。2 つの RS ウイルス流行シーズンで逐次的にニルセビマブが投与され ADA 陽性となった被験者は少なかった。これら限られたデータではあるものの、シーズン 2 の Day 151 までの結果において、ニルセビマブに対する ADA による PK への明らかな影響は認められなかった。

PALI/NIRS 群におけるニルセビマブに対する ADA 陽性は 1 例（2.5%）のみであった。

DCO 時点で、ベースライン後の ADA 陽性による PK、有効性及び安全性への明らかな影響は認められなかった。

2.7.2.2.2.6 MUSIC（D5290C00008 試験）

免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児を対象として、ニルセビマブの安全性及び忍容性、PK 並びに ADA の発現を評価する、第 II 相、非盲検、非対照、単回投与試験（MUSIC）

完全な試験の詳細は、MUSIC の中間 CSR（DCO：2022 年 5 月 16 日）（第 5 部 3.5.2 項）を参照のこと。

主要目的：

免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児を対象として、ニルセビマブの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

PKーニルセビマブの PK を評価する。

ADAーニルセビマブに対する血清中の ADA 反応を評価する。

有効性－24 か月齢以下の小児にニルセビマブを単回筋肉内投与したときの有効性を評価する。

探索的評価項目：

血清中の抗 RS ウイルス中和抗体レベル、並びに遺伝子型解析及びニルセビマブによる中和活性に対する RS ウイルス変異株の感受性を確認する。

試験デザイン：

本試験は、投与時点で 24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を対象として、ニルセビマブの安全性及び忍容性、並びに PK、ADA の発現及び有効性を評価する、第 II 相、非盲検、非対照、単回投与試験で、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）を迎える被験者約 50 例にニルセビマブの体重別固定用量（50 mg［5 kg 未満］又は 100 mg［5 kg 以上］）を単回筋肉内投与することとし、また、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 2）を迎える被験者約 50 例にニルセビマブの固定用量 200 mg を単回筋肉内投与することとした。世界中で 2021 年末までに組み入れた被験者が Day 151 までの追跡調査を終了した時点で、計画した中間解析を実施した。DCO 時点で利用可能なすべての PK 及び ADA データについて解析を実施し、本承認申請に含めた。

PK の結果：

シーズン 1 でニルセビマブの体重別固定用量 50 mg（5 kg 未満）又は 100 mg（5 kg 以上）、若しくはシーズン 2 でニルセビマブの固定用量 200 mg を単回筋肉内投与したとき、ニルセビマブの血清中濃度は一相性を示しながら時間とともに低下し、PK の非線形性は認められなかった。シーズン 2 における血清中ニルセビマブ濃度はシーズン 1 より概して高く、シーズン 1 の体重に基づく用量とシーズン 2 の固定用量の間で観測された血清中濃度の個別データは実質的に重なっていた。

抗 RS ウイルス中和活性：

MUSIC における抗 RS ウイルス中和活性の解析は実施中であり、その結果は MUSIC の CSR 最終版に記載する予定である。

免疫原性の結果：

少なくとも Day 151 までの利用可能な検体が得られた被験者における治験薬投与下での ADA 発現割合は 3.3%（2/60 例）であり、すべての ADA 陽性例は Day 361 で認められた。すなわち、Day 1、Day 31 及び Day 151 において ADA 陽性例は認められなかった。2 例の ADA 陽性例は、YTE に対して陽性、ニルセビマブに対する中和抗体は陰性を示した。限られたデータではあるものの、ADA による PK への明らかな影響は認められなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ニルセビマブの薬物動態の概要

本項では、血清中ニルセビマブ濃度の用量比例性、並びに、吸収、分布、代謝及び消失の特性を要約する。母集団 PK 解析及びノンコンパートメント解析に基づく支持的データの詳細は 2.7.2.3.2 項及び 2.7.2.3.3 項に示す。

2.7.2.3.1.1 用量比例性

成人にニルセビマブ 300～3000 mg を単回静脈内投与、並びに 100 及び 300 mg を単回筋肉内投与したとき、ニルセビマブの全身曝露量は用量に比例して増加した（2.7.2.3.2.1 項）。小児に 25～50 mg を単回筋肉内投与したとき、ニルセビマブの全身曝露量は用量に比例して増加した（2.7.2.3.2.2 項）。

2.7.2.3.1.2 吸収

ニルセビマブを筋肉内投与したとき、t_{max} の中央値（範囲）は 6（1～28）日であり（2.7.2.3.2.1 項）、吸収半減期は 1.7 日、絶対バイオアベイラビリティは 84%と推定された（2.7.2.3.3 項）。

2.7.2.3.1.3 分布

代表的な小児（体重 5 kg）において、ニルセビマブの Vc 及び Vp はそれぞれ 216 mL 及び 261 mL と推定された（2.7.2.3.3 項）。

2.7.2.3.1.4 代謝

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。

2.7.2.3.1.5 消失

典型的な mAb であるニルセビマブは細胞内異化作用により消失し、標的介在性の薬物消失は認められていない（ニルセビマブの標的は外因性である）。代表的な小児（月経後月齢 11.1 か月、体重 5 kg）において、ニルセビマブの CL は 3.42 mL/day、終末相の消失半減期の平均値（SD）は 71.4（11.4）日と推定された。詳細は 2.7.2.3.3 項を参照のこと。

2.7.2.3.2　全試験を通してのニルセビマブの薬物動態

臨床試験における PK 及び ADA 用検体の採取時点を表 2 に示す。

これらの試験における血清中ニルセビマブ濃度の結果は、Study 3 の CSR 11.4.4.1 項、MELODY の中間 CSR 11.3 項、MEDLEY の中間 CSR 11.3 項（第 5 部 3.5.1 項）、MUSIC の中間 CSR 11.2 項（第 5 部 3.5.2 項）を参照のこと。

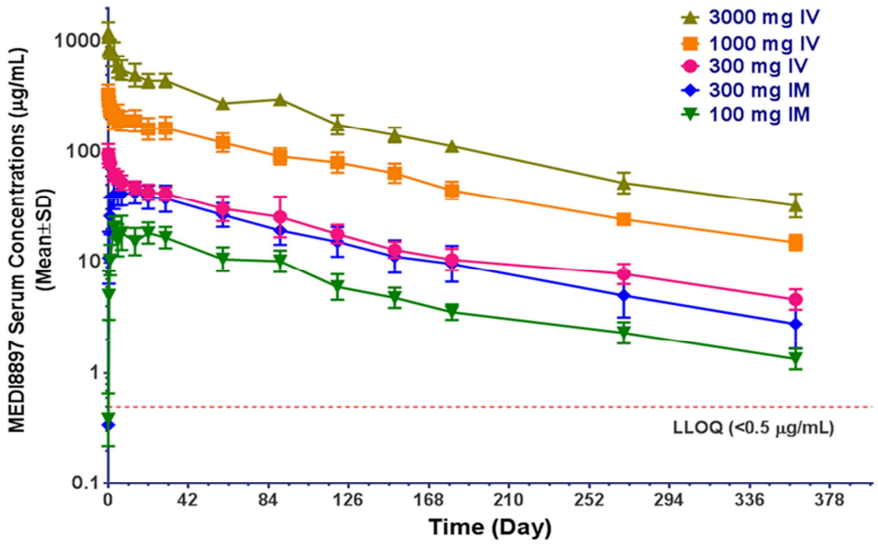
2.7.2.3.2.1　成人における薬物動態

健康な成人を対象として、ニルセビマブを単回静脈内及び筋肉内投与したときの PK を検討した（Study 1、300～3000 mg を静脈内投与並びに 100 及び 300 mg を筋肉内投与）。ニルセビマブを単回静脈内及び筋肉内投与したとき、血清中濃度－時間プロファイルは、全用量範囲を通して PK の線形性を示した（図 1）。

成人における PK パラメータを表 3 に要約する。ニルセビマブの消失半減期の平均値は、静脈内投与群を通して 90～117 日の範囲であった。静脈内投与群では、曝露量は概して用量に比例して増加し、CL の平均値は 40.3～47.6 mL/day の範囲であった。

ニルセビマブを筋肉内投与したとき、100 mg から 300 mg では C_{max} 及び AUC の増加は用量比例性をわずかに下回った。この違いは、投与群間の被験者数の違いによる可能性がある（AUC が算出可能であった被験者数は、300 mg 投与群が 75 例、100 mg 投与群が 5 例）。筋肉内投与したとき、t_{max} の中央値（範囲）は 6（1～28）日（Study 1 の CSR Appendix）、消失半減期の平均値は 85～103 日であった。モデルに基づくバイオアベイラビリティは 87%と推定された（Study 1 の CSR 11.4.4.1 項、第 5 部 3.3.1 項）。

図 1　健康成人被験者に、300、1000 又は 3000 mg の固定用量を単回静脈内投与、若しくは 100 又は 300 mg の固定用量を単回筋肉内投与したときのニルセビマブの平均血清中濃度－時間プロファイル（Study 1）



IM = intramuscular; IV = intravenous; LLOQ = lower limit of quantification; MEDI8897 = nirsevimab; SD = standard deviation.
Source: Figure 11.4.4.1-1, Study 1 CSR, Module 5.3.3.1

表 3　　健康成人被験者にニルセビマブを単回投与したときの PK パラメータ（Study 1）

Cohort	t_{max} [day(s)], Mean, %CV, n	C_{max} (μg/mL), Mean %CV, n	$AUC_{0\text{-}inf}$ (day·μg/mL), Mean %CV, n	$t_{1/2}$ (days), Mean %CV, n	CL/F[a] (mL/day), Mean %CV, n	V_z/F[b] (L), Mean %CV, n
300 mg IV n = 6	0.08 172 n = 6	97.0 21.9 n = 6	6714.8 21.7 n = 5	117 19.6 n = 5	46.1 17.3 n = 5	7.7 24.8 n = 5
1000 mg IV n = 6	0.06 0 n = 6	333.8 22.4 n = 6	25320 17 n = 5	92.0 12.6 n = 5	40.3 15.4 n = 5	5.4 26.7 n = 5
3000 mg IV n = 6	0.21 62.7 n = 6	1163 23.8 n = 6	63580 10.4 n = 5	89.8 18.2 n = 5	47.6 10.6 n = 5	6.1 18.5 n = 5
100 mg IM n = 6	5.5 71.4 n = 6	20.4 29.4 n = 6	2249.1 17.9 n = 5	103 11.3 n = 5	45.5 15.4 n = 5	6.8 24.5 n = 5
300 mg IM n = 78	9.4 78.4 n = 78	47.5 26.2 n = 78	5193.7 32.1 n = 75	85.3 30.8 n = 75	64.6 37.7 n = 75	7.4 34 n = 75

[a] CL/F (extravascular) for the IM dose groups.

[b] V_z/F (extravascular) for the IM dose groups

%CV = percentage coefficient of variation; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum concentration; CL = clearance; F = bioavailability following IM administration; IM = intramuscular; IV = intravenous; n = number of subjects; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time to reach maximum concentration; V_Z = volume of distribution.

Source: Table 11.4.4.1-1, Study 1 CSR, Module 5.3.3.1

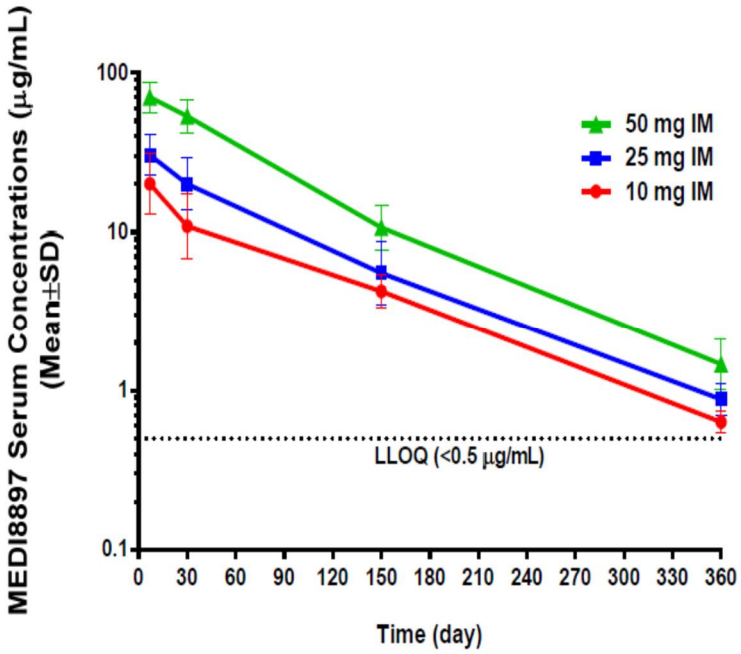
2.7.2.3.2.2 小児における薬物動態

健康な早産児（在胎期間 32 週齢以上 35 週齢未満）におけるニルセビマブの PK を Study 2 で評価した（表 2）。ニルセビマブ 10、25 及び 50 mg を単回筋肉内投与したときの平均血清中濃度ー時間プロファイルを図 2 に示す。限定的な検体採取スケジュールが適用され（表 2）、C_{max} は Day 8（投与後の最初の検体採取時点）で認められた。曝露量の増加は、10 mg から 25 mg では用量比例性を下回り（注：当該評価は、投与群の被験者数の違いにより影響を受けた可能性がある）、25 mg から 50 mg では概して用量に比例した。終末相の消失半減期の平均値は 62.5～72.9 日であった（詳細は Study 2 の CSR 11.4.4.1 項を参照、第 5 部 3.3.1 項）。

Study 2 における PK パラメータを表 4 に要約する。

小児における母集団 PK 解析は 2.7.2.3.3 項を参照のこと。

図 2　　健康な早産児（在胎期間 32 週以上 35 週未満）に 10、25 又は 50 mg の固定用量を単回筋肉内投与したときのニルセビマブの平均血清中濃度－時間プロファイル（Study 2）



IM = intramuscular; LLOQ = lower limit of quantification; MEDI8897 = nirsevimab; SD = standard deviation.
Source: Figure 11.4.4.1-1, Study 2 CSR, Module 5.3.3.1

表 4　健康な早産児（在胎期間 32 週以上 35 週未満）にニルセビマブを単回投与したときの PK パラメータ（平均値、%CV）（Study 2）

MEDI8897 Dose	T_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{1-151} (day·μg/mL)	AUC_{∞} (day·μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (mL/day)	V_z/F (mL)
10 mg IM (n = 8)	7.04 0.969 N = 5	23.2 40.0 N = 5	1940 41.7 N = 5	2450 N = 1	72.9 N = 1	4.08 N = 1	429 N = 1
25 mg IM (n = 31)	7.04 5.60 N = 29	30.9 33.8 N = 29	2260 39 N = 29	4320 24.8 N = 6	66.2 11.8 N = 6	6.05 21.7 N = 6	581 27.4 N = 6
50 mg IM (n = 32)	6.93 7.91 N = 31	71.7 22.1 N = 31	5470 26.4 N = 31	7510 25.0 N = 14	62.5 15.0 N = 14	7.01 22.4 N = 14	633 26.6 N = 14

%CV = percentage coefficient of variation; AUC_{1-151} = area under the concentration-time curve over the interval of Day 1 to Day 151; AUC_{∞} = area under the curve from time zero to infinity; CL/F = extravascular clearance after IM administration; C_{max} = maximal observed concentration; IM = intramuscular; MEDI8897 = nirsevimab; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time at which C_{max} is observed; V_z/F = extravascular volume of distribution after IM administration.
Source: Table 11.4.4.1-1, Study 2 CSR, Module 5.3.3.1

2.7.2.3.3　母集団薬物動態解析

2.7.2.3.3.1　母集団薬物動態モデルの概要

ニルセビマブの臨床 PK を明らかにし、共変量（人口統計学的特性、ベースライン特性及び ADA）の影響を評価するため、母集団 PK 解析を実施した。はじめに Study 1、Study 2 及び Study 3 の併合データを用いて初期のモデルを構築した後は、開発段階ごとにデータを追加してモデルを更新した。

まず Study 3（主に Day 361）の追加データ及び MELODY（主要コホートの少なくとも Day 151 まで；2.7.2.2.2.4 項）のデータを加えてモデルを更新した。次いで MEDLEY（シーズン 1 の少なくとも Day 151 まで；2.7.2.2.2.5 項）のデータを加えて、CLD/CHD を有する集団における PK の違いを評価した（20[redacted] population PK report、第 5 部 3.3.5 項）。

その後、MELODY（主要コホートの Day 361 まで）及び MEDLEY（シーズン 1 の残る Day 361 のデータ、及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 2 の少なくとも Day 151 までのデータ）のデータを加えて更にモデルを更新した。最終のデータセットには、2683 例 8987 点の血清中濃度の測定値を含めた（20[redacted] population PK report Table 5、第 5 部 3.3.5 項）。

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

体重は PK に影響する主要な共変量であり、アロメトリックにモデルに含めた。体重に加えて、CL に対して月経後月齢に応じた成熟効果を含め、小児と成人の PK の違いを説明した。シー

ズン 2 における小児の PK を適切に推定するために、カテゴリカルな共変量（CL に対するシーズン 2 の影響）を加えた。シーズン 2 における CL は体重及び月経後月齢のみに基づく推定よりも低くなることが示唆された。さらに、人種及び ADA の状態（シーズン 1 又はシーズン 2 のいずれかの時点で ADA 陽性又はベースライン後のすべての時点で ADA 陰性）が統計的に有意な共変量として特定された。小児及び成人を含めた、ニルセビマブの母集団 PK 解析の最終モデルのパラメータ推定値を表 5 に示す。

代表的な小児（シーズン 1 の投与時点で体重 5 kg 及び月経後月齢 11.1 か月、白人、ADA 陰性）における、CL、Q、Vc 及び Vp はそれぞれ 3.42 mL/day、150 mL/day、216 mL 及び 261 mL であった（20[redacted] population PK report 4.2.2.4 項、第 5 部 3.3.5 項）。小児集団における消失半減期の平均値（SD）は 71.4（11.4）日であった（20[redacted] population PK report Table 9、第 5 部 3.3.5 項）。

筋肉内投与したときのバイオアベイラビリティ及び KA はそれぞれ 84%及び 0.401 day^{-1} であり、吸収半減期は 1.7 日に相当した。なお、これらは主に成人のデータに基づき推定されており、小児でも同様であると仮定されている。CL、Vc 及び KA の個体間変動はそれぞれ 26%、43%及び 44%であった。相対標準誤差は 30%以下であり、パラメータの推定精度は適切であった（20[redacted] population PK report 4.2.2.4 項、第 5 部 3.3.5 項）。

解析の詳細は、20[redacted] population PK report 5.1 項及び 20[redacted] population PK report 4.2 項（第 5 部 3.3.5 項）を参照のこと。

表 5　　母集団 PK 解析の最終モデルのパラメータ推定値

Parameters	Estimates	%RSE	Bootstrap 95% CI
Clearance (CL, mL/day)[a]	38.8	6	29.9, 43.9
Central volume (Vc, mL)[a]	1980	10	567, 2760
Intercompartmental clearance (Q, mL/day) [a]	709	9	462, 872
Peripheral volume (Vp, mL)[a]	2400	5	1980, 2790
Absorption rate constant (KA, day^{-1})[b]	0.401	7	0.206, 0.504
Bioavailability (F)	0.839	7	0.627, 0.939
Covariate	Estimates	%RSE	Bootstrap 95% CI
Fractional clearance (BETACL)[c]	0.364	6	0.312, 0.416
Maturation half-life (TCL, months)[c]	14.8	9	10.9, 20.0
Body weight effect on clearances (CL, Q)[d]	0.589	3	0.526, 0.646
Body weight effect on volumes (Vc, Vp)[d]	0.84	1	0.806, 0.863
Race effect on clearance (Black or African American, Other)[e]	CL_{pop}* (1 + 0.132)	8	0.111, 0.153
Race effect on clearance (Asian, American Indian or Alaskan Native, Multiple races)[e]	CL_{pop}* (1 - 0.0894)	30	-0.123, -0.0545
Race effect on volume of distribution (Asian, American Indian or Alaskan Native, Multiple races)[e]	Vc_{pop}* (1 - 0.226)	24	-0.580, -0.141
Season 2 effect on clearance	CL_{pop}* (1 - 0.122)	7	-0.159, -0.0825
Categorical ADA effect (yes or no per subject) on CL	CL_{pop}* (1 + 0.124)	12	0.0890, 0.158
Random Effects	Estimates (%CV)	%RSE [%Shrinkage]	Bootstrap 95% CI
IIV on CL	26	2 [10%]	24, 27
ηVc-ηCL correlation	r = 0.785	-	-
IIV on Vc	43	4 [29%]	32, 90
IIV on KA	44	8 [83%]	16, 78
Residual Error	Estimates	%RSE	Bootstrap 95% CI
Proportional error	21%	1	20, 22

[a] Parameter estimates for a 70 kg adult. The derived parameters for an infant of 5 kg, 11.1 months postmenstrual age are CL = 3.42 mL/day, Vc = 216 mL, Q = 150 mL/day, and Vp = 261 mL.

[b] Absorption $t_{1/2}$ (ln(2)/KA) = 1.7 days

[c] Maturation function: 1-(1-BETACL) *exp (-((postmenstrual age) -(40/4.35)) *log(2)/TCL)

[d] Weight effect function: $(WT/70)^{\text{parameter estimate}}$.

[e] Reference group is White or Native Hawaiian/Pacific Islander.

η = eta; %CV = percent coefficient of variation; %RSE = percent relative standard error; ADA = antidrug antibody; CI = confidence interval; CL_{pop} = typical CL; IIV = inter individual variability; r = correlation coefficient; $t_{1/2}$ = half-life; Vc_{pop} = typical central volume; Vc = central volume; Vp = peripheral volume; WT = body weight.
Source: Table 9, 20[redacted] population PK report, Module 5.3.3.5

2.7.2.3.3.2 共変量の評価

最終モデルに含まれた統計的に有意なパラメータと共変量の関係（体重、月経後月齢、人種、流行シーズン及び ADA の状態）を図 3 に示す。成人から小児に PK をスケーリングするために体重は最も重要な共変量であり、クリアランス（CL 及び Q）及び分布容積（Vc 及び Vp）に対する体重の影響のアロメトリーの指数の推定値はそれぞれ 0.589 及び 0.840 であった。体重が 2.2 及び 8.3 kg の小児のクリアランスは、5 kg の小児のクリアランスのそれぞれ 61.7%及び 135%と推定された。体重が 2.2 及び 8.3 kg の小児の分布容積は、5 kg の小児の分布容積のそれぞれ 50.2%及び 153%と推定された。

小児における CL を記述するため、体重に加えて、成熟効果を含めた。小児では、CL は月経後月齢（在胎期間と出生後月齢を足した値）とともに漸近的に増加し、成熟半減期は 14.8 か月であった。在胎期間 40 週で出生した小児は、成熟の完了後（Maturation function = 1 のとき）と比較して、出生時点（月経後月齢：9.2 か月）で CL が 64%低く、出生後 12 か月時点（月経後月齢：21 か月）で CL が 37%低いと推定された。小児において、CL に対する体重と月経後月齢の併合効果は、体重に対しほぼ線形の関係を示した（20[redacted] population PK report 4.2.2.5 項、第 5 部 3.3.5 項）。

モデルの適合度に有意な改善が認められたことから、CL 及び Vc に対する人種の効果を最終モデルに含めた。しかしながら、推定された効果は概ね小さく（< 20%）、CI も広く、曝露量に対する臨床的に重要な影響は認められなかった（図 3、表 5）。

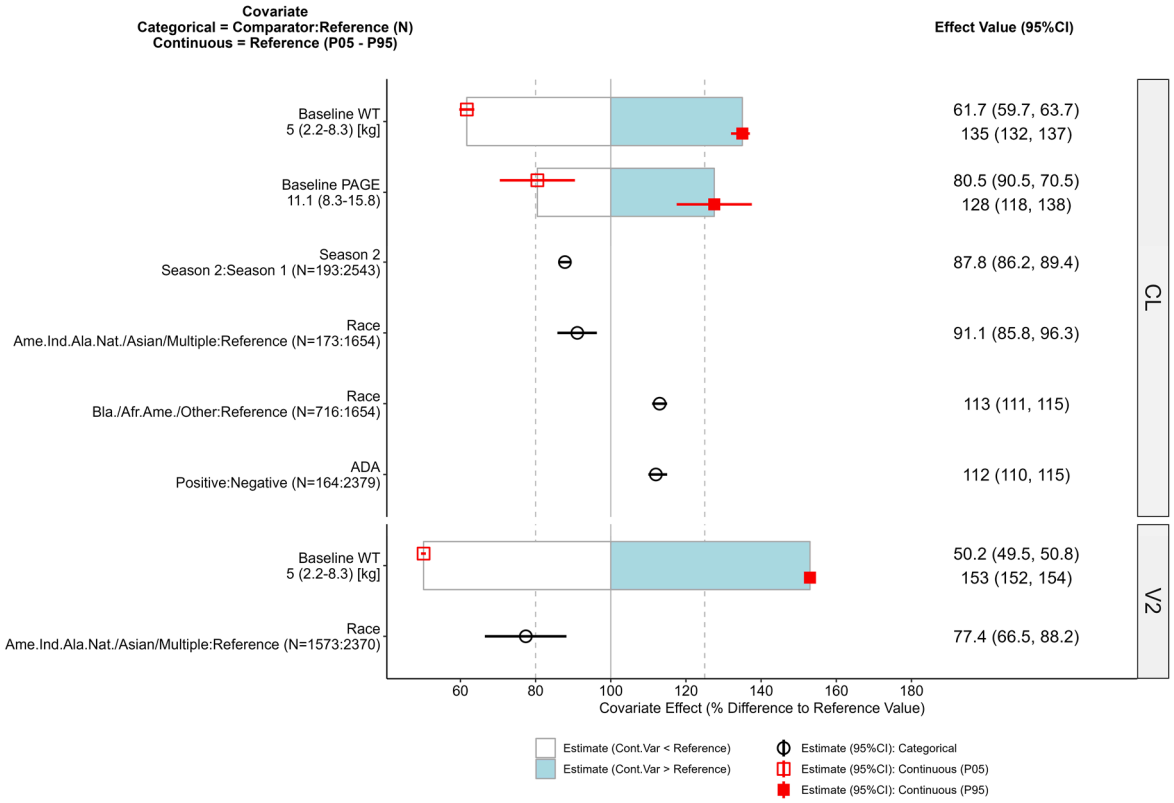
ADA（陽性又は陰性）は CL に対し統計的に有意な共変量であった。しかしながら、推定された効果は PK の変動全体に対して小さく（ADA 陽性被験者で CL が 12.4%増加）、曝露－反応関係が認められなかったことも考慮すると、臨床的に重要ではないと考えられた（20[redacted] population PK report 4.2.2.5 項 Figure 14、第 5 部 3.3.5 項）。

ニルセビマブの PK に対する CLD 又は CHD の有意な影響は認められなかった。シーズン 1 における CLD/CHD 被験者のデータは、モデルにより適切に推定された。しかしながら、シーズン 2 の CLD/CHD 被験者の血清中濃度は、モデルにより推定された値よりわずかに高値であった。このことを説明するため、カテゴリカルな共変量（CL に対するシーズン 2 の影響）を含めたところ、シーズン 2 で CL が 12%低いと推定された。シーズン 2 でより高い曝露量を示した理由は不明である（詳細は 20[redacted] population PK report 5.1 項を参照、第 5 部 3.3.5 項）。

MUSIC における免疫不全被験者のデータは、最終モデルにより良好に予測され、MELODY における免疫不全を有さない後期早産児及び正期産児での曝露量と同程度であることが裏付けられた（20[redacted] population PK report 4.3.2 項、第 5 部 3.3.5 項）。

共変量の評価の詳細は、20[redacted] population PK report 4.2.2.5 項（第 5 部 3.3.5 項）を参照のこと。

図 3　　小児における CL 及び Vc に及ぼす共変量効果のフォレストプロット（母集団 PK 解析の最終モデル）



Vertical dashed lines are the range of effect considered to be clinically insignificant. Reference race = White or Native Hawaiian/Pacific Islander.

ADA = antidrug antibodies; Ame.Ind./Ala.Nat. = American Indian or Alaskan Native; Bla./Afr.Ame. = Black or African American; CI = confidence interval; CL = clearance; Cont. Var = continuous variable; N = number of subjects with available information; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile; PAGE = postmenstrual age; PK = pharmacokinetics; V2 = Vc = central volume; WT = body weight.

Source: Figure 10, 20[redacted] population PK report, Module 5.3.3.5

2.7.2.3.4　ニルセビマブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

ADA の状態の影響は 2.7.2.4.1 項に要約する。

2.7.2.3.4.1　月齢

ニルセビマブの PK を、成人、早産児及び正期産児で検討した。母集団 PK 解析では月経後月齢の影響を推定した（2.7.2.3.3.2 項）。小児では月齢と体重に高い相関が認められる（体重の影響については 2.7.2.3.4.2 項を参照）。シーズン 1 でニルセビマブの体重別固定用量を投与、及びシーズン 2 でニルセビマブ 200 mg を投与したときに推定される曝露量と月齢の関係は、20[redacted] population PK report Figure 26（第 5 部 3.3.5 項）を参照のこと。

2.7.2.3.4.2 体重

他の治療用 mAb と同様に、体重はニルセビマブの PK に対する重要な共変量であった。クリアランス及び分布容積は体重の増加とともに増加した（2.7.2.3.3.2 項）。

予想される体重範囲全体において、ニルセビマブの曝露量に及ぼす体重の影響を評価するために、シミュレーションを行った。投与時点の最低体重は、シーズン 1 では 1 kg（用量は 50 mg）、シーズン 2 では 6.5 kg（用量は 200 mg）と想定した。シーズン 1 でニルセビマブの体重別固定用量を投与、及びシーズン 2 で 200 mg を投与したときに予測された曝露量と体重の関係を図 4 に示す。

最低体重の小児に各用量のニルセビマブを投与したときに予測された曝露量を表 6 に示す。100 mg を投与した体重 5 kg の小児と比較して、50 mg を投与した最低体重（1 kg）の小児では、C_{max} が約 84%高く、$AUC_{0\text{-}365}$ が約 25%高く、Day 151 における血清中濃度が約 9%低くなると予測された。また、1 kg の小児で予測された曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}365}$）は、成人に 3000 mg を静脈内投与したときに認められた曝露量よりも十分に低かった（約 1/3）。

これらの結果から、1 kg 以上の体重範囲を通して、50 mg の用量により安全性と有効性が期待できることが示唆された。また、シーズン 2 で 200 mg を投与したときに予測された曝露量についても、安全性と有効性が期待される曝露量の範囲内であった。

表 6　　各用量の最低体重の小児における予測曝露量及び成人の最高用量における推定曝露量の要約（中央値）

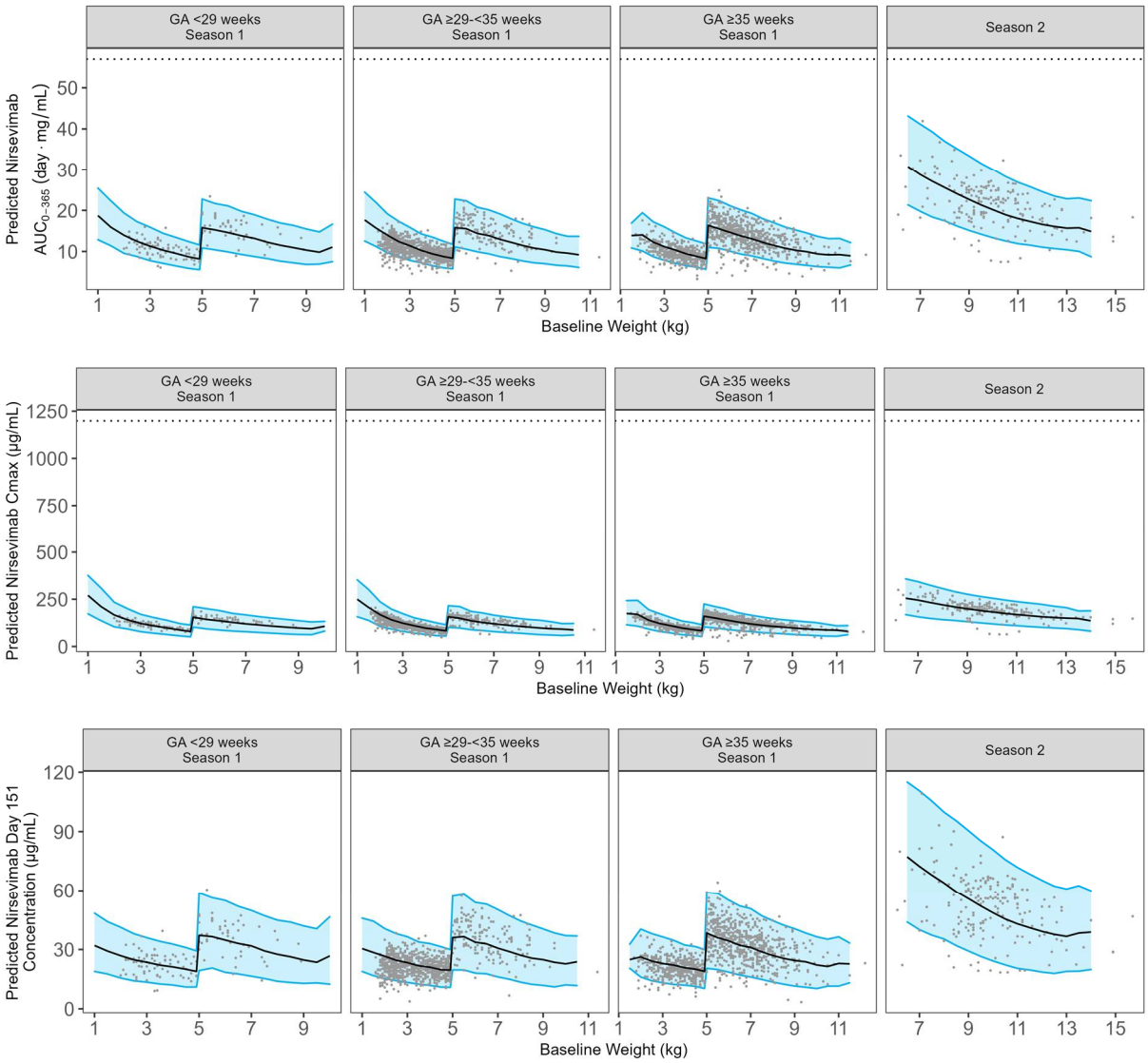
Exposure metric	50 mg IM (1 kg infant)	100 mg IM (5 kg infant)	200 mg IM (Season 2, 6.5 kg child)	3000 mg IV (Adult, Phase I)
C_{max} (μg/mL)	294	160	223	1140
$AUC_{0\text{-}365}$ (day·mg/mL)	19.7	15.8	26.6	57.0
Day 151 concentration (μg/mL)	33.0	36.3	67.2	NA

Paediatric data (50 mg, 100 mg, 200 mg) are based on simulated population at the corresponding lowest weights (1 kg, 5 kg, and 6.5 kg). Adult data are based on post-hoc predictions from the final model for subjects in Study 1.

AUC $_{0\text{-}365}$ = predicted area under the serum concentration-time curve from Days 0 to 365 derived using densely predicted concentration-time curves from the final model; C_{max} = maximum predicted concentration derived from post-hoc clearance values at dosing from the final population pharmacokinetics model; IM = intramuscular; IV = intravenous; NA = not applicable.

Source: Table 12, 20[redacted] population PK report, Module 5.3.3.5

図 4　　在胎期間別及びシーズン別の予測曝露量と投与時点の体重の関係（90%予測区間）



Blue bands are covering the 5th to 95th percentiles of the predictions for weight-band dosing in Season 1, 200 mg in Season 2. Solid black lines are the predicted medians. Grey dots are individual predictions based on post-hoc parameters from the final model for subjects in Study 3 < 5 kg, MELODY and MEDLEY. Dotted black lines are the median post hoc predicted exposure achieved in adults following 3000 mg IV dose ($AUC_{0\text{-}365}$: 57.0 day·mg/mL; C_{max}: 1140 µg/mL).

$AUC_{0\text{-}365}$ = predicted area under the serum concentration-time curve from Days 0 to 365 derived using densely predicted concentration-time curves from the final model; C_{max} = maximum serum concentration; GA = gestational age; IV = intravenous.

Source: Figure 25, 20[redacted] population PK report, Module 5.3.3.5

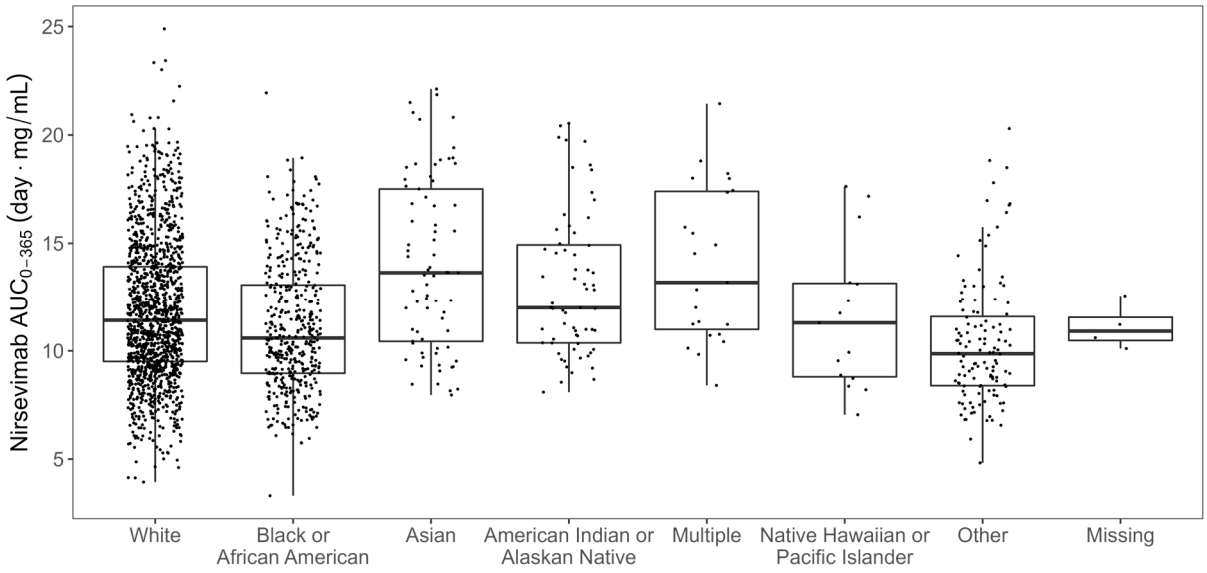
2.7.2.3.4.3　性別

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。

2.7.2.3.4.4 人種

母集団 PK 解析において、人種はニルセビマブの CL 及び Vc に対する統計的に有意な共変量として特定された（2.7.2.3.3.2 項）。しかしながら、推定された人種の影響（体重と独立）は、全体の変動に比べ概して小さかった（表 5）。体重別固定用量を投与した小児の推定曝露量において、臨床的に重要な人種間の差は認められなかった（図 5）。

図 5　　母集団 PK 解析の最終モデルで推定した $AUC_{0\text{-}365}$ と人種の関係の箱ひげ図



Black dots are individual post hoc predictions for paediatric subjects from Studies 3, MELODY, and MEDLEY with weight < 5 kg receiving 50 mg, weight ≥ 5 kg receiving 100 mg in Season 1.
$AUC_{0\text{-}365}$ = predicted area under the serum concentration-time curve from Days 0 to 365 derived using densely predicted concentration-time curves from the final model; PK = pharmacokinetics.
Source: Figure 13, 20[redacted] population PK report, Module 5.3.3.5

2.7.2.3.4.5 腎機能障害

ニルセビマブの PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討する臨床試験は実施しなかった。典型的な IgG mAb であるニルセビマブは、高分子量のため腎臓を介しては排泄されず、腎機能の変化がニルセビマブの CL に影響する可能性は低い。

2.7.2.3.4.6 肝機能障害

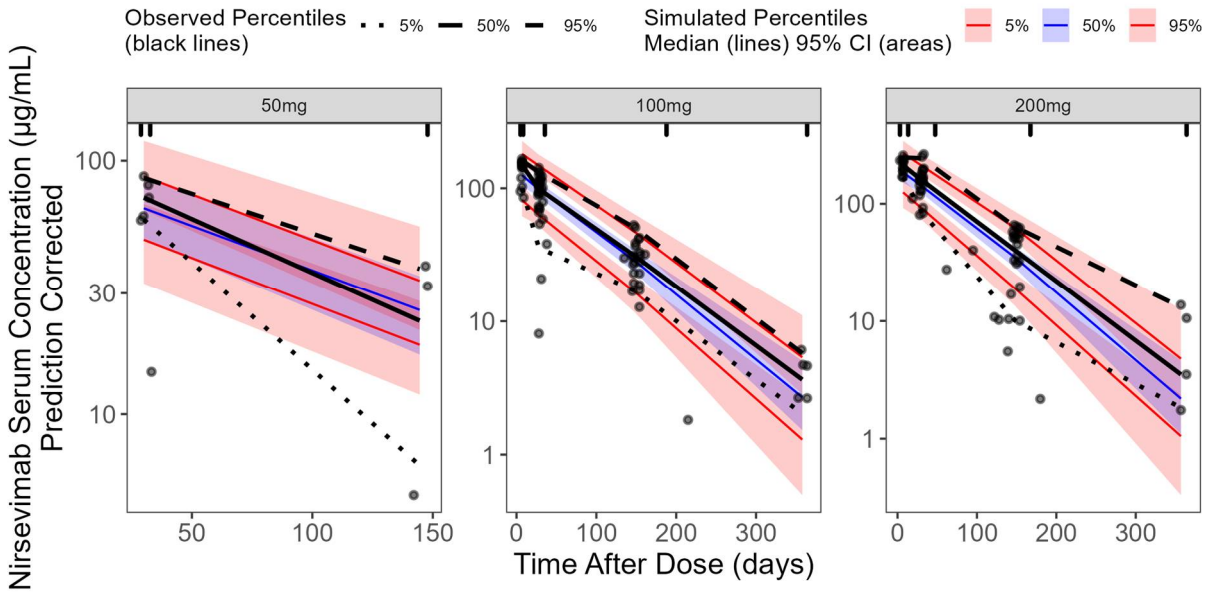
ニルセビマブの PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討する臨床試験は実施しなかった。肝臓を介する代謝排泄は mAb の主要な消失経路ではなく、したがって、肝機能の変化がニルセビマブの CL に影響する可能性は低い。

2.7.2.3.4.7　基礎疾患（CLD、CHD 又は免疫不全）

母集団 PK 解析において、ニルセビマブの PK に対する CLD 又は CHD の有意な影響は認められなかった（2.7.2.3.3.2 項）。

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被験者の血清中ニルセビマブ濃度は、免疫不全を有さない被験者と同程度であった。このことは、母集団 PK 解析の最終モデルを用いて MUSIC の PK データが良好に予測されたことにより示された（図 6）。

図 6　Prediction-Corrected Visual Predictive Check；母集団 PK 解析の最終モデルに基づく MUSIC のデータの用量別予測



Black dots are observed data points for paediatric subjects who are < 5 kg receiving 50 mg, ≥ 5 kg receiving 100 mg, or receiving 200 mg. Black solid line is the observed median. Black dotted and dashed lines are observed 5th and 95th percentiles. The blue shaded area is the 95% PI of the simulated median (blue line), and pink shaded areas are the 95% PI of the simulated 5th and 95th percentiles (red lines).

MUSIC data were not included in the model fit.

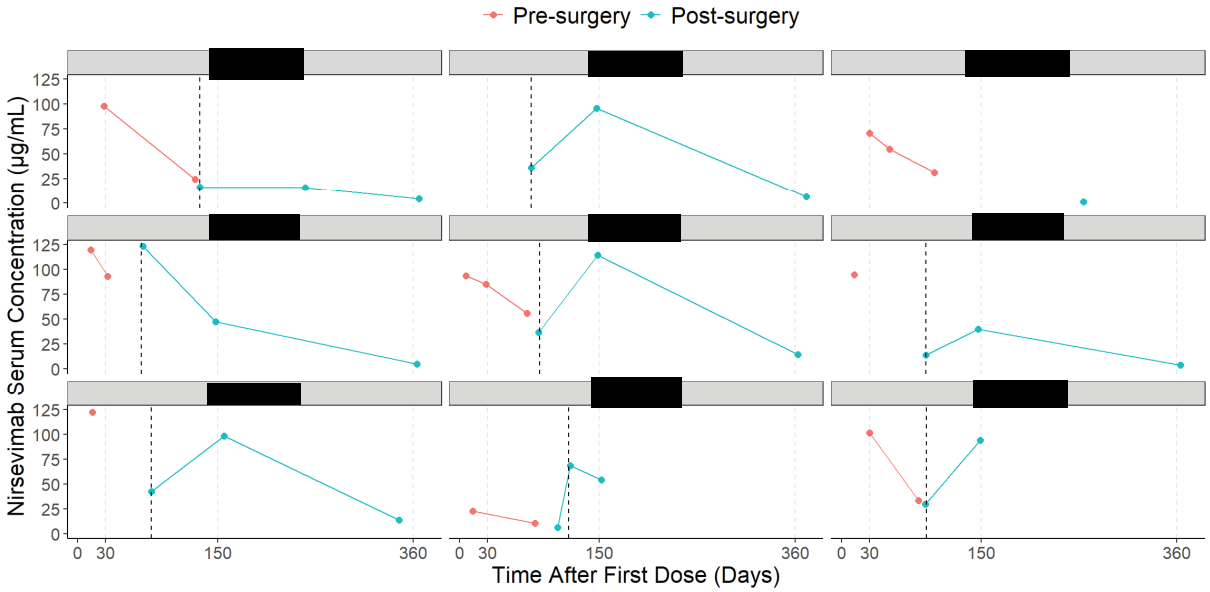
CI = confidence interval; PI = prediction interval; PK = pharmacokinetics.

Source: Figure 21, 20[redacted] population PK report, Module 5.3.3.5

心肺バイパス手術後の補充投与

パリビズマブと同様に、心肺バイパス手術後にニルセビマブの血清中濃度の低下が予想される（約 60%；Synagis PI 2021、Synagis SmPC 2021、シナジス添付文書）。このため、MEDLEY のシーズン 1 又はシーズン 2 において、ニルセビマブの適切な血清中濃度を確保するため、心肺バイパス手術を受けた CHD を有する小児に、手術後の安定が得られ次第、補充投与を実施した（2.7.2.2.2.5 項）。ニルセビマブの最初の投与後 90 日以内の場合、シーズン 1 では体重に従い 50 mg 又は 100 mg、シーズン 2 では 200 mg を追加用量とした。最初の投与後 90 日超の場合には、残りの RS ウイルス流行シーズンをカバーするため、シーズン 1 では体重によらず 50 mg を、シーズン 2 では 100 mg を追加用量とした。手術前後の対応する血清中ニルセビマブ濃度データ（約 3 週間以内に検体採取）がシーズン 1 の 5 例から得られた。これによれば、手術後のニルセビマブの血清中濃度の低下は小さく、そのばらつきは大きく、再投与により予想通り血清中濃度が上昇した（図 7）。シーズン 2 では、手術前後の血清中濃度データを 1 例（被験者番号[redacted]）から得ることができた。この被験者では、手術後の血清中ニルセビマブ濃度が手術前の 42%に低下した（手術前の Day 101 で 67.5 µg/mL、手術後の Day 102 で 28.2 µg/mL）（MEDLEY の中間 CSR Table 14.1.3.2 及び Listing 16.2.5.1.2、第 5 部 3.5.1 項）。

図 7　　心肺バイパスを伴う心臓手術を受けた被験者にニルセビマブを補充投与したときの血清中ニルセビマブ濃度－時間プロファイル



Black dashed vertical lines represent replacement doses. Gray dashed vertical lines represent nominal serum sampling times. Subjects with available pre-surgery data immediately followed by post-surgery data:
[redacted]: pre-surgery 24.8 µg/mL Day 126, post-surgery 16.5 µg/mL Day 131
[redacted]: pre-surgery 55.7 µg/mL Day 72, post-surgery 36.7 µg/mL Day 85
[redacted]: pre-surgery 10.5 µg/mL Day 81, post-surgery 6.1 µg/mL Day 105
[redacted]: pre-surgery 33.6 µg/mL Day 83, post-surgery 29.5 µg/mL Day 90
Source: Figure 41, population PK report erratum, Module 5.3.3.5

2.7.2.3.4.8 薬物相互作用

ニルセビマブの PK に及ぼす薬物相互作用の影響を評価する試験は実施しなかった。mAb は、CYP に対して直接影響せず、肝臓又は腎臓のトランスポーターの基質でもないため、通常は重大な薬物相互作用の可能性はない。典型的な mAb であるニルセビマブは細胞内異化作用により消失し、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、CYP 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。

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妨げる可能性はないと考えられる。得られている安全性データに基づけば、同日に小児用の定期ワクチンとニルセビマブを小児に投与することは可能と考えられる。ワクチンの同時接種に関する詳細な情報は 2.7.4.5.2.1 項を参照のこと。

2.7.2.3.4.9 アルコール、喫煙又は他のニコチン製品の使用

該当せず。適応対象が 2 歳以下の小児のみであることから、ニルセビマブの PK に及ぼすアルコール又は喫煙の影響を評価する試験は実施しなかった。

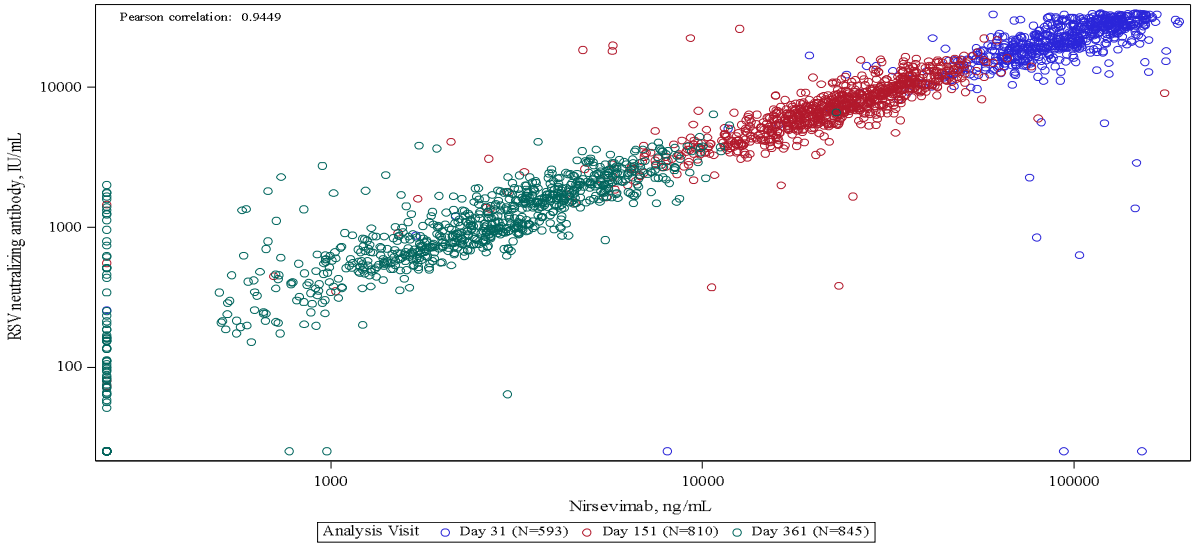
2.7.2.3.5 薬力学

2.7.2.3.5.1 血清中ニルセビマブ濃度と抗 RS ウイルス中和活性の相関

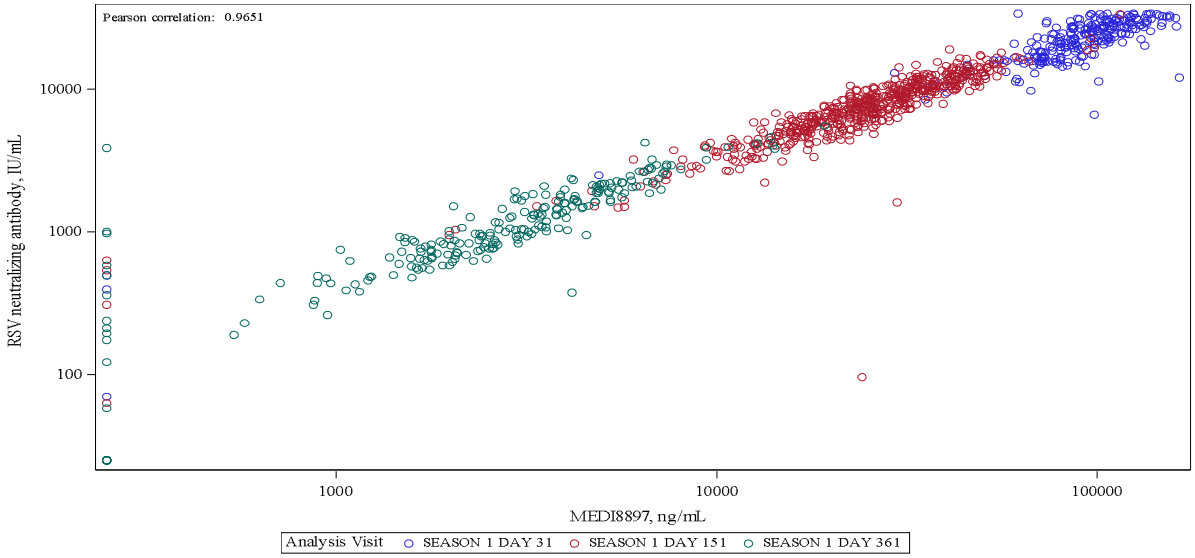
Study 2、Study 3、MELODY 主要コホート及び MEDLEY（シーズン 1）で生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者にニルセビマブを単回投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度の増加と同様に、用量依存的な血清中抗 RS ウイルス中和活性の増加が認められた。全用量を通して、血清中の抗 RS ウイルス中和活性は血清中ニルセビマブ濃度と相関し、ニルセビマブの抗 RS ウイルス中和活性が確認された（Study 2 の CSR Figure 11.4.4.3-2［第 5 部 3.3.1 項］、Appendix 2.7.2.5 Figure 75.4.1［第 5 部 3.5.3 項］、図 8）。MEDLEY のシーズン 2 及び MUSIC についての解析は現在実施中であり、結果は CSR 最終版に記載される。

図 8　　ニルセビマブ群の被験者における抗 RS ウイルス中和活性と血清中ニルセビマブ濃度の相関（MELODY 主要コホート及び MEDLEY［シーズン 1］）（As-treated 解析対象集団）

MELODY 主要コホート



MEDLEY（シーズン 1）



The Pearson correlation is calculated based on log-transformed RSV neutralising antibody concentration and log-transformed nirsevimab concentration.

For serum concentration measurements of nirsevimab or RSV neutralising antibody reported less than LLOQ, half of the LLOQ was assigned.

IU = international units; LLOQ = lower limit of quantification; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 14.2.8, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1 and Figure 14.2.8.1.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

2.7.2.3.5.2 抗 RS ウイルス中和活性

血清中の抗 RS ウイルス中和活性を測定した目的は、ベースライン時点の母体由来の抗 RS ウイルス中和抗体レベルを定量すること、シーズン 1 でニルセビマブを投与することにより得られる経時的な血清中抗 RS ウイルス中和活性を求めること、抗 RS ウイルス中和活性の持続期間を明らかにすること、ニルセビマブにより得られる抗 RS ウイルス中和活性をプラセボ群の被験者で検査（RT-PCR 又は他の検査）により確定した RS ウイルス感染に由来する中和抗体レベルと比較することである。

先に、Study 2 において、ニルセビマブの 10、25 又は 50 mg を投与した被験者で抗 RS ウイルス中和活性がベースラインから Day 8 まで用量依存的に増加することが確認された（Domachowske et al 2018）。Day 8 における抗 RS ウイルス中和活性は、ベースラインにおける抗 RS ウイルス中和抗体レベルのそれぞれ 50、80 及び 110 倍超に相当した。Study 2、Study 3、MELODY 及び MEDLEY で抗 RS ウイルス中和活性が測定された検体を有する、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えた被験者では、シーズン 1 でニルセビマブを投与したとき、その 93%以上で抗 RS ウイルス中和活性は 4 倍以上の上昇（ワクチンでの一般的な基準；Beyer et al 2004）を示した。MUSIC についての解析は実施中である。

ニルセビマブを投与したとき、MELODY の被験者のうち、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えた被験者では、ベースラインから Day 31 までで約 140 倍超、Study 3 の被験者ではベースラインから Day 91 までで 90 倍超に相当する抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）が認められた（Appendix 2.7.2.5 Table 76.1.1、Table 76.1.2、Table 76.3.1 及び Table 76.3.2、第 5 部 3.5.3 項）。シーズン 1 では、MEDLEY の被験者は MELODY と比較してベースライン活性（幾何平均濃度）が低かったため、ベースラインから Day 31 までに 300 倍超増加した（MELODY の中間 CSR Table 14.2.6.2、第 5 部 3.5.1 項；MEDLEY の中間 CSR Table 14.2.6.1.1 及び Table 14.2.6.2.1、第 5 部 3.5.1 項）。

Study 3 及び MELODY では、シーズン 1 の Day 151 において、ニルセビマブが投与された被験者で抗 RS ウイルス中和活性がベースラインに比べて 50 倍超高かった。これらの試験で、検査により確定した RS ウイルス感染を有するプラセボ群の被験者では、抗 RS ウイルス中和抗体レベルがベースラインと比べて平均で約 1〜3 倍上昇を示した。

Day 361 において、検査により確定した RS ウイルス感染を有さないプラセボ群の被験者では、抗 RS ウイルス中和抗体レベルがベースラインから低下し、一方検査により確定した RS ウイルス感染を有するプラセボ群の被験者では、抗 RS ウイルス中和抗体レベルがベースラインから維持されるか又はわずかな上昇を示した。Study 3 では大多数の RS ウイルス感染は Day 151 までにみられたが、MELODY では多くの RS ウイルス感染は Day 151 以降にみられ、これは COVID-19 パンデミックの結果として、南半球での典型的な RS ウイルス流行シーズンが遅延したことによるものであった。この RS ウイルス流行シーズンの遅延は、MELODY のプラセボ群被験者での抗 RS ウイルス中和抗体の経時的プロファイルが、Study 3 でみられた典型的な RS ウイルス流行シーズンのプロファイルと異なることにも反映された（図 9）。

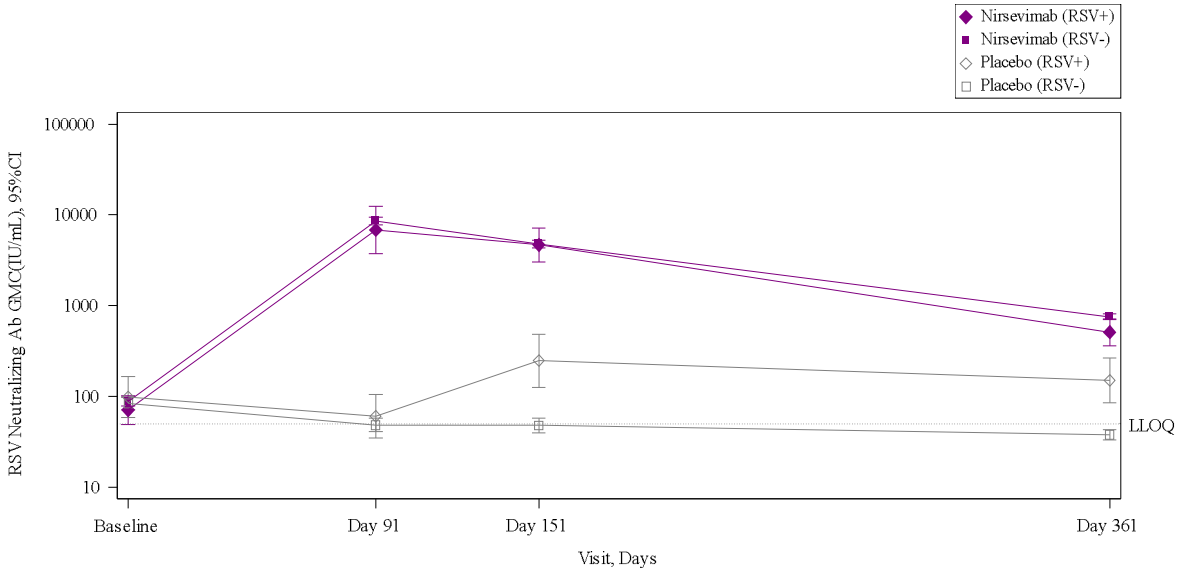
MEDLEY のシーズン 1 では、ニルセビマブが投与された被験者における抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）は、Day 361 まで MELODY と同程度であり（MEDLEY の中間 CSR Table 14.2.6.1.1 及び MELODY の中間 CSR Table 14.2.6.2、第 5 部 3.5.1 項）、パリビズマブ投与時より高かった（MEDLEY の中間 CSR 11.4.1 項及び Figure 7、第 5 部 3.5.1 項）。

ニルセビマブが投与された被験者における抗 RS ウイルス中和活性は、予想通り Day 151 と Day 361 の間で低下したものの、Study 3、MELODY 及び MEDLEY のシーズン 1 の被験者のベースラインでの中和抗体レベルと比較して 5 倍超であった。Day 361 までの抗 RS ウイルス中和活

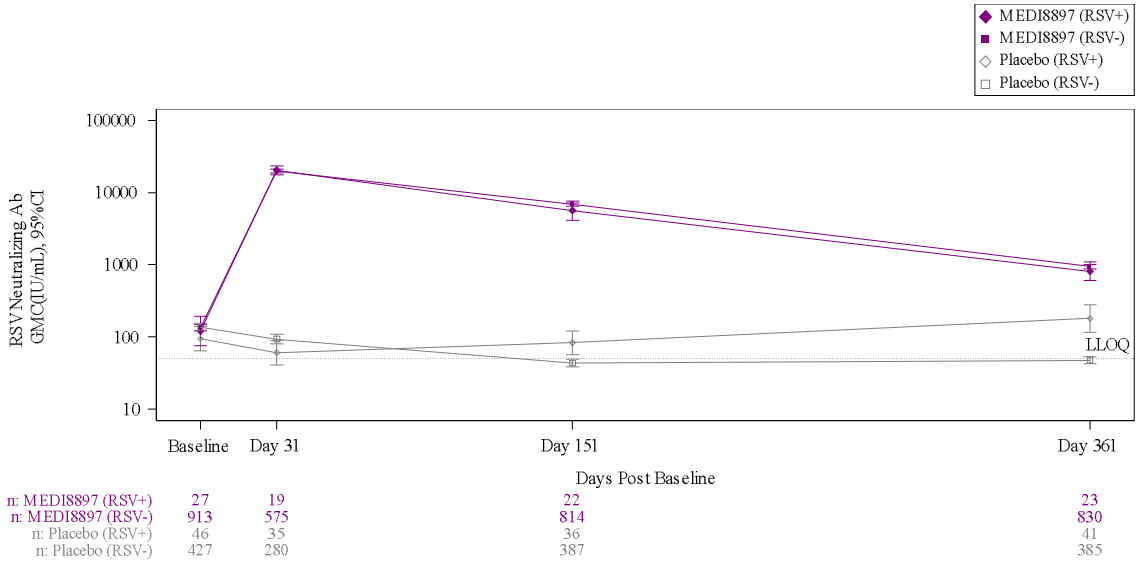
性が高いレベルを示したことは、Day 151 を超える期間での発症抑制効果をさらに裏付けるものである。

図 9　　Day 361 までの RS ウイルス状況別の血清中抗 RS ウイルス中和抗体の幾何平均濃度（Study 3 及び MELODY）

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）



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 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

2.7.2.3.6　曝露－反応関係

ニルセビマブの曝露－反応関係を、主要評価項目である Day 151 までの MA RSV LRTI について評価した。第 III 相試験の用量設定を支持する、Study 3 に基づく解析を 2.7.2.3.6.1 項に要約する。また、ニルセビマブの推奨用量を支持するために実施した Study 3（5 kg 未満の被験者）及び MELODY 主要コホートの併合データに基づく曝露－反応解析を 2.7.2.3.6.2 項に要約する。シーズン 1 での高リスク被験者、及びシーズン 2 を迎えた RS ウイルス感染による重症化リスクが高い小児に対する有効性の外挿を支持するため、Study 3 及び MELODY 主要コホートの全被験者の併合データについて実施した曝露－反応解析を 2.7.2.3.6.3 項に記載する。

2.7.2.3.6.1　第 III 相試験の用量設定（Study 3）

Study 3 では、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えた健康な早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象に、ニルセビマブ 50 mg を単回筋肉内投与したときの有効性、安全性及び PK を評価した。第 III 相試験では、Study 3 での以下の結果に基づき、体重別固定用量（生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える 5 kg 未満の被験者は 50 mg、5 kg 以上の被験者は 100 mg、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 200 mg）の単回筋肉内投与とした。

- 有効性の主要解析の結果から、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現に関するニルセビマブ群のプラセボ群に対する相対リスク減少が 70.1%（95% CI：52.3%, 81.2%、$p < 0.0001$）であることが示された（Study 3 の CSR Table 13、第 5 部 3.5.1 項）。
- 主要評価項目について事前に規定した投与時の体重別の部分集団解析の結果から、5 kg 超の被験者では相対リスク減少がより低いことが示された（5 kg 超：58.5%、5 kg 以下：80%超）（Study 3 の CSR Figure 5、第 5 部 3.5.1 項）。
- 曝露量の指標として $AUC_{baseline\ CL}$（母集団 PK 解析においてベースラインの CL の事後推定値を用いて算出した AUC）の四分位数を用いた主要評価項目についての曝露－反応解析に基づき、典型的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンを通して MA RSV LRTI の発症抑制を達成するための臨床的に有効な目標曝露量として、第一四分位数（Q1）を超える $AUC_{baseline\ CL}$ が特定された（Study 3 の CSR 付録 16.1.13、第 5 部 3.5.1 項）。なお、四分位数は Study 3 の最終 PK データセットに基づき更新し、Q1 = 12.8 mg·day/mL とした（2.7.2.3.6.3 項）。
- ニルセビマブの曝露量（$AUC_{baseline\ CL}$）は体重に依存した。Study 3 の結果から、体重が 5 kg 以上の被験者の大部分で目標曝露量に達しないことが示唆され、シーズン 1 で 5 kg 以上の被験者で目標曝露量を達成するため 100 mg の用量が推奨された。シーズン 2 では、想定される体重範囲に基づき、200 mg の用量が推奨された。本用法・用量では、対象集団の 80%以上で曝露量が目標を超えると予測された。
- ニルセビマブ 50 mg の忍容性は良好であり、部分集団（月齢及び体重別を含む）を通して安全性解析の結果は概ね一貫しており、リスク要因は認められなかった（これら安全性解析の詳細は Study 3 の CSR、第 5 部 3.5.1 項及び 2.7.4 項）。

2.7.2.3.6.2 RS ウイルス流行シーズン 1 における推奨用量を支持する解析結果（MELODY、Study 3［5 kg 未満］）

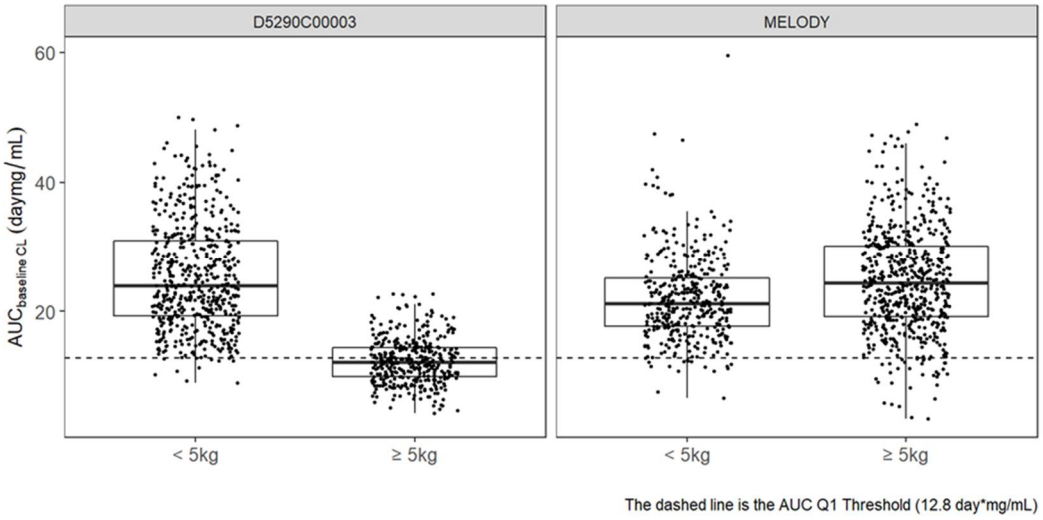
MELODY では、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象として、ニルセビマブの体重別固定用量（5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）の単回筋肉内投与について有効性、安全性及び PK を評価した。

MELODY 主要コホートのデータ（2.7.2.2.2.4 項）、並びに MELODY 主要コホート及び Study 3 で推奨用量が投与された被験者の併合データに基づく以下の解析結果から、新生児及び乳児における市販時の推奨用量として体重別固定用量を設定した。

- MELODY 主要コホートの有効性の主要解析の結果から、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現に関するニルセビマブ群のプラセボ群に対する相対リスク減少が 74.5%（95% CI：49.6%, 87.1%、$p < 0.0001$）であることが示された（MELODY の中間 CSR Table 19、第 5 部 3.5.1 項）。
- MELODY で体重別固定用量を用いた結果、両体重群（すなわち、5 kg 未満及び 5 kg 以上）の 95%超の被験者で $AUC_{baseline\ CL}$ は目標曝露量（Study 3 に基づく）を超え（図 10）、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現の有無によらず曝露量は同程度であった（図 11）。
- 推奨用量での併合データ（MELODY 主要コホートと Study 3 の投与時体重が 5 kg 未満の被験者の部分集団の併合）に基づく曝露－反応解析により、ニルセビマブの曝露量と MA RSV LRTI のリスクとの間に明らかな関係は認められなかった（2.7.2.3.6.2.1 項）。
- ニルセビマブの忍容性は良好であり、臨床開発プログラムにおいて安全性上の懸念は特定されなかった（安全性の解析結果は 2.7.4 項を参照）。

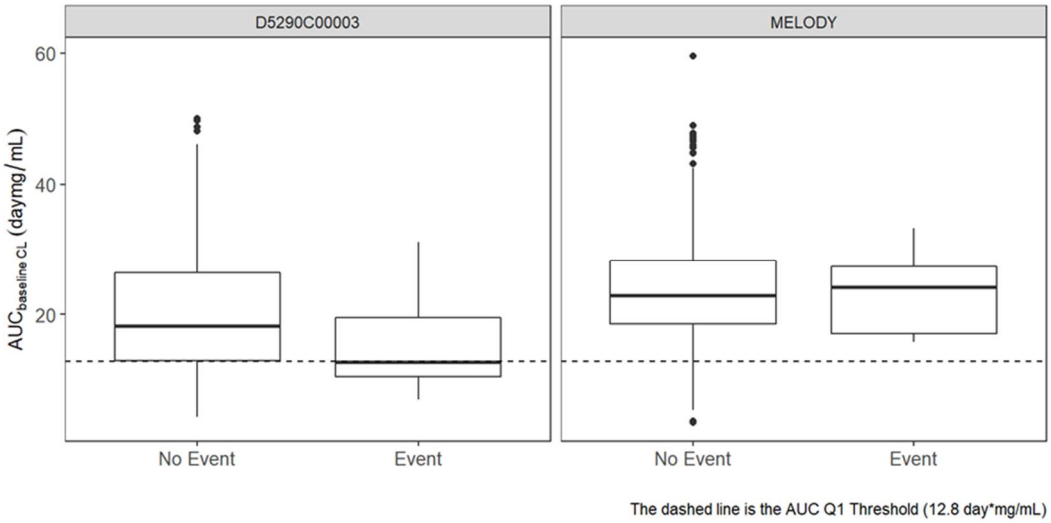
PK、有効性及び安全性の結果に基づき、ニルセビマブの固定用量（5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）の単回筋肉内投与により、典型的な RS ウイルス流行期間である Day 151 まで（約 5 か月間）、安全性上の懸念なく RS ウイルス感染症の発症抑制を達成することができると考えられる。

図 10　　体重グループ別の $AUC_{baseline\ CL}$ の箱ひげ図（Study 3 及び MELODY）



Study 3: 50 mg dose in all infants, MELODY: 50 mg dose if < 5 kg and 100 mg if ≥ 5 kg.
$AUC_{baseline\ CL}$ = area under the serum concentration-time curve derived from post-hoc clearance values at baseline from the population PK model based on Study 1, Study 2, Study 3, and MELODY; CL = clearance; PK = pharmacokinetics; Q1 = first quartile.
Source: Figure 30, 20[redacted] population PK report in Module 5.3.3.5

図 11　　MA RSV LRTI 事象有無別の $AUC_{baseline\ CL}$ の箱ひげ図（Study 3 及び MELODY）



Study 3: 50 mg dose in all infants, MELODY: 50 mg dose if < 5 kg and 100 mg if ≥ 5 kg.
$AUC_{baseline\ CL}$ = area under the serum concentration-time curve derived from post-hoc clearance values at baseline from the population PK model based on Study 1, Study 2, Study 3, and MELODY; CL = clearance; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; PK = pharmacokinetics; Q1= first quartile; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 29, 20[redacted] population PK report erratum, Module 5.3.3.5

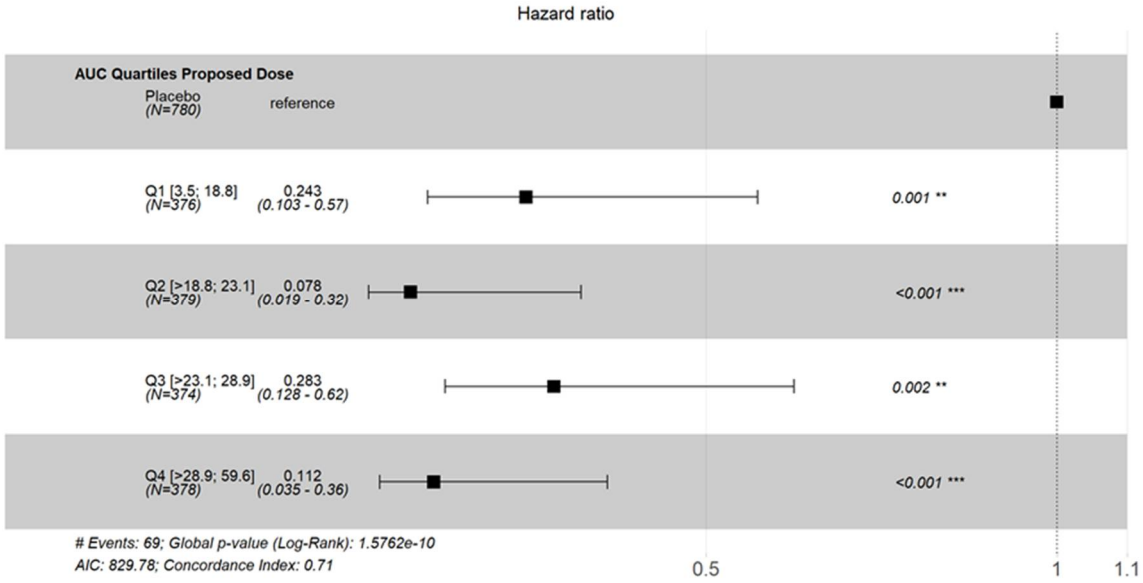
2.7.2.3.6.2.1 推奨用量で投与した際の曝露－反応関係

推奨用量が投与された被験者部分集団のデータ（Study 3 の 5 kg 未満の被験者データ及び MELODY 併合コホートのデータ）に基づき、推奨用量で投与した際の曝露－反応関係を評価した。月齢及び試験による層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、Day 151 までに MA RSV LRTI が初回発現するまでの時間に及ぼすニルセビマブの曝露量の影響を推定した。

曝露－反応解析の曝露量の主要な指標として $AUC_{baseline\ CL}$ を用いた。$AUC_{baseline\ CL}$ は、母集団 PK 解析においてベースラインの CL の事後推定値（投与時の体重と月経後月齢に基づく）を用いて算出した。（ベースラインの）CL は、小児の成長速度に対する仮定なく、スパースな検体採取スケジュールに基づいて極めて頑健に求めることができることから、$AUC_{baseline\ CL}$ を曝露量の主要な指標として選択した。他の指標として、モデルにより推定した $AUC_{0\text{-}t}$ 及び Day 151 の血清中濃度を感度分析で検討した。しかしながら、$AUC_{0\text{-}t}$ の推定には小児の成長に関する仮定が必要であり、分布容積及び吸収速度の個別の推定値に依存する（両者とも小児被験者におけるスパースな検体採取によるシュリンケージに影響される）。また、Day 151 の血清中濃度は単一時点の濃度である。注目すべきは、母集団 PK モデルに基づき求めたすべての曝露量の指標は高度に相関しているが、成長曲線が異なることによりいくらかの差異があることである。

解析では、当該部分集団でニルセビマブが投与された被験者を曝露量（$AUC_{baseline\ CL}$）の 4 つの四分位グループに分割した。各四分位グループで HR は同程度（0.3 未満）であり、明らかな順序はなく、曝露範囲を通して一貫した有効性を示した（図 12）。$AUC_{0\text{-}365}$ 及び Day 151 での血清中濃度を用いた感度分析でも、一貫した結果を示した（20[redacted] population PK report addendum、第 5 部 3.3.5 項）。

図 12　　シーズン 1 の Day 151 までの MA RSV LRTI 発現に関する推奨用量での曝露－反応関係（HR［95% CI］）



AUC quartiles were derived based on pooled data from the proposed dose (ie, Study 3 (< 5 kg) and MELODY). P-values based on the Wald test show testing of each quartile versus placebo; **= p < 0.01; ***= p < 0.001.
AIC = Akaike information criterion; AUC = area under the serum concentration-time curve (mg*days/mL) derived from post hoc clearance values at baseline from the population PK model based on Study 1, Study 2, Study 3, and MELODY; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; Q1 = first quartile; Q2 = second quartile; Q3 = third quartile; Q4 = fourth quartile; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Section 1.23, 20[redacted] population PK report addendum, Module 5.3.3.5

2.7.2.3.6.3　外挿を支持する曝露－反応解析；MELODY 主要コホートと Study 3（全被験者）の併合

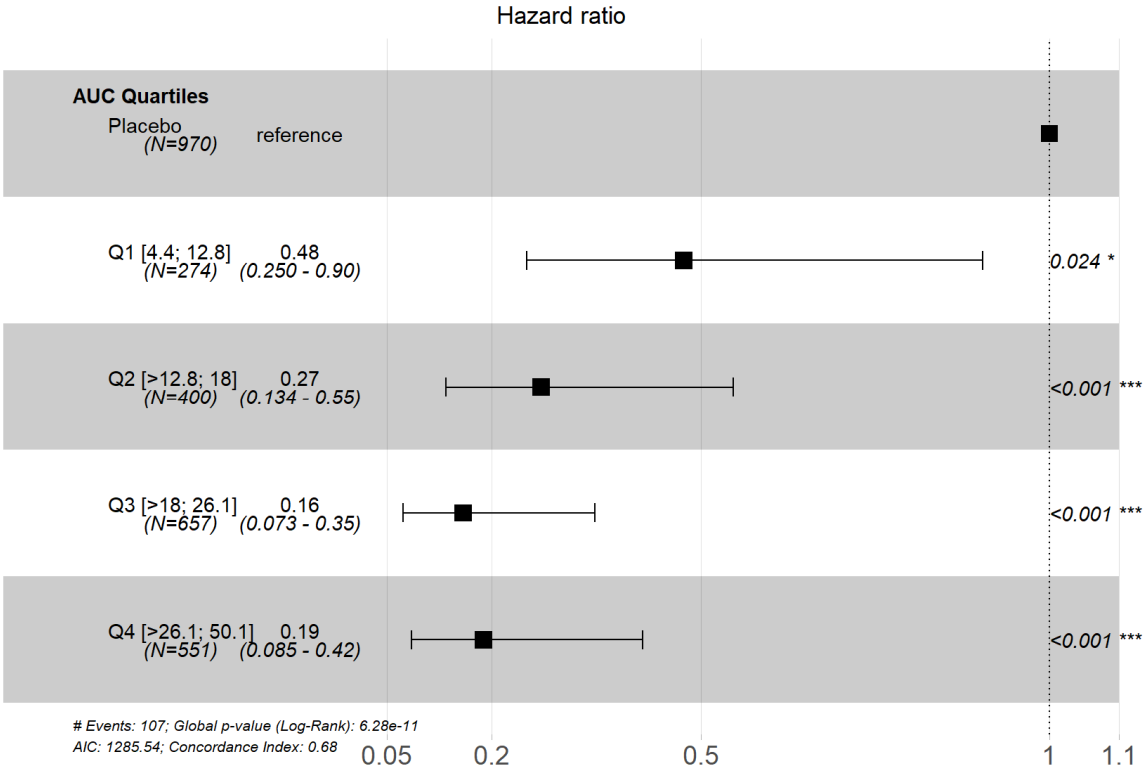
曝露－反応解析を、MELODY 主要コホート（2.7.2.2.2.4 項）と Study 3（全被験者）の併合データに基づき実施した。本解析の主要目的は、paediatric investigation plan に関する EU との合意に従い、外挿を支持することであった。

ベースラインの CL の事後推定値（投与時の体重と月経後月齢に基づく）を用いて算出した $AUC_{baseline\ CL}$ を曝露量の指標として用いた。$AUC_{baseline\ CL}$ は、Study 3 データの四分位数に基づき分割した。この四分位数は 2.7.2.3.6.1 項と同様に、Study 3 の最終データセットに基づき更新された値である（20[redacted] population PK report addendum、第 5 部 3.3.5 項）。MELODY では、有効性の目標値である Q1 を超える曝露量を達成するために体重別固定用量を適用したことから、各被験者の $AUC_{baseline\ CL}$ を Study 3 の四分位数で定義されたグループに割り当てた。

試験及び月齢による層別 Cox 比例ハザードモデルを用い、Day 151 までに MA RSV LRTI が初回発現するまでの時間に及ぼすニルセビマブの曝露量（$AUC_{baseline\ CL}$ の四分位数、Study 3 に基づき定義）の影響を評価した。その結果、Q1 を超えた四分位グループ（Q2～Q4）の HR の点推定値は 0.3 未満であり、プラセボ群とは有意に異なることが示された（p < 0.001）。Q1 における

HR は 0.48 であり（p = 0.024）、当該曝露量範囲では有効性は低いことが示唆され、有効性の目標として曝露量が Q1 を上回る必要があることが確認された（図 13）。

図 13　　シーズン 1 の Day 151 までの MA RSV LRTI 発現に関する曝露－反応解析の最終モデルによる予測値のフォレストプロット（MELODY 及び Study 3）（HR［95% CI］）



AUC quartiles were derived based on Study 3 data. MELODY AUC data were mapped to the AUC quartiles. P-values based on the Wald test show testing of each quartile versus placebo; * = p-value < 0.05, *** = p-value < 0.001.

AIC = Akaike information criterion; AUC = area under the serum concentration-time curve derived from post-hoc clearance values at baseline from the population PK model based on Study 1, Study 2, Study 3 and MELODY; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; Q1 = first quartile; Q2 = second quartile; Q3 = third quartile; Q4 = fourth quartile; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 34, 20[redacted] population PK report erratum, Module 5.3.3.5

2.7.2.3.7　曝露量に基づく MEDLEY 及び MUSIC への有効性の外挿

MEDLEY では、パリビズマブの適応となる高リスク集団を対象として、シーズン 1 で体重別固定用量（5 kg 未満で 50 mg、5 kg 以上で 100 mg）及びシーズン 2 で 200 mg を単回筋肉内投与したときのニルセビマブの安全性及び PK を評価した（2.7.2.2.2.5 項）。本試験では、有効性に関する正式な仮説検定は計画しなかった。米国食品医薬品局との合意（[redacted]相談、20[redacted] 年 [redacted] 月）に従い、当該集団でのニルセビマブの有効性は PK の外挿により評価した。

MUSIC 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免疫不全を有する小児を対象として、安全性及び PK を評価した（2.7.2.2.2.6 項）。同様の PK による外挿手法を MUSIC でも採用した。

2.7.2.3.7.1 外挿計画

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える高リスク集団及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染による重症化リスクが高い集団に対して有効性を外挿するにあたり、以下を仮定した。

- 健康な早産児及び正期産児と高リスク集団（MEDLEY、MUSIC）の小児の間で病因となるウイルスが同じであること。
- ニルセビマブは、原因病原体（RS ウイルス）のタンパク質に結合することにより作用し、動物又はヒトでは内因性標的を有さないため、部分集団（月齢又は病状）により作用機序が異なることは想定されないこと。
- すべての部分集団を通して、血清中ニルセビマブ濃度と抗 RS ウイルス中和活性の間に同様の曝露－反応関係が想定されること。ニルセビマブは内因性標的に結合しないため、部分集団を通して同様の安全性が想定されること。

以下の 2 つの手法を適用して外挿を実施した。1) 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。2) MEDLEY（及び MUSIC）で得られた曝露量の指標を有効性の目標曝露量と比較した（paediatric investigation plan に関する EU との合意に基づく）。最初の手法はモデルに依存せず、このため仮定をほとんど必要としない。2 つ目の手法には、ニルセビマブの目標曝露量を定義するための Study 3 及び MELODY のデータに関する曝露－反応解析（2.7.2.3.6.3 項）、及び母集団 PK 解析の最終モデル（2.7.2.3.3 項）を用いた MEDLEY（及び MUSIC）でのニルセビマブの個別の曝露量の事後推定が含まれる。推奨用量を用いることで、MEDLEY の対象集団の 80%超においてニルセビマブの曝露量が有効性の目標曝露量以上となったとき、有効性が示されたと判断することとした。

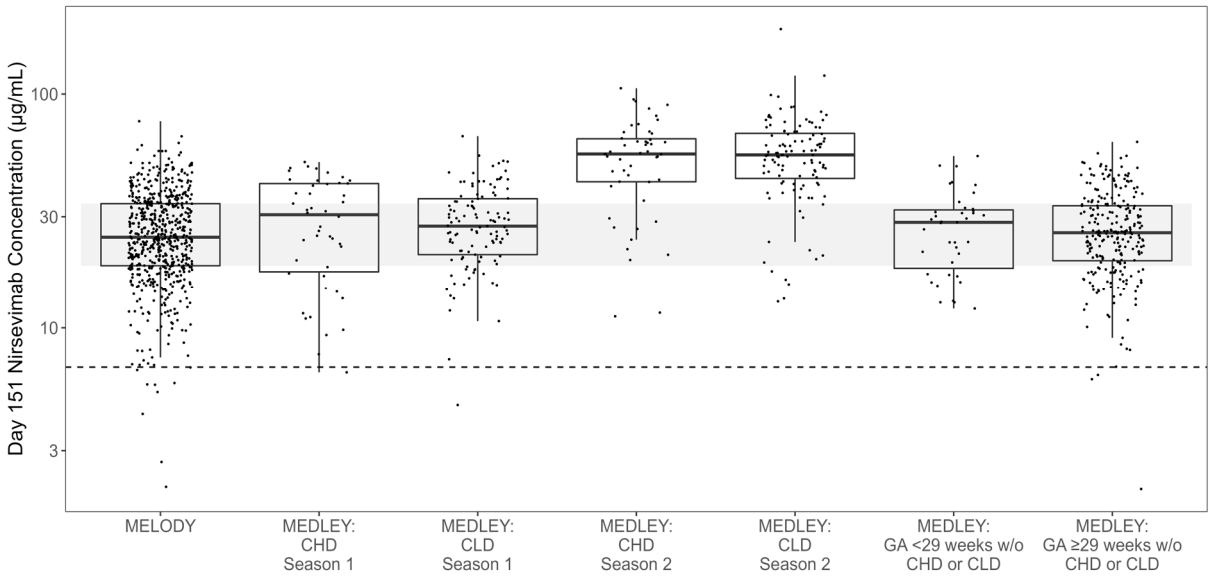
特に注目すべき部分集団（Study 3 又は MELODY で対象としなかった集団）として、MEDLEY ではシーズン 1 で CLD/CHD を有さない超早産児（在胎期間 29 週未満）及びシーズン 1 及び 2 で未熟児の CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する小児を、MUSIC では生後初回又は 2 回目の流行シーズンを迎える免疫不全の小児を含めた。

2.7.2.3.7.2 外挿結果

MEDLEY

MEDLEY の部分集団及び MELODY の被験者における Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度を図 14 に示す。MEDLEY の特に注目すべき小児部分集団におけるシーズン 1 及び 2 の Day 151 の血清中濃度は、MELODY と同程度であった。

図 14　MEDLEY の被験者における Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度の実測値を MELODY と比較した箱ひげ図



Day 151 concentrations are Visit Day 151 ± 14 days. Grey band is the reference inter-quartile range for MELODY Day 151. The horizontal dashed black line is the preclinical EC90 (6.8 µg/mL). Data presented are paediatric subjects who are < 5 kg receiving 50 mg, ≥ 5 kg receiving 100 mg in Season 1, and/or receiving 200 mg in Season 2. One MEDLEY Season 2 subject ([redacted]) was not CHD or CLD (Down's syndrome) and was excluded for extrapolation. The 2 groups on the right, MEDLEY: GA < 29 weeks without CHD or CLD and MEDLEY: GA ≥ 29 weeks without CHD or CLD, contain only Season 1 subjects.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; EC90 = 90% effective concentration; GA = gestational age.

Source: Figure 28, 20[redacted] population PK report. Module 5.3.3.5

Paediatric investigation plan に関して EU と合意した外挿計画に基づき、MEDLEY 併合コホートについて有効性の外挿は成立した。ニルセビマブの曝露量が有効性の目標値（$AUC_{baseline\ CL}$ = 12.8 mg·day/mL）を超えた割合は、CLD/CHD を有さない早産児コホート（在胎期間 35 週未満）で 96.7%（377/390 例）、シーズン 1 の CLD/CHD コホートで 89.6%（181/202 例）、シーズン 2 の CLD/CHD コホートで 93.2%（177/190 例）であった。特に注目すべき部分集団におけるそれぞれの割合を表 7 に示す。

表 7　　MEDLEY の部分集団：目標値を超える $AUC_{baseline\ CL}$ を示した被験者の割合

	Extreme preterm infants < 29 weeks GA without CLD or CHD	CLD	CHD
Season 1[a]	93.6% (44/47)	94.1% (128/136)	80.3% (53/66)
Season 2[b]	NA	93.9% (124/132)	91.4% (53/58)

[a] See Section 4.5, 20[redacted] population PK report, Module 5.3.3.5 for summaries of extrapolation results
[b] See Section 4.5.1, 20[redacted] population PK report, Module 5.3.3.5 for summaries of extrapolation results

$AUC_{baseline\ CL}$ = area under the serum concentration-time curve derived from post-hoc clearance values at baseline from the population PK model based on Study 1, Study 2, Study 3, and MELODY; CHD = congenital heart disease; CL = clearance; CLD = chronic lung disease; GA = gestational age; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics.

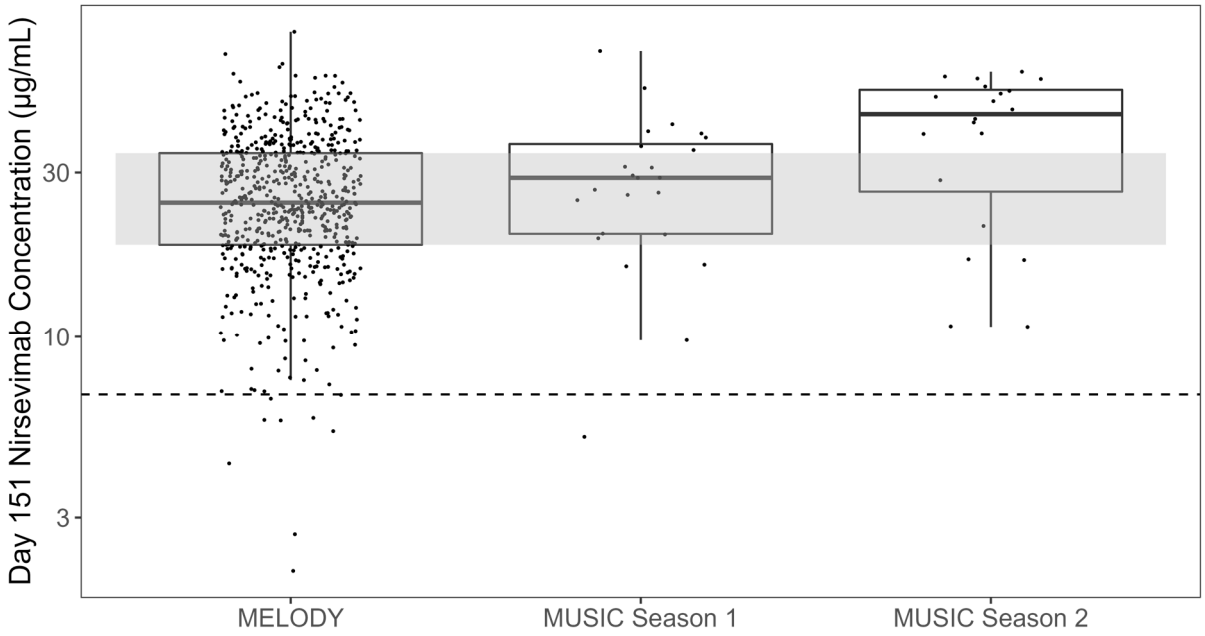
ニルセビマブの PK に対する CHD 又は CLD の統計的に有意な影響は認められず（2.7.2.3.3 項）、部分集団を通して曝露量が同程度であることが更に裏付けられた。また、MEDLEY のシーズン 1 で MA RSV LRTI の発現割合が、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で低くかつ同程度であり、シーズン 2 の Day 151 まで同事象の発現は認められなかった（MEDLEY の中間 CSR 11 項、第 5 部 3.5.1 項）。

これらの結果から、MEDLEY の各部分集団の小児では、有効性が検証された健康な小児被験者集団と同程度の血清中曝露量が達成され、パリビズマブが適応となる高リスク集団におけるニルセビマブの有効性を裏付けた。すなわち、ニルセビマブの単回筋肉内投与（シーズン 1：5 kg 未満で 50 mg、5 kg 以上で 100 mg；シーズン 2：200 mg）により、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える CLD/CHD を有さない早産児（在胎期間 29 週未満）、並びに生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える未熟児の CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する 24 か月齢未満の小児における RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制が可能となる。

MUSIC のシーズン 1 及び 2 の結果

推奨用量を投与したときの MUSIC における Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度（シーズン 1 及び 2）は、MELODY と同程度であった（図 15；20[redacted] population PK report 4.5.2 項、第 5 部 3.3.5 項）。また、被験者の 81.4%（48/59 例）において、有効性の目標値を超える曝露量が達成されること（シーズン 1 で 80.0%［28/35 例］、シーズン 2 で 83.3%［20/24 例］）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免疫不全を有する小児における RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制が裏付けられた（20[redacted] population PK report Table 15、第 5 部 3.3.5 項）。

図 15　MUSIC の被験者における Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度の実測値を MELODY と比較した箱ひげ図



Day 151 concentrations are Visit Day 151 ± 14 days. Grey band is the reference inter-quartile range for MELODY Day 151 concentrations. The horizontal dashed black line is the preclinical EC90 (6.8 µg/mL). Subject [redacted] (MUSIC) was dosed 100 mg at age 1[redacted] months (flagged as Season 2) but was included in Season 1 for extrapolation. Data presented are paediatric subjects who are < 5 kg receiving 50 mg or ≥ 5 kg receiving 100 mg in Season 1 or receiving 200 mg in Season 2.
EC90 = 90% effective concentration.
Source: Figure 31, 20[redacted] population PK report, Module 5.3.3.5

2.7.2.4　特別な試験

PK 及び薬力学の解析に関連する特別な試験は実施しなかった。

本項では、免疫原性及び耐性ウイルス評価のデータを要約する。

2.7.2.4.1　免疫原性

全臨床試験を通しての免疫原性データの詳細な要約、並びに PK、有効性及び安全性に及ぼすニルセビマブの免疫原性の影響の評価を、Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）（第 5 部 3.5.3 項）に示す。

ニルセビマブに対する免疫反応は、ADA 検出割合（ベースライン時点を含め、試験期間中のいずれかの時点で ADA 陽性となった被験者の割合）及び ADA 発現割合（ベースライン後のみ ADA 陽性となった被験者又はベースライン時点で ADA 陽性かつベースライン後の ADA 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合）に関して示した。1 つの又は連続する 2 つの流行シーズンでニルセビマブが単回投与された小児でのニルセビマブの臨床試験データの解析に基づき、ISI の主な結論を以下に示す。

- 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 において推奨用量のニルセビマブが投与された被験者での併合データに基づくと、Day 361 における治験薬投与下での ADA 陽性（すなわち ADA 発現）は 5.6%（84/1498 例）に認められ、最大抗体価の中央値は 200.0 であった。ニルセビマブの YTE 置換に対する ADA 発現割合は 4.8%（68/1423 例）であった。
  - MELODY 主要コホートにおける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。
  - ADA 陽性を示したニルセビマブ投与被験者の大多数は、Day 361 のみで陽性であった。すなわち、MELODY 主要コホート及び Study 3 推奨用量集団における被験者の 4.7%（61/1288 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。
- 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 未満と 5 kg 以上の被験者の間で違いは認められなかった。
- MEDLEY において推奨用量のニルセビマブが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。

2.7.2.4.2 大規模疫学調査での耐性ウイルス評価

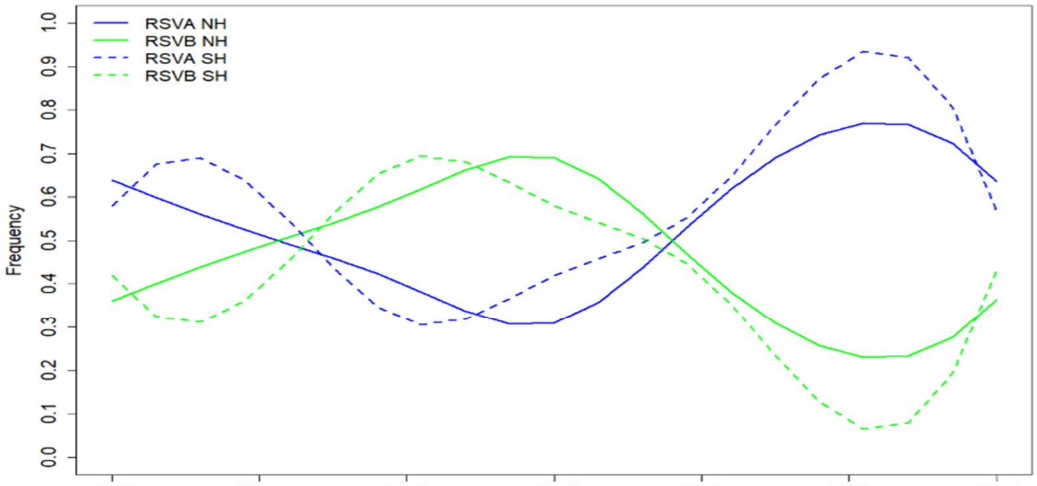
ニルセビマブは、抗原部位Ø（AA 62–96 及び 195–227）内の不連続な部位（AA 62–69 及び 196–212）で RS ウイルス F タンパク質の膜融合前構造に結合することにより RS ウイルスを中和し（Zhu et al 2017）、ウイルスと細胞膜の融合に必須な RS ウイルス F タンパク質による仲介を妨害する。RS ウイルスゲノムは複製エラーを起こしやすく、その結果、自然多型となる。受動免疫の有効性は、中和エピトープが保持されること、及び中和エスケープ変異株が低い頻度でのみ出現する場合に期待できる。

ニルセビマブの結合部位における残基の保持をレトロスペクティブに評価するために、1956～2016 年の臨床及び実験室レベルでの RS ウイルス分離株から、解析用に 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：N = 1525；RS ウイルス B 型：N = 860）を NCBI GenBank から得た（NCBI Resource Coordinators 2016）。これらの F タンパク質シーケンスは、北半球の 30 か国及び南半球の 7 か国に起源を有するものであった（報告書 ID 8897-0013、第 5 部 3.5.4 項）。シーケンス解析の履歴データに基づくと、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。

履歴データに基づくと、RS ウイルス株のニルセビマブ結合部位で同定された個別の F タンパク質における置換を含む rRSV（ニルセビマブに対する感受性が低下した変異株）には RS ウイルス B 型の L203I（3005 倍）が含まれ、また、RS ウイルス株のニルセビマブ結合部位で同定された F タンパク質のシーケンス変異を含む rRSV の中でニルセビマブに対する感受性が低下した変異株には、RS ウイルス B 型の K65Q:K68N（29.9 倍）及び K68Q:S211N（35.7 倍）が含まれた（報告書 ID 8897-0013、第 5 部 3.5.4 項）。時間的及び地理的解析により、ニルセビマブによる中和に対する感受性を顕著に低下させる F タンパク質における置換を含む RS ウイルス変異株の世界的流行頻度は、極めて低い（< 1.0%）ことが示された。

ニルセビマブの世界的な使用を前に、ニルセビマブの結合部位における残基の保持をプロスペクティブに評価し、最近の RS ウイルス株にみられる RS ウイルス F タンパク質のシーケンス変異に関する経時的な出現頻度を確立することを目的として、2 つのプロスペクティブ、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（OUTSMART-RSV 試験及び INFORM-RSV 試験）をそれぞれ 20[redacted] 年及び 20[redacted] 年に開始した（表 8）。また、20[redacted] 年に南アフリカでのパイロットの観察試験を実施した（Liu et al 2020）。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：N = 2875；RS ウイルス B 型：N = 2800）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（報告書 ID 8897-0102、第 5 部 3.5.4 項）。RS ウイルス F タンパク質のシーケンスの約 69%は米国で採取された分離株由来であった。直近 6 年間の RS ウイルス流行シーズンを通して、RS ウイルス A 型及び 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（図 16）。2020 年の南半球の流行シーズン及び 2021 暦年では、COVID-19 パンデミックのため採取された RS ウイルス株は顕著に少なく、RS ウイルスサブタイプの優位性は過小評価されている可能性がある。

図 16　　世界的に優位性を交代しながら同時流行する RS ウイルスサブタイプ



RSVA NH	23	313	365	358	747	626	82
RSVB NH	13	296	555	797	585	193	47
RSVA SH	29	30	15	81	113	35	58
RSVB SH	21	19	33	112	82	3	44

RSV circulation frequency by subtype, hemisphere, and year from an integrated analysis of prospective RSV surveillance studies:　INFORM-RSV, OUTSMART-RSV, and pilot South Africa studies.

INFORM-RSV = International Network For Optimal Resistance Monitoring of RSV; NH = northern hemisphere; OUTSMART-RSV = Outsmart United States Targeted Surveillance of Monoclonal Antibody Resistance and Testing of RSV; RSV = respiratory syncytial virus; SH = southern hemisphere

Source: Report ID8897-0102, Module 5.3.5.4

表 8　　ニルセビマブの開発に際し実施した RS ウイルス分子学的サーベイランス研究の要約

Study	Study Design	Population	RSV (+) Sample Size[a]	Study Period
OUTSMART-RSV[b]	PS, MC, PV, OB	Infants (< 2 yoa), children (2–12 yoa), adolescents (12–21 yoa), adults (≥ 21 yoa)	Total planned: > 6500[a]	20[redacted] to 20[redacted]+
INFORM-RSV[c]	PS, MC, PV, OB	Infants (< 2 yoa) and young children (2–5 yoa)	Total planned: > 4000[b]	20[redacted] to 20[redacted]+

[a] First 10-20 RSV-positive nasal samples/month/site x ~5 months/year (typical length of RSV season)

[b] OUTSMART-RSV; USA (20[redacted] - 20[redacted]+) from 4 geographical regions (West, Midwest, Northeast, South) at ~25-27 sites/year

[c] INFORM-RSV (global); GBR, ESP, NLD, FIN, JPN, BRA, ZAF, AUS (20[redacted] - 20[redacted]+); CAN, FRA, GER, ITA (2018 - 2022+); KOR, TWN, RUS, MEX, CHL (20[redacted] - 20[redacted]+)

INFORM-RSV = International Network For Optimal Resistance Monitoring of RSV; MC = multicentre; OB = observational; OUTSMART-RSV = Outsmart United States Targeted Surveillance of Monoclonal Antibody Resistance and Testing of RSV; PS = prospective; PV = passive; RSV = respiratory syncytial virus; RSV(+) = RSV-positive; yoa = years of age.

Source: Report ID8897-0102, Module 5.3.5.4

2015 年以来、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 型のすべて（25 部位）及び RS ウイルス B 型の 25 部位中 22 部位で高度に保存されたままである（> 99%）（報告書 ID 8897-0102、第 5 部 3.5.4 項）。最近の流行株でみられる I206M:Q209R 組合せの多型の出現と流行により、RS ウイルス B 型の残り 3 部位のうち 1 部位ではシーケンスの 98%超が保存され、2 部位ではシーケンスの 31%超が保存されていることが示された。

ニルセビマブは、現在流行している変異株のほとんどすべてで同定されている F タンパク質の多型（RS ウイルス B 型の A103V、L172Q、S173L、K191R、Q209R 及び I206M:Q209R）を有する rRSV に対し中和活性を保持していた。ニルセビマブは、I206M を有する rRSV に対して感受性が若干低下した（5.0 倍）。しかしながら、2015 年以来、ニルセビマブ結合部位の当該置換は、Q209R の同時置換がない状態ではほとんど検出されていない（0.62%）（報告書 ID 8897-0102、第 5 部 3.5.4 項）。また、2021 年の流行で広がった別の結合部位置換の S211N では、個別（対照の 1.2 倍の変化）及び同時置換（I206M:Q209R:S211N、0.5 倍の変化）のいずれにおいても、ニルセビマブに対する感受性が保持されていた。これらの結果は、流行株で最も多くみられる RS ウイルス F タンパク質のシーケンス変異がコード化された RS ウイルス A 型及び RS ウイルス B 型分離株の多様なパネルに対し、ニルセビマブが極めて強力かつ幅広い抗ウイルス活性を示す観察結果に一致する（報告書 ID 8897-0002、8897-0011、2.6.2 項；報告書 ID 8897O-1516、8897O-1617、第 5 部 3.5.4 項）。

最後に、ニルセビマブは、パリビズマブ耐性に関連する置換（RS ウイルス A 型の K272M 及び K272T、並びに RS ウイルス B 型の K272N 及び K272Q）を有する 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 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。

2.7.2.4.3 臨床試験での耐性ウイルス評価

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で得られているウイルスの耐性に関する遺伝子型及び表現型のデータの要約を、Day 151 以降のニルセビマブ耐性の特性評価を裏付けるデータを含めて、Clinical Virology Study Report に示す（Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の Clinical Virology Study Report、第 5 部 3.5.4 項）。耐性に関するデータは、シーケンシングが実施され 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。

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者を対象としたニルセビマブの臨床試験で得られたデータの解析に基づき、抗ウイルス薬耐性に関する主な結論を以下に示す。

- Study 3 において推奨用量のニルセビマブが投与された被験者では、ニルセビマブ又はパリビズマブのいずれかに対し感受性が低下した主要な変異株は認められなかった。RS ウイルス B 型では結合部位の変異 I206M:Q209R が高頻度で認められ、最近の流行状況とは一貫していたものの、これらの変異はニルセビマブの感受性の低下とは関連していなかった。観察された RS ウイルス A 型又は RS ウイルス B 型のマイナー変異株は、いずれもパリビズマブ又はニルセビマブに対する rRSV の感受性に影響していなかった。
- Study 3 では、耐性に関連した置換（IC_{50} > 定量上限を含む）を有する被験者が 2 例認められた。RS ウイルス B 型にそれぞれ N208S 又は同時置換 I64T:K68E:I206M:Q209R を有

する当該 2 例の被験者では、投与時の体重が 5 kg 超であったことから、推奨用量より少ない用量のニルセビマブが投与されていた。

- 得られている中和データに基づけば、MELODY の被験者で認められた、RS ウイルス A 型又は RS ウイルス B 型のいずれかの F タンパク質で同定・検査された主要な変異は、いずれもニルセビマブ及びパリビズマブに対する感受性に影響しなかった。
- MEDLEY のシーズン 1 及び 2 で同定された、RS ウイルス A 型又は RS ウイルス B 型のニルセビマブ結合部位における主要又はマイナーな変異は、いずれもニルセビマブに対する rRSV の感受性に影響しなかった。
- MUSIC の被験者において、RS ウイルス B 型の 3 か所の結合部位変異（I206M、Q209R、S211N）が認められた。これらの変異は、いずれもパリビズマブ又はニルセビマブに対する感受性に影響しなかった。当該試験では、DCO 時点で RS ウイルス A 型の変異は確認されなかった。

全試験を通して、以下の結果が得られた。

- 中和活性に対する感受性を保持する F タンパク質シーケンスの変異を有する RS ウイルス A 型又は RS ウイルス B 型分離株が認められた被験者の割合は、広く認められる RS ウイルス B 型のニルセビマブ結合部位の置換である I206M:Q209R を含めて、全試験を通して投与群間で偏りがなかった。
- ニルセビマブの推奨用量が投与され、Day 151 まで又は Day 151 以降に主要評価項目及び副次評価項目のイベントを発現した被験者では、ニルセビマブ及び／又はパリビズマブ耐性に関連した置換を含む RS ウイルスの臨床分離株は検出されなかった。耐性に関連した置換を有する被験者は 2 例のみが確認され（Study 3）、両被験者ではともに、推奨用量未満のニルセビマブが投与されていた。
- RS ウイルスによる下気道感染を発現した被験者では、ニルセビマブの中和に対し感受性を保持するニルセビマブ結合部位の置換と、RS ウイルス感染症の重症度の間に、関連は認められなかった。
- ニルセビマブの結合部位置換の割合は、ニルセビマブ群とプラセボ群で同程度であり、このことから、ニルセビマブの投与は RS ウイルス変異株の出現を誘導しないことが示唆された。

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における全投与群及び試験期間を通して極めて少なかった。

2.7.2.4.4　その他の要因による RS ウイルス検査への影響

2.7.2.4.4.1　ニルセビマブ又はニルセビマブの耐性に関連する置換が迅速抗原検査及び RT-PCR 診断検査による RS ウイルス検出に干渉する可能性

パリビズマブは、小児の RS ウイルス感染症の臨床的診断に際し、迅速抗原検出キットによる RS ウイルス検出に干渉する可能性がある（Deming et al 2013）。これに対してニルセビマブ／1G7 は、競合及び妨害試験のいずれにおいても、抗原部位 I、II 又は IV を標的とした市販の抗 RS ウイルス F 抗体を用いる 5 つの異なる RS ウイルス迅速抗原検出キット（[redacted] ウイルス検査キット、[redacted] ウイルス検査キット、[redacted] ウイルス検査キット、[redacted] ウイルス検査キット及び [redacted] ウイルス検査キット）による RS ウイルス検出に干渉しなかった（報告書 ID 8897-0009、第 5 部 3.5.4 項）。

Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイ（Quidel Corporation、San Diego、CA）による *in vitro* 診断法は、RS ウイルスの L 及び NS2 遺伝子を標的としており、ニルセビマブの臨床試験で得られた気道分泌液検体について中央検査機関で RS ウイルス検査を実施するために用いられた。別の一連の試験の検査結果から、Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイ及び前述の 5 つの異なる RS ウイルス迅速抗原検出キットは、*in vitro* で選択されたニルセビマブ耐性に関連する置換（RS ウイルス A 型の N208Y、並びに、RS ウイルス B 型の N208D、N208S、N208D:E294K、K68N:N201S 及び K68N:N208S）を有する rRSV に対し同じ感度を有しており、いずれも RS ウイルス A2 及び RS ウイルス B9320 の各実験室株を検出できることが示された（報告書 ID 8897-0012 及び報告書 ID 8897-0014、第 5 部 3.5.4 項）。

要約すると、以上の結果から、ニルセビマブ及びニルセビマブの耐性に関連する RS ウイルス F タンパク質における置換は、RS ウイルス検出に用いられる迅速抗原検査又は RT-PCR 検査の感受性に影響を与えないことが確認された。

2.7.2.4.4.2　現在流行している RS ウイルス株の NS2 及び L 遺伝子シーケンス変異が Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイによる RS ウイルス検出に影響する可能性

ニルセビマブの臨床試験の実施と同時期に流行した RS ウイルス株が、Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイの性能に影響する可能性のあるプライマー及び／又はプローブ結合部位にシーケンス変異（NS2 及び L 遺伝子）を含んでいるか否かを判断するため、2 つの分子学的サーベイランス研究（OUTSMART-RSV［2016～2019 年］及び INFORM-RSV［2017～2021 年］）の実施中に採取された RS ウイルス分離株についてシーケンス解析を実施した。OUTSMART-RSV 試験における 3 回の流行シーズンを通して米国で得られた 120 株の RS ウイルス分離株（RS ウイルス A 型：60 株［20 株／シーズン］、RS ウイルス B 型：60 株［20 株／シーズン］）をランダムに選択し、RT-PCR による増幅及びシーケンス解析（NS2 及び L 遺伝子）に供した（報告書 ID 8897O-BAR-Q-1617、報告書 ID 8897O-BAR-Q-1718 及び報告書 ID 8897O-BAR-Q-1819、第 5 部 3.5.4 項）。これに加えて、INFORM-RSV 試験における 4 回の流行シーズンを通して北半球及び南半球の国々から得られた 1468 株の RS ウイルス分離株（RS ウイルス A 型：759 株、RS ウイルス B 型：709 株）のすべてをシーケンス解析（NS2 及び L 遺伝子）のために選択した（報告書 ID 8897I-BAR-Q-1718、報告書 ID 8897I-BAR-Q-1819、報告書 ID 8897I-BAR-Q-1920 及び報告書 ID 8897I-BAR-Q-2021、第 5 部 3.5.4 項）。

融解温度分析の結果から、検出された NS2 及び L 遺伝子シーケンス変異の大多数について、Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイで使用される NS2 及び L 遺伝子プライマー及び／又はプローブの結合に対する影響は極めて小さいことが示された（ΔTm = ±4°C）。NS2 及び L 遺伝子の両方にヌクレオチド置換を含むシーケンスはほとんどなく、本分析法に用いるプライマー及び／又はプローブのデザインに基づけば、NS2 又は L 遺伝子の検出に影響する可能性はないと考えられた。

要約すると、代表的な RS ウイルス分離株のシーケンシング解析から、ニルセビマブの臨床試験実施中（20[redacted]～20[redacted] 年）に流行した RS ウイルス A 型及び RS ウイルス B 型は、いずれも Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイにより検出できる可能性が最も高いことが示唆された。

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]

2.7.2　臨床薬理試験
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
本概要に記載した臨床試験 7
2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.1.1 臨床薬理試験の概要 10
2.7.2.1.2 大規模疫学調査での耐性ウイルス評価及び臨床試験での耐性ウイルス評価の概要 11
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.2.2.1 臨床試験の概要表 12
2.7.2.2.2 個々の試験の記述 17
2.7.2.2.2.1 Study 1（D5290C00001 試験） 17
2.7.2.2.2.2 Study 2（D5290C00002 試験） 18
2.7.2.2.2.3 Study 3（D5290C00003 試験） 19
2.7.2.2.2.4 MELODY（D5290C00004 試験） 20
2.7.2.2.2.5 MEDLEY（D5290C00005 試験） 22
2.7.2.2.2.6 MUSIC（D5290C00008 試験） 24
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.2.3.1 ニルセビマブの薬物動態の概要 26
2.7.2.3.1.1 用量比例性 26
2.7.2.3.1.2 吸収 26
2.7.2.3.1.3 分布 26
2.7.2.3.1.4 代謝 26
2.7.2.3.1.5 消失 27
2.7.2.3.2 全試験を通してのニルセビマブの薬物動態 28
2.7.2.3.2.1 成人における薬物動態 28
2.7.2.3.2.2 小児における薬物動態 29
2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析 31
2.7.2.3.3.1 母集団薬物動態モデルの概要 31
2.7.2.3.3.2 共変量の評価 34
2.7.2.3.4 ニルセビマブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響 35
2.7.2.3.4.1 月齢 35
2.7.2.3.4.2 体重 36
2.7.2.3.4.3 性別 38
2.7.2.3.4.4 人種 38
2.7.2.3.4.5 腎機能障害 38
2.7.2.3.4.6 肝機能障害 38
2.7.2.3.4.7 基礎疾患（CLD、CHD 又は免疫不全） 39
2.7.2.3.4.8 薬物相互作用 41
2.7.2.3.4.9 アルコール、喫煙又は他のニコチン製品の使用 42

2.7.2.3.5 薬力学 42
2.7.2.3.5.1 血清中ニルセビマブ濃度と抗 RS ウイルス中和活性の相関 42
2.7.2.3.5.2 抗 RS ウイルス中和活性 44
2.7.2.3.6 曝露－反応関係 49
2.7.2.3.6.1 第 III 相試験の用量設定（Study 3） 49
2.7.2.3.6.2 RS ウイルス流行シーズン 1 における推奨用量を支持する解析結果（MELODY、Study 3［5 kg 未満］） 50
2.7.2.3.6.2.1 推奨用量で投与した際の曝露－反応関係 52
2.7.2.3.6.3 外挿を支持する曝露－反応解析；MELODY 主要コホートと Study 3（全被験者）の併合 53
2.7.2.3.7 曝露量に基づく MEDLEY 及び MUSIC への有効性の外挿 54
2.7.2.3.7.1 外挿計画 55
2.7.2.3.7.2 外挿結果 55
2.7.2.4 特別な試験 58
2.7.2.4.1 免疫原性 58
2.7.2.4.2 大規模疫学調査での耐性ウイルス評価 60
2.7.2.4.3 臨床試験での耐性ウイルス評価 62
2.7.2.4.4 その他の要因による RS ウイルス検査への影響 64
2.7.2.4.4.1 ニルセビマブ又はニルセビマブの耐性に関連する置換が迅速抗原検査及び RT-PCR 診断検査による RS ウイルス検出に干渉する可能性 64
2.7.2.4.4.2 現在流行している RS ウイルス株の NS2 及び L 遺伝子シーケンス変異が Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイによる RS ウイルス検出に影響する可能性 65

表目次

表 1 本概要に記載した臨床試験 7
表 2 臨床薬理の概要で引用したニルセビマブの臨床試験の概要 13
表 3 健康成人被験者にニルセビマブを単回投与したときの PK パラメータ（Study 1） 29
表 4 健康な早産児（在胎期間 32 週以上 35 週未満）にニルセビマブを単回投与したときの PK パラメータ（平均値、%CV）（Study 2） 31
表 5 母集団 PK 解析の最終モデルのパラメータ推定値 33
表 6 各用量の最低体重の小児における予測曝露量及び成人の最高用量における推定曝露量の要約（中央値） 36
表 7 MEDLEY の部分集団：目標値を超える $AUC_{baseline\ CL}$ を示した被験者の割合 57
表 8 ニルセビマブの開発に際し実施した RS ウイルス分子学的サーベイランス研究の要約 61

表 9 米国食品医薬品局で現在 CLIA 認定が免除されている RS ウイルス迅速抗原検査法の標的抗原（FDA CLIA Currently Waived Analytes for Rapid Antigen Tests for RSV） 65

図目次

図 1 健康成人被験者に、300、1000 又は 3000 mg の固定用量を単回静脈内投与、若しくは 100 又は 300 mg の固定用量を単回筋肉内投与したときのニルセビマブの平均血清中濃度－時間プロファイル（Study 1） 28

図 2 健康な早産児（在胎期間 32 週以上 35 週未満）に 10、25 又は 50 mg の固定用量を単回筋肉内投与したときのニルセビマブの平均血清中濃度－時間プロファイル（Study 2） 30

図 3 小児における CL 及び Vc に及ぼす共変量効果のフォレストプロット（母集団 PK 解析の最終モデル） 35

図 4 在胎期間別及びシーズン別の予測曝露量と投与時点の体重の関係（90%予測区間） 37

図 5 母集団 PK 解析の最終モデルで推定した $AUC_{0\text{-}365}$ と人種の関係の箱ひげ図 38

図 6 Prediction-Corrected Visual Predictive Check；母集団 PK 解析の最終モデルに基づく MUSIC（外れ値を除外）のデータの用量別予測 39

図 7 心肺バイパスを伴う心臓手術を受けた被験者にニルセビマブを補充投与したときの血清中ニルセビマブ濃度－時間プロファイル 41

図 8 ニルセビマブ群の被験者における抗 RS ウイルス中和活性と血清中ニルセビマブ濃度の相関（MELODY 併合コホート及び MEDLEY［シーズン 1］）（As-treated 解析対象集団） 43

図 9 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） 46

図 10 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 2］） 48

図 11 体重グループ別の $AUC_{baselineCL}$ の箱ひげ図（Study 3 及び MELODY） 51

図 12 MA RSV LRTI 事象有無別の $AUC_{baselineCL}$ の箱ひげ図（Study 3 及び MELODY） 51

図 13 シーズン 1 の Day 151 までの MA RSV LRTI 発現に関する推奨用量での曝露－反応関係（HR［95% CI］） 52

図 14 シーズン 1 の Day 151 までの MA RSV LRTI 発現に関する曝露－反応解析の最終モデルによる予測値のフォレストプロット（MELODY 及び Study 3）（HR［95% CI］） 54

図 15 MEDLEY の被験者における Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度の実測値を MELODY と比較した箱ひげ図 56

図 16 MUSIC の被験者における Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度の実測値（外れ値を除外）を MELODY と比較した箱ひげ図..... 58
図 17 世界的に優位性を交代しながら同時流行する RS ウイルスサブタイプ..... 61

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(ies)：抗薬物抗体
AUC	area under serum concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}365}$	area under serum concentration-time curve from time zero to 365 days：投与後 0 時間から 365 日までの血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under serum concentration-time curve from time zero to t hours：投与後 0 時間から t 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{baseline\ CL}$	area under the serum concentration-time curve derived from post hoc clearance values at baseline from the population PK model：母集団薬物動態解析においてベースラインのクリアランスの事後推定値を用いて算出した血清中濃度－時間曲線下面積
CHD	congenital heart disease：先天性心疾患
CI	confidence interval：信頼区間
CL	clearance：クリアランス
CLD	chronic lung disease：慢性肺疾患
C_{max}	maximum observed serum concentration：最高血清中濃度
COVID-19	coronavirus disease of 2019：新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DCO	data cut off：データカットオフ
EC_{50}	50% maximal effective concentration：50%有効濃度
EC_{90}	90% maximal effective concentration：90%有効濃度
EU	European Union：欧州連合
Fc	fragment crystallisable：Fc 領域
FcγR	Fcγ receptor：Fcγ 受容体
HR	hazard ratio：ハザード比
HVR2	second hypervariable region：第 2 超可変領域
IC_{50}	half maximal (50%) inhibitory concentration：50%阻害濃度
ID	Identification：識別番号
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IgG1κ	immunoglobulin G1 kappa：免疫グロブリン G1 カッパ
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
KA	absorption rate constant：吸収速度定数
LRTI	lower respiratory tract infection：下気道感染
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MA 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
MEDI8897	nirsevimab：ニルセビマブ
NCBI	National Center for Biotechnology Information

略語及び専門用語	用語の説明
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
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
PCR	polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
PK	pharmacokinetics：薬物動態
Q	intercompartmental clearance：コンパートメント間のクリアランス
Q1	first quartile：第一四分位数
rRSV	recombinant respiratory syncytial virus：遺伝子組換え RS ウイルス
RSV	respiratory syncytial virus：RS ウイルス
RT-PCR	reverse transcriptase-PCR：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SD	standard deviation：標準偏差
t_{max}	time to maximum serum concentration：最高血清中濃度到達時間
Vc	central volume：中央コンパートメントの分布容積
Vp	peripheral volume：末梢コンパートメントの分布容積
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。

本概要に記載した臨床試験

表 1　　本概要に記載した臨床試験

試験番号	試験略称	第 5 部での資料番号
D5290C00001	Study 1	5.3.3.1
D5290C00002	Study 2	5.3.3.1
D5290C00003	Study 3	5.3.5.1
D5290C00004	MELODY	5.3.5.1
D5290C00005	MEDLEY	5.3.5.1
D5290C00008	MUSIC	5.3.5.2

2.7.2.1 背景及び概観

アストラゼネカ社（申請者）は、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 24 か月齢以下の小児（未熟児慢性肺疾患［CLD］、血行動態に異常のある先天性心疾患［CHD］、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の小児を含むが、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を適応として、ニルセビマブ（MEDI8897）の販売承認を目指している。

ニルセビマブは、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期間作用型の中和抗体である。本抗体では、Fc 領域中の YTE 置換により血清中の消失半減期が延長されている。ニルセビマブは、融合前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 ウイルスのサブタイプ A 型及び B 型に対する中和 EC_{50}：それぞれ 3.2 ng/mL 及び 2.9 ng/mL）。ニルセビマブは、ウイルス侵入過程に必須の膜融合段階を阻害することにより、ウイルスを中和し、細胞同士の融合を阻止する。詳細は 2.6.2 項を参照のこと。

現在の治療選択肢及び臨床上のアンメットニーズを含めて、対象疾患の詳細を 2.5.1 項に示す。

本臨床薬理試験の概要では、Study 1（成人を対象とした最初のヒト試験）、Study 2（小児を対象とした最初の試験）、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC（表 1 及び表 2）で評価したニルセビマブの PK 及び免疫原性を記述する。また、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で得たデータを用いて実施した臨床試験での耐性ウイルス評価に関する結果を要約する。Study 1、Study 2、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC はすべて完了した。

Study 1、Study 2、Study 3、MELODY 及び MEDLEY の併合データに基づく母集団 PK 解析を実施することによりニルセビマブの PK 特性を明らかにし、共変量の影響を評価するとともに、MEDLEY 及び MUSIC の対象集団に対する有効性の外挿を支持するため、両試験の被験者における曝露量を推定した。MELODY 主要コホート及び Study 3 の併合データについて曝露－反応解析を実施し、Day 151 までの有効性の主要評価項目（RT-PCR で確認された MA RSV LRTI の減少）について、ニルセビマブの曝露－反応関係を評価した。詳細は 20[redacted] population PK report 3.3 項及び 20[redacted] population PK report 3.3 項（第 5 部 3.3.5 項）を参照のこと。

ニルセビマブは、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における RS ウイルス感染症の発症抑制を目的として開発された。投与を円滑に進め、利便性を増すため、シーズン 1 では体重別固定用量を推奨する。ニルセビマブの市販予定製剤は、2 色に色分けしたプレフィルドシリンジに充填された有効成分 50 mg（0.5 mL）又は 100 mg（1.0 mL）を含有する無菌の液体であり、医療従事者が筋肉内投与することを想定している。用量計算又は臨床現場での調剤は不要であり、これにより調剤過誤及び投薬過誤のリスクを軽減することができる。生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児については、200 mg の固定用量（100 mg 筋肉内投与用の注射剤を 2 本）を推奨する。なお、申請用試験は市販製剤と同じ液剤で実施したものの、仕様はガラスバイアルであった。これらの変更は、市販製剤が臨床開発を通して使用された臨床製剤と同等であることを示す、分析的同等性／同質性により裏付けられた（詳細は 3.2.S.2.6 項を参照）。ニルセビマブの製剤開発及び臨床試験で使用された分析法の概要は 2.7.1 項（生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要）を参照のこと。

本概要では、以下の主要な知見を要約する。

- ニルセビマブの PK、抗 RS ウイルス中和活性、RS ウイルスの血清学及び免疫原性を明らかにするために実施された臨床試験（2.7.2.2 項）
- 全試験を通しての PK の結果の比較（2.7.2.3 項）
- ニルセビマブの母集団 PK 解析（2.7.2.3.3 項）
- PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響の評価（2.7.2.3.4 項）
- 抗 RS ウイルス中和活性（2.7.2.3.5.2 項）を含めた、ニルセビマブの薬力学的効果（2.7.2.3.5 項）
- ニルセビマブの用量又は曝露－反応関係（2.7.2.3.6 項）
- 曝露量に基づく MEDLEY 及び MUSIC への有効性の外挿（2.7.2.3.7 項）
- 免疫原性（2.7.2.4.1 項）
- 大規模疫学調査での耐性ウイルス評価（2.7.2.4.2 項）及び臨床試験での耐性ウイルス評価（2.7.2.4.3 項）
- その他の要因による RS ウイルス検査への影響（2.7.2.4.4 項）

個別の非臨床薬理試験の報告書の要約は 2.6.2 項を、概要表は 2.6.3 項を参照のこと。関連する結論は以下のとおりである。

- ニルセビマブは、遺伝子組換えによるヒト IgG1κ mAb であり、長期間作用型の中和抗体である。健康な動物又はヒト組織中に内因性に発現しておらず、RS ウイルス F タンパク質の膜融合前構造に高い親和性を持って結合し、ウイルスの侵入過程において必須の膜融合段階を阻害して、ウイルスを中和し、細胞同士の融合を阻止する。
- ニルセビマブは一連の RS ウイルス A 型（70 例）及び RS ウイルス B 型（49 例）臨床分離株パネルに対し広範な抗ウイルス作用を示した。
- ニルセビマブは、*in vitro* で固定化ヒト FcγR（FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB 及び FcγRIII）に結合し、親 mAb である 1G7 及び 1G7-TM（Fc 受容体結合能及びエフェクター機能を低下させるために Fc 領域を改変したもの）と同等の中和活性を示した。コットンラット RS ウイルス感染モデルにおいて、1G7 及び 1G7-TM は肺及び鼻甲介の RS ウイルス複製を同程度かつ用量依存的に減少させたことから、RS ウイルス感染防御の主要な作用機序は、ニルセビマブの FcγR への結合を介した Fc 介在性エフェクター機能ではなくニルセビマブの中和活性によるものであることが強く示唆された。
- RS ウイルス A2 株及び B9320 株をニルセビマブ存在下で 3 回継代培養後に、エスケープ変異株を選択した。*In vitro* で選択した中和エスケープ変異株で確認された、耐性に関連する 68、201 及び 208 位のすべての置換はニルセビマブの結合部位に存在し、*in vitro* でのウイルスの複製に顕著な影響を及ぼすことなく RS ウイルス F タンパク質とニルセビマブの結合親和性を低下させることが示された。
- 正常、若齢者、新生児及び胎児ヒト組織を用いた組織交叉性試験において、ニルセビマブは組織交叉性を有さないことが示された。

利用可能な PK、有効性及び安全性の結果に基づき、ニルセビマブの体重別固定用量（5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）の単回筋肉内投与により、シーズン 1 の Day 151（典型的な RS ウイルス流行シーズンである約 5 か月に相当）までの RS ウイルス感染症の発症を抑制した。また、ニルセビマブ 200 mg の筋肉内投与（100 mg 注射剤 × 2）により、シーズン 2 まで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢までの小児で Day 151 までの RS ウイルス感染症の発症を抑制した。さらに、安全性の懸念もなかった。

2.7.2.1.1 臨床薬理試験の概要

健康被験者を対象として、2 つの臨床薬理試験を実施した。

- Study 1：健康成人を対象として、ニルセビマブの漸増用量を単回静脈内及び筋肉内投与する最初のヒト試験（表 2）
- Study 2：健康早産児を対象として、ニルセビマブの漸増用量を筋肉内投与する最初の小児試験（表 2）

Study 3、MELODY 及び MEDLEY（表 2）のデータに基づき以下の追加解析を実施し、臨床薬理の評価を裏付けた。

- 健康成人並びに早産児及び正期産児を対象として、ニルセビマブの PK を明らかにし、ニルセビマブの PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を評価する母集団 PK 解析。MELODY 及び MEDLEY のデータが得られたことに伴い、モデルを更新した（2.7.2.3.3.1 項）。
- Study 3 及び MELODY 主要コホートにおける、MA RSV LRTI 発現までの時間に対する曝露－反応関係の評価（Day 151 まで）（2.7.2.3.6 項）
- 曝露量に基づく MEDLEY 及び MUSIC の対象集団への有効性の外挿（2.7.2.3.7 項）

解析の詳細は 20[redacted] population PK report 及び 20[redacted] population PK report（第 5 部 3.3.5 項）を参照のこと。

本承認申請を裏付けるために実施した臨床試験に関する詳細な情報は 2.7.2.2 項を参照のこと。

抗 RS ウイルス中和活性を含む薬力学について、2.7.2.3.5 項に要約する。

臨床試験を通して得られたすべての免疫原性データに基づいてニルセビマブに対する ADA が PK、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性を評価した「免疫原性の統合的要約」を別途報告する（Integrated Summary of Immunogenicity 報告書、第 5 部 3.5.3 項）。

2.7.2.1.2 大規模疫学調査での耐性ウイルス評価及び臨床試験での耐性ウイルス評価の概要

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を示すRSウイルス変異株出現の可能性を、大規模疫学調査での耐性ウイルス評価及び臨床試験での耐性ウイルス評価によりモニターし（それぞれ報告書ID 8897-sVAP-002及び報告書ID 8897-cVAP-002、第5部3.5.4項）、採取した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を遺伝子型により追跡し、*in vitro*でのrRSV中和感受性アッセイを用いてこれらアミノ酸置換の影響を表現型により評価した。

以下の大規模疫学調査での耐性ウイルス評価を実施した。

- 1956年～2021年に北半球の30か国及び南半球の7か国で採取された分離株に由来し、National Center for Biotechnology Information（NCBI）のシーケンスデータベース（NCBI Resource Coordinators 2016）に報告された、RSウイルスFタンパク質の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試験
- Fタンパク質のシーケンス変異（ニルセビマブの結合部位を含む）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た、2つのプロスペクティブ、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
  - 米国で2015～2021年に小児及び全年齢の成人から採取されたRSウイルス分離株に由来するRSウイルスFタンパク質のシーケンスに基づく、OUTSMART-RSV（Observational United States Targeted Surveillance of Monoclonal Antibody Resistance and Testing of RSV）試験
  - 北半球の13か国及び南半球の3か国で2015～2021年に5歳未満の小児から採取されたRSウイルス分離株に由来するRSウイルスFタンパク質のシーケンスに基づく、INFORM-RSV（International Network For Optimal Resistance Monitoring of RSV）試験及び南アフリカでのパイロット試験

以下の臨床試験での耐性ウイルス評価を実施した。

- Study 3（全被験者）、MELODY併合コホート、MEDLEY及びMUSICのDay 151まで及びそれ以降に、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）の被験者から分離され、RT-PCRで確認されたRSウイルス分離株の遺伝子型耐性及び表現型耐性の解析
  - 有効性評価項目のイベントを発現した被験者のうち、ニルセビマブの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被験者数（RSウイルスサブタイプ別及び報告期間別）の評価
  - 同定されたFタンパク質のシーケンス変異を有するrRSV変異株の*in vitro*中和感受性の評価
  - Fタンパク質のシーケンス変異を有する被験者の割合についての投与群別の評価
  - パリビズマブに対する交叉耐性の*in vitro*評価

結果は2.7.2.4.2項及び2.7.2.4.3項に要約する。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 臨床試験の概要表

本概要で引用した臨床試験の概要を表 2 に示す。これらの試験について、PK、免疫原性及び耐性ウイルス評価に焦点を当てた簡潔な記述を 2.7.2.2.2 項に示す。CSR の概要は 2.7.6 項を参照のこと。試験デザイン及び結果の詳細は第 5 部 3 項の各 CSR に示す（第 5 部での所在は表 1 を参照）。

表 2　　臨床薬理の概要で引用したニルセビマブの臨床試験の概要

試験番号（略称） 実施状況	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法・用量	検体採取時点 [a]	解析に含めた被験者数
D5290C00001 **（Study 1）** 試験完了	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	PK 投与前、及び Day 1 の投与後 8 時間、並びに Day 2、4、6、8、15、22、31、61、91、121、151、181、271 及び 361 ADA 投与前、並びに Day 15、31、91、181、271 及び 361	PK/ADA 解析に含めた被験者数： ニルセビマブ：102 例
D5290C00002 **（Study 2）** 試験完了	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	PK スクリーニング時、並びに Day 8、31、151 及び 361 ADA スクリーニング時、並びに Day 31、151 及び 361	PK/ADA 解析に含めた被験者数： ニルセビマブ：71 例

表 2　　臨床薬理の概要で引用したニルセビマブの臨床試験の概要

試験番号（略称） 実施状況	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法・用量	検体採取時点 [a]	解析に含めた被験者数
D5290C00003 **（Study 3）** 試験完了	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）	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	PK スクリーニング時、並びに Day 91、151 及び 361 ADA スクリーニング時、並びに Day 91、151 及び 361 耐性ウイルス評価の解析 診断後 2 日以内及び 14 日までのすべての LRTI について鼻腔検体を採取することとした。	PK/ADA 解析に含めた被験者数－最終解析： ニルセビマブ：968 例（推奨用量となる体重 5 kg 未満の被験者 572 例を含む） プラセボ：479 例 耐性ウイルス評価の解析に含めた被験者数： ニルセビマブ：40 例（推奨用量となる体重 5 kg 未満の被験者 17 例を含む） プラセボ：54 例（推奨用量となる体重 5 kg 未満の被験者 32 例を含む）
D5290C00004 **（MELODY）** 試験完了	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） 主要有効性評価項目：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）[b] 21 か国（日本を含む）	ニルセビマブ：50 又は 100 mg 単回筋肉内投与 [c] プラセボ：単回筋肉内投与	PK スクリーニング時又は Day 1 の投与前、並びに Day 8（日本のみ）、15（EU のみ）及び／又は 31（EU 以外）、151 及び 361 ADA 及び血清学 スクリーニング時、並びに Day 31、151 及び 361 耐性ウイルス評価の解析 医療従事者の評価及び診断又は入院後約 2 日以内 [d]	PK／ADA／血清学的解析に含めた被験者数：[e] ニルセビマブ：987 例／1997 例／1997 例 プラセボ：491 例／997 例／997 例 耐性ウイルス評価の解析に含めた被験者数：[f] ニルセビマブ：91 例 プラセボ：109 例

表 2　　臨床薬理の概要で引用したニルセビマブの臨床試験の概要

試験番号（略称） 実施状況	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法・用量	検体採取時点 [a]	解析に含めた被験者数
D5290C00005 **（MEDLEY）** 試験完了	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が投与された 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 又は 100 mg を 単回筋肉内投与 [c]、次いでプラセボを月 1 回 4 回筋肉内投与 パリビズマブ：15 mg/kg を月 1 回 5 回筋肉内投与 シーズン 2：CLD/CHD コホート： シーズン 1 でニルセビマブが投与された被験者： ニルセビマブ 200 mg を 単回筋肉内投与、次いでプラセボを月 1 回 4 回筋肉内投与 シーズン 1 でパリビズマブが投与された被験者： 1：1 の割合で再びランダムに割り付けを行い、ニルセビマブ 200 mg を単回筋肉内投与、次いでプラセボを月 1 回 4 回筋肉内投与又はパリビズマブ 15 mg/kg を月 1 回 5 回筋肉内投与	PK スクリーニング時又は Day 1 の投与前、並びに Day 8（日本のみ）、15（EU のみ）及び／又は 31（EU 以外）、151 及び 361 ADA 及び血清学 スクリーニング時又は Day 1 の投与前、並びに Day 31、151 及び 361 耐性ウイルス評価の解析 医療従事者の評価と診断又は入院後約 2 日以内 [d]	PK／ADA／血清学的解析に含めた被験者数： シーズン 1： ニルセビマブ：614 例／614 例／614 例 早産児コホート： ニルセビマブ：406 例／406 例／406 例 CLD/CHD コホート： ニルセビマブ：208 例／208 例／208 例 シーズン 2（CLD/CHD コホート）： ニルセビマブ／ニルセビマブ：180 例／180 例／180 例 パリビズマブ／ニルセビマブ：40 例／40 例／40 例 耐性ウイルス評価の解析に含めた被験者数：[f] シーズン 1： ニルセビマブ：12 例 パリビズマブ：10 例 シーズン 2（CLD/CHD コホート）： ニルセビマブ／ニルセビマブ：1 例 パリビズマブ／パリビズマブ：1 例 パリビズマブ／ニルセビマブ：1 例

表 2　　臨床薬理の概要で引用したニルセビマブの臨床試験の概要

試験番号（略称） 実施状況	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法・用量	検体採取時点 [a]	解析に含めた被験者数
D5290C00008 **（MUSIC）** 試験完了	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 又は 100 mg 単回筋肉内投与 [c] 生後 2 年目コホート： ニルセビマブ 200 mg 単回筋肉内投与 （2 × 100 mg）	PK、ADA 及び血清学 スクリーニング時又は Day 1 の投与前、並びに Day 8（PK のみ、日本のみ）、31、151 及び 361 耐性ウイルス評価の解析 医療従事者の評価と診断又は入院後約 2 日以内 [d]	PK／ADA／血清学的解析に含めた被験者数： 生後 1 年目コホート： ニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg：48 例／48 例／48 例 生後 2 年目コホート： ニルセビマブ 200 mg：52 例／52 例／52 例 耐性ウイルス評価の解析に含めた被験者数：[f] 生後 1 年目コホート： ニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg：2 例 生後 2 年目コホート： ニルセビマブ 200 mg：2 例

[a] Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC（入院時）における規定外来院時の PK/ADA：LRTI で入院したすべての被験者から、PK 及び ADA 用の血液検体を入院後約 2 日以内に採取することとした。

[b] 地域のガイドラインによりパリビズマブ投与が適応とされなかった早産児集団。EU では、シーズン 1 に参加できる乳児は 8 か月齢以下とされた。

[c] 投与時点の体重に基づき、5 kg 未満の被験者にはニルセビマブ 50 mg、5 kg 以上の被験者にはニルセビマブ 100 mg を投与した。

[d] 鼻腔検体は、LRTI（入院又は外来）については医療従事者による最初の評価及び診断から約 2 日以内に、呼吸器感染（上気道又は下気道）によるすべての入院患者については入院から約 2 日以内に、それぞれ採取することとした。

[e] 本概要で要約した母集団 PK 解析には、MELODY 主要コホートの被験者から得た Day 361 までのすべての利用可能な PK データを含めた。

[f] 耐性ウイルス評価の解析対象集団には、中央検査機関による RT-PCR 検査が RS ウイルス陽性かつ評価可能な NGS シーケンスを有する、ランダム化されて治験薬を投与されたすべての被験者を含めた。

ADA＝ 抗薬物抗体、CHD＝ （血行動態に異常のある）先天性心疾患、CLD＝ （未熟児の）慢性肺疾患、EU＝ 欧州連合、LRTI＝ 下気道感染、MA RSV LRTI＝受診を要した RS ウイルスによる下気道感染、NGS＝ 次世代シーケンシング、PK＝ 薬物動態、RT-PCR＝ 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

2.7.2.2.2 個々の試験の記述

本項では、本概要で引用した臨床試験について、各試験の PK、薬力学及び免疫原性の知見に焦点を当て記述する。有効性及び安全性の結果はそれぞれ 2.7.3 項及び 2.7.4 項に示す。

2.7.2.2.2.1 Study 1（D5290C00001 試験）

健康成人を対象として、ニルセビマブ（MEDI8897）の安全性、忍容性及び PK を評価する、第 I 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験

完全な試験の詳細と結果は、Study 1 の CSR（第 5 部 3.3.1 項）を参照のこと（Griffin et al 2017）。

主要目的：

健康成人被験者を対象に、ニルセビマブの 300、1000 又は 3000 mg のいずれかの固定用量を単回静脈内投与、若しくは、100 又は 300 mg のいずれかの固定用量を単回筋肉内投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較することとした。

副次目的：

PK－ニルセビマブを単回投与したときの血清中 PK を評価する。

ADA－ニルセビマブに対する血清中の ADA 反応を評価する。

探索的評価項目：

内因性の抗 RS ウイルス中和抗体レベルを測定する。

試験デザイン：

本試験は、健康成人を対象とする最初のヒト試験であった。コホート 1～4 の被験者を、ニルセビマブ（300、1000 又は 3000 mg の静脈内、若しくは 100 mg の筋肉内；各群 6 例）又はプラセボ（各群 2 例）の単回投与に 6：2 の比でランダムに割り付けた。コホート 5 の被験者には、ニルセビマブの 300 mg（78 例）又はプラセボ（26 例）を単回筋肉内投与した。被験者は、安全性及び PK の評価のため、Day 361 まで（消失半減期の約 5 倍）の追跡調査を受けた。

PK の結果：

ニルセビマブの 300、1000 及び 3000 mg を単回静脈内投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度には用量比例性が認められ、PK の線形性が示された。ニルセビマブの 100 及び 300 mg を単回筋肉内投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度の増加は用量比例性をわずかに下回った。ニルセビマブの消失半減期の平均値は、静脈内及び筋肉内投与群を通して 85～117 日の範囲であり、YTE の 3 アミノ酸置換による消失半減期の延長が確認された。静脈内投与群における CL の平均値は 40.3～47.6 mL/day の範囲であった。300 mg 筋肉内投与群におけるニルセビマブの絶対バイオアベイラビリティ（300 mg 静脈内投与群と比較）は 77.3%であった。筋肉内投与後の最高濃度到達時間の平均値は 5～9 日であった。

抗 RS ウイルス中和活性：

全用量を通して、血清中ニルセビマブ濃度は血清中の抗 RS ウイルス中和活性と相関し、ニルセビマブの抗 RS ウイルス活性が確認された。

内因性の抗 RS ウイルス中和抗体レベルは被験者集団で異なり、ベースライン中和抗体レベルは 5.06～11.69 $\log_2$ IC_{50} の範囲であった。ベースライン抗体レベルの幾何平均値は、全投与群を通

して同程度であった。抗 RS ウイルス中和活性はニルセビマブの用量に比例し、Day 181 における中和活性は全投与群でプラセボ群より高かった。

免疫原性の結果：

ADA 発現割合はプラセボ群とニルセビマブ群で同程度であった。ベースライン後の ADA 検出割合は、プラセボ群の成人で 5/33 例（15.2%）、ニルセビマブ群の成人で 14/102 例（13.7%）であった。Day 361 における ADA 検出割合は、プラセボ群で 3 例（3/28 例、10.7%）、ニルセビマブの全投与群で 5 例（5/95 例、5.3%）であった。ADA の存在による PK 及び安全性プロファイルへの影響は認められなかった。ニルセビマブに対する中和抗体（RS ウイルスの F タンパク質に対するニルセビマブの結合能を妨害する ADA）及びニルセビマブの YTE ドメインに対する ADA の存在は確認されなかった。

2.7.2.2.2.2 Study 2（D5290C00002 試験）

健康な早産児を対象としてニルセビマブ（半減期を延長した抗 RS ウイルスモノクローナル抗体、MEDI8897）の安全性、忍容性及び PK を評価する、後期第 I 相／前期第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験

完全な試験の詳細と結果は、Study 2 の CSR（第 5 部 3.3.1 項）を参照のこと（Domachowske et al 2018）。

主要目的：

健康な早産児（在胎期間 32 週以上 35 週未満）に、ニルセビマブを 10、25 又は 50 mg のいずれかの固定用量を単回筋肉内投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較することとした。

副次目的：

PK－ニルセビマブを単回投与したときの血清中 PK を評価する。

ADA－ニルセビマブに対する血清中の ADA 反応を評価する。

探索的評価項目：

内因性の抗 RS ウイルス中和抗体レベルを測定する。

試験デザイン：

本試験は、健康な早産児を対象とする小児に初めてニルセビマブを投与する臨床試験であり、ニルセビマブについて追加の PK 及び安全性データを得るために、規模拡大コホートと併せて漸増用量での単回筋肉内投与を評価した。ニルセビマブの 3 用量（10、25 及び 50 mg）による逐次的な用量漸増コホートを計画し、コホートごとに 10 例の被験者をニルセビマブ群又はプラセボ群に 4：1 の比でランダムに割り付けた。25 mg の用量漸増コホート（10 例）の投与が完了した後、25 mg の規模拡大コホート（30 例）を 50 mg の用量漸増コホート（10 例）と並行して組み入れた（ニルセビマブ群：プラセボ群＝4：1）。同様に、50 mg の用量漸増コホート（10 例）の投与が完了した後、50 mg の規模拡大コホート（30 例）を組み入れた（ニルセビマブ群：プラセボ群＝4：1）。被験者は、安全性、PK 及び ADA の評価のため、Day 361 までの追跡調査を受けた。

PK の結果：

健康な早産児にニルセビマブの 10、25 及び 50 mg を単回筋肉内投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度の消失半減期は 62.5～72.9 日と推定された。ニルセビマブの 50 mg を単回筋肉内投与

した際、Day 151 における血清中ニルセビマブ濃度は、全被験者の 87%で非臨床試験における EC_{90} の閾値（6.8 μg/mL）を上回っていた。

抗 RS ウイルス中和活性：

血清中の抗 RS ウイルス中和活性は、ニルセビマブの投与後に用量に比例して上昇し、Day 8～Day 151 まではプラセボ群と比較して高かった。すべての検討用量において、血清中ニルセビマブ濃度は血清中の抗 RS ウイルス中和活性と相関し、ニルセビマブの抗 RS ウイルス活性が確認された。詳細は 2.7.2.3.5 項を参照のこと。

免疫原性の結果：

ベースライン後の ADA 検出割合は、ニルセビマブ群で 28.2%（20/71 例）、プラセボ群で 0.0%（0/17 例）であった。Day 361 で検体が入手できた被験者のうち、ニルセビマブ群の 26.5%（18/68 例）、プラセボ群の 0.0%（0/16 例）が ADA 陽性であった。ADA による PK 及び安全性プロファイルへの影響はないと考えられた。ADA 陽性の被験者はいずれも YTE 置換に対する ADA を有していた。ニルセビマブに対する中和抗体の存在は評価されなかった。

2.7.2.2.2.3 Study 3（D5290C00003 試験）

健康な早産児を対象として、ニルセビマブ（半減期を延長した抗 RS ウイルスモノクローナル抗体、MEDI8897）の安全性及び有効性を評価する、後期第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験

完全な試験の詳細は、Study 3 の CSR（第 5 部 3.5.1 項）を参照のこと（Griffin et al 2020）。

主要目的：

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（在胎期間 29 週 0 日～34 週 6 日）を対象に、ニルセビマブの 50 mg を単回筋肉内投与したときの有効性について、RT-PCR で確認された MA RSV LRTI の減少を指標にプラセボと比較することとした。解析した主要評価項目は、5 か月間の RS ウイルス流行シーズンでの RT-PCR で確認された MA RSV LRTI（入院及び外来）の発現であった。

副次目的：

有効性－RT-PCR で確認された RS ウイルスに起因する入院の減少を指標に、ニルセビマブの有効性をプラセボと比較評価する。

安全性－固定用量を単回筋肉内投与したときのニルセビマブの安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する。

PK－ニルセビマブを単回投与したときの血清中濃度を評価する。

ADA－ニルセビマブに対する血清中の ADA 反応を評価する。

血清中の抗 RS ウイルス中和抗体レベルとともに、RS ウイルスのニルセビマブ耐性を遺伝子型耐性及び表現型耐性の評価により確認した。

試験デザイン：

本試験は、地域又は国のガイドラインに基づき RS ウイルス感染症の発症抑制を目的とする薬剤の投与対象とならない生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象とする、後期第 II 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験である。合計約 1500 例の早産児の組入れを計画し、ニルセビマブ 50 mg 又は

プラセボの単回筋肉内投与に 2：1 の比でランダムに割り付けた。ランダム化では、被験者を地域（北半球及び南半球）及びランダム化時点での月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超～6.0 か月齢以下及び 6.0 か月齢超）により層別した。すべての被験者は、安全性、PK 及び ADA 評価のため、投与後約 360 日間の追跡調査を受けた。Study 3 の最終解析は、ランダムに割り付けられたすべての被験者の Day 361 までのデータについて実施した。

PK の結果：

ニルセビマブの固定用量 50 mg を単回筋肉内投与したとき、平均血清中ニルセビマブ濃度は Day 91 の検体採取時点以降、PK の非線形性の徴候を示すことなく、一相性を示しながら低下した。PK パラメータの定量的推定値が得られた 48 例について、ノンコンパートメント解析を実施した。みかけの消失半減期の推定平均値（SD）は、59.3（9.6）日であった。Day 151 では、血清中ニルセビマブ濃度の 97.8%が目標とした非臨床試験での EC_{90} の閾値である 6.8 µg/mL を上回っていた。

抗 RS ウイルス中和活性：

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児を対象にシーズン 1 でニルセビマブを投与したとき、測定検体が得られた被験者の 93%以上において抗 RS ウイルス中和活性はベースラインから 4 倍以上の上昇を示した。シーズン 1 の Day 151 において、ニルセビマブが投与された被験者で抗 RS ウイルス中和活性がベースラインに比べて 50 倍超高かった。詳細は 2.7.2.3.5.2 項を参照のこと。

免疫原性の結果：

ADA 発現割合は低く、ADA 検出例についても、PK、有効性及び安全性に対する明らかな影響は認められなかった。ベースライン後の ADA 検出割合は、プラセボ群で 3.8%（18/469 例）、ニルセビマブ群で 5.6%（52/929 例）であった。Day 361 において ADA 陽性であった 30 例のうち、YTE 置換に対する ADA が 76.7%に、ニルセビマブに対する中和抗体が 10.0%に認められた。

2.7.2.2.2.4 MELODY（D5290C00004 試験）

健康な後期早産児及び正期産児を対象として、ニルセビマブ（半減期を延長した抗 RS ウイルスモノクローナル抗体、MEDI8897）の安全性及び有効性を評価する、第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（MELODY）

完全な試験の詳細は、MELODY の CSR（第 5 部 3.5.1 項）を参照のこと（主要解析の結果は Hammitt et al 2022 を参照）。

主要目的：

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児（在胎期間 35 週 0 日以上）を対象として、ニルセビマブの固定用量を単回筋肉内投与したときの有効性について、RT-PCR で確認された MA RSV LRTI の減少を指標にプラセボと比較することとした。主要評価項目（主要コホートに基づく）は、Day 151 まで（典型的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズン）の RT-PCR で確認された MA RSV LRTI（入院及び外来）の割合であった。

副次目的：

有効性－RT-PCR で確認された RS ウイルスに起因する入院の減少を指標に、ニルセビマブの有効性をプラセボと比較評価する。

安全性－固定用量を単回筋肉内投与したときのニルセビマブの安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する。

PK－ニルセビマブを単回投与したときの血清中濃度を評価する。

ADA－ニルセビマブに対する血清中の ADA 反応を評価する。

探索的評価項目：

血清中の抗 RS ウイルス中和抗体レベル、並びに遺伝子型解析及びニルセビマブによる中和活性に対する RS ウイルス変異株の感受性を確認した。また、RS ウイルスの融合前 F タンパク質、融合後 F タンパク質、ヌクレオカプシド、A 型糖タンパク質及び B 型糖タンパク質に対する抗体応答の評価、並びに RS ウイルスの曝露を示す抗体レベルの変化量の評価も探索的評価項目とした。

試験デザイン：

本試験は、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及び後期早産児（在胎期間 35 週 0 日以上）を対象として、ニルセビマブによる MA RSV LRTI の発症抑制効果を評価する、第 III 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験である。当該試験は、主要コホート（約 1500 例）及び補完的安全性コホート（約 1500 例）の 2 つのコホートからなる。各コホートで、体重別固定用量（5 kg 未満で 50 mg、5 kg 以上では 100 mg）のニルセビマブ又はプラセボの単回筋肉内投与に 2：1 の比で被験者をランダムに割り付けた。主要コホート及び安全性コホートともに、組入れ基準、調査方法、症例評価及び評価項目の定義は同じで、同一の治験実施計画書、完全な二重盲検下で、後期早産児及び正期産児の同じ集団を組み入れた。主要コホート及び安全性コホートの Day 361 まで収集されたすべての利用可能な PK、ADA 及び血清学データを用いて解析を実施した。

PK の結果：

体重別固定用量の 50 mg（Day 1 で 5 kg 未満）又は 100 mg（Day 1 で 5 kg 以上）を単回筋肉内投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度は、両体重群とも Day 32 以降一相性を示しながら低下した。体重 5 kg 未満と 5 kg 以上の被験者の間で血清中ニルセビマブ濃度の個別データは実質的に重複した。

抗 RS ウイルス中和活性：

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児を対象にシーズン 1 でニルセビマブを投与したとき、測定検体が得られた被験者の 98%超において抗 RS ウイルス中和活性はベースラインから 4 倍以上の上昇を示した。これらの被験者では、Day 31 までにベースラインの 143.2 倍に相当する抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）の上昇が認められた。Day 151 において、ニルセビマブが投与された被験者で抗 RS ウイルス中和活性がベースラインに比べて 50 倍超高かった。ニルセビマブが投与された被験者における抗 RS ウイルス中和活性は、予想通り Day 151～361 で低下したものの、ベースラインでの中和抗体レベルと比較して 5 倍超であった。Day 361 までの抗 RS ウイルス中和活性が高いレベルを示したデータは、Day 151 を超える期間でのニルセビマブによる発症抑制効果をさらに裏付けている。詳細は 2.7.2.3.5.2 項を参照のこと。

RS ウイルスの血清学：

ニルセビマブ群では、RS ウイルス抗原である融合前 F タンパク質に対する血清中抗体濃度（幾何平均濃度）は、ベースラインから Day 31 までに 56.2 倍に上昇し、被験者の 95.7%でベースラインから 4 倍以上の上昇が認められ、この結果はニルセビマブの作用機序と整合していた。プラセボ群では、融合前 F タンパク質に対する血清中抗体濃度はベースライン時で最も高く、その後、経時的に低下した。

ニルセビマブ群の RS ウイルス感染が確認された被験者では、RS ウイルス抗原である融合後 F タンパク質に対する血清中抗体濃度（幾何平均濃度）は、RS ウイルス感染が認められなかった被験者と比較して高く、この結果は、RS ウイルス感染に対する自然免疫応答と整合した。ニルセビマブ群及びプラセボ群で RS ウイルス感染が認められなかった被験者では、RS ウイルス抗原である融合後 F タンパク質、A 型糖タンパク質、B 型糖タンパク質及びヌクレオカプシドに対する抗体応答は、経時的に低下した。

免疫原性の結果：

MELODY のすべての被験者のうち、ベースライン後に ADA 陽性が認められた被験者は、ニルセビマブ群が 6.5%（127/1945 例）、プラセボ群が 1.5%（14/962 例）であった。ニルセビマブに対する中和抗体及び YTE 置換に対する ADA の発現割合は、ニルセビマブ群がそれぞれ 1.4%（26/1876 例）及び 5.0%（93/1876 例）、プラセボ群がそれぞれ 0.2%（2/933 例）及び 1.0%（9/933 例）であった。ベースライン後の ADA 陽性例では、Day 151 までに ADA による PK への明らかな影響は認められなかった。詳細は MELODY の CSR（MELODY の CSR 11.7 項、第 5 部 3.5.1 項）に記載した。

2.7.2.2.2.5 MEDLEY（D5290C00005 試験）

高リスクの小児を対象として、ニルセビマブ（半減期を延長した抗 RS ウイルスモノクローナル抗体、MEDI8897）の安全性を評価する、第 II/III 相、ランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照試験（MEDLEY）

完全な試験の詳細は、MEDLEY の CSR（第 5 部 3.5.1 項）を参照のこと（シーズン 1 の解析結果は Domachowske et al 2022 を参照）。

主要目的：

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える早産児、並びに生後初回及び 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える CLD 又は CHD を有する小児を対象として、ニルセビマブの安全性及び忍容性をパリビズマブと比較することとした。主要評価項目はニルセビマブの安全性及び忍容性であり、有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象の発現及び新規発症慢性疾患を指標として評価した。

副次目的：

PK－ニルセビマブ及びパリビズマブの血清中濃度を評価する。

ADA－ニルセビマブ及びパリビズマブに対する血清中の ADA 反応を評価する。

有効性－ニルセビマブの記述的有効性を評価する。

探索的評価項目：

血清中の抗 RS ウイルス中和抗体レベル、並びに遺伝子型解析及びニルセビマブによる中和活性に対する RS ウイルス変異株の感受性を確認した。また、RS ウイルスの融合前 F タンパク質、融合後 F タンパク質、ヌクレオカプシド、A 型糖タンパク質及び B 型糖タンパク質レベルの評価、並びに RS ウイルスの曝露を示す抗体レベルの変化量の評価を付加的な探索的評価項目とした。

試験デザイン：

本試験は、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、パリビズマブの投与対象となる RS ウイルス感染による重症化リスクが高い小児を対象とする、第 II/III 相、多施設共

同、ランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照試験である。当該試験は、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投与対象となる被験者約 900 例を 2 つのコホートのうちのいずれか 1 つに組み入れる計画とした。（i）早産児コホートには、CLD/CHD を有さない在胎期間 35 週 0 日以下の被験者約 600 例を、（ii）CLD/CHD コホートには、未熟児の CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する被験者約 300 例を含めた。血行動態に異常のある CHD を有する被験者は少なくとも 100 例を組み入れることとした。用法・用量は表 2 を参照のこと。シーズン 1（両コホート）及びシーズン 2（CLD/CHD コホートのみ）の Day 361 までのすべての利用可能な PK、ADA 及び血清学データを用いて解析を実施した。特定の時点におけるニルセビマブの血清中濃度を評価し、投与後 5 か月以上にわたり、血清中濃度が有効域に維持されることを確認した。これらのデータを、シーズン 1 の小児、並びにシーズン 2 を迎え RS ウイルス感染による重症化リスクが高い小児におけるニルセビマブの PK を評価するために用いた（2.7.2.3.3 項）。

PK の結果：

シーズン 1 でニルセビマブの体重別固定用量 50 mg（5 kg 未満）又は 100 mg（5 kg 以上）を単回筋肉内投与したとき、ニルセビマブの血清中濃度は一相性を示しながら時間とともに低下し、PK の非線形性は認められなかった。5 kg 未満と 5 kg 以上の被験者間で血清中ニルセビマブ濃度の個別データは実質的に重複した。CLD/CHD コホートの被験者における血清中ニルセビマブ濃度は、シーズン 1 の早産児コホートと類似していた。

シーズン 2 でニルセビマブの固定用量 200 mg を単回筋肉内投与された CLD/CHD 被験者における血清中ニルセビマブ濃度は、シーズン 1 における体重別固定用量の投与時と比べてわずかに高かったが、両シーズンで認められた血清中ニルセビマブ濃度の個別データは実質的に重なっていた。

抗 RS ウイルス中和活性：

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児を対象にシーズン 1 でニルセビマブを投与したとき、測定検体が得られた被験者の 98%以上において抗 RS ウイルス中和活性が 4 倍以上の上昇を示した。これらの被験者では、Day 31 までにベースラインの 307.7 倍に相当する抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）の上昇が認められた。ニルセビマブが投与された被験者における抗 RS ウイルス中和活性は、予想通り Day 151～361 にかけて低下したものの、ベースラインと比較して 15 倍超の中和活性を維持していた。抗 RS ウイルス中和活性が Day 361 まで高いレベルを維持していたことから、Day 151 を超える期間でのニルセビマブによる発症抑制効果がさらに裏付けられた。パリビズマブを投与したときの抗 RS ウイルス中和活性は、ニルセビマブを投与したときと比較して低く、この結果は、前臨床感染モデル（Zhu et al 2017）においてニルセビマブの中和活性がパリビズマブと比較して強かったことを示した過去のデータと一致している。

NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群の被験者を対象にシーズン 2 でニルセビマブを投与したとき、測定検体が得られた被験者の 90%以上において抗 RS ウイルス中和活性はベースラインから 4 倍以上の上昇を示した。両投与群の抗 RS ウイルス中和活性は Day 151～361 にかけて低下したものの、シーズン 2 のベースラインを超えるレベルを維持していた。PALI/PALI 群における抗 RS ウイルス中和活性は、ベースライン後のすべての時点でニルセビマブが投与された群（NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群）より低かった。詳細は 2.7.2.3.5.2 項を参照のこと。

RS ウイルスの血清学：

シーズン 1 のニルセビマブ群において、RS ウイルス抗原である融合前 F タンパク質に対する血清中抗体濃度（幾何平均濃度）は、Day 31 までにベースラインの 241.8 倍に上昇し、99%を超

える被験者においてベースラインからの 4 倍以上の上昇が認められた。この結果はニルセビマブの作用機序と整合していた。

RS ウイルス抗原である融合後 F タンパク質に対する血清中抗体濃度（幾何平均濃度）のシーズン 1 におけるベースライン値は、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であった。ニルセビマブ群において RS ウイルス感染が認められなかった被験者の融合後 F タンパク質レベルは、予想通り、A 型糖タンパク質及びヌクレオカプシドとともに経時的に低下した。

シーズン 2 では全体として、融合前 F タンパク質レベルのピークは、PALI/PALI 群及び PALI/NIRS 群と比較して NIRS/NIRS 群で高く、融合後 F タンパク質レベルは、NIRS/NIRS 群と比較して PALI/PALI 群及び PALI/NIRS 群で高かった。これらの結果は、各抗体が認識する抗原部位が異なっていることと整合している。PALI/NIRS 群及び NIRS/NIRS 群では、シーズン 2 の Day 31 で融合前 F タンパク質レベルがピークに達し、この結果はシーズン 1 におけるニルセビマブの PK の結果と一致する。PALI/PALI 群では、融合前 F タンパク質及び融合後 F タンパク質レベルは Day 151 にピークに達した。

免疫原性の結果：

シーズン 1 で Day 361 までの検査に必要な血清検体が入手できた被験者のうち、ベースライン後に ADA 陽性となった被験者の割合は、ニルセビマブ群で 5.8%（34/587 例）であった。パリビズマブ又はニルセビマブに対する ADA の測定にはそれぞれ異なる検査方法を用いたため、投与群間での結果の比較は実施しなかった。シーズン 1 の Day 151 までの結果において ADA による PK への明らかな影響は認められなかった。

シーズン 2 を迎えた CLD/CHD コホートの NIRS/NIRS 群のうち、シーズン 1 の Day 361 時点で ADA 陽性であった被験者の割合は 4.0%（7/174 例）であった。シーズン 2 で ADA 陽性であった被験者の割合は、Day 31 で 1.1%（1/90 例）、Day 151 で 0.0%（0/168 例）、Day 361 で 9.0%（13/144 例）であった。シーズン 1 で ADA 陽性であった 8 例のうち、シーズン 2 でも ADA 陽性であった被験者は 1 例のみであった。

シーズン 1 及び 2 の両方でニルセビマブが投与された被験者（NIRS/NIRS 群）について見た場合、ニルセビマブの 1 回目の投与が、シーズン 2 における 2 回目のニルセビマブ曝露後の ADA 反応の主たる原因になっているとは考えられず、また、2 回目の投与が、シーズン 1 から既に ADA 陽性であった被験者の免疫反応を増幅させたわけでもなかった。2 つの RS ウイルス流行シーズンで逐次的にニルセビマブが投与された被験者のうち、両シーズンともに ADA 陽性であった被験者は 1 例のみであった。シーズン 2 の Day 151 までの結果において、ニルセビマブに対する ADA による PK への明らかな影響は認められなかった。

PALI/NIRS 群におけるニルセビマブに対する ADA 陽性は 1 例（2.5%）のみであった。

ベースライン後の ADA 陽性による PK への明らかな影響は認められなかった。

2.7.2.2.2.6 MUSIC（D5290C00008 試験）

免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児を対象として、ニルセビマブの安全性及び忍容性、PK 並びに ADA の発現を評価する、第 II 相、非盲検、非対照、単回投与試験（MUSIC）

完全な試験の詳細は、MUSIC の CSR（第 5 部 3.5.2 項）を参照のこと。

主要目的：

免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児を対象として、ニルセビマブの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

PK－ニルセビマブの PK を評価する。

ADA－ニルセビマブに対する血清中の ADA 反応を評価する。

有効性－24 か月齢以下の小児にニルセビマブを単回筋肉内投与したときの有効性を評価する。

探索的評価項目：

血清中の抗 RS ウイルス中和抗体レベル、並びに遺伝子型解析及びニルセビマブによる中和活性に対する RS ウイルス変異株の感受性を確認した。また、RS ウイルスの融合前 F タンパク質、融合後 F タンパク質、ヌクレオカプシド、A 型糖タンパク質及び B 型糖タンパク質に対する抗体応答の評価、並びに RS ウイルスの曝露を示す抗体レベルの変化量の評価も探索的評価項目とした。

試験デザイン：

本試験は、投与時点で 24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を対象として、ニルセビマブの安全性及び忍容性、並びに PK、ADA の発現及び有効性を評価する、第 II 相、非盲検、非対照、単回投与試験である。生後初回の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 1）を迎える被験者約 50 例にニルセビマブの体重別固定用量（50 mg［5 kg 未満］又は 100 mg［5 kg 以上］）を単回筋肉内投与することとし、また、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 2）を迎える被験者約 50 例にニルセビマブの固定用量 200 mg を単回筋肉内投与することとした。シーズン 1 又は 2 の Day 361 まで収集されたすべての利用可能な PK、ADA 及び血清学データについて解析を実施し、本承認申請に含めた。

PK の結果：

シーズン 1 でニルセビマブの体重別固定用量 50 mg（5 kg 未満）又は 100 mg（5 kg 以上）、若しくはシーズン 2 でニルセビマブの固定用量 200 mg を単回筋肉内投与したとき、ニルセビマブの血清中濃度は Day 31 以降、一相性を示しながら低下した。シーズン 2 における血清中ニルセビマブ濃度はシーズン 1 より概して高く、シーズン 1 の体重に基づく用量とシーズン 2 の固定用量の間で観測された血清中濃度の個別データは実質的に重なっていた。血清中ニルセビマブ濃度の個別データについて見た場合、他と比べてより速やかな低下が 14 例で認められ、臨床データを詳細に検討したところ、そのうちの 9 例は血中タンパク質喪失状態にあることが示された。詳細は MUSIC の CSR 11.2.1 項（第 5 部 3.5.2 項）を参照のこと。

抗 RS ウイルス中和活性：

抗 RS ウイルス中和活性は、ニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg が投与された被験者と比較して、200 mg が投与された被験者で高かったが、抗 RS ウイルス中和活性の個別データの分布は実質的に重なっていた。抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）は、Day 31 までにベースラインの 142.4 倍に上昇し、被験者の 95.5%においてベースラインからの 4 倍以上の上昇が認められた。抗 RS ウイルス中和活性は、予想通り Day 361 まで経時的に低下したものの、ベースラインを超えるレベルは維持された。2.7.2.3.5.2 項を参照のこと。

RS ウイルスの血清学：

RS ウイルス抗原である融合前 F タンパク質に対する血清中抗体濃度（幾何平均濃度）は、ニルセビマブの投与後 Day 31 までにベースラインの 121.58 倍に上昇し、被験者の 90.5%においてベースラインからの 4 倍以上の上昇が認められた。この結果はニルセビマブの作用機序と整合していた。

予想通り、融合前 F タンパク質、融合後 F タンパク質、A 型糖タンパク質、B 型糖タンパク質及びヌクレオカプシドに対する血清中抗体濃度は、シーズン 1 を迎えた被験者と比較してシーズン 2 を迎えた被験者で高かった。融合前 F タンパク質に対する血清中抗体濃度は、ニルセビマブの作用機序から予想した通り、ベースライン後に上昇した。RS ウイルス感染が確認された被験者では、融合後 F タンパク質、A 型糖タンパク質、B 型糖タンパク質及びヌクレオカプシドに対する血清中抗体濃度は、RS ウイルス感染に対する自然免疫応答と整合していた。RS ウイルス感染が認められなかった被験者では、融合後 F タンパク質、A 型糖タンパク質、B 型糖タンパク質及びヌクレオカプシドに対する血清中抗体濃度は、経時的に低下した。

免疫原性の結果：

Day 361 までの検査に必要な検体が入手できた被験者における治験薬投与下での ADA 発現割合は 11.3%（11/97 例）であった。すべての被験者で YTE 置換に対する ADA が陽性であり、1 例でニルセビマブに対する中和抗体が陽性であった。Day 151 までに ADA による PK への明らかな影響は認められなかった。Day 361 時点で血清中ニルセビマブ濃度が定量下限未満であった被験者の割合は、ADA 陰性例と比較して ADA 陽性例で高く、この結果から Day 151～361 の PK に及ぼす ADA の影響が示唆された。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ニルセビマブの薬物動態の概要

本項では、血清中ニルセビマブ濃度の用量比例性、並びに、吸収、分布、代謝及び消失の特性を要約する。母集団 PK 解析及びノンコンパートメント解析に基づく支持的データの詳細は 2.7.2.3.2 項及び 2.7.2.3.3 項に示す。

2.7.2.3.1.1 用量比例性

成人にニルセビマブ 300～3000 mg を単回静脈内投与、並びに 100 及び 300 mg を単回筋肉内投与したとき、ニルセビマブの全身曝露量は用量に比例して増加した（2.7.2.3.2.1 項）。小児に 25～50 mg を単回筋肉内投与したとき、ニルセビマブの全身曝露量は用量に比例して増加した（2.7.2.3.2.2 項）。

2.7.2.3.1.2 吸収

ニルセビマブを筋肉内投与したとき、t_{max} の中央値（範囲）は 6（1～28）日であり（2.7.2.3.2.1 項）、吸収半減期は 1.7 日、絶対バイオアベイラビリティは 84%と推定された（2.7.2.3.3 項）。

2.7.2.3.1.3 分布

代表的な小児（体重 5 kg）において、ニルセビマブの Vc 及び Vp はそれぞれ 216 mL 及び 261 mL と推定された（2.7.2.3.3 項）。

2.7.2.3.1.4 代謝

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。

2.7.2.3.1.5 消失

典型的な mAb であるニルセビマブは細胞内異化作用により消失し、標的介在性の薬物消失は認められていない（ニルセビマブの標的は外因性である）。代表的な小児（月経後月齢 11.1 か月、体重 5 kg）において、ニルセビマブの CL は 3.42 mL/day、終末相の消失半減期の平均値（SD）は 71.4（11.4）日と推定された。詳細は 2.7.2.3.3 項を参照のこと。

2.7.2.3.2　全試験を通してのニルセビマブの薬物動態

臨床試験における PK 及び ADA 用検体の採取時点を表 2 に示す。

これらの試験における血清中ニルセビマブ濃度の結果は、Study 3 の CSR 11.4.4.1 項、MELODY の CSR 11.3 項、MEDLEY の CSR 11.3 項（第 5 部 3.5.1 項）、MUSIC の CSR 11.2 項（第 5 部 3.5.2 項）を参照のこと。

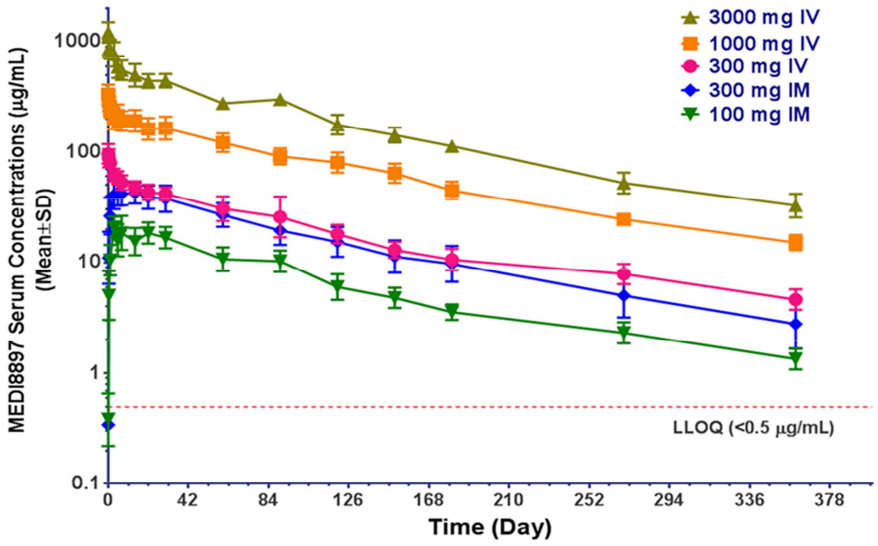
2.7.2.3.2.1　成人における薬物動態

健康な成人を対象として、ニルセビマブを単回静脈内及び筋肉内投与したときの PK を検討した（Study 1、300～3000 mg を静脈内投与並びに 100 及び 300 mg を筋肉内投与）。ニルセビマブを単回静脈内及び筋肉内投与したとき、血清中濃度－時間プロファイルは、全用量範囲を通して PK の線形性を示した（図 1）。

成人における PK パラメータを表 3 に要約する。ニルセビマブの消失半減期の平均値は、静脈内投与群を通して 90～117 日の範囲であった。静脈内投与群では、曝露量は概して用量に比例して増加し、CL の平均値は 40.3～47.6 mL/day の範囲であった。

ニルセビマブを筋肉内投与したとき、100 mg から 300 mg では C_{max} 及び AUC の増加は用量比例性をわずかに下回った。この違いは、投与群間の被験者数の違いによる可能性がある（AUC が算出可能であった被験者数は、300 mg 投与群が 75 例、100 mg 投与群が 5 例）。筋肉内投与したとき、t_{max} の中央値（範囲）は 6（1～28）日（Study 1 の Clinical PK Report Addendum、第 5 部 3.3.1 項）、消失半減期の平均値は 85～103 日であった。モデルに基づくバイオアベイラビリティは 87%と推定された（Study 1 の CSR 11.4.4.1 項、第 5 部 3.3.1 項）。

図 1　健康成人被験者に、300、1000 又は 3000 mg の固定用量を単回静脈内投与、若しくは 100 又は 300 mg の固定用量を単回筋肉内投与したときのニルセビマブの平均血清中濃度－時間プロファイル（Study 1）



IM = intramuscular; IV = intravenous; LLOQ = lower limit of quantification; MEDI8897 = nirsevimab; SD = standard deviation.
Source: Figure 11.4.4.1-1, Study 1 CSR, Module 5.3.3.1

表 3　　健康成人被験者にニルセビマブを単回投与したときの PK パラメータ（Study 1）

Cohort	t_{max} [day(s)], Mean, %CV, n	C_{max} (μg/mL), Mean %CV, n	$AUC_{0\text{-}inf}$ (day·μg/mL), Mean %CV, n	$t_{1/2}$ (days), Mean %CV, n	CL/F[a] (mL/day), Mean %CV, n	V_z/F[b] (L), Mean %CV, n
300 mg IV n = 6	0.08 172 n = 6	97.0 21.9 n = 6	6714.8 21.7 n = 5	117 19.6 n = 5	46.1 17.3 n = 5	7.7 24.8 n = 5
1000 mg IV n = 6	0.06 0 n = 6	333.8 22.4 n = 6	25320 17 n = 5	92.0 12.6 n = 5	40.3 15.4 n = 5	5.4 26.7 n = 5
3000 mg IV n = 6	0.21 62.7 n = 6	1163 23.8 n = 6	63580 10.4 n = 5	89.8 18.2 n = 5	47.6 10.6 n = 5	6.1 18.5 n = 5
100 mg IM n = 6	5.5 71.4 n = 6	20.4 29.4 n = 6	2249.1 17.9 n = 5	103 11.3 n = 5	45.5 15.4 n = 5	6.8 24.5 n = 5
300 mg IM n = 78	9.4 78.4 n = 78	47.5 26.2 n = 78	5193.7 32.1 n = 75	85.3 30.8 n = 75	64.6 37.7 n = 75	7.4 34 n = 75

[a] CL/F (extravascular) for the IM dose groups.

[b] V_z/F (extravascular) for the IM dose groups.

%CV = percentage coefficient of variation; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum concentration; CL = clearance; F = bioavailability following IM administration; IM = intramuscular; IV = intravenous; n = number of subjects; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time to reach maximum concentration; V_Z = volume of distribution.

Source: Table 11.4.4.1-1, Study 1 CSR, Module 5.3.3.1.

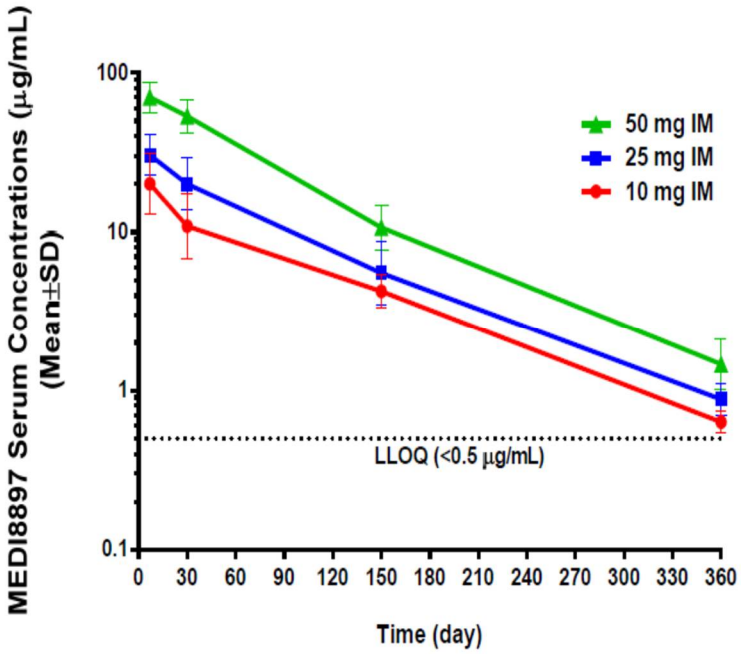
2.7.2.3.2.2　小児における薬物動態

健康な早産児（在胎期間 32 週齢以上 35 週齢未満）におけるニルセビマブの PK を Study 2 で評価した（表 2）。ニルセビマブ 10、25 及び 50 mg を単回筋肉内投与したときの平均血清中濃度ー時間プロファイルを図 2 に示す。限定的な検体採取スケジュールが適用され（表 2）、C_{max} は Day 8（投与後の最初の検体採取時点）で認められた。曝露量の増加は、10 mg から 25 mg では用量比例性を下回り（注：当該評価は、投与群の被験者数の違いにより影響を受けた可能性がある）、25 mg から 50 mg では概して用量に比例した。終末相の消失半減期の平均値は 62.5～72.9 日であった（詳細は Study 2 の CSR 11.4.4.1 項を参照、第 5 部 3.3.1 項）。

Study 2 における PK パラメータを表 4 に要約する。

小児における母集団 PK 解析は 2.7.2.3.3 項を参照のこと。

図 2　　健康な早産児（在胎期間 32 週以上 35 週未満）に 10、25 又は 50 mg の固定用量を単回筋肉内投与したときのニルセビマブの平均血清中濃度－時間プロファイル（Study 2）



IM = intramuscular; LLOQ = lower limit of quantification; MEDI8897 = nirsevimab; SD = standard deviation.
Source: Figure 11.4.4.1-1, Study 2 CSR, Module 5.3.3.1.

表 4　健康な早産児（在胎期間 32 週以上 35 週未満）にニルセビマブを単回投与したときの PK パラメータ（平均値、%CV）（Study 2）

MEDI8897 Dose	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{1\text{-}151}$ (day·μg/mL)	AUC_{∞} (day·μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (mL/day)	V_z/F (mL)
10 mg IM (n = 8)	7.04 0.969 N = 5	23.2 40.0 N = 5	1940 41.7 N = 5	2450 N = 1	72.9 N = 1	4.08 N = 1	429 N = 1
25 mg IM (n = 31)	7.04 5.60 N = 29	30.9 33.8 N = 29	2260 39 N = 29	4320 24.8 N = 6	66.2 11.8 N = 6	6.05 21.7 N = 6	581 27.4 N = 6
50 mg IM (n = 32)	6.93 7.91 N = 31	71.7 22.1 N = 31	5470 26.4 N = 31	7510 25.0 N = 14	62.5 15.0 N = 14	7.01 22.4 N = 14	633 26.6 N = 14

%CV = percentage coefficient of variation; $AUC_{1\text{-}151}$ = area under the concentration-time curve over the interval of Day 1 to Day 151; AUC_{∞} = area under the curve from time zero to infinity; CL/F = extravascular clearance after IM administration; C_{max} = maximal observed concentration; IM = intramuscular; MEDI8897 = nirsevimab; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time at which C_{max} is observed; V_z/F = extravascular volume of distribution after IM administration.
Source: Table 11.4.4.1-1, Study 2 CSR, Module 5.3.3.1.

2.7.2.3.3　母集団薬物動態解析

2.7.2.3.3.1　母集団薬物動態モデルの概要

ニルセビマブの臨床 PK を明らかにし、共変量（人口統計学的特性、ベースライン特性及び ADA）の影響を評価するため、母集団 PK 解析を実施した。はじめに Study 1、Study 2 及び Study 3 の併合データを用いて初期のモデルを構築した後は、開発段階ごとにデータを追加してモデルを更新した。

まず Study 3（主に Day 361）の追加データ及び MELODY（主要コホートの少なくとも Day 151 まで；2.7.2.2.2.4 項）のデータを加えてモデルを更新した。次いで MEDLEY（シーズン 1 の少なくとも Day 151 まで；2.7.2.2.2.5 項）のデータを加えて、CLD/CHD を有する集団における PK の違いを評価した（20[redacted] population PK report、第 5 部 3.3.5 項）。

その後、MELODY（主要コホートの Day 361 まで）及び MEDLEY（シーズン 1 の残る Day 361 のデータ、及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 2 の少なくとも Day 151 までのデータ）のデータを加えて更にモデルを更新した。最終のデータセットには、2683 例 8987 点の血清中濃度の測定値を含めた（20[redacted] population PK report Table 5、第 5 部 3.3.5 項）。

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

体重は PK に影響する主要な共変量であり、アロメトリックにモデルに含めた。体重に加えて、CL に対して月経後月齢に応じた成熟効果を含め、小児と成人の PK の違いを説明した。シー

ズン 2 における小児の PK を適切に推定するために、カテゴリカルな共変量（CL に対するシーズン 2 の影響）を加えた。シーズン 2 における CL は体重及び月経後月齢のみに基づく推定よりも低くなることが示唆された。さらに、人種及び ADA の状態（シーズン 1 又はシーズン 2 のいずれかの時点で ADA 陽性又はベースライン後のすべての時点で ADA 陰性）が統計的に有意な共変量として特定された。小児及び成人を含めた、ニルセビマブの母集団 PK 解析の最終モデルのパラメータ推定値を表 5 に示す。

代表的な小児（シーズン 1 の投与時点で体重 5 kg 及び月経後月齢 11.1 か月、白人、ADA 陰性）における、CL、Q、Vc 及び Vp はそれぞれ 3.42 mL/day、150 mL/day、216 mL 及び 261 mL であった（20[redacted] population PK report 4.2.2.4 項、第 5 部 3.3.5 項）。小児集団における消失半減期の平均値（SD）は 71.4（11.4）日であった（20[redacted] population PK report Table 9、第 5 部 3.3.5 項）。

筋肉内投与したときのバイオアベイラビリティ及び KA はそれぞれ 84%及び 0.401 day^{-1} であり、吸収半減期は 1.7 日に相当した。なお、これらは主に成人のデータに基づき推定されており、小児でも同様であると仮定されている。CL、Vc 及び KA の個体間変動はそれぞれ 26%、43%及び 44%であった。相対標準誤差は 30%以下であり、パラメータの推定精度は適切であった（20[redacted] population PK report 4.2.2.4 項、第 5 部 3.3.5 項）。

解析の詳細は、20[redacted] population PK report 5.1 項及び 20[redacted] population PK report 4.2 項（第 5 部 3.3.5 項）を参照のこと。

表 5　　母集団 PK 解析の最終モデルのパラメータ推定値

Parameters	Estimates	%RSE	Bootstrap 95% CI
Clearance (CL, mL/day)[a]	38.8	6	29.9, 43.9
Central volume (Vc, mL)[a]	1980	10	567, 2760
Intercompartmental clearance (Q, mL/day) [a]	709	9	462, 872
Peripheral volume (Vp, mL)[a]	2400	5	1980, 2790
Absorption rate constant (KA, day^{-1})[b]	0.401	7	0.206, 0.504
Bioavailability (F)	0.839	7	0.627, 0.939
Covariate	Estimates	%RSE	Bootstrap 95% CI
Fractional clearance (BETACL)[c]	0.364	6	0.312, 0.416
Maturation half-life (TCL, months)[c]	14.8	9	10.9, 20.0
Body weight effect on clearances (CL, Q)[d]	0.589	3	0.526, 0.646
Body weight effect on volumes (Vc, Vp)[d]	0.84	1	0.806, 0.863
Race effect on clearance (Black or African American, Other)[e]	CL_{pop}* (1 + 0.132)	8	0.111, 0.153
Race effect on clearance (Asian, American Indian or Alaskan Native, Multiple races)[e]	CL_{pop}* (1 - 0.0894)	30	-0.123, -0.0545
Race effect on volume of distribution (Asian, American Indian or Alaskan Native, Multiple races)[e]	Vc_{pop}* (1 - 0.226)	24	-0.580, -0.141
Season 2 effect on clearance	CL_{pop}* (1 - 0.122)	7	-0.159, -0.0825
Categorical ADA effect (yes or no per subject) on CL	CL_{pop}* (1 + 0.124)	12	0.0890, 0.158
Random Effects	Estimates (%CV)	%RSE [%Shrinkage]	Bootstrap 95% CI
IIV on CL	26	2 [10%]	24, 27
ηVc-ηCL correlation	r = 0.785	-	-
IIV on Vc	43	4 [29%]	32, 90
IIV on KA	44	8 [83%]	16, 78
Residual Error	Estimates	%RSE	Bootstrap 95% CI
Proportional error	21%	1	20, 22

[a] Parameter estimates for a 70 kg adult. The derived parameters for an infant of 5 kg, 11.1 months postmenstrual age are CL = 3.42 mL/day, Vc = 216 mL, Q = 150 mL/day, and Vp = 261 mL.

[b] Absorption $t_{1/2}$ (ln(2)/KA) = 1.7 days.

[c] Maturation function: 1-(1-BETACL) *exp (-((postmenstrual age) -(40/4.35)) *log(2)/TCL)

[d] Weight effect function: $(WT/70)^{\text{parameter estimate}}$.

[e] Reference group is White or Native Hawaiian/Pacific Islander.

η = eta; %CV = percent coefficient of variation; %RSE = percent relative standard error; ADA = antidrug antibody; CI = confidence interval; CL_{pop} = typical CL; IIV = inter-individual variability; r = correlation coefficient; $t_{1/2}$ = half-life; Vc_{pop} = typical central volume; Vc = central volume; Vp = peripheral volume; WT = body weight.
Source: Table 9, 20[redacted] population PK report, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.3.2 共変量の評価

最終モデルに含まれた統計的に有意なパラメータと共変量の関係（体重、月経後月齢、人種、流行シーズン及び ADA の状態）を図 3 に示す。成人から小児に PK をスケーリングするために体重は最も重要な共変量であり、クリアランス（CL 及び Q）及び分布容積（Vc 及び Vp）に対する体重の影響のアロメトリーの指数の推定値はそれぞれ 0.589 及び 0.840 であった。体重が 2.2 及び 8.3 kg の小児のクリアランスは、5 kg の小児のクリアランスのそれぞれ 61.7%及び 135%と推定された。体重が 2.2 及び 8.3 kg の小児の分布容積は、5 kg の小児の分布容積のそれぞれ 50.2%及び 153%と推定された。

小児における CL を記述するため、体重に加えて、成熟効果を含めた。小児では、CL は月経後月齢（在胎期間と出生後月齢を足した値）とともに漸近的に増加し、成熟半減期は 14.8 か月であった。在胎期間 40 週で出生した小児は、成熟の完了後（Maturation function = 1 のとき）と比較して、出生時点（月経後月齢：9.2 か月）で CL が 64%低く、出生後 12 か月時点（月経後月齢：21 か月）で CL が 37%低いと推定された。小児において、CL に対する体重と月経後月齢の併合効果は、体重に対しほぼ線形の関係を示した（20[redacted] population PK report 4.2.2.5 項、第 5 部 3.3.5 項）。

モデルの適合度に有意な改善が認められたことから、CL 及び Vc に対する人種の効果を最終モデルに含めた。しかしながら、推定された効果は概ね小さく（< 20%）、CI も広く、曝露量に対する臨床的に重要な影響は認められなかった（図 3、表 5）。

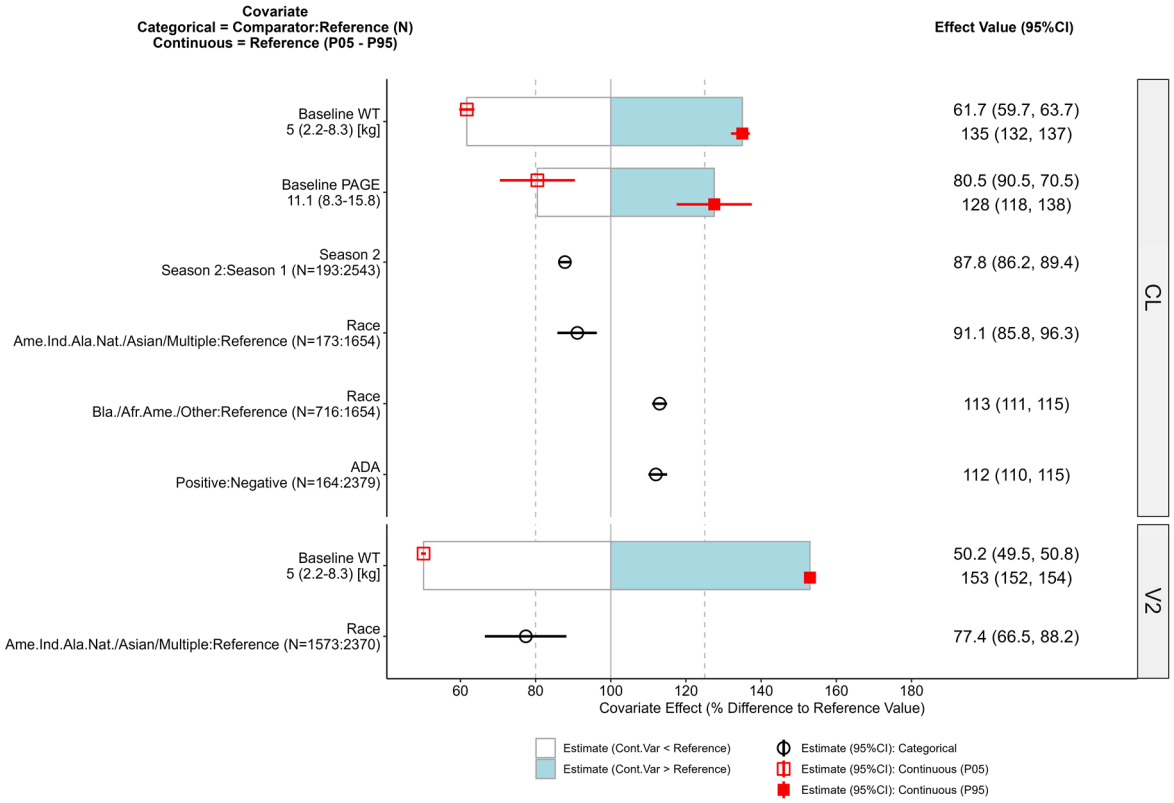
ADA（陽性又は陰性）は CL に対し統計的に有意な共変量であった。しかしながら、推定された効果は PK の変動全体に対して小さく（ADA 陽性被験者で CL が 12.4%増加）、曝露－反応関係が認められなかったことも考慮すると、臨床的に重要ではないと考えられた（20[redacted] population PK report 4.2.2.5 項 Figure 14、第 5 部 3.3.5 項）。

ニルセビマブの PK に対する CLD 又は CHD の有意な影響は認められなかった。シーズン 1 における CLD/CHD 被験者のデータは、モデルにより適切に推定された。しかしながら、シーズン 2 の CLD/CHD 被験者の血清中濃度は、モデルにより推定された値よりわずかに高値であった。このことを説明するため、カテゴリカルな共変量（CL に対するシーズン 2 の影響）を含めたところ、シーズン 2 で CL が 12%低いと推定された。シーズン 2 でより高い曝露量を示した理由は不明であるが、基礎疾患を有するこれらの被験者でみられる発育の違いが関連している可能性がある（詳細は 20[redacted] population PK report 5.1 項を参照、第 5 部 3.3.5 項）。

MUSIC の免疫不全を有する被験者では、外れ値として、血清中ニルセビマブ濃度のより速やかな低下が認められ、外れ値がみられた被験者の多くが血中タンパク質喪失状態にあった（2.7.2.3.4.7 項）。これらの外れ値を除外した場合、MUSIC のデータは最終モデルにより良好に予測され、MELODY における免疫不全を有さない後期早産児及び正期産児での曝露量と同程度であることが裏付けられた（20[redacted] population PK report Addendum Appendix 3、第 5 部 3.3.5 項）。

共変量の評価の詳細は、20[redacted] population PK report 4.2.2.5 項（第 5 部 3.3.5 項）を参照のこと。

図 3　　小児における CL 及び Vc に及ぼす共変量効果のフォレストプロット（母集団 PK 解析の最終モデル）



Vertical dashed lines are the range of effect considered to be clinically insignificant. Reference race = White or Native Hawaiian/Pacific Islander.

ADA = antidrug antibodies; Ame.Ind./Ala.Nat. = American Indian or Alaskan Native; Bla./Afr.Ame. = Black or African American; CI = confidence interval; CL = clearance; Cont. Var = continuous variable; N = number of subjects with available information; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile; PAGE = postmenstrual age; PK = pharmacokinetics; V2 = Vc = central volume; WT = body weight.

Source: Figure 10, 20[redacted] population PK report, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.4　ニルセビマブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

ADA の状態の影響は 2.7.2.4.1 項に要約する。

2.7.2.3.4.1　月齢

ニルセビマブの PK を、成人、早産児及び正期産児で検討した。母集団 PK 解析では月経後月齢の影響を推定した（2.7.2.3.3.2 項）。小児では月齢と体重に高い相関が認められる（体重の影響については 2.7.2.3.4.2 項を参照）。シーズン 1 でニルセビマブの体重別固定用量を投与、及びシーズン 2 でニルセビマブ 200 mg を投与したときに推定される曝露量と月齢の関係は、20[redacted] population PK report Figure 26（第 5 部 3.3.5 項）を参照のこと。

2.7.2.3.4.2 体重

他の治療用 mAb と同様に、体重はニルセビマブの PK に対する重要な共変量であった。クリアランス及び分布容積は体重の増加とともに増加した（2.7.2.3.3.2 項）。

予想される体重範囲全体において、ニルセビマブの曝露量に及ぼす体重の影響を評価するために、シミュレーションを行った。投与時点の最低体重は、シーズン 1 では 1 kg（用量は 50 mg）、シーズン 2 では 6.5 kg（用量は 200 mg）と想定した。シーズン 1 でニルセビマブの体重別固定用量を投与、及びシーズン 2 で 200 mg を投与したときに予測された曝露量と体重の関係を図 4 に示す。

最低体重の小児に各用量のニルセビマブを投与したときに予測された曝露量を表 6 に示す。100 mg を投与した体重 5 kg の小児と比較して、50 mg を投与した最低体重（1 kg）の小児では、C_{max} が約 84%高く、$AUC_{0\text{-}365}$ が約 25%高く、Day 151 における血清中濃度が約 9%低くなると予測された。また、1 kg の小児で予測された曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}365}$）は、成人に 3000 mg を静脈内投与したときに認められた曝露量よりも十分に低かった（約 1/3）。

これらの結果から、1 kg 以上の体重範囲を通して、50 mg の用量により安全性と有効性が期待できることが示唆された。また、シーズン 2 で 200 mg を投与したときに予測された曝露量についても、安全性と有効性が期待される曝露量の範囲内であった。

表 6　　各用量の最低体重の小児における予測曝露量及び成人の最高用量における推定曝露量の要約（中央値）

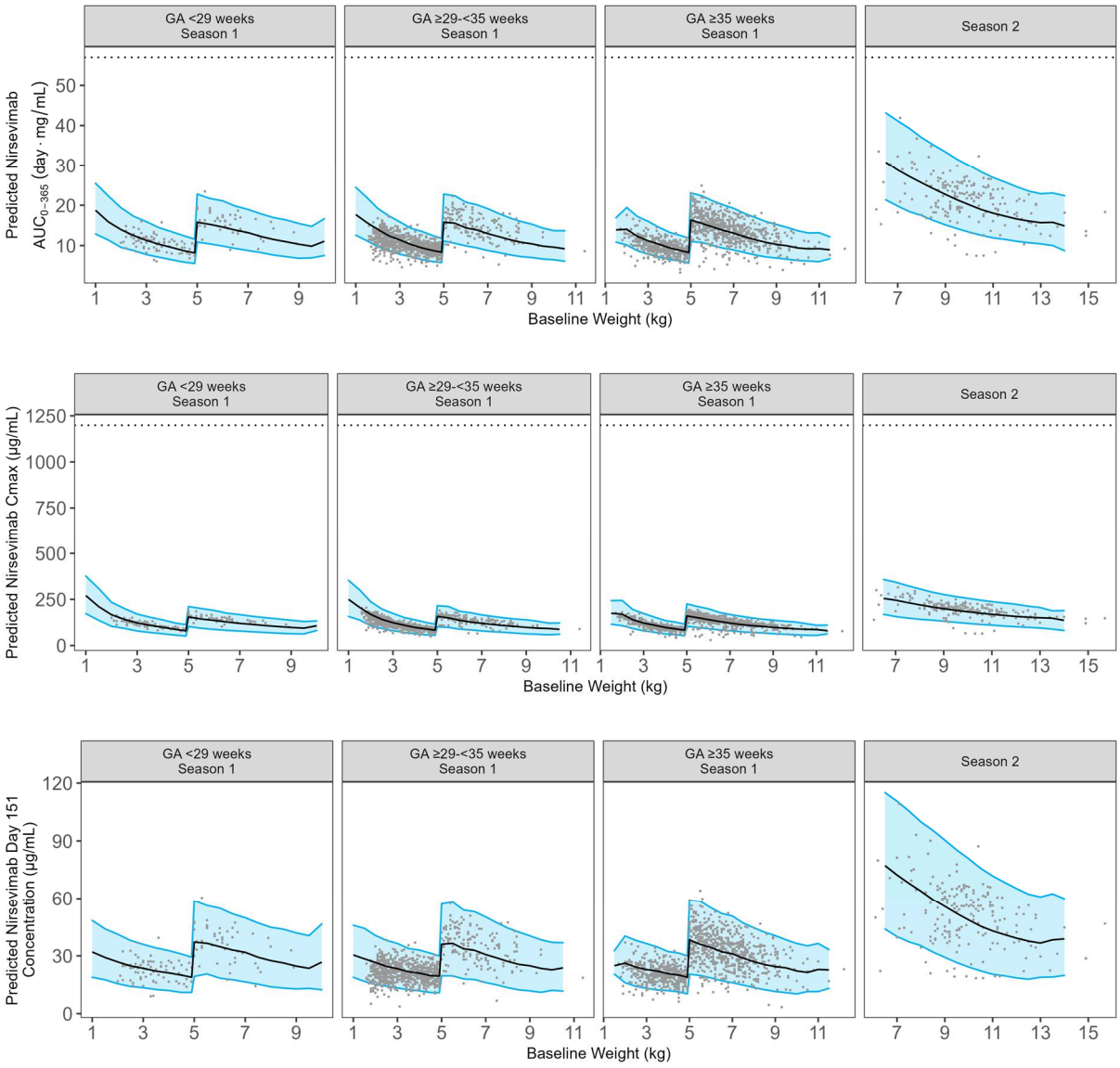
Exposure metric	50 mg IM (1 kg infant)	100 mg IM (5 kg infant)	200 mg IM (Season 2, 6.5 kg child)	3000 mg IV (Adult, Phase I)
C_{max} (μg/mL)	294	160	223	1140
$AUC_{0\text{-}365}$ (day·mg/mL)	19.7	15.8	26.6	57.0
Day 151 concentration (μg/mL)	33.0	36.3	67.2	NA

Paediatric data (50 mg, 100 mg, 200 mg) are based on simulated population at the corresponding lowest weights (1 kg, 5 kg, and 6.5 kg). Adult data are based on post-hoc predictions from the final model for subjects in Study 1.

$AUC_{0\text{-}365}$ = predicted area under the serum concentration-time curve from Days 0 to 365 derived using densely predicted concentration-time curves from the final model; C_{max} = maximum predicted concentration derived from post-hoc clearance values at dosing from the final population pharmacokinetics model; IM = intramuscular; IV = intravenous; NA = not applicable.

Source: Table 12, 20[redacted] population PK report, Module 5.3.3.5.

図 4　　在胎期間別及びシーズン別の予測曝露量と投与時点の体重の関係（90%予測区間）



Blue bands are covering the 5th to 95th percentiles of the predictions for weight-band dosing in Season 1, 200 mg in Season 2. Solid black lines are the predicted medians. Grey dots are individual predictions based on post-hoc parameters from the final model for subjects in Study 3 < 5 kg, MELODY and MEDLEY. Dotted black lines are the median post-hoc predicted exposure achieved in adults following 3000 mg IV dose ($AUC_{0\text{-}365}$: 57.0 day · mg/mL; C_{max}: 1140 µg/mL).

$AUC_{0\text{-}365}$ = predicted area under the serum concentration-time curve from Days 0 to 365 derived using densely predicted concentration-time curves from the final model; C_{max} = maximum serum concentration; GA = gestational age; IV = intravenous.

Source: Figure 25, 20[redacted] population PK report, Module 5.3.3.5.

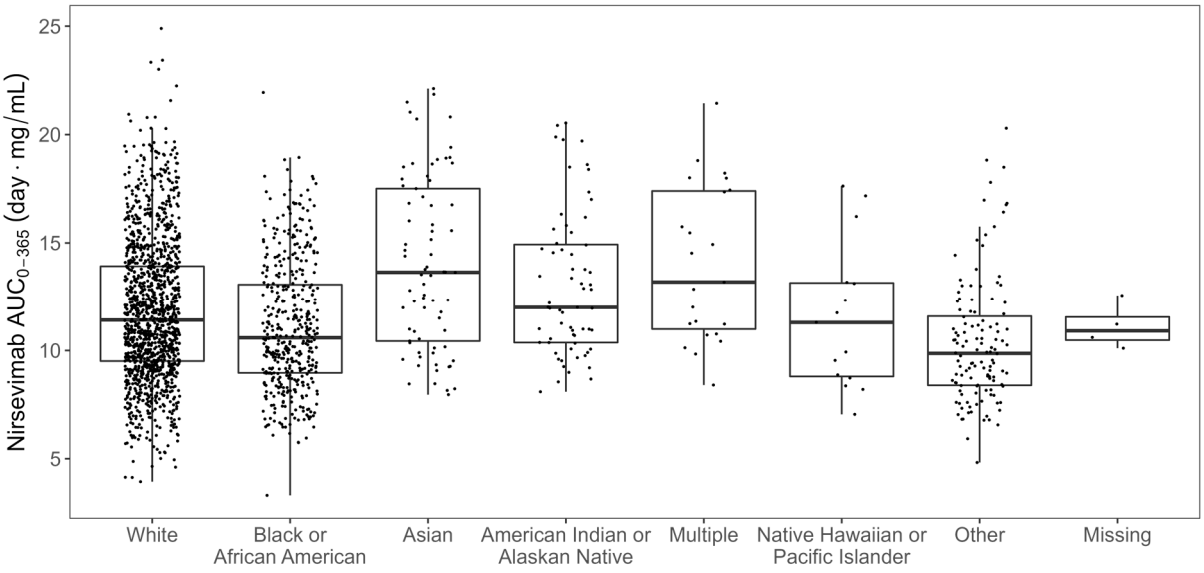
2.7.2.3.4.3　性別

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。

2.7.2.3.4.4　人種

母集団 PK 解析において、人種はニルセビマブの CL 及び Vc に対する統計的に有意な共変量として特定された（2.7.2.3.3.2 項）。しかしながら、推定された人種の影響（体重と独立）は、全体の変動に比べ概して小さかった（表 5）。体重別固定用量を投与した小児の推定曝露量において、臨床的に重要な人種間の差は認められなかった（図 5）。

図 5　　母集団 PK 解析の最終モデルで推定した $AUC_{0\text{-}365}$ と人種の関係の箱ひげ図



Black dots are individual post-hoc predictions for paediatric subjects from Studies 3, MELODY, and MEDLEY with weight < 5 kg receiving 50 mg, weight ≥ 5 kg receiving 100 mg in Season 1.
$AUC_{0\text{-}365}$ = predicted area under the serum concentration-time curve from Days 0 to 365 derived using densely predicted concentration-time curves from the final model; PK = pharmacokinetics.
Source: Figure 13, 20[redacted] population PK report, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.4.5　腎機能障害

ニルセビマブの PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討する臨床試験は実施しなかった。典型的な IgG mAb であるニルセビマブは、高分子量のため腎臓を介しては排泄されず、腎機能の変化がニルセビマブの CL に影響する可能性は低い。

2.7.2.3.4.6　肝機能障害

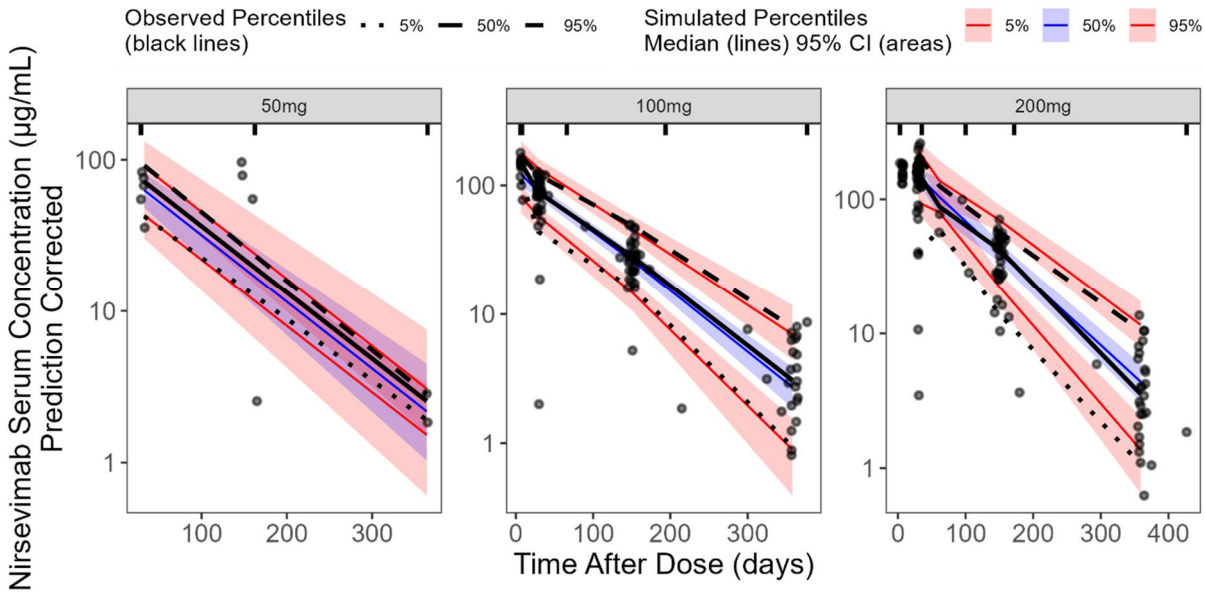
ニルセビマブの PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討する臨床試験は実施しなかった。肝臓を介する代謝排泄は mAb の主要な消失経路ではなく、したがって、肝機能の変化がニルセビマブの CL に影響する可能性は低い。

2.7.2.3.4.7　基礎疾患（CLD、CHD 又は免疫不全）

母集団 PK 解析において、ニルセビマブの PK に対する CLD 又は CHD の有意な影響は認められなかった（2.7.2.3.3.2 項）。

MUSIC の免疫不全を有する被験者では、外れ値として、血清中ニルセビマブ濃度のより速やかな低下が認められた（20[redacted] population PK report Addendum Figure 9、第 5 部 3.3.5 項）。臨床データを詳細に検討したところ、これらの被験者の多くが血中タンパク質喪失状態（ネフローゼ症候群又は蛋白漏出性胃腸症）にあったことから、このことがニルセビマブの PK に影響を及ぼしていた懸念があった（MUSIC の CSR 11.2.1 項、第 5 部 3.5.2 項及び 20[redacted] population PK report Addendum 3 項、第 5 部 3.3.5 項）。血中タンパク質喪失状態は低ガンマグロブリン血症に至る可能性がある（Otani et al 2022）。また、血中タンパク質喪失状態の主な機序はネフローゼ症候群及び蛋白漏出性胃腸症である。蛋白漏出性胃腸症は、びらん性又は潰瘍性胃腸疾患による粘膜傷害の存在（炎症性滲出液が障害のある上皮を通過する）、粘膜構造の異常による粘膜透過性の上昇（タンパク質が内腔に漏出する）、及びリンパ管閉塞に続発する腸組織でのリンパ液の喪失によって生じる可能性がある。肝硬変を伴う慢性肝疾患、門脈圧亢進症、又は肝静脈の流出障害が腸リンパ管拡張症及び蛋白漏出性胃腸症に関連している可能性もある。上述した外れ値を除外した場合、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被験者（MUSIC）の血清中ニルセビマブ濃度は、免疫不全を有さない被験者と同程度であった。このことは、母集団 PK 解析の最終モデルを用いて MUSIC の PK データが良好に予測されたことにより示された（図 6）。

図 6　Prediction-Corrected Visual Predictive Check；母集団 PK 解析の最終モデルに基づく MUSIC（外れ値を除外）のデータの用量別予測



Black dots are observed data points for paediatric subjects who are < 5 kg receiving 50 mg, ≥ 5 kg receiving 100 mg, or receiving 200 mg. Black solid line is the observed median. Black dotted and dashed lines are observed 5th and 95th percentiles. The blue shaded area is the 95% PI of the simulated median (blue line), and pink shaded areas are the 95% PI of the simulated 5th and 95th percentiles (red lines).

MUSIC data were not included in the model fit.

CI = confidence interval; PI = prediction interval; PK = pharmacokinetics.

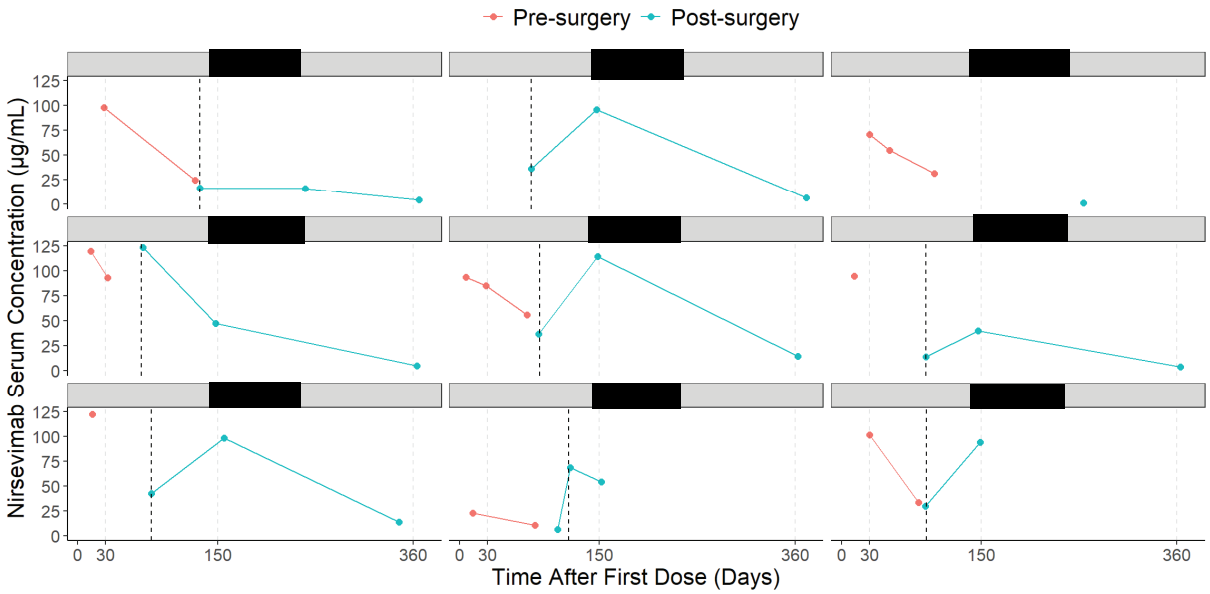
Source: Figure 12, 20[redacted] population PK report Addendum, Module 5.3.3.5.

心肺バイパス手術後の補充投与

パリビズマブと同様に、心肺バイパス手術後にニルセビマブの血清中濃度の低下が予想される（約 60%；Synagis PI 2021、Synagis SmPC 2021、シナジス添付文書）。このため、MEDLEY のシーズン 1 又はシーズン 2 において、ニルセビマブの適切な血清中濃度を確保するため、心肺バイパス手術を受けた CHD を有する小児に、手術後の安定が得られ次第、補充投与を実施した（2.7.2.2.2.5 項）。ニルセビマブの最初の投与後 90 日未満の場合、シーズン 1 では体重に従い 50 mg 又は 100 mg、シーズン 2 では 200 mg を追加用量とした。最初の投与後 90 日以上の場合には、残りの RS ウイルス流行シーズンをカバーするため、シーズン 1 では体重によらず 50 mg を、シーズン 2 では 100 mg を追加用量とした。手術前後の対応する血清中ニルセビマブ濃度データ（約 3 週間以内に検体採取）がシーズン 1 の 4 例から得られた。これによれば、手術後のニルセビマブの血清中濃度の低下は小さく、そのばらつきは大きく、再投与により予想通り血清中濃度が上昇した（図 7）。

シーズン 2 では、手術前後の血清中濃度データを 2 例（被験者番号 [redacted]及び [redacted]）から得ることができた。これらの被験者では、手術後の血清中ニルセビマブ濃度がそれぞれ手術前の 35%及び 42%に低下した（被験者番号 [redacted]：手術前の Day 127 で 31.7 µg/mL 及び手術後の Day 128 で 11.0 µg/mL、被験者番号 [redacted]：手術前の Day 102 で 67.5 µg/mL 及び手術後の Day 103 で 28.2 µg/mL）（MEDLEY の CSR Listing 16.2.5.3.2、第 5 部 3.5.1 項）。

図 7　　心肺バイパスを伴う心臓手術を受けた被験者にニルセビマブを補充投与したときの血清中ニルセビマブ濃度－時間プロファイル



Black dashed vertical lines represent replacement doses. Gray dashed vertical lines represent nominal serum sampling times. Subjects with available pre-surgery data immediately followed by post-surgery data:
[redacted]: pre-surgery 24.8 µg/mL Day 126, post-surgery 16.5 µg/mL Day 131
[redacted]: pre-surgery 55.7 µg/mL Day 72, post-surgery 36.7 µg/mL Day 85
[redacted]: pre-surgery 10.5 µg/mL Day 81, post-surgery 6.1 µg/mL Day 105
[redacted]: pre-surgery 33.6 µg/mL Day 83, post-surgery 29.5 µg/mL Day 90
One subject ([redacted]) who had surgery in Season 1 is not included in the analysis; relevant PK data in relation to surgery were not available and the subject was not re-dosed. See Listing 16.2.5.3.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1.
Source: Figure 41, population PK report erratum, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.4.8　薬物相互作用

ニルセビマブの PK に及ぼす薬物相互作用の影響を評価する試験は実施しなかった。mAb は、CYP に対して直接影響せず、肝臓又は腎臓のトランスポーターの基質でもないため、通常は重大な薬物相互作用の可能性はない。典型的な mAb であるニルセビマブは細胞内異化作用により消失し、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、CYP 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。

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妨げる可能性はないと考えられる。得られている安全性データに基づけば、同日に小児用の定期ワクチンとニルセビマブを小児に投与することは可能と考えられる。ワクチンの同時接種に関する詳細な情報は 2.7.4.5.2.1 項を参照のこと。

2.7.2.3.4.9 アルコール、喫煙又は他のニコチン製品の使用

該当せず。適応対象が 2 歳以下の小児のみであることから、ニルセビマブの PK に及ぼすアルコール又は喫煙の影響を評価する試験は実施しなかった。

2.7.2.3.5 薬力学

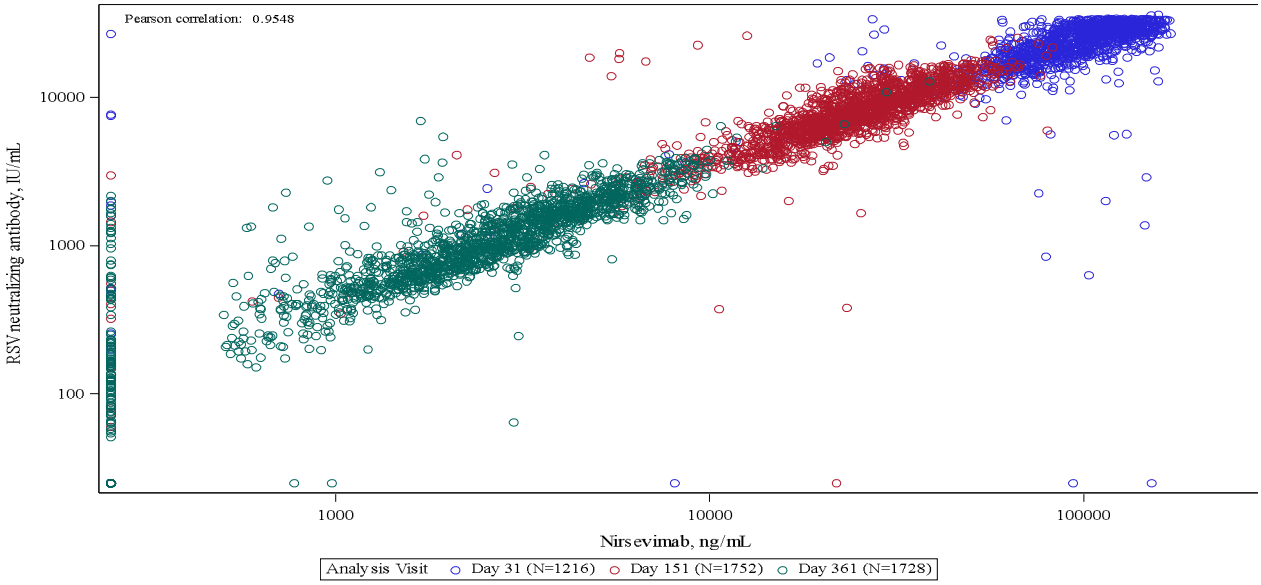
2.7.2.3.5.1 血清中ニルセビマブ濃度と抗 RS ウイルス中和活性の相関

Study 2、Study 3、MELODY 併合コホート及び MEDLEY で生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者にニルセビマブを単回投与したとき、血清中ニルセビマブ濃度の増加と同様に、用量依存的な血清中抗 RS ウイルス中和活性の増加が認められた。全用量を通して、血清中の抗 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、ニルセビマブの抗 RS ウイルス中和活性が確認された（Study 2 の CSR Figure 11.4.4.3-2［第 5 部 3.3.1 項］、Appendix 2.7.2.5 Figure 75.4.1［第 5 部 3.5.3 項］、図 8）。

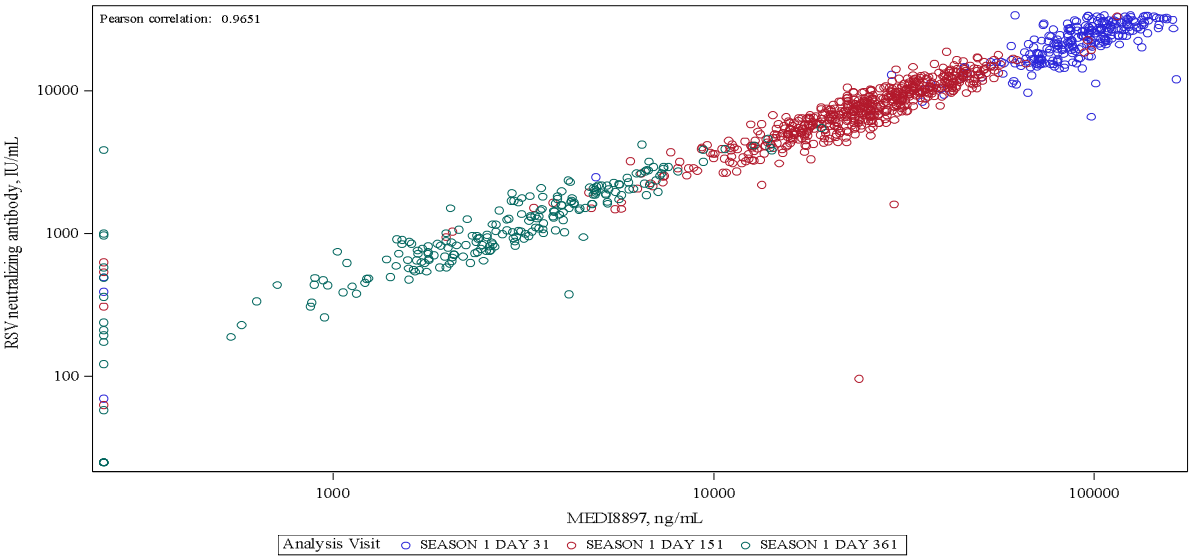
MEDLEY のシーズン 2 でニルセビマブを投与した場合においても、血清中ニルセビマブ濃度の増加と同様に、血清中抗 RS ウイルス中和活性の増加が認められた。全用量を通して、血清中の抗 RS ウイルス中和活性は血清中ニルセビマブ濃度と相関し、ニルセビマブの抗 RS ウイルス中和活性が確認された（MEDLEY の CSR 11.5.2 項及び Figure 10、第 5 部 3.5.1 項）。

図 8　　ニルセビマブ群の被験者における抗 RS ウイルス中和活性と血清中ニルセビマブ濃度の相関（MELODY 併合コホート及び MEDLEY［シーズン 1］）（As-treated 解析対象集団）

MELODY 併合コホート



MEDLEY（シーズン 1）



The Pearson correlation is calculated based on log-transformed RSV-neutralising antibody concentration and log-transformed nirsevimab concentration.

For serum concentration measurements of nirsevimab or RSV-neutralising antibody reported less than LLOQ, half of the LLOQ was assigned.

IU = international units; LLOQ = lower limit of quantification; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 14.2.8, MELODY CSR, Module 5.3.5.1 and Figure 14.2.8.1.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.2.3.5.2 抗 RS ウイルス中和活性

血清中の抗 RS ウイルス中和活性を測定した目的は、ベースライン時点の母体由来の抗 RS ウイルス中和抗体レベルを定量すること、シーズン 1 でニルセビマブを投与することにより得られる経時的な血清中抗 RS ウイルス中和活性を求めること、抗 RS ウイルス中和活性の持続期間を明らかにすること、ニルセビマブにより得られる抗 RS ウイルス中和活性をプラセボ群の被験者で検査（RT-PCR 又は他の検査）により確定した RS ウイルス感染に由来する中和抗体レベルと比較することである。

先に、Study 2 において、ニルセビマブの 10、25 又は 50 mg を投与した被験者で抗 RS ウイルス中和活性がベースラインから Day 8 まで用量依存的に増加することが確認された（Domachowske et al 2018）。Day 8 における抗 RS ウイルス中和活性は、過去に RS ウイルスに感染した成人及び小児のベースラインにおける抗 RS ウイルス中和抗体レベルのそれぞれ 50、80 及び 110 倍超に相当した。Study 2、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で抗 RS ウイルス中和活性が測定された検体を有する、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えた被験者では、シーズン 1 でニルセビマブを投与したとき、その 93%以上で抗 RS ウイルス中和活性は 4 倍以上の上昇（ワクチンでの一般的な基準；Beyer et al 2004）を示した。

ニルセビマブを投与したとき、MELODY の被験者のうち、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えた被験者では、ベースラインから Day 31 までで 140 倍超、Study 3 の被験者ではベースラインから Day 91 までで 90 倍超に相当する抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）の上昇が認められた（図 9）。Study 3 及び MELODY では、Day 151 において、ニルセビマブが投与された被験者で抗 RS ウイルス中和活性がベースラインに比べて 50 倍超高く、その後は Day 361 まで低下したものの、ベースラインより高い活性が維持されていた。また、Day 361 における抗 RS ウイルス中和活性は、パリビズマブ初回投与（100 µg/mL：Robbie et al 2012）後のピーク濃度時における活性と同程度であった（図 9）。

シーズン 1 の Day 361 において、検査により確定した RS ウイルス感染を有さないプラセボ群の被験者では、抗 RS ウイルス中和抗体レベルがベースラインから低下し、一方検査により確定した RS ウイルス感染を有するプラセボ群の被験者では、抗 RS ウイルス中和抗体レベルがベースラインから維持されるか又はわずかな上昇を示した。Study 3 では大多数の RS ウイルス感染は Day 151 までにみられたが、MELODY では多くの RS ウイルス感染は Day 151 以降にみられ、これは COVID-19 パンデミックの結果として、南半球での典型的な RS ウイルス流行シーズンが遅延したことによるものであった。この RS ウイルス流行シーズンの遅延は、MELODY のプラセボ群被験者での抗 RS ウイルス中和抗体レベルの推移が、Study 3 でみられた典型的な RS ウイルス流行シーズンの抗 RS ウイルス中和抗体レベルと異なることにも反映された（図 9）。

シーズン 1 では、MEDLEY の被験者のベースラインにおける抗 RS ウイルス中和抗体レベル（幾何平均濃度）が MELODY と比較して低かったため、MEDLEY の被験者において抗 RS ウイルス中和活性がベースラインから Day 31 までに 300 倍超増加した（図 10）（MELODY の CSR Table 14.2.6.2、第 5 部 3.5.1 項；MEDLEY の CSR Table 14.2.6.1.1 及び Table 14.2.6.2.1、第 5 部 3.5.1 項）。MEDLEY でニルセビマブが投与された被験者における抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）は、Day 361 まで MELODY の被験者と同程度であった（MEDLEY の CSR Table 14.2.6.1.1 及び MELODY の CSR Table 14.2.6.2、第 5 部 3.5.1 項）。Day 151 では、ニルセビマブ群における抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）は、パリビズマブ群より約 10 倍高く、Day 361 までパリビズマブ群と比較してニルセビマブ群で高かった（図 10 のシーズン 1 及び MEDLEY の CSR 11.4.1 項、第 5 部 3.5.1 項）。

MEDLEY のシーズン 2 では、シーズン 1 にニルセビマブが投与された被験者のベースラインにおける抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）は、シーズン 1 にパリビズマブが投与された被験者と比較して大幅に高かった（図 10 のシーズン 2）。シーズン 2 で各治験薬を投与したとき、Day 151 までに NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群でベースラインのそれぞれ 10 倍超及び 157 倍超に相当する抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）の上昇が認められ、シーズン 2 のベースライン時の抗 RS ウイルス中和活性の違いが反映された（図 10、並びに MEDLEY の CSR 11.4.2 項及び Table 14.2.6.2.2、第 5 部 3.5.1 項）。シーズン 2 でニルセビマブを投与したとき、NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群の 90%以上の被験者でベースラインから 4 倍以上の抗 RS ウイルス中和活性の上昇が認められた。NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群の抗 RS ウイルス中和活性は Day 151～361 の間に低下したものの、シーズン 2 のベースラインを超えるレベルは維持された。パリビズマブを投与したときの抗 RS ウイルス中和活性は、ニルセビマブを投与したときと比較して、すべての評価時点で 10 倍以上低かった。

MUSIC のシーズン 1 では、ニルセビマブが投与された被験者における抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）は、Day 361 まで MEDLEY の被験者と同程度であり、パリビズマブの初回投与（100 μg/mL：Robbie et al 2012）後ピーク濃度時の活性と比較して高かった（MUSIC の CSR Table 14.4.2.1a、第 5 部 3.5.2 項及び MEDLEY の CSR Table 14.2.6.1.1、第 5 部 3.5.1 項）。

抗 RS ウイルス中和活性に関して、MUSIC のシーズン 2 の結果と MEDLEY のシーズン 2 のニルセビマブ投与後の結果は一貫していた（MUSIC の CSR 11.1.2.1 項及び Table 14.4.2.1a～14.4.2.4b、第 5 部 3.5.2 項）。

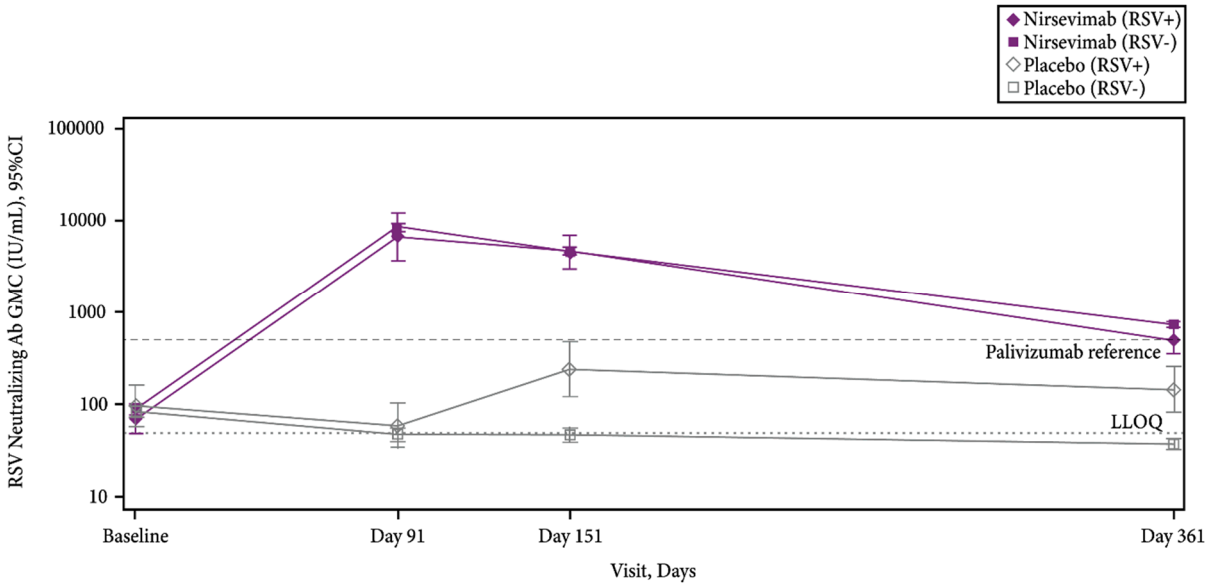
なお、MUSIC で血清中ニルセビマブ濃度のより速やかな低下が認められた被験者（2.7.2.3.4.7 項）における Day 151 時点の抗 RS ウイルス中和活性は、データが得られた 13 例中 12 例でパリビズマブ投与時の参照値（100 μg/mL［705 IU/mL］：Robbie et al 2012）よりも高かった（MUSIC の CSR 11.2.1 項、第 5 部 3.5.2 項）。

結論

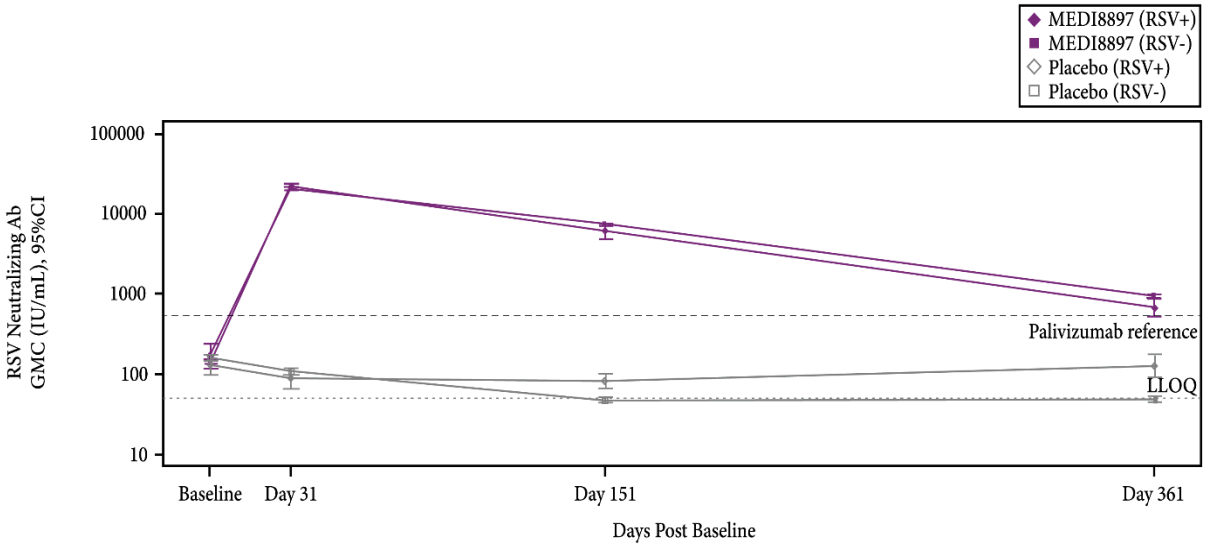
- シーズン 1 の Day 151 では、ニルセビマブが投与された被験者における抗 RS ウイルス中和活性は、ベースラインと比較して 50 倍超高かった。Day 151～361 には、予想通り中和活性が低下したものの、Study 3、MELODY、MEDLEY のシーズン 1 及び MUSIC のベースラインと比較して高かった。Day 361 における抗 RS ウイルス中和活性は、入院を伴う MA RSV LRTI の発症抑制を目的に高リスクの小児にパリビズマブを初回投与したときのピーク濃度時の中和活性と同程度であった。
- Day 361 では、検査により確定した RS ウイルス感染を有する被験者における抗 RS ウイルス中和活性は、ニルセビマブが投与された被験者と比較してプラセボが投与された被験者で低かった。
- パリビズマブの初回投与後ピーク濃度時の活性に基づくと、Study 3 及び MELODY の Day 151 を超える期間では、抗 RS ウイルス中和活性はパリビズマブが投与された被験者と比較してニルセビマブが投与された被験者で高かった。
- MELODY の Day 151 では、シーズン 1 及び 2 でニルセビマブが投与された被験者の抗 RS ウイルス中和活性は、パリビズマブが投与された被験者と比較して約 10 倍高かった。
- Day 361 まで維持された高い抗 RS ウイルス中和活性は、Day 151 を超える期間でのニルセビマブによる潜在的な発症抑制効果をさらに支持している。

図 9　　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）



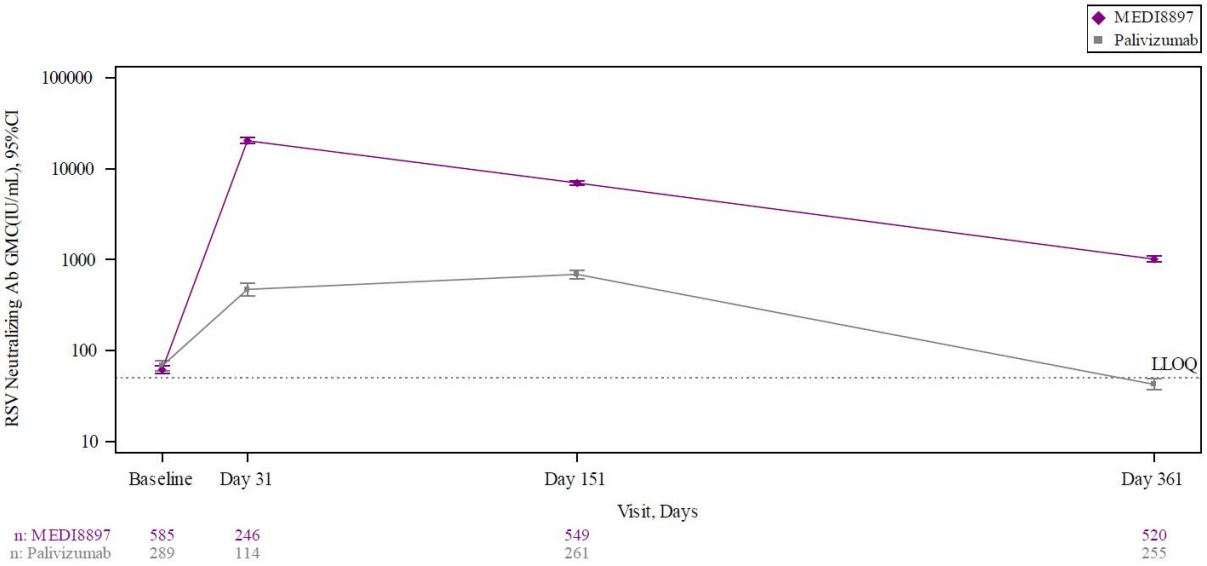
Study 3: 50 mg dose in all infants, MELODY: 50 mg dose if < 5 kg and 100 mg if ≥ 5 kg.
Palivizumab reference line = 50% neutralising titre of 100 µg/mL (705 IU/mL) serum concentrations, the approximate peak levels observed after palivizumab first dose (see Robbie et al 2012; Report ID: VSDVAC_48_V1-00_VS, 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.

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; Figure 14.2.4, MELODY CSR, Module 5.3.5.1.

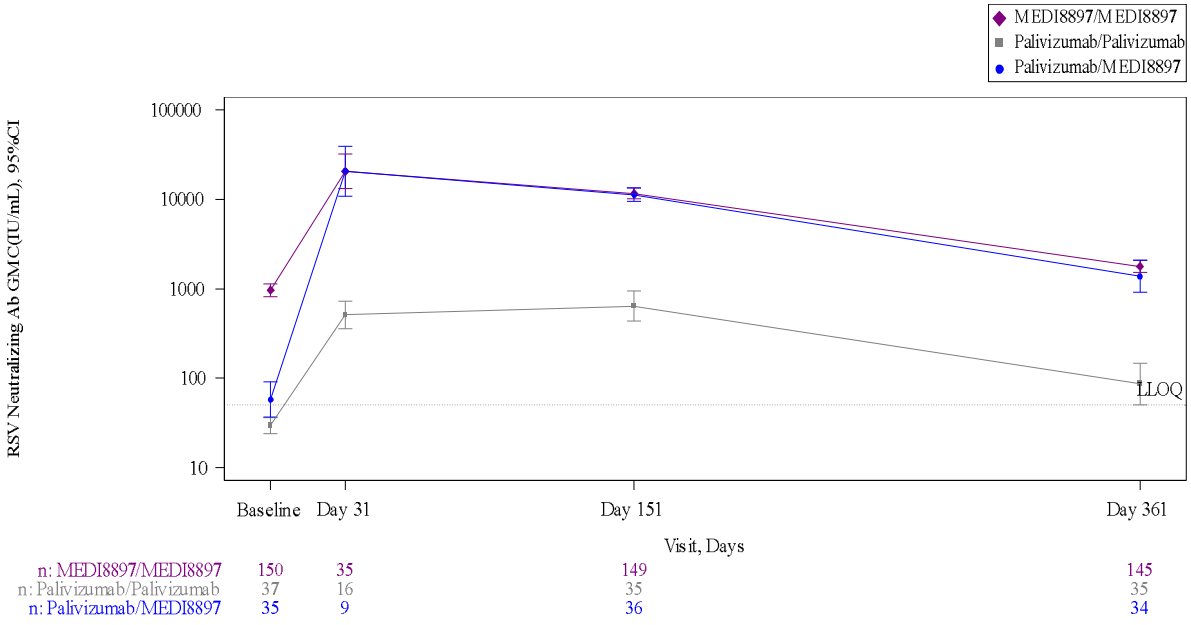
図 10　　Day 361 までの血清中抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）（MEDLEY［シーズン 1 及び 2］）

抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）（MEDLEY［シーズン 1］）



抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）（MEDLEY［シーズン 2］）

CLD/CHD cohort



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; Min = minimum; n = number of subjects in treatment group
Source: Figure 14.2.6.2.1, Figure 246.2, MEDLEY CSR Section 14. Summary Tables, Module 5.3.5.1.

2.7.2.3.6 曝露－反応関係

ニルセビマブの曝露－反応関係を、主要評価項目である Day 151 までの MA RSV LRTI について評価した。第 III 相試験の用量設定を支持する、Study 3 に基づく解析を 2.7.2.3.6.1 項に要約する。また、ニルセビマブの推奨用量を支持するために実施した Study 3（5 kg 未満の被験者）及び MELODY 主要コホートの併合データに基づく曝露－反応解析を 2.7.2.3.6.2 項に要約する。シーズン 1 での高リスク被験者、及びシーズン 2 を迎えた RS ウイルス感染による重症化リスクが高い小児に対する有効性の外挿を支持するため、Study 3 及び MELODY 主要コホートの全被験者の併合データについて実施した曝露－反応解析を 2.7.2.3.6.3 項に記載する。

2.7.2.3.6.1 第 III 相試験の用量設定（Study 3）

Study 3 では、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えた健康な早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象に、ニルセビマブ 50 mg を単回筋肉内投与したときの有効性、安全性及び PK を評価した。第 III 相試験では、Study 3 での以下の結果に基づき、体重別固定用量（生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える 5 kg 未満の被験者は 50 mg、5 kg 以上の被験者は 100 mg、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 200 mg）の単回筋肉内投与とした。

- 有効性の主要解析の結果から、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現に関するニルセビマブ群のプラセボ群に対する相対リスク減少が 70.1%（95% CI：52.3%, 81.2%、$p < 0.0001$）であることが示された（Study 3 の CSR Table 13、第 5 部 3.5.1 項）。
- 主要評価項目について事前に規定した投与時の体重別の部分集団解析の結果から、5 kg 超の被験者では相対リスク減少がより低いことが示された（5 kg 超：58.5%、5 kg 以下：80%超）（Study 3 の CSR Figure 5、第 5 部 3.5.1 項）。
- 曝露量の指標として $AUC_{baseline\ CL}$（母集団 PK 解析においてベースラインの CL の事後推定値を用いて算出した AUC）の四分位数を用いた主要評価項目についての曝露－反応解析に基づき、典型的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンを通して MA RSV LRTI の発症抑制を達成するための臨床的に有効な目標曝露量として、第一四分位数（Q1）を超える $AUC_{baseline\ CL}$ が特定された（Study 3 の CSR 付録 16.1.13、第 5 部 3.5.1 項）。なお、四分位数は Study 3 の最終 PK データセットに基づき更新し、Q1 = 12.8 mg·day/mL とした（2.7.2.3.6.3 項）。
- ニルセビマブの曝露量（$AUC_{baseline\ CL}$）は体重に依存した。Study 3 の結果から、体重が 5 kg 以上の被験者の大部分で目標曝露量に達しないことが示唆され、シーズン 1 で 5 kg 以上の被験者で目標曝露量を達成するため 100 mg の用量が推奨された。シーズン 2 では、想定される体重範囲に基づき、200 mg の用量が推奨された。本用法・用量では、対象集団の 80%以上で曝露量が目標を超えると予測された。

- ニルセビマブ 50 mg の忍容性は良好であり、部分集団（月齢及び体重別を含む）を通して安全性解析の結果は概ね一貫しており、リスク要因は認められなかった（これら安全性解析の詳細は Study 3 の CSR、第 5 部 3.5.1 項及び 2.7.4 項）。

2.7.2.3.6.2 RS ウイルス流行シーズン 1 における推奨用量を支持する解析結果（MELODY、Study 3［5 kg 未満］）

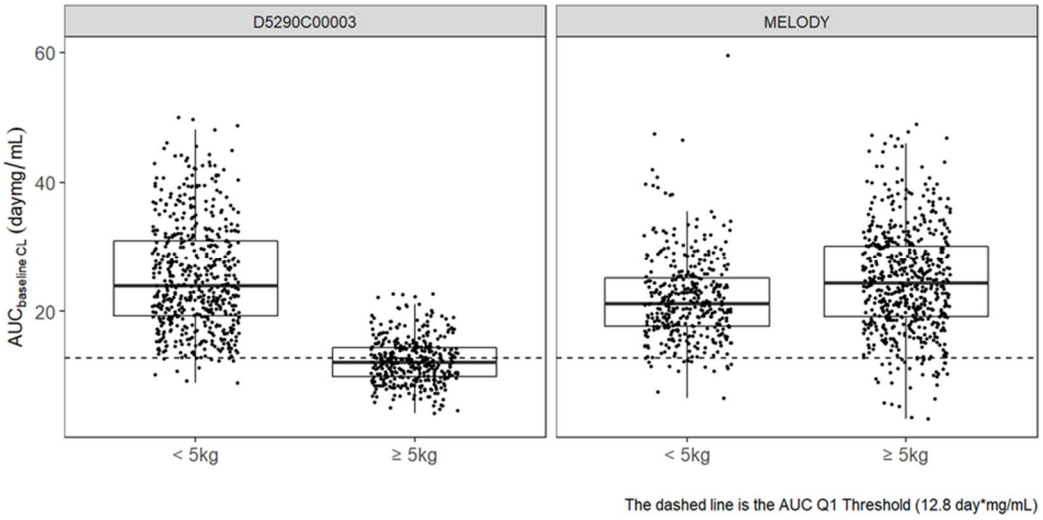
MELODY では、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象として、ニルセビマブの体重別固定用量（5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）の単回筋肉内投与について有効性、安全性及び PK を評価した。

MELODY 主要コホートのデータ（2.7.2.2.2.4 項）、並びに MELODY 主要コホート及び Study 3 で推奨用量が投与された被験者の併合データに基づく以下の解析結果から、新生児及び乳児における市販時の推奨用量として体重別固定用量を設定した。

- MELODY 主要コホートの有効性の主要解析の結果から、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現に関するニルセビマブ群のプラセボ群に対する相対リスク減少が 74.5%（95% CI：49.6%, 87.1%、$p < 0.0001$）であることが示された（MELODY の CSR Table 20、第 5 部 3.5.1 項）。
- MELODY で体重別固定用量を用いた結果、両体重群（すなわち、5 kg 未満及び 5 kg 以上）の 95%超の被験者で $AUC_{baseline\ CL}$ は目標曝露量（Study 3 に基づく）を超え（図 11）、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現の有無によらず曝露量は同程度であった（図 12）（20[redacted] population PK report）。
- 推奨用量での併合データ（MELODY 主要コホートと Study 3 の投与時体重が 5 kg 未満の被験者の部分集団の併合）に基づく曝露－反応解析により、ニルセビマブの曝露量と MA RSV LRTI のリスクとの間に明らかな関係は認められなかった（2.7.2.3.6.2.1 項）。
- ニルセビマブの忍容性は良好であり、臨床開発プログラムにおいて安全性上の懸念は特定されなかった（安全性の解析結果は 2.7.4 項を参照）。

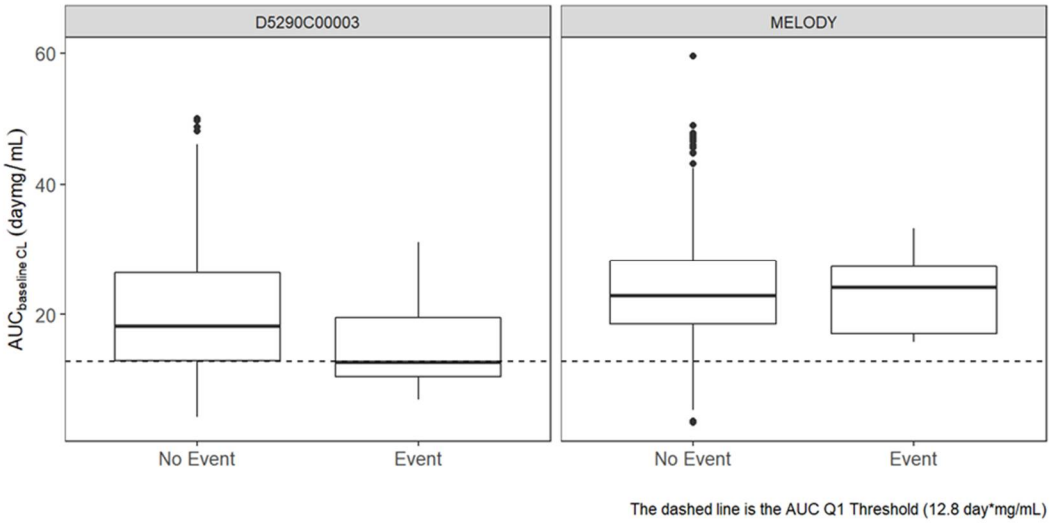
PK、有効性及び安全性の結果に基づき、ニルセビマブの固定用量（5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）の単回筋肉内投与により、典型的な RS ウイルス流行期間である Day 151 まで（約 5 か月間）、安全性上の懸念なく RS ウイルス感染症の発症抑制を達成することができると考えられる。

図 11　　体重グループ別の $AUC_{baselineCL}$ の箱ひげ図（Study 3 及び MELODY）



Study 3: 50 mg dose in all infants, MELODY: 50 mg dose if < 5 kg and 100 mg if ≥ 5 kg.
$AUC_{baselineCL}$ = area under the serum concentration-time curve derived from post-hoc clearance values at baseline from the population PK model based on Study 1, Study 2, Study 3, and MELODY; CL = clearance; D5290C00003 = Study 3; PK = pharmacokinetics; Q1 = first quartile.
Source: Figure 30, 20[redacted] population PK report in Module 5.3.3.5.

図 12　　MA RSV LRTI 事象有無別の $AUC_{baselineCL}$ の箱ひげ図（Study 3 及び MELODY）



Study 3: 50 mg dose in all infants, MELODY: 50 mg dose if < 5 kg and 100 mg if ≥ 5 kg.
$AUC_{baselineCL}$ = area under the serum concentration-time curve derived from post-hoc clearance values at baseline from the population PK model based on Study 1, Study 2, Study 3, and MELODY; CL = clearance; D5290C00003 = Study 3; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; PK = pharmacokinetics; Q1 = first quartile; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 29, 20[redacted] population PK report erratum, Module 5.3.3.5.

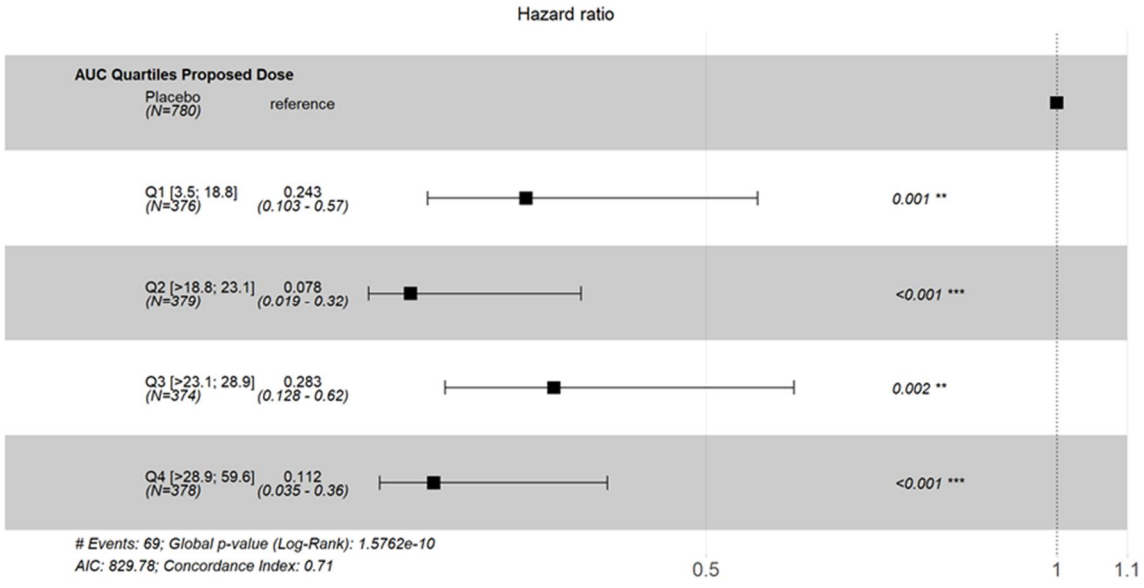
2.7.2.3.6.2.1 推奨用量で投与した際の曝露－反応関係

推奨用量が投与された被験者部分集団のデータ（Study 3 の 5 kg 未満の被験者データ及び MELODY 併合コホートのデータ）に基づき、推奨用量で投与した際の曝露－反応関係を評価した。月齢及び試験による層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、Day 151 までに MA RSV LRTI が初回発現するまでの時間に及ぼすニルセビマブの曝露量の影響を推定した。

曝露－反応解析の曝露量の主要な指標として $AUC_{baselineCL}$ を用いた。$AUC_{baselineCL}$ は、母集団 PK 解析においてベースラインの CL の事後推定値（投与時の体重と月経後月齢に基づく）を用いて算出した。（ベースラインの）CL は、小児の成長速度に対する仮定なく、スパースな検体採取スケジュールに基づいて極めて頑健に求めることができることから、$AUC_{baselineCL}$ を曝露量の主要な指標として選択した。他の指標として、モデルにより推定した $AUC_{0\text{-}t}$ 及び Day 151 の血清中濃度を感度分析で検討した。しかしながら、$AUC_{0\text{-}t}$ の推定には小児の成長に関する仮定が必要であり、分布容積及び吸収速度の個別の推定値に依存する（両者とも小児被験者におけるスパースな検体採取によるシュリンケージに影響される）。また、Day 151 の血清中濃度は単一時点の濃度である。注目すべきは、母集団 PK モデルに基づき求めたすべての曝露量の指標は高度に相関しているが、成長曲線が異なることによりいくらかの差異があることである。

解析では、当該部分集団でニルセビマブが投与された被験者を曝露量（$AUC_{baselineCL}$）の 4 つの四分位グループに分割した。各四分位グループで HR は同程度（0.3 未満）であり、明らかな順序はなく、曝露範囲を通して一貫した有効性を示した（図 13）。$AUC_{0\text{-}365}$ 及び Day 151 での血清中濃度を用いた感度分析でも、一貫した結果を示した（20[redacted] population PK report addendum、第 5 部 3.3.5 項）。

図 13　　シーズン 1 の Day 151 までの MA RSV LRTI 発現に関する推奨用量での曝露－反応関係（HR［95% CI］）



AUC quartiles were derived based on pooled data from the proposed dose (ie, Study 3 [< 5 kg] and MELODY). P-values based on the Wald test show testing of each quartile versus placebo; **= p < 0.01; ***= p < 0.001.

AIC = Akaike information criterion; AUC = area under the serum concentration-time curve (mg*days/mL) derived from post-hoc clearance values at baseline from the population PK model based on Study 1, Study 2, Study 3, and MELODY; CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; Q1 = first quartile; Q2 = second quartile; Q3 = third quartile; Q4 = fourth quartile; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Section 1.23, 20[redacted] population PK report addendum, Module 5.3.3.5.

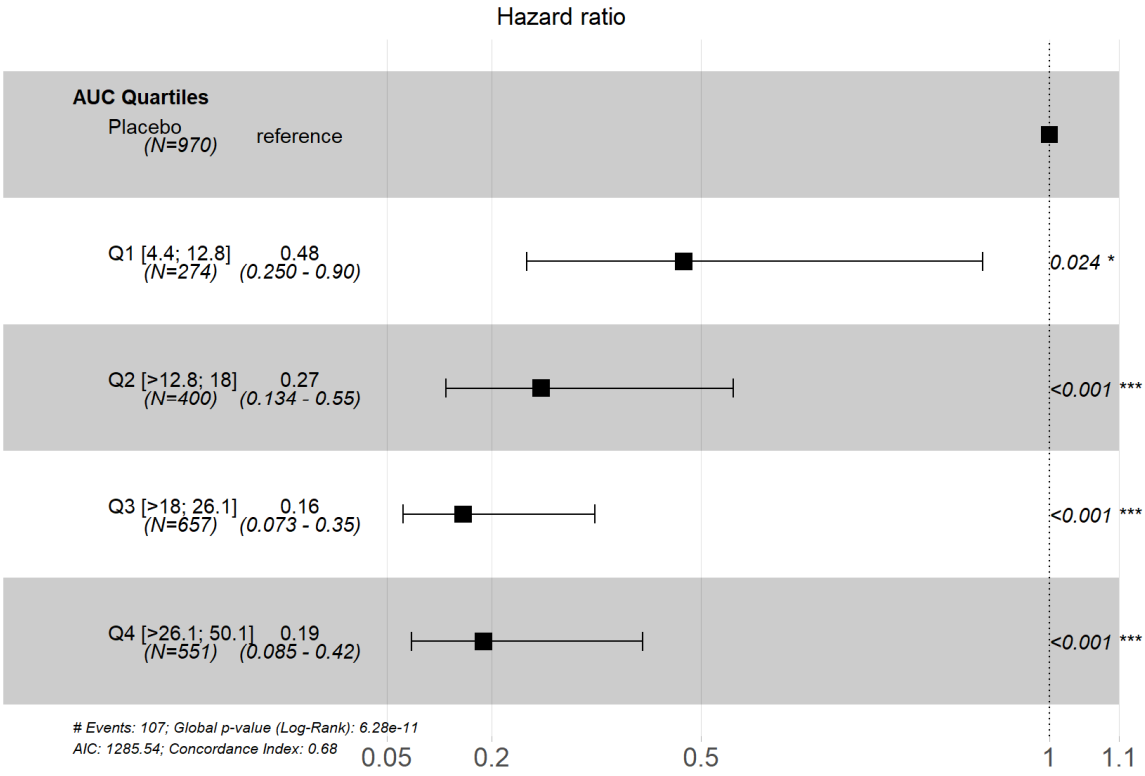
2.7.2.3.6.3 外挿を支持する曝露－反応解析；MELODY 主要コホートと Study 3（全被験者）の併合

曝露－反応解析を、MELODY 主要コホート（2.7.2.2.2.4 項）と Study 3（全被験者）の併合データに基づき実施した。本解析の主要目的は、paediatric investigation plan に関する EU との合意に従い、外挿を支持することであった。

ベースラインの CL の事後推定値（投与時の体重と月経後月齢に基づく）を用いて算出した $AUC_{baselineCL}$ を曝露量の指標として用いた。$AUC_{baselineCL}$ は、Study 3 データの四分位数に基づき分割した。この四分位数は 2.7.2.3.6.1 項と同様に、Study 3 の最終データセットに基づき更新された値である（20[redacted] population PK report addendum、第 5 部 3.3.5 項）。MELODY では、有効性の目標値である Q1 を超える曝露量を達成するために体重別固定用量を適用したことから、各被験者の $AUC_{baselineCL}$ を Study 3 の四分位数で定義されたグループに割り当てた。

試験及び月齢による層別 Cox 比例ハザードモデルを用い、Day 151 までに MA RSV LRTI が初回発現するまでの時間に及ぼすニルセビマブの曝露量（$AUC_{baselineCL}$ の四分位数、Study 3 に基づき定義）の影響を評価した。その結果、Q1 を超えた四分位グループ（Q2～Q4）の HR の点推定値は 0.3 未満であり、プラセボ群とは有意に異なることが示された（$p < 0.001$）。Q1 における HR は 0.48 であり（$p = 0.024$）、当該曝露量範囲では有効性は低いことが示唆され、有効性の目標として曝露量が Q1 を上回る必要があることが確認された（図 14）。

図 14　　シーズン 1 の Day 151 までの MA RSV LRTI 発現に関する曝露－反応解析の最終モデルによる予測値のフォレストプロット（MELODY 及び Study 3）（HR［95% CI］）



AUC quartiles were derived based on Study 3 data. MELODY AUC data were mapped to the AUC quartiles. P-values based on the Wald test show testing of each quartile versus placebo; * = p-value < 0.05, *** = p-value < 0.001.

AIC = Akaike information criterion; AUC = area under the serum concentration-time curve derived from post-hoc clearance values at baseline from the population PK model based on Study 1, Study 2, Study 3, and MELODY; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; Q1 = first quartile; Q2 = second quartile; Q3 = third quartile; Q4 = fourth quartile; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 34, 20[redacted] population PK report erratum, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.7　曝露量に基づく MEDLEY 及び MUSIC への有効性の外挿

MEDLEY では、パリビズマブの適応となる高リスク集団を対象として、シーズン 1 で体重別固定用量（5 kg 未満で 50 mg、5 kg 以上で 100 mg）及びシーズン 2 で 200 mg を単回筋肉内投与したときのニルセビマブの安全性及び PK を評価した（2.7.2.2.2.5 項）。本試験では、有効性に関する正式な仮説検定は計画しなかった。規制当局（米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁を含む）との合意に基づき、当該集団でのニルセビマブの有効性は PK の外挿により評価した。

MUSIC 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免疫不全を有する小児を対象として、安全性及び PK を評価した（2.7.2.2.2.6 項）。同様の PK による外挿手法を MUSIC でも採用した。

2.7.2.3.7.1 外挿計画

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える高リスク集団及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染による重症化リスクが高い集団に対して有効性を外挿するにあたり、以下を仮定した。

- 健康な早産児及び正期産児と高リスク集団（MEDLEY、MUSIC）の小児の間で病因となるウイルスが同じであること。
- ニルセビマブは、原因病原体（RS ウイルス）のタンパク質に結合することにより作用し、動物又はヒトでは内因性標的を有さないため、部分集団（月齢又は病状）により作用機序が異なることは想定されないこと。
- すべての部分集団を通して、血清中ニルセビマブ濃度と抗 RS ウイルス中和活性の間に同様の曝露－反応関係が想定されること。ニルセビマブは内因性標的に結合しないため、部分集団を通して同様の安全性が想定されること。

以下の 2 つの手法を適用して外挿を実施した。1) 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。2) MEDLEY（及び MUSIC）で得られた曝露量の指標を有効性の目標曝露量と比較した（paediatric investigation plan に関する EU との合意に基づく）。最初の手法はモデルに依存せず、このため仮定をほとんど必要としない。2 つ目の手法には、ニルセビマブの目標曝露量を定義するための Study 3 及び MELODY のデータに関する曝露－反応解析（2.7.2.3.6.3 項）、及び母集団 PK 解析の最終モデル（2.7.2.3.3 項）を用いた MEDLEY（及び MUSIC）でのニルセビマブの個別の曝露量の事後推定が含まれる。推奨用量を用いることで、MEDLEY の対象集団の 80%超においてニルセビマブの曝露量が有効性の目標曝露量以上となったとき、有効性が示されたと判断することとした。

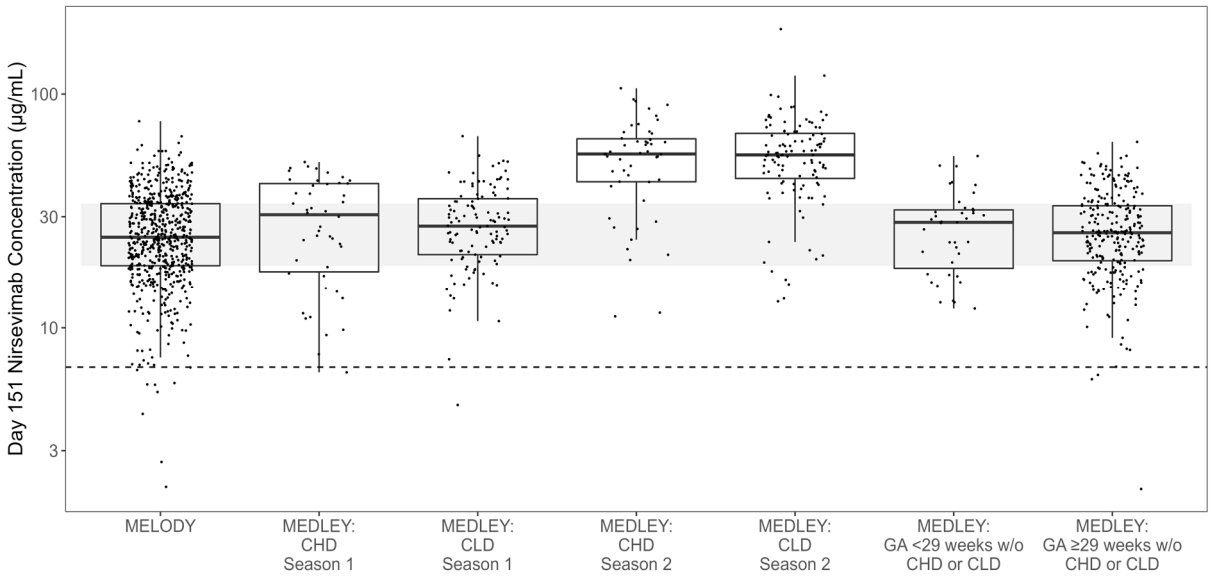
特に注目すべき部分集団（Study 3 又は MELODY で対象としなかった集団）として、MEDLEY ではシーズン 1 で CLD/CHD を有さない超早産児（在胎期間 29 週未満）及びシーズン 1 及び 2 で未熟児の CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する小児を、MUSIC では生後初回又は 2 回目の流行シーズンを迎える免疫不全の小児を含めた。

2.7.2.3.7.2 外挿結果

MEDLEY

MEDLEY の部分集団及び MELODY の被験者における Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度を図 15 に示す。MEDLEY の特に注目すべき小児部分集団におけるシーズン 1 及び 2 の Day 151 の血清中濃度は、MELODY と同程度又は MELODY よりも高く、この結果はこれらの MEDLEY 部分集団でのニルセビマブの有効性を裏付けている。

図 15　　MEDLEY の被験者における Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度の実測値を MELODY と比較した箱ひげ図



Day 151 concentrations are Visit Day 151 ± 14 days. Grey band is the reference inter-quartile range for MELODY Day 151. The horizontal dashed black line is the nonclinical EC_{90} (6.8 µg/mL). Data presented are paediatric subjects who are < 5 kg receiving 50 mg, ≥ 5 kg receiving 100 mg in Season 1, and/or receiving 200 mg in Season 2. One MEDLEY Season 2 subject ([redacted]) was not CHD or CLD (Down syndrome) and was excluded for extrapolation. The 2 groups on the right, MEDLEY: GA < 29 weeks without CHD or CLD and MEDLEY: GA ≥ 29 weeks without CHD or CLD, contain only Season 1 subjects.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; EC_{90} = 90% effective concentration; GA = gestational age.

Source: Figure 28, 20[redacted] population PK report. Module 5.3.3.5.

また、Paediatric investigation plan に関して EU と合意した外挿計画に基づき、MEDLEY 併合コホートについて有効性の外挿は成立した。ニルセビマブの曝露量が有効性の目標値（$AUC_{baselineCL}$ = 12.8 mg·day/mL）を超えた割合は、CLD/CHD を有さない早産児コホート（在胎期間 35 週 0 日以下）で 96.7%（377/390 例）、シーズン 1 の CLD/CHD コホートで 89.6%（181/202 例）、シーズン 2 の CLD コホートで 97.7%（129/132 例）及び CHD コホートで 100.0%（58/58 例）であった。特に注目すべき部分集団におけるそれぞれの割合を表 7 に示す。

表 7　　MEDLEY の部分集団：目標値を超える $AUC_{baseline\ CL}$ を示した被験者の割合

	Extreme preterm infants < 29 weeks GA without CLD or CHD	CLD	CHD
Season 1 [a]	93.6% (44/47)	94.1% (128/136)	80.3% (53/66)
Season 2 [b]	NA	97.7% (129/132)	100.0% (58/58)

[a] See Section 4.5, 20[redacted] population PK report, Module 5.3.3.5 for summaries of extrapolation results
[b] See Section 4.5.1, 20[redacted] population PK report and 20[redacted] population PK report erratum, Module 5.3.3.5 for summaries of extrapolation results

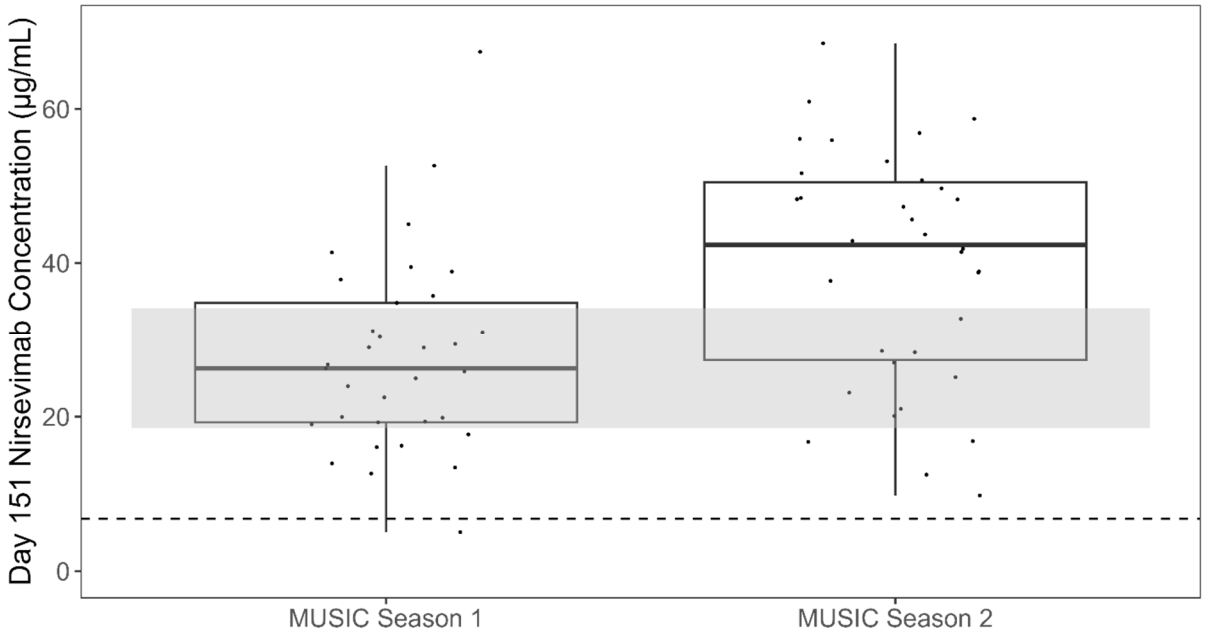
ニルセビマブの PK に対する CHD 又は CLD の統計的に有意な影響は認められず（2.7.2.3.3 項）、部分集団を通して曝露量が同程度であることが更に裏付けられた。また、MEDLEY のシーズン 1 で MA RSV LRTI の発現割合が、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で低くかつ同程度であり、シーズン 2 の Day 151 まで同事象の発現は認められなかった（MEDLEY の CSR 11 項、第 5 部 3.5.1 項）。

これらの結果から、MEDLEY の各部分集団の小児では、有効性が検証された健康な小児被験者集団と同程度の血清中曝露量が達成され、パリビズマブが適応となる高リスク集団におけるニルセビマブの有効性を裏付けた。すなわち、ニルセビマブの単回筋肉内投与（シーズン 1：5 kg 未満で 50 mg、5 kg 以上で 100 mg；シーズン 2：200 mg）により、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える CLD/CHD を有さない早産児（在胎期間 29 週未満）、並びに生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える未熟児の CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する 24 か月齢未満の小児における RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制が可能となる。

MUSIC のシーズン 1 及び 2 の結果

免疫不全を有する小児を対象に、シーズン 1 で体重別固定用量、シーズン 2 で 200 mg を投与したときの Day 151 における血清中ニルセビマブ濃度は、MELODY と同程度の範囲にあったが、ばらつきが大きかった。MUSIC の解析可能な全被験者を対象とした解析結果に基づくと、ニルセビマブの曝露量が有効性の目標値（$AUC_{baselineCL}$ = 12.8 mg·day/mL）を超えた割合は 75%（72/96 例）であった（20[redacted] population PK report Addendum Table 2、第 5 部 3.3.5 項）。血清中ニルセビマブ濃度のより速やかな低下が認められた外れ値と考えられる被験者（多くが血中タンパク質喪失状態にあった［Otani et al 2022］2.7.2.3.4.7 項）を除外した場合、推奨用量を投与したときの MUSIC における Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度（シーズン 1 及び 2）は、MELODY と同程度であった（図 16；20[redacted] population PK report Addendum Appendix 3.2、第 5 部 3.3.5 項）。また、ニルセビマブの曝露量が有効性の目標値を超えた割合は、86.6%（71/82 例）（シーズン 1 で 80.5%［33/41 例］、シーズン 2 で 92.7%［38/41 例］）であったことから、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免疫不全を有する小児における RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制が裏付けられた（20[redacted] population PK report Addendum Table 4、第 5 部 3.3.5 項）。

図 16　MUSIC の被験者における Day 151 の血清中ニルセビマブ濃度の実測値（外れ値を除外）を MELODY と比較した箱ひげ図



Day 151 concentrations are Visit Day 151 ± 14 days. Grey band is the reference inter-quartile range for MELODY Day 151 concentrations. The horizontal dashed black line is the nonclinical EC_{90} (6.8 µg/mL). Subject [redacted] (MUSIC) was dosed 100 mg at age 1[redacted] months (flagged as Season 2) but was included in Season 1 for extrapolation. Data presented are paediatric subjects who are < 5 kg receiving 50 mg or ≥ 5 kg receiving 100 mg in Season 1 or receiving 200 mg in Season 2.
EC_{90} = 90% effective concentration.
Source: Figure 14, 20[redacted] population PK report Addendum, Module 5.3.3.5.

2.7.2.4　特別な試験

PK 及び薬力学の解析に関連する特別な試験は実施しなかった。

本項では、免疫原性及び耐性ウイルス評価のデータを要約する。

2.7.2.4.1　免疫原性

全臨床試験を通しての免疫原性データの詳細な要約、並びに PK、有効性及び安全性に及ぼすニルセビマブの免疫原性の影響の評価を、Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）（第 5 部 3.5.3 項）に示す。

ニルセビマブに対する免疫反応は、ADA 検出割合（ベースライン時点を含め、試験期間中のいずれかの時点で ADA 陽性となった被験者の割合）及び ADA 発現割合（ベースライン後のみ ADA 陽性となった被験者又はベースライン時点で ADA 陽性かつベースライン後の ADA 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合）に関して示した。1 つの又は連続する 2 つの流行シーズンでニルセビマブが単回投与された小児でのニルセビマブの臨床試験データの解析に基づき、ISI の主な結論を以下に示す。

- 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 において推奨用量のニルセビマブが投与された被験者での併合データに基づくと、初回投与から Day 361 までに治験薬投与下での ADA 陽性（すなわち ADA 発現）は 5.9%（148/2493 例）に認められ、最大抗体価の中央値は 200.0 であった。ニルセビマブの YTE 置換に対する ADA 発現割合は 4.6%（110/2404 例）であった。
  - MELODY 併合コホートにおける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被験者の大多数は、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 未満と 5 kg 以上の被験者の間で違いは認められなかった。
- MEDLEY において推奨用量のニルセビマブが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。

2.7.2.4.2　大規模疫学調査での耐性ウイルス評価

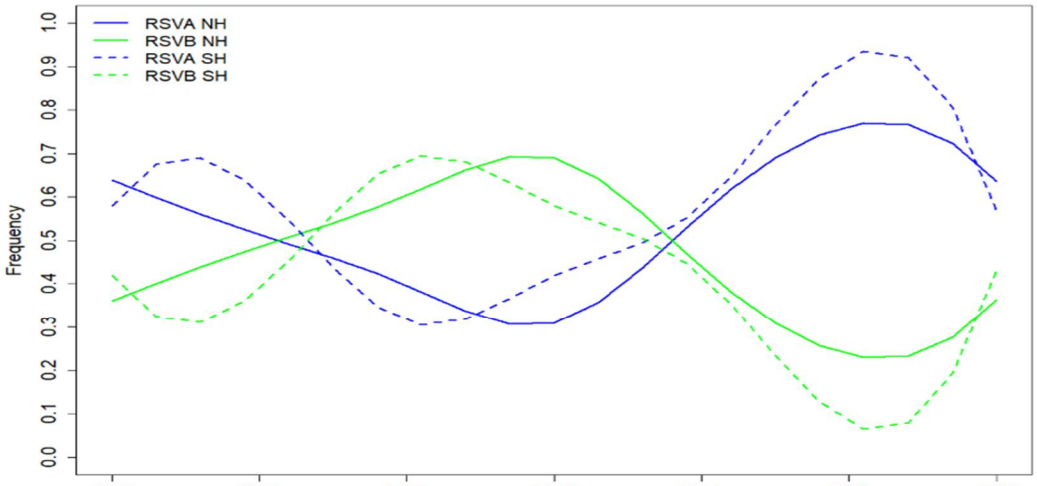
ニルセビマブは、抗原部位Ø（AA 62–96 及び 195–227）内の不連続な部位（AA 62–69 及び 196–212）で RS ウイルス F タンパク質の膜融合前構造に結合することにより RS ウイルスを中和し（Zhu et al 2017）、ウイルスと細胞膜の融合に必須な RS ウイルス F タンパク質による仲介を妨害する。RS ウイルスゲノムは複製エラーを起こしやすく、その結果、自然多型となる。受動免疫の有効性は、中和エピトープが保持されること、及び中和エスケープ変異株が低い頻度でのみ出現する場合に期待できる。

ニルセビマブの結合部位における残基の保持をレトロスペクティブに評価するために、1956～2016 年の臨床及び実験室レベルでの RS ウイルス分離株から、解析用に 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：N = 1525；RS ウイルス B 型：N = 860）を NCBI GenBank から得た（NCBI Resource Coordinators 2016）。これらの F タンパク質シーケンスは、北半球の 30 か国及び南半球の 7 か国に起源を有するものであった（報告書 ID 8897-0013、第 5 部 3.5.4 項）。シーケンス解析の履歴データに基づくと、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。

履歴データに基づくと、RS ウイルス株のニルセビマブ結合部位で同定された個別の F タンパク質における置換を含む rRSV（ニルセビマブに対する感受性が低下した変異株）には RS ウイルス B 型の L203I（3005 倍）が含まれ、また、RS ウイルス株のニルセビマブ結合部位で同定された F タンパク質のシーケンス変異を含む rRSV の中でニルセビマブに対する感受性が低下した変異株には、RS ウイルス B 型の K65Q:K68N（29.9 倍）及び K68Q:S211N（35.7 倍）が含まれた（報告書 ID 8897-0013、第 5 部 3.5.4 項）。時間的及び地理的解析により、ニルセビマブによる中和に対する感受性を顕著に低下させる F タンパク質における置換を含む RS ウイルス変異株の世界的流行頻度は、極めて低い（< 1.0%）ことが示された。

ニルセビマブの世界的な使用を前に、ニルセビマブの結合部位における残基の保持をプロスペクティブに評価し、最近の RS ウイルス株にみられる RS ウイルス F タンパク質のシーケンス変異に関する経時的な出現頻度を確立することを目的として、2 つのプロスペクティブ、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（OUTSMART-RSV 試験及び INFORM-RSV 試験）をそれぞれ 20[redacted] 年及び 20[redacted]年に開始した（表 8）。また、20[redacted]年に南アフリカでのパイロットの観察試験を実施した（Liu et al 2020）。20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 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：N = 2875；RS ウイルス B 型：N = 2800）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（報告書 ID 8897-0102、第 5 部 3.5.4 項）。RS ウイルス F タンパク質のシーケンスの約 69%は米国で採取された分離株由来であった。直近 6 年間の RS ウイルス流行シーズンを通して、RS ウイルス A 型及び 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（図 17）。2020 年の南半球の流行シーズン及び 2021 暦年では、COVID-19 パンデミックのため採取された RS ウイルス株は顕著に少なく、RS ウイルスサブタイプの優位性は過小評価されている可能性がある。

図 17　　世界的に優位性を交代しながら同時流行する RS ウイルスサブタイプ



RSVA NH	23	313	365	358	747	626	82
RSVB NH	13	296	555	797	585	193	47
RSVA SH	29	30	15	81	113	35	58
RSVB SH	21	19	33	112	82	3	44

RSV circulation frequency by subtype, hemisphere, and year from an integrated analysis of prospective RSV surveillance studies:　INFORM-RSV, OUTSMART-RSV, and pilot South Africa studies.

INFORM-RSV = International Network For Optimal Resistance Monitoring of RSV; NH = northern hemisphere; OUTSMART-RSV = Outsmart United States Targeted Surveillance of Monoclonal Antibody Resistance and Testing of RSV; RSV = respiratory syncytial virus; SH = southern hemisphere.

Source: Report ID8897-0102, Module 5.3.5.4.

表 8　　ニルセビマブの開発に際し実施した RS ウイルス分子学的サーベイランス研究の要約

Study	Study Design	Population	RSV (+) Sample Size[a]	Study Period
OUTSMART-RSV[b]	PS, MC, PV, OB	Infants (< 2 yoa), children (2–12 yoa), adolescents (12–21 yoa), adults (≥ 21 yoa)	Total planned: > 6500[a]	20[redacted] to 20[redacted]+
INFORM-RSV[c]	PS, MC, PV, OB	Infants (< 2 yoa) and young children (2–5 yoa)	Total planned: > 4000[b]	20[redacted] to 20[redacted]

[a] First 10-20 RSV-positive nasal samples/month/site x ~5 months/year (typical length of RSV season).

[b] OUTSMART-RSV; USA (20[redacted] - 20[redacted]+) from 4 geographical regions (West, Midwest, Northeast, South) at ~25-27 sites/year.

[c] INFORM-RSV (global); GBR, ESP, NLD, FIN, JPN, BRA, ZAF, AUS (20[redacted] - 20[redacted]+); CAN, FRA, GER, ITA (20[redacted] - 20[redacted]+); KOR, TWN, RUS, MEX, CHL (20[redacted] - 20[redacted]+).

INFORM-RSV = International Network For Optimal Resistance Monitoring of RSV; MC = multicentre; OB = observational; OUTSMART-RSV = Outsmart United States Targeted Surveillance of Monoclonal Antibody Resistance and Testing of RSV; PS = prospective; PV = passive; RSV = respiratory syncytial virus; RSV(+) = RSV-positive; yoa = years of age.

Source: Report ID8897-0102, Module 5.3.5.4.

2015 年以来、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 型のすべて（25 部位）及び RS ウイルス B 型の 25 部位中 22 部位で高度に保存されたままである（> 99%）（報告書 ID 8897-0102、第 5 部 3.5.4 項）。最近の流行株でみられる I206M:Q209R 組合せの多型の出現と流行により、RS ウイルス B 型の残り 3 部位のうち 1 部位ではシーケンスの 98%超が保存され、2 部位ではシーケンスの 31%超が保存されていることが示された。

ニルセビマブは、現在流行している変異株のほとんどすべてで同定されている F タンパク質の多型（RS ウイルス B 型の A103V、L172Q、S173L、K191R、Q209R 及び I206M:Q209R）を有する rRSV に対し中和活性を保持していた。ニルセビマブは、I206M を有する rRSV に対して感受性が若干低下した（5.0 倍）。しかしながら、2015 年以来、ニルセビマブ結合部位の当該置換は、Q209R の同時置換がない状態ではほとんど検出されていない（0.62%）（報告書 ID 8897-0102、第 5 部 3.5.4 項）。また、2021 年の流行で広がった別の結合部位置換の S211N では、個別（対照の 1.2 倍の変化）及び同時置換（I206M:Q209R:S211N、0.5 倍の変化）のいずれにおいても、ニルセビマブに対する感受性が保持されていた。これらの結果は、流行株で最も多くみられる RS ウイルス F タンパク質のシーケンス変異がコード化された RS ウイルス A 型及び RS ウイルス B 型分離株の多様なパネルに対し、ニルセビマブが極めて強力かつ幅広い抗ウイルス活性を示す観察結果に一致する（報告書 ID 8897-0002、8897-0011、2.6.2 項；報告書 ID 8897O-1516、8897O-1617、第 5 部 3.5.4 項）。

最後に、ニルセビマブは、パリビズマブ耐性に関連する置換（RS ウイルス A 型の K272M 及び K272T、並びに RS ウイルス B 型の K272N 及び K272Q）を有する 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 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。

2.7.2.4.3 臨床試験での耐性ウイルス評価

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で得られているウイルスの耐性に関する遺伝子型及び表現型のデータの要約を、Day 151 以降のニルセビマブ耐性の特性評価を裏付けるデータを含めて、Clinical Virology Study Report に示す（Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の Clinical Virology Study Report、第 5 部 3.5.4 項）。耐性に関するデータは、シーケンシングが実施され 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。

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者を対象としたニルセビマブの臨床試験で得られたデータの解析に基づき、抗ウイルス薬耐性に関する主な結論を以下に示す。

- Study 3 において推奨用量のニルセビマブが投与された被験者では、ニルセビマブ又はパリビズマブのいずれかに対し感受性が低下した主要な変異株は認められなかった。RS ウイルス B 型では結合部位の変異 I206M:Q209R が高頻度で認められ、最近の流行状況とは一貫していたものの、これらの変異はニルセビマブの感受性の低下とは関連していなかった。観察された RS ウイルス A 型又は RS ウイルス B 型のマイナー変異株は、いずれもパリビズマブ又はニルセビマブに対する rRSV の感受性に影響していなかった。
- Study 3 では、耐性に関連した置換（IC_{50} > 定量上限を含む）を有する被験者が 2 例認められた。RS ウイルス B 型にそれぞれ N208S 又は同時置換 I64T:K68E:I206M:Q209R を有

する当該 2 例の被験者では、投与時の体重が 5 kg 超であったことから、推奨用量より少ない用量のニルセビマブが投与されていた。

- 得られている中和データに基づけば、MELODY の被験者で認められた、RS ウイルス A 型又は RS ウイルス B 型のいずれかの F タンパク質で同定・検査された主要な変異は、いずれもニルセビマブ及びパリビズマブに対する感受性に影響しなかった。
- MEDLEY のシーズン 1 及び 2 で同定された、RS ウイルス A 型又は RS ウイルス B 型のニルセビマブ結合部位における主要又はマイナーな変異は、いずれもニルセビマブに対する rRSV の感受性に影響しなかった。
- MUSIC の被験者において、RS ウイルス B 型の 3 か所の結合部位変異（I206M、Q209R、S211N）が認められた。これらの変異は、いずれもパリビズマブ又はニルセビマブに対する感受性に影響しなかった。RS ウイルス感染が認められた被験者のうち、1 例で RS ウイルス A 型の感染が RT-PCR により確認されたが、ニルセビマブ結合部位の置換は認められなかった。

全試験を通して、以下の結果が得られた。

- 中和活性に対する感受性を保持する F タンパク質シーケンスの変異を有する RS ウイルス A 型又は RS ウイルス B 型分離株が認められた被験者の割合は、広く認められる RS ウイルス B 型のニルセビマブ結合部位の置換である I206M、Q209R 及び S211N を含めて、全試験を通して投与群間で偏りがなかった。
- ニルセビマブの推奨用量が投与され、Day 151 まで又は Day 151 以降に主要評価項目及び副次評価項目のイベントを発現した被験者では、ニルセビマブ及び／又はパリビズマブ耐性に関連した置換を含む RS ウイルスの臨床分離株は検出されなかった。耐性に関連した置換を有する被験者は 2 例のみが確認され（Study 3）、両被験者ではともに、推奨用量未満のニルセビマブが投与されていた。
- RS ウイルスによる下気道感染を発現した被験者では、ニルセビマブの中和に対し感受性を保持するニルセビマブ結合部位の置換と、RS ウイルス感染症の重症度の間に、関連は認められなかった。
- ニルセビマブの結合部位置換の割合は、ニルセビマブ群とプラセボ群で同程度であり、このことから、ニルセビマブの投与は RS ウイルス変異株の出現を誘導しないことが示唆された。

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における全投与群及び試験期間を通して極めて少なかった。

2.7.2.4.4　その他の要因による RS ウイルス検査への影響

2.7.2.4.4.1　ニルセビマブ又はニルセビマブの耐性に関連する置換が迅速抗原検査及び RT-PCR 診断検査による RS ウイルス検出に干渉する可能性

パリビズマブは、小児の RS ウイルス感染症の臨床的診断に際し、迅速抗原検出キットによる RS ウイルス検出に干渉する可能性がある（Deming et al 2013）。これに対してニルセビマブ／1G7 は、競合及び妨害試験のいずれにおいても、抗原部位 I、II 又は IV を標的とした市販の抗 RS ウイルス F 抗体を用いる 5 つの異なる RS ウイルス迅速抗原検出キット（[redacted] ウイルス検査キット、[redacted] ウイルス検査キット、[redacted] ウイルス検査キット、[redacted] ウイルス検査キット及び [redacted] ウイルス検査キット）による RS ウイルス検出に干渉しなかった（報告書 ID 8897-0009、第 5 部 3.5.4 項）。

Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイ（Quidel Corporation、San Diego、CA）による *in vitro* 診断法は、RS ウイルスの L 及び NS2 遺伝子を標的としており、ニルセビマブの臨床試験で得られた気道分泌液検体について中央検査機関で RS ウイルス検査を実施するために用いられた。別の一連の試験の検査結果から、Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイ及び前述の 5 つの異なる RS ウイルス迅速抗原検出キットは、*in vitro* で選択されたニルセビマブ耐性に関連する置換（RS ウイルス A 型の N208Y、並びに、RS ウイルス B 型の N208D、N208S、N208D:E294K、K68N:N201S 及び K68N:N208S）を有する rRSV に対し同じ感度を有しており、いずれも RS ウイルス A2 及び RS ウイルス B9320 の各実験室株を検出できることが示された（報告書 ID 8897-0012 及び報告書 ID 8897-0014、第 5 部 3.5.4 項）。

ニルセビマブによる抗ウイルス活性は RS ウイルス表面の糖タンパク質を標的としており、RT-PCR アッセイで用いられる遺伝子配列への影響はないことから、他のウイルスと同時検出できる製品も含めて RT-PCR 診断キットに対する干渉の可能性は低いと考えられる。また、ニルセビマブのエピトープは融合前 F タンパク質の抗原部位 Ø に存在するが、市販の RS ウイルス迅速抗原検査では融合前 F タンパク質及び融合後 F タンパク質の I/B、II/A 又は IV/C を標的とする抗 RS ウイルス抗体が用いられているため、これらの迅速抗原検査キットによる RS ウイルス検出にも干渉しない。

RS ウイルスの検出に際しては、あまり一般的ではない迅速抗原検査が依然として用いられているが、申請者は、ニルセビマブが表 9 に示すような F タンパク質抗原を標的とする迅速抗原検査に干渉しないことを確認している。また、標的となるウイルスタンパク質が異なる他の迅速抗原検査（Quidel Sofia 2 など）に対する干渉も恐らくないと判断している。

要約すると、以上の結果から、ニルセビマブ及びニルセビマブの耐性に関連する RS ウイルス F タンパク質における置換は、RS ウイルス検出に用いられる迅速抗原検査又は RT-PCR 検査の感受性に影響を与えないことが確認された。

表 9　米国食品医薬品局で現在 CLIA 認定が免除されている RS ウイルス迅速抗原検査法の標的抗原（FDA CLIA Currently Waived Analytes for Rapid Antigen Tests for RSV）

Test System / Manufacturer	Alternative name(s)	Document	Analyte	AstraZeneca interference testing
[redacted]		K132456	RSV F antigen	Not evaluated
[redacted]		K070747, K061008	RSV F antigen	Evaluated; No interference
[redacted]		K041445	RSV F and N antigen	Evaluated; No interference
[redacted]	[redacted]	K032166, K021687	RSV F antigen	Evaluated; No interference
[redacted]	[redacted]	K022845	RSV, antigen unspecified	Evaluated; No interference
[redacted]	[redacted]	K021789	RSV F antigen	Not evaluated
[redacted]		K162911	RSV N antigen	Not evaluated

CLIA = Clinical Laboratory Improvement Amendments
Source: FDA 2023

2.7.2.4.4.2　現在流行している RS ウイルス株の NS2 及び L 遺伝子シーケンス変異が Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイによる RS ウイルス検出に影響する可能性

ニルセビマブの臨床試験の実施と同時期に流行した RS ウイルス株が、Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイの性能に影響する可能性のあるプライマー及び／又はプローブ結合部位にシーケンス変異（NS2 及び L 遺伝子）を含んでいるか否かを判断するため、2 つの分子学的サーベイランス研究（OUTSMART-RSV［2016～2019 年］及び INFORM-RSV［2017～2021 年］）の実施中に採取された RS ウイルス分離株についてシーケンス解析を実施した。OUTSMART-RSV 試験における 3 回の流行シーズンを通して米国で得られた 120 株の RS ウイルス分離株（RS ウイルス A 型：60 株［20 株／シーズン］、RS ウイルス B 型：60 株［20 株／シーズン］）をランダムに選択し、RT-PCR による増幅及びシーケンス解析（NS2 及び L 遺伝子）に供した（報告書 ID 8897O-BAR-Q-1617、報告書 ID 8897O-BAR-Q-1718 及び報告書 ID 8897O-BAR-Q-1819、第 5 部 3.5.4 項）。これに加えて、INFORM-RSV 試験における 4 回の流行シーズンを通して北半球及び南半球の国々から得られた 1468 株の RS ウイルス分離株（RS ウイルス A 型：759 株、RS ウイル

ス B 型：709 株）のすべてをシーケンス解析（NS2 及び L 遺伝子）のために選択した（報告書 ID 8897I-BAR-Q-1718、報告書 ID 8897I-BAR-Q-1819、報告書 ID 8897I-BAR-Q-1920 及び報告書 ID 8897I-BAR-Q-2021、第 5 部 3.5.4 項）。

融解温度分析の結果から、検出された NS2 及び L 遺伝子シーケンス変異の大多数について、Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイで使用される NS2 及び L 遺伝子プライマー及び／又はプローブの結合に対する影響は極めて小さいことが示された（ΔTm = ±4°C）。NS2 及び L 遺伝子の両方にヌクレオチド置換を含むシーケンスはほとんどなく、本分析法に用いるプライマー及び／又はプローブのデザインに基づけば、NS2 又は L 遺伝子の検出に影響する可能性はないと考えられた。

要約すると、代表的な RS ウイルス分離株のシーケンシング解析から、ニルセビマブの臨床試験実施中（20[redacted]～20[redacted] 年）に流行した RS ウイルス A 型及び RS ウイルス B 型は、いずれも Lyra® RSV + hMPV RT-PCR アッセイにより検出できる可能性が最も高いことが示唆された。