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]

2.7.3　臨床的有効性
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 8
本概要に記載した臨床試験 9
2.7.3.1 背景及び概観 10
2.7.3.1.1 背景及び臨床上のアンメットニーズ 10
2.7.3.1.2 ニルセビマブの臨床試験の目的及び範囲 11
2.7.3.1.2.1 試験デザインの概要 19
2.7.3.1.2.1.1 Study 3 及び MELODY 19
2.7.3.1.2.1.2 MELODY 主要コホートと Study 3 推奨用量の併合解析の根拠 24
2.7.3.1.2.1.3 試験デザインの概要（MEDLEY） 25
2.7.3.1.2.1.4 試験デザインの概要（MUSIC） 29
2.7.3.1.2.2 有効性の評価方法 30
2.7.3.1.2.2.1 調査 30
2.7.3.1.2.2.2 症例の評価 31
2.7.3.1.2.2.3 各評価項目の定義の根拠 31
2.7.3.1.2.3 有効性の解析 35
2.7.3.1.2.3.1 有効性の主要評価 36
2.7.3.1.2.3.2 統計手法 37
2.7.3.1.2.3.3 ニルセビマブによる発症抑制例数の評価のための解析 41
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 42
2.7.3.2.1 臨床試験の一覧表 42
2.7.3.2.2 個々の試験の記述 42
2.7.3.2.2.1 D5290C00003 試験（Study 3） 42
2.7.3.2.2.2 D5290C00004 試験（MELODY） 44
2.7.3.2.2.3 D5290C00005 試験（MEDLEY） 47
2.7.3.2.2.4 D5290C00008 試験（MUSIC） 50
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 51
2.7.3.3.1 試験対象集団 51
2.7.3.3.1.1 臨床試験における被験者の内訳 51
2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱 56
2.7.3.3.1.2.1 COVID-19 による治験実施計画書からの逸脱及び中断 57
2.7.3.3.1.3 解析対象集団 58
2.7.3.3.1.4 被験者の人口統計学的特性及び基準値の特性 61
2.7.3.3.1.5 病歴 68
2.7.3.3.1.6 治療遵守 68
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 68
2.7.3.3.2.1 有効性の提示方法の概要 68
2.7.3.3.2.1.1 主な有効性の所見の要約 69
2.7.3.3.2.2 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）におけるニルセビマブの有効性 73

2.7.3.3.2.2.1 主要評価項目：MA RSV LRTI に対する有効性 73
2.7.3.3.2.2.2 副次評価項目：入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性 79
2.7.3.3.2.3 RS ウイルスのサブタイプ別の有効性の解析及び追加のウイルス学的解析 82
2.7.3.3.2.4 探索的評価項目 85
2.7.3.3.2.4.1 探索的評価項目：MA RSV LRTI（非常に重度）に対する有効性 85
2.7.3.3.2.4.2 MA RSV LRTI の代替定義を用いた有効性解析 88
2.7.3.3.2.4.3 入院を伴う RS ウイルスによる呼吸器疾患に対する有効性 91
2.7.3.3.2.4.4 「原因を問わない」呼吸器疾患に対する有効性 94
2.7.3.3.2.4.5 疾患重症度の指標及び治療の詳細 96
2.7.3.3.2.4.6 医療資源の利用 107
2.7.3.3.2.4.7 ニルセビマブによる発症抑制例数の評価 110
2.7.3.3.2.5 重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い 24 か月齢以下の小児における発症抑制（MEDLEY 及び MUSIC） 112
2.7.3.3.2.5.1 MEDLEY 112
2.7.3.3.2.5.2 MUSIC 112
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 113
2.7.3.3.3.1 有効性に対する月齢の影響の探索的解析 118
2.7.3.3.3.2 ベースライン時の母乳栄養状況別の有効性の探索的解析 119
2.7.3.3.4 抗薬物抗体及び有効性 120
2.7.3.3.5 有効性の結論 122
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 124
2.7.3.4.1 第 III 相試験の用量の選択 124
2.7.3.4.2 推奨用法・用量 124
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 125
2.7.3.6 付録 130
2.7.3.6.1 有効性の事後解析の解析結果 130
2.7.3.6.2 国別の臨床ガイドラインの要約 130
2.7.3.6.3 補足データ 137

表目次

表 1 本概要に記載した臨床試験 9
表 2 ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験 14
表 3 有効性の目的（Study 3 及び MELODY） 21
表 4 有効性の評価項目の定義の概要 32
表 5 MA RSV LRTI（主要評価項目）の定義の基準 34
表 6 主要 Estimand の主な要素（Study 3） 36
表 7 主要 Estimand の主な要素（MELODY） 37
表 8 評価項目及びコホート別の事前の規定及び多重性防御の概要 38

表 9 被験者の内訳：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量 53
表 10 解析対象集団：MELODY 及び Study 3 59
表 11 解析対象集団：MEDLEY シーズン 1 60
表 12 解析対象集団：MEDLEY シーズン 2 60
表 13 解析対象集団：MUSIC 61
表 14 主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量 63
表 15 主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1 及び MEDLEY シーズン 2 65
表 16 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）に対する有効性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 75
表 17 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）に対する有効性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 81
表 18 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における RS ウイルスのサブタイプ別の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合：MELODY 主要コホート、MELODY 安全性コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 83
表 19 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における RS ウイルスのサブタイプ別の Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合：MELODY 主要コホート、MELODY 安全性コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 84
表 20 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）に対する有効性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 86
表 21 MA RSV LRTI の重症度の複合順序スコア：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 87
表 22 比例オッズモデル：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 87
表 23 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までのすべての MA RSV LRTI（中央判定 RT-PCR 又はその他の検査で RS ウイルス陽性）の代替定義を用いた有効性解析：MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 89
表 24 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの入院を伴う評価項目の代替定義を用いた有効性解析：MELODY 主要コホート、

Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 92

表 25 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの原因を問わない呼吸器疾患の代替定義を用いた有効性解析：MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 95

表 26 入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標：MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量 96

表 27 Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例に対する治療：Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート 98

表 28 Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例の酸素飽和度：Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート 101

表 29 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標（評価項目別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 103

表 30 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの RS ウイルスによる入院を伴うイベントを発現した症例に対する治療（評価項目別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 105

表 31 Day 151 までの MA RSV LRTI に対する医療資源の利用：MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 108

表 32 Day 151 までのすべての MA LRTI に対する医療資源の利用：MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 109

表 33 一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンにおける MA RSV LRTI の発症抑制例数及び発症抑制に必要な投与例数の解析：MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量 111

表 34 Day 151 までの MA RSV LRTI（治験実施計画書で定義）に対する、試験、月齢（連続変数）及び半球を共変量とした解析：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 119

表 35 ベースライン時の母乳栄養状況別の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合：MELODY 併合コホート 120

表 36 免疫原性の部分集団別の MA RSV LRTI（主要評価項目）及び入院を伴う MA RSV LRTI（副次評価項目）の発現割合：MELODY 併合コホート、Study 3 121

表 37 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 361 までのニルセビマブの有効性を支持するデータ：MELODY 主要コホート、Study 3 126

表 38 国別の下気道感染による入院基準に関する臨床ガイドラインの推奨内容及び登録被験者数：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 131

表 39 国別及び細気管支炎／下気道感染の臨床ガイドライン別の MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の被験者数：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 135
表 40 有効性評価項目別の Day 151 までの MA RSV LRTI の症例における疾患重症度の指標（正期産児及び早産児［在胎期間 29 週以上］）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団、MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量 137
表 41 有効性評価項目及び地域別の Day 151 までの MA RSV LRTI の症例における疾患重症度の指標（正期産児及び早産児［在胎期間 29 週以上］）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 141
表 42 地域別の入院を伴う評価項目に対する治療法：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 143

図目次

図 1 ニルセビマブのランダム化試験 3 試験（評価試験）の在胎期間に関する組入れ基準 13
図 2 Study 3 及び MELODY の試験デザイン概要 20
図 3 MELODY の治験実施計画書で事前に規定した有効性の主要評価項目と副次評価項目の階層的検定手順 24
図 4 MEDLEY の試験デザイン概要 27
図 5 MUSIC の試験デザイン概要 30
図 6 被験者の内訳：MEDLEY シーズン 1（全スクリーニング例） 55
図 7 被験者の内訳：MEDLEY シーズン 2（ITT 解析対象集団） 56
図 8 重要な有効性の評価項目（MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI、MA RSV LRTI［非常に重度］）における Day 151 までのニルセビマブのベネフィット：MELODY 及び Study 3 71
図 9 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：Study 3 77
図 10 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：Study 3 推奨用量 77
図 11 正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート 78
図 12 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 79
図 13 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：Study 3 114

図 14 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：Study 3 推奨用量 115

図 15 正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：MELODY 主要コホート 116

図 16 Day 151 までの MA RSV LRTI（治験実施計画書で定義、観測値）の発現割合の部分集団解析（ITT 解析対象集団）：MELODY 併合コホート 117

図 17 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 118

図 18 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 361 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 127

図 19 南アフリカの被験者における Day 361 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート 128

図 20 RS ウイルスの感染状態別の抗 RS ウイルス中和抗体の血清中濃度の幾何平均値（AT 解析対象集団）：MELODY 主要コホート（上図）、Study 3（下図） 129

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	antidrug antibody：抗薬物抗体
AT	As-treated
AUC	area under serum concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
CHD	congenital heart disease：先天性心疾患
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use：医薬品委員会
CI	confidence interval：信頼区間
CLD	chronic lung disease：慢性肺疾患
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COVID-19	coronavirus infectious disease - 2019：新型コロナウイルス感染症
CPAP	continuous positive airway pressure：持続陽圧呼吸療法
CSR	clinical study report：治験総括報告書
DCO	data cut off：データカットオフ
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HFNC	high-flow nasal cannulae：高流量鼻カニューレ
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
IEA	integrated (ie, pooled) efficacy analysis：統合（併合）有効性解析
ICU	intensive care unit：集中治療室
ITT	Intent-to-treat
MA	medically attended：受診を要した
MA LRTI	medically attended lower respiratory tract infection：受診を要した下気道感染
MA RSV	medically attended respiratory syncytial virus：受診を要した RS ウイルスによる
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
NE	not evaluated：評価せず
NIRS/NIRS	MEDLEY においてシーズン 1 でニルセビマブ、シーズン 2 でニルセビマブが投与された群
NOCD	new onset chronic disease：新規発症慢性疾患
PALI/NIRS	MEDLEY においてシーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でニルセビマブが投与された群
PALI/PALI	MEDLEY においてシーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でパリビズマブが投与された群
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PP	Per-protocol
RR	relative risk：相対リスク
RRR	relative risk reduction：相対リスク減少

略語及び専門用語	用語の説明
RT-PCR	reverse transcriptase polymerase chain reaction：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
YTE	M252Y/S254T/T256E substitutions in the immunoglobulin heavy chain to increase FcRn affinity that results in the increased half-life of an antibody：抗体の半減期を改変する免疫グロブリン重鎖定常領域のアミノ酸置換（M252Y/S254T/T256E）
超早産児	在胎期間 29 週未満
極早産児	在胎期間 29 週以上 32 週未満
中等度早産児	在胎期間 32 週以上 35 週未満
後期早産児	在胎期間 35 週以上 37 週未満
正期産児	在胎期間 37 週以上
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。
MELODY 主要コホート	MELODY (Primary Cohort)
MELODY 安全性コホート	MELODY (Safety Cohort)
MELODY 併合コホート	MELODY (All Subjects)
Study 3 推奨用量	Study 3 (Proposed Dose)
MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団	MELODY (Primary Cohort)/Study 3 Pool
MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団	MELODY (Primary Cohort)/Study 3 (Proposed Dose) Pool
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

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

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景及び臨床上のアンメットニーズ

RS ウイルスは、新生児、乳幼児及び低年齢の小児の下気道感染（肺炎及び細気管支炎を含む）において、世界的に最も一般的な原因であり、RS ウイルスによる下気道感染は入院の主な原因となっている。2019 年には、5 歳未満の小児のうち 3300 万人が RS ウイルスによる下気道感染を発症し、360 万人がそれにより入院したと推定されている（Li et al 2022）。

RS ウイルスの世界的な流行は例年ほぼ予測可能である。RS ウイルスの流行時期について、各半球で緯度による差異が世界的に認められている（Li et al 2019）。米国では、RS ウイルスの感染は一般的に 10 月から 3 月にかけて活発であり、1 月がピークである（Li et al 2019）。米国保健福祉省によると、米国における RS ウイルスの流行期間の中央値は、地域によって 11～17 週間である（Staadegaard et al 2021）。2020～2021 年の流行シーズンは例年と異なり、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の予防策の影響により、RS ウイルスの大きな流行は起こらなかった。その結果、RS ウイルスに曝露したことがなく感染しやすい小児の集団が増加し、コロナウイルス感染対策の行動制限の解除後には、例年とは異なる時期に RS ウイルスの流行が認められた（CDC 2021a、CDC 2021b、Ujiie et al 2021、van Summeren et al 2021、Williams et al 2021）。

RS ウイルスによる下気道感染の負荷は生後 1 年目で高く、この年齢層の最も多い入院理由である（Hall 2001、Hall et al 2013、Murray et al 2014、Rha et al 2020）。スコットランド、フィンランド、ノルウェー及びデンマークにおける 1000 人あたりの RS ウイルス関連の平均年間入院率は、1 歳未満では 8.6～22.3、1～4 歳では 0.2～2.24 であった（Reeves et al 2020）。北米及び欧州における疫学研究の系統的レビューでは同様の入院率及び傾向が認められ、RS ウイルス関連の急性呼吸器感染による 1000 人あたりの年間入院率は、生後 1 年目では 3.2～42.7 であり、年齢の上昇とともに減少し、1～4 歳では 0.6～1.78 であった（Bont et al 2016）。なお、報告された RS ウイルス関連の入院率は、研究ごと及び同一研究内の流行シーズンごとにばらつきが大きかった（Bont et al 2016）。慢性肺疾患（CLD）、先天性心疾患（CHD）及び早産などの医学的背景を有する一部の小児ではリスクがより高くなっている（Chaw et al 2020a、Chaw et al 2020b、Murray et al 2014）。ただし、すべての新生児及び乳幼児は重度の RS ウイルスによる下気道感染のリスクを有しており、RS ウイルスによる下気道感染により入院した新生児及び乳幼児の過半数は、既知のリスク因子を有さない健康な正期産児であった（Hall et al 2013、Murray et al 2014、Rha et al 2020）。

RS ウイルスによる下気道感染は、浮腫及び粘液分泌の増加を伴う末梢気道上皮の壊死及び脱落と関連しており、低年齢の小児では気流閉塞並びに典型的な臨床像である過膨脹、無気肺及び喘鳴の原因となる（Hall 2001）。外来患者における RS ウイルス感染の管理は基本的に対症療法であり、補水が行われる。RS ウイルス感染により入院した小児の治療では、疾患の重症度に応じて酸素補給、経鼻的持続陽圧呼吸療法（CPAP）、高流量鼻カニューレ（HFNC）療法又は人工呼吸器などが使用される場合がある（Turnham et al 2017、NICE 2021）。気管支拡張薬及びステロイドは、RS ウイルスによる細気管支炎の管理におけるベネフィットが示されていないため、推奨されていない（NICE 2021、Corneli et al 2007、Kerr 2007、Fernandes et al 2013、Gadomski and Scribani 2014、Fogleman 2014）。重度の下気道感染により入院した新生児、乳幼児及び低年齢の小児における RS ウイルス感染症の治療法として、一部の国ではリバビリンのエアロゾルによる抗ウイルス療法が承認（日本では未承認）されているが、その使用は有効性、安全性及び費用の問題により制限されている（Domachowske et al 2021）。

すべての新生児及び乳幼児で RS ウイルス感染症を予防することは、公衆衛生上の重要な優先事項である（Giersing et al 2019）。しかし、ワクチン開発に 60 年以上が費やされているにもかかわらず、承認されたワクチンはない（Ruckwardt et al 2019）。現在承認されている RS ウイルス感染症の発症抑制を目的とする薬剤はシナジス®（パリビズマブ、米国で 1998 年、欧州で 1999 年に承認、日本で 2002 年に承認）のみであり、重度の RS ウイルス感染症のリスクが最も高い新生児及び乳幼児（在胎期間 35 週以下の早産児、未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する 2 歳未満の小児など）のみを適応としている。パリビズマブは RS ウイルスの F タンパク質に対するヒト化 RS ウイルスモノクローナル抗体である（Johnson et al 1997）。パリビズマブは消失半減期が約 1 か月であるため、RS ウイルス流行シーズンを通して毎月投与（筋肉内注射）する必要がある。また、推奨されるパリビズマブの投与対象がさらに限定される国もある。その場合、パリビズマブは高リスクの新生児及び乳幼児の比較的小規模な集団のみで適応となり、RS ウイルス感染による疾病負荷を減少させる効果は限られる。

以上より、健康な新生児及び乳幼児を含む幅広い集団に対して承認されている RS ウイルス感染症の発症抑制を目的とする薬剤及び推奨されている RS ウイルス感染症の治療薬は存在しないため、ほとんどの新生児及び乳幼児は RS ウイルスに対して無防備であり、新たな選択肢に対するニーズが高まっている。

2.7.3.1.2 ニルセビマブの臨床試験の目的及び範囲

臨床データパッケージには、評価資料としてランダム化、二重盲検、対照試験が 3 試験含まれている（表 2）：

- 後期第 II 相試験 D5290C00003（Study 3、完了）：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）を対象としたプラセボ対照試験
- 第 III 相試験 D5290C00004（MELODY、実施中）：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）を対象としたプラセボ対照試験
- 第 II/III 相試験 D5290C00005（MEDLEY、実施中）：生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える高リスクの早産児（在胎期間 35 週未満）及び生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する小児を対象とした実薬（パリビズマブ）対照試験

臨床データパッケージには、以下のニルセビマブの非盲検、非対照試験も含まれている（表 2）：

- 第 II 相試験 D5290C00008（MUSIC、実施中）：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 24 か月齢以下の小児を対象としたニルセビマブの非盲検、非対照試験

また、ランダム化、二重盲検、単回投与、用量漸増、薬物動態（PK）試験 2 試験のデータも含まれている：

- 第 I 相試験 D5290C00001（Study 1、完了）：健康成人を対象としたプラセボ対照試験

- 後期第 I 相／前期第 II 相試験 D5290C00002（Study 2、完了）：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）を対象としたプラセボ対照試験

本概要に記載した臨床試験の治験総括報告書（CSR）の資料番号（第 5 部）を表 1 に示した。MELODY 及び Study 3 では、正期産児及び早産児を対象にニルセビマブの有効性、安全性、PK 及び抗薬物抗体（ADA）の解析を実施した。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）を組み入れた（主要コホート 1490 例、安全性コホート 1516 例）。Study 3 では、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）を組み入れた（全ランダム化例 1453 例）。MELODY 及び Study 3 の試験デザインについては 2.7.3.1.2.1 項で詳述する。Study 3 は完了している。MELODY は実施中であるが、主要解析は完了している。Study 3 及び MELODY の試験デザイン及び実施状況の詳細については図 2 及び 2.7.3.1.2.1.1 項に示した。

MEDLEY では、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い小児を対象にニルセビマブの安全性、PK 及び ADA の解析を実施した。MEDLEY の対象集団は、2 つのコホート（早産児コホート及び CLD/CHD コホート）からなり、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるランダム化された被験者合計 925 例で構成された。早産児コホートでは CLD 又は CHD を有さない早産児（在胎期間 35 週未満）615 例がランダム化され、CLD/CHD コホートでは未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する正期産児及び早産児 310 例がランダム化された。なお、CLD/CHD コホートの被験者の多くは早産児であった。CLD/CHD コホート 310 例のうち、262 例は生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで試験を継続した。MEDLEY では、主要解析（生後初回の RS ウイルス流行シーズン［シーズン 1］）及びシーズン 2 解析（生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン［シーズン 2］）の両方を実施した（2.7.3.2.2.3 項）。MEDLEY のシーズン 1 及びシーズン 2 の集団では、PK に基づく外挿によりニルセビマブの有効性を評価した（臨床薬理試験 2.7.2.3.7 項）。

MUSIC では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに組み入れられた免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児 60 例を対象に、Day 151 までの受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（MA RSV LRTI）の発現に関する記述的データを要約した。本試験では、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者を組み入れた。

以上より、MELODY 及び Study 3 のデータ並びに MEDLEY 及び MUSIC の補足的データに基づき、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び早産児の幅広い集団（図 1）におけるニルセビマブの有効性を評価した。また、MEDLEY 及び MUSIC のデータに基づき、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い小児におけるニルセビマブの有効性も評価した。PK は臨床試験の併合データに基づく母集団 PK モデルを用いて評価し、曝露－反応解析及び PK に基づく外挿に利用した。

図 1　　ニルセビマブのランダム化試験 3 試験（評価試験）の在胎期間に関する組入れ基準

	Classification (wGA)																			
	Preterm														Term					
	Extremely							Very			Moderately			Late						
Study	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
Without CLD/CHD																					
Study 3																					
MELODY																					
MEDLEY [a] (preterm cohort)																					
With CLD/CHD																					
MEDLEY [a] (CHD/CLD cohort)																					

[a] Palivizumab eligible, according to approved indication (Synagis SmPC 2021, Synagis PI 2021) and local or national guidelines.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MEDLEY = Study D5290C00005; MELODY = Study D5290C00004; Study 3 = Study D5290C00003; wGA = weeks gestational age.

表 2　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

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

表 2　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

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

表 2　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

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

表 2　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.7.3.1.2.1 試験デザインの概要

2.7.3.1.2.1.1 Study 3 及び MELODY

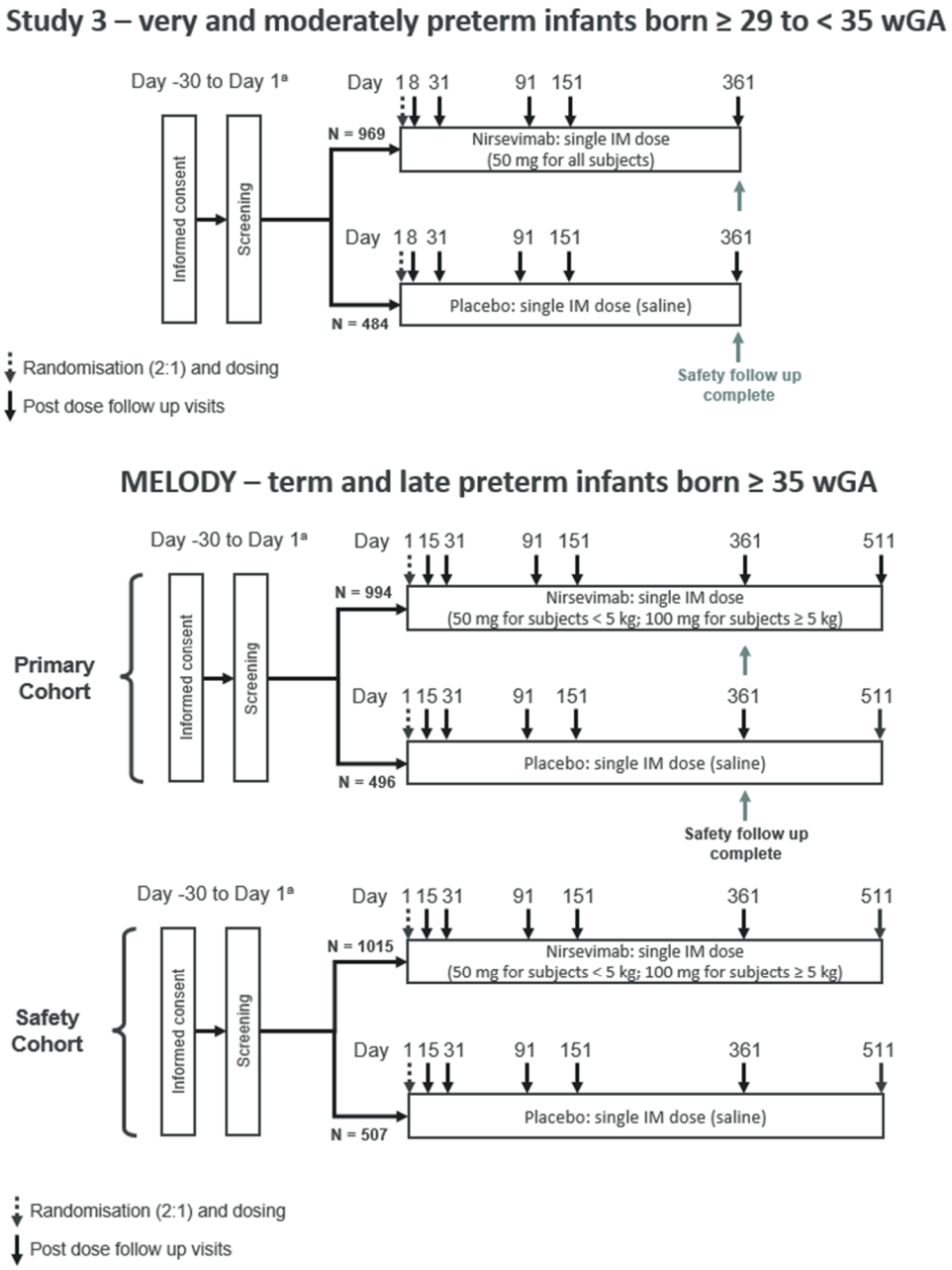
Study 3 及び MELODY の試験デザインは、同様のランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。いずれの試験も同じ主要評価項目（生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児における Day 151 までの MA RSV LRTI）について、ニルセビマブのプラセボ（2 : 1 でランダム化）に対する有効性を評価するための被験者数を設定した（図 2、表 3、MA RSV LRTI の定義は表 4）。両試験は相補的であり、2 つの異なる試験対象集団でニルセビマブの評価を実施し、Study 3 は極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）、MELODY は正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象とした。両試験は順次実施したが、併合解析を実施することを意図して同様のデザインを採用した。

MELODY の計画中、より重篤な RS ウイルス感染症の管理が入院から外来治療に移行しつつあること（FDA 2017）、また、正期産児及び後期早産児における事前に規定した副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）の発現割合が低く、MELODY 単独では統計学的有意差を検出できない可能性があることが判明した。現実的な目標例数の範囲内で対応するため、主要評価項目と副次評価項目の階層的検定手順を MELODY の治験実施計画書第 1 版で事前に規定した（MELODY の治験実施計画書［第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.1］、2.7.3.1.2.1.2 項、図 3）。

いずれの試験でも、有効性及び安全性プロファイルを推定するためのプラセボ対照群の設定に関する地域又は国のガイドラインに従って、RS ウイルス感染症の発症抑制を目的とする薬剤（パリビズマブ）に投与対象となる小児を除外した。

有効性の主要解析は、Day 151（一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンに相当）に実施した（図 2）。有効性の目的及び評価項目は両試験で同一であった（表 3）。安全性の追跡期間は、いずれの試験でも Day 361 までとした。MELODY で用いた用法・用量は、Study 3 のデータに基づき決定した（下記及び 2.7.3.4.1 項）。

図 2　Study 3 及び MELODY の試験デザイン概要



[a] Screening and Day 1 visits could occur on the same day.

Subjects were monitored for LRTI throughout the course of the studies.

IM = intramuscular; LRTI = lower respiratory tract infection; N = number randomised; wGA = weeks gestational age.

Source: MELODY CSP (see Appendix 16.1.1, MELODY iCSR); Table 14.1.1.b, Table 14.1.1.a, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Study 3 CSP (see Appendix 16.1.1, Study 3 CSR); Table 14.1.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1.

表 3　　有効性の目的（Study 3 及び MELODY）

MELODY		Study 3	
目的	評価項目	目的	評価項目
有効性の主要目的／評価項目			
• 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）を対象に、固定用量のニルセビマブ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 [a]	• Day 151 まで（一般的な 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）の発現	• 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 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	• 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンにおける RT-PCR で確認された MA RSV LRTI（入院及び外来）の発現
有効性の副次目的／評価項目			
• 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する	• Day 151 まで（一般的な 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 RS ウイルスに起因する入院の発現	• 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する	• 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンにおける RT-PCR で確認された RS ウイルスに起因する入院の発現

[a] 日本の被験者の在胎期間は 36 週 0 日以上とした。

[b] 目的及び評価項目の詳細については、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Section 8 及び MELODY 中間 CSR Section 8 を参照のこと。

CSR = 治験総括報告書、MA RSV LRTI = 受診を要した RS ウイルスによる下気道感染、RT-PCR = 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

Study 3 では、1453 例が 2：1 の割合でニルセビマブ 50 mg（被験者の体重は問わない）又はプラセボにランダムに割り付けられ、単回筋肉内投与された。ランダム化は半球（北半球、南半球）及びランダム化時の被験者の月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超）により層別化した。6.0 か月齢超の被験者の組入れは約 500 例を上限とした。すべての被験者に対して、投与後約 360 日間の追跡調査を実施することとした。Study 3 は 2018 年 12 月に完了し、COVID-19 のパンデミックによる影響を受けなかった。

Study 3 における PK 解析及び曝露－反応解析により、体重が 5 kg 以上の被験者に 50 mg の用量で投与した場合はニルセビマブの目標曝露量が達成されないことが判明した。したがって、MELODY 及び MEDLEY では、生後初回の 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンを通して十分なニルセビマブの血清中曝露量を確保するため、体重別固定用量（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）を設定した。Study 3 では、ランダム化された 860 例がニルセビマブの推奨用量（体重 5 kg 未満に対して 50 mg）を投与された。有効性は、この部分集団（「Study 3 推奨用量」と呼称）を対象に評価した。この部分集団を対象に実施した解析の根拠については 2.7.3.1.2.1.2 項に記載した。

MELODY では、3012 例が 2：1 の割合でニルセビマブ（2009 例、体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）又はプラセボ（1003 例）にランダムに割り付けられ、単回筋肉内投与された。ランダム化は半球（北半球、南半球）及びランダム化時の被験者の月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超）により層別化した。

MELODY の流行シーズンにおける被験者登録は、北半球では 2019 年 7 月 23 日に開始され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで継続された。南半球の南アフリカでの被験者登録は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで継続された。2020 年 3 月 11 日に COVID-19 のパンデミックが宣言され、南半球の他の国で 20[redacted] 年 [redacted] 月から予定されていた被験者登録が中断された。その後、南半球における被験者登録は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に再開され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始された北半球における被験者登録とともに、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の本試験の被験者登録の完了まで継続された。

MELODY の試験デザインは、COVID-19 パンデミック対策によると考えられる RS ウイルス感染者数の大幅な減少、及びパンデミックによる試験運用上の課題に対応するために変更された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、米国食品医薬品局（FDA）とアストラゼネカ社は COVID-19 及び RS ウイルス感染者の大幅な減少が[redacted]に及ぼす影響について協議した（[redacted] Meeting）。その結果、[redacted]、被験者登録の中断までにランダム化された 1490 例を対象に主要解析を実施することが合意された。また、新たに設定した安全性コホートへの被験者登録により、本試験で予定していた被験者数を確保することも合意された（[redacted] [redacted] [redacted]［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.1］）（図 2）。主要コホートと安全性コホートの二重盲検を維持するため、盲検が破られるリスクのあるすべてのデータは、第三者機関によってコホート別に分割して管理された。主要解析のデータベースロック後、主要コホートの盲検解除されたデータのみが解析のため治験依頼者へ送付された。主要コホートの盲検が維持されていることを保証するため、すべての治験実施医療機関の担当者、被験者及び治験チームの担当者（被験者に関する助言や決定、日常的なやり取りに関与する者）は、試験終了時（すべての被験者が Day 511 を完了）まで盲検下に置かれた。安全性コホートでは、主要コホートのデータベースロックまで、被験者登録又はデータ収集は実施しなかった。したがって、安全性コホートにおけるデータの収集は完全な二重盲検下で実施され、データセットの厳密性は最適であった。

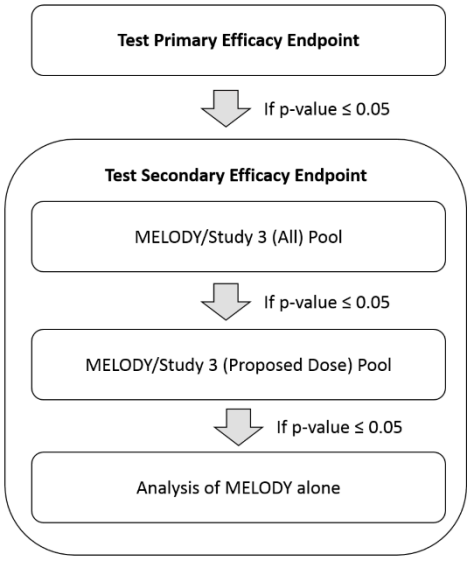
主要コホート及び安全性コホートでは、同一の組入れ基準、調査方法、症例の評価及び評価項目の定義を用いた同一の治験実施計画書に従い、完全な二重盲検下で、後期早産児及び正期産児

からなる同一の集団を組み入れた。すべての被験者に対して Day 511 まで追跡調査を実施することとした。Day 362 から Day 511 の追跡調査は、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにおける MA RSV LRTI の発現を調査するために実施し、この期間の安全性情報の収集は不要とした。この生後 2 回目の流行シーズンにおけるイベント発現の調査は、[redacted]ことととした FDA の要請（[redacted] meeting、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に応じたものであった。

主要コホートの主要解析は完了しており（データカットオフ［DCO］：2021 年 3 月 11 日）、MA RSV LRTI を評価項目とした主要目的は達成された（2.7.3.3.2.2.1 項）。安全性コホートの解析（安全性解析）も完了し（DCO：2022 年 3 月 31 日）、この解析には主要コホートにおける Day 511 まで（生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン）の MA RSV LRTI の発現のデータも含まれた（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.1.13.a）。

副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI については、適切に多重性を調整した上で MELODY と Study 3 の併合データを解析することを MELODY の治験実施計画書第 1 版（2019 年 4 月 5 日、第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.1）で事前に規定した。主要評価項目と副次評価項目の階層的検定手順を、試験開始前に MELODY の治験実施計画書第 1 版（2019 年 4 月 5 日、第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.1）で事前に規定した。採用した階層的検定手順の概要を図 3 に示す。

図 3　MELODY の治験実施計画書で事前に規定した有効性の主要評価項目と副次評価項目の階層的検定手順



Primary endpoint = MA RSV LRTI through 150 days post dosing.
Secondary endpoint = MA RSV LRTI with hospitalisation through 150 days post dosing.
Only the Primary Cohort in the MELODY study was used for hierarchical testing.
MELODY/Study 3 Pool: includes efficacy data from all randomised subjects from MELODY (Primary Cohort) and Study 3.
MELODY/Study 3 (Proposed Dose) Pool: includes efficacy data from all randomised subjects in MELODY (Primary Cohort) but only those subjects in Study 3 who weighed < 5 kg at the time of dosing. This pool is a subpopulation of the MELODY/Study 3 Pool and is limited to subjects who were randomised to receive the proposed dose.
LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.

主要コホートと安全性コホートの併合データ（MELODY 併合コホート）についても有効性を評価した。MELODY 併合コホートは、正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象に、重度の MA RSV LRTI に対するニルセビマブの有効性を評価した最大のデータセットである。MELODY 併合コホートにおける有効性の探索的解析は、安全性コホートの盲検解除前に事前に規定した（統計解析計画書補遺 2［第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.9］）。MELODY 併合コホートでは、Day 151 までのデータ及び安全性解析の DCO 日（2022 年 4 月 29 日）までのデータを解析した。

2.7.3.1.2.1.2　MELODY 主要コホートと Study 3 推奨用量の併合解析の根拠

MELODY の主要コホート（正期産児及び後期早産児［在胎期間 35 週以上］）及び Study 3 で推奨用量を投与した極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）による併合解析を行うことの根拠は、この解析により効能・効果案における推奨用量のニルセビマブの期待されるベネフィットについて 1 つの明確な評価が得られ、ニルセビマブの効果についての詳細を示せること、また、医師の臨床上の意思決定をサポートするニルセビマブの重要な情報を提供できることである。したがって、これらの併合データは重要であると考えられる。併合解析の妥当性の根拠を以下に示す。

- ニルセビマブの作用機序（細胞への RS ウイルスの侵入阻害）は在胎期間の影響を受けないため、正期産児と早産児の試験コホートは有効性（RS ウイルス感染の臨床経過の違いにかかわらず）に関して均質な集団と見なすことが可能であり、併合集団を対象に有効性を評価することは妥当である。
- 両試験はいずれも二重盲検、プラセボ対照、大規模試験であり、同一の対照群との直接の比較が可能である。
- 両試験はいずれも被験者を 2：1 の割合でニルセビマブ又はプラセボにランダムに割り付け、ランダム化は半球（北半球、南半球）及びランダム化時の被験者の月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超）により層別化した。
- 在胎期間（MELODY では正期産児及び後期早産児［在胎期間 35 週以上］、Study 3 では極早産児及び中等度早産児［在胎期間 29 週以上 35 週未満］を登録）を除き、選択／除外基準も両試験で類似していた。
- 前述したとおり、調査方法、症例の評価及び評価項目の定義は両試験で同一であった。
- PK 解析の結果、両集団で曝露量は同様であり、いずれも臨床的に有効な目標曝露量を達成していた。

COVID-19 パンデミックの影響も併合解析の根拠を強めるものであった。運用上の課題及び RS ウイルス感染の減少により MELODY の被験者登録を中断する必要があり、中断時に登録されていた被験者を対象に主要解析を実施することが決定された。このことは MELODY の副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI に関する統計学的検出力をさらに減少させた。副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI について、MELODY の主要コホートと Study 3 の併合データを用いた階層的検定手順を実施することを治験実施計画書改訂 1（2021 年 2 月 1 日、第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.1）で規定し、詳細は統合有効性解析（IEA）の統計解析計画書（第 5 部 3.5.3 項）で事前に規定した。

2.7.3.1.2.1.3 試験デザインの概要（MEDLEY）

MEDLEY 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適応となる高リスクの小児を対象にニルセビマブの安全性、PK、ADA 反応及び記述的な有効性を評価するランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照試験であり、現在実施中である。MEDLEY の試験デザイン（シーズン 1 及びシーズン 2）を図 4 に示す。

MEDLEY では、MELODY 及び Study 3 で用いた主要及び副次評価項目の定義と同一の定義（表 4）を用いて MA RSV LRTI の発現のデータを収集した。ただし、CLD 又は CHD の小児については一部調整（2.7.3.1.2.2.3 項）を加えた。

試験の実施に対する COVID-19 の影響を軽減するため、FDA との協議（[redacted] Meeting、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）での助言に従って、[redacted]。この被験者数は安全性（主要目的）及び PK の頑健な評価をする上で十分であった。

MEDLEY では、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるパリビズマブの適応となる小児が合計 925 例ランダム化された（図 4 及び 2.7.3.3.1.1 項）。早産児コホートには、CLD 又は CHD を有さない在胎期間 35 週未満の小児 615 例が含まれた。CLD/CHD コホートには、未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する小児 310 例が含まれた。CHD を有する被験者は 104 例、CLD を有する被験者は 217 例、CHD と CLD の両方を有する被験者は 12 例（在胎期間 29 週未満の被験者 5 例を含む）であり、CLD を有する被験者 117 例及び CHD を有する被験者 1 例は在胎

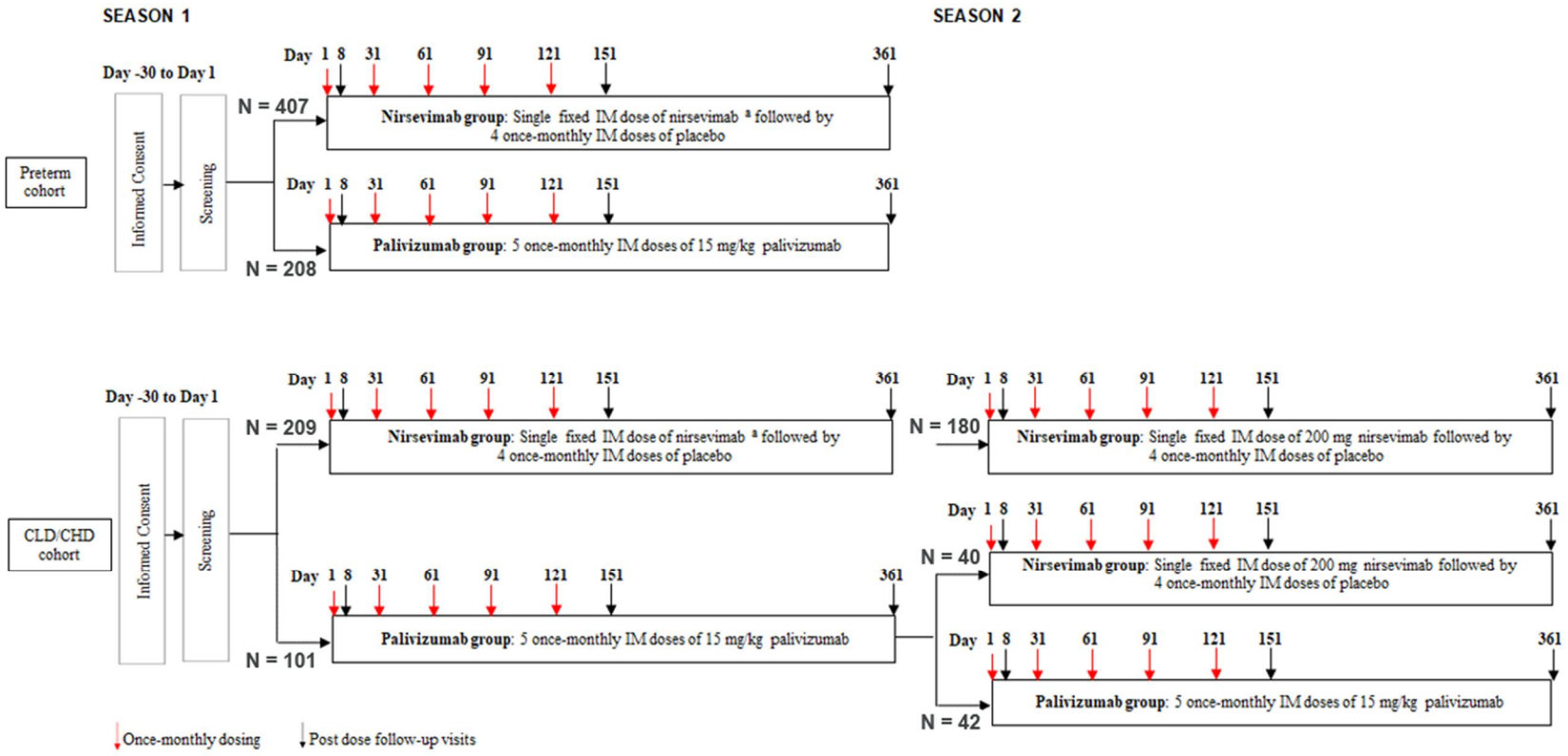
期間29週未満であった。各コホート内において、ランダム化は半球（北半球、南半球）及びシーズン1のランダム化時の被験者の月齢（3.0か月齢以下、3.0か月齢超6.0か月齢以下、6.0か月齢超）により層別化した。選択及び除外基準の詳細については、第5部3.5.1項MEDLEY中間CSR Section 9を参照のこと。

シーズン1では、すべての被験者が2：1の割合でニルセビマブ（616例［早産児コホート407例、CLD/CHDコホート209例］）又はパリビズマブ（309例［早産児コホート208例、CLD/CHDコホート101例］）にランダム化された（図4及び2.7.3.3.1.1項）。ニルセビマブ群の被験者は、固定用量のニルセビマブの単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回受けた。シーズン1では、ニルセビマブの用量は投与時の体重別で設定した（体重5 kg未満は50 mg、5 kg以上は100 mg）。パリビズマブ群の被験者は、月1回のパリビズマブ15 mg/kgの筋肉内投与を5回（承認用法・用量）受けた。ニルセビマブの用法・用量は、Study 3のデータに基づき決定した（2.7.3.4項）。

シーズン 1 の CLD/CHD コホートの被験者は、さらにシーズン 2 に移行した（図4 及び2.7.3.3.1.1 項）。CLD/CHD コホートのうち、シーズン 1 でニルセビマブにランダム化された被験者は、シーズン 2 でニルセビマブの 2 回目の投与を受けた（180 例）。CLD/CHD コホートのうち、シーズン 1 でパリビズマブにランダム化された被験者 82 例は、1：1 の割合でパリビズマブ（42 例）又はニルセビマブ（40 例）に再びランダム化された。シーズン2のニルセビマブ群の被験者は、ニルセビマブ 200 mg の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回受けた。パリビズマブ群の被験者は、月1回のパリビズマブ15 mg/kgの筋肉内投与を5回受けた。

主要解析（DCO：2021年5月3日）は、ランダム化されたすべての被験者が生後初回の5か月間の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 1 の Day 151）の追跡調査を完了した時点で実施し、シーズン 1 で得られたすべての安全性、PK、ADA 及び有効性データが含まれた。シーズン 2 解析（DCO：2022年4月30日）は、CLD/CHDコホートのすべての被験者が生後2回目の5か月間のRSウイルス流行シーズン（シーズン2のDay 151）の追跡調査を完了した時点で実施し、シーズン1（Day 361まで）及びシーズン2（少なくともDay 151まで）におけるDCO時点で得られたすべての安全性、有効性、PK及びADAデータが含まれた。結果はMEDLEY中間CSR（第5部3.5.1項）に示した。

図 4　　MEDLEY の試験デザイン概要



[a] In the nirsevimab group in Season 1, dose level was stratified by body weight at time of dosing; subjects received 50 mg nirsevimab if weighing < 5 kg or 100 mg nirsevimab if weighing ≥ 5 kg.

SEASON 1: Randomisation for Season 1 Day 1, 2:1 nirsevimab or palivizumab.

SEASON 2 (CLD/CHD cohort only): Randomisation for Season 2 Day 1; subjects who were randomised in Season 1 to receive nirsevimab received nirsevimab in Season 2. Subjects who were randomised to receive palivizumab in Season 1 received nirsevimab or palivizumab in Season 2.

Blood samples for PK and ADA: Season 1 for both cohorts – Screening or Day 1 predose and on Days 31 (predose), 151, and 361 (for CLD/CHD cohort, prior to Season 2 dosing); Season 2 for CLD/CHD cohort only - Days 31 (predose), 151, and 361. Additionally, samples are being collected during both seasons from all subjects hospitalised for a respiratory infection, and before and after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass for subjects with CHD requiring a replacement dose of investigational product.

Safety assessments were performed through Day 361 for each respective season. Subjects were monitored for LRTI throughout the course of the study.

ADA = antidrug antibody; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; IM = intramuscular; LRTI = lower respiratory tract infection; PK = pharmacokinetic.

Source: Figure 1, Tables 14.1.1.1 and 14.1.1.2, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.1.2.1.4 試験デザインの概要（MUSIC）

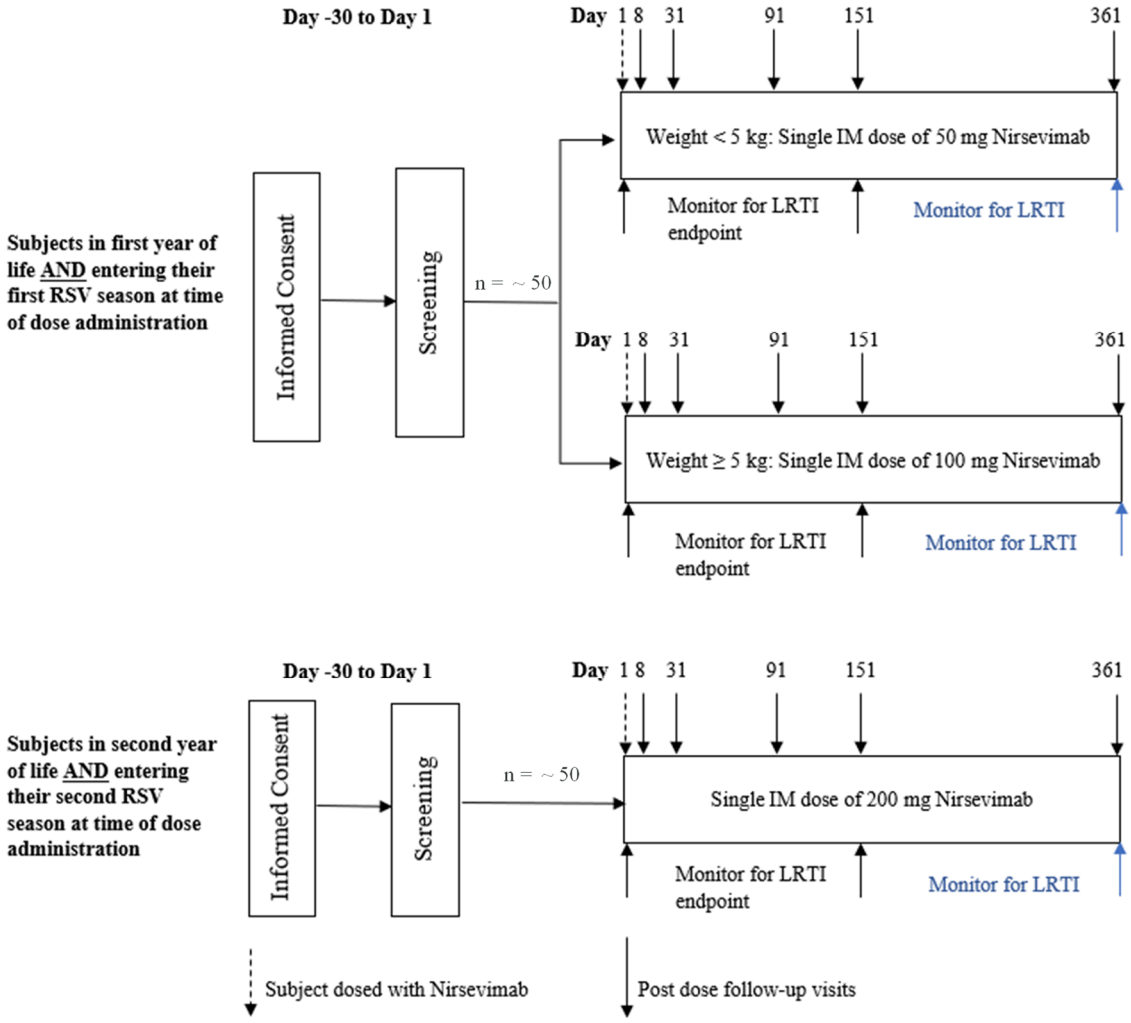
MUSIC は、投与時の月齢が 24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を対象にニルセビマブの安全性及び忍容性、PK、ADA の発現割合並びに記述的な有効性を評価する非盲検、非対照、第 II 相、単回投与試験であり、現在実施中である。本試験は日本、南アフリカ、米国及び欧州で実施されている。約 100 例の被験者の登録が完了している。試験期間を通して下気道感染を調査し、イベントの発現のデータは MELODY 及び Study 3 の主要及び副次評価項目と同一の定義（表 4）を用いて収集し、要約した。投与後約 1 年間の追跡調査を実施することとした。

MUSIC の試験デザイン（シーズン 1 及びシーズン 2）を図 5 に示す。

MUSIC 中間 CSR では、事前に規定した中間解析（DCO：2022 年 5 月 16 日）における MA RSV LRTI の発現のデータを示した。中間解析は、2021 年末までに各国で登録された被験者が Day 151 の追跡調査を完了した時点で実施し、解析時点までに収集されたすべての安全性、PK、ADA 及び有効性データが含まれた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR）。

MUSIC に登録された被験者 60 例が中間解析に含まれた。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者 36 例がニルセビマブ（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）を単回筋肉内投与された。また、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者 24 例がニルセビマブ 200 mg を単回筋肉内投与された。

図 5　　MUSIC の試験デザイン概要



Note: this BLA includes data from a prespecified interim analysis conducted when subjects enrolled globally by the end of 2021 were followed through Day 150 post-dosing (N = 60 patients).
BLA = biologics license application; IM = intramuscular; LRTI = lower respiratory tract infection; n = number of patients; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 1, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2.

2.7.3.1.2.2　有効性の評価方法

2.7.3.1.2.2.1　調査

RS ウイルスによる下気道感染の受動的な調査が試験期間を通して実施された。試験期間中に被験者が呼吸器疾患のために医療機関（診療所、救急治療室又は病院）を受診した場合、治験責任（分担）医師へ連絡し、RS ウイルスの検査用の鼻腔検体を採取するために受診から 2 日以内（又はできるだけ早く）に治験実施医療機関へ被験者が来院することを試験開始時に被験者の保護者に対して求めた。すべての呼吸器疾患を調査するために、RS ウイルス流行シーズン中は 2 週間ごと、RS ウイルス流行シーズン外は月 1 回、被験者の家族へ連絡した。

2.7.3.1.2.2.2 症例の評価

入院又は外来にかかわらず呼吸器疾患で受診した全被験者に対して、治験責任（分担）医師は利用可能なすべての検査結果に基づき下気道感染の発現を評価した。治験実施医療機関以外のすべての医療機関への受診についても医療記録を要求し、入手できた場合は医療機関の受診について以下の症状及び徴候を電子症例報告書に記録した。

- 胸部聴診所見：断続性ラ音、喘鳴音、ラ音及び低音性連続性ラ音
- 呼吸数（安静時に測定することを治験責任［分担］医師に指示）
- 新規発現の無呼吸、急性低酸素症又は換気不全
- 経皮的酸素飽和度（治験実施医療機関での測定の場合、機器のバリデーション結果を記録した）
- 努力性呼吸の徴候：呻吟発生、鼻腔開大、肋間・肋骨下及び鎖骨上窩の陥凹呼吸
- 呼吸困難による脱水

呼吸器検体は、下気道感染であることが判明した全被験者及び呼吸器感染のため入院を必要とした全被験者（下気道感染の診断がない場合を含む）から採取することとした。RS ウイルスの検査は、FDA 承認及び *Conformité Européenne* 又は European Conformity マークの体外診断用リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）アッセイ（Lyra RSV + ヒトメタニューモウイルスアッセイ、Quidel Corporation, San Diego, CA）及び特定のソフトウェア検出システム（QuantStudio Dx）を用いて中央検査機関で実施された。RS ウイルスによる下気道感染の診断には、中央検査機関による RT-PCR で呼吸器検体が陽性となることを必須とした。結果はサイクル閾値で報告され、サイクル閾値が 15.0 以上 40.0 以下の場合、RS ウイルス陽性と判定した。医療機関による最初の評価及び診断から 2 日以内に鼻腔スワブを採取するように指示した。2 日以内に採取できない場合は、14 日を上限としてできるだけ早く採取することとした。複数回の来院又は入院の場合、電子症例報告書に記録された呼吸数又は酸素飽和度の最も重い測定値を使用して、下気道感染の症例に該当するかどうかを判断した。治験実施計画書からの逸脱の管理計画に従って、これらの手順からの逸脱は治験実施計画書からの逸脱として記録した。

2.7.3.1.2.2.3 各評価項目の定義の根拠

主要、副次及び探索的評価項目の定義の概要を表 4 に示す。これらの設定根拠及び定義を以下に記述する。

表 4　　有効性の評価項目の定義の概要

有効性の評価項目	下気道感染の治験実施計画書の定義	RS ウイルスの検査結果	治験責任（分担）医師による下気道感染／上気道感染の評価	治療の状況
主要評価項目 [a]				
受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（以下、MA RSV LRTI）	治験実施計画書で定義	陽性（中央判定 RT-PCR）	下気道感染	入院又は外来
副次評価項目 [a]				
入院を伴う受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（以下、入院を伴う MA RSV LRTI）	治験実施計画書で定義	陽性（中央判定 RT-PCR）	下気道感染	入院
探索的評価項目：受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（非常に重度） [b]				
受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（非常に重度）（以下、MA RSV LRTI［非常に重度］）	治験実施計画書で定義	陽性（中央判定 RT-PCR）	下気道感染	酸素補給又は静脈内輸液を必要とする入院
探索的評価項目：RS ウイルスによる呼吸器疾患 [b]				
すべての受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（以下、すべての MA RSV LRTI）	NA	陽性（中央判定 RT-PCR）	下気道感染	入院又は外来
すべての受診を要した RS ウイルスによる（検査を問わない）下気道感染（以下、すべての MA RSV LRTI［検査を問わない］）	NA	陽性（中央判定又は医療機関の RT-PCR）	下気道感染	入院又は外来
入院を伴うすべての受診を要した RS ウイルスによる呼吸器疾患（以下、入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患）	NA	陽性（中央判定 RT-PCR）	下気道感染又は上気道感染	入院
入院を伴うすべての受診を要した RS ウイルスによる呼吸器疾患（検査を問わない）（以下、入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患［検査を問わない］）	NA	陽性（中央判定又は医療機関の RT-PCR）	下気道感染又は上気道感染	入院
探索的評価項目：呼吸器疾患（原因を問わない） [c]				
すべての受診を要した下気道感染（原因を問わない）（以下、すべての MA LRTI［原因を問わない］）	NA	NA	下気道感染	入院又は外来
入院を伴うすべての受診を要した呼吸器疾患（原因を問わない）（以下、入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患［原因を問わない］）	NA	NA	下気道感染又は上気道感染	入院

[a] 主要及び副次評価項目は、MELODY 及び Study 3 の治験実施計画書及び統計解析計画書で定義した。

[b] 探索的評価項目は、MELODY の統計解析計画書補遺 1（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.9）で事前に規定した。

[c] 事後解析

MELODY 及び Study 3 の統計解析計画書並びに MELODY の統計解析計画書補遺 1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）は、主要解析の盲検解除前に最終化／承認された。

CSR = 治験総括報告書、NA = 該当せず、RT-PCR = 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

MA RSV LRTI（主要評価項目）の定義

主要評価項目である MA RSV LRTI の定義は、文献のレビュー及び RS ウイルスの専門知識を有する呼吸器や小児感染症の専門家との協力に基づき作成した。この研究のために作成された RS ウイルスによる下気道感染の定義は、臨床現場で医療従事者が行う RS ウイルスによる細気管支炎及び肺炎の臨床診断に取って代わるものではないが、合併症を引き起こしたり、医学的介入を必要とする可能性が低いより重症度の低い疾患と、受診（医師の診察、入院、投薬など）を必要とする医学的に問題となる RS ウイルス感染症を区別するために、小児の下気道感染の詳細な分類を示すものである。これは臨床的に意味のある RS ウイルスによる下気道感染の標準化された定義であり、重度の下気道感染に関連する特定の客観的尺度の記録に基づいている。また、各治験実施医療機関での判定の一貫性を確保するものである。FDA 及び欧州医薬品庁医薬品委員会（EMA CHMP）はそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月及び 20[redacted]年[redacted]月の[redacted]の協議で主要評価項目の定義について合意した。

定義を標準化するために、治験責任（分担）医師の判断に基づく下気道感染は治験実施計画書で規定した以下の基準に該当する場合のみ、主要評価項目である MA RSV LRTI の定義に合致していると判断した：（i）中央検査による RS ウイルスの確認、（ii）胸部聴診による下気道の所見の存在及び（iii）1 つ以上の重度の呼吸器疾患の臨床徴候の存在（表 5）。

表 5　　MA RSV LRTI（主要評価項目）の定義の基準

MA RSV LRTI の定義に合致するためには、各列で 1 項目に該当する必要がある		
RS ウイルス陽性	下気道の所見	重症度の指標となる徴候
• 中央検査機関による RT-PCR で陽性	• 低音性連続性ラ音 • ラ音 • 断続性ラ音 • 喘鳴音	• 呼吸数の増加 [a] • 低酸素血症 [b] • 急性低酸素症又は換気不全 • 新規発現の無呼吸 • 鼻腔開大 • 陥凹呼吸 • 呻吟発生 • 呼吸困難による脱水

[a] 安静時の呼吸数増加（2か月齢未満は呼吸数60回／分以上、2～6か月齢は呼吸数50回／分以上、6 か月齢超～2 歳は呼吸数 40 回／分以上）

[b] 低酸素血症（室内気：高度 1800 m 以下で酸素飽和度 95%未満又は高度 1800 m 超で酸素飽和度 92%未満）

MA RSV LRTI = 受診を要した RS ウイルスによる下気道感染、RT-PCR = 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

MEDLEY でベースライン時に呼吸数又は酸素飽和度の異常が認められた CLD 又は CHD を有する小児では、MA RSV LRTI の定義を調整し、身体所見及び胸部聴診による新規又は悪化の所見を必須とした。安静時の呼吸数が肺の原疾患を考慮した月齢別の閾値を上回り、かつベースライン値から 20%以上増加した場合に呼吸数が上昇したと判断した。低酸素血症の定義は、酸素飽和度 95%未満（室内気）、ベースラインの酸素飽和度 95%未満（室内気）の場合では 5%以上の酸素飽和度の低下、酸素補給を緊急に必要とした記録又はベースラインと比べて必要とする酸素補給が増加した記録とした。また、重症度の基準として、下気道症状のために処方された薬剤（気管支拡張薬、ステロイド、利尿薬、心疾患治療薬など）の新規処方又はベースラインからの増量を設定した。

入院を伴う MA RSV LRTI（副次評価項目）の定義

小児の RS ウイルスによる入院は、疾患重症度の指標として広く受け入れられており、個人、家族及び医療機関にとって大きな負担となっている。入院を必要とする RS ウイルスによる重篤な合併症の予防は、小児における RS ウイルス感染予防の重要な目的である。パリビズマブの場合と同様に、ニルセビマブが小児の RS ウイルスによる入院に及ぼす効果は、本剤使用に関する臨床上の意思決定を行う医師及び親／保護者にとって非常に重要である。

副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI は、主要評価項目である MA RSV LRTI の定義に合致し、かつ入院となった症例と定義した。

医師は地域又は国のガイドラインに従って入院の判断を行った。各ガイドラインは科学的根拠に基づいて運用され、概ね類似しており、重大な呼吸困難の徴候、低酸素症の徴候又は摂食能力の低下に基づき判断される。低酸素症の閾値は、年齢が非常に低いことを特に考慮して、酸素飽和度が 90%又は 92%に設定されている。MELODY の主要コホート及び Study 3 に登録された被験者の大部分（2211/2350 例、94.1%）は、RS ウイルスによる入院に関する公表された臨床ガイド

ラインに従う国（表 38 及び表 39）で登録されており、これは副次評価項目の客観性を担保している。

MA RSV LRTI（非常に重度）（探索的評価項目）の定義

探索的評価項目である MA RSV LRTI（非常に重度）の定義は、EMA CHMP の助言に基づき、症例の入院の判断に差が生じる可能性に対応するためにより客観的な入院の評価項目として定義した。MA RSV LRTI（非常に重度）は、主要評価項目の定義に該当し、かつ入院及び酸素補給又は静脈内輸液を必要とした症例と定義した（表 4）。これらの基準により、より重度な症例が抽出され、すべて診療記録に基づいて記録され、意味のある評価を行うのに十分な数の発現が得られた。

RS ウイルスによる呼吸器疾患（探索的評価項目）の定義

医師が下気道感染と診断したすべての症例が治験実施計画書の主要評価項目の定義に合致するわけではない。これは、より重度な疾患が選択されるよう治験実施計画書の定義が設定されたためである。したがって、医師により診断されたすべての下気道感染を評価するため、これらの RS ウイルスによる下気道感染の症例を含めた追加の評価項目を定義した。以下の探索的評価項目について、「すべて」という用語は治験責任（分担）医師の臨床上の判断に基づき診断された MA RSV LRTI のすべての症例を指す場合に使用した：すべての MA RSV LRTI、すべての MA RSV LRTI（検査を問わない）、入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患及び入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患（検査を問わない）（表 4）。

受動的調査であることを考慮すると、医療機関の記録から後ろ向きにデータを収集することにより、一部の臨床データが不完全になる場合や、急性疾患において RS ウイルスの中央検査のための検体が得られない場合がある。したがって、RS ウイルスの中央検査の RT-PCR が欠測になる可能性及び検体採取が遅延することにより検査結果が陰性となる可能性に対応するため、各医療機関で実施した RS ウイルスの検査結果を定義に含めた。以下の評価項目について、「検査を問わない」という用語は、RS ウイルスの陽性症例が、治験実施計画書で規定した中央判定 RT-PCR で診断された症例とその他の医療機関で実施した検査で診断された症例の両方を含む場合に使用した：すべての MA RSV LRTI（検査を問わない）及び入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患（検査を問わない）（表 4）。

呼吸器疾患（原因を問わない）（探索的評価項目）の定義

原因を問わないすべての下気道感染に対する有効性及び下気道感染の疾病負荷全体に対する好ましい影響に関する情報は、保健政策立案者にとって非常に重要である（Hashim et al 2015）。そのため、呼吸器疾患を有する小児に対する直接的及び間接的効果について、ニルセビマブの有効性及び影響の程度を評価することは、ニルセビマブの全体的なベネフィットを確認する上で重要である。したがって、RS ウイルス感染又は下気道感染の診断を有する症例に限定せず、原因を問わない呼吸器疾患に対するニルセビマブの影響を評価するため、以下の評価項目について、「原因を問わない」という用語を RS ウイルスの感染状態を問わないすべての事例を指す場合に使用した：すべての MA LRTI（原因を問わない）及び入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）（表 4）。

2.7.3.1.2.3 有効性の解析

有効性の解析の統計手法は Study 3、MELODY 及び MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団で一貫していた。詳細は 2.7.3.1.2.3.2 項に示した。

事前に規定した有効性の解析の詳細は、各試験の統計解析計画書及び統計解析計画書補遺（各CSR の Appendix 16.1.9）並びに IEA の統計解析計画書（第 5 部 3.5.3 項）に示した。

MELODY 主要コホート／Study 3 併合解析の統計手法は、MELODY の治験実施計画書及び統計解析計画書補遺 1（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.1 及び Appendix 16.1.9）及び IEA の統計解析計画書（第 5 部 3.5.3 項）で定義し、2.7.3.1.2.3.1 項及び 2.7.3.1.2.1.2 項に要約した。MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団のデータは、MELODY 中間 CSR（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR）及び IEA の解析結果（第 5 部 3.5.3 項）に示した。

2.7.3.1.2.3.1 有効性の主要評価

Study 3 及び MELODY における主要 Estimand の主な要素をそれぞれ表 6 及び表 7 に示す。

表 6　　主要 Estimand の主な要素（Study 3）

主な要素	
対象集団	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）
評価項目	Day 151 までの MA RSV LRTI
治療法間比較	単回投与したニルセビマブの固定用量（50 mg）とプラセボの比較 注：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団には、Study 3 における投与時の体重が 5 kg 未満の被験者（推奨用量の投与を意図した被験者）のデータのみが含まれる。
中間事象及び欠測データの取扱い	Day 151 までに MA RSV LRTI のイベントを発現することなく脱落した被験者（親／保護者による中止、追跡不能、RS ウイルスが原因ではない死亡など）は、層別因子（ランダム化時の月齢）別にプラセボ群で観察されたイベント発現割合を用いて補完した。
集団レベルの要約	プラセボに対するニルセビマブの相対リスク減少

MA RSV LRTI = 受診を要した RS ウイルスによる下気道感染

表 7　　主要 Estimand の主な要素（MELODY）

主な要素	
対象集団	主要コホートに登録された生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）
評価項目	Day 151 までの MA RSV LRTI の発現
治療法間比較	単回投与したニルセビマブの固定用量（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）とプラセボの比較 注：MELODY の主要解析及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団には、MELODY で主要コホートにランダム化された被験者のデータが含まれる。
中間事象及び欠測データの取扱い	Day 151 までに MA RSV LRTI のイベントを発現することなく脱落した被験者（親／保護者による中止、追跡不能、RS ウイルスが原因ではない死亡など）は、層別因子（ランダム化時の月齢）別にプラセボ群で観察されたイベント発現割合を用いて補完した。
集団レベルの要約	プラセボに対するニルセビマブの相対リスク減少

MA RSV LRTI = 受診を要した RS ウイルスによる下気道感染

2.7.3.1.2.3.2　統計手法

各試験及び MELODY 主要コホート／Study 3 併合データについて実施した主要、副次及び探索的解析の頑健性の程度の理解を助けるため、事前規定の状況（治験実施計画書、統計解析計画書又は事後など）及び多重性防御の概要を表 8 に示す。

本文書を通して、p 値及び統計学的有意性は、治験実施計画書で規定した多重性を調整した解析についてのみ記述した。有効性の探索的解析では信頼区間（CI）の多重性の調整は行わなかった。すべての有効性の解析について、関連する評価項目の定義に該当する被験者数（%）を集計し、複数のイベントを発現した被験者では最初のイベントのみを解析に含めた。

また、これらの解析は、推奨用量を投与された被験者のデータの解析に重点を置き、複数の解析を通してニルセビマブの有効性を一貫して評価するものである。

表 8　　評価項目及びコホート別の事前の規定及び多重性防御の概要

Prespecification and multiplicity protection	Endpoints/Cohorts				
	Primary MA RSV LRTI	Secondary MA RSV LRTI with hospitalisation	Exploratory MA RSV LRTI (very severe)	Exploratory case definitions of RSV disease [a]	Exploratory case definitions of any cause LRTI [b]
Multiplicity-protected analyses prespecified in study protocol	• Study 3 • MELODY 主要コホート	• Study 3 • MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団 • MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 • MELODY 主要コホート	NA	NA	NA
Analyses prespecified in the SAP or a SAP Addendum (not multiplicity protected)	• MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団 • MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 • MELODY 安全性コホート • MELODY 併合コホート	• MELODY 安全性コホート • MELODY 併合コホート	• MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 • MELODY 併合コホート	• MELODY 主要コホート	NA

表 8　　評価項目及びコホート別の事前の規定及び多重性防御の概要

Prespecification and multiplicity protection	Endpoints/Cohorts				
	Primary MA RSV LRTI	Secondary MA RSV LRTI with hospitalisation	Exploratory MA RSV LRTI (very severe)	Exploratory case definitions of RSV disease [a]	Exploratory case definitions of any cause LRTI [b]
Post-hoc analyses	• Study 3 推奨用量	• Study 3 推奨用量	• Study 3 • MELODY 主要コホート • Study 3 推奨用量 • MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団	• Study 3 • Study 3 推奨用量 • MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団 • MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団	• MELODY 主要コホート • Study 3 • Study 3 推奨用量 • MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団 • MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

[a] Exploratory case definitions of RSV disease: All MA RSV LRTI, All MA RSV (any test) LRTI, All MA RSV respiratory illness with hospitalisation, All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation.

[b] Exploratory case definitions of any cause LRTI: All MA LRTI, All MA respiratory illness with hospitalisation (any cause).

LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NA = not applicable; RSV = respiratory syncytial virus; SAP = statistical analysis plan.

主要及び副次評価項目

Study 3 及び MELODY 主要コホートにおける有効性の主要解析では、投与群、ランダム化時の層別因子（ランダム化時の月齢［3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超］及び半球［北半球、南半球］）を共変量に含むロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを計画し、ニルセビマブ群とプラセボ群の間の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現に関する相対リスク減少（RRR）を推定した。主要コホートで南半球でのイベントが認められなかったため、MELODY の主要解析では半球を共変量から除外した。このモデルにより、プラセボに対するニルセビマブの RRR（1 – 相対リスク［RR］と定義）及びその両側 95% CI を推定し、帰無仮説（MA RSV LRTI の発現割合が投与群間で同一）を検定する両側 p 値を得た。両側 p 値が 0.05 以下の場合、統計学的に有意と判定した。すべての有効性の解析について、関連する評価項目の定義に該当する被験者数（%）を集計し、複数のイベントを発現した被験者では最初のイベントのみを解析に含めた。

同様に、有効性の副次評価項目である Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI について、Study 3 及び MELODY 主要コホートでそれぞれロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル（層別因子を含まず）を用いて解析した。また、MELODY の治験実施計画書及び統計解析計画書で事前に規定した多重性を考慮した併合解析（2.7.3.1.2.1.2 項）では、試験コードを共変量に含む解析モデルを用いて各試験の解析と同様の方法で解析を実施した。

有効性の主要解析及び副次解析では、主要評価項目の定義に該当せず、かつ Day 151 までの追跡調査を受けなかった被験者の欠測データを補完するため、プラセボ群で観察されたイベント発現割合（有効性の主要解析では層別因子別）を用いて、これらの被験者のイベント発現状況を多重代入法により補完した。

主要評価項目の主要解析の頑健性を評価するため、主要評価項目の補足的解析及び感度分析を実施した。MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を作成した。層別 Cox 比例ハザードモデルによりハザード比及びその 95% CI を算出した（MELODY では事前に規定、Study 3 では事後）。補足的解析は、主要評価項目の定義に該当せず、かつ Day 151 までの追跡調査を受けなかった被験者について、さまざまな欠測データの補完法における有効性の頑健性を評価するために実施した。MELODY では、COVID-19 パンデミックによる影響（規定の来院及び検体採取の遅延又は欠測など）を評価するための感度分析を実施した。有効性の主要及び副次評価項目では、補完を行わない Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定による二次的な方法によっても有効性を推定した。主要評価項目では、CMH 検定は層別因子で層別化した。

MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の部分集団解析について、MELODY（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Section 9.8.1.3）及び Study 3（統計解析計画書［第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Appendix 16.1.9］）では事前に規定した。MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団（2.7.3.1.2.1.2 項）についても、IEA の統計解析計画書（第 5 部 3.5.3 項）で事前に規定した。Study 3 及び MELODY における入院を伴う MA RSV LRTI（部分集団別の記述統計量のみを算出）を除き、試験コード（併合解析のみ）、投与群、月齢、半球、部分集団及び投与群と部分集団の交互作用を因子とするロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより、投与群と部分集団の交互作用を検定した。ポアソン回帰モデルを用い、投与群と部分集団の交互作用から各部分集団のそれぞれの水準における RRR 及びその 95% CI を推定した。

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

Study 3 推奨用量について、MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI 及びその他の有効性の探索的評価項目の事後解析を Study 3 と同様の解析方法により実施した。主要な解析方法であるポアソン回帰モデルが収束しなかったため、CMH 検定を主要な解析モデルとして使用した。

正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象に、より重度の MA RSV LRTI に対するニルセビマブの有効性を利用可能な最大のデータセットで評価するため、すべての被験者の Day 151 の完了後の主要コホートと安全性コホートの併合データを含む MELODY 併合コホートを対象とした探索的解析について、MELODY の統計解析計画書補遺 2 で事前に規定し、結果を MELODY 中間 CSR（第 5 部 3.5.1 項）に示した。MELODY 併合コホートにおける入院を伴う MA RSV LRTI の解析では、MELODY 主要コホートと同じモデルを使用し、2 つのコホート間の潜在的な差を調整するため、解析モデルに共変量として「コホート」（各被験者の登録されたコホート）を追加した。

Study 3 推奨用量と MELODY 主要コホートの併合データを対象とした MA RSV LRTI の解析を実施した。この解析は IEA の統計解析計画書（多重性の調整なし、第 5 部 3.5.3 項 IEA の統計解析計画書）で事前に規定し、試験コードを共変量に含む解析モデルを用いて各試験の解析と同様の方法で解析を実施した。ポアソン回帰モデルには試験と投与群の交互作用項を含めた。対応する p 値が 0.05 を超えていたため（異質性の証拠なし）、試験と投与群の交互作用項はモデルから削除された（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 93_iemt_2_signif、第 5 部 3.5.3 項 IEA の統計解析計画書 Section 9.2）。

MA RSV LRTI（非常に重度）及びその他の探索的評価項目の解析

探索的評価項目である MA RSV LRTI（非常に重度）については、より重度の評価項目であることからイベント数が少なくなることが予想されモデルが収束しない可能性があったため、MA RSV LRTI の主要解析で用いたモデルの使用は計画しなかった。その代わりに、試験及び投与群のみを共変量に含む（ランダム化時の月齢、半球を含まない）より単純なモデルを統計解析計画書補遺 1（盲検解除前に承認）で事前に規定した。MELODY 中間 CSR における MA RSV LRTI（非常に重度）の解析は、統計解析計画書補遺 1 で事前に規定したモデルとは異なり、投与群のみが含まれた（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR）。MA RSV LRTI（非常に重度）について、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量の併合解析を実施し、ポアソンモデルには共変量として投与群が含まれた。本解析を、MELODY 主要コホート／Study 3 のデータに対しても実施した。本評価項目の評価は、事後解析として MELODY 主要コホートと Study 3 の個別でも実施した。

その他の探索的評価項目（表 4 で定義）についても、試験別の解析及び併合解析を実施した。ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル（層別因子を含まず）を用いて、症例の発現割合のニルセビマブ群とプラセボ群の間の RR を推定した。詳細については、MELODY の統計解析計画書補遺 1（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、主要解析のための盲検解除前に承認）及び統計解析計画書補遺 2（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日、安全性解析のための盲検解除前に承認）の Section 3.1 を参照のこと。統計解析計画書補遺は MELODY 中間 CSR（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.9）に示した。

疾患の重症度全体を通して有効性を評価し、発現割合の低い重度のイベントを発現した症例の評価をさらに補足するため、事後解析として、事前に規定した重要な有効性評価項目（主要評価項目である MA RSV LRTI、重要な副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI、探索的評価項目である MA RSV LRTI［非常に重度］）を用いて重症度の複合順序スコア（4 段階）を導出し、それを比例オッズモデルを用いて解析して、スコアの分布全域における効果の推定値を算出した。

2.7.3.1.2.3.3 ニルセビマブによる発症抑制例数の評価のための解析

MELODY 主要コホートでは、MELODY の統計解析計画書補遺 1（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.9）の事前の規定に従い、一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンで発症を抑制できた例数（ニルセビマブとプラセボで推定される流行シーズン中の発現例数の差に

基づき、投与された被験者 1000 例あたりの例数で表記）及びその 95% CI を推定した。また、すべての MA RSV LRTI、すべての MA RSV LRTI（検査を問わない）、入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患及び入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患（検査を問わない）の評価項目について、1 症例の発症を抑制するために必要な投与例数を推定した。事後解析として、探索的評価項目である RS ウイルスによる呼吸器疾患及び呼吸器疾患（原因を問わない）についても同様の解析を実施した。これらの評価項目は治験実施計画書で規定した厳格な主要及び副次評価項目（定義は表 4）よりも包括的であり、ニルセビマブの真の影響の過小評価を避けるため、本解析の対象とした。南半球の 2020 年の流行シーズンに登録された被験者は、COVID-19 パンデミック対策の結果、RS ウイルスの感染がなかったため、本解析から除外した。事後解析として、Study 3 についても同様の解析を実施した。詳細については MELODY の統計解析計画書補遺 1（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.9）Section 3.3 を参照のこと。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 臨床試験の一覧表

本概要に含めた臨床試験を表 2 に示した。

試験デザイン及び結果の詳細については、各試験の CSR（第 5 部 3 項）を参照のこと（資料番号は表 1）。

各 CSR の要約については、個々の試験のまとめ 2.7.6 項を参照のこと。

2.7.3.2.2 個々の試験の記述

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の記述を以下に示す。Study 1 及び Study 2 の記述は臨床薬理試験 2.7.2.2.2 項に示した。

2.7.3.2.2.1 D5290C00003 試験（Study 3）

健康な早産児を対象としたニルセビマブ（半減期を延長した抗 RS ウイルスモノクローナル抗体）の安全性及び有効性を評価するための後期第 II 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験

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 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。主要評価項目は、5 か月間の RS ウイルス流行シーズン（Day 151 まで）における 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する。

安全性：固定用量で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する。

PK：ニルセビマブの単回投与後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。

試験デザイン：Study 3 は、試験に参加した地域又は国のガイドラインで 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）を対象とした後期第 II 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であった。約 1500 例を登録し、2：1 の割合でニルセビマブ 50 mg 又はプラセボの単回筋肉内投与にランダムに割り付けることを計画した。ランダム化は半球（北半球、南半球）及びランダム化時の被験者の月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超）により層別化した。有効性は Day 151 まで評価し、安全性、PK 及び ADA についてはすべての被験者を Day 361 まで追跡調査した。本試験は 2018 年 12 月に完了した。

試験対象集団：早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）1453 例がニルセビマブ（969 例）又はプラセボ（484 例）にランダム化された（Intent-to-treat［ITT］解析対象集団）。在胎期間の平均値は 32.7 週であり、在胎期間 29 週以上 32 週以下の被験者の割合は 35.2%、32 週超の被験者の割合は 64.8%であった。投与時の体重が 5 kg 未満であった被験者の割合は 59.5%（ニルセビマブ群 59.1%、プラセボ群 60.3%）であった。登録された地域は北半球が 68.0%、南半球が 32.0%であった。全ランダム化例のうち、治験薬を投与された被験者の割合は 99%超であり、Day 151 の有効性の追跡調査を完了した被験者の割合は 97.5%、試験を完了した被験者の割合は 94.1%であった。

有効性の結果：ニルセビマブは主要評価項目（MA RSV LRTI）の発現割合を低下させ、プラセボに対する RRR は 70.1%（95% CI：52.3, 81.2、$p < 0.0001$）であった。ニルセビマブは副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）の発現割合を低下させ、プラセボに対する RRR は 78.4%（95% CI：51.9, 90.3、$p = 0.0002$）であった。補足的解析及び感度分析でも一貫した結果が認められた。有効性の探索的評価項目（治験実施計画書で定義した下気道感染の基準、又は RS ウイルス陽性［中央判定の RT-PCR］の基準に該当しない症例の評価を含む）及び医療資源の利用についても、プラセボを上回るニルセビマブのベネフィットを支持する結果であった。ベネフィットは RS ウイルスの A 型と B 型の両方のサブタイプに対して認められ、いずれのサブタイプでも MA RSV LRTI の症例はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で少なかった。

Study 3 で推奨用量を投与された被験者（投与時の体重が 5 kg 未満の被験者）のみを含めた事後解析では、プラセボに対する RRR は主要評価項目（MA RSV LRTI）で 86.2%（95% CI：68.0, 94.0）、副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）で 86.5%（95% CI：53.5, 96.1）であった。ニルセビマブの推奨用量の設定根拠は 2.7.3.4 項に示した。

PK 及び免疫原性の結果：ニルセビマブの 50 mg 固定用量を単回筋肉内投与した際の平均血清中ニルセビマブ濃度は、Day 91 以降、一相性を示しながら低下し、非線形性は示されなかった。ノンコンパートメント解析を実施できたのは PK パラメータの推定値について定量的評価が可能であった 48 例のみであった。消失半減期の推定値は 59.3±9.6 日（平均値±標準偏差）であった。Day 151 における血清中ニルセビマブ濃度は、97.8%の被験者で非臨床試験に基づく EC_{90} の目標値である 6.8 µg/mL（コットンラットの肺中 RS ウイルス量を 1000 分の 1 未満に減少させる濃度）を超えていた。主要評価項目についての曝露－反応解析により、第 1 四分位数を上回る血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）が臨床的に有効な目標曝露量として特定された。ニルセビマブの曝露量（AUC）は体重に依存しており、Study 3 における体重が 5 kg 以上の被験者の大部分で目標曝露量が達成されなかった。したがって、シーズン 1 で体重が 5 kg 以上の被験者が目標曝露量を達成するために 100 mg の用量が提案された。ニルセビマブ群における ADA 発現割合（ベースライン後に治験薬投与下で ADA が陽性であった被験者の割合）は 5.4%（50/929 例）と低かった。ニルセビマブ群における中和活性を有する ADA 発現割合は 0.3%（3/887 例）であった。ニルセビマブ群における YTE 領域を標的とする ADA 発現割合は 3.2%（28/887 例）であった。詳細については臨床薬理試験 2.7.2 項及び第 5 部 3.5.3 項 Integrated Summary of Immunogenicity を参照のこと。

安全性の結果：有害事象、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、グレード 3 以上の重篤な有害事象、注目すべき有害事象、治験薬と関連のある注目すべき有害事象及び治験薬と関連

のある皮膚反応の発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で同様であった。Day 361 までに 5 例の死亡（ニルセビマブ群 2 例、プラセボ群 3 例）が認められたが、いずれも治験薬又は急性 RS ウイルス感染症と関連なしと判断された。重篤な有害事象の発現割合はニルセビマブ群で 11.2%、プラセボ群で 16.9%であった。治験責任（分担）医師によりニルセビマブと関連ありと判断された死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。詳細については臨床的安全性 2.7.4.2.1 項を参照のこと。

結論：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）において、ニルセビマブ 50 mg の単回筋肉内投与は MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合を低下させ、プラセボを上回る有効性を示した。ニルセビマブの安全性プロファイルはプラセボと類似していた。

2.7.3.2.2.2 D5290C00004 試験（MELODY）

健康な後期早産児及び正期産児を対象としたニルセビマブ（半減期を延長した抗 RS ウイルスモノクローナル抗体）の安全性及び有効性を評価するための第 III 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験（MELODY）

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）を対象に、固定用量のニルセビマブ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。主要評価項目（主要コホートに基づく）は、5 か月間の RS ウイルス流行シーズン（Day 151 まで）における 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する。

安全性：固定用量で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する。

PK：ニルセビマブの単回投与後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。

試験デザイン：MELODY は、試験に参加した地域又は国のガイドラインに従って 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正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象とした第 III 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であり、現在実施中である。被験者は 2：1 の割合で固定用量のニルセビマブ（投与時の体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）又はプラセボの単回筋肉内投与にランダムに割り付けられた。ランダム化は半球（北半球、南半球）及びランダム化時の被験者の月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超）により層別化した。すべての被験者を Day 511 まで追跡調査することとした。

被験者登録は、北半球では 2019/2020 年の流行シーズン、南半球では 2020 年の流行シーズンに開始された。COVID-19 に関連する制限措置が治療及び評価項目に及ぼす影響を最小限にするため、南アフリカでの被験者登録の完了後に南半球の 2020 年の流行シーズンにおける被験者登録を中断した。北半球の 2020/2021 年の流行シーズンでは、日本で被験者登録が一時的に再開された際に 1 例が追加され、治験薬を投与された。

試験開始時には約 3000 例の被験者を単一のコホートとして登録することを計画していたが、試験デザインを変更し、試験の中断前に登録された被験者 1490 例（主要コホート）を対象に主要解

析を実施し、新たに設定した安全性コホート（約1500例を計画）への被験者登録を継続することとした。安全性コホートへの被験者登録は、南半球の2021年の流行シーズン中に再開された。主要コホートと安全性コホートでは、同一の組入れ基準、調査方法、症例の評価及び評価項目の定義を用いた同一の治験実施計画書に従って、完全な二重盲検下で後期早産児及び正期産児の同一の集団を組み入れた。

本試験では3回の解析を計画した：（i）主要解析（主要コホートのランダム化されたすべての被験者［北半球の2020年の流行シーズンで登録された1例を除く］がDay 361の追跡調査を完了した時点で実施。完了）、（ii）安全性解析（安全性コホートのすべての被験者がDay 151の追跡調査を完了した時点で実施。完了）及び（iii）最終解析（すべての被験者がDay 511の追跡調査を完了した時点で実施）。本試験は主要解析により有効性を評価するためにデザインされた。MELODYの治験実施計画書では、MELODY主要コホートとStudy 3の有効性データの併合解析を事前に規定した。主要コホートでは、少なくともDay 361までに収集されたすべての有効性、PK、ADA及び安全性データを解析した。安全性解析には、安全性コホートにおける記述的な有効性の結果及び主要コホートにおけるDay 362からDay 511までの呼吸器疾患の発現割合（安全性評価項目として収集）を含めた。主要コホートと安全性コホートの併合データ（MELODY併合コホート）を用いた有効性の探索的解析も実施した。MELODY併合コホートは、正期産児及び後期早産児（在胎期間35週以上）を対象に、重度のMA RSV LRTIに対するニルセビマブの有効性を評価した利用可能な最大のデータセットである。

試験対象集団：MELODY主要コホートでは、正期産児又は後期早産児（在胎期間35週以上）1490例がニルセビマブ（994例）又はプラセボ（496例）にランダム化された。在胎期間の平均値は38.5週であり、在胎期間35週以上37週未満の被験者の割合は14.0%、37週以上の被験者の割合は86.0%であった。登録された地域は北半球が69.0%、南半球が31.0%（全例南アフリカ）であった。投与時の体重が5 kg未満であった被験者の割合は40.0%、5 kg以上であった被験者の割合は60.0%であった。全ランダム化例のうち、治験薬を投与された被験者の割合は99%超（ニルセビマブ987例、プラセボ491例）、Day 151までの有効性の追跡調査を完了した被験者の割合は98%超であった。主要解析の時点では、Day 361までの有効性の追跡調査を完了した被験者の割合は92%、試験を完了した被験者の割合は9%であった。主要コホートのランダム化例のうち、COVID-19パンデミックの影響により予定日に来院ができなかった又は遅れて来院した被験者の割合は48.1%であったが、約95%の被験者ではすべての必要な検体が収集されており、COVID-19のため試験を中止した被験者の割合は0.3%のみであった。

MELODY併合コホートでは、3012例（ニルセビマブ2009例、プラセボ1003例）がランダム化され、治験薬を投与された被験者の割合は99%超（ニルセビマブ1998例、プラセボ996例）であった。安全性解析のDCO時点では、Day 151までの有効性の追跡調査を完了した被験者の割合は94%、Day 361までの追跡調査を完了した被験者の割合は48%、試験を完了した被験者の割合は45%であった。人口統計学的特性及び基準値の特性はMELODY主要コホートと同様であり、投与群間で類似していた。

有効性の結果：主要解析（主要コホートを対象に実施）では、Day 151までのMA RSV LRTIについて、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある発現割合の低下が示され、主要目的は達成された（プラセボに対するRRR：74.5%、95% CI：49.6, 87.1、$p < 0.0001$）。補足的解析及び感度分析でも一貫した結果が認められた。

副次評価項目（Day 151までの入院を伴うMA RSV LRTI）に対する有効性は、階層的検定手順に従って実施した。MELODY主要コホート／Study 3併合集団（プラセボに対するRRR：73.5%、95% CI：50.2, 85.9、$p < 0.0001$）及びMELODY主要コホート／Study 3推奨用量併合集団（プラセボに対するRRR：77.3%、95% CI：50.3, 89.7、$p = 0.0002$）では統計学的に有意かつ臨床的に意味

のある有効性が示されたが、MELODY 主要コホートでは有効性の推定値は統計学的に有意ではなかった（プラセボに対する RRR：62.1%、95% CI：-8.6, 86.8、p = 0.0708、2.7.3.3.2.2.2 項）。

MELODY 併合コホートにおけるニルセビマブの有効性の探索的解析では、プラセボに対する RRR は MA RSV LRTI で 76.4%（95% CI：62.3, 85.2）、入院を伴う MA RSV LRTI で 76.8%（95% CI：49.4, 89.4）であった。

MA RSV LRTI（非常に重度）は、酸素補給又は静脈内輸液を必要とした入院を伴う MA RSV LRTI の症例と定義した。MA RSV LRTI（非常に重度）に対するニルセビマブの有効性の解析では、プラセボに対する RRR は MELODY 主要コホートで 64.2%（95% CI：-12.1, 88.6）、MELODY 併合コホートで 78.6%（95% CI：48.8, 91.0）、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団で 86.0%（95% CI：62.5, 94.8）であった。したがって、重度の呼吸器疾患の探索的解析では、ニルセビマブによる臨床的に意味のある効果が示された。

ベネフィットは RS ウイルスの A 型と B 型の両方のサブタイプに対して認められ、いずれのサブタイプでも MA RSV LRTI の症例はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で少なかった。

PK 及び免疫原性の結果：主要コホートを対象に実施した主要解析では、固定用量として 50 mg（Day 1 の体重が 5 kg 未満の被験者）又は 100 mg（Day 1 の体重が 5 kg 以上の被験者）を単回筋肉内投与した際、いずれの体重別用量群においても血清中ニルセビマブ濃度は Day 32 以降直線的に低下した。血清中濃度の個別データは、体重 5 kg 未満の被験者と 5 kg 以上の被験者の間で実質的に重複していた。ニルセビマブ群において、ベースライン時に ADA 陽性であった被験者の割合は 0.1%（1/930 例）、ADA 発現割合（治験薬投与下で ADA 陽性であった被験者の割合）は 6.0%（57/951 例）であった。プラセボ群において血清検体が得られた被験者では、ベースライン時に ADA 陽性であった被験者の割合は 0.6%（3/468 例）、治験薬投与下で ADA 陽性となった被験者の割合は 0.8%（4/473 例）であった。ニルセビマブ群における中和活性を有する ADA 発現割合は 1.6%（14/896 例）であった。ニルセビマブ群における YTE 領域を標的とする ADA 発現割合は 5.7%（51/896 例）であった。詳細については臨床薬理試験 2.7.2 項及び第 5 部 3.5.3 項 Integrated Summary of Immunogenicity を参照のこと。

安全性の結果：MELODY（併合コホート、As-treated［AT］解析対象集団）では、主要コホート（Day 511 まで）及び安全性コホート（少なくとも Day 151 まで）における安全性データを解析した。有害事象、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、グレード 3 以上の重篤な有害事象、治験薬と関連のある皮膚反応及び新規発症慢性疾患（NOCD）の発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群の間で類似していた。注目すべき有害事象はニルセビマブ群で 4 例（いずれも治験薬と関連のある非重篤な皮膚過敏症の有害事象）に認められ、プラセボ群では認められなかった。医学的状態による死亡はニルセビマブ群で 4 例に認められた（プラセボ群では認められず）。また、ランダム化／治験薬投与前に 1 例が死亡し、ニルセビマブを投与された 1 例が Day 360 以降に交通事故により死亡した。重篤な有害事象の発現割合はニルセビマブ群で 6.3%、プラセボ群で 7.4%であった。ニルセビマブと関連のある死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。詳細については臨床的安全性 2.7.4 項を参照のこと。

結論：主要目的は達成された。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）において、主要評価項目（Day 151 までの MA RSV LRTI）に対するニルセビマブ（体重別固定用量：投与時の体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）の単回筋肉内投与の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示された。ベネフィットは RS ウイルスの A 型と B 型の両方のサブタイプに対して認められ、いずれのサブタイプでも MA RSV LRTI の症例はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で少なかった。

事前に規定した MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量の併合解析では、入院を伴う MA RSV LRTI について、ニルセビマブによるプラセボを上回る統計学的に有意かつ臨床的に意味のある減少が示された。MELODY 主要コホートで認められたニルセビマブによる入院を伴う MA RSV LRTI の減少傾向は、より大規模な集団である MELODY 併合コホートにより確認された。これらの解析結果を総合すると、入院を伴う MA RSV LRTI に対するニルセビマブの有効性が強く示唆された。

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）において、ニルセビマブの安全性プロファイルはプラセボと類似していた。

2.7.3.2.2.3 D5290C00005 試験（MEDLEY）

高リスクの小児を対象としたニルセビマブ（半減期を延長した抗 RS ウイルスモノクローナル抗体）の安全性を評価するための第 II/III 相ランダム化二重盲検パリビズマブ対照試験（MEDLEY）

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 を有する小児に投与したときの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。

副次目的：ニルセビマブ及びパリビズマブの血清中濃度、ニルセビマブ及びパリビズマブに対する血清中の ADA 反応並びにニルセビマブの記述的な有効性を評価する。

試験デザイン：MEDLEY 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適応となる重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い小児を対象とした第 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り、現在実施中である。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるパリビズマブの適応となる小児約 900 例を 2 つのコホートのいずれかに組み入れることとした：（i）早産児コホート（CLD 又は CHD を有さない在胎期間 35 週未満の早産児約 600 例）、（ii）CLD/CHD コホート（未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する小児約 300 例。血行動態に異常のある CHD を有する小児を 100 例以上組み入れることとした）。シーズン 1 のランダム化は、それぞれのコホートにおいて半球（北半球、南半球）及びランダム化時の被験者の月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超）により層別化した。

シーズン 1 では、2 つのコホートのそれぞれにおいて、被験者は 2：1 の割合でニルセビマブ又はパリビズマブにランダムに割り付けられた。ニルセビマブ群の被験者は、体重別固定用量のニルセビマブ（投与時の体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回受けた。パリビズマブ群の被験者は、月 1 回のパリビズマブ 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回受けた。すべての被験者をシーズン 1 の Day 361 まで追跡調査することとした。

シーズン 2 には、CLD/CHD コホートの被験者のみが移行した。シーズン 1 でニルセビマブを投与された被験者は、シーズン 2 ではニルセビマブ 200 mg の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回受けた。シーズン 1 でパリビズマブを投与された被験者は、シーズン 2 では 1：1 の割合でニルセビマブ（200 mg の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回）又はパリビズマブ（月 1 回の 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回）にランダムに割り付けられた。シーズン 2 で投与された CLD/CHD コホートの被験者をシーズン 2 の Day 361 まで追跡調査することとした。心肺バイパスによる心臓手術を受けた CLD/CHD コホートの被験者では、治験薬の補充投与を 1 回実施し、補充投与後 1 年まで追跡調査することとした。

本試験では3回の解析を計画した：（i）主要解析（シーズン1のDay 151まで。完了）、（ii）シーズン1のDay 361まで及びシーズン2（CLD/CHDコホート）のDay 151までの解析（MEDLEYの統計解析計画書では「シーズン 2 解析」と規定。完了）及び（iii）最終解析（すべての被験者が最終来院を完了した時点で実施し、収集されたすべての試験データを含む）。

MEDLEYにおけるニルセビマブのPKパラメータを算出するため、MEDLEYのPKデータを母集団PKモデルに含めた。

試験対象集団：2つのコホートに合計925例が組み入れられた。早産児コホートではCLD又はCHDを有さない早産児（在胎期間35週未満）615例がランダム化され、CLD/CHDコホートでは未熟児CLD又は血行動態に異常のあるCHDを有する正期産児及び早産児310例がランダム化された。各コホートには在胎期間 29 週未満の超早産児が含まれた。MEDLEY における 2 つのコホートの併合コホートでは、在胎期間の平均値は31.6週であり、在胎期間 29 週未満の被験者の割合は21.6%、29週以上32週未満の被験者の割合は21.5%、32週以上35週未満の被験者の割合は41.9%、35週以上の被験者の割合は14.9%であった。シーズン1の初回投与時の体重が5 kg未満であった被験者の割合は 56.5%、5 kg 以上であった被験者の割合は 43.5%であった。登録された地域は北半球が92.1%、南半球が7.9%であった。併合コホートで治験薬を投与された被験者の割合は99.2%、治験薬の投与を完了した被験者の割合は91.1%、シーズン1のDay 151の追跡調査を完了した被験者の割合は 95.8%であった。ランダム化例のうち、COVID-19 パンデミックの影響により来院できなかった又は遅れて来院した被験者の割合は23.2%であったが、98.6%の被験者ではすべての必要な検体が収集されており、シーズン 1 で COVID-19 のため試験を中止した被験者の割合は0.2%のみであった。

MEDLEYのシーズン2には、シーズン1のCLD/CHDコホートから262例が移行し、このうちシーズン 1 でニルセビマブを投与され、シーズン 2 でもニルセビマブを投与された被験者（NIRS/NIRS群）は180例、シーズン1でパリビズマブを投与され、シーズン2でニルセビマブ（40例、PALI/NIRS群）又はパリビズマブ（42例、PALI/PALI群）を投与された被験者は82例であった。MEDLEYのシーズン2へ移行した被験者のうち、登録時にCHDを有していた被験者は81例（30.9%）、登録時にCLDを有していた被験者は189例（72.1%）であった。

安全性の結果：シーズン 1 では、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるニルセビマブの安全性及び忍容性プロファイルは、現在の発症抑制を目的とした標準的な薬剤であるパリビズマブと類似していた。シーズン 2 では、CLD/CHD コホートでのニルセビマブの安全性プロファイルはパリビズマブと類似していた。有害事象の種類及び発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で類似しており、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象、NOCD 及び治験薬と関連のある有害事象（治験薬と関連のある皮膚反応を含む）の発現割合は低かった。治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象又は治験薬と関連のあるNOCDは認められなかった。

シーズン1（Day 361まで）では、ニルセビマブ群及びパリビズマブ群における有害事象の発現割合は、いずれも67.8%であった。大部分の有害事象はグレード1又はグレード2であった。ニルセビマブ群では、死亡に至った有害事象は 5 例に認められ、このうち早産児コホートは 2 例（細気管支炎及びCOVID-19）、CLD/CHDコホートは3例（うっ血性心不全、心原性ショック及び肺炎）であった。パリビズマブ群では、死亡に至った有害事象は CLD/CHD コホートで 1 例（細気管支炎）に認められた。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断され、これらの事象を発現した被験者はいずれもベースライン時に重篤な複合的な基礎疾患を有していた。重篤な有害事象の発現割合はニルセビマブ群（11.1%）とパリビズマブ群（10.2%）で類似しており、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。

シーズン 2（CHD/CLD コホートにおける Day 151 まで）では、有害事象の発現割合は 70.2%（PALI/PALI 群 69.0%、PALI/NIRS 群 72.5%、NIRS/NIRS 群 70.0%）であり、大部分の有害事象はグレード 1 又はグレード 2 であった。死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象及び／又はグレード 3 以上の有害事象の発現割合は投与群間で類似していた（PALI/PALI 群 2.4%、PALI/NIRS 群 10.0%、NIRS/NIRS 群 11.1%）。シーズン 2 では、いずれの投与群でも治験薬と関連のある有害事象及び注目すべき有害事象は認められなかった。詳細については臨床的安全性 2.7.4 項を参照のこと。

PK 及び免疫原性の結果：ニルセビマブの単回投与後、血清中ニルセビマブ濃度は直線的に低下した。シーズン 1 では、血清中濃度の個別データは、体重 5 kg 未満の被験者と 5 kg 以上の被験者の間で実質的に重複していた。また、血清中濃度－時間プロファイルは早産児コホートと CLD/CHD コホートで類似していた。CLD/CHD コホートでは、体重別固定用量を投与したシーズン 1 と比較して、固定用量を投与したシーズン 2 で血清中濃度がわずかに高かったが、血清中濃度の個別データは両シーズンの間で実質的に重複していた。

シーズン 1 では、血清検体が得られた被験者のうち、治験薬投与下のニルセビマブに対する ADA 発現割合は 5.5%（32/587 例）、中和活性を有する ADA 発現割合は 0.4%（2/564 例）、YTE 領域を標的とする ADA 発現割合は 5.5%（31/564 例）であった。治験薬投与下でニルセビマブに対する ADA 陽性であった被験者の割合は、早産児コホートで 5.7%（22/385 例）、CLD/CHD コホートで 5.0%（10/202 例）であった。

シーズン 2 における CLD/CHD コホートの NIRS/NIRS 群（180 例）では、ADA 陽性となった被験者は Day 31 で 1/90 例（1.1%）、Day 151 で 0/158 例（0.0%）であった。なお、シーズン 2 解析時点で得られていた Day 361 の ADA データは限られているため（66 例）、最終解析では結果が変わる可能性がある。これらのデータから、ニルセビマブの 1 回目の投与によるプライミング効果は示されなかった。シーズン 1 で ADA 陽性となった被験者においてシーズン 2 で ADA は検出されず、ニルセビマブの 2 回目投与（シーズン 2 の Day 1）による免疫反応のブースト効果は示されなかった。

シーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でニルセビマブを投与され、シーズン 2 解析時点で Day 361 までの検体が得られていた 40 例のうち、ベースライン後にニルセビマブに対する ADA 陽性となった被験者は 1 例（2.5%）であった。

DCO 時点では、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。

詳細については臨床薬理試験 2.7.2 項及び第 5 部 3.5.3 項 Integrated Summary of Immunogenicity を参照のこと。

呼吸器疾患の発現割合：記述的な有効性データの要約（統計学的検定を実施せず）では、早産児コホート及び CLD/CHD コホート、並びに併合コホートにおける Day 151 までの MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合は低く、投与群間で類似していた。シーズン 1 では、Day 151 までに MA RSV LRTI の症例はニルセビマブ群で 4 例（0.6%）、パリビズマブ群で 3 例（1.0%）、入院を伴う MA RSV LRTI の症例はニルセビマブ群で 2 例（0.3%）、パリビズマブ群で 2 例（0.6%）認められた。シーズン 2 では、Day 151 までに MA RSV LRTI（有効性の主要評価項目）又は入院を伴う MA RSV LRTI のイベントは認められなかった。

結論：生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者では、併合コホート（早産児コホート及び CLD/CHD コホートを併合）におけるニルセビマブ（体重別固定用量［投与時の体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg］の単回筋肉内投与）の安全性及び忍容性プロファイルは、

現在の発症抑制を目的とした標準的な薬剤であるパリビズマブと類似していた。ニルセビマブの血清中濃度は早産児コホートと CLD/CHD コホートの被験者で類似していた。シーズン 1 でニルセビマブ又はパリビズマブを投与され、シーズン 2 へ移行した CLD/CHD を有する被験者では、有害事象の増加又は悪化は認められなかった。シーズン 2 でニルセビマブの 2 回目の投与を受けた被験者又はシーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でニルセビマブを投与された被験者では、過敏症は認められなかった。

2.7.3.2.2.4 D5290C00008 試験（MUSIC）

免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児を対象としたニルセビマブの安全性及び忍容性、PK 並びに ADA を評価するための第 II 相非盲検非対照単回投与試験（MUSIC）

主要目的：免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児に投与した場合の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：血清中のニルセビマブに対する ADA 反応を評価する。

有効性：24 か月齢以下の小児に対し単回筋肉内投与した場合のニルセビマブの有効性を評価する。

試験デザイン：MUSIC は、免疫不全を有する投与時の月齢が 24 か月齢以下の小児を対象にニルセビマブの安全性及び忍容性、PK、ADA の発現割合並びに有効性を評価する第 II 相、非盲検、非対照、単回投与試験であり、現在実施中である。本試験は日本、南アフリカ、米国及び欧州で実施された。被験者は以下のうち 1 つ以上に該当することを必須とした：免疫不全（複合型免疫不全、抗体欠損症又はその他の免疫不全）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、臓器又は骨髄移植歴、免疫抑制性の化学療法、高用量の全身性ステロイド療法、又はその他の免疫抑制療法による治療。過去にパリビズマブを投与されたことがある被験者は除外した。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者では、約 50 例に体重別固定用量（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）のニルセビマブを単回筋肉内投与することとした。生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者では、約 50 例に固定用量（200 mg）のニルセビマブを単回筋肉内投与することとした。投与後約 1 年間追跡調査し、試験期間を通して被験者の下気道感染を調査した。計画した中間解析は、2021 年末までに各国で登録された被験者が Day 151 までの追跡調査を完了した時点で実施した。中間解析には、これらの被験者から得られたすべての安全性、PK、ADA 及び有効性データを含めた。

試験対象集団：中間解析の DCO 時点では、60 例が登録され（いずれも北半球）、治験薬を投与され、Day 151 までの追跡調査を完了した。このうち、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える 36 例がニルセビマブ 50 又は 100 mg（ニルセビマブ 100 mg を投与された 1[redacted] か月齢の小児 1 例を含む）を投与され、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 例がニルセビマブ 200 mg を投与された。

月齢及び体重を除き、被験者の人口統計学的特性及び主な基準値の特性はニルセビマブ 50/100 mg 群と 200 mg 群の間で全体的に類似していた。試験の適格性は以下の条件に基づいていた：原発性免疫不全（46.7%）、HIV 感染（1.7%）、臓器又は骨髄移植歴（20.0%）、免疫抑制性の化学療法による治療（15.0%）、高用量の全身性ステロイド療法による治療（28.3%）、その他の免疫抑制療法による治療（15.0%）。ほとんどの被験者は男性（70.0%）で、アジア人（46.7%）又は白人（40.0%）であり、出生時の体重が 2.5 kg 超であった（86.7%）。在胎期間の中央値は 38 週（範囲：36～42 週）であった。シーズン 1 を迎える被験者（ニルセビマブ 50/100 mg 群、36 例）

の投与時では、月齢の中央値は 8.25 か月齢（範囲：0.7～12.3 か月齢）、体重の中央値は 7.4 kg（範囲：2.9～11.2 kg）であった。シーズン 2 を迎える被験者（ニルセビマブ 200 mg 群、24 例）の投与時では、月齢の中央値は17.75か月齢（範囲：12.2～23.9か月齢）、体重の中央値は9.65 kg（範囲：6.2～14.7 kg）であった。

安全性の結果：本試験においてニルセビマブの安全性上の懸念は認められなかった。少なくとも Day 151 までに治験薬と関連のある死亡に至った有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象、治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象又は NOCD は認められなかった。死亡に至った有害事象は 1 例（1.7%）に認められ、治験薬と関連なしと判断された。治験薬と関連のある有害事象はいずれもグレード 1 又はグレード 2 であった。治験薬と関連のあるアナフィラキシー、重度の過敏症又は血小板減少症は認められなかった。

PK 及び免疫原性の結果：血清中ニルセビマブ濃度の平均値は、ニルセビマブ 50/100 mg 群と比較してニルセビマブ 200 mg 群で高かったが、個別データはこれらの投与群間で実質的に重複していた。

少なくとも Day 151 までの検体が得られた被験者のうち、治験薬投与下のニルセビマブに対する ADA 発現割合は 3.3%（2/60 例）、中和活性を有する ADA 発現割合は 0.0%（0/60 例）、YTE 領域を標的とする ADA 発現割合は 3.3%（2/60 例）であった。

ADA 陽性によるニルセビマブの PK への明らかな影響は認められなかった。

呼吸器疾患の発現割合：Day 151 まで（60 例）又は Day 152 から Day 361 まで（48 例）に治験実施計画書で定義した MA RSV LRTI の症例は認められなかった。

結論：本試験においてニルセビマブの安全性上の懸念となる所見は認められなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

本項では、幅広い試験対象集団の被験者の内訳、人口統計学的特性及び基準値の特性について述べる。臨床試験の対象集団には、RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制としてのニルセビマブの効果を評価するために、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える（又はシーズン中）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 か月齢以下の小児が含まれた。

2.7.3.3.1.1 臨床試験における被験者の内訳

Study 3 は完了しており、最後の被験者の最終来院日は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日であった。実施中の試験では、次の DCO までのデータを提示する：MELODY 主要解析 2021 年 3 月 11 日、MELODY 安全性解析 2022 年 3 月 31 日、MEDLEY シーズン 1（Day 361 まで）及びシーズン 2（Day 151 まで）2022 年 4 月 30 日、MUSIC 中間解析 2022 年 5 月 16 日。

Study 3 では、23 か国の 164 医療機関で 1540 例がスクリーニングを受け、1453 例がニルセビマブ（969 例）又はプラセボ（484 例）にランダム化された（表 9）。全被験者のうち、治験薬を投与された被験者の割合は 99.4%（プラセボ群にランダム化されたが、誤ってニルセビマブを投与された 2 例を含む）であった。Day 151 までの追跡調査を完了した被験者の割合は 97.5%、試験を完了した被験者の割合は 94.1%であった。主な中止理由は親／保護者による中止又は追跡不能であった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.1.1、Table 14.1.2.1）。

Study 3 推奨用量には、ニルセビマブの推奨用量にランダム化された体重 5 kg 未満の被験者 860 例を含めた（ニルセビマブ 570 例、プラセボ 290 例）（表 9）。

MELODY 主要コホートでは、21 か国の 160 医療機関で 1626 例がスクリーニングを受け、1490 例がニルセビマブ（994 例）又はプラセボ（496 例）にランダム化された（表 9）。全被験者のうち、治験薬を投与された被験者の割合は 99.2%、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者の割合は 98.3%、Day 361 までの追跡調査を完了した被験者の割合は 91.7%であった。主な中止理由は親／保護者による中止又は追跡不能であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.1.2.1.a）。

MELODY 併合コホートには 31 か国 211 医療機関の 3012 例（ニルセビマブ 2009 例、プラセボ 1003 例）を含めた（表 9）。MELODY 併合コホートでは、治験薬を投与された被験者の割合は 99.4%、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者の割合は 93.8%、Day 361 までの追跡調査を完了した被験者の割合は 48.0%であった。主な中止理由は親／保護者による中止又は追跡不能であった。MELODY 併合コホートでは、49.4%の被験者（全例が安全性コホート）が試験を継続中であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.1.1）。

MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における被験者の内訳の要約については、第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 1.1.1.2 及び Table 1.1.2.2 を参照のこと。

MEDLEY シーズン 1 では、25 か国の 126 医療機関で 960 例がスクリーニングを受け、925 例がニルセビマブ（616 例）又はパリビズマブ（309 例）にランダム化された（図 6）。全被験者のうち、いずれかの治験薬を投与された被験者の割合は 99.2%、治験薬の投与を完了した被験者の割合は 89.4%、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者の割合は 95.8%であった。主な中止理由は親／保護者による中止であった。被験者の内訳は早産児コホート（615 例）と CLD/CHD コホート（310 例）で類似していた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.1.1、Table 14.1.2.1.1）。

MEDLEY シーズン 2 には、CLD/CHD コホート 310 例のうちシーズン 1 の追跡調査を完了した 262 例が移行した（図 7）。このうち、シーズン 1 でニルセビマブを投与され、シーズン 2 でもニルセビマブを投与された被験者（NIRS/NIRS 群）は 180 例であった。また、シーズン 1 でパリビズマブを投与された 82 例のうち、シーズン 2 でニルセビマブにランダム化された被験者（PALI/NIRS 群）は 40 例、パリビズマブにランダム化された被験者（PALI/PALI 群）は 42 例であった。シーズン 2 では、すべての被験者がいずれかの治験薬を投与された。シーズン 2 の治験薬の投与を完了した被験者の割合は 95.4%、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者の割合は 96.2%であった。主な中止理由は親／保護者による中止であった。被験者の内訳はシーズン 2 の投与群間で類似していた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.1.2）。

MUSIC の中間解析には、治験薬を投与され、Day 151 までの追跡調査を完了した免疫不全を有する 24 か月齢以下の登録例 60 例を含めた（図 5）。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える 36 例がニルセビマブ 50 又は 100 mg（ニルセビマブ 100 mg を投与された 1[redacted] か月齢の 1 例を含む）を投与され、別の投与群として生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 例がニルセビマブ 200 mg を投与された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.1.1_a）。全被験者のうち、Day 361 までの追跡調査及び試験を完了した被験者は 10 例（16.7%）であった。

表 9　　被験者の内訳：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量

Statistic	Number (%) of Subjects							
	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA				Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA			
	MELODY 主要コホート		MELODY 併合コホート		Study 3		Study 3 推奨用量	
	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab
Subjects screened (Total) [a]	1626		3319		1540		860	
Screen failures (Total) [b]	136 (8.4)		307 (9.2)		87 (5.6)		0 (0.0)	
Did not meet inclusion/exclusion criteria [c]	98 (72.1)		190 (61.9)		66 (75.9)		0 (0.0)	
Lost to follow-up [c]	6 (4.4)		11 (3.6)		1 (1.1)		0 (0.0)	
Withdrawal of consent [c]	25 (18.4)		92 (30.0)		13 (14.9)		0 (0.0)	
Other [c]	7 (5.1)		14 (4.6)		7 (8.0)		0 (0.0)	
Subjects randomised	496	994	1003	2009	484	969	290	570
Subjects randomised, not dosed	5 (1.0)	7 (0.7)	7 (0.7)	11 (0.5)	3 (0.6)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects randomised and dosed	491 (99.0)	987 (99.3)	996 (99.3)	1998 (99.5)	481 (99.4)	966 (99.7)	290 (100.0)	570 (100.0)
Study phase status								
Completed Day 151 follow-up	488 (98.4)	977 (98.3)	938 (93.5)	1886 (93.9)	472 (97.5)	945 (97.5)	285 (98.3)	560 (98.2)
Completed Day 361 follow-up	453 (91.3)	914 (92.0)	482 (48.1)	964 (48.0)	NA	NA	NA	NA
Completed the study	43 (8.7)	89 (9.0)	450 (44.9)	907 (45.1)	454 (93.8)	913 (94.2)	273 (94.1)	542 (95.1)
Early discontinuation from study	21 (4.2)	40 (4.0)	61 (6.1)	114 (5.7)	30 (6.2)	56 (5.8)	17 (5.9)	28 (4.9)
Death	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.2)	4 (1.4)	2 (0.4)
Lost to follow-up	3 (0.6)	9 (0.9)	21 (2.1)	47 (2.3)	11 (2.3)	26 (2.7)	5 (1.7)	12 (2.1)
Withdrawal by parent/legal/representative	14 (2.8)	20 (2.0)	27 (2.7)	38 (1.9)	11 (2.3)	21 (2.2)	5 (1.7)	9 (1.6)
COVID-19 pandemic	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.1)	NA	NA	NA	NA
Other [d]	3 (0.6)	4 (0.4)	12 (1.2)	21 (1.0)	4 (0.8)	7 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.9)

[a] Informed consent signed.

[b] Denominator is the number of subjects screened.

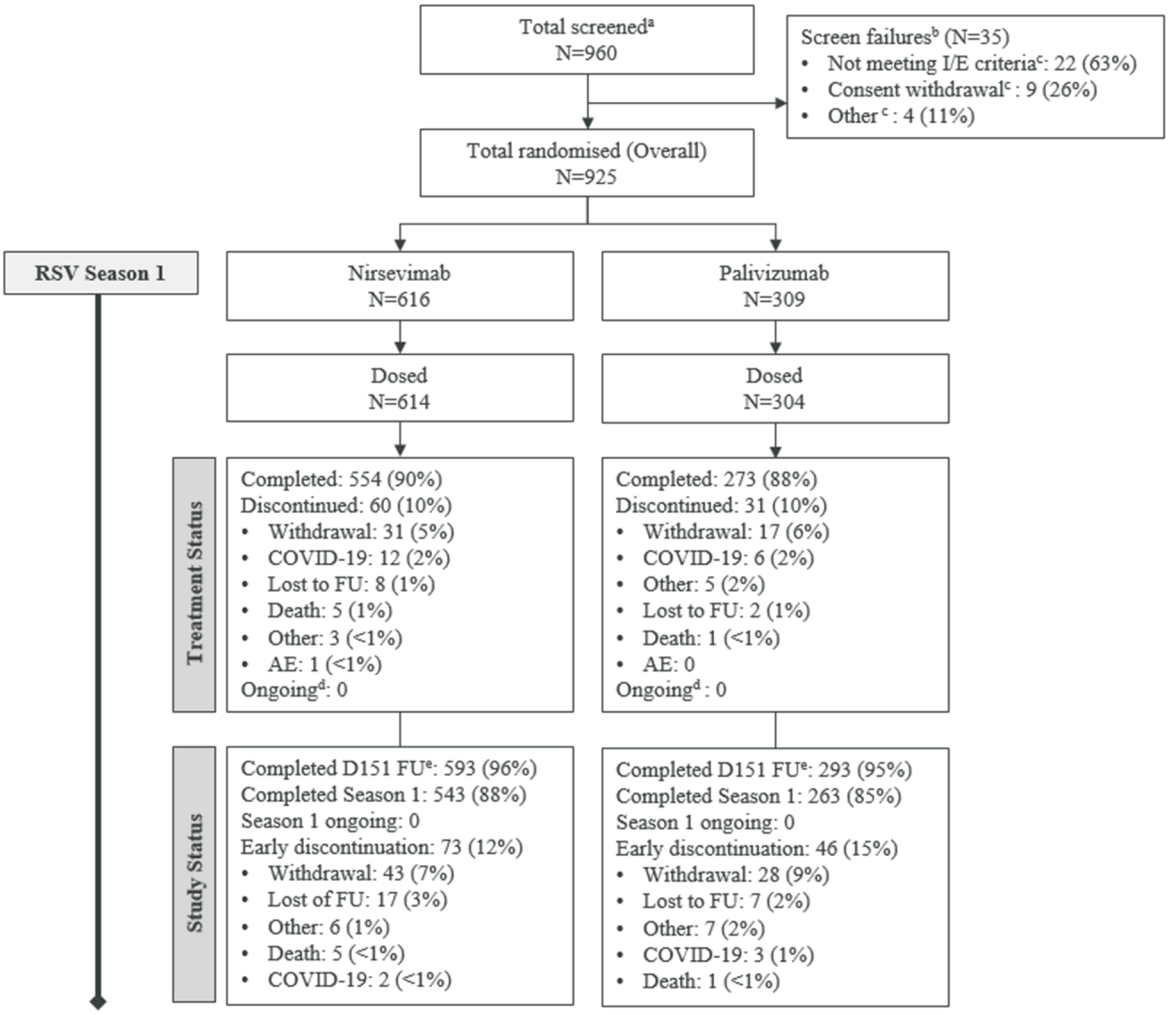
[c] Denominator is the number of screen failures.

[d] Included 1 subject in MELODY who discontinued due to an AE (IP not administered).

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; IP = investigational product; NA = not applicable; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.1.1, Table 14.1.1.a, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 14.1.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Tables 57.1, 111.9, IEA, Module 5.3.5.3.

図 6　　被験者の内訳：MEDLEY シーズン 1（全スクリーニング例）



[a] Subjects signed the informed consent.

[b] Denominator is the number of subjects screened.

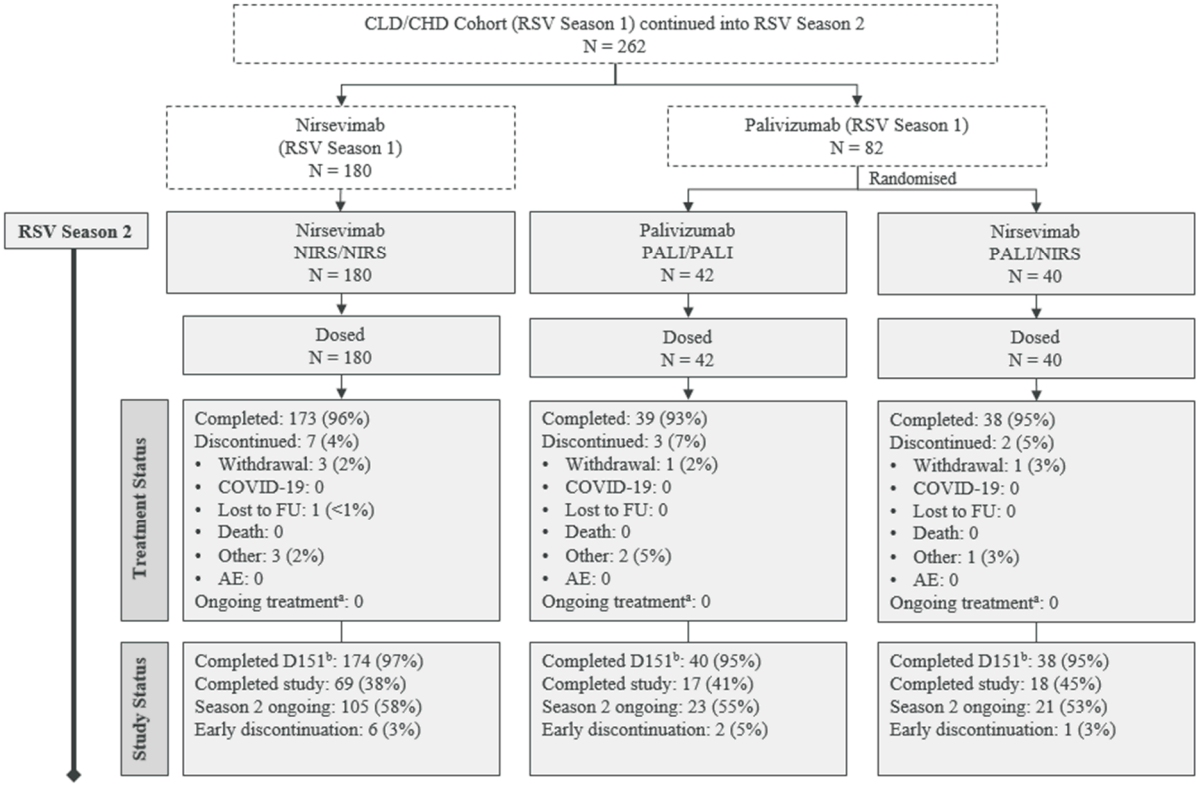
[c] Denominator is the number of screen failures.

[d] Numerator includes subjects whose study status was ongoing on Season 1 Day 150 post dosing.

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; D = day; FU = follow up; I/E = inclusion/exclusion; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.1.1.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1.

図 7　　被験者の内訳：MEDLEY シーズン 2（ITT 解析対象集団）



[a] Subjects who did not receive Day 121 dose up to data cut-off date and did not have End of Treatment page.

[b] Numerator includes subjects whose study status was ongoing on Season 1 Day 150 post dosing.

AE = adverse event; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; D = day; FU = follow up; ITT = intent-to-treat; NISR = nirsevimab; PALI = palivizumab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.1.1.2, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.1.2　　治験実施計画書からの逸脱

Study 3 では、Per-protocol（PP）解析対象集団から除外する必要があった治験実施計画書からの重要な逸脱は 3 例（0.2%）のみに認められた（プラセボ群の 2 例が誤った治験薬を投与され、ニルセビマブ群の 1 例がランダム化及び治験薬投与後にパリビズマブを投与された）。ランダム化例のうち、すべての適格性基準を満たさなかった被験者は 27 例（1.9%、プラセボ群 9 例［1.9%］、ニルセビマブ群 18 例［1.9%］）であった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Section 10.2）。Study 3 は COVID-19 パンデミックが起こる前に試験を完了した。

MELODY 主要コホートでは、治験実施計画書違反により PP 解析対象集団から除外された被験者（推奨用量を投与されなかった被験者を含む）は 23/1490 例（1.5%、ニルセビマブ群 15 例、プラセボ群 8 例）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.1.3.a）。MELODY 主要コホートでは、治験実施計画書からの重要な逸脱は 61 例（4.1%）に認められ、内訳はニルセビマブ群が 38 例（3.8%）、プラセボ群が 23 例（4.6%）であった。

MELODY 併合コホートでは、治験実施計画書からの重要な逸脱は 96 例（3.2%）に認められ、内訳はニルセビマブ群が 56 例（2.8%）、プラセボ群が 40 例（4.0%）であった。

MEDLEY シーズン 1 では、治験実施計画書からの重要な逸脱は 166 例（17.9%）に認められ、内訳はニルセビマブ群が 111 例（18.0%）、パリビズマブ群が 55 例（17.8%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.3.1）。5%超の被験者に認められた主な逸脱は、治療不遵守（9.0%）、選択基準の逸脱（6.3%）及び COVID-19 パンデミックによる逸脱（5.5%、2.7.3.3.1.2.1 項）であった。

MEDLEY シーズン 2 では、治験実施計画書からの重要な逸脱は 14 例（5.3%）に認められ、主な逸脱は治療不遵守 9 例（3.4%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.3.2）。

MUSIC では、治験実施計画書からの重要な逸脱は 3 例（5.0%）に認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Section 10.2）。

2.7.3.3.1.2.1 COVID-19 による治験実施計画書からの逸脱及び中断

世界保健機関が 2020 年 3 月 11 日に COVID-19 パンデミックを宣言した時点において（Cucinotta and Vanelli 2020）、MELODY 及び MEDLEY の被験者登録及びランダム化は実施中であった。COVID-19 に関連する制限措置が呼吸器疾患の発現及び治験実施計画書の遵守状況に及ぼす影響を限定するため、両試験の被験者登録は中断された。

MELODY 主要コホートでは、COVID-19 による逸脱及び中断（予定された来院及び検体採取への影響を含む）は投与群間で類似していた（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.1.6.a）。COVID-19 による重要な逸脱は 9 例（0.6%）に認められた。COVID-19 による中断は 717 例（48.1%）に認められ、このうち予定日に来院できなかった被験者は 335 例（22.5%）、遅れて来院した被験者は 401 例（26.9%）、検体採取の欠測があった被験者は 73 例（4.9%）であった。ただし、COVID-19 により試験を中止した被験者は 4 例（0.3%）のみであった。COVID-19 による治験実施計画書からの重要な逸脱及び中断が認められた被験者の割合は、投与群間で類似していた。

MELODY 併合コホートでは、COVID-19 による逸脱及び中断は投与群間で類似していた（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.1.6）。COVID-19 による治験実施計画書からの重要な逸脱は 10 例（0.3%、ニルセビマブ群 6 例［0.3%］、プラセボ群 4 例［0.4%］）のみに認められた。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団についても、COVID-19 パンデミックによる中止を要約した（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 1.1.1.2）。

MEDLEY シーズン 1 では、COVID-19 による逸脱及び中断（予定された来院及び検体採取への影響を含む）は投与群間で類似していた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.3.1 及び Table 14.1.4.1）。COVID-19 による重要な逸脱は 51 例（5.5%）に認められた。COVID-19 による中断は 224 例（24.2%）に認められ、このうち予定日に来院できなかった被験者は 62 例（6.7%）、遅れて来院した被験者は 167 例（18.1%）、検体採取の欠測があった被験者は 14 例（1.5%）であった。ただし、COVID-19 により試験を中止した被験者は 2 例（0.2%）のみであった。COVID-19 による治験実施計画書からの重要な逸脱及び中断が認められた被験者の割合は、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートの投与群間で類似していた。

MEDLEY シーズン 2 では、すべての被験者が COVID-19 パンデミックが始まった後にランダム化された。COVID-19 による治験実施計画書からの重要な逸脱は 1 例（0.4%）のみに認められ、COVID-19 による中断は 11 例（4.2%）に認められた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.3.2 及び Table 14.1.4.2）。

MUSIC の被験者登録は COVID-19 のパンデミック宣言後の 2020 年 8 月 19 日に開始され、試験期間を通して COVID-19 による中断の可能性を低下させるための対策がとられた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Section 9.6.2）。COVID-19 パンデミックと関連する治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Section 10.2）。

試験デザイン及び有効性の解析に対する COVID-19 の影響については、2.7.3.1.2.1.1 項（MELODY の試験デザイン）、2.7.3.1.2.1.3 項（MEDLEY の試験デザイン）、2.7.3.1.2.1.2 項（併合解析の根拠）及び 2.7.3.1.2.3.2 項（統計手法）で考察した。

2.7.3.3.1.3 解析対象集団

解析対象集団（ITT、AT 及び PP 解析対象集団）の定義は、Study 3 と MELODY で類似していた（表 10）。Study 3 推奨用量には、Study 3 でランダム化された体重が 5 kg 未満の被験者 860 例が含まれ、このうちニルセビマブの推奨用量にランダム化された被験者は 570 例、プラセボにランダム化された被験者は 290 例であった。

実施中の MELODY では、主要コホートと安全性コホートのデータを併合した MELODY 併合コホートを探索的な解析対象集団として用いた（2.7.3.1.2.3.2 項）。

実施中の MEDLEY では、シーズン 1 の併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける解析対象集団（表 11）並びにシーズン 2 へ移行した CLD/CHD コホートの被験者における解析対象集団（表 12）を用いた。

実施中の MUSIC では、中間解析における解析対象集団として AT 解析対象集団（登録され、用量を問わずニルセビマブを投与されたすべての被験者）を、また、シーズン 1 又はシーズン 2 を迎える被験者の部分集団を用いた（表 13）。

正期産児と早産児（在胎期間 29 週以上）の併合集団での評価を目的として、正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象とした MELODY 主要コホート並びに極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象とした Study 3 の ITT 解析対象集団における有効性データを併合した（第 5 部 3.5.3 項 IEA 及び表 10）。また、推奨用量を投与された被験者のみが含まれる MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団（IEA の統計解析計画書［第 5 部 3.5.3 項］で主要な併合集団と記載）についてもデータを提示した。

表 10　　解析対象集団：MELODY 及び Study 3

Analysis Population	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA						Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA			
	MELODY 主要コホート		MELODY 安全性コホート		MELODY 併合コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]	
	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab
ITT [b]	496	994	507	1015	1003	2009	484	969	290	570
AT [c]	491 (99.0)	987 (99.3)	505 (99.6)	1011 (99.6)	996 (99.3)	1998 (99.5)	479 (99.0) [d]	968 (99.9)	288 (99.3)	572 (100.4)
PP [e]	488 (98.4)	979 (98.5)	NA	NA	NA	NA	479 (99.0)	965 (99.6)	288 (99.3)	570 (100.0)

[a] Includes all randomised subjects who received the proposed dose of nirsevimab 50 mg (ie, infants weighing < 5 kg).

[b] The ITT Populations included all randomised subjects; subjects were analysed according to treatment assigned at randomisation. In MELODY, the designation of ITT1 indicates that this is the ITT Population in the Primary Cohort, used for the Primary Analysis; the designation of ITT2 in MELODY indicates that this is the ITT population in the Safety Cohort.

[c] The AT Populations included subjects who were randomised and received any amount of IP, with subjects analysed by the IP received. In MELODY, the designation of AT1 in MELODY indicates that this is the AT Population in the Primary Cohort, used for the Primary Analysis; the designation of AT2 indicates that this is the AT population in the Safety Cohort.

[d] Two subjects randomised to the placebo group in Study 3 incorrectly received nirsevimab; both subjects were included in the AT Population under the nirsevimab group.

[e] The PP Population in MELODY (Primary Cohort) included subjects in the ITT1 Population who received the correct dose of randomised treatment and had no serious protocol deviation. The PP Population in Study 3 included subjects in the ITT Population who received the correct dose of randomised treatment and had no serious protocol deviation.

Data presented = number (%) of subjects.

AT = as-treated; IP = investigational product; ITT = intent-to-treat; NA = not applicable; PP = per-protocol; NA = not applicable; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.1.3, Table 14.1.3.a, Table 14.1.3.b, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 14.1.3, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Table 57.2, IEA, Module 5.3.5.3.

表 11　　解析対象集団：MEDLEY シーズン 1

Analysis population	Infants at higher risk for severe RSV disease (number of subjects)		
	Palivizumab	Nirsevimab	Total
ITT (RSV Season 1) [a]	309	616	925
Preterm cohort	208	407	615
CLD/CHD cohort	101	209	310
AT (RSV Season 1) [b]	304	614	918
Preterm cohort	206	406	612
CLD/CHD cohort	98	208	306

[a] The ITT Population (RSV Season 1) included all randomised subjects in the RSV Season 1 Cohort. Subjects in the ITT Population (RSV Season 1) were analysed in the Primary Analysis according to treatment group assigned by randomisation.

[b] The As-treated Population (RSV Season 1) included subjects who were randomised and received any amount of IP in RSV Season 1. Subjects in the As-treated Population (RSV Season 1) were analysed in the Primary Analysis by the IP actually received in RSV Season 1.

Data presented for number of subjects.

AT = as-treated; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; IP = investigational product; ITT = intent-to-treat; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.1.5.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1.

表 12　　解析対象集団：MEDLEY シーズン 2

Analysis population	Children at higher risk for severe RSV disease: CLD/CHD (number of subjects)			
	PALI/PALI	PALI/NIRS	NIRS/NIRS	Total
ITT (Season 2) [a]	42	40	180	262
AT (Season 2) [b]	42	40	180	262

[a] ITT Population (RSV Season 2) included all CHD/CLD subjects enrolled in Season 2. Subjects in ITT Population (Season 2) were analysed according to their randomised treatment group through the two seasons.

[b] AT Population (RSV Season 2) included CHD/CLD subjects who were enrolled and received any amount of investigational product in Season 2. Subjects in As-treated Population (RSV Season 2) were analysed by the investigational product they actually received through the 2 RSV seasons.

AT = as-treated; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; ITT = intent-to-treat; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.1.5.2, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1.

表 13　　解析対象集団：MUSIC

Analysis population	Subjects at higher risk of severe RSV disease: immunocompromised		
	Nirsevimab 50 mg/100 mg	Nirsevimab 200 mg	Total
AT [a]	36 (60)	24 (40)	60 (100)
Entering RSV Season 1	35 (100)	NA	35 (100)
Entering RSV Season 2	1 (4)	24 (96.0)	25 (100)

[a] The as-treated population includes all subjects who were enrolled (once written informed consent was obtained) and received any dose of nirsevimab.

The percentages are calculated based on total of each analysis population.
AT = as-treated; NA = not applicable; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Table 14.1.3, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2.

2.7.3.3.1.4　　被験者の人口統計学的特性及び基準値の特性

ニルセビマブの世界的な臨床開発プログラムには、北米、欧州、アフリカ及びアジアの国々からの被験者が含まれており、世界的な RS ウイルスの影響が反映されている。Study 3、MELODY 及び MEDLEY の 3 試験では、性別、人種、在胎期間及びリスク因子に関して多様な被験者を組み入れた（表 2）。試験対象集団の一般化可能性を最大化するため、除外基準は最小限とした。そのため、臨床開発プログラムには、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える又は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 か月齢以下の小児への一般化が可能な RS ウイルス感染症のリスクがある小児を代表する集団を含めた。

Study 3、MELODY 及び MEDLEY では、人口統計学的特性及び基準値の特性はニルセビマブ群と対照群の間で類似していた（表 14、表 15）。なお、MELODY 主要コホートと Study 3 の被験者の月齢は類似していたが、Study 3 推奨用量の被験者は月齢がより低かった。MUSIC における人口統計学的特性及び基準値の特性は 2.7.3.3.2.5.2 項に要約した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.1.4_a も参照のこと）。

Study 3 では、全被験者のうち白人の割合は 72.2%、男性の割合は 52.4%であった（表 14）。ランダム化時の月齢の中央値は 2.8 か月齢（範囲：0.1～11.9 か月齢）、Day 1 の体重の中央値は 4.4 kg（範囲：1.2～11.1 kg）であった。Study 3 のほとんどの被験者は出生時の体重が 2.5 kg 以下（プラセボ群 93.8%、ニルセビマブ群 93.4%）であり、在胎期間 32 週以上（プラセボ群 79.1%、ニルセビマブ群 79.9%）であった。部分集団である Study 3 推奨用量でも同様であった（表 14）。

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

MEDLEY のシーズン 1 では、白人の割合は 79.2%、男性の割合は 53.5%、ランダム化時の月齢の中央値は 3.46 か月齢（範囲：0.07～12.25 か月齢）、Day 1 の体重の中央値は 4.5 kg（範囲：1.7～12.2 kg）であった（表 15）。MEDLEY のほとんどの被験者は出生時の体重が 2.5 kg 以下（プ

ラセボ群 88.7%、ニルセビマブ群 86.7%）であり、在胎期間の分布は 29 週未満 21.6%、29 週以上 32 週未満 21.5%、32 週以上 35 週未満 41.9%、35 週以上（正期産児を含む）14.9%であった（表 15 及び第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.6.1.1）。人口統計学的特性及び基準値の特性は、各コホート及び部分集団（早産児コホート、CLD/CHD コホート並びに CLD、CHD 及び在胎期間 29 週未満の部分集団を含む）の投与群間で類似していた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.6.1.1）。

MEDLEY のシーズン 2 へ移行した CHD/CLD を有する被験者 262 例のうち登録時に CHD を有していた被験者は 81 例（30.9%）であった（PALI/PALI 群 26.2%、PALI/NIRS 群 35.0%、NIRS/NIRS 群 31.1%）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.6.1.2）。また、登録時に CLD を有していた被験者は 189 例（72.1%）であった（PALI/PALI 群 76.2%、PALI/NIRS 群 62.5%、NIRS/NIRS 群 73.3%）。シーズン 2 の投与時では、ほとんどの被験者（97.7%）は体重が 7 kg 以上（10 kg 以上の被験者は 43.9%）であった（表 15）。

MUSIC の中間解析では、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える免疫不全を有する被験者 60 例の人口統計学的特性及び基準値の特性を要約した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.1.4_a）。試験の適格性は以下の条件に基づいていた：原発性免疫不全（46.7%）、HIV 感染（1.7%）、臓器又は骨髄移植歴（20.0%）、免疫抑制性の化学療法による治療（15.0%）、高用量の全身性ステロイド療法による治療（28.3%）、その他の免疫抑制療法による治療（15.0%）。過半数の被験者は男性（70.0%）で、アジア人（46.7%）又は白人（40.0%）であり、出生時の体重が 2.5 kg 超であった（86.7%）。在胎期間の中央値は 38 週（範囲：36～42 週）であった。シーズン 1 を迎える被験者（ニルセビマブ 50/100 mg 群、36 例）では、投与時の月齢の中央値は 8.25 か月齢（範囲：0.7～12.3 か月齢）、体重の中央値は 7.40 kg（範囲：2.9～11.2 kg）であった。シーズン 2 を迎える被験者（ニルセビマブ 200 mg 群、24 例）では、投与時の月齢の中央値は 17.75 か月齢（範囲：12.2～23.9 か月齢）、体重の中央値は 9.65 kg（範囲：6.2～14.7 kg）であった。

臨床試験を通して多様な集団が登録され、少数のダウン症候群（MELODY 併合コホートで 4 例［いずれもニルセビマブ群］、MEDLEY シーズン 1 で 12 例［ニルセビマブ群 9 例、パリビズマブ群 3 例、このうち 9 例がシーズン 2 へ移行］）及び嚢胞性線維症（MELODY 併合コホートで 4 例［ニルセビマブ群 3 例を含む］、MEDLEY シーズン 1 で 2 例［いずれもニルセビマブ群、シーズン 2 への移行なし］）の被験者も含まれた（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.1.4、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.6.1.1、Table 14.1.6.1.2）。

臨床試験を通して、過半数の被験者は北半球で登録され、Study 3 で 68.0%、MELODY 主要コホートで 69.0%、MELODY 併合コホートで 73.9%、MEDLEY シーズン 1 で 92.1%、MEDLEY シーズン 2 で 98.5%、及び MUSIC の中間解析で 100%であった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.1.2.1、第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.1.2.1.a、Table 14.1.2.1、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.2.1.1、Table 14.1.2.1.2、第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.1.4_a）。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団についても、被験者の人口統計学的特性及び基準値の特性を要約した（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 1.1.4.2、Table 1.1.5.2）。

表 14　　主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA						Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA					
	MELODY 主要コホート			MELODY 併合コホート			Study 3			Study 3 推奨用量		
	Placebo (N = 496)	Nirsev (N = 994)	Total (N = 1490)	Placebo (N = 1003)	Nirsev (N = 2009)	Total (N = 3012)	Placebo (N = 484)	Nirsev (N = 969)	Total (N = 1453)	Placebo (N = 290)	Nirsev (N = 570)	Total (N = 860)
Age at randomisation, months												
Mean	3.01	2.91	2.95	2.92	2.91	2.91	3.28	3.29	3.29	1.79	1.84	1.83
SD	2.25	2.21	2.22	2.27	2.22	2.24	2.31	2.22	2.25	1.17	1.10	1.12
Median (min, max)	2.60 (0.03, 10.97)	2.60 (0.03, 11.10)	2.60 (0.03, 11.10)	2.50 (0.03, 14.00)	2.53 (0.00, 11.86)	2.53 (0.00, 14.00)	2.80 (0.1, 11.3)	2.90 (0.1, 11.9)	2.80 (0.1, 11.9)	1.55 (0.1, 6.4)	1.70 (0.1, 5.7)	1.60 (0.1, 6.4)
Age at randomisation stratum, n (%)												
≤ 3.0 months	285 (57.5)	577 (58.0)	862 (57.9)	588 (58.6)	1190 (59.2)	1778 (59.0)	257 (53.1)	516 (53.3)	773 (53.2)	246 (84.8)	489 (85.8)	735 (85.5)
> 3.0 to ≤ 6.0 months	162 (32.7)	317 (31.9)	479 (32.1)	323 (32.2)	636 (31.7)	959 (31.8)	153 (31.6)	320 (33.0)	473 (32.6)	42 (14.5)	81 (14.2)	123 (14.3)
> 6.0 months	49 (9.9)	100 (10.1)	149 (10.0)	92 (9.2)	183 (9.1)	275 (9.1)	74 (15.3)	133 (13.7)	207 (14.2)	2 (0.7)	0	2 (0.2)
Age at randomisation group, n (%)												
< 28 days	109 (22.0)	239 (24.0)	348 (23.4)	234 (23.3)	474 (23.6)	708 (23.5)	79 (16.3)	136 (14.0)	215 (14.8)	78 (26.9)	136 (23.9)	214 (24.9)
Sex, n (%)												
Female	257 (51.8)	464 (46.7)	721 (48.4)	500 (49.9)	938 (46.7)	1438 (47.7)	224 (46.3)	468 (48.3)	692 (47.6)	140 (48.3)	272 (47.7)	412 (47.9)
Male	239 (48.2)	530 (53.3)	769 (51.6)	503 (50.1)	1071 (53.3)	1574 (52.3)	260 (53.7)	501 (51.7)	761 (52.4)	150 (51.7)	298 (52.3)	448 (52.1)
Race, n (%) [a]												
American Indian or Alaska Native	26 (5.2)	57 (5.8)	83 (5.6)	52 (5.2)	92 (4.6)	144 (4.8)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0	0
Asian	18 (3.6)	36 (3.6)	54 (3.6)	50 (5.0)	109 (5.4)	159 (5.3)	10 (2.1)	5 (0.5)	15 (1.0)	6 (2.1)	3 (0.5)	9 (1.0)
Black or African American	136 (27.4)	286 (28.9)	422 (28.4)	138 (13.8)	299 (14.9)	437 (14.5)	67 (13.8)	189 (19.5)	256 (17.6)	40 (13.8)	120 (21.1)	160 (18.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	5 (1.0)	6 (0.6)	11 (0.7)	8 (0.8)	15 (0.7)	23 (0.8)	3 (0.6)	8 (0.8)	11 (0.8)	3 (1.0)	6 (1.1)	9 (1.0)
White	272 (54.8)	524 (52.9)	796 (53.5)	541 (53.9)	1052 (52.4)	1593 (52.9)	355 (73.3)	693 (71.6)	1048 (72.2)	206 (71.0)	395 (69.4)	601 (70.0)
Other	38 (7.7)	70 (7.1)	108 (7.3)	206 (20.5)	420 (20.9)	626 (20.8)	43 (8.9)	61 (6.3)	104 (7.2)	32 (11.0)	39 (6.9)	71 (8.3)

表 14　　主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA						Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA					
	MELODY 主要コホート			MELODY 併合コホート			Study 3			Study 3 推奨用量		
	Placebo (N = 496)	Nirsev (N = 994)	Total (N = 1490)	Placebo (N = 1003)	Nirsev (N = 2009)	Total (N = 3012)	Placebo (N = 484)	Nirsev (N = 969)	Total (N = 1453)	Placebo (N = 290)	Nirsev (N = 570)	Total (N = 860)
Multiple categories	1 (0.2)	12 (1.2)	13 (0.9)	8 (0.8)	19 (0.9)	27 (0.9)	5 (1.0)	12 (1.2)	17 (1.2)	3 (1.0)	6 (1.1)	9 (1.0)
Ethnicity, n (%)												
Hispanic or Latino	51 (10.3)	100 (10.1)	151 (10.2)	335 (33.5)	678 (33.8)	1013 (33.7)	91 (18.8)	225 (23.2)	316 (21.8)	44 (15.2)	118 (20.7)	162 (18.9)
Not Hispanic or Latino	443 (89.7)	890 (89.9)	1333 (89.8)	666 (66.5)	1327 (66.2)	1993 (66.3)	393 (81.2)	743 (76.8)	1136 (78.2)	246 (84.8)	451 (79.3)	697 (81.1)
Weight group on Day 1, n (%)												
< 2.5 kg	12 (2.4)	25 (2.5)	37 (2.5)	25 (2.5)	48 (2.4)	73 (2.4)	78 (16.2)	168 (17.4)	246 (17.0)	78 (26.9)	168 (29.5)	246 (28.6)
< 5 kg	192 (38.7)	403 (40.6)	595 (40.0)	392 (39.1)	800 (39.9)	1192 (39.6)	290 (60.3)	570 (59.1)	860 (59.5)	290 (100.0)	570 (100.0)	860 (100.0)
≥ 5 kg	304 (61.3)	589 (59.4)	893 (60.0)	611 (60.9)	1206 (60.1)	1817 (60.4)	191 (39.7)	394 (40.9)	585 (40.9)	0	0	0
Birth weight group n (%)												
≤ 2.5 kg	88 (17.7)	145 (14.6)	233 (15.6)	140 (14.0)	272 (13.5)	412 (13.7)	454 (93.8)	905 (93.4)	1359 (93.5)	276 (95.2)	541 (94.9)	817 (95.0)
> 2.5 kg	408 (82.3)	848 (85.4)	1256 (84.4)	863 (86.0)	1736 (86.5)	2599 (86.3)	30 (6.2)	64 (6.6)	94 (6.5)	14 (4.8)	29 (5.1)	43 (5.0)
Gestational age group, n (%)												
< 29 weeks	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
≥ 29 to < 32 weeks	NA	NA	NA	NA	NA	NA	101 (20.9)	193 (20.1)	294 (20.3)	64 (22.1)	125 (22.2)	189 (22.2)
≥ 32 to < 35 weeks	NA	NA	NA	NA	NA	NA	383 (79.1)	769 (79.9)	1152 (79.7)	226 (77.9)	438 (77.8)	664 (77.8)
≥ 35 weeks to < 37 weeks	76 (15.4)	132 (13.3)	208 (14.0)	122 (12.2)	239 (11.9)	361 (12.0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
≥ 37 weeks	419 (84.6)	861 (86.7)	1280 (86.0)	880 (87.8)	1769 (88.1)	2649 (88.0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Multiple birth, n (%)												
Yes	45 (9.1)	96 (9.7)	141 (9.5)	71 (7.1)	163 (8.1)	234 (7.8)	185 (38.2)	366 (37.8)	551 (37.9)	119 (41.0)	213 (37.4)	332 (38.6)
Subjects ever breastfed, n (%)												
Yes	433 (87.3)	884 (89.0)	1317 (88.4)	905 (90.2)	1824 (90.8)	2729 (90.6)	NE	NE	NE	NE	NE	NE

表 14　　主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA						Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA					
	MELODY 主要コホート			MELODY 併合コホート			Study 3			Study 3 推奨用量		
	Placebo (N = 496)	Nirsev (N = 994)	Total (N = 1490)	Placebo (N = 1003)	Nirsev (N = 2009)	Total (N = 3012)	Placebo (N = 484)	Nirsev (N = 969)	Total (N = 1453)	Placebo (N = 290)	Nirsev (N = 570)	Total (N = 860)
Smokers in household currently, n (%)												
Yes	120 (24.2)	215 (21.7)	335 (22.5)	189 (18.9)	370 (18.4)	559 (18.6)	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Currently in day care, n (%)												
Yes	29 (5.9)	56 (5.6)	85 (5.7)	53 (5.3)	74 (3.7)	127 (4.2)	NE	NE	NE	NE	NE	NE

[a] Each race category counts subjects who selected only that category; “Multiple categories checked” counts subjects who selected more than one race category.

The n and total for the number of subjects with data for each individual characteristic are provided in the source tables.

max = maximum; min = minimum; NA = not applicable; NE = not evaluated; Nirsev = nirsevimab; SD = standard deviation; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.1.4, Table 14.1.4.a, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 14.1.4, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Tables 66.1, 77.1, 111.15, IEA, Module 5.3.5.3.

表 15　　主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1 及び MEDLEY シーズン 2

Statistic	Infants at higher risk for severe RSV disease						
	MEDLEY (RSV Season 1)			MEDLEY (RSV Season 2)			
	Palivizumab (N = 309)	Nirsevimab (N = 616)	Total (N = 925)	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)	Total (N = 262)
Age at Season 1 randomisation, months [a]							
Mean	3.84	3.95	3.91	4.22	4.73	4.89	4.76
SD	2.46	2.55	2.52	2.06	2.46	2.70	2.57
Median (min, max)	3.48 (0.07, 12.25)	3.46 (0.07, 11.14)	3.46 (0.07, 12.25)	3.97 (0.69, 7.95)	4.58 (0.69, 10.51)	4.84 (0.20, 11.14)	4.62 (0.20, 11.14)
Season 1 age group, n (%)							
≤ 3.0 months	144 (46.6)	274 (44.5)	418 (45.2)	14 (33.3)	10 (25.0)	49 (27.2)	73 (27.9)
> 3.0 to ≤ 6.0 months	101 (32.7)	210 (34.1)	311 (33.6)	19 (45.2)	19 (47.5)	76 (42.2)	114 (43.5)
> 6.0 months	64 (20.7)	132 (21.4)	196 (21.2)	9 (21.4)	11 (27.5)	55 (30.6)	75 (28.6)

表 15　　主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1 及び MEDLEY シーズン 2

Statistic	Infants at higher risk for severe RSV disease						
	MEDLEY (RSV Season 1)			MEDLEY (RSV Season 2)			
	Palivizumab (N = 309)	Nirsevimab (N = 616)	Total (N = 925)	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)	Total (N = 262)
Sex, n (%)							
Female	133 (43.0)	297 (48.2)	430 (46.5)	15 (35.7)	15 (37.5)	81 (45.0)	111 (42.4)
Male	176 (57.0)	319 (51.8)	495 (53.5)	27 (64.3)	25 (62.5)	99 (55.0)	151 (57.6)
Race, n (%) [b]							
American Indian or Alaska Native	5 (1.6)	11 (1.8)	16 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	14 (4.5)	36 (5.8)	50 (5.4)	2 (4.8)	3 (7.5)	10 (5.6)	15 (5.7)
Black or African American	29 (9.4)	59 (9.6)	88 (9.5)	1 (2.4)	2 (5.0)	9 (5.0)	12 (4.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.3)	4 (0.6)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
White	249 (80.8)	483 (78.4)	732 (79.2)	38 (90.5)	35 (87.5)	152 (84.4)	225 (85.9)
Other	6 (1.9)	17 (2.8)	23 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.8)	5 (1.9)
Multiple categories	4 (1.3)	6 (1.0)	10 (1.1)	1 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.7)	4 (1.5)
Ethnicity, n (%)							
Hispanic or Latino	41 (13.3)	99 (16.1)	140 (15.2)	2 (4.8)	2 (5.0)	19 (10.6)	23 (8.8)
Not Hispanic or Latino	267 (86.7)	517 (83.9)	784 (84.8)	40 (95.2)	38 (95.0)	161 (89.4)	239 (91.2)
Weight group on Day 1, n (%)							
< 5 kg	174 (57.2)	344 (56.1)	518 (56.5)	NE	NE	NE	NE
≥ 5 kg	130 (42.8)	269 (43.9)	399 (43.5)	NE	NE	NE	NE
< 7 kg	NE	NE	NE	1 (2.4)	1 (2.5)	4 (2.2)	6 (2.3)
≥ 7 kg	NE	NE	NE	41 (97.6)	39 (97.5)	176 (97.8)	256 (97.7)
< 10 kg	NE	NE	NE	23 (54.8)	25 (62.5)	99 (55.0)	147 (56.1)
≥ 10 kg	NE	NE	NE	19 (45.2)	15 (37.5)	81 (45.0)	115 (43.9)

表 15　主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1 及び MEDLEY シーズン 2

Statistic	Infants at higher risk for severe RSV disease						
	MEDLEY (RSV Season 1)			MEDLEY (RSV Season 2)			
	Palivizumab (N = 309)	Nirsevimab (N = 616)	Total (N = 925)	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)	Total (N = 262)
Birth weight group n (%)							
≤ 2.5 kg	274 (88.7)	534 (86.7)	808 (87.4)	32 (76.2)	24 (60.0)	142 (78.9)	198 (75.6)
> 2.5 kg	35 (11.3)	82 (13.3)	117 (12.6)	10 (23.8)	16 (40.0)	38 (21.1)	64 (24.4)
Gestational age group, n (%)							
< 29 weeks	70 (22.7)	130 (21.1)	200 (21.6)	16 (38.1)	16 (40.0)	71 (39.4)	103 (39.3)
≥ 29 to < 32 weeks	71 (23.0)	128 (20.8)	199 (21.5)	8 (19.0)	2 (5.0)	33 (18.3)	43 (16.4)
≥ 32 to < 35 weeks	126 (40.8)	262 (42.5)	388 (41.9)	7 (16.7)	4 (10.0)	25 (13.9)	36 (13.7)
≥ 35 weeks	42 (13.6)	96 (15.6)	138 (14.9)	11 (26.2)	18 (45.0)	51 (28.3)	80 (30.5)
Multiple birth, n (%)							
Yes	107 (34.6)	189 (30.7)	296 (32.0)	8 (19.0)	5 (12.5)	35 (19.4)	48 (18.3)
Subjects ever breastfed, n (%) [c]							
Yes	230 (74.4)	469 (76.1)	669 (75.6)	31 (83.8)	25 (62.5)	121 (67.2)	177 (67.6)
Smokers in household currently, n (%)							
Yes	61 (19.7)	130 (21.1)	191 (20.6)	11 (26.2)	10 (25.0)	41 (22.8)	62 (23.7)
Currently in day care, n (%)							
Yes	7 (2.3)	17 (2.8)	24 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (2.2)	5 (1.9)

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

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

[c] Collected prior to Season 1 randomisation.

The n and total for the number of subjects with data for each individual characteristic are provided in the source tables.

CRF = case report form; max = maximum; min = minimum; NE = not evaluated; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; RSV = respiratory syncytial virus; SD = standard deviation.

Source: Table 14.1.6.1.1, Table 14.1.6.1.2, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.1.5 病歴

病歴のデータは、極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.4.2）、正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.1.7.1.a、Table 14.1.7.1.b、Table 14.1.7.1）、重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い CLD 又は CHD を有さない在胎期間 35 週未満の早産児を含む小児並びに CLD 又は CHD を有する正期産児及び早産児（各コホートには在胎期間 29 週未満の超早産児が含まれる）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.8.2.1、Table 14.1.8.2.2、Listing 16.2.4.3）について収集した。また、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量併合集団についても病歴を要約した（臨床的安全性 2.7.4.1.2.1.2 項）。

重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い免疫不全を有する被験者についても病歴のデータを収集した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.1.7.1_a）。

病歴のデータは、臨床試験を通して登録された被験者が実社会における新生児及び乳幼児の一般集団を反映しており、健康な正期産児から重度の慢性基礎疾患（ダウン症候群及び嚢胞性線維症など）を有する乳幼児や重度の疾患のリスクが高い乳幼児（CHD 又は CLD を有する乳幼児、早産児並びに免疫不全を有する乳幼児及び小児など）まで含まれていることを示している。

2.7.3.3.1.6 治療遵守

Study 3 及び MELODY では、治験薬は治験実施医療機関の担当者により単回投与され、遵守状況が記録された。いずれの試験でも各投与群で約 99%の被験者が計画された単回投与を受けた（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.1.1、第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.1.1）。

MEDLEY シーズン 1（CLD/CHD 及び早産児）では、各投与群でランダム化例の約 90%が治験薬を 5 回以上投与され、ニルセビマブ群の 98.2%がニルセビマブの初回（実薬）投与を受けた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.1.1）。MEDLEY シーズン 2 では、各投与群の 90%超が治験薬を 5 回以上投与され、ニルセビマブ群の 99%がニルセビマブの初回（実薬）投与を受けた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.1.2）。

MUSIC では、治験薬は治験実施医療機関の担当者により単回投与され、遵守状況が記録された。全被験者の 98.3%が計画されたニルセビマブの単回投与を受けた（生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての被験者［ニルセビマブ 50/100 mg 群］及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者［ニルセビマブ 200 mg 群］24 例［96.0%］を含む）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.1.8_a）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 有効性の提示方法の概要

ニルセビマブの臨床的有効性は、正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象に評価した。

主要評価項目（MA RSV LRTI）、副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）及び探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）について、以下の集団を対象に有効性を推定した：

- 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）：Study 3（1453 例）
- 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）：Study 3 推奨用量（860 例）
- 正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）：MELODY 主要コホート（1490 例）

- 正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）：MELODY 併合コホート（3102 例）
- 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団（2350 例）
- 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）：MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団（2943 例）

有効性の評価は推奨用量を投与された被験者のデータに重点を置いたため、入院を伴う MA RSV LRTI の解析を除き、全ランダム化例を含む MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団を対象とした解析（第 5 部 3.5.3 項 IEA の解析結果を参照）は本概要では提示しなかった（図 3 及び 2.7.3.1.2.1.1 項）。

特に記載しない限り、すべての有効性の解析は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児におけるニルセビマブの単回筋肉内投与後 Day 151 までに収集されたデータに基づいている。5 か月を超える有効性を示唆するデータについては、2.7.3.5 項で考察した。

入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例における臨床的特徴及び関連する治療を提示した（2.7.3.3.2.4.5 項）。

データの完全性及び感度を保証し、補足的な情報を提供するため、MA RSV LRTI について代替の評価項目の定義を用いた解析を探索的に実施し、MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団を対象に結果を提示した（2.7.3.3.2.4.2 項）。

標準的な RS ウイルスの流行状況下で推奨用量のニルセビマブを投与された小児（MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量）における発症抑制例数の評価結果を 2.7.3.3.2.4.7 項に示した。

Study 3 及び MELODY について、RS ウイルスのサブタイプ別の有効性の解析及び追加のウイルス学的解析の結果を提示した（2.7.3.3.2.3 項）。

2.7.3.3.2.1.1 主な有効性の所見の要約

Study 3 及び MELODY の有効性の主要解析では、いずれも主要目的は達成され、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）について、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示された（図 8）。

極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象とした Study 3 では、主要評価項目（MA RSV LRTI）について、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 70.1%（95% CI：52.3, 81.2、$p < 0.0001$）であった。推奨用量よりも低い用量を投与された被験者を除外した解析では、推奨用量のニルセビマブを投与された被験者集団で推定された MA RSV LRTI に対する有効性は数値的に高く、プラセボに対する RRR は 86.2%（95% CI：68.0, 94.0）であった（図 8）。Study 3 では、重要な副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）についてもニルセビマブによる有効性が示され、プラセボに対する RRR は 78.4%（95% CI：51.9, 90.3、$p = 0.0002$）であり、推奨用量のニルセビマブを投与された被験者ではプラセボに対する RRR は 86.5%（95% CI：53.5, 96.1）と推定された。探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）については、プラセボに対する RRR は Study 3 で 87.5%（95% CI：62.9, 95.8）、Study 3 推奨用量で 100.0%（95% CI：79.7, 評価せず［NE］）と推定された。

正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象とした MELODY 主要コホートでは、主要評価項目（MA RSV LRTI）について、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 74.5%（95% CI：49.6, 87.1、$p < 0.0001$）であった。MELODY 併合コホートにおける探索的解析でも一貫した結果が認められ、MA RSV LRTI のプラセボに対する RRR は 76.4%（95% CI：62.3, 85.2）と推定された。

Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）に対する有効性は、階層的検定手順に従って解析した。MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団における事前に規定した多重性を調整した解析では、入院を伴う MA RSV LRTI について、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 73.5%（95% CI：50.2, 85.9、$p < 0.0001$）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.2.1.a）。入院を伴う MA RSV LRTI について、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団でも統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示されたが（プラセボに対する RRR：77.3%、95% CI：50.3, 89.7、$p = 0.0002$）、MELODY 主要コホートでは統計学的に有意な結果は認められなかった（プラセボに対する RRR：62.1%、95% CI：-8.6, 86.8、$p = 0.0708$）。より大規模な集団である MELODY 併合コホートにおける探索的解析では、入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性が認められた（プラセボに対する RRR：76.8%、95% CI：49.4, 89.4）。

探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）については、プラセボに対する RRR は MELODY 主要コホートで 64.2%（95% CI：-12.1, 88.6）、MELODY 併合コホートで 78.6%（95% CI：48.8, 91.0）、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団で 86.0%（95% CI：62.5, 94.8）と推定された。

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象に推奨用量のニルセビマブの有効性を推定するため、事前に規定した MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量の併合解析を実施した結果、MA RSV LRTI のプラセボに対する RRR は 79.5%（95% CI：65.9, 87.7）と推定された（図 8）。

MEDLEY では、重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い小児（血行動態に異常のある CHD 又は CLD を有する小児及び在胎期間 29 週未満の超早産児を含む）を対象に、パリビズマブを対照としてニルセビマブを評価した。この高リスク集団における有効性は、PK の評価に基づき外挿された。MEDLEY の各部分集団における血清中曝露量は、有効性が検証された健康な小児集団と同程度であった（2.7.3.3.2.5 項）。MUSIC は、免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児を対象にニルセビマブの安全性及び PK を評価する非盲検、非対照試験であり、現在実施中である。MUSIC の被験者における血清中曝露量も健康な小児集団と同程度であり、PK の評価に基づき有効性が外挿された（2.7.3.3.2.5 項）。

以上より、MELODY、Study 3、MEDLEY（シーズン 1 及びシーズン 2）及び MUSIC のデータから、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児に対する申請効能・効果及び用法・用量が支持された。

図 8　　重要な有効性の評価項目（MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI、MA RSV LRTI［非常に重度］）における Day 151 までのニルセビマブのベネフィット：MELODY 及び Study 3

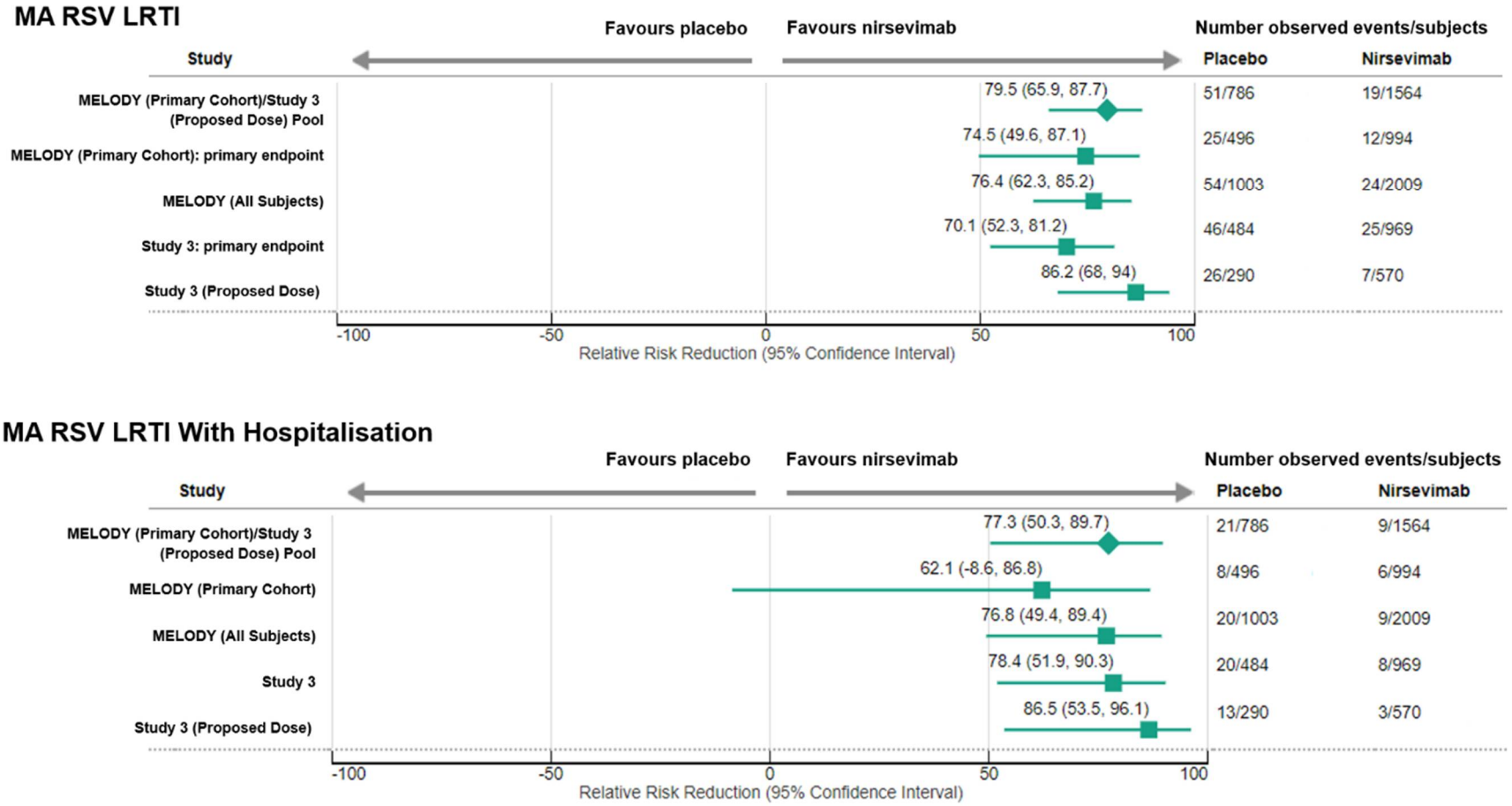
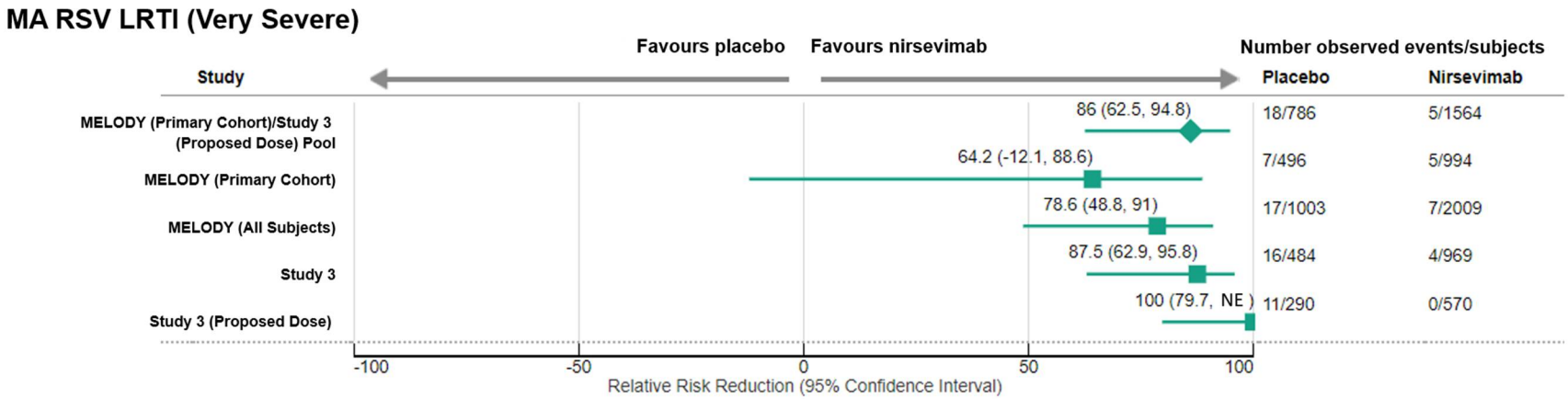


図 8　　重要な有効性の評価項目（MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI、MA RSV LRTI［非常に重度］）における Day 151 までのニルセビマブのベネフィット：MELODY 及び Study 3



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

MELODY (Primary Cohort)/Study 3 (Proposed Dose) Pool = all randomised subjects who received the proposed dose of nirsevimab (ie, MELODY Primary Cohort + Study 3 ITT, excluding subjects weighing ≥ 5 kg in Study 3); MELODY (Primary Cohort) = all randomised subjects in the MELODY Primary Cohort; MELODY (All Subjects) = all randomised subjects in MELODY (Primary Cohort and Safety Cohort); Study 3 (Proposed Dose) = all randomised subjects in the Study 3 ITT Population who received the proposed dose of nirsevimab (ie, excluding subjects weighing ≥ 5 kg at the time of dosing)

ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NE = not evaluated; RSV = respiratory syncytial virus.

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

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

2.7.3.3.2.2 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）におけるニルセビマブの有効性

2.7.3.3.2.2.1 主要評価項目：MA RSV LRTI に対する有効性

Study 3（ITT 解析対象集団）における MA RSV LRTI の主要解析では、極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI について、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 70.1%（95% CI：52.3, 81.2、$p < 0.0001$、ロバスト分散を用いたポアソン回帰）であった（表 16）。補助的な解析モデルによる結果（表 16）及び MA RSV LRTI を発現せず Day 151 までの追跡調査を受けなかった被験者に対してさまざまな欠測データの補完法を用いた補足的解析の結果は、有効性の主要解析の結果と一貫していた。推奨用量のニルセビマブを投与された被験者のみを含めた主要評価項目の事後解析では、MA RSV LRTI の発現割合はニルセビマブ群で 1.2%（7/570 例）、プラセボ群で 9.0%（26/290 例）であり、プラセボに対する RRR の点推定値は 86.2%（95% CI：68.0, 94.0）であった（表 16）。

MELODY 主要コホートにおける MA RSV LRTI の主要解析では、正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI について、ニルセビマブの単回投与による統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 74.5%（95% CI：49.6, 87.1、$p < 0.0001$、ロバスト分散を用いたポアソン回帰）であった（表 16）。補助的な解析である PP 解析対象集団を用いた解析の結果（プラセボに対する RRR：74.3%、95% CI：48.9, 87.0）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.1.2.a）、MA RSV LRTI を発現せず Day 151 までの追跡調査を受けなかった被験者に対してさまざまな欠測データの補完法を用いた補足的解析の結果（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.1.9.a）及び有効性に対する COVID-19 による影響を評価するための感度分析の結果（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.1.12.a）は、MELODY 主要コホートにおける有効性の主要解析の結果（表 16）と一貫していた。

MELODY 併合コホートにおけるニルセビマブの有効性の探索的解析でも一貫した結果が認められ、Day 151 までの MA RSV LRTI のプラセボに対する RRR は 76.4%（95% CI：62.3, 85.2）と推定された（表 16）。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団におけるニルセビマブの有効性の事前に規定した解析では、主要評価項目（MA RSV LRTI）のプラセボに対する RRR は、ロバスト分散を用いたポアソン回帰では 79.5%（95% CI：65.9, 87.7）、補足的な CMH 検定では 81.2%（95% CI：68.2, 88.9）と推定された（表 16）。試験の均質性の検定では、試験と投与群の交互作用は有意ではなく（$p > 0.05$）、異質性の証拠は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 93_iemt_2_signif、IEA の統計解析計画書 Section 9.2）。

Study 3（図 9）、Study 3 推奨用量（図 10）及び MELODY 主要コホート（図 11）における MA RSV LRTI の初回発現までの期間の解析では、プラセボを上回るニルセビマブのベネフィットが支持された。MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における MA RSV LRTI の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線では、150 日間の有効性評価期間を通してのイベントの累積について、ニルセビマブとプラセボの曲線の明らかな分離が認められ、一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンを通じてニルセビマブのベネフィットが持続することが支持された（図 12）。また、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における比例ハザード性を評価するための log（-log）プロットの視覚的な評価では、曲線は平行で、比例ハザード性の仮定

が支持され、それは 150 日間を通してそのハザード比が当てはまることを意味するものであった（第 5 部 3.5.3 項 IEA Figure 106）。

表 16　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）に対する有効性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA				Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		MELODY 併合コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo N = 496	Nirsevimab N = 994	Placebo N = 1003	Nirsevimab N = 2009	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
Poisson regression with robust variance (primary analysis)										
Subjects with events n (%)	25 (5.0)	12 (1.2)	54 (5.4)	24 (1.2)	46 (9.5)	25 (2.6)	NE	NE	51 (6.5)	19 (1.2)
Subjects requiring imputation n (%)	6 (1.2)	15 (1.5)	17 (1.7)	31 (1.5)	11 (2.3)	24 (2.5)	NE	NE	10 (1.3)	25 (1.6)
RRR (95% CI) p-value	74.5% (49.6% to 87.1%) p < 0.0001 [b]		76.4% (62.3% to 85.2%) [c]		70.1% (52.3% to 81.2%) p < 0.0001 [b]		NC		79.5% (65.9% to 87.7%) [e]	
Poisson regression with robust variance with adjustment of follow-up time										
Subjects with events n (%)	25 (5.0)	12 (1.2)	NE	NE	46 (9.5)	25 (2.6)	NE	NE	NE	NE
RRR (95% CI)	76.5% (53.2% to 88.2%) [d]		NE		73.9% (57.5% to 84.0%) [d]		NE		NE	
Cochran-Mantel-Haenszel test										
Subjects with events n (%)	25 (5.0)	12 (1.2)	NE	NE	46 (9.5)	25 (2.6)	26 (9.0)	7 (1.2)	51 (6.5)	19 (1.2)
RRR (95% CI)	76.1% (52.7% to 87.9%) [d]		NE		72.9% (56.5% to 83.1%) [d]		86.2% (68.0% to 94.0%) [a]		81.2% (68.2% to 88.9%) [e]	

[a] Analysis specified after data in Study 3 had been revealed. Analysis includes all randomised subjects who received the proposed dose (ie, subjects weighing ≥ 5 kg weight at time of dosing, who may have received a suboptimal dose, are excluded from the analysis). The Cochran-Mantel-Haenszel test was used as the primary analysis model because the primary Poisson regression model did not converge.

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

[c] Specified in the MELODY SAP Addendum 2 (see Appendix 16.1.9, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1); not multiplicity protected.

[d] Supplementary analysis in support of the multiplicity-protected primary endpoint, that was prespecified in the MELODY and Study 3 study protocols.

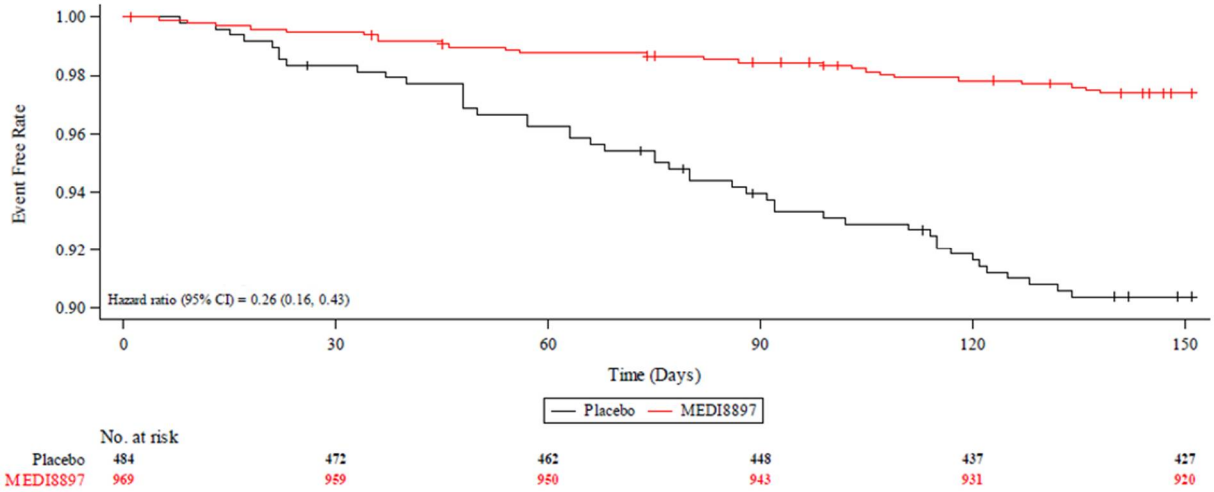
[e] Prespecified in the IEA SAP (see Module 5.3.5.3).

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

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

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

図 9　極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：Study 3

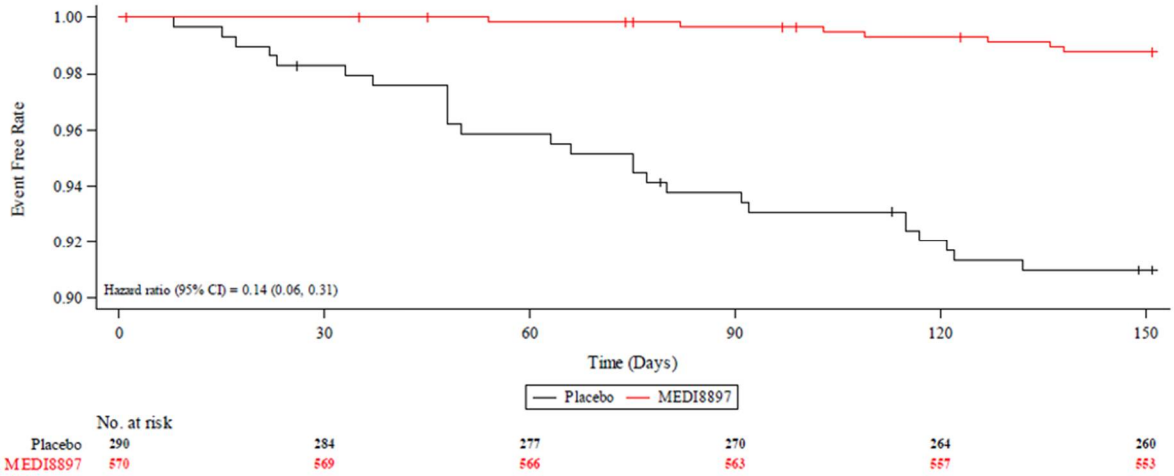


Hazard ratio and the corresponding 95% confidence interval were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification factors (age at randomisation and hemisphere). Tick marks indicate censored data.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 47.1, IEA, Module 5.3.5.3.

図 10　極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：Study 3 推奨用量

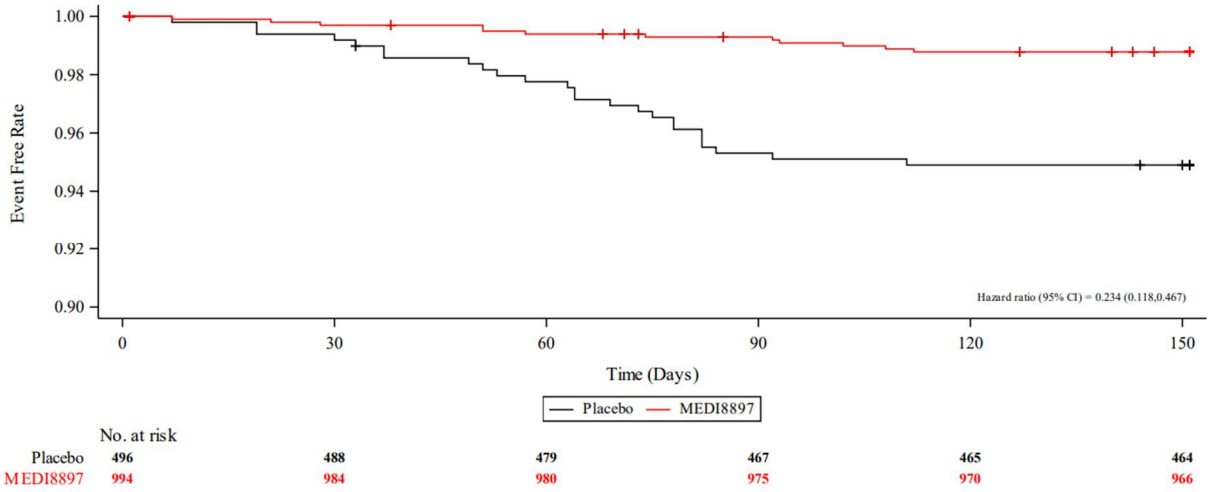


Hazard ratio and the corresponding 95% confidence interval were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification factors (age at randomisation and hemisphere). Tick marks indicate censored data.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 47.3, IEA, Module 5.3.5.3.

図 11　　正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート



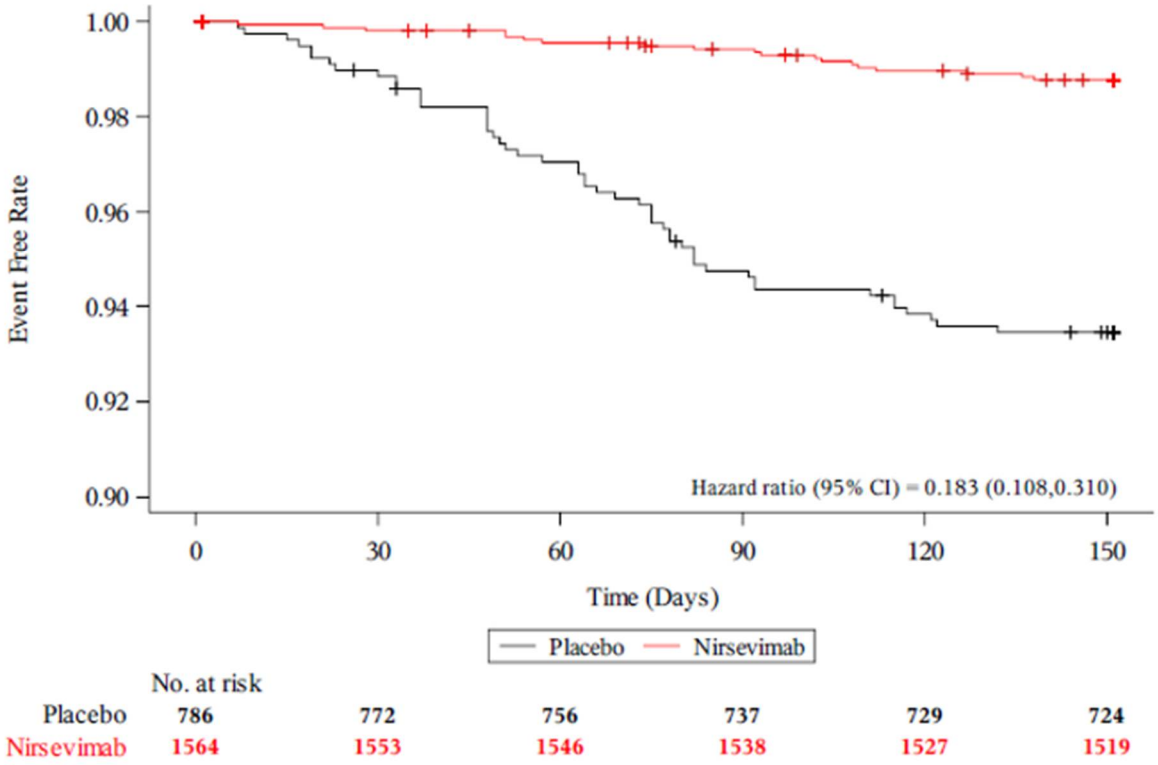
Event free rate is the proportion of subjects who were free from a MA RSV LRTI through 150 days post dose estimated from the Kaplan-Meier curve.

Hazard ratio and the corresponding 95% confidence interval were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification factor (age at randomisation). Tick marks indicate censored data.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 14.2.1.12.a, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1.

図 12　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団



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

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

正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）（MELODY）並びに極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）（Study 3）における Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）について、ニルセビマブの単回投与によるプラセボを上回る有効性が支持された（表 17）。

入院を伴う MA RSV LRTI の症例の臨床的特徴及び関連する治療については、2.7.3.3.2.4.5 項に示した。

Study 3 では、入院を伴う MA RSV LRTI について、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 78.4%（95% CI：51.9, 90.3、p = 0.0002）であった。Study 3 推奨用量では、プラセボに対する RRR は 86.5%（95% CI：53.5, 96.1）と推定された。

MELODY 主要コホートでは、Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）に対する有効性は、事前に規定した多重性を調整した階層的検定手順に従って解析した。MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団では、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 73.5%（95% CI：50.2, 85.9、$p < 0.0001$）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.2.1.a）。正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象とした MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団では、推奨用量のニルセビマブによる入院を伴う MA RSV LRTI に対する統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示された（プラセボに対する RRR：77.3%、95% CI：50.3, 89.7、$p = 0.0002$）（表 17）。

MELODY 主要コホートでは、入院を伴う MA RSV LRTI について、COVID-19 のパンデミックによる呼吸器疾患の発現及び試験実施に対する影響により、イベント数が少なかったため（ニルセビマブ群 6 例［0.6%］、プラセボ群 8 例［1.6%］、表 17）、統計学的に有意な結果は認められなかった（プラセボに対する RRR：62.1%、95% CI：-8.6, 86.8、$p = 0.0708$）。

より大規模な集団である MELODY 併合コホートにおける事前に規定した探索的解析では、入院を伴う MA RSV LRTI はニルセビマブ群で 9 例（0.4%）、プラセボ群で 20 例（2.0%）に認められ、プラセボに対する RRR は 76.8%（95% CI：49.4, 89.4）と推定された。

MA RSV LRTI を発現した被験者のうち、入院を必要とした被験者の割合は、各試験対象集団の間で類似していた。ニルセビマブ群とプラセボ群を併合した場合、Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した被験者のうち、入院を必要とした被験者の割合は、極早産児及び中等度早産児を対象とした Study 3 で 39.4%（28/71 例）、Study 3 推奨用量で 48.5%（16/33 例）、正期産児及び後期早産児を対象とした MELODY 主要コホートで 37.8%（14/37 例）、MELODY 併合コホートで 37.2%（29/78 例）であった（表 17、表 16）。

以上より、各試験及び併合解析の対象集団を通して一貫したニルセビマブのベネフィットが認められ（表 17）、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児における入院を伴う MA RSV LRTI に対して統計学的かつ臨床的に意味のあるリスク減少が支持された。

表 17　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）に対する有効性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

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

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

[b] Multiplicity-protected analysis of the secondary endpoint, prespecified in the MELODY or Study 3 CSPs.

[c] Exploratory endpoint prespecified in MELODY SAP Addendum 2 (see Appendix 16.1.9, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1)

[d] Analysis specified after data in Study 3 had been revealed.

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

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

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

2.7.3.3.2.3 RS ウイルスのサブタイプ別の有効性の解析及び追加のウイルス学的解析

臨床開発プログラム全体で、ニルセビマブの抗ウイルス活性について評価した。Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート、MELODY 安全性コホート及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団では、Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI、表 18）及び副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI、表 19）の発現割合はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で数値的に低く、ニルセビマブは RS ウイルスの A 型及び B 型の両方のサブタイプに対して効果を示した。

MELODY 主要コホートでは MA RSV LRTI を発現した症例の大部分（33/37 例）が RS ウイルス A 型によるものであったが、MELODY 安全性コホートでは MA RSV LRTI を発現した症例の大部分（35/41 例）が RS ウイルス B 型によるものであった。これらの結果は、優勢な RS ウイルスのサブタイプが年ごとに交代するという季節的な傾向と一致している（Laham et al 2017）。

Study 3、MELODY（主要コホート及び併合コホート）、MEDLEY（シーズン 1 及びシーズン 2）、MUSIC 及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における Day 151 までの遺伝子型及び表現型による耐性ウイルス評価の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.4.3 項に要約した。

以上より、これらのデータから、ニルセビマブは RS ウイルスの A 型及び B 型の両方のサブタイプに対して Day 151 まで中和活性を示すことが支持された。

表 18　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における RS ウイルスのサブタイプ別の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合：MELODY 主要コホート、MELODY 安全性コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

RSV Subtype	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA				Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		MELODY 安全性コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo (N = 496)	Nirsevimab (N = 994)	Placebo (N = 507)	Nirsevimab (N = 1015)	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
Total	25 (5.0)	12 (1.2)	29 (5.7)	12 (1.2)	46 (9.5)	25 (2.6)	26 (9.0)	7 (1.2)	51 (6.5)	19 (1.2)
RSV A	21 (4.2)	12 (1.2)	4 (0.8)	2 (0.2)	24 (5.0)	11 (1.1)	14 (4.8)	2 (0.4)	35 (4.5)	14 (0.9)
RSV B	4 (0.8)	0 (0.0)	25 (4.9)	10 (1.0)	22 (4.5)	14 (1.4)	12 (4.1)	5 (0.9)	16 (2.0)	5 (0.3)

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

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

LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.2.1.7.a, Table 14.2.1.7.b, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.1.7, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Table 1.2.4.2, IEA, Module 5.3.5.3; Table 57.3, IEA, Module 5.3.5.3.

表 19　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における RS ウイルスのサブタイプ別の Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合：MELODY 主要コホート、MELODY 安全性コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

RSV Subtype	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		MELODY 安全性コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo (N = 496)	Nirsevimab (N = 994)	Placebo (N = 507)	Nirsevimab (N = 1015)	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
Total	8 (1.6)	6 (0.6)	12 (2.4)	3 (0.3)	20 (4.1)	8 (0.8)	13 (4.5)	3 (0.5)	21 (2.7)	9 (0.6)
RSV A	6 (1.2)	6 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.1)	12 (2.5)	5 (0.5)	8 (2.8)	2 (0.4)	14 (1.8)	8 (0.5)
RSV B	2 (0.4)	0 (0.0)	10 (2.0)	2 (0.2)	8 (1.7)	3 (0.3)	5 (1.7)	1 (0.2)	7 (0.9)	1 (0.1)

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

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

LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.2.1.7.a, Table 14.2.1.7.b, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.1.7, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Table 1.2.4.2, IEA, Module 5.3.5.3; Table 57.3, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.2.4 探索的評価項目

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

治験実施計画書で規定した副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）の解析（2.7.3.3.2.2.2 項）に加えて、MELODY 主要コホートの盲検解除前に探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）を事前に規定した（2.7.3.1.2.2.3 項及び MELODY の統計解析計画書補遺 1［第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.9］Section 2）。

MA RSV LRTI（非常に重度）を発現した症例では、重症度に関連する徴候及び症状を有する症例の割合は入院を伴う MA RSV LRTI の症例と比較して高く、より重症度の高い症例であることが示唆された（表 40）。

極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）では、MA RSV LRTI（非常に重度）について、ニルセビマブによるプラセボに対する RRR は Study 3 で 87.5%（95% CI：62.9, 95.8）、Study 3 推奨用量で 100.0%（95% CI：79.7, NE）と推定された（表 20）。

正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）では、MA RSV LRTI（非常に重度）について、ニルセビマブによるプラセボに対する RRR は MELODY 主要コホートで 64.2%（95% CI：-12.1, 88.6）、MELODY 併合コホートで 78.6%（95% CI：48.8, 91.0）と推定された（表 20）。

推奨用量のニルセビマブを投与された正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）（MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団）では、MA RSV LRTI（非常に重度）について、ニルセビマブによるプラセボに対する RRR は 86.0%（95% CI：62.5, 94.8）と推定された（表 20）。

表 20　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）に対する有効性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

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

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

[b] Prespecified in the MELODY SAP Addendum 1 (not multiplicity protected) (see Appendix 16.1.9, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1).

[c] Prespecified in the MELODY SAP Addendum 2 (not multiplicity protected) (see Appendix 16.1.9, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1).

[d] Analysis specified after data in Study 3 had been revealed.

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

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

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

Source: Table 14.2.8.1.a, Table 14.2.8.1.c, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.2.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Tables 44.1, 44.2, 44.3, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.2.4.1.1 呼吸器疾患の重症度全体を通しての探索的有効性解析

呼吸器疾患の重症度全体を通して有効性を評価し、発現割合の低い入院又は重度の転帰に至った症例の評価を補足するため、事後解析として、重症度の複合順序スコア（4 段階）を導出し、それを比例オッズモデルを用いて解析し、スコアの分布全域における効果の推定値を算出した。

重症度の複合順序スコア（4 段階）は、事前に規定した重要な有効性評価項目（主要評価項目である MA RSV LRTI、重要な副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI、探索的評価項目である MA RSV LRTI［非常に重度］）を用いて導出した（表 21）。

表 21　MA RSV LRTI の重症度の複合順序スコア：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Scale level	Criteria	N [a]
1	Subject did not have MA RSV LRTI through 150 days post dose	2280
2	Subject had an MA RSV LRTI but was not hospitalised through 150 days post dose	40
3	Subject had an MA RSV LRTI with hospitalisation (but did not qualify as very severe) through 150 days post dose	7
4	Subject had a MA RSV LRTI (very severe) through 150 days post dose	23

[a] N indicates the number of subjects (from within the MELODY/Study 3 Proposed Dose pool) within each scale level of the ordinal severity scale.

MA RSV LRTI = Medically attended respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection (ie, the protocol-defined primary efficacy endpoint).
Source: Table 103, IEA, Module 5.3.5.3.

複合順序スコアの解析は、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団を対象として、試験及び層別因子（ランダム化時の月齢及び半球）を共変量に含む順序ロジスティック回帰モデルを用いて実施した（表 22）。

本解析の結果、プラセボに対するニルセビマブのオッズ比は 0.175（95% CI：0.103, 0.299）であった。

順序ロジスティック回帰は、比例オッズの仮定の下で、重症度の水準間における共通のオッズ比を計算することができる。比例オッズについてのスコア検定の結果、比例オッズの仮定が満たされていることが示され（p = 0.1970）、そのオッズ比が重症度の複合スコアの全水準を通して共通のオッズ比を表していることが示された。

表 22　比例オッズモデル：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Comparison	Odds Ratio	95% CI	p-value
Nirsevimab versus Placebo	0.175	0.103% to 0.299%	<0.0001

Ordinal logistic regression model with study and strata as factors (age at randomisation and hemisphere).
Ordered descending values of the ordinal variable were modelled (ie, the probability of having more severe RSV disease).
CI = confidence interval; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Table 103, IEA, Module 5.3.5.3.

以上より、ニルセビマブを投与された被験者における RS ウイルス感染症発現のオッズは、プラセボを投与された被験者の約 0.175 倍であり、ニルセビマブはプラセボと比較して 82.5%の有効性を呼吸器疾患の重症度全体で一貫して有することが示された。

2.7.3.3.2.4.2 MA RSV LRTI の代替定義を用いた有効性解析

MELODY 主要コホートでは、より完全な評価を実施するため、代替定義を用いた有効性評価項目を MELODY 主要コホートの盲検解除前に事前に規定した。また、Study 3、Study 3 推奨用量及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団では、事後解析として同様の解析を実施した（評価項目の定義は表 4）。

中央判定の RT-PCR 検査が RS ウイルス陽性で治験実施計画書の定義に合致する Day 151 までの下気道感染のみを含めた主要評価項目（MA RSV LRTI：Study 3 で 71 例、MELODY 主要コホートで 37 例）と比較して、治験責任（分担）医師の判断に基づく下気道感染もイベントに含めた場合はイベント数が増加し（すべての MA RSV LRTI：Study 3 で 79 例、MELODY 主要コホートで 48 例）、RS ウイルスの検査（医療機関又は中央判定）を問わない下気道感染もイベントに含めた場合はさらにイベント数が増加した（すべての MA RSV LRTI［検査を問わない］下気道感染：Study 3 で 94 例、MELODY 主要コホートで 54 例）（表 23）。

すべての MA RSV LRTI 及びすべての MA RSV LRTI（検査を問わない）イベントを発現した症例では、重症度の指標とした徴候及び症状の発現割合が MA RSV LRTI の症例と類似しており、主要評価項目の定義に該当する症例と重症度が類似した症例であることが示唆された（表 40）。

Study 3、Study 3 推奨用量及び MELODY 主要コホートのいずれでも、Day 151 までのすべての MA RSV LRTI 及びすべての MA RSV LRTI（検査を問わない）の下気道感染に対するニルセビマブ単回投与の有効性の点推定値は、MA RSV LRTI の結果と一貫しており、これらの評価資料の試験における主要評価項目の結果の頑健性が支持された（表 23）。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団でも、Day 151 までのすべての MA RSV LRTI 及びすべての MA RSV LRTI（検査を問わない）の下気道感染に対するニルセビマブ単回投与の有効性の点推定値は、MA RSV LRTI の結果と一貫していた（プラセボに対する RRR：79.5%、95% CI：65.9, 87.7）（表 23）。

表 23　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までのすべての MA RSV LRTI（中央判定 RT-PCR 又はその他の検査で RS ウイルス陽性）の代替定義を用いた有効性解析：MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo N = 496	Nirsevimab N = 994	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
MA RSV LRTI – primary analysis (for comparison with exploratory analyses) [f]								
Subjects with events n (%)	25 (5.0)	12 (1.2)	46 (9.5)	25 (2.6)	26 (9.0)	7 (1.2)	51 (6.5)	19 (1.2)
Subjects requiring imputation n (%)	6 (1.2)	15 (1.5)	11 (2.3)	24 (2.5)	4 (1.4)	10 (1.8)	10 (1.3)	25 (1.6)
RRR (95% CI) p-value	74.5% (49.6% to 87.1%) p < 0.0001 [b]		70.1% (52.3% to 81.2%) p < 0.0001 [b]		86.2% (68.0% to 94.0%) [e]		79.5% (65.9% to 87.7%) [c]	
All MA RSV LRTI – exploratory endpoint based on alternative case definition [f]								
Subjects with events n (%)	33 (6.7)	15 (1.5)	50 (10.3)	29 (3.0)	27 (9.3)	9 (1.6)	60 (7.6)	24 (1.5)
RRR (95% CI)	77.3% (58.5% to 87.5%) [c]		71.0% (54.7% to 81.4%) [d]		83.0% (64.3% to 91.9%) [d]		79.8% (67.9% to 87.3%) [d]	
All MA RSV (any test) LRTI – exploratory endpoint based on alternative case definition [f]								
Subjects with events n (%)	37 (7.5)	17 (1.7)	57 (11.8)	37 (3.8)	30 (10.3)	17 (3.0)	67 (8.5)	34 (2.2)
RRR (95% CI)	77.0% (59.6% to 86.9%) [c]		67.5% (51.6% to 78.2%) [d]		71.1% (48.5% to 83.8%) [d]		74.4% (61.7% to 82.9%) [d]	

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

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

[c] Prespecified in the MELODY SAP Addendum 1 (not multiplicity protected) (see Appendix 16.1.9, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1).

[d] Analysis specified after data in Study 3 had been revealed.

[e] Data presented from the CMH analysis, due to lack of convergence for the primary Poisson regression with robust variance analysis.

[f] All analyses were Poisson regression with robust variance (except where noted; see footnote e).

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

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; n = number of events observed; N = number of subjects; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus; RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction; SAP = statistical analysis plan; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 14.2.1.1.a, 14.2.8.2.a, and 14.2.8.3.a, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.1.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Tables 25.1, 25.2, 30.1, 30.3, 30.4, 43.1, 43.2, IEA, Module 5.3.5.3; Table 1.2.1.2, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.2.4.3 入院を伴うRSウイルスによる呼吸器疾患に対する有効性

副次評価項目（入院を伴うMA RSV LRTI）よりも包括的な定義を用いた入院を伴うイベントの評価項目として、「入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患」及び「入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患（検査を問わない）」の 2 つを追加で定義した。2.7.3.1.2.2.3 項に記載したとおり、欠測データを有する症例を含め、すべての潜在的な症例を解析することを保証するため、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団を対象にこれらの評価項目を解析した。

Study 3 及び MELODY 主要コホートでは、入院を伴う MA LRTI を発現した被験者のうち、RS ウイルスの中央判定 RT-PCR 検査の結果が得られた被験者の割合はそれぞれ 89%（85/96 例）及び 94%（31/33 例）であった。また、最適な 48 時間以内に検体が得られた被験者の割合はそれぞれ 49%（47/96 例）及び 79%（26/33 例）であった（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 56.2、Table 56.3）。

Study 3、Study 3 推奨用量及び MELODY 主要コホートにおけるこれらの代替定義を用いた評価項目の解析では、有効性の点推定値に高い一貫性が認められ（表 24）、副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）の結果の頑健性が支持された。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団でも、有効性の点推定値は副次評価項目と代替定義を用いた評価項目の間で一貫していた。

表 24　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの入院を伴う評価項目の代替定義を用いた有効性解析：MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo N = 496	Nirsevimab N = 994	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
MA RSV LRTI with hospitalisation – secondary endpoint (for comparison with exploratory analyses)								
Subjects with events n (%)	8 (1.6)	6 (0.6)	20 (4.1)	8 (0.8)	13 (4.5)	3 (0.5)	21 (2.7)	9 (0.6)
RRR (95% CI) p-value	62.1% (-8.6% to 86.8%) p = 0.0708 [b]		78.4% (51.9% to 90.3%) p = 0.0002 [b]		86.5% (53.5% to 96.1%) [d]		77.3% (50.3% to 89.7%) p = 0.0002 [b]	
All MA RSV respiratory illness with hospitalisation – exploratory endpoint based on alternative case definition								
Subjects with events n (%)	9 (1.8)	7 (0.7)	20 (4.1)	8 (0.8)	13 (4.5)	3 (0.5)	22 (2.8)	10 (0.6)
RRR (95% CI)	61.1% (-3.9% to 85.4%) [c]		80.0% (55.0% to 91.1%) [d]		88.3% (59.1% to 96.6%) [d]		77.1% (51.9% to 89.1%) [d]	
All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation – exploratory endpoint based on alternative case definition								
Subjects with events n (%)	11 (2.2)	9 (0.9)	23 (4.8)	14 (1.4)	15 (5.2)	8 (1.4)	26 (3.3)	17 (1.1)
RRR (95% CI)	59.0% (1.8% to 82.9%) [c]		69.6% (41.5% to 84.2%) [d]		72.9% (36.9% to 88.4%) [d]		67.1% (39.7% to 82.0%) [d]	

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

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

[c] Prespecified in the MELODY SAP Addendum 1 (not multiplicity protected) (see Appendix 16.1.9, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1).

[d] Analysis specified after data in Study 3 had been revealed.

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

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; n = number of events observed; N = number of subjects; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus; SAP = statistical analysis plan; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 14.2.2.1.a, 14.2.8.4.a, and 14.2.8.5.a, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.2.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Tables 25.4, 25.5, 30.6, 30.8, 30.9, 43.4, 43.5, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.2.4.4 「原因を問わない」呼吸器疾患に対する有効性

主要コホートでは、「原因を問わない」呼吸器疾患（RS ウイルスに限定されない呼吸器疾患）に対するニルセビマブの影響を評価する探索的解析も実施した（表 25）。ニルセビマブのような予防的介入の評価を実施する場合、ある病原体が別の病原体に交代する可能性を考慮する必要がある。RS ウイルスによる呼吸器疾患の発現割合を低下させることにより、別の原因の呼吸器疾患の発現割合が上昇すれば、呼吸器疾患全体の発現割合が低下しない可能性がある。

そのような、交代した別の病原体による呼吸器疾患を含めた「原因を問わない」呼吸器疾患の評価項目（すべての MA LRTI ［原因を問わない］及び入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患［原因を問わない］）に対する有効性の解析では、プラセボを上回るニルセビマブの全体的なベネフィットが示され（表 25）、全体的なベネフィットは「交代」の可能性を上回ることが確認された。

表 25　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの原因を問わない呼吸器疾患の代替定義を用いた有効性解析：MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo N = 496	Nirsevimab N = 994	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
All MA LRTI (any cause) – exploratory endpoint based on alternative case definition								
Subjects with events n (%)	77 (15.5)	92 (9.3)	125 (25.8)	191 (19.7)	72 (24.8)	99 (17.4)	149 (19.0)	191 (12.2)
RRR (95% CI)	40.3% (20.7% to 55.0%) [b]		23.8% (7.2% to 37.4%) [b]		29.9% (8.3% to 46.4%) [b]		35.4% (21.5% to 46.9%) [b]	
All MA respiratory illness with hospitalisation (any cause) – exploratory endpoint based on alternative case definition								
Subjects with events n (%)	16 (3.2)	24 (2.4)	46 (9.5)	53 (5.5)	35 (12.1)	33 (5.8)	51 (6.5)	57 (3.6)
RRR (95% CI)	24.9% (-40.0% to 59.7%) [b]		42.5% (16.0% to 60.7%) [b]		52.1% (24.6% to 69.6%) [b]		43.8% (18.8% to 61.1%) [b]	

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

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

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

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; n = number of events observed; N = number of subjects; RRR = relative risk reduction; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 25.3, 25.6, 27.1.1, 27.1.2, 30.5, 30.10, 43.3, 43.6, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.2.4.5 疾患重症度の指標及び治療の詳細

入院を伴う MA RSV LRTI：疾患重症度の指標

有効性評価に用いた併合集団に含まれる Study 3 推奨用量及び MELODY 主要コホートにおいて、入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例の重症度に関する指標の詳細を表 26 に示す。発現例数は少なかったものの、MELODY 主要コホートで発現割合が高かった喉音発生を除き、各指標の割合は 2 試験間で類似していた。

表 26　入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標：MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量

Treatment group	Treatment modality	
	MELODY 主要コホート	Study 3 推奨用量
Admission to hospital, number of subjects		
Niservimab	6	3
Placebo	8	13
Total	14	16
Increased respiratory rate, number (%) of subjects		
Nirsevimab	3 (50.0)	2 (66.7)
Placebo	6 (75.0)	8 (61.5)
Total	9 (64.3)	10 (62.5)
Hypoxaemia, number (%) of subjects		
Nirsevimab	3 (50.0)	0 (0.0)
Placebo	4 (50.0)	7 (53.8)
Total	7 (50.0)	7 (43.8)
O_2 saturation < 92%		
Nirsevimab	3 (50.0)	0 (0.0)
Placebo	4 (50.0)	3 (23.1)
Total	7 (50.0)	3 (18.8)
O_2 saturation < 90%		
Nirsevimab	2 (33.3)	0 (0.0)
Placebo	4 (50.0)	1 (7.7)
Total	6 (42.9)	1 (6.3)
Acute hypoxic or ventilatory failure, number (%) of subjects		
Nirsevimab	1 (16.7)	0 (0.0)
Placebo	1 (12.5)	2 (15.4)
Total	2 (14.3)	2 (12.5)
New onset apnoea, number (%) of subjects		
Nirsevimab	0 (0.0)	0 (0.0)
Placebo	0 (0.0)	3 (23.1)
Total	0 (0.0)	3 (18.8)
Nasal flaring, number (%) of subjects		
Nirsevimab	2 (33.3)	2 (66.7)
Placebo	3 (37.5)	6 (46.2)
Total	5 (35.7)	8 (50.0)

表 26　入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標：MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量

Treatment group	Treatment modality	
	MELODY 主要コホート	Study 3 推奨用量
Retractions (intercostal, subcostal or supraclavicular retractions), number (%) of subjects		
Nirsevimab	5 (83.3)	2 (66.7)
Placebo	8 (100.0)	13 (100.0)
Total	13 (92.9)	15 (93.8)
Grunting, number (%) of subjects		
Nirsevimab	3 (50.0)	0 (0.0)
Placebo	1 (12.5)	1 (7.7)
Total	4 (28.6)	1 (6.3)
Dehydration, number (%) of subjects		
Nirsevimab	1 (16.7)	0 (0.0)
Placebo	1 (12.5)	2 (15.4)
Total	2 (14.3)	2 (12.5)

LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Tables 68.2 and 69.2, IEA, Module 5.3.5.3.

入院を伴う MA RSV LRTI：治療の詳細

Study 3 及び MELODY の解析対象集団における入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例に行った治療の詳細を表 27 に示す。

在胎期間 29 週以上の小児を対象とした Study 3 推奨用量及び MELODY 主要コホートでは、酸素療法を必要とした被験者の割合及び期間は試験間で類似していた。ただし、Study 3 推奨用量の被験者では、呼吸補助及び集中治療室（ICU）での治療を必要とする割合が高い傾向が認められた。

表 27　　Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例に対する治療：Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート

Treatment group	Treatment modality			
	Study 3	Study 3 推奨用量	MELODY 主要コホート	MELODY 併合コホート
Admission to hospital (number of subjects)				
Nirsevimab	8	3	6	9
Placebo	20	13	8	20
Total	28	16	14	29
Duration of hospital stay (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	7.5 (3.9)	4.0 (1.0)	7.2 (4.6)	6.8 (3.8)
Placebo	8.3 (4.3)	8.8 (4.4)	4.0 (2.2)	5.0 (2.2)
Total	8.0 (4.2)	7.9 (4.4)	5.4 (3.7)	5.5 (2.8)
Oxygen (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	4 (50.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	6 (66.7)
Placebo	15 (75.0)	11 (84.6)	6 (75.0)	16 (80.0)
Total	19 (67.9)	11 (68.8)	10 (71.4)	22 (75.9)
Duration of oxygen (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	9.0 (3.2)	N/A	3.5 (1.9)	4.0 (2.1)
Placebo	5.5 (3.4)	6.6 (3.3)	4.3 (2.3)	4.3 (1.9)
Total	6.3 (3.6)	6.6 (3.3)	4.0 (2.1)	4.2 (1.9)
CPAP or HFNC (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
Placebo	4 (20.0)	4 (30.8)	1 (12.5)	2 (10.0)
Total	4 (14.3)	4 (25.0)	2 (14.3)	3 (10.3)
Mechanical ventilation (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Placebo	1 (5.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	1 (3.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Admission to ICU (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Placebo	5 (25.0)	5 (38.5)	1 (12.5)	1 (5.0)

表 27　　Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例に対する治療：Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート

Treatment group	Treatment modality			
	Study 3	Study 3 推奨用量	MELODY 主要コホート	MELODY 併合コホート
Total	5 (17.9)	5 (31.3)	1 (7.1)	2 (6.9)
Duration of ICU stay (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	N/A	N/A	N/A	6.0 (N/A)
Placebo	7.4 (4.6)	7.4 (4.6)	5.0 (N/A)	5.0 (N/A)
Total	7.4 (4.6)	7.4 (4.6)	5.0 (N/A)	5.5 (0.7)

CPAP = continuous positive airway pressure; HFNC = high-flow nasal canulae; ICU = intensive care unit; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N/A = not applicable; RSV = respiratory syncytial virus; SD = standard deviation.

Source: Table 134, IEA, Module 5.3.5.3.

入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例における酸素飽和度の最小値の詳細を表 28 に示す。本データでは、酸素飽和度の低下が記録された被験者は 28/57 例（49%）、酸素飽和度が 90%未満であった被験者は 12/57 例（21%）であった。

ただし、酸素療法を必要とする被験者が 41/57 例（72%）であったことから、酸素飽和度の測定値に基づく検討では症例の重症度を過小評価している。酸素療法を必要とした 41 例のうち、13 例では酸素飽和度は正常であったと症例報告書に記録されていた。治験責任（分担）医師は医療機関の記録から酸素飽和度の完全な測定値を可能な限り取得したが、酸素療法を受けていない状態での酸素飽和度は得られていなかった。酸素飽和度が正常であったと記録されていたものの、これらの被験者はいずれも 2 日以上の酸素療法を必要としたことから、重大な呼吸障害を発現していたことは明らかであった。

表 28　　Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例の酸素飽和度：Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート

		Subjects, number						
		All MA RSV LRTI with Hospitalisation	Requiring O_2	Lowest documented O_2 saturation was normal [a]	Lowest documented O_2 saturation < 95 to ≥ 93 [a]	Lowest documented O_2 saturation < 93 to ≥90 [b]	Lowest documented O_2 saturation < 90 [c]	O_2 saturation not documented
Study 3	Nirsevimab	8	4	1	1	2	0	0
	Placebo	20	15	6	3	4	2	0
Study 3 推奨用量	Nirsevimab	3	0	0	0	0	0	0
	Placebo	13	11	5	2	3	1	0
MELODY 主要コホート	Nirsevimab	6	4	1	0	1	2	0
	Placebo	8	6	2	0	0	4	0
MELODY 併合コホート	Nirsevimab	9	6	1	1	1	3	0
	Placebo	20	16	5	1	3	7	0
Total subjects, n		57	41	13	6	10	12	0

[a] Duration of oxygen treatment was ≥ 2 days in all subjects, except for 1 subject randomised to placebo in MELODY (All Subjects) who received oxygen for 1 day.

[b] Duration of oxygen treatment was ≥ 2 days in all subjects, except for 1 subject receiving placebo in Study 3 (> 5 kg weight) who received oxygen for 1 day.

[c] Duration of oxygen treatment was ≥ 2 days in all subjects.

LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Table 133, IEA, Module 5.3.5.3.

評価項目別の疾患重症度の指標

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団について、評価項目の定義と関連する症状の発現割合（ニルセビマブ群とプラセボ群の併合データ）を表 29 に示す。

疾患重症度の指標となる徴候が認められた被験者の割合は、MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI、MA RSV LRTI（非常に重度）の順に増加し、これらの評価項目の定義から想定された重症度の上昇と一致していた。例えば、全症例のうち低酸素血症が認められた被験者の割合は、MA RSV LRTI が 35.7%、入院を伴う MA RSV LRTI が 46.7%、MA RSV LRTI（非常に重度）が 56.5%であり、この傾向はニルセビマブ群とプラセボ群の両方で認められた。

疾患重症度の指標となる徴候が認められた被験者の割合について、主要評価項目（MA RSV LRTI）、すべての MA RSV LRTI、及びすべての MA RSV LRTI（検査を問わない）の評価項目の間で明らかな差は認められなかったが、すべての MA LRTI（原因を問わない）の症例では、RS ウイルスと関連する症例と比較して疾患重症度の指標となる徴候が認められた被験者の割合が低く、重症度が低い傾向が認められた。入院を伴う評価項目についても同様の傾向が認められた。

試験、投与群及び地域別の疾患重症度の指標の詳細は 2.7.3.6.3 項（表 40 及び表 41）に示した。

表 29　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標（評価項目別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Statistic	MA RSV LRTI (Primary Endpoint)	MA RSV LRTI with hosp (Secondary Endpoint)	MA RSV LRTI (very severe)	All MA RSV (any test) LRTI	All MA RSV LRTI	All MA RSV (any test) respiratory illness with hosp	All MA RSV respiratory illness with hosp	All MA LRTI (any cause)	All MA respiratory illness with hosp (any cause)
Total – MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団									
N	70	30	23	101	84	43	32	340	108
Inc resp rate	41 (58.6)	19 (63.3)	15 (65.2)	46 (45.5)	41 (48.8)	24 (55.8)	19 (59.4)	155 (45.6)	59 (54.6)
Hypoxaemia	25 (35.7)	14 (46.7)	13 (56.5)	36 (35.6)	26 (31.0)	24 (55.8)	14 (43.8)	59 (17.4)	37 (34.3)
O_2 < 92%	14 (20.0)	10 (33.3)	10 (43.5)	23 (22.8)	15 (17.9)	18 (41.9)	10 (31.3)	32 (9.4)	26 (24.1)
O_2 < 90%	7 (10.0)	7 (23.3)	7 (30.4)	14 (13.9)	7 (8.3)	14 (32.6)	7 (21.9)	22 (6.5)	21 (19.4)
Acute HVF	4 (5.7)	4 (13.3)	4 (17.4)	9 (8.9)	4 (4.8)	9 (20.9)	4 (12.5)	12 (3.5)	14 (13.0)
NOA	3 (4.3)	3 (10.0)	3 (13.0)	5 (5.0)	3 (3.6)	5 (11.6)	3 (9.4)	9 (2.6)	9 (8.3)
Nasal flaring	18 (25.7)	13 (43.3)	10 (43.5)	20 (19.8)	18 (21.4)	15 (34.9)	13 (40.6)	43 (12.6)	27 (25.0)
Retractions	54 (77.1)	28 (93.3)	22 (95.7)	63 (62.4)	55 (65.5)	35 (81.4)	27 (84.4)	134 (39.4)	75 (69.4)
Grunting	8 (11.4)	5 (16.7)	5 (21.7)	9 (8.9)	8 (9.5)	6 (14.0)	5 (15.6)	12 (3.5)	6 (5.6)
Dehydration	4 (5.7)	4 (13.3)	4 (17.4)	8 (7.9)	4 (4.8)	8 (18.6)	4 (12.5)	12 (3.5)	13 (12.0)

Data presented for number (%) of subjects who had the relevant sign of clinical severity (eg, nasal flaring), with the denominator being the number of subjects with an endpoint event (as defined in column headers). For subjects with multiple events, only the first event is included in the analysis.

Total = all treatment arms

acute HVF = acute hypoxic or ventilatory failure; hosp = hospitalisation; inc resp rate = increased respiratory rate; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects with events; NOA = new onset apnoea; O_2 = oxygen saturation; RSV = respiratory syncytial virus; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 58.1, 58.2, 58.3, 58.4, 58.5, 58.6, 58.7, 58.8, 58.9, IEA, Module 5.3.5.3.

評価項目別のイベントを発現した症例に行った治療の詳細

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団でみられた RS ウイルスによる入院を伴う評価項目別に、イベントを発現した症例に行った治療を表 30 に要約する。両投与群含めた全体で、副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）を発現した症例のうち酸素補給を必要とした割合は 70.0%、CPAP/HFNC による気道確保を必要とした割合は 20.0%、人工呼吸器を必要とした被験者は 1 例（3.3%、本被験者は CPAP も必要とした）であった。MA RSV LRTI（非常に重度）を発現した症例では、酸素補給（91.3%）及び CPAP/HFNC（26.1%）を必要とした割合が高かった。地域別のこれらのデータは 2.7.3.6.3 項（表 42）に示した。

ニルセビマブ群の RS ウイルス感染症例では、プラセボ群の感染症例と比較して重症度が低いことが示された。RS ウイルス感染による入院が認められた被験者では、プラセボ群と比較してニルセビマブ群で酸素補給、CPAP/HFNC による呼吸補助、又は ICU への入院を必要とした割合は数値的に低く、酸素補給の使用期間及び入院期間の平均値は数値的に短かった。ニルセビマブ群及びプラセボ群で入院を伴う MA RSV LRTI が発現した症例のうち、酸素補給を必要とした割合はそれぞれ 44.4%（4/9 例）及び 81.0%（17/21 例）、CPAP/HFNC を必要とした割合は 11.1%（1/9 例）及び 23.8%（5/21 例）、ICU へ入院した割合は 0.0%（0/9 例）及び 28.6%（6/21 例）であった。ニルセビマブ群及びプラセボ群で MA RSV LRTI（非常に重度）が発現した症例のうち、酸素補給を必要とした割合はそれぞれ 80.0%（4/5 例）及び 94.4%（17/18 例）、CPAP/HFNC を必要とした割合は 20.0%（1/5 例）及び 27.8%（5/18 例）、ICU へ入院した割合は 0.0%（0/5 例）及び 33.3%（6/18 例）であった（表 30）。

表 30　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの RS ウイルスによる入院を伴うイベントを発現した症例に対する治療（評価項目別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Treatment group	Treatment modality			
	MA RSV LRTI with hospitalisation – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	All MA RSV respiratory illness with hospitalisation – Exploratory	All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation – Exploratory
Admission to hospital (number of subjects) [a]				
Nirsevimab	9	5	10	17
Placebo	21	18	22	26
Total	30	23	32	43
Duration of hospital stay (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	6.1 (4.0)	7.6 (5.0)	6.1 (4.0)	5.5 (3.4)
Placebo	7.0 (4.4)	7.4 (4.5)	6.9 (4.3)	6.5 (4.0)
Total	6.7 (4.2)	7.4 (4.5)	6.7 (4.1)	6.1 (3.8)
Oxygen (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	4/9 (44.4)	4/5 (80.0)	4/10 (40.0)	10/17 (58.8)
Placebo	17/21 (81.0)	17/18 (94.4)	18/22 (81.8)	20/26 (76.9)
Total [a]	21/30 (70.0)	21/23 (91.3)	22/32 (68.8)	30/43 (69.8)
Duration of oxygen (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	3.5 (1.9)	3.5 (1.9)	3.5 (1.9)	3.6 (1.7)
Placebo	5.8 (3.1)	5.8 (3.1)	5.8 (3.0)	5.5 (3.0)
Total	5.4 (3.0)	5.4 (3.0)	5.4 (2.9)	4.9 (2.7)
CPAP or HFNC (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	1/9 (11.1)	1/5 (20.0)	1/10 (10.0)	2/17 (11.8)
Placebo	5/21 (23.8)	5/18 (27.8)	5/22 (22.7)	5/26 (19.2)
Total [a]	6/30 (20.0)	6/23 (26.1)	6/32 (18.8)	7/43 (16.3)
Mechanical ventilation (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	0/9 (0.0)	0/5 (0.0)	0/10 (0.0)	0/17 (0.0)
Placebo	1/21 (4.8)	1/18 (5.6)	1/22 (4.5)	1/26 (3.8)
Total [a]	1/30 (3.3)	1/23 (4.3)	1/32 (3.1)	1/43 (2.3)
Admission to ICU (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	0/9 (0.0)	0/5 (0.0)	0/10 (0.0)	3/17 (17.6)
Placebo	6/21 (28.6)	6/18 (33.3)	6/22 (27.3)	7/26 (26.9)
Total [a]	6/30 (20.0)	6/23 (26.1)	6/32 (18.8)	10/43 (23.3)

表 30　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの RS ウイルスによる入院を伴うイベントを発現した症例に対する治療（評価項目別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Treatment group	Treatment modality			
	MA RSV LRTI with hospitalisation – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	All MA RSV respiratory illness with hospitalisation – Exploratory	All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation – Exploratory
Duration of ICU stay (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	0	0	0	6.3 (2.5)
Placebo	7.0 (4.2)	7.0 (4.2)	7.0 (4.2)	6.4 (4.1)
Total [a]	7.0 (4.2)	7.0 (4.2)	7.0 (4.2)	6.4 (3.6)

[a] Totals manually calculated from treatment group data.

CPAP = continuous positive airway pressure; HFNC = high-flow nasal canulae; ICU = intensive care unit; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus; SD = standard deviation.

Source: Tables 14.2.8.6.a, 14.2.8.11.a, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Tables 43.10, 43.11, 43.16, 43.17, 62.1, 62.2, 62.3, 62.4, 62.5, 62.6, 62.7, 62.8, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.2.4.6 医療資源の利用

MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団について、Day 151 までの MA RSV LRTI 及びすべての MA LRTI が発現した症例と医療資源の利用に関連する指標の結果をそれぞれ表 31 及び表 32 に要約した（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 1.4.2.2、Table 1.4.3.2、Table 1.4.4.2、Table 1.4.5.2 も参照のこと）。MELODY 安全性コホートについても医療資源の利用データを示した（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.4.1.b、Table 14.2.4.2.b）。

MELODY 主要コホートでは、Day 151 及び Day 361 までの MA RSV LRTI（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.4.2.a）及びすべての MA LRTI（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.4.1.a）についても医療資源の利用データが得られた。

Study 3 でも、Day 151（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.2.4.1.2）及び Day 361（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.2.4.1.3）までの MA RSV LRTI 及びすべての MA LRTI について医療資源の利用の結果が報告された。

これらの医療資源の利用データでは、医療機関又は ICU へ入院、呼吸補助又は酸素補給、及び外来受診を必要とした被験者の割合はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で数値的に低く、プラセボを上回るニルセビマブのベネフィットが示された。また、正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における他の有効性の評価項目の結果と一貫していた。

表 31　Day 151 までの MA RSV LRTI に対する医療資源の利用：MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

HRU parameter	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo (N = 496)	Nirsevimab (N = 994)	Placebo (N = 484)	Nirsevimab (N = 969)	Placebo (N = 290)	Nirsevimab (N = 570)	Placebo (N = 786)	Nirsevimab (N = 1564)
Admission to hospitals	8 (1.6)	6 (0.6)	20 (4.1)	8 (0.8)	13 (4.5)	3 (0.5)	21 (2.7)	9 (0.6)
Admission to ICU	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	6 (0.8)	0 (0.0)
Respiratory support use	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)	5 (0.6)	1 (0.1)
CPAP	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)	5 (0.6)	1 (0.1)
Mechanical ventilation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Supplemental oxygen use	6 (1.2)	4 (0.4)	15 (3.1)	4 (0.4)	11 (3.8)	0 (0.0)	17 (2.2)	4 (0.3)
Outpatient visit	6 (1.2)	4 (0.4)	38 (7.9)	20 (2.1)	7 (2.4)	0 (0.0)	43 (5.5)	14 (0.9)
Outpatient ED	5 (1.0)	0 (0)	11 (2.3)	4 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	10 (1.3)	1 (0.1)
Urgent care	1 (0.2)	1 (0.1)	5 (1.0)	2 (0.2)	2 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.6)	2 (0.1)
Outpatient clinic	3 (0.6)	3 (0.3)	28 (5.8)	18 (1.9)	4 (1.4)	0 (0.0)	33 (4.2)	13 (0.8)

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

Data presented for number (%) of subjects. Subjects were counted once for each category regardless of the number of events. Incidence rate was calculated using the number of ITT subjects followed through 150 days post dose as the denominator.

CPAP = continuous positive airway pressure (includes CPAP and high frequency nasal cannula); ED = emergency department; HRU = healthcare resource utilisation; ICU = intensive care unit; ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 62.9, 62.10, 72.1, and 79.2, IEA, Module 5.3.5.3.

表 32　Day 151 までのすべての MA LRTI に対する医療資源の利用：MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

HRU parameter	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo (N = 496)	Nirsevimab (N = 994)	Placebo (N = 484)	Nirsevimab (N = 969)	Placebo (N = 290)	Nirsevimab (N = 570)	Placebo (N = 786)	Nirsevimab (N = 1564)
Admission to hospitals	15 (3.0)	19 (1.9)	45 (9.3)	47 (4.9)	35 (12.1)	28(4.9)	50 (6.4)	47 (3.0)
Admission to ICU	1 (0.2)	1 (0.1)	8 (1.7)	3 (0.3)	8 (2.8)	2 (0.4)	9 (1.1)	3 (0.2)
Respiratory support use	1 (0.2)	2 (0.2)	6 (1.2)	3 (0.3)	6 (2.1)	2 (0.4)	7 (0.9)	4 (0.3)
CPAP	1 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.2)	4 (1.4)	1 (0.2)	5 (0.6)	3 (0.2)
Mechanical ventilation	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.1)	3 (1.0)	1 (0.2)	3 (0.4)	1 (<0.1)
Supplemental oxygen use	10 (2.0)	13 (1.3)	26 (5.4)	22 (2.3)	20 (6.9)	12 (2.1)	30 (3.8)	25 (1.6)
Outpatient visit	73 (14.7)	86 (8.7)	110 (22.7)	174 (18.0)	60 (20.7)	85 (14.9)	133 (16.9)	171 (10.9)
Outpatient ED	17 (3.4)	16 (1.6)	32 (6.6)	36 (3.7)	17 (5.9)	21 (3.7)	34 (4.3)	37 (2.4)
Urgent care	8 (1.6)	6 (0.6)	9 (1.9)	21 (2.2)	4 (1.4)	9 (1.6)	12 (1.5)	15 (1.0)
Outpatient clinic	58 (11.7)	70 (7.0)	92 (19.0)	148 (15.3)	52 (17.9)	71 (12.5)	110 (14.0)	141 (9.0)

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

Data presented for number (%) of subjects. Subjects were counted once for each category regardless of the number of events. Incidence rate was calculated using the number of ITT subjects followed through 150 days post dose as the denominator.

CPAP = continuous positive airway pressure (includes high frequency nasal cannula); ED = emergency department; HRU = healthcare resource utilisation; ICU = intensive care unit; ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.2.4.1.a, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.4.1.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Table 79.1, IEA, Module 5.3.5.3; Table 1.4.1.2, IEA, Module 5.3.5.3

2.7.3.3.2.4.7　ニルセビマブによる発症抑制例数の評価

一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンで発症を抑制できた例数（ニルセビマブとプラセボで推定される流行シーズン中の発現例数の差に基づき、投与された被験者 1000 例あたりの例数で表記）及び 1 症例の発症を抑制するために必要な投与例数を推定した（表 33）。

Study 3 推奨用量の極早産児及び中等度早産児では、ニルセビマブ投与により発症を抑制できた例数は、被験者 1000 例あたり、すべての MA RSV LRTI（検査を問わない）で 73.0 例（95% CI：53.0, 95.0）、すべての MA LRTI（原因を問わない）で 74.8 例（95% CI：39.5, 109.0）と推定され、これらの評価項目の間で同程度であった。

正期産児及び後期早産児（MELODY 主要コホートのうち、RS ウイルス流行シーズンを迎えた北半球のデータ）では、ニルセビマブが投与された被験者 1000 例あたりの発症を抑制できた例数は、すべての MA RSV LRTI（検査を問わない）で 83.4 例（95% CI：62.0, 105.0）、すべての MA LRTI（原因を問わない）で 93.6 例（95% CI：63.0, 124.0）と推定された。これらの評価項目の間の発症を抑制できた例数の差は、RS ウイルス検査検体の欠測による RS ウイルス陽性症例の過小検出及び二次的な細菌感染の影響によるものである可能性がある（Madhi et al 2004、Weinberger et al 2015）。

入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患について、ニルセビマブ投与により発症を抑制できた例数は、被験者 1000 例あたり、Study 3 推奨用量で 39.5 例（95% CI：26.0, 54.0）、MELODY 主要コホートの北半球の集団で 16.1 例（95% CI：4.5, 28.0）と推定された。この差は早産児の集団で入院を伴うすべての MA RSV LRTI（検査を問わない）の発現割合が高かったことによるものであった。入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）では、プラセボ群で呼吸器疾患の発現割合が高く、入院を伴う呼吸器疾患の発現割合も高くなった結果、Study 3 における発症抑制例数の推定値が大きかった。

表 33　　一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンにおける MA RSV LRTI の発症抑制例数及び発症抑制に必要な投与例数の解析：MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量

Endpoint	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA	
	MELODY 主要コホート [a]		Study 3 推奨用量 [b]	
	Cases averted per 1000 immunised (95% CI)	Number needed to immunise to prevent 1 case	Cases averted per 1000 immunised (95% CI)	Number needed to immunise to prevent 1 case
All MA RSV LRTI	74.7 (53.0 to 95.0) [c]	13 [c]	76.7 (59.0 to 96.5) [d]	13 [d]
All MA RSV (any test) LRTI	83.4 (62.0 to 105.0) [c]	12 [c]	73.0 (53.0 to 95.0) [d]	14 [d]
All MA RSV respiratory illness with hospitalisation	16.1 (4.5 to 28.0) [c]	62 [c]	39.5 (26.0 to 54.0) [d]	25 [d]
All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation	19.0 (5.5 to 32.0) [c]	53 [c]	37.8 (22.0 to 53.0) [d]	26 [d]
All MA LRTI (any cause)	93.6 (63.0 to 124.0) [c]	11 [c]	74.8 (39.5 to 109.0) [d]	13 [d]
All MA respiratory illness with hospitalisation (any cause)	17.7 (2.0 to 33.0) [c]	57 [c]	63.4 (39.0 to 88.0) [d]	16 [d]

[a] For MELODY (Primary Cohort), analysis includes subjects in NH countries only (ie, where RSV transmission season occurred).

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

[c] Prespecified in the MELODY SAP Addendum 1 (not multiplicity protected) (see Appendix 16.1.9, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1).

[d] Analysis specified after data in Study 3 had been revealed.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NH = Northern Hemisphere; RSV = respiratory syncytial virus; SAP = statistical analysis plan; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 64.1, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.2.5 重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い 24 か月齢以下の小児における発症抑制（MEDLEY 及び MUSIC）

2.7.3.3.2.5.1 MEDLEY

MEDLEY は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるパリビズマブの適応となる小児（早産児［615 例］及び未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する乳幼児［310 例］）を対象に現在実施中である。また、シーズン 1 でランダム化された CLD/CHD を有する被験者のうち 262 例は治験実施計画書に従ってシーズン 2 へ移行し、2 回目の治験薬の投与を受けた（2.7.3.2.2.3 項）。試験対象集団については 2.7.3.3.1 項及び MEDLEY 中間 CSR（第 5 部 3.5.1 項）に記載した。

MEDLEY の対象集団への PK の評価に基づく有効性の外挿について、FDA から合意を得た（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の [redacted] Meeting）。有効性の外挿が妥当であると判断する根拠は、3 つの対象集団で病因となるウイルスが同じであること、ニルセビマブは病原体（RS ウイルス）のタンパク質へ結合することで作用し、ヒト又は動物では内因性標的を有さないため、部分集団（月齢又は医学的状態）によりニルセビマブの作用機序が異なるとは予想されないことである。すべての集団において、同様の曝露－反応関係（ニルセビマブの血清中濃度と RS ウイルス中和活性の関係）が期待される。

Study 3 推奨用量（体重 5 kg 未満の部分集団）及び MELODY 主要コホートの併合データを用いた曝露－反応解析では、Day 151 までの MA RSV LRTI について、曝露範囲全体で一貫した有効性が示された。

ニルセビマブの血清中濃度は MEDLEY と MELODY 主要コホートで類似しており、MEDLEY のデータを含む母集団 PK 解析では、CLD 又は CHD を有する被験者と有さない被験者の間で統計学的に有意な差は認められなかった。また、MEDLEY シーズン 1 におけるニルセビマブの血清中曝露量の評価では、高リスクの被験者（在胎期間 29 週未満の超早産児及び CLD を有する乳幼児を含む）の 94%が RS ウイルス感染症の発症抑制に必要な目標曝露量（12.8 mg·day/mL を上回る血清中 AUC［ベースライン時のクリアランスから算出］）を達成した。MEDLEY シーズン 1 でニルセビマブを投与された CHD を有する被験者（66 例）では、80%超が目標曝露量を達成した。シーズン 2 へ移行した CHD 又は CLD を有する被験者では、93.2%が目標曝露量を達成した（CLD を有する被験者の 93.9%、CHD を有する被験者の 91.4%）。事前に規定した外挿の成功の基準（80%超の被験者でニルセビマブの曝露量が有効性の目標曝露量以上を達成）は達成された。

母集団 PK 解析、曝露－反応解析及び MEDLEY の対象集団への有効性の外挿の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.3 項及び 2.7.2.3.6 項並びに第 5 部 3.3.5 項 20[redacted] population PK report 及び 20[redacted] population PK report を参照のこと。

MEDLEY シーズン 1 の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合は低く、ニルセビマブ群（0.6%［4/616 例］）とパリビズマブ群（1.0%［3/309 例］）で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.2.1.1.1）。MEDLEY シーズン 2 では、Day 151 までに MA RSV LRTI の発現は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.2.1.1.2）。

2.7.3.3.2.5.2 MUSIC

MUSIC は、免疫不全を有する治験薬投与時の月齢が 24 か月齢以下の小児を対象にニルセビマブの安全性及び忍容性、PK、ADA の発現割合、並びに有効性を評価する第 II 相、非盲検、非対照、単回投与試験であり、現在実施中である（2.7.3.1.2.1.4 項）。事前に規定した MUSIC の中間解析（60 例が少なくとも Day 151 までの追跡調査を完了した時点で実施）の結果が得られている

（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR）。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える 36 例がニルセビマブ 50 又は 100 mg（ニルセビマブ 100 mg を投与された 1[redacted] か月齢の 1 例を含む）を投与された。また、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 24 例がニルセビマブ 200 mg を投与された。

MUSIC で推奨用量のニルセビマブを投与した被験者における Day 151 の血清中濃度（シーズン 1 及びシーズン 2）は、MELODY と類似していた。また、MUSIC におけるニルセビマブの血清中曝露量の評価では、免疫不全を有する小児の 84%が RS ウイルス感染症の発症抑制のための目標曝露量を達成し（シーズン 1：80.0%［28/35 例］、シーズン 2：91.7%［22/24 例］）、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 ウイルス感染症の発症抑制効果が支持された。

Day 151 までに治験実施計画書で定義した MA RSV LRTI の症例は認められなかった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

Study 3 及び MELODY における有効性の主要及び副次評価項目について、半球、ランダム化時の月齢、性別、人種、Day 1 の体重、国及び地域による部分集団解析を実施した。

極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象とした Study 3（図 13 及び第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.2.1.10）及び Study 3 推奨用量（図 14）では、各部分集団における主要評価項目（MA RSV LRTI）の結果は主要解析と一貫していた。

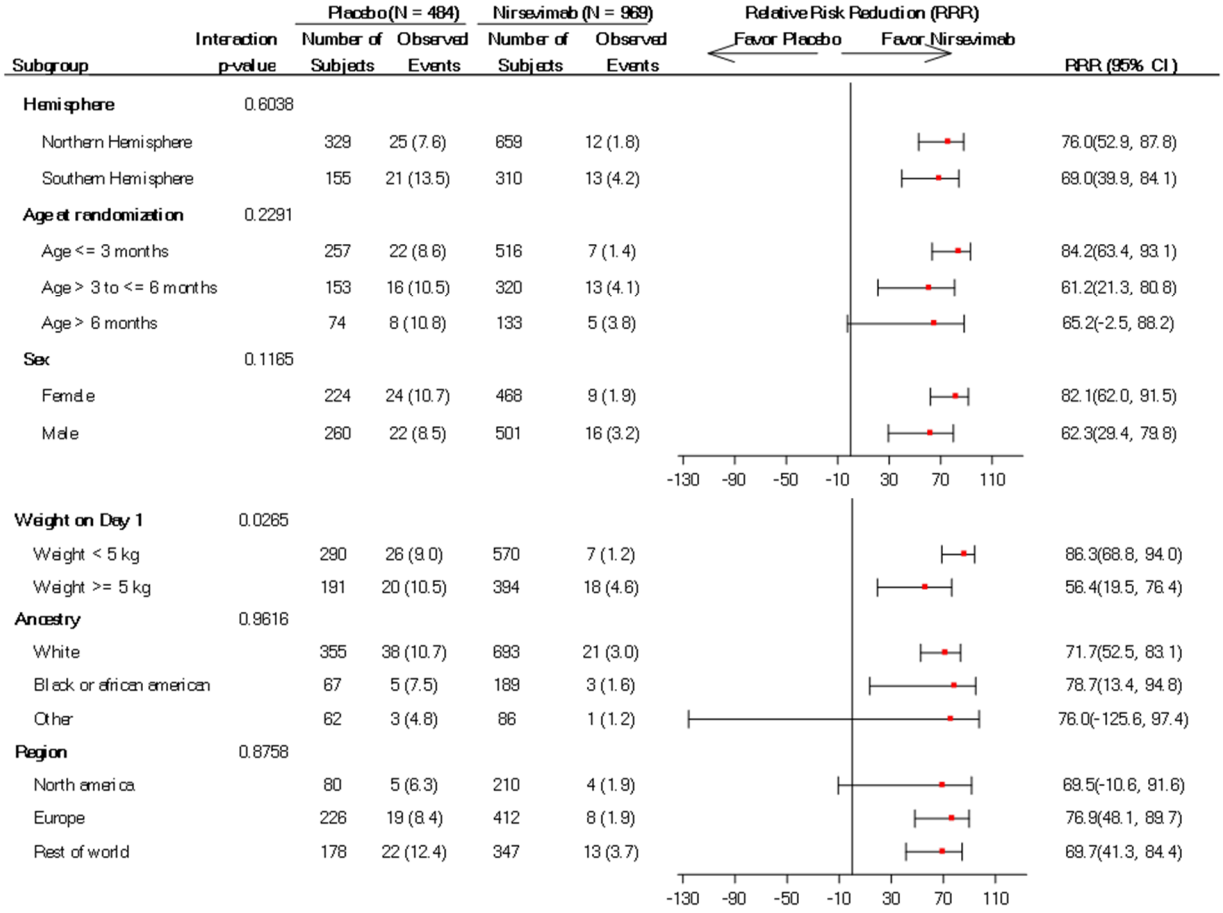
正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象とした MELODY 主要コホートでも、各部分集団における主要評価項目（MA RSV LRTI）の結果は主要解析と一貫していた（図 15 及び第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Figure 14.2.1.14.a、Table 14.2.1.10.a）。

MELODY 併合コホートにおける MA RSV LRTI の探索的な部分集団解析でも、ニルセビマブの有効性の推定値は部分集団を通して一貫していた（図 16 及び第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.1.10.c）。

正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象とした MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団では、MA RSV LRTI に対するニルセビマブの有効性は部分集団を通して一貫していた（図 17）。

以上より、部分集団解析の結果は、正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）の試験対象集団を通して、プラセボを上回るニルセビマブのベネフィットを支持するものであった。また、異なる因子を含めたモデルによる有効性の解析（月齢を連続変数とした解析など）でも、プラセボを上回るニルセビマブの臨床的に意味のある明らかなベネフィットが一貫して示された（2.7.3.3.3.1 項）。

図 13　極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：Study 3



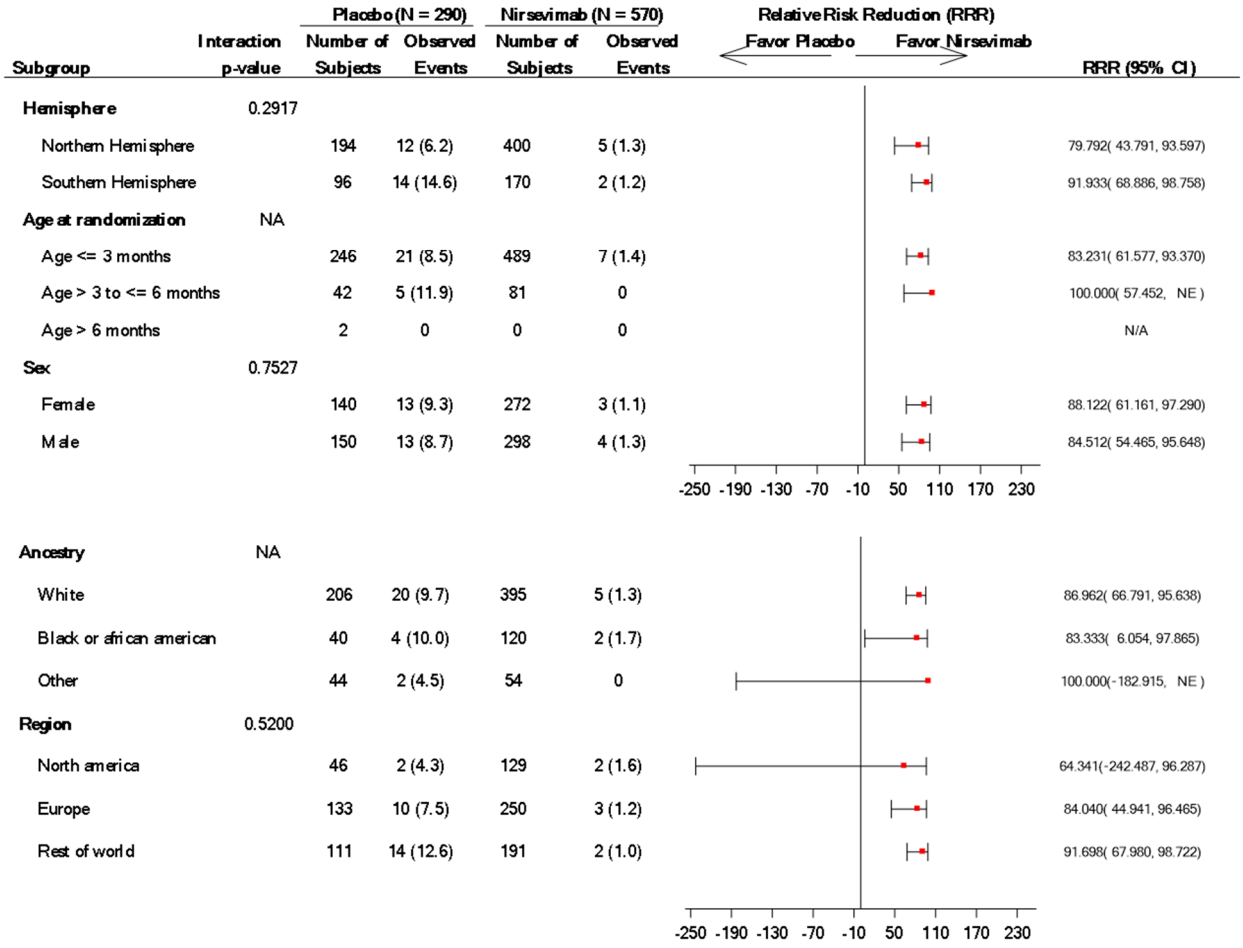
The interaction p-value was obtained from Poisson regression with robust variance, including the terms of treatment group, age group, hemisphere, subgroup being tested, and treatment-by-subgroup interaction.

RRR and its corresponding 95% CI were estimated using a Poisson regression with robust variance with the term of treatment.

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

Source: Figure 135.1, IEA, Module 5.3.5.3.

図 14　極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：Study 3 推奨用量



The interaction p-value was obtained from Poisson regression with robust variance, including the terms of treatment group, age group, hemisphere, subgroup being tested, and treatment-by-subgroup interaction. If this full model testing the interaction does not achieve convergence, a reduced model of treatment, subgroup, and treatment-by-subgroup interaction will be used.

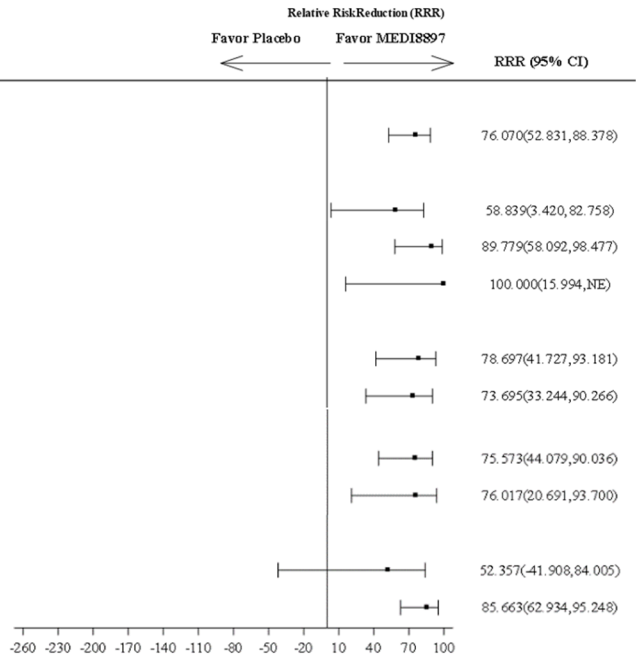
RRR and its corresponding 95% CI (mid-p adjusted) were estimated based on exact conditional method using PROC GENMOD with no strata. If RRR - 100% or - Inf, one-sided 97.5% CI was reported.

CI = confidence interval; Inf = infinity; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NA = not applicable; NE = not evaluated; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 135.2, IEA, Module 5.3.5.3.

図 15　正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：MELODY 主要コホート

Subgroup	Interaction p-value	Placebo (N = 496) Number of Subjects	Placebo (N = 496) Observed Events(%)	MEDI8897 (N = 994) Number of Subjects	MEDI8897 (N = 994) Observed Events(%)	RRR (95% CI)
Hemisphere	N/A					
Northern Hemisphere		342	25 (7.3)	686	12 (1.7)	76.070(52.831,88.378)
Age at randomization	N/A					
<= 3.0 months		285	12 (4.2)	577	10 (1.7)	58.839(3.420,82.758)
> 3.0 to <= 6.0 months		162	10 (6.2)	317	2 (0.6)	89.779(58.092,98.477)
> 6.0 months		49	3 (6.1)	100	0 (0.0)	100.000(15.994,NE)
Sex	0.7358					
Female		257	13 (5.1)	464	5 (1.1)	78.697(41.727,93.181)
Male		239	12 (5.0)	530	7 (1.3)	73.695(33.244,90.266)
Race	0.9930					
Caucasian		272	17 (6.3)	524	8 (1.5)	75.573(44.079,90.036)
Non-Caucasian		224	8 (3.6)	467	4 (0.9)	76.017(20.691,93.700)
Weight on Day 1	0.1077					
< 5 kg		192	7 (3.6)	403	7 (1.7)	52.357(-41.908,84.005)
>= 5 kg		304	18 (5.9)	589	5 (0.8)	85.663(62.934,95.248)



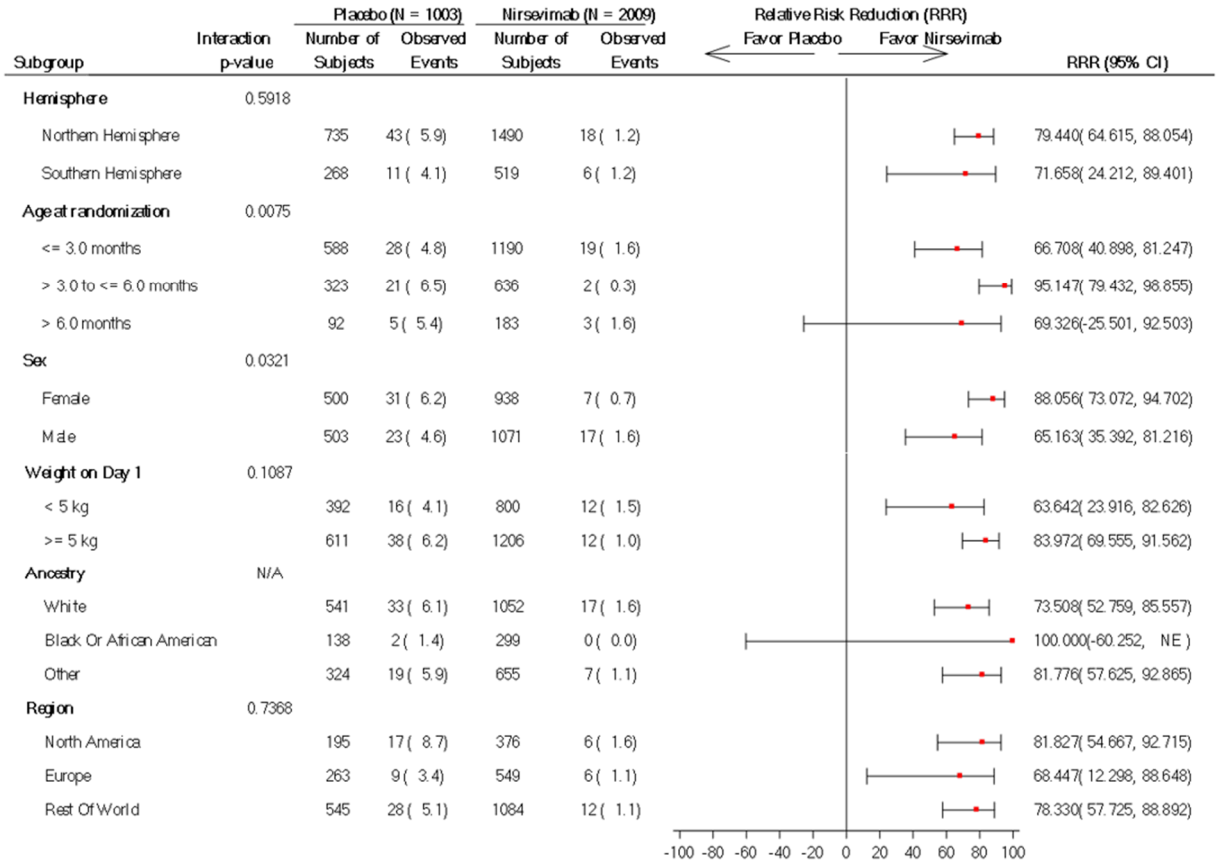
The interaction p-value was obtained from Poisson regression with robust variance, including the terms of treatment group, age group, subgroup being tested, and treatment-by-subgroup interaction.

RRR and its corresponding 95% CI (mid-p adjusted) were estimated based on exact conditional method using PROC GENMOD with no strata. If RRR was 100% or -Inf, one-sided 97.5% CI was reported.

CI = confidence interval; Inf = infinity; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; MEDI8897 = nirsevimab; N = number of subjects; N/A = not applicable; NE = not evaluated; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 14.2.1.14.a, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1.

図 16　Day 151 までの MA RSV LRTI（治験実施計画書で定義、観測値）の発現割合の部分集団解析（ITT 解析対象集団）：MELODY 併合コホート



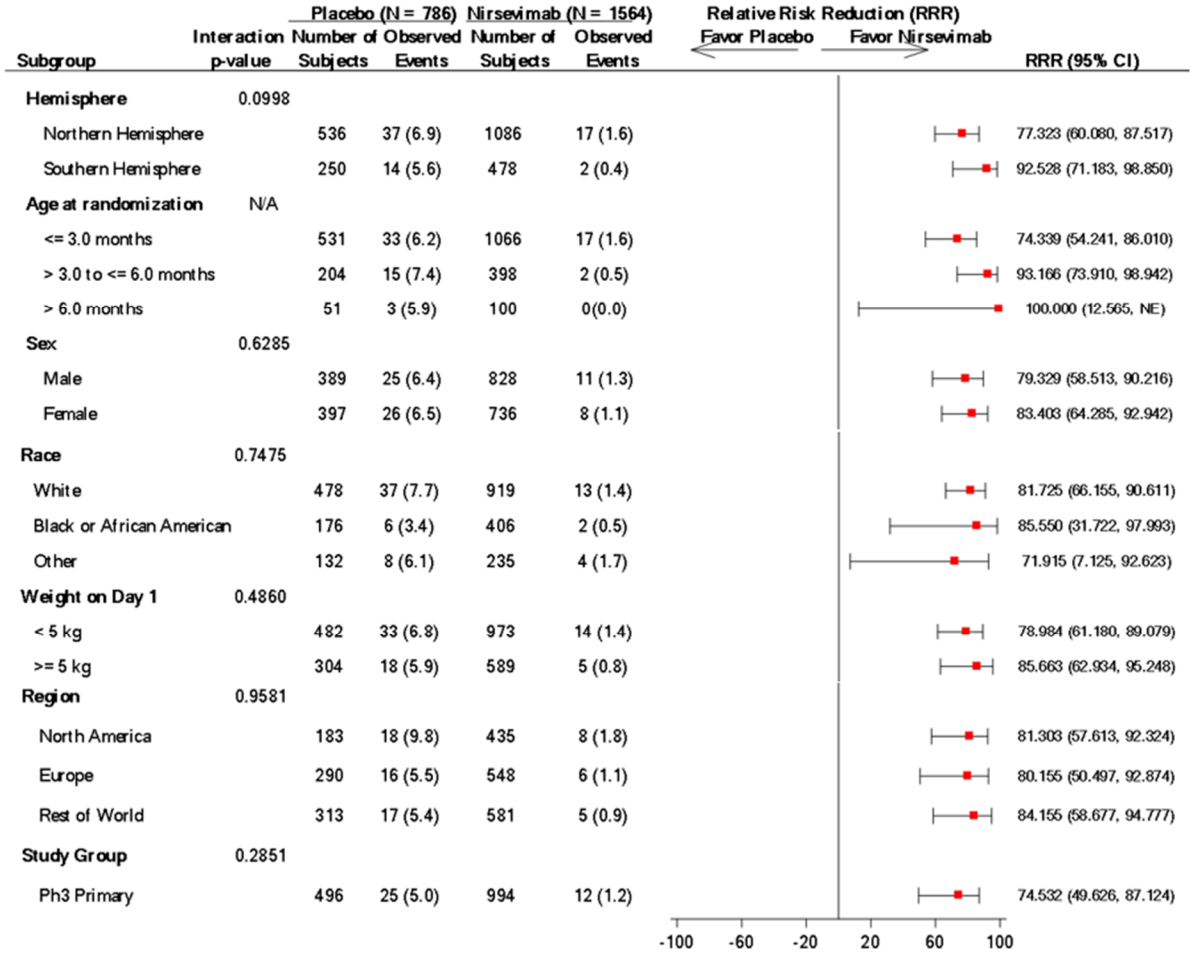
The interaction p-value was obtained from Poisson regression with robust variance, including the terms of treatment group, study code, age group, hemisphere, subgroup being tested, and treatment-by-subgroup interaction.

RRR and its corresponding 95% CI (mid-p adjusted) were estimated based on exact conditional method using PROC GENMOD with no strata. If RRR was 100% or -Inf, one-sided 97.5% CI was reported.

CI = confidence interval; Inf = infinity; ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects; N/A = not applicable; NE = not evaluated; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure iemt126_forest, IEA, Module 5.3.5.3.

図 17　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団



The interaction p-value was obtained from Poisson regression with robust variance, including the terms of treatment group, study code, age group, hemisphere, subgroup being tested, and treatment-by-subgroup interaction.

RRR and its corresponding 95% CI (mid-p adjusted) were estimated based on exact conditional method using PROC GENMOD with no strata. If RRR was 100% or -Inf, one-sided 97.5% CI was reported.

For Ph 3 Primary, RRR with nirsevimab versus placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including stratification factor [age at randomisation] as covariate) obtained from PROC MIANALYZE after missing data imputation.

CI = confidence interval; Inf = infinity; Ph 3 = phase III study; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects; N/A = not applicable; NE = not evaluated; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 86.1, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.3.1　有効性に対する月齢の影響の探索的解析

Study 3 及び MELODY における MA RSV LRTI について、試験、投与群及び半球に加えて月齢を連続変数として共変量に含めたことを除き、主要解析と同様の方法を用いて探索的解析を実施

した（表 34）。本解析は正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）の集団である MELODY 併合コホート及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団を対象に実施した。

本解析モデルでは、連続変数とした月齢は統計学的に有意な共変量ではなかった（MELODY 併合コホート：p = 0.9377、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団：p = 0.4556）（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 136.1a、Table 93_IEMT_2_signif）。月齢を連続変数として共変量に含めた Study 3 及び MELODY における MA RSV LRTI の解析（表 34）では、MA RSV LRTI の事前に規定した解析（表 16）と一貫したニルセビマブの有効性が認められた。

表 34　Day 151 までの MA RSV LRTI（治験実施計画書で定義）に対する、試験、月齢（連続変数）及び半球を共変量とした解析：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 併合コホート		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団	
	Placebo N = 1003	Nirsevimab N = 2009	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
Subjects with observed events, n (%)	54 (5.4)	24 (1.2)	51 (6.5)	19 (1.2)
Subjects requiring imputation, n (%) [a]	17 (1.7)	31 (1.5)	10 (1.3)	25 (1.6)
RRR (95% CI) p-value	76.9% (62.7% to 85.6%) [b] p < 0.0001		79.4 (65.2 to 87.8) [c] p < 0.0001	

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

[b] RRR of nirsevimab versus placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including cohort and stratification factors [continuous age at randomisation and hemisphere] as covariates) obtained from PROC MIANALYZE after missing data imputation.

[c] RRR of nirsevimab versus placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including study code and stratification factors [continuous age at randomisation and hemisphere] as covariates) obtained from PROC MIANALYZE after missing data imputation.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; n = number of events observed; N = number of subjects; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 93.1 and Table 136.1, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.3.2　ベースライン時の母乳栄養状況別の有効性の探索的解析

MELODY 併合コホートにおける MA RSV LRTI の探索的な部分集団解析では、ベースライン時の母乳栄養状況にかかわらずニルセビマブの有効性は一貫していた（表 35）。

表 35　ベースライン時の母乳栄養状況別の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合：MELODY 併合コホート

Subgroup	Interaction p-value [a]	Placebo (N = 1003)		Nirsevimab (N = 2009)		Relative Risk Reduction (95% CI) [b]
		Number of Subjects	With Observed Events (%)	Number of Subjects	With Observed Events (%)	
Breastfeeding						
Yes	0.6236	793	37 (4.7)	1584	16 (1.0)	78.406 (61.428, 87.911)
No		112	14 (12.5)	240	5 (2.1)	83.211 (54.561, 93.797)

[a] The interaction p-value was obtained from Poisson regression with robust variance, including the terms of treatment group, age group, hemisphere, subgroup being tested, and treatment-by-subgroup interaction. If this full model testing the interaction does not achieve convergence, a reduced model of treatment, subgroup, and treatment-by-subgroup interaction will be used.

[b] The relative risk reduction and its corresponding 95% CI were estimated using a Poisson regression with robust variance with the term of treatment (without stratum).

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

Source: Table 137.1, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.4　抗薬物抗体及び有効性

ニルセビマブに対する ADA 陽性となった被験者の割合は非常に低く、有効性に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（臨床薬理試験 2.7.2.4.1 項及び表 36）。ADA による有効性に対する影響の評価では、MELODY 併合コホート及び Study 3 のデータセットを用いた。なお、MELODY 併合コホートには、Day 361 の採血時点まで ADA を追跡調査した MELODY 主要コホート及び Day 151 まで ADA を追跡調査した MELODY 安全性コホートの被験者を含めた（DCO 時点で Day 361 の追跡調査を完了した安全性コホートの被験者はいなかった）。

MELODY 併合コホート及び Study 3 のニルセビマブ群のうち、ADA 陽性で、主要評価項目のイベントが認められた被験者は 5 例のみであり、データが限られていたため、ADA 陽性例における ADA の有効性に対する影響は評価できなかった（表 36）。MELODY 併合コホートでは、Day 151 までの有効性の主要評価項目（MA RSV LRTI）のイベント発現割合について、ADA 陽性例（11.1%［4/36 例］）と ADA 陰性例（1.0%［20/1973 例］）の間で数値的な差が認められたが、ADA 陽性の例数及びイベントを発現した例数が少ないため、この差は偶発的なものと考えられた。また、Study 3 では ADA 陽性例と陰性例の間で Day 151 までのイベント発現割合の差は比較的小さかった（ADA 陽性例 3.8%［1/26 例］、ADA 陰性例 2.5%［24/943 例］）。

ニルセビマブの免疫原性の詳細については、第 5 部 3.5.3 項 Integrated Summary of Immunogenicity 及び臨床薬理試験 2.7.2.4.1 項を参照のこと。

表 36　　免疫原性の部分集団別の MA RSV LRTI（主要評価項目）及び入院を伴う MA RSV LRTI（副次評価項目）の発現割合：MELODY 併合コホート、Study 3

Subgroup	Placebo			Nirsevimab		
	N	MA RSV LRTI	MA RSV LRTI with hosp.	N	MA RSV LRTI	MA RSV LRTI with hosp.
MELODY 併合コホート						
Post-baseline positive ADA (through 150 days post dose in the Primary Cohort and 150 days post dose in the Safety Cohort)						
Yes	3	0 (0)	0 (0.0)	36	4 (11.1)	2 (5.6)
No	1000	54 (5.4)	20 (2.0)	1973	20 (1.0)	7 (0.4)
Post-baseline positive ADA (through 360 days post dose in the Primary Cohort and 150 days post dose in the Safety Cohort)						
Yes	7	0 (0.0)	0 (0.0)	89	4 (4.5)	2 (2.2)
No	996	54 (5.4)	20 (2.0)	1920	20 (1.0)	7 (0.4)
Study 3						
Post-baseline positive ADA through 150 days post dose						
Yes	9	0 (0.0)	0 (0.0)	26	1 (3.8)	0
No	475	46 (9.7)	20 (4.2)	943	24 (2.5)	8 (0.8)

Data presented for number (%) of subjects with events.

ADA = antidrug antibody; hosp. = hospitalisation; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.4.1.4, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Tables 14.4.1.4.1 and 14.4.1.5.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.5 有効性の結論

- 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象にした Study 3 及び MELODY では、ニルセビマブの単回筋肉内投与によって、Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、主要目的が達成された。
  - 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象にした Study 3 では、ニルセビマブの投与によって、主要評価項目である MA RSV LRTI の発現割合が 70.1%（プラセボに対する RRR）低下した。推奨用量のニルセビマブが投与された被験者では、プラセボに対する RRR は 86.2%（95% CI：68.0, 94.0）であった。
  - 正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象にした MELODY 主要コホートでは、ニルセビマブの投与によって、主要評価項目である MA RSV LRTI の発現割合が 74.5%（プラセボに対する RRR、95% CI：49.6, 87.1、$p < 0.0001$）低下した。MELODY 併合コホートにおける探索的解析でも一貫した有効性が認められ、プラセボに対する RRR は 76.4%（95% CI：62.3, 85.2）と推定された。
- 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象にした Study 3 では、重要な副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）について、ニルセビマブの投与により統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 78.4%（95% CI：51.9, 90.3、$p = 0.0002$）であった。推奨用量のニルセビマブが投与された被験者では、プラセボに対する RRR は 86.5%（95% CI：53.5, 96.1）と推定された。
- 推奨用量のニルセビマブが投与された正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）の併合集団（MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団）を対象に事前に規定した多重性を調整した解析では、Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI について、ニルセビマブの投与により統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 77.3%（95% CI：50.3, 89.7、$p = 0.0002$）であった。
- MELODY 主要コホートでは、入院を伴う MA RSV LRTI について、統計学的に有意な結果は認められなかった（プラセボに対する RRR：62.1%、95% CI：-8.6, 86.8、$p = 0.0708$）。主要コホートと安全性コホートを併合した大規模な集団である MELODY 併合コホートでの探索的解析では、入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性が示された（プラセボに対する RRR：76.8%、95% CI：49.4, 89.4）。
- Day 151 までに認められた推奨用量のニルセビマブ単回筋肉内投与によるベネフィットはプラセボを上回り、そのベネフィットは各試験、各部分集団及び各評価項目を通して一貫していた。
  - 入院に関連する評価をより客観的なものとするために、厳格な定義（酸素補給又は静脈内輸液を必要とする入院）を用いた評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）の解析を探索的に実施した。ニルセビマブは MA RSV LRTI（非常に重度）に対してプラセボを上回る有効性を示し、プラセボに対する RRR は極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象にした Study 3 で 87.5%（95% CI：62.9, 95.8）、正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象にした MELODY 主要コホートで 64.2%（95% CI：-12.1, 88.6）、MELODY 併合コホートで 78.6%（95% CI：48.8, 91.0）であった。
  - 推奨用量のニルセビマブを投与された正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象とした MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における事前に規

定した解析では、Day 151 までの MA RSV LRTI のプラセボに対する RRR は 79.5%（95% CI：65.9, 87.7）と推定された。

– 検討したすべての部分集団で、ニルセビマブの一貫した有効性が示された。

– 有効性の主要、副次及び探索的評価項目の重症度を指標とした徴候及び治療の評価では、RS ウイルスに感染した場合の重症度はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で低いことが示された。

– Study 3 及び MELODY における Day 151 までの医療資源の利用データでは、医療機関又は ICU へ入院、呼吸補助又は酸素補給、及び外来受診を必要とした被験者の割合はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で低く、プラセボを上回るニルセビマブのベネフィットが示された。また、各地域（欧州、北米、その他）の入院を伴う RS ウイルスによる下気道感染を発現した症例の重症度は類似していた。医療資源の利用データは入院を伴う評価項目の結果と一貫しており、副次評価項目の頑健性が示された。

– ニルセビマブ投与により発症を抑制できた例数は、被験者 1000 例あたり、すべての MA RSV LRTI（検査を問わない）において、極早産児及び中等度早産児（Study 3 推奨用量）で 73.0 例（95% CI：53.0, 95.0）、正期産児及び後期早産児（MELODY 主要コホート）で 83.4 例（95% CI：62.0, 105.0）と推定された。入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患（検査を問わない）では、Study 3 推奨用量で 37.8 例（95% CI：22.0, 53.0）、MELODY 主要コホートで 19.0 例（95% CI：5.5, 32.0）と推定された。

– ニルセビマブ投与により発症を抑制できた例数は、被験者 1000 例あたり、すべての MA LRTI（原因を問わない）において、極早産児及び中等度早産児（Study 3）で 74.8 例（95% CI：39.5, 109.0）、正期産児及び後期早産児（MELODY 主要コホート）で 93.6 例（95% CI：63.0, 124.0）と推定された。入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）では、Study 3 推奨用量で 63.4 例（95% CI：39.0, 88.0）、MELODY 主要コホートで 17.7 例（95% CI：2.0, 33.0）と推定された。

- ニルセビマブは RS ウイルス A 型及び B 型の両方のサブタイプに対して有効性を示し、いずれのサブタイプでも MA RSV LRTI を発現した症例数はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で少なかった。

- 重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い小児では、PK の評価に基づく外挿により、MELODY 及び Study 3 の小児集団と同程度の発症抑制効果が得られることが示された。

– 重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い小児（生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える在胎期間 29 週未満の超早産児及び生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える CLD 及び／又は血行動態に異常のある CHD を有する小児を含む）における血清中曝露量は、有効性が検証された健康な小児集団と同程度であった。80%超の被験者が推奨用量の単回投与後少なくとも 5 か月の間、RS ウイルス感染症の発症抑制に必要なニルセビマブの目標曝露量を達成し、事前に規定した外挿の成功の基準は達成された。

– 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児における血清中曝露量は、有効性が検証された健康な小児集団と同程度であり、80%超の被験者が投与後少なくとも 5 か月の間、RS ウイルス感染症の発症抑制に必要なニルセビマブの目標曝露量を達成していた。

以上の結果から、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える又は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 か月齢以下の小児において、推奨用量のニルセビマブを投与した際の有効性が示された。ニルセビマブの承認により、RS ウイルスに対して無防備な新生児及び乳幼児の幅広い集団で求められている RS ウイルス感染症の発症抑制に応えるものと考えられる。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 第 III 相試験の用量の選択

第 III 相試験の用量は、Study 3 の結果に基づき選択した。Study 3 では、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える健康な早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象にニルセビマブ 50 mg 単回筋肉内投与の有効性、安全性及び PK を評価した。

Study 3 における有効性、安全性及び曝露－反応解析の結果、第 III 相試験 MELODY 及び第 II/III 相試験 MEDLEY のシーズン 1 の用量として、体重別固定用量（投与時の体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）の単回筋肉内投与が選択された（2.7.3.1.2.1 項）。

- ニルセビマブ 50 mg の単回投与により、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合はプラセボと比較して有意に低下した（表 16）。
- 事前に規定した主要評価項目の部分集団解析において、投与時の体重が 5 kg 以上の被験者における有効性の低下が認められた（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Figure 14.2.1.15、Table 14.2.1.10）。
- 主要評価項目の曝露－反応解析により、第 1 四分位数を上回る血清中 AUC が臨床的に有効な目標曝露量として特定された（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Appendix 16.1.13 Modelling and Simulation Analysis Report）。ニルセビマブの曝露量（AUC）は体重に依存しており、Study 3 における体重が 5 kg 以上の被験者の大部分で目標曝露量が達成されなかった。したがって、シーズン 1 で体重が 5 kg 以上の被験者が目標曝露量を達成するために 100 mg の用量が提案された。シーズン 2 では、予想される体重の範囲に基づき 200 mg の用量が提案された。この用法・用量では、集団の 80%以上が目標曝露量を達成すると予測された。
- ニルセビマブ 50 mg の忍容性は良好であり、安全性の結果は月齢及び体重を含む部分集団の間で概ね一貫しており、リスク因子は特定されなかった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Section 12.2.3.7.1、Section 12.2.3.7.2）。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児におけるニルセビマブの推奨用法・用量は、投与時の体重 5 kg 未満の小児に対しては 50 mg（0.5 mL）の、5 kg 以上の小児に対しては 100 mg（1 mL）の単回筋肉内投与である。本用法・用量での投与により、少なくとも投与後 150 日間（一般的な RS ウイルス流行シーズンの期間に相当）の MA LRTI に対する発症抑制効果が得られる（2.7.3.3.2.2.1 項）。

生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児におけるニルセビマブの推奨用量は、200 mg の単回筋肉内投与（100 mg の筋肉内注射 2 回）である。MEDLEY 及び MUSIC のデータでは、シーズン 2 におけるニルセビマブ

200 mg 投与後の血清中曝露量は、シーズン 1 で発症抑制効果が認められた曝露量と同程度であった（2.7.3.3.2.5 項）。

推奨用量は主に第 III 相試験 MELODY で示された安全性及び有効性評価で検証されており、Study 3、母集団 PK 解析及び有効性に関する曝露－反応解析によっても支持されている：

- MELODY 主要コホート及び Study 3 推奨用量における Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）について、推奨用量のニルセビマブはプラセボを上回る有効性を示した（表 16）。
- MELODY 主要コホートで用いた体重別固定用量により、体重が 5 kg 未満の被験者及び 5 kg 以上の被験者の 95%超で曝露量が目標曝露量の AUC を上回り、Day 151 までに MA RSV LRTI を発現した被験者と発現しなかった被験者で曝露量は類似していた（臨床薬理試験 2.7.2.3.6.2 項）。
- MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団のデータに基づく曝露－反応解析では、ニルセビマブの曝露量と MA RSV LRTI のイベントのリスクの間に明らかな関係は認められず、曝露範囲全体で一貫した有効性が示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.6.2.1 項）。
- 臨床試験の併合データに基づく母集団 PK 解析を実施した。ニルセビマブの PK は体重及び月経後年齢（成熟度の指標）に影響される。母集団 PK の最終モデルを用いたシミュレーションでは、体重別固定用量により、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児の体重及び月齢範囲を通して全体的に安全かつ有効な曝露量が得られることが示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.1 項及び 2.7.2.3.4.2 項）。MEDLEY 及び MUSIC のデータでは、シーズン 2 におけるニルセビマブ 200 mg 投与後の血清中曝露量は、シーズン 1 で発症抑制効果が認められた曝露量と同程度であった（2.7.3.3.2.5 項）。

Study 3 及び MELODY、並びに MEDLEY シーズン 1 で合計 3184 例に生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児におけるニルセビマブの推奨用量（体重 5 kg 未満の場合は 50 mg、5 kg 以上の場合は 100 mg）が単回筋肉内投与された（2.7.3.3.1.1 項）。また、MEDLEY 及び MUSIC で合計 244 例に生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児におけるニルセビマブの推奨用量（200 mg）が単回筋肉内投与された。

臨床開発プログラムでは、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える体重 2.5 kg 未満の小児及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルスに対して脆弱な投与時体重 7 kg 未満の小児を含めて、ニルセビマブの忍容性は良好であり、安全性上の懸念は特定されなかった（臨床的安全性を参照）。

用法・用量の設定根拠とした母集団 PK 解析及び曝露－反応解析の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.3 項及び 2.7.2.3.6 項並びに第 5 部 3.3.5 項 20[redacted] population PK report 及び 20[redacted] population PK report を参照のこと。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本概要を通して記載したとおり、Study 3 及び MELODY における主要、副次及び探索的評価項目の解析、並びに曝露－反応解析のデータにより、推奨用量のニルセビマブの Day 151 までに及ぶ有効性が示された。また、PK データにより、ニルセビマブの血清中曝露量は少なくとも 5 か月有効な水準を維持していることが示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.6.2 項）。150 日間は、一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンに相当する期間である。この 5 か月間を超えるニルセビマブの有効性を示唆する追加のデータについて、以下に考察する。

有効性の主要評価項目（MA RSV LRTI）及び副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）のイベントについて、MELODY 主要コホート及び Study 3 における Day 361 までのデータを要約した（表 37）。また、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における主要評価項目（図 18）及び副次評価項目（第 5 部 3.5.3 項 IEA Figure 47.14）の Day 361 までの Kaplan-Meier Plot を事後解析として作成した。MELODY 主要コホート、Study 3 及び Study 3 推奨用量についても同様の図を作成した（第 5 部 3.5.3 項 IEA Figure 47.5、Figure 47.6、Figure 47.7、Figure 47.9、Figure 47.10、Figure 47.11、Figure 47.12）。さらに、Day 361 までの主要評価項目及び副次評価項目について RS ウイルスサブタイプ（A 型、B 型）別に評価した（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.2.1.7.a、Table 14.2.1.7.b、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.2.1.7、第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 1.2.4.2、Table 57.3）。予想されたとおり、通常の RS ウイルス流行シーズン以外では RS ウイルスの感染が非常に少なかったが、得られたデータからはニルセビマブの効果が少なくとも 5 か月持続し、その後も維持される可能性が示された。

表 37　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 361 までのニルセビマブの有効性を支持するデータ：MELODY 主要コホート、Study 3

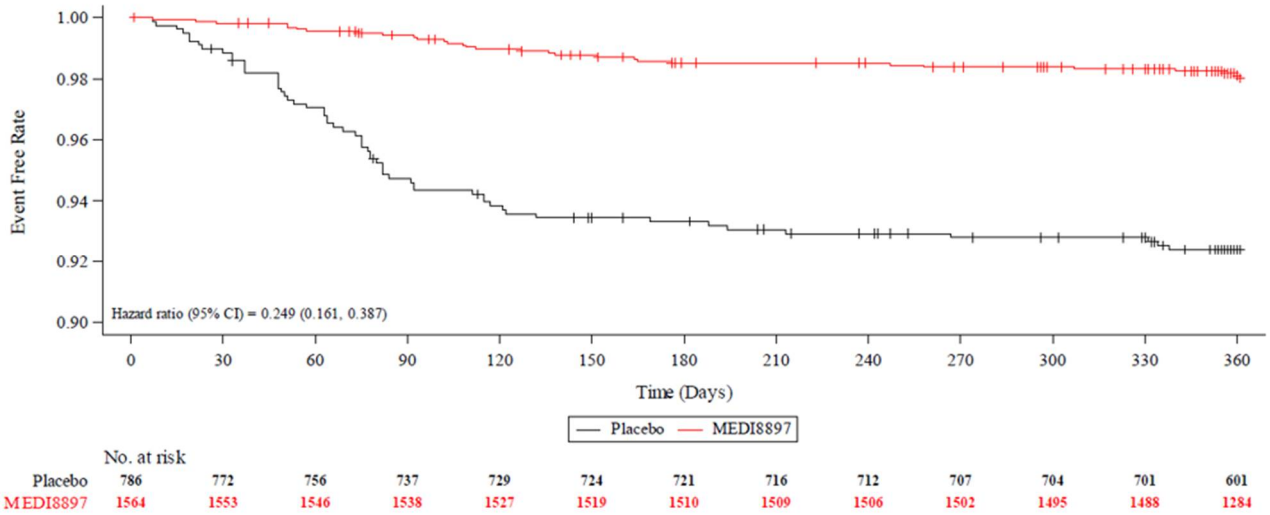
Endpoint	Reporting period	Number (%) subjects			
		MELODY 主要コホート		Study 3	
		Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab
MA RSV LRTI (primary)	Through 150 days post dose	25/496 (5.0)	12/994 (1.2)	46/484 (9.5)	25/969 (2.6)
	From 151 to 360 days post dose [a]	6/488 (1.2)	7/977 (0.7)	4/472 (0.8)	6/945 (0.6)
MA RSV LRTI with hospitalisation (secondary)	Through 150 days post dose	8/496 (1.6)	6/994 (0.6)	20/484 (4.1)	8/969 (0.8)
	From 151 to 360 days post dose [a]	2/488 (0.4)	1/977 (0.1)	2/472 (0.4)	1/945 (0.1)

[a] Incidence rate was calculated using the number of ITT subjects who were followed up for at least 150 days post dose as denominator.

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

Source: Tables 14.2.1.1.a, 14.2.1.7.a, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.1.7, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1.

図 18　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 361 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団



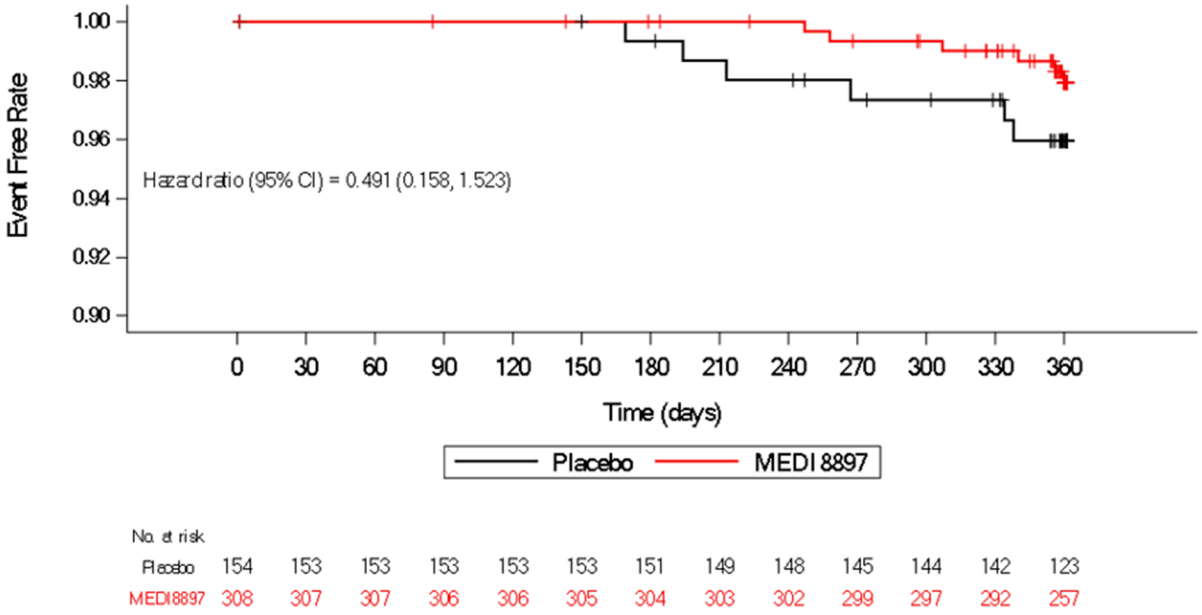
Hazard ratio is from a stratified Cox proportional hazard model with two stratification factors (age at randomisation and hemisphere) and study code as the strata. Tick marks indicate censored data.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 47.9, IEA, Module 5.3.5.3.

MELODY 主要コホートでは、5 か月を超える期間におけるニルセビマブの有効性について追加のデータが得られた。南アフリカ（2020 年の南半球）では、COVID-19 パンデミック対策による行動制限により例年みられる RS ウイルスの流行がなかったため、南アフリカの被験者はニルセビマブ投与から 5 か月間 RS ウイルスへの曝露がなく、未感染のままであった。しかし、行動制限の解除後に被験者の RS ウイルスへの曝露による RS ウイルス流行の「リバウンド」が認められた。事後解析として実施した MELODY 主要コホートにおける主要評価項目の探索的解析（Day 361 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の解析）では、Day 151 以降のイベント発現の傾向からニルセビマブのベネフィットが示唆され（ハザード比：0.491、95% CI：0.158, 1.523）、Day 151 以降にも発症抑制効果が持続する可能性が示された（図 19）。

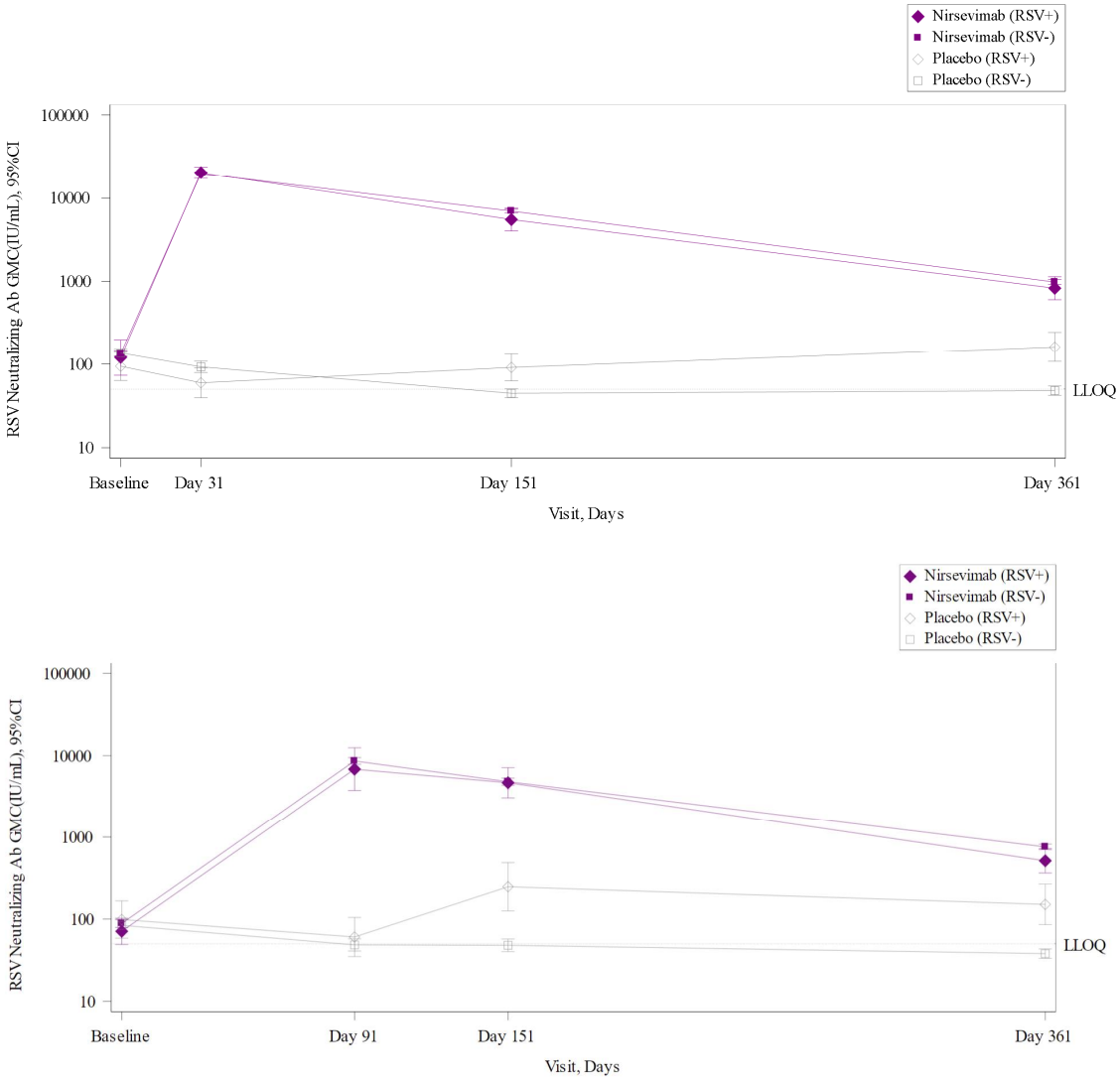
図 19　　南アフリカの被験者における Day 361 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート



Tick marks indicate censored data.
CI = confidence intervals; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 27.1.1, IEA, Module 5.3.5.3.

また、ニルセビマブを投与された被験者における抗 RS ウイルス中和抗体の濃度は、プラセボを投与された被験者と比較して Day 361 まで持続的に高く、ニルセビマブの効果は Day 151 以降も持続することが支持された（図 20）。

図 20　RS ウイルスの感染状態別の抗 RS ウイルス中和抗体の血清中濃度の幾何平均値（AT 解析対象集団）：MELODY 主要コホート（上図）、Study 3（下図）



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

The CIs for GMC were calculated assuming log normal distribution.

Ab = antibody; AT = as-treated; CI = confidence interval; GMC = geometric mean concentration; RSV+ = diagnostic-confirmed positive RSV infection based on Central RT-PCR or local testing and RSV- = no diagnostic-confirmed RSV infection based on Central RT-PCR or local testing; RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction.

Source: Figures 76.9.1 and 76.9.2, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 有効性の事後解析の解析結果

事後解析として実施した探索的解析の図表を第 5 部 3.5.3 項 IEA に示した。

2.7.3.6.2 国別の臨床ガイドラインの要約

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団について、国別の下気道感染による入院基準に関する臨床ガイドラインの推奨内容及び登録被験者数を表 38 に示す。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団について、国別及び臨床ガイドライン別の MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の被験者数を表 39 に示す。

表 38　国別の下気道感染による入院基準に関する臨床ガイドラインの推奨内容及び登録被験者数：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Country (guideline reference)	Subjects (N=2350) n (%)	Respiratory status	RR (bpm)	Oxygen saturation	Poor feeding/ dehydr-ation	Cyanosis/ hypoxaemia	History of apnoea	High-risk infants	Social circum-stance	Severe mal-nutrition	Uncertain diagnosis
South Africa Green et al 2010	627 (26.7)	Severe distress	x	< 92% (inland); 90% (coast)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	x
US Ralston et al 2014	610 (26.0)	x	x	< 90	x	x	x	x	x	x	x
Spain MCIN 2010	191 (8.1)	Moderate-severe difficulty (grunting, nasal flaring, retractions)	Increased	< 92%	Yes (~ < 50% of usual intake)	Yes	Yes	Yes	Consider	x	Yes
Bulgaria NHIF Guidelines 2020 2022	171 (7.3)	Moderate or severe respiratory insufficiency	Before 1 year: > 50/min. 1-6 years: > 40/min. > 6 years: > 30/min.	x	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	x
Hungary [a]	79 (3.4)	Dyspnoea, wheezing	Increased	< 91%	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	NA	NA
Chile MINSAL 2013	73 (3.1)	Retractions, wheezing	Increased	≤ 93%	x	Yes	x	x	x	x	x
Estonia	53 (2.3)	NI									
Russian Federation	53 (2.3)	Shortness of breath, tachypnoea, retractions	Not specified	≤ 92 - 94%	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x

表 38　国別の下気道感染による入院基準に関する臨床ガイドラインの推奨内容及び登録被験者数：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Country (guideline reference)	Subjects (N=2350) n (%)	Respiratory status	RR (bpm)	Oxygen saturation	Poor feeding/ dehydr-ation	Cyanosis/ hypoxaemia	History of apnoea	High-risk infants	Social circum-stance	Severe mal-nutrition	Uncertain diagnosis
Japan Mikasa et al 2016	50 (2.1)	Nasal flaring, retractions	Increased for age	< 90%	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x	x
Poland	48 (2.0)	Intercostal retractions	x	< 90%	Yes	Yes	x	Yes	x	x	x
Lithuania	44 (1.9)	NI									
Latvia [a]	43 (1.8)	Tachypnoea	> 60	< 92%	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x
Finland Tapiainen et al 2016	39 (1.7)	Retractions	Increased for age	< 92%	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x	x
Turkey TTS 2009	36 (1.5)	Tachypnoea, respiratory distress	> 60	< 93%	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x
Czech Republic [a]	33 (1.4)	Dyspnoea, retractions	NA	≤ 92	Yes	Yes	NA	NA	NA	NA	NA
Italy Baraldi et al 2014	30 (1.3)	Moderate-severe (tracheal tug, nasal flare, chest recessions)	Increased	< 90%-92%	Yes (< 50% of usual)	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x
France HAS 2019	29 (1.2)	Tachypnoea or signs of respiratory distress (nasal flaring, retractions)	≥ 60	≤ 92%	Yes (< 50% intake)	Yes	Yes	Yes (if accompanied by moderate signs of disease)	Yes (if accompanied by moderate signs of disease)	x	x
Sweden [a]	27 (1.1)	Signs of difficulty breathing	> 55	< 93	Yes	Yes	Yes	x	x	x	x
Israel	25 (1.1)	NI									

表 38　国別の下気道感染による入院基準に関する臨床ガイドラインの推奨内容及び登録被験者数：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Country (guideline reference)	Subjects (N=2350) n (%)	Respiratory status	RR (bpm)	Oxygen saturation	Poor feeding/ dehydr-ation	Cyanosis/ hypoxaemia	History of apnoea	High-risk infants	Social circum-stance	Severe mal-nutrition	Uncertain diagnosis
UK NICE 2021	21 (0.9)	Persisting severe distress (eg, grunting, marked chest recession)	> 70	< 90% if age > 6 wks; < 92% if age < 6 wks	Yes (50%-75% of usual volume)	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x
Germany AWMF 2017	13 (0.6)	Dyspnoea	Yes	≤ 92%	Yes	Yes	Yes	Yes (age < 6 mos)	Yes	x	Yes
New Zealand O'Brien et al 2019	13 (0.6)	Moderate-severe disease	Increased	< 90%-92%	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x	x
Belgium	12 (0.5)	NI									
Brazil SBP 2017	11 (0.5)	Tachypnoea, retractions, groaning	Yes	< 92%	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x
Canada CPS 2021	8 (0.3)	Signs of severe respiratory distress (eg, indrawing, grunting)	> 70	< 90%	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x
Austria	5 (0.2)	NI									
Australia O'Brien et al 2019	3 (0.1)	Moderate-severe disease	Increased	< 90%-92%	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x	x
Republic of Korea [a]	2 (0.1)	Tachypnoea, nasal flaring, retractions	x	< 90% to 92%	x	Yes	x	x	x	x	x
Argentina Moreno et al 2021	1 (< 0.1)	Tachypnoea, retractions, dyspnoea	> 60-70	< 92%	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x	x

[a] No local published guidelines; personal communication with study investigator.

bpm = breaths per minute; min = minutes; mos = months; n = number of events; N = number of subjects; NA = not available; NI = not identified (ie, no guidelines identified for country); RR = respiratory rate; UK = United Kingdom; US = United States; wks = weeks; x = not specified in the guideline.

Source: Table 1.1.2.2, IEA, Module 5.3.5.3.

表 39　国別及び細気管支炎／下気道感染の臨床ガイドライン別の MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の被験者数：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Country	Subjects randomised (N = 2350) n (%)	Total number of observed events		Bronchiolitis/LRTI Clinical Guideline	
		MA RSV LRTI n	MA RSV LRTI with hospitalisation n	Guideline title	Author and year
South Africa	627 (26.7)	5	4	South African guideline for the diagnosis, management and prevention of acute viral bronchiolitis in children	Green et al 2010
United States	610 (26.0)	26	6	Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis	Ralston et al 2014
Spain	191 (8.1)	8	7	Clinical practice guideline on acute bronchiolitis	MCIN 2010
Bulgaria	171 (7.3)	3	0	National Health Insurance Fund Guidelines 2020-2022	NHIF Guidelines 2020 2022
Hungary	79 (3.4)	0	0	NI	
Chile	73 (3.1)	10	5	Outpatient management of lower respiratory infection in children under 5 years	MINSAL 2013
Estonia	53 (2.3)	1	0	NI	
Russian Federation	53 (2.3)	0	0	Federal Clinical Recommendations for Care for Children with Acute Bronchiolitis	Union of Paediatricians of Russia, 2021
Japan	50 (2.1)	4	3	JAID/JSC guidelines for the treatment of respiratory infectious diseases	Mikasa et al 2016
Poland	48 (2.0)	0	0	Recommendations for the management of community-acquired respiratory infections	Hryniewicz et al 2016
Lithuania	44 (1.9)	0	0	NI	
Latvia	43 (1.8)	0	0	NI	
Finland	39 (1.7)	1	0	Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children	Tapiainen et al 2016
Turkey	36 (1.5)	0	0	Diagnosis and treatment of acute bronchiolitis report	TTS 2009
Czech Republic	33 (1.4)	1	1	NI	
Italy	30 (1.3)	3	2	Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants	Baraldi et al 2014

表 39　国別及び細気管支炎／下気道感染の臨床ガイドライン別の MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の被験者数：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Country	Subjects randomised (N = 2350) n (%)	Total number of observed events		Bronchiolitis/LRTI Clinical Guideline	
		MA RSV LRTI n	MA RSV LRTI with hospitalisation n	Guideline title	Author and year
France	29 (1.2)	2	1	Support for the first episode of acute bronchiolitis in infants less than 12 months of age	HAS 2019
Sweden	27 (1.1)	1	0	NI	
Israel	25 (1.1)	2	1	NI	
United Kingdom	21 (0.9)	0	0	Bronchiolitis in children: diagnosis and management	NICE 2021
Germany	13 (0.6)	0	0	Management of community-acquired pneumonia in children and adolescents (pCAP)	AWMF 2017
New Zealand	13 (0.6)	1	0	Australasian bronchiolitis guideline	O'Brien et al 2019
Belgium	12 (0.5)	2	0	NI	
Brazil	11 (0.5)	0	0	Guidelines for the management of infection caused by respiratory syncytial virus (VSR)	SBP 2017
Canada	8 (0.3)	0	0	Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age	CPS 2021
Austria	5 (0.2)	0	0	NI	
Australia	3 (0.1)	0	0	Australasian bronchiolitis guideline	O'Brien et al 2019
Republic of Korea	2 (0.1)	0	0	NI	
Argentina	1 (< 0.1)	0	0	Recommendations for the management of acute lower respiratory infections in under 2 years old	Moreno et al 2021

LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; n = number of events; N = number of subjects; NI = not identified (ie, no guidelines identified for country); RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 1.1.2.2, Table 1.2.6.2, Table 1.3.3.2, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.6.3　補足データ

表 40　有効性評価項目別の Day 151 までの MA RSV LRTI の症例における疾患重症度の指標（正期産児及び早産児［在胎期間 29 週以上］）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団、MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量

Measure	MA RSV LRTI (Primary Endpoint)	MA RSV LRTI with hosp (Secondary Endpoint)	MA RSV LRTI (very severe)	All MA RSV (any test) LRTI	All MA RSV LRTI	All MA RSV (any test) respiratory illness with hosp	All MA RSV respiratory illness with hosp	All MA LRTI (any cause)	All MA respiratory illness with hosp (any cause)
Total – MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団									
N	70	30	23	101	84	43	32	340	108
Inc resp rate	41 (58.6)	19 (63.3)	15 (65.2)	46 (45.5)	41 (48.8)	24 (55.8)	19 (59.4)	155 (45.6)	59 (54.6)
Hypoxaemia	25 (35.7)	14 (46.7)	13 (56.5)	36 (35.6)	26 (31.0)	24 (55.8)	14 (43.8)	59 (17.4)	37 (34.3)
O_2 < 92%	14 (20.0)	10 (33.3)	10 (43.5)	23 (22.8)	15 (17.9)	18 (41.9)	10 (31.3)	32 (9.4)	26 (24.1)
O_2 < 90%	7 (10.0)	7 (23.3)	7 (30.4)	14 (13.9)	7 (8.3)	14 (32.6)	7 (21.9)	22 (6.5)	21 (19.4)
Acute HVF	4 (5.7)	4 (13.3)	4 (17.4)	9 (8.9)	4 (4.8)	9 (20.9)	4 (12.5)	12 (3.5)	14 (13.0)
NOA	3 (4.3)	3 (10.0)	3 (13.0)	5 (5.0)	3 (3.6)	5 (11.6)	3 (9.4)	9 (2.6)	9 (8.3)
Nasal flaring	18 (25.7)	13 (43.3)	10 (43.5)	20 (19.8)	18 (21.4)	15 (34.9)	13 (40.6)	43 (12.6)	27 (25.0)
Retractions	54 (77.1)	28 (93.3)	22 (95.7)	63 (62.4)	55 (65.5)	35 (81.4)	27 (84.4)	134 (39.4)	75 (69.4)
Grunting	8 (11.4)	5 (16.7)	5 (21.7)	9 (8.9)	8 (9.5)	6 (14.0)	5 (15.6)	12 (3.5)	6 (5.6)
Dehydration	4 (5.7)	4 (13.3)	4 (17.4)	8 (7.9)	4 (4.8)	8 (18.6)	4 (12.5)	12 (3.5)	13 (12.0)
Total – MELODY 主要コホート									
N	37	14	12	54	48	20	16	169	40
Inc resp rate	23 (62.2)	9 (64.3)	7 (58.3)	27 (50.0)	23 (47.9)	13 (65.0)	9 (56.3)	79 (46.7)	25 (62.5)
Hypoxaemia	12 (32.4)	7 (50.0)	7 (58.3)	17 (31.5)	13 (27.1)	11 (55.0)	7 (43.8)	25 (14.8)	14 (35.0)
O_2 < 92%	8 (21.6)	7 (50.0)	7 (58.3)	12 (22.2)	9 (18.8)	10 (50.0)	7 (43.8)	14 (8.3)	10 (25.0)
O_2 < 90%	6 (16.2)	6 (42.9)	6 (50.0)	8 (14.8)	6 (12.5)	8 (40.0)	6 (37.5)	10 (5.9)	9 (22.5)
Acute HVF	2 (5.4)	2 (14.3)	2 (16.7)	2 (3.7)	2 (4.2)	2 (10.0)	2 (12.5)	2 (1.2)	2 (5.0)
NOA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (2.5)
Nasal flaring	8 (21.6)	5 (35.7)	5 (41.7)	9 (16.7)	8 (16.7)	6 (30.0)	5 (31.3)	19 (11.2)	9 (22.5)
Retractions	24 (64.9)	13 (92.9)	11 (91.7)	28 (51.9)	25 (52.1)	16 (80.0)	13 (81.3)	50 (29.6)	28 (70.0)
Grunting	6 (16.2)	4 (28.6)	4 (33.3)	6 (11.1)	6 (12.5)	4 (20.0)	4 (25.0)	8 (4.7)	4 (10.0)

表 40　　有効性評価項目別の Day 151 までの MA RSV LRTI の症例における疾患重症度の指標（正期産児及び早産児［在胎期間 29 週以上］）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団、MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量

Measure	MA RSV LRTI (Primary Endpoint)	MA RSV LRTI with hosp (Secondary Endpoint)	MA RSV LRTI (very severe)	All MA RSV (any test) LRTI	All MA RSV LRTI	All MA RSV (any test) respiratory illness with hosp	All MA RSV respiratory illness with hosp	All MA LRTI (any cause)	All MA respiratory illness with hosp (any cause)
Dehydration	2 (5.4)	2 (14.3)	2 (16.7)	3 (5.6)	2 (4.2)	3 (15.0)	2 (12.5)	5 (3.0)	5 (12.5)
Total – Study 3 推奨用量									
N	33	16	11	47	36	23	16	171	68
Inc resp rate	18 (54.5)	10 (62.5)	8 (72.7)	19 (40.4)	18 (50.0)	11 (47.8)	10 (62.5)	76 (44.4)	34 (50.0)
Hypoxaemia	13 (39.4)	7 (43.8)	6 (54.5)	19 (40.4)	13 (36.1)	13 (56.5)	7 (43.8)	34 (19.9)	23 (33.8)
O_2 < 92%	6 (18.2)	3 (18.8)	3 (27.3)	11 (23.4)	6 (16.7)	8 (34.8)	3 (18.8)	18 (10.5)	16 (23.5)
O_2 < 90%	1 (3.0)	1 (6.3)	1 (9.1)	6 (12.8)	1 (2.8)	6 (26.1)	1 (6.3)	12 (7.0)	12 (17.6)
Acute HVF	2 (6.1)	2 (12.5)	2 (18.2)	7 (14.9)	2 (5.6)	7 (30.4)	2 (12.5)	10 (5.8)	12 (17.6)
NOA	3 (9.1)	3 (18.8)	3 (27.3)	5 (10.6)	3 (8.3)	5 (21.7)	3 (18.8)	8 (4.7)	8 (11.8)
Nasal flaring	10 (30.3)	8 (50.0)	5 (45.5)	11 (23.4)	10 (27.8)	9 (39.1)	8 (50.0)	24 (14.0)	18 (26.5)
Retractions	30 (90.9)	15 (93.8)	11 (100.0)	35 (74.5)	30 (83.3)	19 (82.6)	14 (87.5)	84 (49.1)	47 (69.1)
Grunting	2 (6.1)	1 (6.3)	1 (9.1)	3 (6.4)	2 (5.6)	2 (8.7)	1 (6.3)	4 (2.3)	2 (2.9)
Dehydration	2 (6.1)	2 (12.5)	2 (18.2)	5 (10.6)	2 (5.6)	5 (21.7)	2 (12.5)	7 (4.1)	8 (11.8)

表 40　　有効性評価項目別の Day 151 までの MA RSV LRTI の症例における疾患重症度の指標（正期産児及び早産児［在胎期間 29 週以上］）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団、MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量

Measure	MA RSV LRTI (Primary Endpoint)	MA RSV LRTI with hosp (Secondary Endpoint)	MA RSV LRTI (very severe)	All MA RSV (any test) LRTI	All MA RSV LRTI	All MA RSV (any test) respiratory illness with hosp	All MA RSV respiratory illness with hosp	All MA LRTI (any cause)	All MA respiratory illness with hosp (any cause)
Nirsevimab – MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団									
N	19	9	5	34	24	17	10	191	57
Inc resp rate	11 (57.9)	5 (55.6)	2 (40.0)	14 (41.2)	11 (45.8)	8 (47.1)	5 (50.0)	92 (48.2)	34 (59.6)
Hypoxaemia	5 (26.3)	3 (33.3)	3 (60.0)	11 (32.4)	5 (20.8)	9 (52.9)	3 (30.0)	26 (13.6)	19 (33.3)
O_2 < 92%	4 (21.1)	3 (33.3)	3 (60.0)	10 (29.4)	4 (16.7)	9 (52.9)	3 (30.0)	15 (7.9)	15 (26.3)
O_2 < 90%	2 (10.5)	2 (22.2)	2 (40.0)	8 (23.5)	2 (8.3)	8 (47.1)	2 (20.0)	12 (6.3)	13 (22.8)
Acute HVF	1 (5.3)	1 (11.1)	1 (20.0)	6 (17.6)	1 (4.2)	6 (35.3)	1 (10.0)	7 (3.7)	8 (14.0)
NOA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (3.5)
Nasal flaring	6 (31.6)	4 (44.4)	2 (40.0)	8 (23.5)	6 (25.0)	6 (35.3)	4 (40.0)	25 (13.1)	14 (24.6)
Retractions	12 (63.2)	7 (77.8)	4 (80.0)	19 (55.9)	12 (50.0)	13 (76.5)	6 (60.0)	70 (36.6)	40 (70.2)
Grunting	5 (26.3)	3 (33.3)	3 (60.0)	6 (17.6)	5 (20.8)	4 (23.5)	3 (30.0)	5 (2.6)	2 (3.5)
Dehydration	1 (5.3)	1 (11.1)	1 (20.0)	4 (11.8)	1 (4.2)	4 (23.5)	1 (10.0)	6 (3.1)	6 (10.5)
Placebo – MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団									
N	51	21	18	67	60	26	22	149	51
Inc resp rate	30 (58.8)	14 (66.7)	13 (72.2)	32 (47.8)	30 (50.0)	16 (61.5)	14 (63.6)	63 (42.3)	25 (49.0)
Hypoxaemia	20 (39.2)	11 (52.4)	10 (55.6)	25 (37.3)	21 (35.0)	15 (57.7)	11 (50.0)	33 (22.1)	18 (35.3)
O_2 < 92%	10 (19.6)	7 (33.3)	7 (38.9)	13 (19.4)	11 (18.3)	9 (34.6)	7 (31.8)	17 (11.4)	11 (21.6)
O_2 < 90%	5 (9.8)	5 (23.8)	5 (27.8)	6 (9.0)	5 (8.3)	6 (23.1)	5 (22.7)	10 (6.7)	8 (15.7)
Acute HVF	3 (5.9)	3 (14.3)	3 (16.7)	3 (4.5)	3 (5.0)	3 (11.5)	3 (13.6)	5 (3.4)	6 (11.8)
NOA	3 (5.9)	3 (14.3)	3 (16.7)	4 (6.0)	3 (5.0)	4 (15.4)	3 (13.6)	7 (4.7)	7 (13.7)
Nasal flaring	12 (23.5)	9 (42.9)	8 (44.4)	12 (17.9)	12 (20.0)	9 (34.6)	9 (40.9)	18 (12.1)	13 (25.5)
Retractions	42 (82.4)	21 (100.0)	18 (100.0)	44 (65.7)	43 (71.1)	22 (84.6)	21 (95.5)	64 (43.0)	35 (68.6)
Grunting	3 (5.9)	2 (9.5)	2 (11.1)	3 (4.5)	3 (5.0)	2 (7.7)	2 (9.1)	7 (4.7)	4 (7.8)
Dehydration	3 (5.9)	3 (14.3)	3 (16.7)	4 (6.0)	3 (5.0)	4 (15.4)	3 (13.6)	6 (4.0)	7 (13.7)

Data presented for number (%) of subjects who had the relevant sign of clinical severity (eg, nasal flaring), with the denominator being the number of subjects with an endpoint event (as defined in column headers). For subjects with multiple events, only the first event is included in the analysis.

Total = all treatment arms

acute HVF = acute hypoxic or ventilatory failure; hosp = hospitalisation; inc resp rate = increased respiratory rate; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects with events; NOA = new onset apnoea; O_2 = oxygen saturation; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Tables 58.1, 58.2, 58.3, 58.4, 58.5, 58.6, 58.7, 58.8, 58.9, 68.1, 68.2, 68.3, 68.4, 68.5, 68.6, 68.7, 68.8, 68.9, 69.1, 69.2, 69.3, 69.4, 69.5, 69.6, 69.7, 69.8, 69.9, IEA, Module 5.3.5.3.

表 41　有効性評価項目及び地域別の Day 151 までの MA RSV LRTI の症例における疾患重症度の指標（正期産児及び早産児［在胎期間 29 週以上］）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Measure	Europe			North America			Rest of World		
	MA RSV LRTI (Primary Endpoint)	MA RSV LRTI with hosp. (Secondary Endpoint)	MA RSV LRTI (very severe)	MA RSV LRTI	MA RSV LRTI with hosp.	MA RSV LRTI (very severe)	MA RSV LRTI	MA RSV LRTI with hosp.	MA RSV LRTI (very severe)
Total – MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団									
N	24	12	7	26	6	6	20	12	10
Inc resp rate	11 (45.8)	6 (50.0)	3 (42.9)	16 (61.5)	5 (83.3)	5 (83.3)	14 (70.0)	8 (66.7)	7 (70.0)
Hypoxaemia	4 (16.7)	1 (8.3)	1 (14.3)	11 (42.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (50.0)	8 (66.7)	7 (70.0)
O_2 < 92%	3 (12.5)	1 (8.3)	1 (14.3)	6 (23.1)	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (25.0)	5 (41.7)	5 (50.0)
O_2 < 90%	1 (4.2)	1 (8.3)	1 (14.3)	4 (15.4)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (10.0)	2 (16.7)	2 (20.0)
Acute HVF	1 (4.2)	1 (8.3)	1 (14.3)	1 (3.8)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (10.0)	2 (16.7)	2 (20.0)
NOA	2 (8.3)	2 (16.7)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (8.3)	1 (10.0)
Nasal flaring	3 (12.5)	3 (25.0)	1 (14.3)	5 (19.2)	2 (33.3)	2 (33.3)	10 (50.0)	8 (66.7)	7 (70.0)
Retractions	20 (83.3)	11 (91.7)	7 (100.0)	17 (65.4)	6 (100.0)	6 (100.0)	17 (85.0)	11 (91.7)	9 (90.0)
Grunting	1 (4.2)	1 (8.3)	1 (14.3)	4 (15.4)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (15.0)	3 (25.0)	3 (30.0)
Dehydration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (15.0)	3 (25.0)	3 (30.0)
Nirsevimab – MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団									
N	6	5	2	8	0	0	5	4	3
Inc resp rate	3 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	5 (62.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	2 (50.0)	1 (33.3)
Hypoxaemia	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	2 (66.7)
O_2 < 92%	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	2 (66.7)
O_2 < 90%	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	1 (33.3)
Acute HVF	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	1 (33.3)
NOA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal flaring	1 (16.7)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	3 (75.0)	2 (66.7)
Retractions	5 (83.3)	4 (80.0)	2 (100.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (80.0)	3 (75.0)	2 (66.7)
Grunting	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	2 (66.7)
Dehydration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	1 (33.3)

表 41　有効性評価項目及び地域別の Day 151 までの MA RSV LRTI の症例における疾患重症度の指標（正期産児及び早産児［在胎期間 29 週以上］）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Measure	Europe			North America			Rest of World		
	MA RSV LRTI (Primary Endpoint)	MA RSV LRTI with hosp. (Secondary Endpoint)	MA RSV LRTI (very severe)	MA RSV LRTI	MA RSV LRTI with hosp.	MA RSV LRTI (very severe)	MA RSV LRTI	MA RSV LRTI with hosp.	MA RSV LRTI (very severe)
Placebo – MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団									
N	18	7	5	18	6	6	15	8	7
Inc resp rate	8 (44.4)	3 (42.9)	2 (40.0)	11 (61.1)	5 (83.3)	5 (83.3)	11 (73.3)	6 (75.0)	6 (85.7)
Hypoxaemia	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (50.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	8 (53.3)	6 (75.0)	5 (71.4)
O_2 < 92%	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (27.8)	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (20.0)	3 (37.5)	3 (42.9)
O_2 < 90%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (22.2)	4 (66.7)	4 (66.7)	1 (6.7)	1 (12.5)	1 (14.3)
Acute HVF	1 (5.6)	1 (14.3)	1 (20.0)	1 (5.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (6.7)	1 (12.5)	1 (14.3)
NOA	2 (11.1)	2 (28.6)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (12.5)	1 (14.3)
Nasal flaring	2 (11.1)	2 (28.6)	1 (20.0)	3 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	7 (46.7)	5 (62.5)	5 (71.4)
Retractions	15 (83.3)	7 (100.0)	5 (100.0)	14 (77.8)	6 (100.0)	6 (100.0)	13 (86.7)	8 (100.0)	7 (100.0)
Grunting	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (6.7)	1 (12.5)	1 (14.3)
Dehydration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (13.3)	2 (25.0)	2 (28.6)

Data presented for number (%) of subjects who had the relevant sign of clinical severity (eg, nasal flaring), with the denominator being the number of subjects with an endpoint event (as defined in column headers). For subjects with multiple events, only the first event is included in the analysis.

acute HVF = acute hypoxic or ventilatory failure; hosp. = hospitalisation; inc resp rate = increased respiratory rate; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects with events; NOA = new onset apnoea; O_2 = oxygen saturation; RSV = respiratory syncytial virus;

Total = all treatment arms.

Source: Tables 70.1, 70.2, and 70.3, IEA, Module 5.3.5.3.

表 42　　地域別の入院を伴う評価項目に対する治療法：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Region	Europe		North America		Rest of World	
Treatment group	MA RSV LRTI with hosp – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	MA RSV LRTI with hosp – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	MA RSV LRTI with hosp – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory
Admission to hospital (number of subjects)						
Nirsevimab	5	2	0	0	4	3
Placebo	7	5	6	6	8	7
Total [a]	12	7	6	6	12	10
Duration of hospital stay (Mean [SD] days)						
Nirsevimab	3.8 (0.8)	3.5 (0.7)	N/A	N/A	9.0 (4.6)	10.3 (4.6)
Placebo	8.9 (5.6)	10.6 (5.5)	3.7 (1.6)	3.7 (1.6)	7.8 (3.4)	8.3 (3.3)
Total [a]	6.8 (4.9)	8.6 (5.7)	3.7 (1.6)	3.7 (1.6)	8.2 (3.7)	8.9 (3.6)
Oxygen (number [%] of subjects)						
Nirsevimab	2/5 (40.0)	2/2 (100.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	2/4 (50.0)	2/3 (66.6)
Placebo	5/7 (71.4)	5/5 (100.0)	5/6 (83.3)	5/6 (83.3)	7/8 (87.5)	7/7 (100.0)
Total [a]	7/12 (58.3)	7/7 (100.0)	5/6 (83.3)	5/6 (83.3)	9/12 (75.0)	9/10 (90.0)
Duration of oxygen (Mean [SD] days)						
Nirsevimab	3.0 (1.4)	3.0 (1.4)	N/A	N/A	4.0 (2.8)	4.0 (2.8)
Placebo	6.4 (4.5)	7.2 (3.6)	2.6 (1.1)	3.4 (1.1)	6.6 (3.0)	6.6 (3.0)
Total [a]	5.4 (4.1)	6.0 (3.6)	2.6 (1.1)	3.4 (1.1)	6.0 (3.0)	6.0 (3.0)
CPAP or HFNC (number [%] of subjects)						
Nirsevimab	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/4 (25.0)	1/3 (33.3)
Placebo	3/7 (42.9)	3/5 (60.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	2/8 (25.0)	2/7 (28.6)
Total [a]	3/12 (0.25)	3/7 (42.9)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	3/12 (25.0)	3/10 (30.0)
Mechanical ventilation (number [%] of subjects)						
Nirsevimab	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/4 (0.0)	0/3 (0.0)
Placebo	1/7 (14.3)	1/5 (20.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/8 (0.0)	0/7 (0.0)
Total [a]	1/12 (8.3)	1/7 (14.3)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/12 (0.0)	0/10 (0.0)
Admission to ICU (number [%] of subjects)						
Nirsevimab	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/4 (0.0)	0/3 (0.0)
Placebo	4/7 (57.1)	4/5 (80.0)	1/6 (16.7)	1/6 (16.7)	1/8 (12.5)	1/7 (14.3)
Total [a]	4/12 (33.3)	4/7 (57.1)	1/6 (16.7)	1/6 (16.7)	1/12 (8.3)	1/10 (10.0)
Duration of ICU stay (Mean [SD] days)						
Nirsevimab	N/A	N/A	NA	N/A	N/A	NA
Placebo	8.8 (4.1)	8.8 (4.1)	4.0 (N/A)	4.0 (N/A)	3.0 (N/A)	3.0 (N/A)

表 42　　地域別の入院を伴う評価項目に対する治療法：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Region	Europe		North America		Rest of World	
Treatment group	MA RSV LRTI with hosp – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	MA RSV LRTI with hosp – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	MA RSV LRTI with hosp – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory
Total [a]	8.8 (4.1)	8.8 (4.1)	4.0 (N/A)	4.0 (N/A)	3.0 (N/A)	3.0 (N/A)

[a] Totals manually calculated from treatment group data.

CPAP = continuous positive airway pressure; HFNC = high-flow nasal canulae; hosp = hospitalisation; ICU = intensive care unit; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N/A = not applicable; RSV = respiratory syncytial virus; SD = standard deviation.

Source: Tables 71.1, 71.2, 71.3, and 71.4, IEA, Module 5.3.5.3.

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]

2.7.3　臨床的有効性
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 8
本概要に記載した臨床試験 9
2.7.3.1 背景及び概観 10
2.7.3.1.1 背景及び臨床上のアンメットニーズ 10
2.7.3.1.1.1 新生児、乳幼児及び小児における RS ウイルス感染症 10
2.7.3.1.1.2 高リスクの新生児及び乳幼児並びに生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児 11
2.7.3.1.1.3 RS ウイルスの現在の治療法及び医療上のアンメットニーズ 13
2.7.3.1.2 ニルセビマブの臨床試験の目的及び範囲 14
2.7.3.1.2.1 試験デザインの概要 22
2.7.3.1.2.1.1 Study 3 及び MELODY 22
2.7.3.1.2.1.2 MELODY 主要コホートと Study 3 推奨用量の併合解析の根拠 27
2.7.3.1.2.1.3 試験デザインの概要（MEDLEY） 28
2.7.3.1.2.1.4 試験デザインの概要（MUSIC） 32
2.7.3.1.2.2 有効性の評価方法 33
2.7.3.1.2.2.1 調査 33
2.7.3.1.2.2.2 症例の評価 34
2.7.3.1.2.2.3 各評価項目の定義の根拠 34
2.7.3.1.2.3 有効性の解析 38
2.7.3.1.2.3.1 有効性の主要評価 39
2.7.3.1.2.3.2 統計手法 40
2.7.3.1.2.3.3 ニルセビマブによる発症抑制例数の評価のための解析 45
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 45
2.7.3.2.1 臨床試験の一覧表 45
2.7.3.2.2 個々の試験の記述 46
2.7.3.2.2.1 D5290C00003 試験（Study 3） 46
2.7.3.2.2.2 D5290C00004 試験（MELODY） 48
2.7.3.2.2.3 D5290C00005 試験（MEDLEY） 51
2.7.3.2.2.4 D5290C00008 試験（MUSIC） 53
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 55
2.7.3.3.1 試験対象集団 55
2.7.3.3.1.1 臨床試験における被験者の内訳 55
2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱 60
2.7.3.3.1.2.1 COVID-19 による治験実施計画書からの逸脱及び中断 61
2.7.3.3.1.3 解析対象集団 62
2.7.3.3.1.4 被験者の人口統計学的特性及び基準値の特性 65
2.7.3.3.1.5 病歴 72
2.7.3.3.1.6 治療遵守 72

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 72
2.7.3.3.2.1 有効性の提示方法の概要 72
2.7.3.3.2.1.1 主な有効性の所見の要約 73
2.7.3.3.2.2 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）におけるニルセビマブの有効性 77
2.7.3.3.2.2.1 主要評価項目：MA RSV LRTI に対する有効性 77
2.7.3.3.2.2.2 副次評価項目：入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性 83
2.7.3.3.2.3 RS ウイルスのサブタイプ別の有効性の解析及び追加のウイルス学的解析 87
2.7.3.3.2.4 探索的評価項目 90
2.7.3.3.2.4.1 探索的評価項目：MA RSV LRTI（非常に重度）に対する有効性 90
2.7.3.3.2.4.2 MA RSV LRTI の代替定義を用いた有効性解析 93
2.7.3.3.2.4.3 入院を伴う RS ウイルスによる呼吸器疾患に対する有効性 96
2.7.3.3.2.4.4 「原因を問わない」呼吸器疾患に対する有効性 99
2.7.3.3.2.4.5 疾患重症度の指標及び治療の詳細 101
2.7.3.3.2.4.6 医療資源の利用 112
2.7.3.3.2.4.7 ニルセビマブによる発症抑制例数の評価 115
2.7.3.3.2.5 重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い 24 か月齢以下の小児における発症抑制（MEDLEY 及び MUSIC） 117
2.7.3.3.2.5.1 MEDLEY 117
2.7.3.3.2.5.2 MUSIC 119
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 120
2.7.3.3.3.1 有効性に対する月齢の影響の探索的解析 125
2.7.3.3.3.2 ベースライン時の母乳栄養状況別の有効性の探索的解析 126
2.7.3.3.4 抗薬物抗体及び有効性 127
2.7.3.3.5 有効性の結論 129
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 131
2.7.3.4.1 第 III 相試験の用量の選択 131
2.7.3.4.2 推奨用法・用量 131
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 133
2.7.3.6 付録 139
2.7.3.6.1 有効性の事後解析の解析結果 139
2.7.3.6.2 国別の臨床ガイドラインの要約 139
2.7.3.6.3 補足データ 146

表目次

表 1 本概要に記載した臨床試験 9
表 2 小児における重度の RS ウイルス感染症のリスクの増加と関連するその他の医学的状態 12
表 3 ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験 17
表 4 有効性の目的（Study 3 及び MELODY） 24
表 5 有効性の評価項目の定義の概要 35

表 6 MA RSV LRTI（主要評価項目）の定義の基準 37
表 7 主要 Estimand の主な要素（Study 3） 39
表 8 主要 Estimand の主な要素（MELODY） 40
表 9 評価項目及びコホート別の事前の規定及び多重性防御の概要 41
表 10 被験者の内訳：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量 57
表 11 解析対象集団：MELODY 及び Study 3 63
表 12 解析対象集団：MEDLEY シーズン 1 64
表 13 解析対象集団：MEDLEY シーズン 2 64
表 14 解析対象集団：MUSIC 65
表 15 主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量 67
表 16 主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1 及び MEDLEY シーズン 2 69
表 17 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）に対する有効性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 79
表 18 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）に対する有効性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 86
表 19 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における RS ウイルスのサブタイプ別の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合：MELODY 主要コホート、MELODY 安全性コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 88
表 20 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における RS ウイルスのサブタイプ別の Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合：MELODY 主要コホート、MELODY 安全性コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 89
表 21 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）に対する有効性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 91
表 22 MA RSV LRTI の重症度の複合順序スコア：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 92
表 23 比例オッズモデル：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 92
表 24 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までのすべての MA RSV LRTI（中央判定 RT-PCR 又はその他の検査で RS ウイルス陽性）の

代替定義を用いた有効性解析：MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 94

表 25 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの入院を伴う評価項目の代替定義を用いた有効性解析：MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 97

表 26 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの原因を問わない呼吸器疾患の代替定義を用いた有効性解析：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 100

表 27 入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量 101

表 28 Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例に対する治療：Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート 103

表 29 Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例の酸素飽和度：Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート 106

表 30 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標（評価項目別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 108

表 31 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの RS ウイルスによる入院を伴うイベントを発現した症例に対する治療（評価項目別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 110

表 32 Day 151 までの MA RSV LRTI に対する医療資源の利用：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 113

表 33 Day 151 までのすべての MA LRTI に対する医療資源の利用：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 114

表 34 一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンにおける MA RSV LRTI の発症抑制例数及び発症抑制に必要な投与例数の解析：MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量 116

表 35 Day 151 までの MA RSV LRTI（治験実施計画書で定義）に対する、試験、月齢（連続変数）及び半球を共変量とした解析：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 126

表 36 ベースライン時の母乳栄養状況別の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合：MELODY 併合コホート 127

表 37 免疫原性の部分集団別の MA RSV LRTI（主要評価項目）及び入院を伴う MA RSV LRTI（副次評価項目）の発現割合：MELODY 併合コホート、Study 3 128

表 38 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 361 までのニルセビマブの有効性を支持するデータ：MELODY 主要コホート、Study 3 134
表 39 国別の下気道感染による入院基準に関する臨床ガイドラインの推奨内容及び登録被験者数：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 140
表 40 国別及び細気管支炎／下気道感染の臨床ガイドライン別の MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の被験者数：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 144
表 41 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標（評価項目別）：MELODY 併合コホート、Study 3 146
表 42 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標（評価項目別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団、MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量 150
表 43 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標（評価項目及び地域別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 153
表 44 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの RS ウイルスによる入院を伴うイベントを発現した症例に対する治療：MELODY 併合コホート 155
表 45 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの RS ウイルスによる入院を伴うイベントを発現した症例に対する治療：Study 3 157
表 46 地域別の入院を伴う評価項目に対する治療：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 159

図目次

図 1 米国における生後 1 年目の RS ウイルス感染症の疾病負荷 11
図 2 ニルセビマブのランダム化試験 3 試験（評価試験）の在胎期間に関する組入れ基準 16
図 3 Study 3 及び MELODY の試験デザイン概要 23
図 4 MELODY の治験実施計画書で事前に規定した有効性の主要評価項目と副次評価項目の階層的検定手順 27
図 5 MEDLEY の試験デザイン概要 30
図 6 MUSIC の試験デザイン概要 33
図 7 被験者の内訳：MEDLEY シーズン 1（全スクリーニング例） 59
図 8 被験者の内訳：MEDLEY シーズン 2（ITT 解析対象集団） 60

図 9 重要な有効性の評価項目（MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI、MA RSV LRTI［非常に重度］）における Day 151 までのニルセビマブのベネフィット：MELODY 及び Study 3 75

図 10 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：Study 3 81

図 11 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：Study 3 推奨用量 81

図 12 正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート 82

図 13 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 83

図 14 Day 361 までの血清中抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）：MEDLEY（シーズン 1 及びシーズン 2） 118

図 15 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：Study 3 121

図 16 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：Study 3 推奨用量 122

図 17 正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：MELODY 主要コホート 123

図 18 Day 151 までの MA RSV LRTI（治験実施計画書で定義、観測値）の発現割合の部分集団解析（ITT 解析対象集団）：MELODY 併合コホート 124

図 19 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 125

図 20 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 361 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 併合コホート（上図）、Study 3（中図）、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団（下図） 135

図 21 南アフリカの被験者における Day 361 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート 136

図 22 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）（AT 解析対象集団）：Study 3 及び MELODY 主要コホート 138

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	antidrug antibody：抗薬物抗体
AT	As-treated
AUC	area under serum concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
CHD	congenital heart disease：先天性心疾患
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use：医薬品委員会
CI	confidence interval：信頼区間
CLD	chronic lung disease：慢性肺疾患
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COVID-19	coronavirus infectious disease - 2019：新型コロナウイルス感染症
CPAP	continuous positive airway pressure：持続陽圧呼吸療法
CSR	clinical study report：治験総括報告書
DCO	data cut off：データカットオフ
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HFNC	high-flow nasal cannula：高流量鼻カニューレ
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
IEA	integrated (ie, pooled) efficacy analysis：統合（併合）有効性解析
ICU	intensive care unit：集中治療室
ITT	Intent-to-treat
MA	medically attended：受診を要した
MA LRTI	medically attended lower respiratory tract infection：受診を要した下気道感染
MA RSV	medically attended respiratory syncytial virus：受診を要した RS ウイルスによる
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
NE	not evaluated：評価せず
NIRS/NIRS	MEDLEY においてシーズン 1 でニルセビマブ、シーズン 2 でニルセビマブが投与された群
NOCD	new onset chronic disease：新規発症慢性疾患
OR	odds ratio：オッズ比
PALI/NIRS	MEDLEY においてシーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でニルセビマブが投与された群
PALI/PALI	MEDLEY においてシーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でパリビズマブが投与された群
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PP	Per-protocol
RR	relative risk：相対リスク
RRR	relative risk reduction：相対リスク減少

略語及び専門用語	用語の説明
RT-PCR	reverse transcriptase polymerase chain reaction：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
YTE	M252Y/S254T/T256E substitutions in the immunoglobulin heavy chain to increase FcRn affinity that results in the increased half-life of an antibody：抗体の半減期を改変する免疫グロブリン重鎖定常領域のアミノ酸置換（M252Y/S254T/T256E）
超早産児	在胎期間 29 週未満
極早産児	在胎期間 29 週以上 32 週未満
中等度早産児	在胎期間 32 週以上 35 週未満
後期早産児	在胎期間 35 週以上 37 週未満
正期産児	在胎期間 37 週以上
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。
MELODY 主要コホート	MELODY (Primary Cohort)
MELODY 安全性コホート	MELODY (Safety Cohort)
MELODY 併合コホート	MELODY (All Subjects)
Study 3 推奨用量	Study 3 (Proposed Dose)
MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団	MELODY (Primary Cohort)/Study 3 Pool
MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団	MELODY (Primary Cohort)/Study 3 (Proposed Dose) Pool
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

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

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景及び臨床上のアンメットニーズ

2.7.3.1.1.1 新生児、乳幼児及び小児における RS ウイルス感染症

RS ウイルスは、新生児、乳幼児及び低年齢の小児の下気道感染において、世界的に最も一般的な原因であり、RS ウイルスによる下気道感染は入院の主な原因となっている。2019 年には、5 歳未満の小児のうち 3300 万人が RS ウイルスによる下気道感染を発症し、360 万人がそれにより入院したと推定されている（Li et al 2022、図 1）。高所得国では RS ウイルス感染による死亡率は低いが、入院患者の疾病負荷は大きく、最も大きな負荷が低年齢の乳幼児に生じている。予防目的の薬剤を使用しない場合、米国の新生児及び乳幼児には年間約 59 万件の受診を要する RS ウイルスによる下気道感染が発現すると推定されている（Rainisch et al 2020）。疫学的研究及び分子学的研究により、RS ウイルスは 2 つの高度に異なる系統学的サブタイプ（A 型及び B 型）に分類されており、これらは優位性を交互に交代する（Baek et al 2012、Komoyo et al 2021、Reiche and Schweiger 2009、Venter et al 2001）。

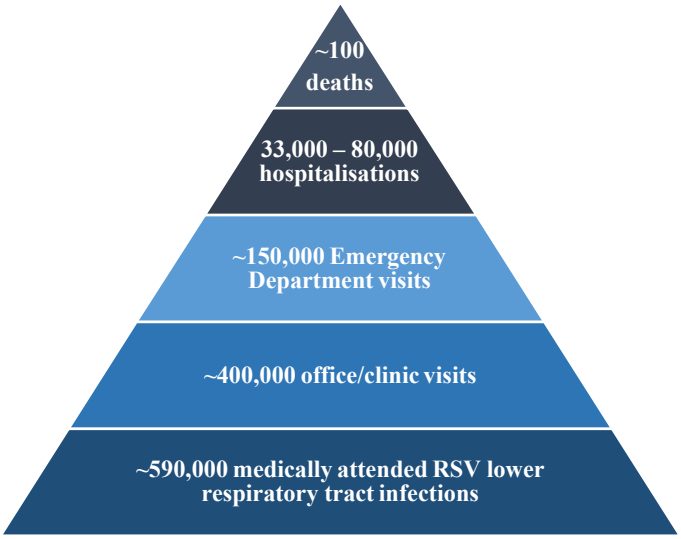
米国では、RS ウイルスは小児細気管支炎の最大 90%、小児肺炎の最大 40%の原因と推定されている（Hall 2001）。米国の 1 歳未満の乳幼児における RS ウイルス感染による平均入院率は、インフルエンザウイルス感染による入院率の 16 倍高かった（Zhou et al 2012）。0〜3 歳の小児における RS ウイルスによる入院率は、パラインフルエンザに関連する入院率の 4 倍、インフルエンザウイルス感染に関連する入院率の 9 倍高かった（Forster et al 2004）。また、米国の乳幼児における RS ウイルスによる呼吸器疾患の超過死亡率は、インフルエンザと比較して 5 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

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

すべての新生児及び乳幼児は、医学的介入を必要とする RS ウイルス感染症のリスクを有している。RS ウイルスによる下気道感染は、1 歳未満の小児における最も多い入院理由である（Hall 2001、Hall 2012、Murray et al 2014、Rha et al 2020）。欧州及び北米のデータでは、RS ウイルスによる下気道感染により入院した新生児及び乳幼児の過半数は、重篤な基礎疾患を有さない正期産児であった（Hall 2012、Murray et al 2014、Bont et al 2016、Rha et al 2020、Hall et al 2013、Arriola et al 2020）。

米国では、毎年新生児及び乳児の約 7 人に 1 人が RS ウイルスによる下気道感染を発症し、受診している（Rainisch et al 2020）。RS ウイルス感染症の疾病負荷は、RS ウイルス感染症の重症度が予測できない健康な正期産児にも生じている。

図 1　　米国における生後 1 年目の RS ウイルス感染症の疾病負荷



RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Reeves et al 2020, Bont et al 2016.

乳幼児では入院の疾病負荷が大きいことに加え、生後 1 年目では外来受診の疾病負荷も大きい（Lively et al 2019、Forster et al 2004）。外来で管理される疾患の重症度は、入院で管理される疾患とほぼ同程度であり、外来又は救急外来を受診した小児のそれぞれ 73%及び 85%で努力性呼吸が認められる（Hall et al 2009）。米国の研究では、RS ウイルス流行シーズン中の 5 歳未満の小児における急性呼吸器感染症による救急外来の 18%及び外来の 15%が RS ウイルスによるものであった（Hall et al 2009）。英国では、5 歳未満の小児において、1 年間の急性呼吸器疾患による一般開業医への受診の 16%が RS ウイルスによるものであった（Cromer et al 2017）。また、RS ウイルスのために入院した 1 歳未満の小児を持つ働く親の欠勤及び仕事への影響は、社会経済的な負荷を増加させている（Heikkinen et al 2017、Mitchell et al 2017、Pokrzywinski et al 2019）。

乳幼児期に RS ウイルス感染症を適切に管理することにより、その後に長期的なベネフィットが得られる可能性がある。乳幼児における RS ウイルスによる下気道感染は、長期の呼吸器系疾患の罹患率（成人期の喘鳴、喘息、肺機能障害等）と関連している。乳幼児期から小児期までのコホートを前向きに追跡した長期研究では、乳幼児期における RS ウイルスによる細気管支炎の病歴とその後の喘鳴エピソード及び／又は喘息の発現率の増加との関連が示唆された（Escobar et al 2013, Pérez-Yarza et al 2007, Romero et al 2010, Ruotsalainen et al 2010, Sigurs et al 2005; Billard and Bont 2023）。

2.7.3.1.1.2　高リスクの新生児及び乳幼児並びに生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児

肺の発育不全、血管又は肺機能の障害、気道内での分泌物貯留及び免疫不全は、いずれも RS ウイルスによる下気道感染の病態を悪化させ、重症度を高める可能性がある（Chaw et al 2020a、Chaw et al 2020b）。染色体異常、心臓病変、神経筋疾患、慢性肺疾患（CLD）、気道異常及び免疫不全などの複数の疾患合併は、RS ウイルス感染症の重症化リスク及び重度の RS ウイルス感染

症による死亡リスクの大幅な増加と関連している（Manzoni et al 2017、Chaw et al 2020a、Chaw et al 2020b、Resch et al 2009、Thorburn 2009）。

先天性心疾患（CHD）を有する小児では、RS ウイルスによる下気道感染の発現時に CHD を有さない小児と比較して RS ウイルス関連の入院率（発現率の比：2.8）及び死亡率（相対リスク［RR］16.5）が増加する（Chaw et al 2020a）。また、集中治療室（ICU）への入院（RR 3.9）、酸素補給（RR 3.4）及び人工呼吸器（RR 4.1）などのより積極的な治療を必要とする頻度も増加する（Chaw et al 2020a）。

同様に、未熟児 CLD を有する小児では、RS ウイルスによる下気道感染の発現時に CLD を有さない小児と比較して入院率（オッズ比［OR］2.6）及び死亡率（OR 12.8）が増加し、ICU への入院（RR 2.9）、酸素補給（OR 4.2）及び人工呼吸器（OR 8.2）を必要とする頻度が増加する（Chaw et al 2020b）。

免疫不全を有する小児は特に重度の呼吸器疾患を発現し、入院が長期化し、ICU への入院率が高くなる可能性がある（Asner et al 2013、Moyes et al 2013、Manzoni et al 2017）。また、RS ウイルス関連の死亡率は、RS ウイルスに感染した健康な乳幼児では 0.5%未満であるのに対し、免疫不全を有する未治療の小児では 60%に達する可能性がある（Asner et al 2013、Moyes et al 2013）。

重度の RS ウイルス感染症のリスクが高いその他の小児には、ダウン症候群、嚢胞性線維症又は神経／神経筋障害を有する小児が含まれる（表 2）。

これらの脆弱な集団では、RS ウイルスに対する予防策が必要である。

表 2　小児における重度の RS ウイルス感染症のリスクの増加と関連するその他の医学的状態

状態	RS ウイルス感染症の影響
免疫不全を有する小児（Asner et al 2013、Moyes et al 2013、Manzoni et al 2017）	RS ウイルス関連の死亡率（Asner et al 2013、Moyes et al 2013）： • 免疫不全を有する未治療の小児では最大 60%、RS ウイルスに感染した健康な乳幼児では 0.5%未満 RS ウイルス関連の入院率（免疫不全を有する小児／若年成人）（Manzoni et al 2017）： • 1000 例あたり 11～187 例 • 以下を伴う平均 6～10 日の入院 • 最大 29%の ICU への入院 • 最大 21%の挿管及び／又は人工呼吸器 HIV に感染した小児 vs 未感染の小児（Moyes et al 2013）： • 急性の RS ウイルスによる下気道感染に起因する入院のリスクの 3～5 倍の増加 • 死亡のオッズの上昇（調整 OR：31.1、95% CI：5.4～179.8） • 5 日を超える入院のオッズの上昇（調整 OR：4.0、95% CI：1.5～10.6）

表 2　小児における重度の RS ウイルス感染症のリスクの増加と関連するその他の医学的状態

状態	RS ウイルス感染症の影響
ダウン症候群（Manzoni et al 2017）	RS ウイルスによる入院のリスク因子（併存するリスク因子［CHD 及び未熟児］を除外した場合）： • 3 歳未満における RS ウイルスによる入院の発現率の比：3.5～10.5（健康な小児との比較） • RS ウイルスによる入院率：1000 例あたり 70～195 例 • 健康な小児と比較して、疾患の重症度の上昇、入院期間の延長及び呼吸補助（挿管及び／又は人工呼吸器）のリスクの増加
嚢胞性線維症（Manzoni et al 2017）	RS ウイルスによる入院のリスク因子： • 2 歳未満における RS ウイルスによる入院の発現率の比：2.5～4.3（健康な小児との比較） • RS ウイルスによる入院率：1000 例あたり 64～181 例 • さまざまな形態の肺の基礎疾患（嚢胞性線維症を含む）を有する小児における RS ウイルス関連の入院期間、ICU への入院及び人工呼吸器の使用は CLD を有する小児と同様
神経及び神経筋障害、先天奇形、その他の慢性疾患（Manzoni et al 2017）	神経及び神経筋障害（二分脊椎、脳性麻痺及び筋ジストロフィーを含む）は以下と関連： RS ウイルスによる入院のリスクの有意な増加（$p < 0.05$）及び罹患率の上昇（$p < 0.05$） その他の先天奇形及び慢性疾患は以下と関連： • RS ウイルスによる入院のリスクの有意な増加（$p < 0.05$）

CHD = 先天性心疾患、CI = 信頼区間、CLD = 慢性肺疾患、HIV = ヒト免疫不全ウイルス、ICU = 集中治療室、OR = オッズ比

2.7.3.1.1.3　RS ウイルスの現在の治療法及び医療上のアンメットニーズ

外来患者における RS ウイルス感染の管理は基本的に対症療法であり、補水が行われる。RS ウイルス感染により入院した小児の治療では、呼吸困難の重症度に応じて酸素補給又は持続陽圧呼吸療法（CPAP）、高流量鼻カニューレ（HFNC）療法若しくは人工呼吸器による呼吸補助が使用される場合がある（Baraldi et al 2014、Turnham et al 2017）。

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

すべての新生児及び乳幼児で RS ウイルス感染症を予防することは、公衆衛生上の重要な優先事項である（Giersing et al 2019）。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミック対策で

見られたように、非薬物性の介入は一時的にRSウイルス感染者数を減少させる可能性があるが、長期間持続可能な予防方法ではない。ワクチン開発に60年以上が費やされているにもかかわらず、ニルセビマブの開発時点では、新生児及び乳幼児におけるRSウイルス感染症の発症抑制を目的とする承認されたワクチンはなかった（Ruckwardt et al 2019）。

承認されている小児集団におけるRSウイルス感染症の発症抑制を目的とする薬剤は、最近までシナジス®（パリビズマブ、米国で1998年、欧州で1999年に承認、日本で2002年に承認）のみであり、重度のRSウイルス感染症のリスクが最も高い新生児及び乳幼児（在胎期間35週以下でRSウイルス流行シーズン開始時に6か月齢未満の早産児、未熟児CLD又は血行動態に異常のあるCHDを有する2歳未満の小児等）のみを適応としている（Synagis PI 2021、Synagis SmPC 2021、シナジス®添付文書2021）。パリビズマブはRSウイルスのFタンパク質に対するヒト化RSウイルスmAbである（Johnson et al 1997）。Fタンパク質におけるパリビズマブの標的部位は、ニルセビマブの標的部位とは異なっている。パリビズマブは消失半減期が約1か月であるため、RSウイルス流行シーズンを通して毎月投与（筋肉内注射）する必要がある。RSウイルス流行シーズン中の毎月の受診による負担は、投与遵守の障害となり、パリビズマブのベネフィットを損なう可能性がある（Wong et al 2018）。また、パリビズマブの使用に関する米国小児科学会のガイダンスでは、米国の添付文書よりもパリビズマブの投与対象がさらに限定され、パリビズマブは高リスクの新生児及び乳幼児の限定的な集団のみで推奨されており（AAP 2014）、RSウイルス感染による疾病負荷を減少させる効果は限られる。

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

2.7.3.1.2 ニルセビマブの臨床試験の目的及び範囲

臨床データパッケージには、評価資料としてランダム化、二重盲検、対照試験が3試験含まれている（表3）：

- 後期第II相試験D5290C00003（Study 3、完了）：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）を対象としたプラセボ対照試験
- 第III相試験D5290C00004（MELODY、完了）：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）を対象としたプラセボ対照試験
- 第II/III相試験D5290C00005（MEDLEY、完了）：生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える高リスクの早産児（在胎期間35週以下）及び生後初回又は2回目のRSウイルス流行シーズンを迎える未熟児CLD又は血行動態に異常のあるCHDを有する小児を対象とした実薬（パリビズマブ）対照試験

臨床データパッケージには、以下のニルセビマブの非盲検、非対照試験も含まれている（表3）：

- 第II相試験D5290C00008（MUSIC、完了）：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24か月齢以下の小児を対象としたニルセビマブの非盲検、非対照試験

また、ランダム化、二重盲検、単回投与、用量漸増、薬物動態（PK）試験 2 試験のデータも含まれている：

- 第 I 相試験 D5290C00001（Study 1、完了）：健康成人を対象としたプラセボ対照試験
- 後期第 I 相／前期第 II 相試験 D5290C00002（Study 2、完了）：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）を対象としたプラセボ対照試験

本概要に記載した臨床試験の治験総括報告書（CSR）の資料番号（第 5 部）を表 1 に示した。MELODY 及び Study 3 では、正期産児及び早産児を対象にニルセビマブの有効性、安全性、PK 及び抗薬物抗体（ADA）の解析を実施した。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）を組み入れた（主要コホート 1490 例、安全性コホート 1516 例）。Study 3 では、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）を組み入れた（全ランダム化例 1453 例）。MELODY 及び Study 3 の試験デザインについては 2.7.3.1.2.1 項で詳述する。Study 3 及び MELODY の試験デザインの詳細については図 3 及び 2.7.3.1.2.1.1 項に示した。

MEDLEY では、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い小児を対象にニルセビマブの安全性、PK 及び ADA の解析を実施した。MEDLEY の対象集団は、2 つのコホート（早産児コホート及び CLD/CHD コホート）からなり、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるランダム化された被験者合計 925 例で構成された。早産児コホートでは CLD 又は CHD を有さない早産児（在胎期間 35 週以下）615 例がランダム化され、CLD/CHD コホートでは未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する正期産児及び早産児 310 例がランダム化された。なお、CLD/CHD コホートの被験者の多くは早産児であった。CLD/CHD コホート 310 例のうち、262 例は生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで試験を継続した。MEDLEY では、主要解析（生後初回の RS ウイルス流行シーズン［シーズン 1］）及びシーズン 2 解析（生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン［シーズン 2］）の両方を実施した（2.7.3.2.2.3 項）。ニルセビマブの有効性は PK に基づき外挿した（臨床薬理試験 2.7.2.3.7 項）。外挿された有効性は Day 151 までの RS ウイルスによる下気道感染（MA RSV LRTI）の発現に関する記述的データ及び Day 361 までの抗 RS ウイルス中和抗体のデータにより支持された。

MUSIC では、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児 100 例を組み入れた。ニルセビマブの有効性は PK に基づき外挿した（臨床薬理試験 2.7.2.3.7 項）。また、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現に関する記述的データ及び Day 361 までの抗 RS ウイルス中和抗体のデータを要約した。

以上より、MELODY 及び Study 3 のデータ並びに MEDLEY 及び MUSIC の補足的データに基づき、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び早産児の幅広い集団（図 2）におけるニルセビマブの有効性を評価した。また、MEDLEY 及び MUSIC のデータに基づき、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い小児におけるニルセビマブの有効性も評価した。PK は臨床試験の併合データに基づく母集団 PK モデルを用いて評価し、曝露－反応解析及び PK に基づく外挿に利用した。

図 2　　ニルセビマブのランダム化試験 3 試験（評価試験）の在胎期間に関する組入れ基準

	Classification (wGA)																			
	Preterm														Term					
	Extremely							Very			Moderately			Late						
Study	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
Without CLD/CHD																					
Study 3																					
MELODY																					
MEDLEY [a] (preterm cohort)																					
With CLD/CHD																					
MEDLEY [a] (CHD/CLD cohort)																					

[a] Palivizumab eligible, according to approved indication (Synagis SmPC 2021, Synagis PI 2021) and local or national guidelines.
MEDLEY 早産児コホートでは在胎期間 35 週 0 日までを対象に含めた。

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MEDLEY = Study D5290C00005; MELODY = Study D5290C00004; Study 3 = Study D5290C00003; wGA = weeks gestational age.

表 3　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

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

表 3　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

試験番号 （略称） 資料区分	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法及び用量	解析別のランダム化例数 （投与例数）
D5290C00004 **（MELODY）** **評価資料**	第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（有効性、安全性、PK 及び ADA） 有効性の主要評価項目：MA RSV LRTI 副次評価項目：入院を伴う MA RSV LRTI	生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上） 31 か国（日本を含む）	**ニルセビマブ：**50 mg（体重 5 kg 未満）又は 100 mg（体重 5 kg 以上）単回筋肉内投与 **プラセボ：**単回筋肉内投与	主要解析 [b] **主要コホート：** **ニルセビマブ：**994 例（987 例） **プラセボ：**496 例（491 例） 安全性解析 [c] **主要コホート：** 上記と同じ **安全性コホート：** **ニルセビマブ：**1015 例（1011 例） **プラセボ：**507 例（505 例） **全被験者（併合コホート）：** **ニルセビマブ：**2009 例（1998 例） **プラセボ：**1003 例（996 例） 最終解析（併合コホート）[d] **ニルセビマブ：**2009 例（1997 例） **プラセボ：**1003 例（997 例）

表 3　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

試験番号 （略称） 資料区分	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法及び用量	解析別のランダム化例数 （投与例数）
D5290C00005 **（MEDLEY）** **評価資料**	第 II/III 相、ランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照（安全性、記述的な有効性、PK 及び ADA）	生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎えるパリビズマブの適応となる小児 **シーズン 1**：CLD 又は CHD を有さない在胎期間 35 週以下の早産児（早産児コホート）並びに CLD 及び／又は CHD を有する正期産児及び早産児（CLD/CHD コホート） **シーズン 2**：シーズン 1 でニルセビマブ又はパリビズマブを投与された 12 か月齢以上 24 か月齢以下の CLD 及び／又は CHD を有する小児（CLD/CHD コホート） 25 か国（日本を含む）	**シーズン 1** **ニルセビマブ**：50 mg（体重 5 kg 未満）又は 100 mg（体重 5 kg 以上）単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回 **パリビズマブ**：月 1 回の 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回 **シーズン 2** CLD/CHD コホートのうち、シーズン 1 でニルセビマブを投与された被験者は、ニルセビマブ 200 mg の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回 CLD/CHD コホートのうち、シーズン 1 でパリビズマブを投与された被験者は、1：1 の割合でニルセビマブ（200 mg の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回）又はパリビズマブ（月 1 回の 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回）に再びランダムに割付け	**主要解析（シーズン 1）**[e] **併合コホート（早産児コホートと CLD/CHD コホートの合計）：** **ニルセビマブ**：616 例（614 例）、早産児コホート 407 例（406 例）、CLD/CHD コホート 209 例（208 例） **パリビズマブ**：309 例（304 例）、早産児コホート 208 例（206 例）、CLD/CHD コホート 101 例（98 例） **シーズン 2 解析**[f] **CLD/CHD コホート：** ニルセビマブ／ニルセビマブ：180 例（180 例） パリビズマブ／ニルセビマブ：40 例（40 例） パリビズマブ／パリビズマブ：42 例（42 例） **最終解析**[g] 最終解析は上記のシーズン 1 解析及びシーズン 2 解析と同一の被験者数で実施した。

表 3　　ニルセビマブの承認申請における臨床データパッケージに含めた臨床試験

試験番号 （略称） 資料区分	試験デザイン （主要／副次目的）	試験対象集団	用法及び用量	解析別のランダム化例数 （投与例数）
D5290C00008 **（MUSIC）** **評価資料**	第 II 相、非盲検、非対照、単回投与（安全性、記述的な有効性、PK 及び ADA）	免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児： 生後 1 年目で治験薬投与時に生後初回の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 1）を迎える 又は 生後 2 年目で治験薬投与時に生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 2）を迎える 8 か国（日本を含む）	**生後 1 年目コホート：** **ニルセビマブ：**50 mg（体重 5 kg 未満）又は 100 mg（体重 5 kg 以上）単回筋肉内投与 **生後 2 年目コホート：** **ニルセビマブ：**200 mg 単回筋肉内投与	**最終解析：**[h] ランダム化されず推奨用量のニルセビマブを投与された免疫不全を有する 100 例（生後 1 年目 46 例及び生後 2 年目 54 例[i]）

[a] Study 3 の最終解析（DBL：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）には、ランダム化されたすべての被験者の Day 361 までのデータが含まれた。プラセボにランダム化された 2 例が誤ってニルセビマブを投与され、いずれも As-treated 解析対象集団ではニルセビマブ群に含まれた。

[b] MELODY の主要解析（DCO：2021 年 3 月 11 日）には、主要コホートでランダム化されたすべての被験者の少なくとも Day 361 までのデータが含まれた。主要解析は主要コホートにおける有効性の最終解析であり、Day 151 までの有効性データが含まれた。

[c] MELODY の安全性解析（DCO：2022 年 3 月 31 日）には、安全性コホートでランダム化されたすべての被験者の Day 151 までのデータが含まれた。MELODY の安全性解析の DCO 時点で、主要コホートは試験を完了していた（Day 511 まで追跡調査を受けた）。安全性解析には、安全性コホートにおける Day 151 までの有効性データが含まれ、安全性解析は、安全性コホートにおける有効性の最終解析であった。その後、安全性コホートの被験者が Day 361 まで追跡調査を受けた時点（Day 511 までの追跡調査は継続中）で追加の安全性解析を実施した。また、この時点で MELODY と Study 3 の安全性の最終併合解析を実施した。

[d] MELODY の最終解析（DBL：2023 年 4 月 19 日）には、ランダム化されたすべての被験者の Day 361 までの安全性データ並びに Day 511 までの呼吸器疾患の発現割合が含まれた。この最終解析では、安全性コホートの 1 例の治験薬の割付けをニルセビマブからプラセボへ訂正した。

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

[f] MEDLEY では、CLD/CHD コホートの被験者がシーズン 2 へ移行し、2 回目の治験薬を投与された。MEDLEY のシーズン 2 解析（DCO：2022 年 4 月 30 日）には、CLD/CHD コホートでランダム化されたすべての被験者におけるシーズン 2 の Day 151 までのデータが含まれた。シーズン 2 解析には、シーズン 1（シーズン 1 の Day 361 まで）及びシーズン 2（シーズン 2 の少なくとも Day 151 まで）に得られたすべてのデータが含まれた。シーズン 2 解析では、ランダム化例数（投与例数）は、「シーズン 1 の治験薬／シーズン 2 の治験薬」（例えば「パリビズマブ／ニルセビマブ」はシーズン 1 でパリビズマブにランダム化され、シーズン 2 でニルセビマブに再びランダム化された被験者を指す）と表記した。

[g] MEDLEY の最終解析（DBL：2023 年 2 月 22 日）には、シーズン 1 及びシーズン 2 におけるすべての被験者の Day 361 までのデータが含まれた。

[h] MUSIC の最終解析（DBL：2023 年 4 月 18 日）には、すべての被験者の Day 361 までのデータが含まれた（シーズン 1 及びシーズン 2）。

[i] MUSIC の生後 2 年目の 54 例には、生後 2 年目で MUSIC に組み入れられ、計画された用量（200 mg）の 50%（100 mg）を投与された 2 例（いずれも 1[redacted]か月齢）を含む。

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

2.7.3.1.2.1 試験デザインの概要

2.7.3.1.2.1.1 Study 3 及び MELODY

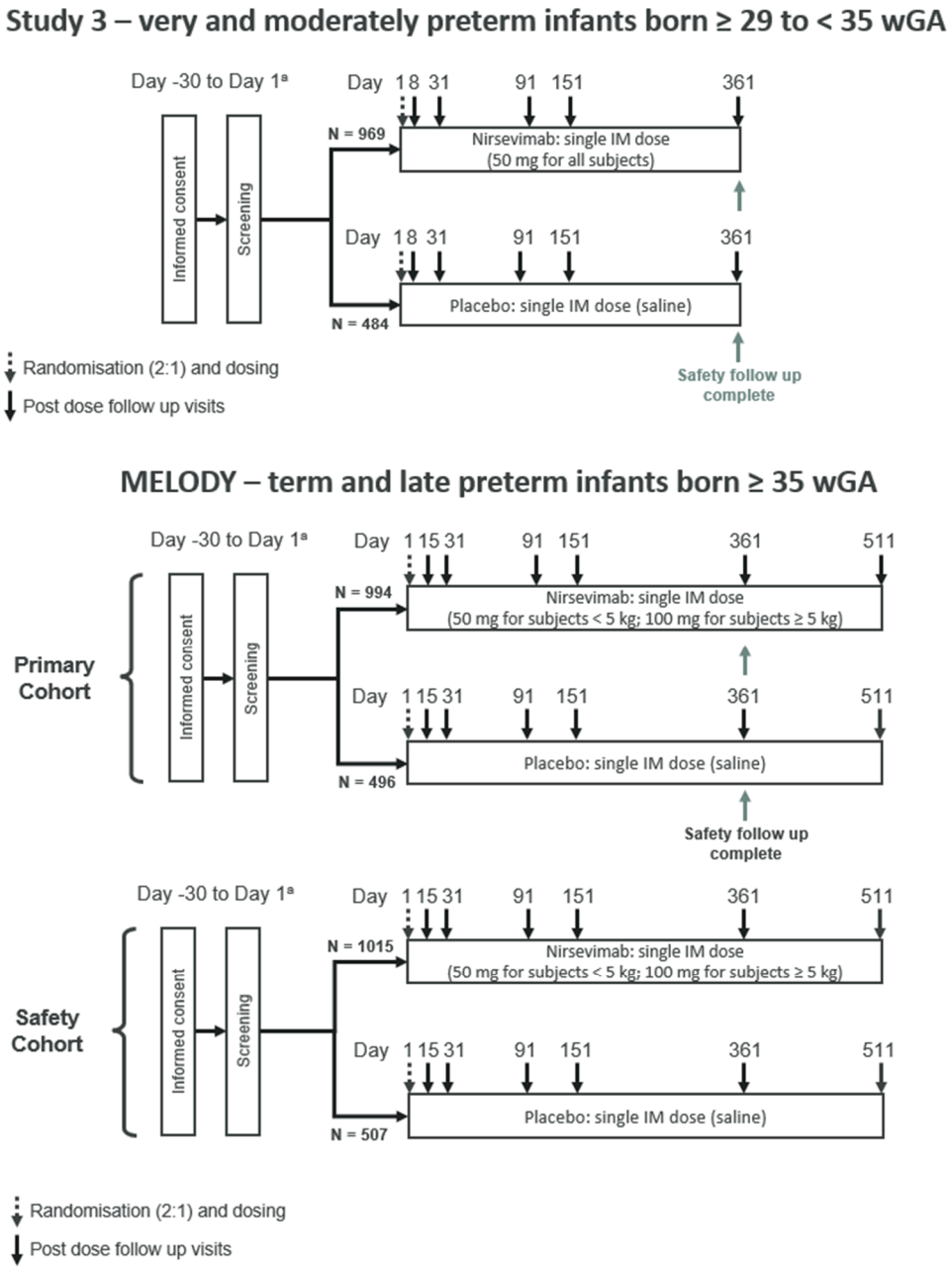
Study 3 及び MELODY の試験デザインは、同様のランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。いずれの試験も同じ主要評価項目（生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児における Day 151 までの MA RSV LRTI）について、ニルセビマブのプラセボ（2 : 1 でランダム化）に対する有効性を評価するための被験者数を設定した（図 3、表 4、MA RSV LRTI の定義は表 5）。両試験は相補的であり、2 つの異なる試験対象集団でニルセビマブの評価を実施し、Study 3 は極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）、MELODY は正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象とした。両試験は順次実施したが、併合解析を実施することを意図して同様のデザインを採用した。

MELODY の計画中、より重篤な RS ウイルス感染症の管理が入院から外来治療に移行しつつあること（FDA 2017）、また、正期産児及び後期早産児における事前に規定した副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）の発現割合が低く、MELODY 単独では統計学的有意差を検出できない可能性があることが判明した。現実的な目標例数の範囲内で対応するため、主要評価項目と副次評価項目の階層的検定手順を MELODY の治験実施計画書第 1 版で事前に規定した（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.1、2.7.3.1.2.1.2 項、図 4）。

いずれの試験でも、有効性及び安全性プロファイルを推定するためのプラセボ対照群の設定に関する地域又は国のガイドラインに従って、RS ウイルス感染症の発症抑制を目的とする薬剤（パリビズマブ）に投与対象となる小児を除外した。

有効性の主要解析は、Day 151（一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンに相当）に実施した（図 3）。有効性の目的及び評価項目は両試験で同一であった（表 4）。安全性の追跡期間は、いずれの試験でも Day 361 までとした。MELODY で用いた用法・用量は、Study 3 のデータに基づき決定した（下記及び 2.7.3.4.1 項）。

図 3　Study 3 及び MELODY の試験デザイン概要



[a] Screening and Day 1 visits could occur on the same day.

Subjects were monitored for LRTI throughout the course of the studies.

IM = intramuscular; LRTI = lower respiratory tract infection; N = number randomised; wGA = weeks gestational age.

Source: MELODY CSP (see Appendix 16.1.1, MELODY CSR); Table 14.1.1.b, Table 14.1.1.a, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Study 3 CSP (see Appendix 16.1.1, Study 3 CSR); Table 14.1.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1.

表 4　　有効性の目的（Study 3 及び MELODY）

MELODY		Study 3	
目的	評価項目	目的	評価項目
有効性の主要目的／評価項目			
• 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）を対象に、固定用量のニルセビマブ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 [a]	• Day 151 まで（一般的な 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）の発現	• 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 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	• 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンにおける RT-PCR で確認された MA RSV LRTI（入院及び外来）の発現
有効性の副次目的／評価項目			
• 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する	• Day 151 まで（一般的な 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 RS ウイルスに起因する入院の発現	• 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する	• 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンにおける RT-PCR で確認された RS ウイルスに起因する入院の発現

[a]　日本の被験者の在胎期間は 36 週 0 日以上とした。

[b]　目的及び評価項目の詳細については、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Section 8 及び MELODY CSR Section 8 を参照のこと。

CSR = 治験総括報告書、MA RSV LRTI = 受診を要した RS ウイルスによる下気道感染、RT-PCR = 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

Study 3 では、1453 例が 2：1 の割合でニルセビマブ 50 mg（被験者の体重は問わない）又はプラセボにランダムに割り付けられ、単回筋肉内投与された。ランダム化は半球（北半球、南半球）及びランダム化時の被験者の月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超）により層別化した。6.0 か月齢超の被験者の組入れは約 500 例を上限とした。すべての被験者に対して、投与後約 360 日間の追跡調査を実施することとした。Study 3 は 2018 年 12 月に完了し、COVID-19 のパンデミックによる影響を受けなかった。

Study 3 における PK 解析及び曝露－反応解析により、体重が 5 kg 以上の被験者に 50 mg の用量で投与した場合はニルセビマブの目標曝露量が達成されないことが判明した。したがって、MELODY 及び MEDLEY では、生後初回の 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンを通して十分なニルセビマブの血清中曝露量を確保するため、体重別固定用量（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）を設定した。Study 3 では、ランダム化された 860 例がニルセビマブの推奨用量（体重 5 kg 未満に対して 50 mg）を投与された。有効性は、この部分集団（「Study 3 推奨用量」と呼称）を対象に評価した。この部分集団を対象に実施した解析の根拠については 2.7.3.1.2.1.2 項に記載した。

MELODY では、3012 例が 2：1 の割合でニルセビマブ（2009 例、体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）又はプラセボ（1003 例）にランダムに割り付けられ、単回筋肉内投与された。ランダム化は半球（北半球、南半球）及びランダム化時の被験者の月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超）により層別化した。

MELODY の流行シーズンにおける被験者登録は、北半球では 2019 年 7 月 23 日に開始され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで継続された。南半球の南アフリカでの被験者登録は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで継続された。2020 年 3 月 11 日に COVID-19 のパンデミックが宣言され、南半球の他の国で 20[redacted] 年 [redacted] 月から予定されていた被験者登録が中断された。その後、南半球における被験者登録は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に再開され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始された北半球における被験者登録とともに、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の本試験の被験者登録の完了まで継続された。

米国食品医薬品局（FDA）とアストラゼネカ社の合意により、MELODY は、COVID-19 パンデミック対策によると考えられる RS ウイルス感染者数の大幅な減少、及びパンデミックによる試験運用上の課題に対応するために中断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、FDA とアストラゼネカ社は COVID-19 及び RS ウイルス感染者の大幅な減少が[redacted]に及ぼす影響について協議した（[redacted] Meeting）。その結果、[redacted]、被験者登録の中断までにランダム化された 1490 例を対象に主要解析を実施することが合意された。また、新たに設定した安全性コホートへの被験者登録により、本試験で予定していた被験者数を確保することも合意された（[redacted]［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.1］）（図 3）。本試験の被験者登録は 20[redacted] 年 [redacted] 月に再開された。再開時も COVID-19 のパンデミックは継続中であったが、いくつかの要因により試験の再開が支持された。COVID-19 のワクチンが利用可能となったため、適切な予防策（マスクの着用など）を講じた上で医療機関での診療が再開し、対面診療も可能となった。また、RS ウイルスは流行しており、報告された罹患率は高かったが、季節性は予測不能であり、RS ウイルスの流行のパターンが正常化する時期は不明であった。COVID-19 のパンデミックの継続中も被験者とその家族の安全性を確保できること及び RS ウイルス感染症が流行しており、被験者に対するベネフィットが期待できることを考慮し、追加の安全性及び有効性データを収集するための試験の再開が決定された。

主要コホートと安全性コホートの二重盲検を維持するため、盲検が破られるリスクのあるすべてのデータは、第三者機関によってコホート別に分割して管理された。主要解析のデータベース

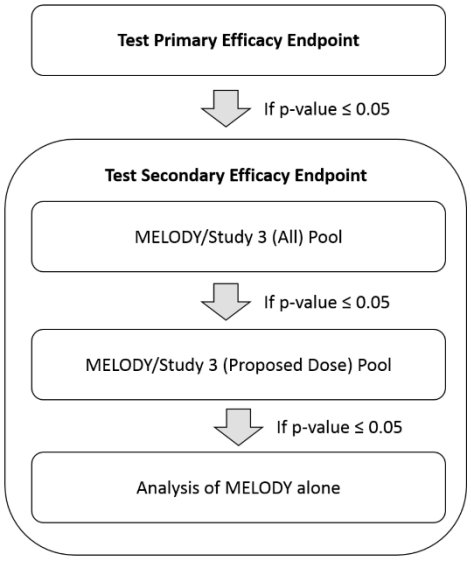
ロック後、主要コホートの盲検解除されたデータのみが解析のため治験依頼者へ送付された。主要コホートの盲検が維持されていることを保証するため、すべての治験実施医療機関の担当者、被験者及び治験チームの担当者（被験者に関する助言や決定、日常的なやり取りに関与する者）は、試験終了時（主要コホートのすべての被験者が Day 511 を完了）まで盲検下に置かれた。安全性コホートでは、主要コホートのデータベースロック時点で 4 例がランダム化されていた。4 例はいずれも主要コホートのデータベースロック日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から 5 日以内にランダム化されていた。安全性コホートの残りの 1518 例は主要コホートのデータベースロック（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）後から安全性コホートの被験者登録の完了（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までにランダム化された。安全性コホートにおけるデータの収集は完全な二重盲検下で実施された。

主要コホート及び安全性コホートでは、同一の組入れ基準、調査方法、症例の評価及び評価項目の定義を用いた同一の治験実施計画書に従い、完全な二重盲検下で、後期早産児及び正期産児からなる同一の集団を組み入れた。すべての被験者に対して Day 511 まで追跡調査を実施することとした。Day 362 から Day 511 の追跡調査は、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにおける MA RSV LRTI の発現を調査するために実施し、この期間の安全性情報の収集は不要とした。この生後 2 回目の流行シーズンにおけるイベント発現の調査は、[redacted]ことともした FDA の要請（[redacted] meeting、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に応じたものであった。

主要コホートの主要解析は完了しており（データカットオフ［DCO］：2021 年 3 月 11 日）、MA RSV LRTI を評価項目とした主要目的は達成された（2.7.3.3.2.2.1 項）。安全性コホートの解析（安全性解析）も完了した（DCO：2022 年 3 月 31 日）。主要コホート及び安全性コホートにおける生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンの RSV LRTI のデータも得られている（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Section 12.2.7.2）。

副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI については、適切に多重性を調整した上で MELODY と Study 3 の併合データを解析することを MELODY の治験実施計画書第 1 版（2019 年 4 月 5 日、第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.1）で事前に規定した。2 試験の併合データによる主要評価項目と副次評価項目の階層的検定手順を、試験開始前に MELODY の治験実施計画書第 1 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.1）で事前に規定した。採用した階層的検定手順の概要を図 4 に示す。

図 4　MELODY の治験実施計画書で事前に規定した有効性の主要評価項目と副次評価項目の階層的検定手順



Primary endpoint = MA RSV LRTI through 150 days post dosing.
Secondary endpoint = MA RSV LRTI with hospitalisation through 150 days post dosing.
Only the Primary Cohort in the MELODY study was used for hierarchical testing.
MELODY/Study 3 Pool: includes efficacy data from all randomised subjects from MELODY (Primary Cohort) and Study 3.
MELODY/Study 3 (Proposed Dose) Pool: includes efficacy data from all randomised subjects in MELODY (Primary Cohort) but only those subjects in Study 3 who weighed < 5 kg at the time of dosing. This pool is a subpopulation of the MELODY/Study 3 Pool and is limited to subjects who were randomised to receive the proposed dose.
LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.

主要コホートと安全性コホートの併合データ（MELODY 併合コホート）についても有効性を評価した。MELODY 併合コホートは、正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象に、重度の MA RSV LRTI に対するニルセビマブの有効性を評価した最大のデータセットである。MELODY 併合コホートにおける MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI 及び MA RSV LRTI（非常に重度）の探索的解析は、主要解析の盲検解除後、MELODY 安全性コホート及び MELODY 併合コホートの解析の盲検解除前に最終化した統計解析計画書補遺 2（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で事前に規定した（統計解析計画書補遺 2［第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.9］）。MELODY 併合コホートでは、Day 511 までのイベント発現割合のデータ及び Day 361（2023 年 4 月 19 日）までの安全性データを解析した。

2.7.3.1.2.1.2　MELODY 主要コホートと Study 3 推奨用量の併合解析の根拠

MELODY の主要コホート（正期産児及び後期早産児［在胎期間 35 週以上］）及び Study 3 で推奨用量を投与した極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）による併合解析を行うことの根拠は、この解析により効能・効果案における推奨用量のニルセビマブの期待されるベネフィットについて 1 つの明確な評価が得られ、ニルセビマブの効果についての詳細を示せること、また、医師の臨床上の意思決定をサポートするニルセビマブの重要な情報を提供できる

ことである。したがって、これらの併合データは重要であると考えられる。併合解析の妥当性の根拠を以下に示す。

- ニルセビマブの作用機序（細胞への RS ウイルスの侵入阻害）は在胎期間の影響を受けないため、正期産児と早産児の試験コホートは有効性（RS ウイルス感染の臨床経過の違いにかかわらず）に関して均質な集団と見なすことが可能であり、併合集団を対象に有効性を評価することは妥当である。
- 両試験はいずれも二重盲検、プラセボ対照、大規模試験であり、同一の対照群との直接の比較が可能である。
- 両試験はいずれも被験者を 2：1 の割合でニルセビマブ又はプラセボにランダムに割り付け、ランダム化は半球（北半球、南半球）及びランダム化時の被験者の月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超）により層別化した。
- 在胎期間（MELODY では正期産児及び後期早産児［在胎期間 35 週以上］、Study 3 では極早産児及び中等度早産児［在胎期間 29 週以上 35 週未満］を登録）を除き、選択／除外基準も両試験で類似していた。
- 前述したとおり、調査方法、症例の評価及び評価項目の定義は両試験で同一であった。
- PK 解析の結果、両集団で曝露量は同様であり、いずれも臨床的に有効な目標曝露量を達成していた。

COVID-19 パンデミックの影響も併合解析の根拠を強めるものであった。運用上の課題及び RS ウイルス感染の減少により MELODY の被験者登録を中断する必要があり、中断時に登録されていた被験者を対象に主要解析を実施することが決定された。このことは MELODY の副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI に関する統計学的検出力をさらに減少させた。副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI について、MELODY の主要コホートと Study 3 の併合データを用いた階層的検定手順を実施することを治験実施計画書改訂 1（2021 年 2 月 1 日、第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.1）で規定し、詳細は統合有効性解析（IEA）の統計解析計画書（第 5 部 3.5.3 項）で事前に規定した。

2.7.3.1.2.1.3 試験デザインの概要（MEDLEY）

MEDLEY 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適応となる高リスクの小児を対象にニルセビマブの安全性、PK、ADA 反応及び記述的な有効性を評価するランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照試験であった。MEDLEY の試験デザイン（シーズン 1 及びシーズン 2）を図 5 に示す。

MEDLEY では、MELODY 及び Study 3 で用いた主要及び副次評価項目の定義と同一の定義（表 5）を用いて MA RSV LRTI の発現のデータを収集した。ただし、CLD 又は CHD の小児については一部調整（2.7.3.1.2.2.3 項）を加えた。

試験の実施に対する COVID-19 の影響を軽減するため、FDA との協議（[redacted] Meeting、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）での助言に従って、[redacted]。この被験者数は安全性（主要目的）及び PK の頑健な評価をする上で十分であった。

MEDLEY では、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるパリビズマブの適応となる小児が合計 925 例ランダム化された（図 5 及び 2.7.3.3.1.1 項）。早産児コホートには、CLD 又は CHD を有さない在胎期間 35 週以下の小児 615 例が含まれた。CLD/CHD コホートには、未熟児 CLD 又

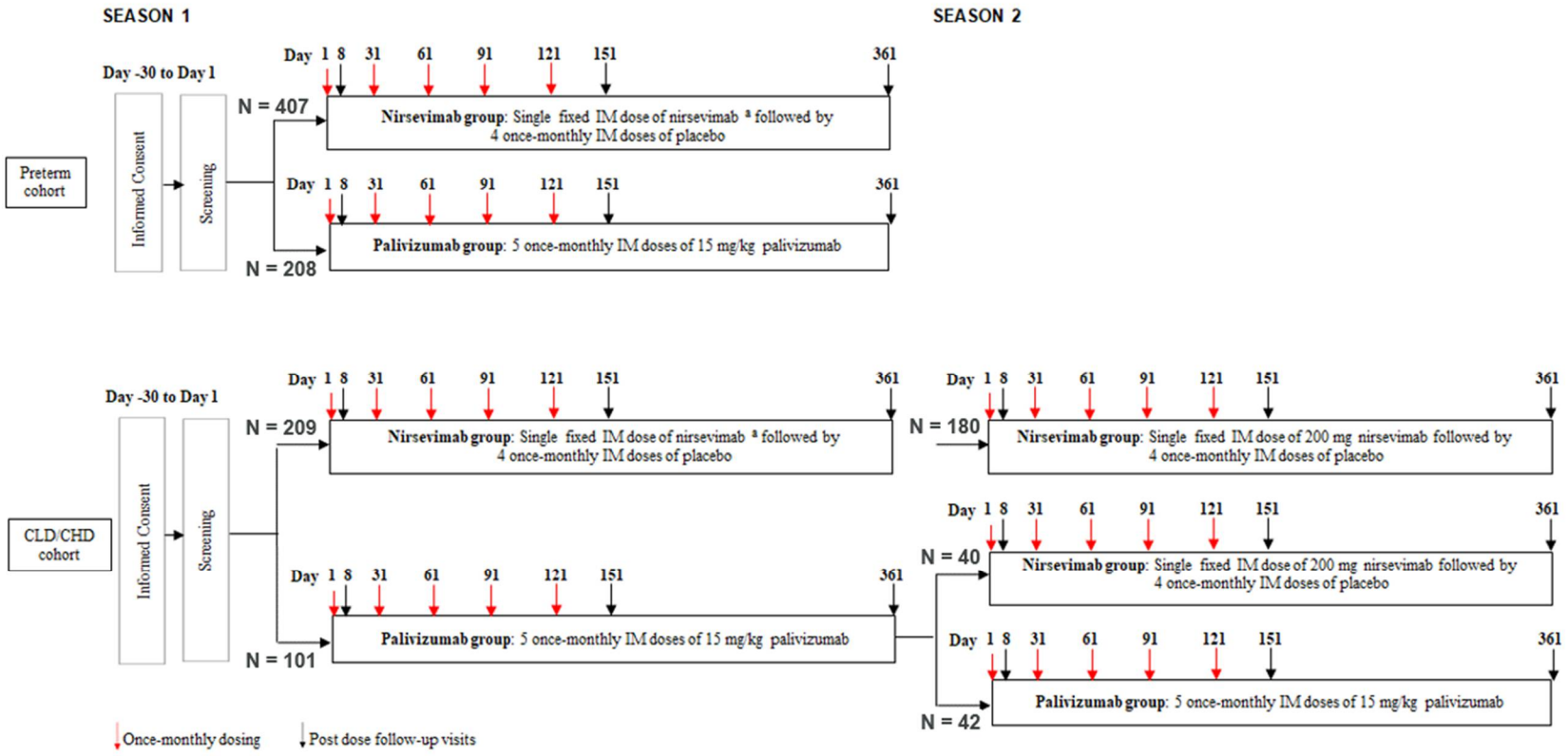
は血行動態に異常のある CHD を有する小児 310 例が含まれた。CLD を有する被験者は 217 例、CHD を有する被験者は 104 例、CHD と CLD の両方を有する被験者は 12 例（在胎期間 29 週未満の被験者 5 例を含む）であり、CLD を有する被験者 117 例及び CHD を有する被験者 1 例は在胎期間 29 週未満であった。各コホート内において、ランダム化は半球（北半球、南半球）及びシーズン 1 のランダム化時の被験者の月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超）により層別化した。選択及び除外基準の詳細については、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Section 9 を参照のこと。

シーズン 1 では、すべての被験者が 2：1 の割合でニルセビマブ（616 例［早産児コホート 407 例、CLD/CHD コホート 209 例］）又はパリビズマブ（309 例［早産児コホート 208 例、CLD/CHD コホート 101 例］）にランダム化された（図 5 及び 2.7.3.3.1.1 項）。ニルセビマブ群の被験者は、固定用量のニルセビマブの単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回受けた。シーズン 1 では、ニルセビマブの用量は投与時の体重別で設定した（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）。パリビズマブ群の被験者は、月 1 回のパリビズマブ 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回（承認用法・用量）受けた。ニルセビマブの用法・用量は、Study 3 のデータに基づき決定した（2.7.3.4 項）。

シーズン 1 の CLD/CHD コホートの被験者は、さらにシーズン 2 に移行した（図 5 及び 2.7.3.3.1.1 項）。CLD/CHD コホートのうち、シーズン 1 でニルセビマブにランダム化された被験者は、シーズン 2 でニルセビマブの 2 回目の投与を受けた（180 例）。CLD/CHD コホートのうち、シーズン 1 でパリビズマブにランダム化された被験者 82 例は、1：1 の割合でパリビズマブ（42 例）又はニルセビマブ（40 例）に再びランダム化された。シーズン 2 のニルセビマブ群の被験者は、ニルセビマブ 200 mg の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回受けた。パリビズマブ群の被験者は、月 1 回のパリビズマブ 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回受けた。

主要解析（DCO：2021 年 5 月 3 日）は、ランダム化されたすべての被験者が生後初回の 5 か月間の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 1 の Day 151）の追跡調査を完了した時点で実施し、シーズン 1 で得られたすべての安全性、PK、ADA 及び有効性データが含まれた。シーズン 2 解析（DCO：2022 年 4 月 30 日）は、CLD/CHD コホートのすべての被験者が生後 2 回目の 5 か月間の RS ウイルス流行シーズン（シーズン 2 の Day 151）の追跡調査を完了した時点で実施し、シーズン 1（Day 361 まで）及びシーズン 2（少なくとも Day 151 まで）における DCO 時点で得られたすべての安全性、有効性、PK 及び ADA データが含まれた。最終解析（データベースロック日：2023 年 2 月 22 日）には、シーズン 1 の Day 361 及びシーズン 2 の Day 361 までのデータが含まれた。結果は MEDLEY CSR（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR）に示した。

図 5　　MEDLEY の試験デザイン概要



[a] In the nirsevimab group in Season 1, dose level was stratified by body weight at time of dosing; subjects received 50 mg nirsevimab if weighing < 5 kg or 100 mg nirsevimab if weighing ≥ 5 kg.

SEASON 1: Randomisation for Season 1 Day 1, 2:1 nirsevimab or palivizumab.

SEASON 2 (CLD/CHD cohort only): Randomisation for Season 2 Day 1; subjects who were randomised in Season 1 to receive nirsevimab received nirsevimab in Season 2. Subjects who were randomised to receive palivizumab in Season 1 received nirsevimab or palivizumab in Season 2.

Blood samples for PK and ADA: Season 1 for both cohorts – Screening or Day 1 predose and on Days 31 (predose), 151, and 361 (for CLD/CHD cohort, prior to Season 2 dosing); Season 2 for CLD/CHD cohort only - Days 31 (predose), 151, and 361. Additionally, samples were collected during both seasons from all subjects hospitalised for a respiratory infection, and before and after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass for subjects with CHD requiring a replacement dose of investigational product.

Safety assessments were performed through Day 361 for each respective season. Subjects were monitored for LRTI throughout the course of the study.

ADA = antidrug antibody; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; IM = intramuscular; LRTI = lower respiratory tract infection; PK = pharmacokinetic.

Source: Figure 1, Tables 14.1.1.1 and 14.1.1.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1.

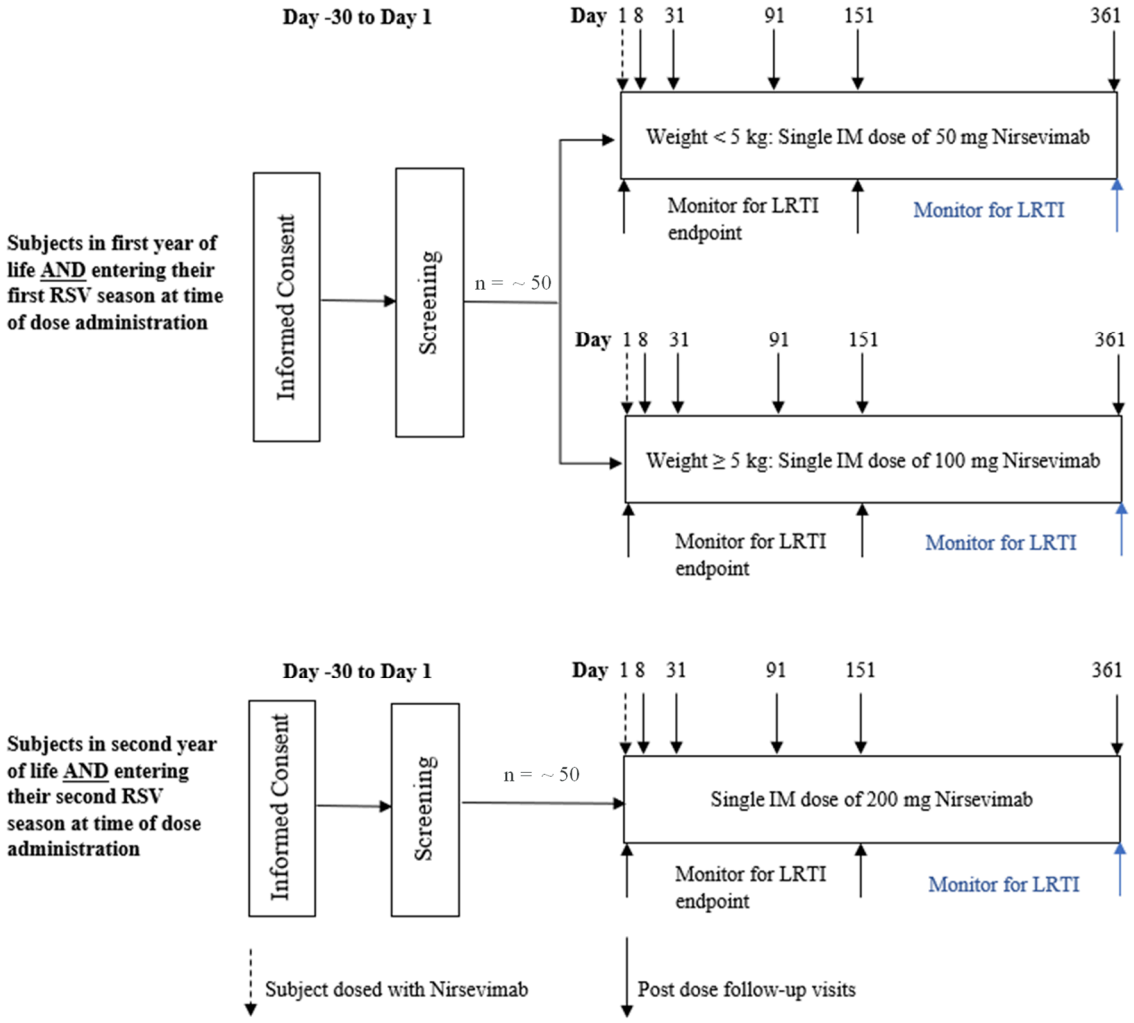
2.7.3.1.2.1.4 試験デザインの概要（MUSIC）

MUSIC は、投与時の月齢が 24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を対象にニルセビマブの安全性及び忍容性、PK、ADA の発現割合並びに記述的な有効性を評価する非盲検、非対照、第 II 相、単回投与試験であった。本試験は日本、南アフリカ、米国及び欧州で実施された。約 100 例の被験者の登録が計画された。試験期間を通して下気道感染を調査し、イベントの発現のデータは MELODY 及び Study 3 の主要及び副次評価項目と同一の定義（表 5）を用いて収集し、要約した。投与後約 1 年間の追跡調査を実施した。

MUSIC の試験デザイン（シーズン 1 及びシーズン 2）を図 6 に示す。

MUSIC には 100 例の被験者が登録された。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者 46 例がニルセビマブ（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）を単回筋肉内投与された。また、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者 54 例がニルセビマブ 200 mg を単回筋肉内投与された（ニルセビマブ 100 mg を投与された 2 例［いずれも 1[redacted] か月齢］を含む）。投与後約 1 年間の追跡調査を実施した。

図 6　　MUSIC の試験デザイン概要



IM = intramuscular; LRTI = lower respiratory tract infection; n = number of patients; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 1, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2.

2.7.3.1.2.2　有効性の評価方法

2.7.3.1.2.2.1　調査

RS ウイルスによる下気道感染の受動的な調査が試験期間を通して実施された。試験期間中に被験者が呼吸器疾患のために医療機関（診療所、救急治療室又は病院）を受診した場合、治験責任（分担）医師へ連絡し、RS ウイルスの検査用の鼻腔検体を採取するために受診から 2 日以内（又はできるだけ早く）に治験実施医療機関へ被験者が来院することを試験開始時に被験者の保護者に対して求めた。すべての呼吸器疾患を調査するために、RS ウイルス流行シーズン中は 2 週間ごと、RS ウイルス流行シーズン外は月 1 回、被験者の家族へ連絡した。

2.7.3.1.2.2.2 症例の評価

入院又は外来にかかわらず呼吸器疾患で受診した全被験者に対して、治験責任（分担）医師は利用可能なすべての検査結果に基づき下気道感染の発現を評価した。治験実施医療機関以外のすべての医療機関への受診についても医療記録を要求し、入手できた場合は医療機関の受診について以下の症状及び徴候を電子症例報告書に記録した。

- 胸部聴診所見：断続性ラ音、喘鳴音、ラ音及び低音性連続性ラ音
- 呼吸数（安静時に測定することを治験責任［分担］医師に指示）
- 新規発現の無呼吸、急性低酸素症又は換気不全
- 経皮的酸素飽和度（治験実施医療機関での測定の場合、機器のバリデーション結果を記録した）
- 努力性呼吸の徴候：呻吟発生、鼻腔開大、肋間・肋骨下及び鎖骨上窩の陥凹呼吸
- 呼吸困難による脱水

呼吸器検体は、下気道感染であることが判明した全被験者及び呼吸器感染のため入院を必要とした全被験者（下気道感染の診断がない場合を含む）から採取することとした。RS ウイルスの検査は、FDA 承認及び *Conformité Européenne* 又は European Conformity マークの体外診断用リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）アッセイ（Lyra RSV + ヒトメタニューモウイルスアッセイ、Quidel Corporation, San Diego, CA）及び特定のソフトウェア検出システム（QuantStudio Dx）を用いて中央検査機関で実施された。RS ウイルスによる下気道感染の診断には、中央検査機関による RT-PCR で呼吸器検体が陽性となることを必須とした。結果はサイクル閾値で報告され、サイクル閾値が 15.0 以上 40.0 以下の場合、RS ウイルス陽性と判定した。医療機関による最初の評価及び診断から 2 日以内に鼻腔スワブを採取するように指示した。2 日以内に採取できない場合は、14 日を上限としてできるだけ早く採取することとした。複数回の来院又は入院の場合、電子症例報告書に記録された呼吸数又は酸素飽和度の最も重い測定値を使用して、下気道感染の症例に該当するかどうかを判断した。治験実施計画書からの逸脱の管理計画に従って、これらの手順からの逸脱は治験実施計画書からの逸脱として記録した。

2.7.3.1.2.2.3 各評価項目の定義の根拠

主要、副次及び探索的評価項目の定義の概要を表 5 に示す。これらの設定根拠及び定義を以下に記述する。

表 5　　有効性の評価項目の定義の概要

有効性の評価項目	下気道感染の治験実施計画書の定義	RS ウイルスの検査結果	治験責任（分担）医師による下気道感染／上気道感染の評価	治療の状況
主要評価項目 [a]				
受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（以下、MA RSV LRTI）	治験実施計画書で定義	陽性（中央判定 RT-PCR）	下気道感染	入院又は外来
副次評価項目 [a]				
入院を伴う受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（以下、入院を伴う MA RSV LRTI）	治験実施計画書で定義	陽性（中央判定 RT-PCR）	下気道感染	入院
探索的評価項目：受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（非常に重度） [b]				
受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（非常に重度）（以下、MA RSV LRTI［非常に重度］）	治験実施計画書で定義	陽性（中央判定 RT-PCR）	下気道感染	酸素補給又は静脈内輸液を必要とする入院
探索的評価項目：RS ウイルスによる呼吸器疾患 [b]				
すべての受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（以下、すべての MA RSV LRTI）	NA	陽性（中央判定 RT-PCR）	下気道感染	入院又は外来
すべての受診を要した RS ウイルスによる（検査を問わない）下気道感染（以下、すべての MA RSV LRTI［検査を問わない］）	NA	陽性（中央判定又は医療機関の RT-PCR）	下気道感染	入院又は外来
入院を伴うすべての受診を要した RS ウイルスによる呼吸器疾患（以下、入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患）	NA	陽性（中央判定 RT-PCR）	下気道感染又は上気道感染	入院
入院を伴うすべての受診を要した RS ウイルスによる呼吸器疾患（検査を問わない）（以下、入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患［検査を問わない］）	NA	陽性（中央判定又は医療機関の RT-PCR）	下気道感染又は上気道感染	入院
探索的評価項目：呼吸器疾患（原因を問わない） [c]				
すべての受診を要した下気道感染（原因を問わない）（以下、すべての MA LRTI［原因を問わない］）	NA	NA	下気道感染	入院又は外来
入院を伴うすべての受診を要した呼吸器疾患（原因を問わない）（以下、入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患［原因を問わない］）	NA	NA	下気道感染又は上気道感染	入院

[a] 主要及び副次評価項目は、MELODY 及び Study 3 の治験実施計画書及び統計解析計画書で定義した。

[b] 探索的評価項目は、MELODY の統計解析計画書補遺 1（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.9）で事前に規定した。

[c] 事後解析

MELODY 及び Study 3 の統計解析計画書並びに MELODY の統計解析計画書補遺 1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）は、主要解析の盲検解除前に最終化／承認された。

CSR = 治験総括報告書、NA = 該当せず、RT-PCR = 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

MA RSV LRTI（主要評価項目）の定義

主要評価項目である MA RSV LRTI の定義は、文献のレビュー及び RS ウイルスの専門知識を有する呼吸器や小児感染症の専門家との協力に基づき作成した。この研究のために作成された RS ウイルスによる下気道感染の定義は、臨床現場で医療従事者が行う RS ウイルスによる細気管支炎及び肺炎の臨床診断に取って代わるものではないが、合併症を引き起こしたり、医学的介入を必要とする可能性が低いより重症度の低い疾患と、受診（医師の診察、入院、投薬など）を必要とする医学的に問題となる RS ウイルス感染症を区別するために、小児の下気道感染の詳細な分類を示すものである。これは臨床的に意味のある RS ウイルスによる下気道感染の標準化された定義であり、重度の下気道感染に関連する特定の客観的尺度の記録に基づいている。また、各治験実施医療機関での判定の一貫性を確保するものである。FDA 及び欧州医薬品庁医薬品委員会（EMA CHMP）はそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月及び 20[redacted]年[redacted]月の[redacted]の協議で主要評価項目の定義について合意した。

定義を標準化するために、治験責任（分担）医師の判断に基づく下気道感染は治験実施計画書で規定した以下の基準に該当する場合のみ、主要評価項目である MA RSV LRTI の定義に合致していると判断した：（i）中央検査による RS ウイルスの確認、（ii）胸部聴診による下気道の所見の存在及び（iii）1 つ以上の重度の呼吸器疾患の臨床徴候の存在（表 6）。

表 6　　MA RSV LRTI（主要評価項目）の定義の基準

MA RSV LRTI の定義に合致するためには、各列で 1 項目に該当する必要がある		
RS ウイルス陽性	下気道の所見	重症度の指標となる徴候
• 中央検査機関による RT-PCR で陽性	• 低音性連続性ラ音 • ラ音 • 断続性ラ音 • 喘鳴音	• 呼吸数の増加 [a] • 低酸素血症 [b] • 急性低酸素症又は換気不全 • 新規発現の無呼吸 • 鼻腔開大 • 陥凹呼吸 • 呻吟発生 • 呼吸困難による脱水

[a] 安静時の呼吸数増加（2か月齢未満は呼吸数60回／分以上、2～6か月齢は呼吸数50回／分以上、6 か月齢超～2 歳は呼吸数 40 回／分以上）

[b] 低酸素血症（室内気：高度 1800 m 以下で酸素飽和度 95%未満又は高度 1800 m 超で酸素飽和度 92%未満）

MA RSV LRTI = 受診を要した RS ウイルスによる下気道感染、RT-PCR = 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

MEDLEY でベースライン時に呼吸数又は酸素飽和度の異常が認められた CLD 又は CHD を有する小児では、MA RSV LRTI の定義を調整し、身体所見及び胸部聴診による新規又は悪化の所見を必須とした。安静時の呼吸数が肺の原疾患を考慮した月齢別の閾値を上回り、かつベースライン値から 20%以上増加した場合に呼吸数が上昇したと判断した。低酸素血症の定義は、酸素飽和度 95%未満（室内気）、ベースラインの酸素飽和度 95%未満（室内気）の場合では 5%以上の酸素飽和度の低下、酸素補給を緊急に必要とした記録又はベースラインと比べて必要とする酸素補給が増加した記録とした。また、重症度の基準として、下気道症状のために処方された薬剤（気管支拡張薬、ステロイド、利尿薬、心疾患治療薬など）の新規処方又はベースラインからの増量を設定した。

入院を伴う MA RSV LRTI（副次評価項目）の定義

小児の RS ウイルスによる入院は、疾患重症度の指標として広く受け入れられており、個人、家族及び医療機関にとって大きな負担となっている。入院を必要とする RS ウイルスによる重篤な合併症の予防は、小児における RS ウイルス感染予防の重要な目的である。パリビズマブの場合と同様に、ニルセビマブが小児の RS ウイルスによる入院に及ぼす効果は、本剤使用に関する臨床上の意思決定を行う医師及び親／保護者にとって非常に重要である。

副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI は、主要評価項目である MA RSV LRTI の定義に合致し、かつ入院となった症例と定義した。

医師は地域又は国のガイドラインに従って入院の判断を行った。各ガイドラインは科学的根拠に基づいて運用され、概ね類似しており、重大な呼吸困難の徴候、低酸素症の徴候又は摂食能力の低下に基づき判断される。低酸素症の閾値は、年齢が非常に低いことを特に考慮して、酸素飽和度が 90%又は 92%に設定されている。MELODY の主要コホート及び Study 3 に登録された被験者の大部分（2211/2350 例、94.1%）は、RS ウイルスによる入院に関する公表された臨床ガイド

ラインに従う国（表 39 及び表 40）で登録されており、これは副次評価項目の客観性を担保している。

MA RSV LRTI（非常に重度）（探索的評価項目）の定義

探索的評価項目である MA RSV LRTI（非常に重度）の定義は、EMA CHMP の助言に基づき、症例の入院の判断に差が生じる可能性に対応するためにより客観的な入院の評価項目として定義した。MA RSV LRTI（非常に重度）は、主要評価項目の定義に該当し、かつ入院及び酸素補給又は静脈内輸液を必要とした症例と定義した（表 5）。これらの基準により、より重度な症例が抽出され、すべて診療記録に基づいて記録され、意味のある評価を行うのに十分な数の発現が得られた。

RS ウイルスによる呼吸器疾患（探索的評価項目）の定義

医師が下気道感染と診断したすべての症例が治験実施計画書の主要評価項目の定義に合致するわけではない。これは、より重度な疾患が選択されるよう治験実施計画書の定義が設定されたためである。したがって、医師により診断されたすべての下気道感染を評価するため、これらの RS ウイルスによる下気道感染の症例を含めた追加の評価項目を定義した。以下の探索的評価項目について、「すべて」という用語は治験責任（分担）医師の臨床上の判断に基づき診断された MA RSV LRTI のすべての症例を指す場合に使用した：すべての MA RSV LRTI、すべての MA RSV LRTI（検査を問わない）、入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患及び入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患（検査を問わない）（表 5）。

受動的調査であることを考慮すると、医療機関の記録から後ろ向きにデータを収集することにより、一部の臨床データが不完全になる場合や、急性疾患において RS ウイルスの中央検査のための検体が得られない場合がある。したがって、RS ウイルスの中央検査の RT-PCR が欠測になる可能性及び検体採取が遅延することにより検査結果が陰性となる可能性に対応するため、各医療機関で実施した RS ウイルスの検査結果を定義に含めた。以下の評価項目について、「検査を問わない」という用語は、RS ウイルスの陽性症例が、治験実施計画書で規定した中央判定 RT-PCR で診断された症例とその他の医療機関で実施した検査で診断された症例の両方を含む場合に使用した：すべての MA RSV LRTI（検査を問わない）及び入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患（検査を問わない）（表 5）。

呼吸器疾患（原因を問わない）（探索的評価項目）の定義

原因を問わないすべての下気道感染に対する有効性及び下気道感染の疾病負荷全体に対する好ましい影響に関する情報は、保健政策立案者にとって非常に重要である（Hashim et al 2015）。そのため、呼吸器疾患を有する小児に対する直接的及び間接的効果について、ニルセビマブの有効性及び影響の程度を評価することは、ニルセビマブの全体的なベネフィットを確認する上で重要である。したがって、RS ウイルス感染又は下気道感染の診断を有する症例に限定せず、原因を問わない呼吸器疾患に対するニルセビマブの影響を評価するため、以下の評価項目について、「原因を問わない」という用語を RS ウイルスの感染状態を問わないすべての事例を指す場合に使用した：すべての MA LRTI（原因を問わない）及び入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）（表 5）。

2.7.3.1.2.3 有効性の解析

有効性の解析の統計手法は Study 3、MELODY 及び MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団で一貫していた。詳細は 2.7.3.1.2.3.2 項に示した。

事前に規定した有効性の解析の詳細は、各試験の統計解析計画書及び統計解析計画書補遺（各CSR の Appendix 16.1.9）並びに IEA の統計解析計画書（第 5 部 3.5.3 項）に示した。

MELODY 主要コホート／Study 3 併合解析の統計手法は、MELODY の治験実施計画書及び統計解析計画書補遺 1（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.1 及び Appendix 16.1.9）及び IEA の統計解析計画書（第 5 部 3.5.3 項）で定義し、2.7.3.1.2.3.1 項及び 2.7.3.1.2.1.2 項に要約した。MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団のデータは、MELODY CSR（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR）及び IEA の解析結果（第 5 部 3.5.3 項）に示した。

2.7.3.1.2.3.1 有効性の主要評価

Study 3 及び MELODY における主要 Estimand の主な要素をそれぞれ表 7 及び表 8 に示す。

表 7　　主要 Estimand の主な要素（Study 3）

主な要素	
対象集団	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）
評価項目	Day 151 までの MA RSV LRTI
治療法間比較	単回投与したニルセビマブの固定用量（50 mg）とプラセボの比較 注：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団には、Study 3 における投与時の体重が 5 kg 未満の被験者（推奨用量の投与を意図した被験者）のデータのみが含まれる。
中間事象及び欠測データの取扱い	Day 151 までに MA RSV LRTI のイベントを発現することなく脱落した被験者（親／保護者による中止、追跡不能、RS ウイルスが原因ではない死亡など）は、層別因子（ランダム化時の月齢）別にプラセボ群で観察されたイベント発現割合を用いて補完した。
集団レベルの要約	プラセボに対するニルセビマブの相対リスク減少

MA RSV LRTI = 受診を要した RS ウイルスによる下気道感染

表 8　　主要 Estimand の主な要素（MELODY）

主な要素	
対象集団	主要コホートに登録された生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）
評価項目	Day 151 までの MA RSV LRTI の発現
治療法間比較	単回投与したニルセビマブの固定用量（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）とプラセボの比較 注：MELODY の主要解析及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団には、MELODY で主要コホートにランダム化された被験者のデータが含まれる。
中間事象及び欠測データの取扱い	Day 151 までに MA RSV LRTI のイベントを発現することなく脱落した被験者（親／保護者による中止、追跡不能、RS ウイルスが原因ではない死亡など）は、層別因子（ランダム化時の月齢）別にプラセボ群で観察されたイベント発現割合を用いて補完した。
集団レベルの要約	プラセボに対するニルセビマブの相対リスク減少

MA RSV LRTI = 受診を要した RS ウイルスによる下気道感染

2.7.3.1.2.3.2　統計手法

各試験及び MELODY 主要コホート／Study 3 併合データについて実施した主要、副次及び探索的解析の頑健性の程度の理解を助けるため、事前規定の状況（治験実施計画書、統計解析計画書又は事後など）及び多重性防御の概要を表 9 に示す。

有効性の解析の統計手法は、MELODY 主要コホートと MELODY 併合コホートの間で全体的に類似していた。なお、MELODY 併合コホートにおけるすべての有効性の解析は、MELODY 安全性コホート及び MELODY 併合コホートの盲検解除前に MELODY の統計解析計画書補遺 2（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.9）で事前に規定した。事前に規定した有効性の解析の詳細については、MELODY の統計解析計画書及び統計解析計画書補遺 1（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.9）を参照のこと。探索的評価項目である MA RSV LRTI（非常に重度）は、MELODY 主要コホートの盲検解除前に事前に規定した（MELODY の統計解析計画書補遺 1 Section 2［第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.9］）。

本文書を通して、p 値及び統計学的有意性は、治験実施計画書で規定した多重性を調整した解析についてのみ記述した。有効性の探索的解析では信頼区間（CI）の多重性の調整は行わなかった。すべての有効性の解析について、関連する評価項目の定義に該当する被験者数（%）を集計し、複数のイベントを発現した被験者では最初のイベントのみを解析に含めた。

また、これらの解析は、推奨用量を投与された被験者のデータの解析に重点を置き、複数の解析を通してニルセビマブの有効性を一貫して評価するものである。

表 9　　評価項目及びコホート別の事前の規定及び多重性防御の概要

Prespecification and multiplicity protection	Endpoints/Cohorts				
	Primary MA RSV LRTI	Secondary MA RSV LRTI with hospitalisation	Exploratory MA RSV LRTI (very severe)	Exploratory case definitions of RSV disease [a]	Exploratory case definitions of any cause LRTI [b]
Multiplicity-protected analyses prespecified in study protocol	• Study 3 • MELODY 主要コホート	• Study 3 • MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団 • MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 • MELODY 主要コホート	NA	NA	NA
Analyses prespecified in the SAP or a SAP Addendum (not multiplicity protected)	• MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団 • MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 • MELODY 安全性コホート • MELODY 併合コホート	• MELODY 安全性コホート • MELODY 併合コホート	• MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団 • MELODY 併合コホート	• MELODY 主要コホート	NA

表 9　　評価項目及びコホート別の事前の規定及び多重性防御の概要

Prespecification and multiplicity protection	Endpoints/Cohorts				
	Primary MA RSV LRTI	Secondary MA RSV LRTI with hospitalisation	Exploratory MA RSV LRTI (very severe)	Exploratory case definitions of RSV disease [a]	Exploratory case definitions of any cause LRTI [b]
Post-hoc analyses	• Study 3 推奨用量	• Study 3 推奨用量	• Study 3 • MELODY 主要コホート • Study 3 推奨用量 • MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団	• Study 3 • Study 3 推奨用量 • MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団 • MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団	• MELODY 主要コホート • Study 3 • Study 3 推奨用量 • MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団 • MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

[a] Exploratory case definitions of RSV disease: All MA RSV LRTI, All MA RSV (any test) LRTI, All MA RSV respiratory illness with hospitalisation, All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation.

[b] Exploratory case definitions of any cause LRTI: All MA LRTI, All MA respiratory illness with hospitalisation (any cause).

LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NA = not applicable; RSV = respiratory syncytial virus; SAP = statistical analysis plan.

主要及び副次評価項目

Study 3 及び MELODY 主要コホートにおける有効性の主要解析では、投与群、ランダム化時の層別因子（ランダム化時の月齢［3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超］及び半球［北半球、南半球］）を共変量に含むロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを計画し、ニルセビマブ群とプラセボ群の間の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現に関する相対リスク減少（RRR）を推定した。主要コホートで南半球でのイベントが認められなかったため、MELODY の主要解析では半球を共変量から除外した。このモデルにより、プラセボに対するニルセビマブの RRR（1 – 相対リスク［RR］と定義）及びその両側 95% CI を推定し、帰無仮説（MA RSV LRTI の発現割合が投与群間で同一）を検定する両側 p 値を得た。両側 p 値が 0.05 以下の場合、統計学的に有意と判定した。すべての有効性の解析について、関連する評価項目の定義に該当する被験者数（%）を集計し、複数のイベントを発現した被験者では最初のイベントのみを解析に含めた。

同様に、MELODY 併合コホートにおける Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI 及び MA RSV LRTI（非常に重度）ついて、上記のロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを用いて解析した。

同様に、有効性の副次評価項目である Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI について、Study 3 及び MELODY 主要コホートでそれぞれロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル（層別因子を含まず）を用いて解析した。また、MELODY の治験実施計画書及び統計解析計画書で事前に規定した多重性を考慮した併合解析（2.7.3.1.2.1.2 項）では、試験コードを共変量に含む解析モデルを用いて各試験の解析と同様の方法で解析を実施した。

有効性の主要解析及び副次解析では、主要評価項目の定義に該当せず、かつ Day 151 までの追跡調査を受けなかった被験者の欠測データを補完するため、プラセボ群で観察されたイベント発現割合（有効性の主要解析では層別因子別）を用いて、これらの被験者のイベント発現状況を多重代入法により補完した。

主要評価項目の主要解析の頑健性を評価するため、主要評価項目の補足的解析及び感度分析を実施した。MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を作成した。層別 Cox 比例ハザードモデルによりハザード比及びその 95% CI を算出した（MELODY では事前に規定、Study 3 では事後）。補足的解析は、主要評価項目の定義に該当せず、かつ Day 151 までの追跡調査を受けなかった被験者について、さまざまな欠測データの補完法における有効性の頑健性を評価するために実施した。MELODY では、COVID-19 パンデミックによる影響（規定の来院及び検体採取の遅延又は欠測など）を評価するための感度分析を実施した。有効性の主要及び副次評価項目では、補完を行わない Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定による二次的な方法によっても有効性を推定した。主要評価項目では、CMH 検定は層別因子で層別化した。

MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の部分集団解析について、MELODY（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Section 9.8.1.3）及び Study 3（統計解析計画書［第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Appendix 16.1.9］）では事前に規定した。MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団（2.7.3.1.2.1.2 項）についても、IEA の統計解析計画書（第 5 部 3.5.3 項）で事前に規定した。Study 3 及び MELODY における入院を伴う MA RSV LRTI（部分集団別の記述統計量のみを算出）を除き、試験コード（併合解析のみ）、投与群、月齢、半球、部分集団及び投与群と部分集団の交互作用を因子とするロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより、投与群と部分集団の交互作用を検定した。ポアソン回帰モデルを用い、投与群と部分集団の交互作用から各部分集団のそれぞれの水準における RRR 及びその 95% CI を推定した。

MELODY 併合コホートにおける探索的解析

MELODY 併合コホートを対象としたより重度の評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI の探索的解析について、MELODY の統計解析計画書補遺 2 で事前に規定し、結果を MELODY CSR（第 5 部 3.5.1 項）に示した。MELODY 主要コホート（1490 例）と MELODY 安全性コホート（1522 例）におけるすべての被験者の Day 151 の完了後のデータの併合解析は、以下の理由により、入院の評価項目に対する有効性の最も正確な推定値を提供できる。

MELODY 主要コホートと MELODY 安全性コホートは当初は 1 つのコホートとしてデザインされたため、評価項目、症例の定義及び解析方法は同一である。この探索的解析は、主要解析の結果の判明後に事前に規定した。

MELODY 主要コホート及び MELODY 安全性コホートでは、同一の治験実施計画書及び同一の選択／除外基準により後期早産児及び正期産児を登録した。MELODY 主要コホートには、北半球の 2019/2020 年及び南半球の 2020 年のシーズンで登録された被験者が含まれている（南半球の試験実施国は南アフリカのみ）。MELODY 安全性コホートには、南半球の 2021 年及び北半球の 2021/2022 年のシーズンで登録された被験者が含まれている。MELODY 安全性コホートは二重盲検下で実施した。すべての治験実施医療機関の担当者、被験者及び治験チームの担当者（被験者に関する助言や決定、日常的なやり取りに関与する者）は、試験終了時（すべての被験者が Day 511 を完了）まで盲検下に置かれた。MELODY 主要コホートのデータベースロック時点において、独立したプログラミング担当者が、MELODY 安全性コホートのデータが主要解析のプログラミング担当者に提供されないことを保障した。

併合解析は、両コホートに登録された集団の間の被験者の内訳及びベースラインの人口統計学的特性の全体的な類似性によっても支持されている。被験者の内訳（表 10）及びベースラインの特性（表 15）は、MELODY 主要コホートと MELODY 併合コホートの間で類似していた。また、被験者の大部分は RS ウイルスによる入院の基準を定義する公表された臨床ガイドラインに従う国で登録されたため、臨床現場における地域特有の違いが入院の評価項目に影響を与える可能性が最小化されている。

MELODY 併合コホートにおける入院を伴う MA RSV LRTI の解析では、MELODY 主要コホートと同じモデルを使用し、2 つのコホート間の潜在的な差を調整するため、解析モデルに共変量として「コホート」（各被験者の登録されたコホート）を追加した。

Study 3 推奨用量における探索的解析

Study 3 推奨用量について、MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI 及びその他の探索的評価項目の事後解析を Study 3 と同様の解析方法により実施した。主要な解析方法であるポアソン回帰モデルが収束しなかったため、CMH 検定を主要な解析モデルとして使用した。

Study 3 推奨用量及び MELODY 主要コホートにおける探索的解析

Study 3 推奨用量と MELODY 主要コホートの併合データを対象とした MA RSV LRTI の解析を実施した。この解析は IEA の統計解析計画書（多重性の調整なし、第 5 部 3.5.3 項 IEA の統計解析計画書）で事前に規定し、試験コードを共変量に含む解析モデルを用いて各試験の解析と同様の方法で解析を実施した。ポアソン回帰モデルには試験と投与群の交互作用項を含めた。対応する p 値が 0.05 を超えていたため（異質性の証拠なし）、試験と投与群の交互作用項はモデルから削除された（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 93.1、第 5 部 3.5.3 項 IEA の統計解析計画書 Section 9.2）。

MA RSV LRTI（非常に重度）及びその他の探索的評価項目の解析

探索的評価項目であるMA RSV LRTI（非常に重度）については、より重度の評価項目であることからイベント数が少なくなることが予想されモデルが収束しない可能性があったため、MA RSV LRTI の主要解析で用いたモデルの使用は計画しなかった。その代わりに、試験及び投与群のみを共変量に含む（ランダム化時の月齢、半球を含まない）より単純なモデルを統計解析計画書補遺 1（盲検解除前に承認）で事前に規定した。MELODY CSR における MA RSV LRTI（非常に重度）の解析は、統計解析計画書補遺 1 で事前に規定したモデルとは異なり、投与群のみが含まれた（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR）。MA RSV LRTI（非常に重度）について、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量の併合解析を実施し、ポアソンモデルには共変量として投与群が含まれた。本解析を、MELODY 主要コホート／Study 3 のデータに対しても実施した。本評価項目の評価は、事後解析として MELODY 主要コホートと Study 3 の個別でも実施した。

その他の探索的評価項目（表 5 で定義）についても、試験別の解析及び併合解析を実施した。ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル（層別因子を含まず）を用いて、症例の発現割合のニルセビマブ群とプラセボ群の間の RR を推定した。詳細については、MELODY の統計解析計画書補遺 1（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、主要解析のための盲検解除前に承認）及び統計解析計画書補遺 2（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、安全性解析のための盲検解除前に承認）の Section 3.1 を参照のこと。統計解析計画書補遺は MELODY CSR（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.9）に示した。

疾患の重症度全体を通して有効性を評価し、発現割合の低い重度のイベントを発現した症例の評価をさらに補足するため、事後解析として、事前に規定した重要な有効性評価項目（主要評価項目である MA RSV LRTI、重要な副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI、探索的評価項目である MA RSV LRTI［非常に重度］）を用いて重症度の複合順序スコア（4 段階）を導出し、それを比例オッズモデルを用いて解析して、スコアの分布全域における効果の推定値を算出した。

2.7.3.1.2.3.3 ニルセビマブによる発症抑制例数の評価のための解析

MELODY 主要コホートでは、MELODY の統計解析計画書補遺 1（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.9）の事前の規定に従い、一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンで発症を抑制できた例数（ニルセビマブとプラセボで推定される流行シーズン中の発現例数の差に基づき、投与された被験者 1000 例あたりの例数で表記）及びその 95% CI を推定した。また、すべての MA RSV LRTI、すべての MA RSV LRTI（検査を問わない）、入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患及び入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患（検査を問わない）の評価項目について、1 症例の発症を抑制するために必要な投与例数を推定した。事後解析として、探索的評価項目である RS ウイルスによる呼吸器疾患及び呼吸器疾患（原因を問わない）についても同様の解析を実施した。これらの評価項目は治験実施計画書で規定した厳格な主要及び副次評価項目（定義は表 5）よりも包括的であり、ニルセビマブの真の影響の過小評価を避けるため、本解析の対象とした。南半球の 2020 年の流行シーズンに登録された被験者は、COVID-19 パンデミック対策の結果、RS ウイルスの感染がなかったため、本解析から除外した。事後解析として、Study 3 についても同様の解析を実施した。詳細については MELODY の統計解析計画書補遺 1（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.9）Section 3.3 を参照のこと。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 臨床試験の一覧表

本概要に含めた臨床試験を表 3 に示した。

試験デザイン及び結果の詳細については、各試験の CSR（第 5 部 3 項）を参照のこと（資料番号は表 1）。

各 CSR の要約については、個々の試験のまとめ 2.7.6 項を参照のこと。

2.7.3.2.2 個々の試験の記述

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の記述を以下に示す。Study 1 及び Study 2 の記述は臨床薬理試験 2.7.2.2.2 項に示した。

2.7.3.2.2.1 D5290C00003 試験（Study 3）

健康な早産児を対象としたニルセビマブ（半減期を延長した抗 RS ウイルスモノクローナル抗体）の安全性及び有効性を評価するための後期第 II 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験

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 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。主要評価項目は、5 か月間の RS ウイルス流行シーズン（Day 151 まで）における 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する。

安全性：固定用量で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する。

PK：ニルセビマブの単回投与後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。

試験デザイン：Study 3 は、試験に参加した地域又は国のガイドラインで 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）を対象とした後期第 II 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であった。約 1500 例を登録し、2 : 1 の割合でニルセビマブ 50 mg 又はプラセボの単回筋肉内投与にランダムに割り付けることを計画した。ランダム化は半球（北半球、南半球）及びランダム化時の被験者の月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超）により層別化した。有効性は Day 151 まで評価し、安全性、PK 及び ADA についてはすべての被験者を Day 361 まで追跡調査した。本試験は 2018 年 12 月に完了した。

試験対象集団：早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）1453 例がニルセビマブ（969 例）又はプラセボ（484 例）にランダム化された（Intent-to-treat［ITT］解析対象集団）。在胎期間の平均値は 32.7 週であり、在胎期間 29 週以上 32 週以下の被験者の割合は 35.2%、32 週超の被験者の割合は 64.8%であった。投与時の体重が 5 kg 未満であった被験者の割合は 59.5%（ニルセビマブ群 59.1%、プラセボ群 60.3%）であった。登録された地域は北半球が 68.0%、南半球が 32.0%であった。全ランダム化例のうち、治験薬を投与された被験者の割合は 99%超であり、Day 151 の有効性の追跡調査を完了した被験者の割合は 97.5%、試験を完了した被験者の割合は 94.1%であった。

有効性の結果：ニルセビマブは主要評価項目（MA RSV LRTI）の発現割合を低下させ、プラセボに対する RRR は 70.1%（95% CI : 52.3, 81.2、$p < 0.0001$）であった。ニルセビマブは副次評価

項目（入院を伴うMA RSV LRTI）の発現割合を低下させ、プラセボに対するRRRは78.4%（95% CI：51.9, 90.3、p = 0.0002）であった。補足的解析及び感度分析でも一貫した結果が認められた。有効性の探索的評価項目（治験実施計画書で定義した下気道感染の基準、又は RS ウイルス陽性［中央判定の RT-PCR］の基準に該当しない症例の評価を含む）及び医療資源の利用についても、プラセボを上回るニルセビマブのベネフィットを支持する結果であった。ベネフィットは RS ウイルスの A 型と B 型の両方のサブタイプに対して認められ、いずれのサブタイプでも MA RSV LRTI の症例はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で少なかった。

Study 3 で推奨用量を投与された被験者（投与時の体重が 5 kg 未満の被験者）のみを含めた事後解析では、プラセボに対する RRR は主要評価項目（MA RSV LRTI）で 86.2%（95% CI：68.0, 94.0）、副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）で 86.5%（95% CI：53.5, 96.1）であった。ニルセビマブの推奨用量の設定根拠は 2.7.3.4 項に示した。

PK 及び免疫原性の結果：ニルセビマブの 50 mg 固定用量を単回筋肉内投与した際の平均血清中ニルセビマブ濃度は、Day 91 以降、一相性を示しながら低下し、非線形性は示されなかった。ノンコンパートメント解析を実施できたのは PK パラメータの推定値について定量的評価が可能であった 48 例のみであった。消失半減期の推定値は 59.3±9.6 日（平均値±標準偏差）であった。Day 151 における血清中ニルセビマブ濃度は、97.8%の被験者で非臨床試験に基づく EC_{90} の目標値である 6.8 µg/mL（コットンラットの肺中 RS ウイルス量を 1000 分の 1 未満に減少させる濃度）を超えていた。主要評価項目についての曝露－反応解析により、第 1 四分位数を上回る血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）が臨床的に有効な目標曝露量として特定された。ニルセビマブの曝露量（AUC）は体重に依存しており、Study 3 における体重が 5 kg 以上の被験者の大部分で目標曝露量が達成されなかった。したがって、シーズン 1 で体重が 5 kg 以上の被験者が目標曝露量を達成するために 100 mg の用量が提案された。ニルセビマブ群における ADA 発現割合（ベースライン後に治験薬投与下で ADA が陽性であった被験者の割合）は 5.4%（50/929 例）と低かった。ニルセビマブ群における中和活性を有する ADA 発現割合は 0.3%（3/887 例）であった。ニルセビマブ群における YTE 領域を標的とする ADA 発現割合は 3.2%（28/887 例）であった。詳細については臨床薬理試験 2.7.2 項及び第 5 部 3.5.3 項 Integrated Summary of Immunogenicity を参照のこと。

安全性の結果：有害事象、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、グレード 3 以上の重篤な有害事象、注目すべき有害事象、治験薬と関連のある注目すべき有害事象及び治験薬と関連のある皮膚反応の発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で同様であった。Day 361 までに 5 例の死亡（ニルセビマブ群 2 例、プラセボ群 3 例）が認められたが、いずれも治験薬又は急性 RS ウイルス感染症と関連なしと判断された。重篤な有害事象の発現割合はニルセビマブ群で 11.2%、プラセボ群で 16.9%であった。治験責任（分担）医師によりニルセビマブと関連ありと判断された死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。詳細については臨床的安全性 2.7.4.2.1 項を参照のこと。

結論：主要目的は達成された。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）において、ニルセビマブ 50 mg の単回筋肉内投与は MA RSV LRTI（主要評価項目）及び入院を伴う MA RSV LRTI（副次評価項目）の発現割合を低下させ、プラセボを上回る有効性を示した。ニルセビマブの安全性プロファイルはプラセボと類似していた。

2.7.3.2.2.2 D5290C00004 試験（MELODY）

健康な後期早産児及び正期産児を対象としたニルセビマブ（半減期を延長した抗 RS ウイルスモノクローナル抗体）の安全性及び有効性を評価するための第 III 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験（MELODY）

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）を対象に、固定用量のニルセビマブ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。主要評価項目（主要コホートに基づく）は、5 か月間の RS ウイルス流行シーズン（Day 151 まで）における 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する。

安全性：固定用量で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する。

PK：ニルセビマブの単回投与後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。

試験デザイン：MELODY は、試験に参加した地域又は国のガイドラインに従って 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正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象とした第 III 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であった。被験者は 2：1 の割合で固定用量のニルセビマブ（投与時の体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）又はプラセボの単回筋肉内投与にランダムに割り付けられた。ランダム化は半球（北半球、南半球）及びランダム化時の被験者の月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超）により層別化した。すべての被験者を Day 511 まで追跡調査した。

被験者登録は、北半球では 2019/2020 年の流行シーズン、南半球では 2020 年の流行シーズンに開始された。COVID-19 に関連する制限措置が治療及び評価項目に及ぼす影響を最小限にするため、南アフリカでの被験者登録の完了後に南半球の 2020 年の流行シーズンにおける被験者登録を中断した。北半球の 2020/2021 年の流行シーズンでは、日本で被験者登録が一時的に再開された際に 1 例が追加され、治験薬を投与された。

試験開始時には約 3000 例の被験者を単一のコホートとして登録することを計画していたが、試験デザインを変更し、試験の中断前に登録された被験者 1490 例（主要コホート）を対象に主要解析を実施し、新たに設定した安全性コホート（約 1500 例を計画）への被験者登録を継続することとした。安全性コホートへの被験者登録は、南半球の 2021 年の流行シーズン中に再開された。主要コホートと安全性コホートでは、同一の組入れ基準、調査方法、症例の評価及び評価項目の定義を用いた同一の治験実施計画書に従って、完全な二重盲検下で後期早産児及び正期産児の同一の集団を組み入れた。

本試験では 3 回の解析を計画した：（i）主要解析（主要コホートのランダム化されたすべての被験者［北半球の 2020 年の流行シーズンで登録された 1 例を除く］が Day 361 の追跡調査を完了した時点で実施）、（ii）安全性解析（安全性コホートのすべての被験者が Day 151 の追跡調査を完了した時点で実施）及び（iii）最終解析（すべての被験者が Day 511 の追跡調査を完了した時点で実施）。本試験は主要解析により有効性を評価するためにデザインされた。MELODY の治験実施計画書では、MELODY 主要コホートと Study 3 の有効性データの併合解析を事前に規定し

た。主要コホートでは、Day 361 までに収集されたすべての有効性、PK、ADA 及び安全性データを解析した。安全性解析には、安全性コホートにおける記述的な有効性の結果及び主要コホートにおける Day 362 から Day 511 までの呼吸器疾患の発現割合（安全性評価項目として収集）を含めた。主要コホートと安全性コホートの併合データ（MELODY 併合コホート）を用いた有効性の探索的解析も実施した。MELODY 併合コホートは、正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象に、重度の MA RSV LRTI に対するニルセビマブの有効性を評価した利用可能な最大のデータセットである。

試験対象集団：MELODY 主要コホートでは、正期産児又は後期早産児（在胎期間 35 週以上）1490 例がニルセビマブ（994 例）又はプラセボ（496 例）にランダム化された。在胎期間の平均値は 38.5 週であり、在胎期間 35 週以上 37 週未満の被験者の割合は 14.0%、37 週以上の被験者の割合は 86.0%であった。登録された地域は北半球が 69.0%、南半球が 31.0%（全例南アフリカ）であった。投与時の体重が 5 kg 未満であった被験者の割合は 40.0%、5 kg 以上であった被験者の割合は 60.0%であった。全ランダム化例のうち、治験薬を投与された被験者の割合は 99%超（ニルセビマブ 987 例、プラセボ 491 例）、Day 151 までの有効性の追跡調査を完了した被験者の割合は 98%超であった。主要解析の時点では、Day 361 までの有効性の追跡調査を完了した被験者の割合は 92%、試験を完了した被験者の割合は 9%であった。主要コホートのランダム化例のうち、COVID-19 パンデミックの影響により予定日に来院ができなかった又は遅れて来院した被験者の割合は 48.1%であったが、約 95%の被験者ではすべての必要な検体が収集されており、COVID-19 のため試験を中止した被験者の割合は 0.3%のみであった。

MELODY 併合コホートでは、3012 例（ニルセビマブ 2009 例、プラセボ 1003 例）がランダム化され、治験薬を投与された被験者の割合は 99%超（ニルセビマブ 1997 例、プラセボ 997 例）であった。Day 151 までの有効性の追跡調査を完了した被験者の割合は 98.3%、Day 361 までの追跡調査を完了した被験者の割合は 96.6%、試験を完了した被験者の割合は 92.8%であった。人口統計学的特性及び基準値の特性は MELODY 主要コホートと同様であり、投与群間で類似していた。

有効性の結果：主要解析（主要コホートを対象に実施）では、Day 151 までの MA RSV LRTI について、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある発現割合の低下が示され、主要目的は達成された（プラセボに対する RRR：74.5%、95% CI：49.6, 87.1、$p < 0.0001$）。補足的解析及び感度分析でも一貫した結果が認められた。

副次評価項目（Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI）に対する有効性は、階層的検定手順に従って実施した。MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団（プラセボに対する RRR：73.5%、95% CI：50.2, 85.9、$p < 0.0001$）及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団（プラセボに対する RRR：77.3%、95% CI：50.3, 89.7、$p = 0.0002$）では統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示されたが、MELODY 主要コホートでは有効性の推定値は臨床的に意味があると考えられるものの、統計学的に有意ではなかった（プラセボに対する RRR：62.1%、95% CI：-8.6, 86.8、$p = 0.0708$、2.7.3.3.2.2.2 項）。

MELODY 併合コホートにおけるニルセビマブの有効性の探索的解析では、プラセボに対する RRR は MA RSV LRTI で 76.4%（95% CI：62.3, 85.2）、入院を伴う MA RSV LRTI で 76.8%（95% CI：49.4, 89.4）であった。

MA RSV LRTI（非常に重度）は、酸素補給又は静脈内輸液を必要とした入院を伴う MA RSV LRTI の症例と定義した。MA RSV LRTI（非常に重度）に対するニルセビマブの有効性の解析では、プラセボに対する RRR は MELODY 主要コホートで 64.2%（95% CI：-12.1, 88.6）、MELODY 併合コホートで 78.6%（95% CI：48.8, 91.0）、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団で 88.3%（95%CI：50.3, 89.7）であった。これらの探索的評価項目と副次評価項目の所見は一

貫しており、入院を伴う RS ウイルスによる下気道感染に対するニルセビマブの有効性の証拠がさらに提供された。

RS ウイルスの A 型と B 型のいずれのサブタイプでも MA RSV LRTI の発現割合はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で数値的に低く、両方のサブタイプに対するニルセビマブの中和活性が支持された。

PK 及び免疫原性の結果：Day 361 までの安全性解析では、固定用量として 50 mg（Day 1 の体重が 5 kg 未満の被験者）又は 100 mg（Day 1 の体重が 5 kg 以上の被験者）を単回筋肉内投与した際、いずれの体重別用量群においても平均血清中ニルセビマブ濃度は、Day 32 以降、一相性を示しながら低下し、非線形性は示されなかった。血清中濃度の個別データは、体重 5 kg 未満の被験者と 5 kg 以上の被験者の間で実質的に重複していた。MELODY 併合コホートでは、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 6.5%（127/1945 例）、プラセボ群で 1.5%（14/962 例）、中和活性を有する ADA 発現割合はニルセビマブ群で 1.4%（26/1876 例）、プラセボ群で 0.2%（2/933 例）、YTE 領域を標的とする ADA 発現割合はニルセビマブ群で 5.0%（93/1876 例）、プラセボ群で 1.0%（9/933 例）であった。詳細については臨床薬理試験 2.7.2 項及び第 5 部 3.5.3 項 Integrated Summary of Immunogenicity を参照のこと。

安全性の結果：MELODY（併合コホート、As-treated［AT］解析対象集団）では、主要コホート及び安全性コホートにおけるデータベースロック時点のすべての被験者について、Day 361 までの利用可能なすべての安全性データが含まれた。有害事象、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、グレード 3 以上の重篤な有害事象、治験薬と関連のある皮膚反応及び新規発症慢性疾患（NOCD）の発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群の間で類似していた。注目すべき有害事象はニルセビマブ群で 4 例（いずれも治験薬と関連のある非重篤な皮膚過敏症の有害事象）に認められ、プラセボ群では認められなかった。医学的状態による死亡はニルセビマブ群で 4 例に認められた（プラセボ群では認められず）。また、ランダム化／治験薬投与前に 1 例が死亡し、ニルセビマブを投与された 1 例が Day 360 以降に交通事故により死亡した。重篤な有害事象の発現割合はニルセビマブ群で 7.5%、プラセボ群で 8.3%であった。ニルセビマブと関連のある死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。詳細については臨床的安全性 2.7.4 項を参照のこと。

結論：主要目的は達成された。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）において、主要評価項目（Day 151 までの MA RSV LRTI）に対するニルセビマブ（体重別固定用量：投与時の体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）の単回筋肉内投与の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示された。MELODY 併合コホートにおける探索的解析でも一貫した結果が認められ、MELODY 主要コホートと同様の MA RSV LRTI に対する有効性が認められた。ベネフィットは RS ウイルスの A 型と B 型の両方のサブタイプに対して認められ、いずれのサブタイプでも MA RSV LRTI の発現割合はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で数値的に低かった。

事前に規定した MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量の併合解析では、入院を伴う MA RSV LRTI について、ニルセビマブによるプラセボを上回る統計学的に有意かつ臨床的に意味のある減少が示された。MELODY 主要コホートで認められたニルセビマブによる入院を伴う MA RSV LRTI のベネフィットは、より大規模な集団である MELODY 併合コホートにより確認された。これらの解析結果を総合すると、入院を伴う MA RSV LRTI に対するニルセビマブの有効性が強く示唆された。

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）において、ニルセビマブの安全性プロファイルはプラセボと全体的に類似していた。

2.7.3.2.2.3 D5290C00005 試験（MEDLEY）

高リスクの小児を対象としたニルセビマブ（半減期を延長した抗 RS ウイルスモノクローナル抗体）の安全性を評価するための第 II/III 相ランダム化二重盲検パリビズマブ対照試験（MEDLEY）

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 を有する小児に投与したときの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。

副次目的：ニルセビマブ及びパリビズマブの血清中濃度、ニルセビマブ及びパリビズマブに対する血清中の ADA 反応並びにニルセビマブの記述的な有効性を評価する。

試験デザイン：MEDLEY 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適応となる重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い小児を対象とした第 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った。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるパリビズマブの適応となる小児約 900 例を 2 つのコホートのいずれかに組み入れることとした：（i）早産児コホート（CLD 又は CHD を有さない在胎期間 35 週以下の早産児約 600 例）、（ii）CLD/CHD コホート（未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する小児約 300 例。血行動態に異常のある CHD を有する小児を 100 例以上組み入れることとした）。シーズン 1 のランダム化は、それぞれのコホートにおいて半球（北半球、南半球）及びランダム化時の被験者の月齢（3.0 か月齢以下、3.0 か月齢超 6.0 か月齢以下、6.0 か月齢超）により層別化した。

シーズン 1 では、2 つのコホートのそれぞれにおいて、被験者は 2：1 の割合でニルセビマブ又はパリビズマブにランダムに割り付けられた。ニルセビマブ群の被験者は、体重別固定用量のニルセビマブ（投与時の体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回受けた。パリビズマブ群の被験者は、月 1 回のパリビズマブ 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回受けた。すべての被験者をシーズン 1 の Day 361 まで追跡調査することとした。

シーズン 2 には、CLD/CHD コホートの被験者のみが移行した。シーズン 1 でニルセビマブを投与された被験者は、シーズン 2 ではニルセビマブ 200 mg の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回受けた。シーズン 1 でパリビズマブを投与された被験者は、シーズン 2 では 1：1 の割合でニルセビマブ（200 mg の単回筋肉内投与後、月 1 回のプラセボの筋肉内投与を 4 回）又はパリビズマブ（月 1 回の 15 mg/kg の筋肉内投与を 5 回）にランダムに割り付けられた。シーズン 2 で投与された CLD/CHD コホートの被験者をシーズン 2 の Day 361 まで追跡調査した。心肺バイパスによる心臓手術を受けた CLD/CHD コホートの被験者では、治験薬の補充投与を 1 回実施し、補充投与後 1 年まで追跡調査した。

本試験では 3 回の解析を計画した：（i）主要解析（シーズン 1 の Day 151 まで）、（ii）シーズン 1 の Day 361 まで及びシーズン 2（CLD/CHD コホート）の Day 151 までの解析（MEDLEY の統計解析計画書では「シーズン 2 解析」と規定）及び（iii）最終解析（すべての被験者が最終来院を完了した時点で実施し、収集されたすべての試験データを含めた）。

MEDLEY におけるニルセビマブの PK パラメータを算出するため、MEDLEY の PK データ（シーズン 1 の Day 361 まで及びシーズン 2 の Day 151 までのデータを含む）を母集団 PK モデルに含めた。

試験対象集団：2 つのコホートに合計 925 例が組み入れられた。早産児コホートでは CLD 又は CHD を有さない早産児（在胎期間 35 週以下）615 例がランダム化され、CLD/CHD コホートでは

未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する正期産児及び早産児 310 例がランダム化された。各コホートには在胎期間 29 週未満の超早産児が含まれた。MEDLEY における 2 つのコホートの併合コホートでは、在胎期間の平均値は 31.6 週であり、在胎期間 29 週未満の被験者の割合は 21.6%、29 週以上 32 週未満の被験者の割合は 21.5%、32 週以上 35 週未満の被験者の割合は 41.9%、35 週以上の被験者の割合は 14.9%であった。シーズン 1 の初回投与時の体重が 5 kg 未満であった被験者の割合は 56.5%、5 kg 以上であった被験者の割合は 43.5%であった。登録された地域は北半球が 92.1%、南半球が 7.9%であった。併合コホートで治験薬を投与された被験者の割合は 99.2%、治験薬の投与を完了した被験者の割合は 91.1%、シーズン 1 の Day 151 の追跡調査を完了した被験者の割合は 95.8%であった。ランダム化例のうち、COVID-19 パンデミックの影響により来院できなかった又は遅れて来院した被験者の割合は 23.2%であったが、98.6%の被験者ではすべての必要な検体が収集されており、シーズン 1 で COVID-19 のため試験を中止した被験者の割合は 0.2%のみであった。

MEDLEY のシーズン 2 には、シーズン 1 の CLD/CHD コホートから 262 例が移行し、このうちシーズン 1 でニルセビマブを投与され、シーズン 2 でもニルセビマブを投与された被験者（NIRS/NIRS 群）は 180 例、シーズン 1 でパリビズマブを投与され、シーズン 2 でニルセビマブ（40 例、PALI/NIRS 群）又はパリビズマブ（42 例、PALI/PALI 群）を投与された被験者は 82 例であった。MEDLEY のシーズン 2 へ移行した被験者のうち、登録時に CHD を有していた被験者は 81 例（30.9%）、登録時に CLD を有していた被験者は 189 例（72.1%）であった。

安全性の結果：シーズン 1 では、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるニルセビマブの安全性及び忍容性プロファイルは良好であり、現在の発症抑制を目的とした標準的な薬剤であるパリビズマブと類似していた。シーズン 2 の CLD/CHD コホートにおけるニルセビマブの安全性及び忍容性は同様に良好であった。有害事象の種類及び発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で全体的に類似しており、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象、NOCD 及び治験薬と関連のある有害事象（治験薬と関連のある皮膚反応を含む）の発現割合は低かった。治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象又は治験薬と関連のある NOCD は認められなかった。

シーズン 1（Day 361 まで）では、有害事象の発現割合はニルセビマブ群で 72.3%、パリビズマブ群で 70.7%であった。大部分の有害事象はグレード 1 又はグレード 2 であった。ニルセビマブ群では、死亡に至った有害事象は 5 例に認められ、このうち早産児コホートは 2 例（細気管支炎及び COVID-19）、CLD/CHD コホートは 3 例（うっ血性心不全、心原性ショック及び肺炎）であった。パリビズマブ群では、死亡に至った有害事象は CLD/CHD コホートで 1 例（細気管支炎）に認められた。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断され、これらの事象を発現した被験者はいずれもベースライン時に重篤な複合的な基礎疾患を有していた。重篤な有害事象の発現割合はニルセビマブ群（13.0%）とパリビズマブ群（12.5%）で類似しており、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。

シーズン 2（CHD/CLD コホートにおける Day 361 まで）では、有害事象の発現割合は 72.5%（PALI/PALI 群 69.0%、PALI/NIRS 群 77.5%、NIRS/NIRS 群 72.2%）であり、大部分の有害事象はグレード 1 又はグレード 2 であった。死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象及び／又はグレード 3 以上の有害事象の発現割合は PALI/PALI 群（4.8%）と比較して NIRS/NIRS 群（10.6%）及び PALI/NIRS 群（10.0%）で数値的に高かったが、Day 31 までのすべての解析時点では投与群間で差は認められなかった。シーズン 2 では、治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象及び NOCD は NIRS/NIRS 群で各 1 例に認められた。詳細については臨床的安全性 2.7.4 項を参照のこと。

PK 及び免疫原性の結果：ニルセビマブの単回投与後、血清中ニルセビマブ濃度は直線的に低下した。シーズン 1 では、血清中濃度の個別データは、体重 5 kg 未満の被験者と 5 kg 以上の被験者の間で実質的に重複していた。また、血清中濃度－時間プロファイルは早産児コホートと CLD/CHD コホートで類似していた。CLD/CHD コホートでは、体重別固定用量を投与したシーズン 1 と比較して、固定用量を投与したシーズン 2 で血清中濃度がわずかに高かったが、血清中濃度の個別データは両シーズンの間で実質的に重複していた。

シーズン 1 では、血清検体が得られた被験者のうち、ニルセビマブ群でベースライン後に ADA 陽性となった被験者の割合は 5.8%（34/587 例）であった。治験薬投与下でニルセビマブに対する ADA 陽性であった被験者の割合は、早産児コホートで 5.7%（22/385 例）、CLD/CHD コホートで 5.0%（10/202 例）であった。

シーズン 2 における CLD/CHD コホートの NIRS/NIRS 群（180 例）では、ADA 陽性となった被験者は Day 31 で 1/90 例（1.1%）、Day 151 で 0/168 例（0.0%）、Day 361 で 13/144 例（9.0%）であった。抗体陽転率はシーズン 1（5.6%［10/180 例］）とシーズン 2（7.2%［13/180 例］）の間で類似していた。シーズン 1 で ADA 陽性となった被験者のうち、シーズン 2 で ADA が検出された被験者は 1 例のみであり、ニルセビマブの 2 回目投与（シーズン 2 の Day 1）による免疫反応のブースト効果は示されなかった。

シーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でニルセビマブを投与され、シーズン 2 解析時点で Day 361 までの検体が得られていた 40 例のうち、ベースライン後にニルセビマブに対する ADA 陽性となった被験者は 1 例（2.5%）であった。

詳細については臨床薬理試験 2.7.2 項及び第 5 部 3.5.3 項 Integrated Summary of Immunogenicity を参照のこと。

呼吸器疾患の発現割合：記述的な有効性データの要約（統計学的検定を実施せず）では、早産児コホート及び CLD/CHD コホート、並びに併合コホートにおける Day 151 までの MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合は低く、投与群間で類似していた。シーズン 1 では、Day 151 までに MA RSV LRTI の症例はニルセビマブ群で 4 例（0.6%）、パリビズマブ群で 3 例（1.0%）、入院を伴う MA RSV LRTI の症例はニルセビマブ群で 2 例（0.3%）、パリビズマブ群で 2 例（0.6%）認められた。シーズン 2 では、いずれの投与群でも Day 151 までに MA RSV LRTI（有効性の主要評価項目）又は入院を伴う MA RSV LRTI のイベントは認められなかった。

結論：生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者では、併合コホート（早産児コホート及び CLD/CHD コホートを併合）におけるニルセビマブ（体重別固定用量［投与時の体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg］の単回筋肉内投与）の安全性及び忍容性プロファイルは、現在の発症抑制を目的とした標準的な薬剤であるパリビズマブと類似していた。ニルセビマブの血清中濃度は早産児コホートと CLD/CHD コホートの被験者で類似していた。

シーズン 1 及びシーズン 2 でニルセビマブを投与された被験者並びにシーズン 1 でパリビズマブ、シーズン 2 でニルセビマブを投与された被験者では、有害事象の増加又は悪化（過敏症の増加を含む）は認められなかった。

2.7.3.2.2.4 D5290C00008 試験（MUSIC）

免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児を対象としたニルセビマブの安全性及び忍容性、PK 並びに ADA を評価するための第 II 相非盲検非対照単回投与試験（MUSIC）

主要目的：免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児に投与した場合の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：血清中のニルセビマブに対する ADA 反応を評価する。

有効性：24 か月齢以下の小児に対し単回筋肉内投与した場合のニルセビマブの有効性を評価する。

試験デザイン：MUSIC は、免疫不全を有する投与時の月齢が 24 か月齢以下の小児を対象にニルセビマブの安全性及び忍容性、PK、ADA の発現割合並びに有効性を評価する第 II 相、非盲検、非対照、単回投与試験であった。本試験は日本、南アフリカ、米国及び欧州で実施された。被験者は以下のうち 1 つ以上に該当することを必須とした：免疫不全（複合型免疫不全、抗体欠損症又はその他の免疫不全）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、臓器又は骨髄移植歴、免疫抑制性の化学療法、高用量の全身性ステロイド療法、又はその他の免疫抑制療法による治療。過去にパリビズマブを投与されたことがある被験者は除外した。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者では、約 50 例に体重別固定用量（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）のニルセビマブを単回筋肉内投与することとした。生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者では、約 50 例に固定用量（200 mg）のニルセビマブを単回筋肉内投与することとした。投与後約 1 年間追跡調査し、試験期間を通して被験者の下気道感染を調査した。本試験は 2023 年 2 月に完了した。

試験対象集団：MUSIC には 100 例の被験者が登録された。このうち、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える 46 例がニルセビマブ（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）を単回筋肉内投与され、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 54 例がニルセビマブ 200 mg を単回筋肉内投与された（ニルセビマブ 100 mg を投与された 2 例［いずれも 1[redacted] か月齢］を含む）。

月齢及び体重を除き、被験者の人口統計学的特性及び主な基準値の特性はニルセビマブ 50/100 mg 群と 200 mg 群の間で全体的に類似していた。試験の適格性は以下の条件に基づいていた：原発性免疫不全（33.0%）、HIV 感染（8.0%）、臓器又は骨髄移植歴（16.0%）、免疫抑制性の化学療法による治療（20.0%）、高用量の全身性ステロイド療法による治療（29.0%）、その他の免疫抑制療法による治療（15.0%）。ほとんどの被験者は男性（65.0%）で、白人（45.0%）又はアジア人（28.0%）であり、出生時の体重が 2.5 kg 超であった（83.0%）。在胎期間の中央値は 39 週（範囲：31～42 週）であった。シーズン 1 を迎える被験者（ニルセビマブ 50/100 mg 群、48 例）の投与時では、月齢の中央値は 8.30 か月齢（範囲：0.7～12.3 か月齢）、体重の中央値は 7.6 kg（範囲：2.9～11.2 kg）であった。シーズン 2 を迎える被験者（ニルセビマブ 200 mg 群、52 例）の投与時では、月齢の中央値は 17.90 か月齢（範囲：12.0～23.9 か月齢）、体重の中央値は 9.85 kg（範囲：6.2～14.7 kg）であった。

安全性の結果：本試験においてニルセビマブの安全性上の懸念は認められなかった。Day 361 までに治験薬と関連のある死亡に至った有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象、治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象又は NOCD は認められなかった。死亡に至った有害事象は 3 例（3.0%）に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬と関連のある有害事象はいずれもグレード 1 又はグレード 2 であった。治験薬と関連のあるアナフィラキシー、重度の過敏症又は血小板減少症は認められなかった。

PK 及び免疫原性の結果：血清中ニルセビマブ濃度の平均値は、ニルセビマブ 50/100 mg 群と比較してニルセビマブ 200 mg 群で高かったが、個別データはこれらの投与群間で実質的に重複していた。14/100 例の被験者ではニルセビマブの血清中濃度のより速い消失が認められた。これら

の被験者の大部分では血中タンパク質喪失を示唆する所見（ネフローゼ症候群又は蛋白漏出性胃腸症）が認められた。

Day 361 までの検体が得られた被験者のうち、治験薬投与下のニルセビマブに対する ADA 発現割合は 11.3%（11/97 例）、中和活性を有する ADA 発現割合は 1.0%（1/97 例）、YTE 領域を標的とする ADA 発現割合は 11.3%（11/97 例）であった。

呼吸器疾患の発現割合：Day 151 まで（100 例）又は Day 152 から Day 361 まで（96 例）に治験実施計画書で定義した MA RSV LRTI の症例は認められなかった。

結論：本試験においてニルセビマブの安全性上の懸念となる所見は認められなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

本項では、幅広い試験対象集団の被験者の内訳、人口統計学的特性及び基準値の特性について述べる。臨床試験の対象集団には、RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制としてのニルセビマブの効果を評価するために、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える（又はシーズン中）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 か月齢以下の小児が含まれた。

2.7.3.3.1.1 臨床試験における被験者の内訳

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC は完了しており、最後の被験者の最終来院日はそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、2023 年 3 月 21 日、2023 年 1 月 20 日及び 2023 年 2 月 17 日であった。MELODY の主要解析は 2021 年 3 月 11 日の DCO、安全性解析（Day 361 まで）は 2022 年 3 月 31 日の DCO、最終解析（Day 511 まで）は 2023 年 4 月 19 日のデータベースロックまでのデータを提示する。MEDLEY の最終解析（シーズン 1［Day 361 まで］及びシーズン 2［Day 361 まで］）は 2023 年 2 月 22 日のデータベースロック、MUSIC の最終解析は 2023 年 4 月 18 日のデータベースロックまでのデータを提示する。

Study 3 では、23 か国の 164 医療機関で 1540 例がスクリーニングを受け、1453 例がニルセビマブ（969 例）又はプラセボ（484 例）にランダム化された（表 10）。全被験者のうち、治験薬を投与された被験者の割合は 99.4%（プラセボ群にランダム化されたが、誤ってニルセビマブを投与された 2 例を含む）であった。Day 151 までの追跡調査を完了した被験者の割合は 97.5%、試験を完了した被験者の割合は 94.1%であった。主な中止理由は親／保護者による中止又は追跡不能であった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.1.1、Table 14.1.2.1）。

Study 3 推奨用量には、ニルセビマブの推奨用量にランダム化された体重 5 kg 未満の被験者 860 例を含めた（ニルセビマブ 570 例、プラセボ 290 例）（表 10）。

MELODY 主要コホートでは、21 か国の 160 医療機関で 1626 例がスクリーニングを受け、1490 例がニルセビマブ（994 例）又はプラセボ（496 例）にランダム化された（表 10）。全被験者のうち、治験薬を投与された被験者の割合は 99.2%、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者の割合は 98.3%、Day 361 までの追跡調査を完了した被験者の割合は 91.7%であった。主な中止理由は親／保護者による中止又は追跡不能であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.1.2.1.a）。

MELODY 併合コホートでは、3319 例がスクリーニングを受け、31 か国 211 医療機関の 3012 例（ニルセビマブ 2009 例、プラセボ 1003 例）がランダム化された（表 10）。MELODY 併合コホートでは、治験薬を投与された被験者の割合は 99.4%、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者の

割合は 98.3%、Day 361 までの追跡調査を完了した被験者の割合は 96.6%、試験を完了した被験者の割合は 92.8%であった。主な中止理由は親／保護者による中止又は追跡不能であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.1.1）。

MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における被験者の内訳の要約については、第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 1.1.1.2 及び Table 1.1.2.2 を参照のこと。

MEDLEY シーズン 1 では、25 か国の 126 医療機関で 960 例がスクリーニングを受け、925 例がニルセビマブ（616 例）又はパリビズマブ（309 例）にランダム化された（図 7）。全被験者のうち、いずれかの治験薬を投与された被験者の割合は 99.2%、治験薬の投与を完了した被験者の割合は 89.4%、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者の割合は 95.8%であった。主な中止理由は親／保護者による中止であった。被験者の内訳は早産児コホート（615 例）と CLD/CHD コホート（310 例）で類似していた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.1.1、Table 14.1.2.1.1）。

MEDLEY シーズン 2 には、CLD/CHD コホート 310 例のうちシーズン 1 の追跡調査を完了した 262 例が移行した（図 8）。このうち、シーズン 1 でニルセビマブを投与され、シーズン 2 でもニルセビマブを投与された被験者（NIRS/NIRS 群）は 180 例であった。また、シーズン 1 でパリビズマブを投与された 82 例のうち、シーズン 2 でニルセビマブにランダム化された被験者（PALI/NIRS 群）は 40 例、パリビズマブにランダム化された被験者（PALI/PALI 群）は 42 例であった。シーズン 2 では、すべての被験者がいずれかの治験薬を投与された。シーズン 2 の治験薬の投与を完了した被験者の割合は 95.8%、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者の割合は 97.7%、Day 361 までの追跡調査を完了（Day 361 に到達し、シーズン 2 を完了）した被験者の割合は 96.6%であった。主な中止理由は親／保護者による中止であった。被験者の内訳はシーズン 2 の投与群間で類似していた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.1.2）。

MUSIC の最終解析には、治験薬を投与された免疫不全を有する 24 か月齢以下の登録例 100 例を含めた（図 6）。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える 46 例がニルセビマブ 50 又は 100 mg を投与され、別の投与群として生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 54 例がニルセビマブ 200 mg を投与された（ニルセビマブ 100 mg を投与された 2 例［いずれも 1[redacted] か月齢］を含む）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.1_a）。全被験者のうち、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者は 96 例（96.0%）、Day 361 までの追跡調査を完了した被験者は 94 例（94.0%）、試験を完了した被験者は 94 例（94.0%）であった。

表 10　　被験者の内訳：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量

Statistic	Number (%) of Subjects							
	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA				Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA			
	MELODY 主要コホート		MELODY 併合コホート		Study 3		Study 3 推奨用量	
	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab
Subjects screened (Total) [a]	1626		3319		1540		860	
Screen failures (Total) [b]	136 (8.4)		307 (9.2)		87 (5.6)		0 (0.0)	
Did not meet inclusion/exclusion criteria [c]	98 (72.1)		192 (62.5)		66 (75.9)		0 (0.0)	
Lost to follow-up [c]	6 (4.4)		11 (3.6)		1 (1.1)		0 (0.0)	
Withdrawal of consent [c]	25 (18.4)		90 (29.3)		13 (14.9)		0 (0.0)	
Other [c]	7 (5.1)		14 (4.6)		7 (8.0)		0 (0.0)	
Subjects randomised	496	994	1003	2009	484	969	290	570
Subjects randomised, not dosed	5 (1.0)	7 (0.7)	7 (0.7)	11 (0.5)	3 (0.6)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects randomised and dosed	491 (99.0)	987 (99.3)	996 (99.3)	1998 (99.5)	481 (99.4)	966 (99.7)	290 (100.0)	570 (100.0)
Study phase status								
Completed Day 151 follow-up	488 (98.4)	977 (98.3)	985 (98.2)	1977 (98.4)	472 (97.5)	945 (97.5)	285 (98.3)	560 (98.2)
Completed Day 361 follow-up	453 (91.3)	914 (92.0)	967 (96.4)	1944 (96.8)	NA	NA	NA	NA
Completed the study	43 (8.7)	89 (9.0)	923 (92.0)	1873 (93.2)	454 (93.8)	913 (94.2)	273 (94.1)	542 (95.1)
Early discontinuation from study	21 (4.2)	40 (4.0)	80 (8.0)	136 (6.8)	30 (6.2)	56 (5.8)	17 (5.9)	28 (4.9)
Death	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.2)	4 (1.4)	2 (0.4)
Lost to follow-up	3 (0.6)	9 (0.9)	28 (2.8)	61 (3.0)	11 (2.3)	26 (2.7)	5 (1.7)	12 (2.1)
Withdrawal by parent/legal/representative	14 (2.8)	20 (2.0)	35 (3.5)	44 (2.2)	11 (2.3)	21 (2.2)	5 (1.7)	9 (1.6)
COVID-19 pandemic	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.1)	NA	NA	NA	NA
Other [d]	3 (0.6)	4 (0.4)	16 (1.6)	23 (1.1)	4 (0.8)	7 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.9)

[a] Informed consent signed.

[b] Denominator is the number of subjects screened.

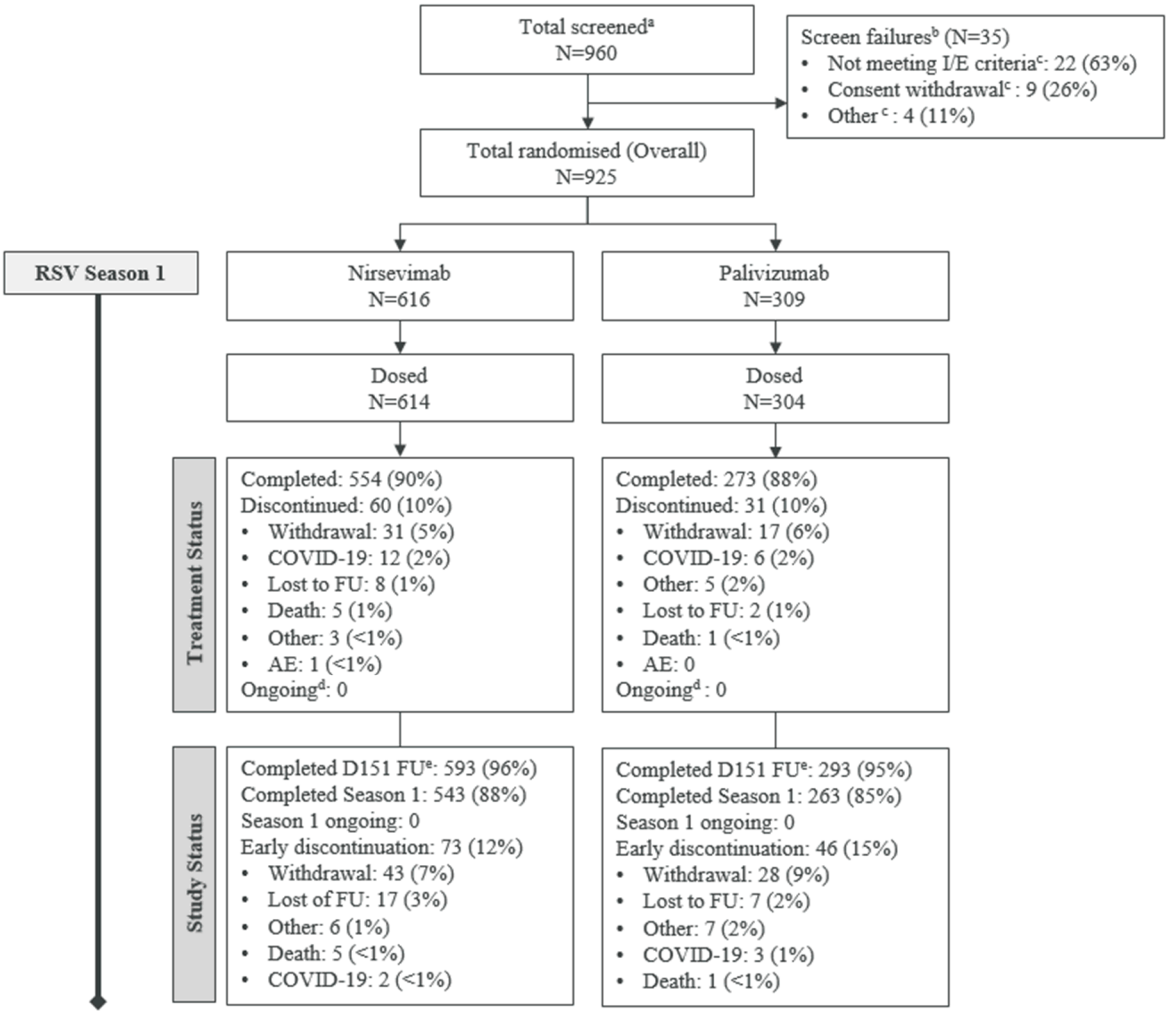
[c] Denominator is the number of screen failures.

[d] Included 1 subject in MELODY who discontinued due to an AE (IP not administered).

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; IP = investigational product; NA = not applicable; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.1.1, Table 14.1.1.a, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.1.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Tables 57.1, 111.9, IEA, Module 5.3.5.3.

図 7　　被験者の内訳：MEDLEY シーズン 1（全スクリーニング例）



[a] Subjects signed the informed consent.

[b] Denominator is the number of subjects screened.

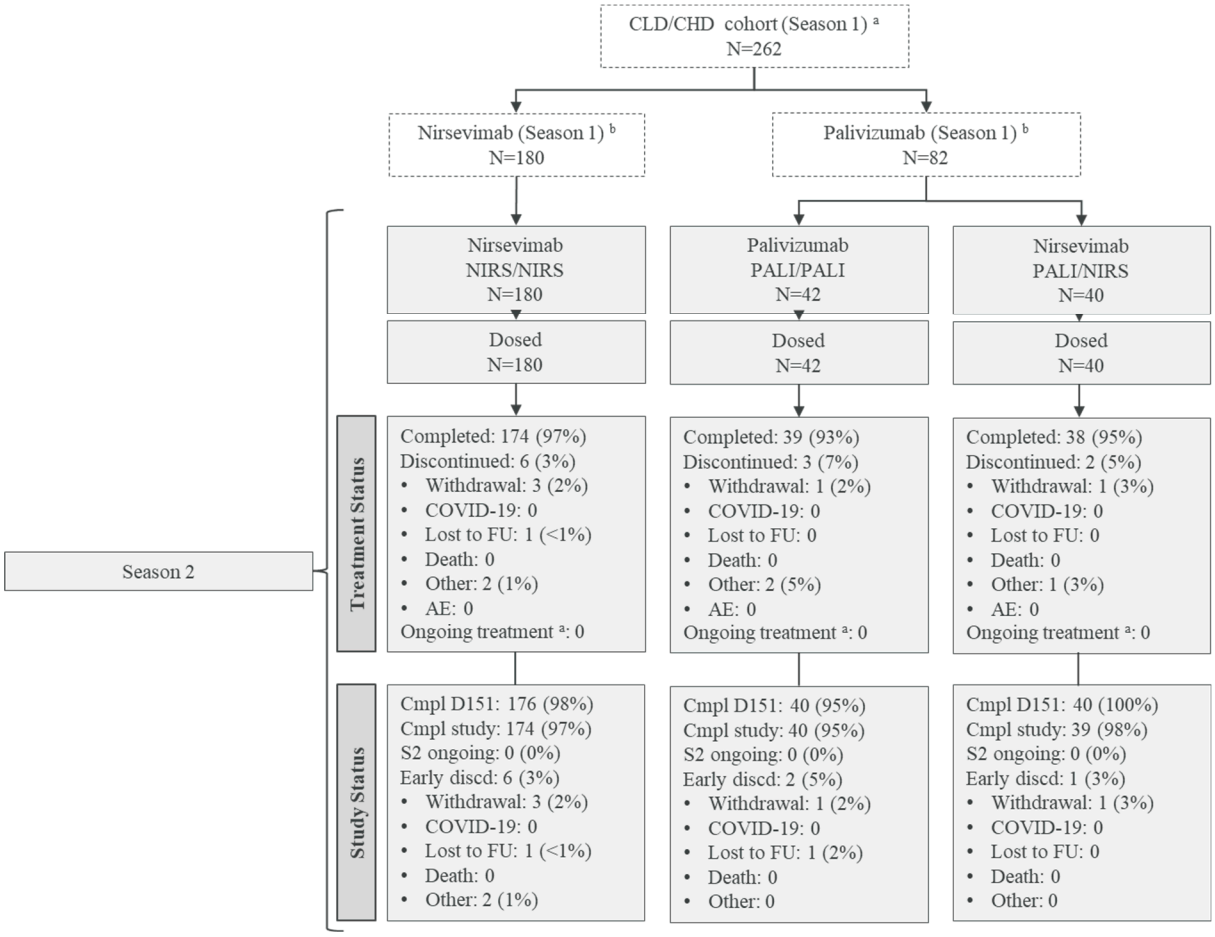
[c] Denominator is the number of screen failures.

[d] Numerator includes subjects whose study status was ongoing on Season 1 Day 150 post dosing.

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; D = day; FU = follow-up; I/E = inclusion/exclusion; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.1.1.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1.

図 8　　被験者の内訳：MEDLEY シーズン 2（ITT 解析対象集団）



[a] Subjects from the Season 1 CLD/CHD cohort who were re-randomised in Season 2.

[b] Subjects from the Season 1 CLD/CHD cohort were re-randomised to nirsevimab or palivizumab.

AE = adverse event; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; Cmpl = completed; COVID-19 = coronavirus disease 2019; D151 = Day 151; Discd = discontinued; FU = follow-up; ITT = intent-to-treat; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; RSV = respiratory syncytial virus; S2 = Season 2.

Source: Table 14.1.1.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.1.2　治験実施計画書からの逸脱

Study 3 では、Per-protocol（PP）解析対象集団から除外する必要があった治験実施計画書からの重要な逸脱は 3 例（0.2%）のみに認められた（プラセボ群の 2 例が誤った治験薬を投与され、ニルセビマブ群の 1 例がランダム化及び治験薬投与後にパリビズマブを投与された）。ランダム化例のうち、すべての適格性基準を満たさなかった被験者は 27 例（1.9%、プラセボ群 9 例［1.9%］、ニルセビマブ群 18 例［1.9%］）であった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Section 10.2）。Study 3 は COVID-19 パンデミックが起こる前に試験を完了した。

MELODY 主要コホートでは、治験実施計画書違反により PP 解析対象集団から除外された被験者（推奨用量を投与されなかった被験者を含む）は 23/1490 例（1.5%、ニルセビマブ群 15 例、プラセボ群 8 例）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.1.3.a）。MELODY 主要コホー

トでは、治験実施計画書からの重要な逸脱は 61 例（4.1%）に認められ、内訳はニルセビマブ群が 38 例（3.8%）、プラセボ群が 23 例（4.6%）であった。

MELODY 併合コホートでは、治験実施計画書からの重要な逸脱は 130 例（4.3%）に認められ、内訳はニルセビマブ群が 81 例（4.0%）、プラセボ群が 49 例（4.9%）であった。

MEDLEY シーズン 1 では、治験実施計画書からの重要な逸脱は 173 例（18.7%）に認められ、内訳はニルセビマブ群が 115 例（18.7%）、パリビズマブ群が 58 例（18.8%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.3.1）。5%超の被験者に認められた主な逸脱は、治療不遵守（9.7%）、選択基準の逸脱（6.3%）及び COVID-19 パンデミックによる逸脱（5.5%、2.7.3.3.1.2.1 項）であった。

MEDLEY シーズン 2 では、治験実施計画書からの重要な逸脱は 19 例（7.3%）に認められ、主な逸脱は下気道感染検体の逸脱 12 例（4.6%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.3.2）。

MUSIC では、治験実施計画書からの重要な逸脱は 10 例（10.0%）に認められ、主な逸脱は臨床検査値の評価の逸脱 6 例（6.0%）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.6_a）。

2.7.3.3.1.2.1 COVID-19 による治験実施計画書からの逸脱及び中断

世界保健機関が 2020 年 3 月 11 日に COVID-19 パンデミックを宣言した時点において（Cucinotta and Vanelli 2020）、MELODY 及び MEDLEY の被験者登録及びランダム化は実施中であった。COVID-19 に関連する制限措置が呼吸器疾患の発現及び治験実施計画書の遵守状況に及ぼす影響を限定するため、両試験の被験者登録は中断された。

MELODY 主要コホートでは、COVID-19 による逸脱及び中断（予定された来院及び検体採取への影響を含む）は投与群間で類似していた（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.1.6.a）。COVID-19 による重要な逸脱は 9 例（0.6%）に認められた。COVID-19 による中断は 717 例（48.1%）に認められ、このうち予定日に来院できなかった被験者は 335 例（22.5%）、遅れて来院した被験者は 401 例（26.9%）、検体採取の欠測があった被験者は 73 例（4.9%）であった。ただし、COVID-19 により試験を中止した被験者は 4 例（0.3%）のみであった。COVID-19 による治験実施計画書からの重要な逸脱及び中断が認められた被験者の割合は、投与群間で類似していた。

MELODY 併合コホートでは、COVID-19 による逸脱及び中断は投与群間で類似していた（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.1.6）。COVID-19 による治験実施計画書からの重要な逸脱は 10 例（0.3%、ニルセビマブ群 6 例［0.3%］、プラセボ群 4 例［0.4%］）のみに認められた。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団についても、COVID-19 パンデミックによる中止を要約した（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 1.1.1.2）。

MEDLEY シーズン 1 では、COVID-19 による逸脱及び中断（予定された来院及び検体採取への影響を含む）は投与群間で類似していた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.3.1 及び Table 14.1.4.1）。COVID-19 による重要な逸脱は 51 例（5.5%）に認められた。COVID-19 による中断は 225 例（24.3%）に認められ、このうち予定日に来院できなかった被験者は 63 例（6.8%）、遅れて来院した被験者は 168 例（18.2%）、検体採取の欠測があった被験者は 14 例（1.5%）であった。ただし、COVID-19 により試験を中止した被験者は 5 例（0.5%）のみであった。COVID-19 による治験実施計画書からの重要な逸脱及び中断が認められた被験者の割合は、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートの投与群間で類似していた。

MEDLEY シーズン 2 では、すべての被験者が COVID-19 パンデミックが始まった後にランダム化された。COVID-19 による治験実施計画書からの重要な逸脱は 1 例（0.4%）のみに認められ、

COVID-19 による中断は 15 例（5.7%）に認められた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.3.2 及び Table 14.1.4.2）。

MUSIC の被験者登録は COVID-19 のパンデミック宣言後の 2020 年 8 月 19 日に開始され、試験期間を通して COVID-19 による中断の可能性を低下させるための対策がとられた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Section 9.6.2）。COVID-19 パンデミックと関連する治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.6_a）。

試験デザイン及び有効性の解析に対する COVID-19 の影響については、2.7.3.1.2.1.1 項（MELODY の試験デザイン）、2.7.3.1.2.1.3 項（MEDLEY の試験デザイン）、2.7.3.1.2.1.2 項（併合解析の根拠）及び 2.7.3.1.2.3.2 項（統計手法）で考察した。

2.7.3.3.1.3 解析対象集団

解析対象集団（ITT、AT 及び PP 解析対象集団）の定義は、Study 3 と MELODY で類似していた（表 11）。Study 3 推奨用量には、Study 3 でランダム化された体重が 5 kg 未満の被験者 860 例が含まれ、このうちニルセビマブの推奨用量にランダム化された被験者は 570 例、プラセボにランダム化された被験者は 290 例であった。

MELODY では、主要コホートと安全性コホートのデータを併合した MELODY 併合コホートを探索的な解析対象集団として用いた（2.7.3.1.2.3.2 項）。

MEDLEY では、シーズン 1 の併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける解析対象集団（表 12）並びにシーズン 2 へ移行した CLD/CHD コホートの被験者における解析対象集団（表 13）を用いた。

MUSIC では、中間解析における解析対象集団として AT 解析対象集団（登録され、用量を問わずニルセビマブを投与されたすべての被験者）を用いた（表 14）。

正期産児と早産児（在胎期間 29 週以上）の併合集団での評価を目的として、正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象とした MELODY 主要コホート並びに極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象とした Study 3 の ITT 解析対象集団における有効性データを併合した（第 5 部 3.5.3 項 IEA 及び表 11）。また、推奨用量を投与された被験者のみが含まれる MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団（IEA の統計解析計画書［第 5 部 3.5.3 項］で主要な併合集団と記載）についてもデータを提示した。

表 11　　解析対象集団：MELODY 及び Study 3

Analysis Population	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA						Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA			
	MELODY 主要コホート		MELODY 安全性コホート		MELODY 併合コホート [a]		Study 3		Study 3 推奨用量 [b]	
	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab
ITT [c]	496	994	507	1015	1003	2009	484	969	290	570
AT [d]	491 (99.0)	987 (99.3)	505 (99.6)	1011 (99.6)	997 (99.4)	1997 (99.4)	479 (99.0) [e]	968 (99.9)	288 (99.3)	572 (100.4)
PP [f]	488 (98.4)	979 (98.5)	NA	NA	NA	NA	479 (99.0)	965 (99.6)	288 (99.3)	570 (100.0)

[a] In this Final Analysis, treatment assignment was corrected from nirsevimab to placebo in one subject in the Safety Cohort.

[b] Includes all randomised subjects who received the proposed dose of nirsevimab 50 mg (ie, infants weighing < 5 kg).

[c] The ITT populations included all randomised subjects; subjects were analysed according to treatment assigned at randomisation. In MELODY, the designation of ITT1 indicates that this is the ITT population in the Primary Cohort, used for the Primary Analysis; the designation of ITT2 in MELODY indicates that this is the ITT population in the Safety Cohort.

[d] The AT populations included subjects who were randomised and received any amount of IP, with subjects analysed by the IP received. In MELODY, the designation of AT1 in MELODY indicates that this is the AT population in the Primary Cohort, used for the Primary Analysis; the designation of AT2 indicates that this is the AT population in the Safety Cohort.

[e] Two subjects randomised to the placebo group in Study 3 incorrectly received nirsevimab; both subjects were included in the AT population under the nirsevimab group.

[f] The PP population in MELODY (Primary Cohort) included subjects in the ITT1 population who received the correct dose of randomised treatment and had no serious protocol deviation. The PP population in Study 3 included subjects in the ITT population who received the correct dose of randomised treatment and had no serious protocol deviation.

Data presented = number (%) of subjects.

AT = as-treated; IP = investigational product; ITT = intent-to-treat; NA = not applicable; PP = per-protocol; NA = not applicable; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.1.3, Table 14.1.3.a, Table 14.1.3.b, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.1.3, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Table 57.2, IEA, Module 5.3.5.3.

表 12　　解析対象集団：MEDLEY シーズン 1

Analysis population	Infants at higher risk for severe RSV disease (number of subjects)		
	Palivizumab	Nirsevimab	Total
ITT (RSV Season 1) [a]	309	616	925
Preterm cohort	208	407	615
CLD/CHD cohort	101	209	310
AT (RSV Season 1) [b]	304	614	918
Preterm cohort	206	406	612
CLD/CHD cohort	98	208	306

[a] The ITT population (RSV Season 1) included all randomised subjects in the RSV Season 1 Cohort. Subjects in the ITT population (RSV Season 1) were analysed in the Primary Analysis according to treatment group assigned by randomisation.

[b] The As-treated Population (RSV Season 1) included subjects who were randomised and received any amount of IP in RSV Season 1. Subjects in the As-treated Population (RSV Season 1) were analysed in the Primary Analysis by the IP actually received in RSV Season 1.

Data presented for number of subjects.

AT = as-treated; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; IP = investigational product; ITT = intent-to-treat; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.1.5.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1.

表 13　　解析対象集団：MEDLEY シーズン 2

Analysis population	Children at higher risk for severe RSV disease: CLD/CHD (number of subjects)			
	PALI/PALI	PALI/NIRS	NIRS/NIRS	Total
ITT (Season 2) [a]	42	40	180	262
AT (Season 2) [b]	42	40	180	262

[a] ITT population (RSV Season 2) included all CHD/CLD subjects enrolled in Season 2. Subjects in ITT population (Season 2) were analysed according to their randomised treatment group through the 2 seasons.

[b] AT population (RSV Season 2) included CHD/CLD subjects who were enrolled and received any amount of investigational product in Season 2. Subjects in As-treated Population (RSV Season 2) were analysed by the investigational product they actually received through the 2 RSV seasons.

AT = as-treated; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; ITT = intent-to-treat; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 14.1.5.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1.

表 14　　解析対象集団：MUSIC

Analysis population	Subjects at higher risk of severe RSV disease: immunocompromised		
	Nirsevimab 50 mg/100 mg	Nirsevimab 200 mg	Total
AT [a]	48 (48)	52 (52) [b]	100 (100)

[a] The As-treated Population includes all subjects who were enrolled (once written informed consent was obtained) and received any dose of nirsevimab.

[b] Includes 2 children, both aged 1[redacted] months, who were dosed with nirsevimab 100 mg.

The percentages are calculated based on total of each analysis population.
AT = as-treated; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Table 14.1.3, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2.

2.7.3.3.1.4　被験者の人口統計学的特性及び基準値の特性

ニルセビマブの世界的な臨床開発プログラムには、北米、欧州、アフリカ及びアジアの国々からの被験者が含まれており、世界的な RS ウイルスの影響が反映されている。Study 3、MELODY 及び MEDLEY の 3 試験では、性別、人種、在胎期間及びリスク因子に関して多様な被験者を組み入れた（表 3）。試験対象集団の一般化可能性を最大化するため、除外基準は最小限とした。そのため、臨床開発プログラムには、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える又は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 か月齢以下の小児への一般化が可能な RS ウイルス感染症のリスクがある小児を代表する集団を含めた。

Study 3、MELODY 及び MEDLEY では、人口統計学的特性及び基準値の特性はニルセビマブ群と対照群の間で類似していた（表 15、表 16）。なお、MELODY 主要コホートと Study 3 の被験者の月齢は類似していたが、Study 3 推奨用量の被験者は月齢がより低かった。MUSIC における人口統計学的特性及び基準値の特性は 2.7.3.3.2.5.2 項に要約した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.4_a も参照のこと）。

Study 3 では、全被験者のうち白人の割合は 72.2%、男性の割合は 52.4%であった（表 15）。ランダム化時の月齢の中央値は 2.8 か月齢（範囲：0.1～11.9 か月齢）、Day 1 の体重の中央値は 4.4 kg（範囲：1.2～11.1 kg）であった。Study 3 のほとんどの被験者は出生時の体重が 2.5 kg 以下（プラセボ群 93.8%、ニルセビマブ群 93.4%）であり、在胎期間 32 週以上（プラセボ群 79.1%、ニルセビマブ群 79.9%）であった。部分集団である Study 3 推奨用量でも同様であった（表 15）。

MELODY 主要コホートでは、全被験者のうち白人の割合は 53.5%、男性の割合は 51.6%であった（表 15）。ランダム化時の月齢の中央値は 2.6 か月齢（範囲：0.03～11.10 か月齢）、Day 1 の体重の中央値は 5.5 kg（範囲：1.8～11.5 kg）であった。MELODY のほとんどの被験者は出生時の体重が 2.5 kg 超（プラセボ群 82.3%、ニルセビマブ群 85.4%）であり、在胎期間 37 週以上の正期産児（プラセボ群 84.6%、ニルセビマブ群 86.7%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.1.4.a）。MELODY 併合コホートでも人口統計学的特性及び基準値の特性は同様であった（表 15）。

MEDLEY のシーズン 1 では、白人の割合は 79.2%、男性の割合は 53.5%、ランダム化時の月齢の中央値は 3.46 か月齢（範囲：0.07～12.25 か月齢）、Day 1 の体重の中央値は 4.5 kg（範囲：1.7～12.2 kg）であった（表 16）。MEDLEY のほとんどの被験者は出生時の体重が 2.5 kg 以下（プラセボ群 88.7%、ニルセビマブ群 86.7%）であり、在胎期間の分布は 29 週未満 21.6%、29 週以上

32 週未満 21.5%、32 週以上 35 週未満 41.9%、35 週以上（正期産児を含む）14.9%であった（表 16 及び第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.6.1.1）。人口統計学的特性及び基準値の特性は、各コホート及び部分集団（早産児コホート、CLD/CHD コホート並びに CLD、CHD 及び在胎期間 29 週未満の部分集団を含む）の投与群間で類似していた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.6.1.1）。

MEDLEY のシーズン 2 へ移行した CHD/CLD を有する被験者 262 例のうち登録時に CHD を有していた被験者は 81 例（30.9%）であった（PALI/PALI 群 26.2%、PALI/NIRS 群 35.0%、NIRS/NIRS 群 31.1%）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.6.1.2）。また、登録時に CLD を有していた被験者は 189 例（72.1%）であった（PALI/PALI 群 76.2%、PALI/NIRS 群 62.5%、NIRS/NIRS 群 73.3%）。シーズン 2 の投与時では、ほとんどの被験者（97.7%）は体重が 7 kg 以上（10 kg 以上の被験者は 43.9%）であった（表 16）。

MUSIC の最終解析では、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える免疫不全を有する被験者 100 例の人口統計学的特性及び基準値の特性を要約した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.4_a）。試験の適格性は以下の条件に基づいていた：原発性免疫不全（33.0%）、HIV 感染（8.0%）、臓器又は骨髄移植歴（16.0%）、免疫抑制性の化学療法による治療（20.0%）、高用量の全身性ステロイド療法による治療（29.0%）、その他の免疫抑制療法による治療（15.0%）。過半数の被験者は男性（65.0%）で、白人（45.0%）又はアジア人（28.0%）であり、出生時の体重が 2.5 kg 超であった（83.0%）。在胎期間の中央値は 39 週（範囲：31～42 週）であった。シーズン 1 を迎える被験者（ニルセビマブ 50/100 mg 群、48 例）では、投与時の月齢の中央値は 8.30 か月齢（範囲：0.7～12.3 か月齢）、体重の中央値は 7.6 kg（範囲：2.9～11.2 kg）であった。シーズン 2 を迎える被験者（ニルセビマブ 200 mg 群、52 例）では、投与時の月齢の中央値は 17.90 か月齢（範囲：12.0～23.9 か月齢）、体重の中央値は 9.85 kg（範囲：6.2～14.7 kg）であった。

臨床試験を通して多様な集団が登録され、少数のダウン症候群（MELODY 併合コホートで 4 例［いずれもニルセビマブ群］、MEDLEY シーズン 1 で 12 例［ニルセビマブ群 9 例、パリビズマブ群 3 例、このうち 9 例がシーズン 2 へ移行］）及び嚢胞性線維症（MELODY 併合コホートで 4 例［ニルセビマブ群 3 例を含む］、MEDLEY シーズン 1 で 2 例［いずれもニルセビマブ群、シーズン 2 への移行なし］）の被験者も含まれた（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.1.4、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.6.1.1、Table 14.1.6.1.2）。

臨床試験を通して、過半数の被験者は北半球で登録され、Study 3 で 68.0%、MELODY 主要コホートで 69.0%、MELODY 併合コホートで 73.9%、MEDLEY シーズン 1 で 92.1%、MEDLEY シーズン 2 で 98.5%、及び MUSIC で 86.0%であった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.1.2.1、第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.1.2.1.a、Table 14.1.2.1、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.2.1.1、Table 14.1.2.1.2、第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.2）。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団についても、被験者の人口統計学的特性及び基準値の特性を要約した（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 1.1.4.2、Table 1.1.5.2）。

表 15　　主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA						Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA					
	MELODY 主要コホート			MELODY 併合コホート			Study 3			Study 3 推奨用量		
	Placebo (N = 496)	Nirsev (N = 994)	Total (N = 1490)	Placebo (N = 1003)	Nirsev (N = 2009)	Total (N = 3012)	Placebo (N = 484)	Nirsev (N = 969)	Total (N = 1453)	Placebo (N = 290)	Nirsev (N = 570)	Total (N = 860)
Age at randomisation, months												
Mean	3.01	2.91	2.95	2.92	2.91	2.91	3.28	3.29	3.29	1.79	1.84	1.83
SD	2.25	2.21	2.22	2.27	2.22	2.24	2.31	2.22	2.25	1.17	1.10	1.12
Median (min, max)	2.60 (0.03, 10.97)	2.60 (0.03, 11.10)	2.60 (0.03, 11.10)	2.50 (0.03, 14.00)	2.53 (0.00, 11.86)	2.53 (0.00, 14.00)	2.80 (0.1, 11.3)	2.90 (0.1, 11.9)	2.80 (0.1, 11.9)	1.55 (0.1, 6.4)	1.70 (0.1, 5.7)	1.60 (0.1, 6.4)
Age at randomisation stratum, n (%)												
≤ 3.0 months	285 (57.5)	577 (58.0)	862 (57.9)	588 (58.6)	1190 (59.2)	1778 (59.0)	257 (53.1)	516 (53.3)	773 (53.2)	246 (84.8)	489 (85.8)	735 (85.5)
> 3.0 to ≤ 6.0 months	162 (32.7)	317 (31.9)	479 (32.1)	323 (32.2)	636 (31.7)	959 (31.8)	153 (31.6)	320 (33.0)	473 (32.6)	42 (14.5)	81 (14.2)	123 (14.3)
> 6.0 months	49 (9.9)	100 (10.1)	149 (10.0)	92 (9.2)	183 (9.1)	275 (9.1)	74 (15.3)	133 (13.7)	207 (14.2)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.2)
Age at randomisation group, n (%)												
< 28 days	109 (22.0)	239 (24.0)	348 (23.4)	234 (23.3)	474 (23.6)	708 (23.5)	79 (16.3)	136 (14.0)	215 (14.8)	78 (26.9)	136 (23.9)	214 (24.9)
Sex, n (%)												
Female	257 (51.8)	464 (46.7)	721 (48.4)	500 (49.9)	938 (46.7)	1438 (47.7)	224 (46.3)	468 (48.3)	692 (47.6)	140 (48.3)	272 (47.7)	412 (47.9)
Male	239 (48.2)	530 (53.3)	769 (51.6)	503 (50.1)	1071 (53.3)	1574 (52.3)	260 (53.7)	501 (51.7)	761 (52.4)	150 (51.7)	298 (52.3)	448 (52.1)
Race, n (%) [a]												
American Indian or Alaska Native	26 (5.2)	57 (5.8)	83 (5.6)	52 (5.2)	92 (4.6)	144 (4.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	18 (3.6)	36 (3.6)	54 (3.6)	50 (5.0)	109 (5.4)	159 (5.3)	10 (2.1)	5 (0.5)	15 (1.0)	6 (2.1)	3 (0.5)	9 (1.0)
Black or African American	136 (27.4)	286 (28.9)	422 (28.4)	138 (13.8)	299 (14.9)	437 (14.5)	67 (13.8)	189 (19.5)	256 (17.6)	40 (13.8)	120 (21.1)	160 (18.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	5 (1.0)	6 (0.6)	11 (0.7)	8 (0.8)	15 (0.7)	23 (0.8)	3 (0.6)	8 (0.8)	11 (0.8)	3 (1.0)	6 (1.1)	9 (1.0)
White	272 (54.8)	524 (52.9)	796 (53.5)	541 (53.9)	1052 (52.4)	1593 (52.9)	355 (73.3)	693 (71.6)	1048 (72.2)	206 (71.0)	395 (69.4)	601 (70.0)
Other	38 (7.7)	70 (7.1)	108 (7.3)	206 (20.5)	420 (20.9)	626 (20.8)	43 (8.9)	61 (6.3)	104 (7.2)	32 (11.0)	39 (6.9)	71 (8.3)

表 15　　主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA						Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA					
	MELODY 主要コホート			MELODY 併合コホート			Study 3			Study 3 推奨用量		
	Placebo (N = 496)	Nirsev (N = 994)	Total (N = 1490)	Placebo (N = 1003)	Nirsev (N = 2009)	Total (N = 3012)	Placebo (N = 484)	Nirsev (N = 969)	Total (N = 1453)	Placebo (N = 290)	Nirsev (N = 570)	Total (N = 860)
Multiple categories	1 (0.2)	12 (1.2)	13 (0.9)	8 (0.8)	19 (0.9)	27 (0.9)	5 (1.0)	12 (1.2)	17 (1.2)	3 (1.0)	6 (1.1)	9 (1.0)
Ethnicity, n (%)												
Hispanic or Latino	51 (10.3)	100 (10.1)	151 (10.2)	335 (33.5)	678 (33.8)	1013 (33.7)	91 (18.8)	225 (23.2)	316 (21.8)	44 (15.2)	118 (20.7)	162 (18.9)
Not Hispanic or Latino	443 (89.7)	890 (89.9)	1333 (89.8)	666 (66.5)	1327 (66.2)	1993 (66.3)	393 (81.2)	743 (76.8)	1136 (78.2)	246 (84.8)	451 (79.3)	697 (81.1)
Weight group on Day 1, n (%)												
< 2.5 kg	12 (2.4)	25 (2.5)	37 (2.5)	25 (2.5)	48 (2.4)	73 (2.4)	78 (16.2)	168 (17.4)	246 (17.0)	78 (26.9)	168 (29.5)	246 (28.6)
< 5 kg	192 (38.7)	403 (40.6)	595 (40.0)	392 (39.1)	800 (39.9)	1192 (39.6)	290 (60.3)	570 (59.1)	860 (59.5)	290 (100.0)	570 (100.0)	860 (100.0)
≥ 5 kg	304 (61.3)	589 (59.4)	893 (60.0)	611 (60.9)	1206 (60.1)	1817 (60.4)	191 (39.7)	394 (40.9)	585 (40.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Birth weight group n (%)												
≤ 2.5 kg	88 (17.7)	145 (14.6)	233 (15.6)	140 (14.0)	272 (13.5)	412 (13.7)	454 (93.8)	905 (93.4)	1359 (93.5)	276 (95.2)	541 (94.9)	817 (95.0)
> 2.5 kg	408 (82.3)	848 (85.4)	1256 (84.4)	863 (86.0)	1736 (86.5)	2599 (86.3)	30 (6.2)	64 (6.6)	94 (6.5)	14 (4.8)	29 (5.1)	43 (5.0)
Gestational age group, n (%)												
< 29 weeks	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
≥ 29 to < 32 weeks	NA	NA	NA	NA	NA	NA	101 (20.9)	193 (20.1)	294 (20.3)	64 (22.1)	125 (22.2)	189 (22.2)
≥ 32 to < 35 weeks	NA	NA	NA	NA	NA	NA	383 (79.1)	769 (79.9)	1152 (79.7)	226 (77.9)	438 (77.8)	664 (77.8)
≥ 35 weeks to < 37 weeks	76 (15.4)	132 (13.3)	208 (14.0)	122 (12.2)	239 (11.9)	361 (12.0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
≥ 37 weeks	419 (84.6)	861 (86.7)	1280 (86.0)	880 (87.8)	1769 (88.1)	2649 (88.0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Multiple birth, n (%)												
Yes	45 (9.1)	96 (9.7)	141 (9.5)	71 (7.1)	163 (8.1)	234 (7.8)	185 (38.2)	366 (37.8)	551 (37.9)	119 (41.0)	213 (37.4)	332 (38.6)
Subjects ever breastfed, n (%)												
Yes	433 (87.3)	884 (89.0)	1317 (88.4)	905 (90.2)	1824 (90.8)	2729 (90.6)	NE	NE	NE	NE	NE	NE

表 15　　主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA						Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA					
	MELODY 主要コホート			MELODY 併合コホート			Study 3			Study 3 推奨用量		
	Placebo (N = 496)	Nirsev (N = 994)	Total (N = 1490)	Placebo (N = 1003)	Nirsev (N = 2009)	Total (N = 3012)	Placebo (N = 484)	Nirsev (N = 969)	Total (N = 1453)	Placebo (N = 290)	Nirsev (N = 570)	Total (N = 860)
Smokers in household currently, n (%)												
Yes	120 (24.2)	215 (21.7)	335 (22.5)	189 (18.9)	370 (18.4)	559 (18.6)	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Currently in day care, n (%)												
Yes	29 (5.9)	56 (5.6)	85 (5.7)	53 (5.3)	74 (3.7)	127 (4.2)	NE	NE	NE	NE	NE	NE

[a] Each race category counts subjects who selected only that category; “Multiple categories checked” counts subjects who selected more than one race category.

The n and total for the number of subjects with data for each individual characteristic are provided in the source tables.

max = maximum; min = minimum; NA = not applicable; NE = not evaluated; Nirsev = nirsevimab; SD = standard deviation; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.1.4, Table 14.1.4.a, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.1.4, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Tables 66.1, 77.1, 111.15, IEA, Module 5.3.5.3.

表 16　　主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1 及び MEDLEY シーズン 2

Statistic	Infants at higher risk for severe RSV disease						
	MEDLEY (RSV Season 1)			MEDLEY (RSV Season 2)			
	Palivizumab (N = 309)	Nirsevimab (N = 616)	Total (N = 925)	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)	Total (N = 262)
Age at Season 1 randomisation, months [a]							
Mean	3.84	3.95	3.91	4.22	4.73	4.89	4.76
SD	2.46	2.55	2.52	2.06	2.46	2.70	2.57
Median (min, max)	3.48 (0.07, 12.25)	3.46 (0.07, 11.14)	3.46 (0.07, 12.25)	3.97 (0.69, 7.95)	4.58 (0.69, 10.51)	4.84 (0.20, 11.14)	4.62 (0.20, 11.14)
Season 1 age group, n (%)							
≤ 3.0 months	144 (46.6)	274 (44.5)	418 (45.2)	14 (33.3)	10 (25.0)	49 (27.2)	73 (27.9)
> 3.0 to ≤ 6.0 months	101 (32.7)	210 (34.1)	311 (33.6)	19 (45.2)	19 (47.5)	76 (42.2)	114 (43.5)
> 6.0 months	64 (20.7)	132 (21.4)	196 (21.2)	9 (21.4)	11 (27.5)	55 (30.6)	75 (28.6)

表 16　　主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1 及び MEDLEY シーズン 2

Statistic	Infants at higher risk for severe RSV disease						
	MEDLEY (RSV Season 1)			MEDLEY (RSV Season 2)			
	Palivizumab (N = 309)	Nirsevimab (N = 616)	Total (N = 925)	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)	Total (N = 262)
Sex, n (%)							
Female	133 (43.0)	297 (48.2)	430 (46.5)	15 (35.7)	15 (37.5)	81 (45.0)	111 (42.4)
Male	176 (57.0)	319 (51.8)	495 (53.5)	27 (64.3)	25 (62.5)	99 (55.0)	151 (57.6)
Race, n (%) [b]							
American Indian or Alaska Native	5 (1.6)	11 (1.8)	16 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	14 (4.5)	36 (5.8)	50 (5.4)	2 (4.8)	3 (7.5)	10 (5.6)	15 (5.7)
Black or African American	29 (9.4)	59 (9.6)	88 (9.5)	1 (2.4)	2 (5.0)	9 (5.0)	12 (4.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.3)	4 (0.6)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
White	249 (80.8)	483 (78.4)	732 (79.2)	38 (90.5)	35 (87.5)	152 (84.4)	225 (85.9)
Other	6 (1.9)	17 (2.8)	23 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.8)	5 (1.9)
Multiple categories	4 (1.3)	6 (1.0)	10 (1.1)	1 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.7)	4 (1.5)
Ethnicity, n (%)							
Hispanic or Latino	41 (13.3)	99 (16.1)	140 (15.2)	2 (4.8)	2 (5.0)	19 (10.6)	23 (8.8)
Not Hispanic or Latino	267 (86.7)	517 (83.9)	784 (84.8)	40 (95.2)	38 (95.0)	161 (89.4)	239 (91.2)
Weight group on Day 1, n (%)							
< 5 kg	174 (57.2)	344 (56.1)	518 (56.5)	NE	NE	NE	NE
≥ 5 kg	130 (42.8)	269 (43.9)	399 (43.5)	NE	NE	NE	NE
< 7 kg	NE	NE	NE	1 (2.4)	1 (2.5)	4 (2.2)	6 (2.3)
≥ 7 kg	NE	NE	NE	41 (97.6)	39 (97.5)	176 (97.8)	256 (97.7)
< 10 kg	NE	NE	NE	23 (54.8)	25 (62.5)	99 (55.0)	147 (56.1)
≥ 10 kg	NE	NE	NE	19 (45.2)	15 (37.5)	81 (45.0)	115 (43.9)

表 16　主な人口統計学的特性及び基準値の特性：MEDLEY シーズン 1 及び MEDLEY シーズン 2

Statistic	Infants at higher risk for severe RSV disease						
	MEDLEY (RSV Season 1)			MEDLEY (RSV Season 2)			
	Palivizumab (N = 309)	Nirsevimab (N = 616)	Total (N = 925)	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)	Total (N = 262)
Birth weight group n (%)							
≤ 2.5 kg	274 (88.7)	534 (86.7)	808 (87.4)	32 (76.2)	24 (60.0)	142 (78.9)	198 (75.6)
> 2.5 kg	35 (11.3)	82 (13.3)	117 (12.6)	10 (23.8)	16 (40.0)	38 (21.1)	64 (24.4)
Gestational age group, n (%)							
< 29 weeks	70 (22.7)	130 (21.1)	200 (21.6)	16 (38.1)	16 (40.0)	71 (39.4)	103 (39.3)
≥ 29 to < 32 weeks	71 (23.0)	128 (20.8)	199 (21.5)	8 (19.0)	2 (5.0)	33 (18.3)	43 (16.4)
≥ 32 to < 35 weeks	126 (40.8)	262 (42.5)	388 (41.9)	7 (16.7)	4 (10.0)	25 (13.9)	36 (13.7)
≥ 35 weeks	42 (13.6)	96 (15.6)	138 (14.9)	11 (26.2)	18 (45.0)	51 (28.3)	80 (30.5)
Multiple birth, n (%)							
Yes	107 (34.6)	189 (30.7)	296 (32.0)	8 (19.0)	5 (12.5)	35 (19.4)	48 (18.3)
Subjects ever breastfed, n (%) [c]							
Yes	230 (74.4)	469 (76.1)	669 (75.6)	31 (83.8)	25 (62.5)	121 (67.2)	177 (67.6)
Smokers in household currently, n (%)							
Yes	61 (19.7)	130 (21.1)	191 (20.6)	11 (26.2)	10 (25.0)	41 (22.8)	62 (23.7)
Currently in day care, n (%)							
Yes	7 (2.3)	17 (2.8)	24 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (2.2)	5 (1.9)

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

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

[c] Collected prior to Season 1 randomisation.

The n and total for the number of subjects with data for each individual characteristic are provided in the source tables.

CRF = case report form; max = maximum; min = minimum; NE = not evaluated; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; RSV = respiratory syncytial virus; SD = standard deviation.

Source: Table 14.1.6.1.1, Table 14.1.6.1.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.1.5 病歴

病歴のデータは、極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.4.2）、正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.1.7.1.a、Table 14.1.7.1.b、Table 14.1.7.1）、重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い CLD 又は CHD を有さない在胎期間 35 週以下の早産児を含む小児並びに CLD 及び／又は CHD を有する正期産児及び早産児（各コホートには在胎期間 29 週未満の超早産児が含まれる）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.8.2.1、Table 14.1.8.2.2、Listing 16.2.4.3）について収集した。また、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量併合集団についても病歴を要約した（臨床的安全性 2.7.4.1.2.1.2 項）。

重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い免疫不全を有する被験者についても病歴のデータを収集した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.7.1_a）。

病歴のデータは、臨床試験を通して登録された被験者が実社会における新生児及び乳幼児の一般集団を反映しており、健康な正期産児から重度の慢性基礎疾患（ダウン症候群及び嚢胞性線維症など）を有する乳幼児や重度の疾患のリスクが高い乳幼児（CHD 又は CLD を有する乳幼児、早産児並びに免疫不全を有する乳幼児及び小児など）まで含まれていることを示している。

2.7.3.3.1.6 治療遵守

Study 3 及び MELODY では、治験薬は治験実施医療機関の担当者により単回投与され、遵守状況が記録された。いずれの試験でも各投与群で約 99%の被験者が計画された単回投与を受けた（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.1.1、第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.1.1）。

MEDLEY シーズン 1（CLD/CHD 及び早産児）では、各投与群でランダム化例の約 90%が治験薬を 5 回以上投与され、ニルセビマブ群の 98.2%がニルセビマブの初回（実薬）投与を受けた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.1.1）。MEDLEY シーズン 2 では、各投与群の 90%超が治験薬を 5 回以上投与され、ニルセビマブ群の 99%がニルセビマブの初回（実薬）投与を受けた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.1.2）。

MUSIC では、治験薬は治験実施医療機関の担当者により単回投与され、遵守状況が記録された。全被験者の 98.0%が計画されたニルセビマブの単回投与を受けた（生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての被験者［ニルセビマブ 50/100 mg 群］及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える被験者［ニルセビマブ 200 mg 群、ニルセビマブ 100 mg を投与された 2 例（いずれも 1[redacted] か月齢）を含む］52 例［96.3%］を含む）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.8_a）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 有効性の提示方法の概要

ニルセビマブの臨床的有効性は、正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象に評価した。

主要評価項目（MA RSV LRTI）、副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）及び探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）について、以下の集団を対象に有効性を推定した：

- 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）：Study 3（1453 例）
- 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）：Study 3 推奨用量（860 例）

- 正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）：MELODY 主要コホート（1490 例）
- 正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）：MELODY 併合コホート（3102 例）
- 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団（2350 例）
- 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）：MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団（2943 例）

有効性の評価は推奨用量を投与された被験者のデータに重点を置いたため、入院を伴う MA RSV LRTI の解析を除き、全ランダム化例を含む MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団を対象とした解析（第 5 部 3.5.3 項 IEA の解析結果を参照）は本概要では提示しなかった（図 4 及び 2.7.3.1.2.1.1 項）。

特に記載しない限り、すべての有効性の解析は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児におけるニルセビマブの単回筋肉内投与後 Day 151 までに収集されたデータに基づいている。5 か月を超える有効性を示唆するデータについては、2.7.3.5 項で考察した。

入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例における臨床的特徴及び関連する治療を提示した（2.7.3.3.2.4.5 項）。

データの完全性及び感度を保証し、補足的な情報を提供するため、MA RSV LRTI について代替の評価項目の定義を用いた解析を探索的に実施し、MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団を対象に結果を提示した（2.7.3.3.2.4.2 項）。

標準的な RS ウイルスの流行状況下で推奨用量のニルセビマブを投与された小児（MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量）における発症抑制例数の評価結果を 2.7.3.3.2.4.7 項に示した。

Study 3 及び MELODY について、RS ウイルスのサブタイプ別の有効性の解析及び追加のウイルス学的解析の結果を提示した（2.7.3.3.2.3 項）。

2.7.3.3.2.1.1 主な有効性の所見の要約

Study 3 及び MELODY の有効性の主要解析では、いずれも主要目的は達成され、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）について、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示された（図 9）。

極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象とした Study 3 では、主要評価項目（MA RSV LRTI）について、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 70.1%（95% CI：52.3, 81.2、$p < 0.0001$）であった。推奨用量よりも低い用量を投与された被験者を除外した解析では、推奨用量のニルセビマブを投与された被験者集団で推定された MA RSV LRTI に対する有効性は数値的に高く、プラセボに対する RRR は 86.2%（95% CI：68.0, 94.0）であった（図 9）。Study 3 では、重要な副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）についてもニルセビマブによる有効性が示され、プラセボに対する RRR は 78.4%（95% CI：51.9, 90.3、$p = 0.0002$）であり、推奨用量のニルセビマブを投与された被験者ではプラセボに対する RRR は 86.5%（95% CI：53.5, 96.1）と推定された。探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）については、プラセボに対する RRR は Study 3 で 87.5%（95% CI：62.9, 95.8）、Study 3 推奨用量で 100.0%（95% CI：79.7, 評価せず［NE］）と推定された。

正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象とした MELODY 主要コホートでは、主要評価項目（MA RSV LRTI）について、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 74.5%（95% CI：49.6, 87.1、$p < 0.0001$）であった。MELODY 併合コホートにおける探索的解析でも一貫した結果が認められ、MA RSV LRTI のプラセボに対する RRR は 76.4%（95% CI：62.3, 85.2）と推定された。

Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）に対する有効性は、階層的検定手順に従って解析した。MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団における事前に規定した多重性を調整した解析では、入院を伴う MA RSV LRTI について、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 73.5%（95% CI：50.2, 85.9、$p < 0.0001$）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.2.1.a）。入院を伴う MA RSV LRTI について、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団でも統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示された（プラセボに対する RRR：77.3%、95% CI：50.3, 89.7、$p = 0.0002$）。MELODY 主要コホート（1490 例）単独では、入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性の推定値は臨床的に意味があると考えられるものの、統計学的に有意ではなく（プラセボに対する RRR：62.1%、95% CI：-8.6, 86.8、$p = 0.0708$）、COVID-19 パンデミックの影響前の当初の目標よりも被験者数が少なく、イベント数が少なかった（ニルセビマブ群 6 例［0.6%］、プラセボ群 8 例［1.6%］）ことを反映していた。より大規模な集団である MELODY 併合コホート（3012 例）における探索的解析では、入院を伴う MA RSV LRTI はニルセビマブ群で 9 例（0.4%）、プラセボ群で 20 例（2.0%）に認められ、入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性が認められた（プラセボに対する RRR：76.8%、95% CI：49.4, 89.4）。

探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）については、プラセボに対する RRR は MELODY 主要コホートで 64.2%（95% CI：-12.1, 88.6）、MELODY 併合コホートで 78.6%（95% CI：48.8, 91.0）、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団で 86.0%（95% CI：62.5, 94.8）と推定された。

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象に推奨用量のニルセビマブの有効性を推定するため、事前に規定した MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量の併合解析を実施した結果、MA RSV LRTI のプラセボに対する RRR は 79.5%（95% CI：65.9, 87.7）と推定された（図 9）。

MEDLEY では、重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い小児（血行動態に異常のある CHD 又は CLD を有する小児及び在胎期間 29 週未満の超早産児を含む）を対象に、パリビズマブを対照としてニルセビマブを評価した。この高リスク集団における有効性は、PK の評価に基づき外挿された。MEDLEY の各部分集団における血清中曝露量は、有効性が検証された健康な小児集団と同程度であった（2.7.3.3.2.5 項）。MUSIC は、免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児を対象にニルセビマブの安全性及び PK を評価する非盲検、非対照試験であった。MUSIC の被験者における血清中曝露量も健康な小児集団と同程度であり、PK の評価に基づき有効性が外挿された（2.7.3.3.2.5 項）。

以上より、MELODY、Study 3、MEDLEY（シーズン 1 及びシーズン 2）及び MUSIC のデータから、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な小児に対する申請効能・効果及び用法・用量が支持された。

図 9　　重要な有効性の評価項目（MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI、MA RSV LRTI［非常に重度］）における Day 151 までのニルセビマブのベネフィット：MELODY 及び Study 3

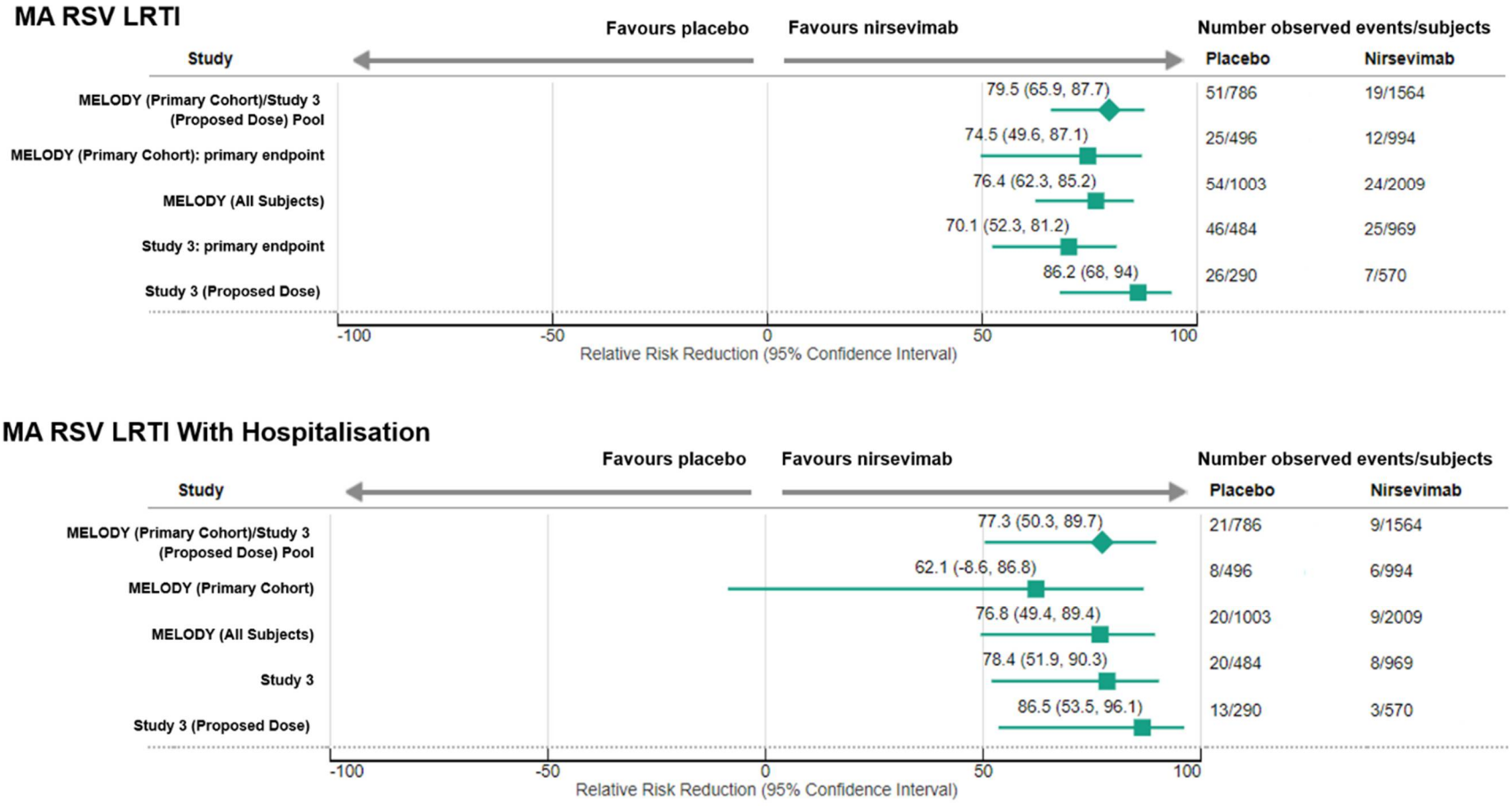
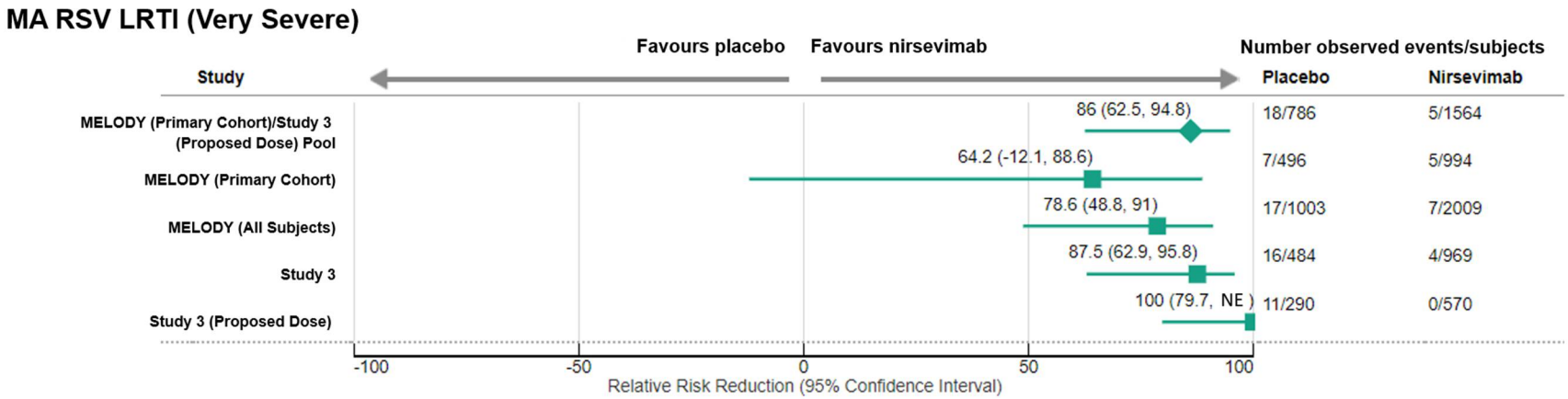


図 9　　重要な有効性の評価項目（MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI、MA RSV LRTI［非常に重度］）における Day 151 までのニルセビマブのベネフィット：MELODY 及び Study 3



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

MELODY (Primary Cohort)/Study 3 (Proposed Dose) Pool = all randomised subjects who received the proposed dose of nirsevimab (ie, MELODY Primary Cohort + Study 3 ITT, excluding subjects weighing ≥ 5 kg in Study 3); MELODY (Primary Cohort) = all randomised subjects in the MELODY Primary Cohort; MELODY (All Subjects) = all randomised subjects in MELODY (Primary Cohort and Safety Cohort); Study 3 (Proposed Dose) = all randomised subjects in the Study 3 ITT population who received the proposed dose of nirsevimab (ie, excluding subjects weighing ≥ 5 kg at the time of dosing)

ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NE = not evaluated; RSV = respiratory syncytial virus.

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

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

2.7.3.3.2.2 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）におけるニルセビマブの有効性

2.7.3.3.2.2.1 主要評価項目：MA RSV LRTI に対する有効性

Study 3（ITT 解析対象集団）における MA RSV LRTI の主要解析では、極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI について、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 70.1%（95% CI：52.3, 81.2、$p < 0.0001$、ロバスト分散を用いたポアソン回帰）であった（表 17）。補助的な解析モデルによる結果（表 17）及び MA RSV LRTI を発現せず Day 151 までの追跡調査を受けなかった被験者に対してさまざまな欠測データの補完法を用いた補足的解析の結果は、有効性の主要解析の結果と一貫していた。推奨用量のニルセビマブを投与された被験者のみを含めた主要評価項目の事後解析では、MA RSV LRTI の発現割合はニルセビマブ群で 1.2%（7/570 例）、プラセボ群で 9.0%（26/290 例）であり、プラセボに対する RRR の点推定値は 86.2%（95% CI：68.0, 94.0）であった（表 17）。

MELODY 主要コホートにおける MA RSV LRTI の主要解析では、正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI について、ニルセビマブの単回投与による統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 74.5%（95% CI：49.6, 87.1、$p < 0.0001$、ロバスト分散を用いたポアソン回帰）であった（表 17）。補助的な解析である PP 解析対象集団を用いた解析の結果（プラセボに対する RRR：74.3%、95% CI：48.9, 87.0）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.1.2.a）、MA RSV LRTI を発現せず Day 151 までの追跡調査を受けなかった被験者に対してさまざまな欠測データの補完法を用いた補足的解析の結果（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.1.9.a）及び有効性に対する COVID-19 による影響を評価するための感度分析の結果（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.1.12.a）は、MELODY 主要コホートにおける有効性の主要解析の結果（表 17）と一貫していた。

MELODY 併合コホートにおけるニルセビマブの有効性の探索的解析でも一貫した結果が認められ、Day 151 までの MA RSV LRTI のプラセボに対する RRR は 76.4%（95% CI：62.3, 85.2）と推定された（表 17）。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団におけるニルセビマブの有効性の事前に規定した解析では、主要評価項目（MA RSV LRTI）のプラセボに対する RRR は、ロバスト分散を用いたポアソン回帰では 79.5%（95% CI：65.9, 87.7）、補足的な CMH 検定では 81.2%（95% CI：68.2, 88.9）と推定された（表 17）。試験の均質性の検定では、試験と投与群の交互作用は有意ではなく（$p > 0.05$）、異質性の証拠は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 93.1、IEA の統計解析計画書 Section 9.2）。

Study 3（図 10）、Study 3 推奨用量（図 11）及び MELODY 主要コホート（図 12）における MA RSV LRTI の初回発現までの期間の解析では、プラセボを上回るニルセビマブのベネフィットが支持された。MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における MA RSV LRTI の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線では、150 日間の有効性評価期間を通してのイベントの累積について、ニルセビマブとプラセボの曲線の明らかな分離が認められ、一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンを通じてニルセビマブのベネフィットが持続することが支持された（図 13）。また、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における比例ハザード性を評価するための log（-log）プロットの視覚的な評価では、曲線は平行で、比例ハザード性の仮定が支持され、それは 150 日間を通してそのハザード比が当てはまることを意味するものであった（第 5 部 3.5.3 項 IEA Figure 106）。

以上より、MA RSV LRTI に対する有効性の結果（表 17）では、解析した各試験及びコホートで Day 151 までの臨床的に意味のある発症抑制効果が一貫して示された。

表 17　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）に対する有効性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA				Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		MELODY 併合コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo N = 496	Nirsevimab N = 994	Placebo N = 1003	Nirsevimab N = 2009	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
Poisson regression with robust variance (primary analysis)										
Subjects with events n (%)	25 (5.0)	12 (1.2)	54 (5.4)	24 (1.2)	46 (9.5)	25 (2.6)	NE	NE	51 (6.5)	19 (1.2)
Subjects requiring imputation n (%)	6 (1.2)	15 (1.5)	17 (1.7)	31 (1.5)	11 (2.3)	24 (2.5)	NE	NE	10 (1.3)	25 (1.6)
RRR (95% CI) p-value	74.5% (49.6% to 87.1%) p < 0.0001 [b]		76.4% (62.3% to 85.2%) [c]		70.1% (52.3% to 81.2%) p < 0.0001 [b]		NC		79.5% (65.9% to 87.7%) [e]	
Poisson regression with robust variance with adjustment of follow-up time										
Subjects with events n (%)	25 (5.0)	12 (1.2)	NE	NE	46 (9.5)	25 (2.6)	NE	NE	NE	NE
RRR (95% CI)	76.5% (53.2% to 88.2%) [d]		NE		73.9% (57.5% to 84.0%) [d]		NE		NE	
Cochran-Mantel-Haenszel test										
Subjects with events n (%)	25 (5.0)	12 (1.2)	NE	NE	46 (9.5)	25 (2.6)	26 (9.0)	7 (1.2)	51 (6.5)	19 (1.2)
RRR (95% CI)	76.1% (52.7% to 87.9%) [d]		NE		72.9% (56.5% to 83.1%) [d]		86.2% (68.0% to 94.0%) [a]		81.2% (68.2% to 88.9%) [e]	

[a] Analysis specified after data in Study 3 had been revealed. Analysis includes all randomised subjects who received the proposed dose (ie, subjects weighing ≥ 5 kg weight at time of dosing, who may have received a suboptimal dose, are excluded from the analysis). The Cochran-Mantel-Haenszel test was used as the Primary Analysis model because the primary Poisson regression model did not converge.

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

[c] Specified in the MELODY SAP Addendum 2 (see Appendix 16.1.9, MELODY CSR, Module 5.3.5.1); not multiplicity protected.

[d] Supplementary analysis in support of the multiplicity-protected primary endpoint, that was prespecified in the MELODY and Study 3 study protocols.

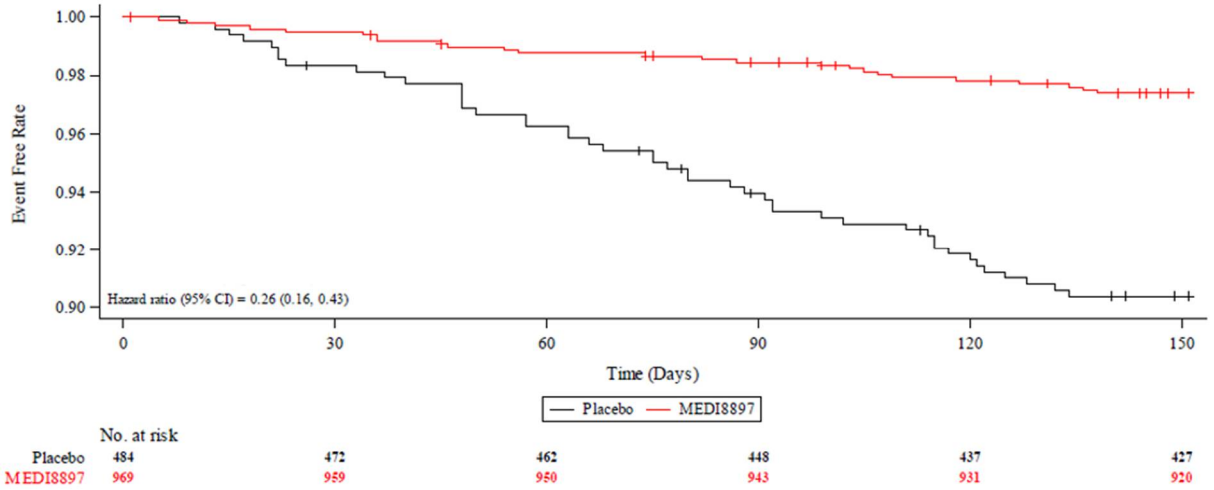
[e] Prespecified in the IEA SAP (see Module 5.3.5.3).

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

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

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

図 10　極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：Study 3

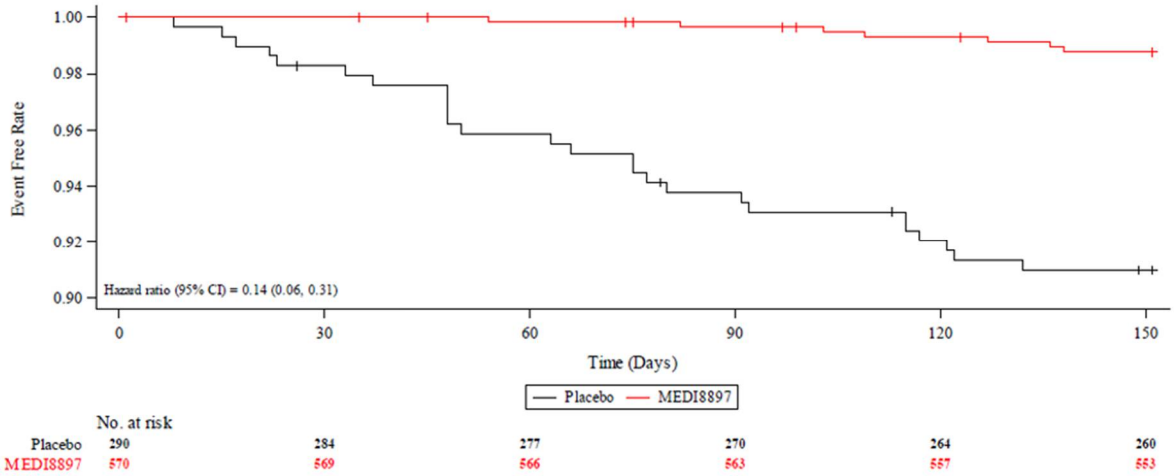


Hazard ratio and the corresponding 95% confidence interval were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification factors (age at randomisation and hemisphere). Tick marks indicate censored data.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 47.1, IEA, Module 5.3.5.3.

図 11　極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：Study 3 推奨用量

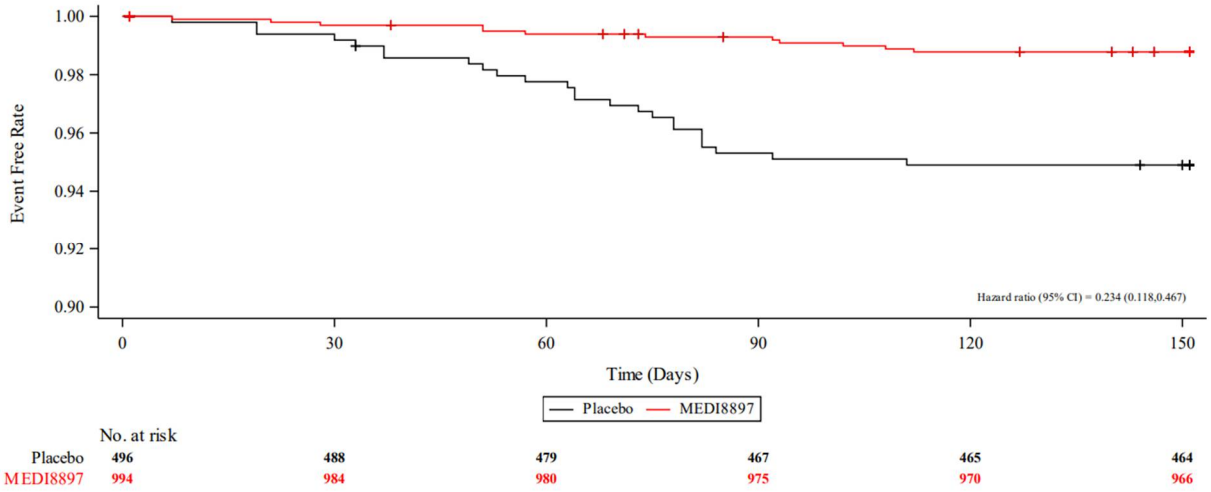


Hazard ratio and the corresponding 95% confidence interval were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification factors (age at randomisation and hemisphere). Tick marks indicate censored data.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 47.3, IEA, Module 5.3.5.3.

図 12　　正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート



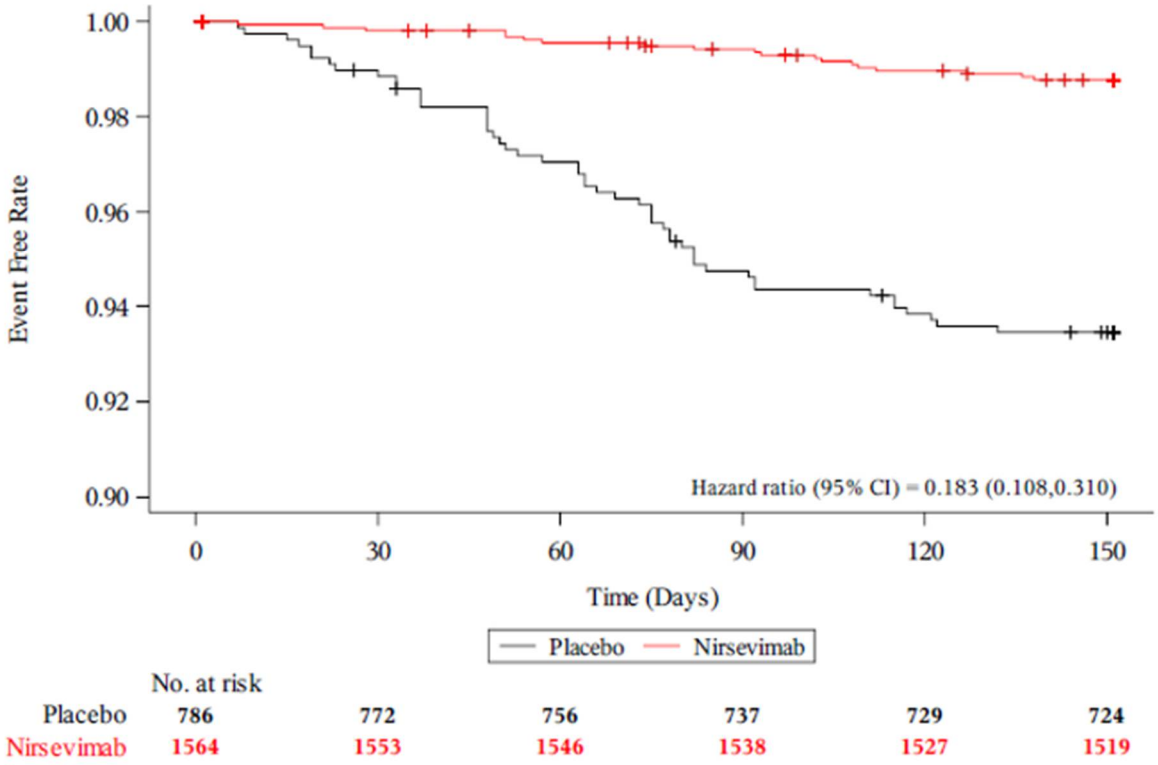
Event free rate is the proportion of subjects who were free from a MA RSV LRTI through 150 days post dose estimated from the Kaplan-Meier curve.

Hazard ratio and the corresponding 95% confidence interval were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification factor (age at randomisation). Tick marks indicate censored data.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 14.2.1.12.a, MELODY CSR, Module 5.3.5.1.

図 13　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団



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

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

正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）（MELODY）並びに極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）（Study 3）における Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）について、ニルセビマブの単回投与によるプラセボを上回る有効性が支持された（表 18）。

入院を伴う MA RSV LRTI の症例の臨床的特徴及び関連する治療については、2.7.3.3.2.4.5 項に示した。

Study 3 では、入院を伴う MA RSV LRTI について、ニルセビマブによる統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 78.4%（95% CI：51.9, 90.3、p = 0.0002）であった。Study 3 推奨用量では、プラセボに対する RRR は 86.5%（95% CI：53.5, 96.1）と推定された。

MELODY 主要コホートでは、Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）に対する有効性は、事前に規定した多重性を調整した階層的検定手順に従って解析した。MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団では、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 73.5%（95% CI：50.2, 85.9、$p < 0.0001$）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.2.1.a）。正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象とした MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団では、推奨用量のニルセビマブによる入院を伴う MA RSV LRTI に対する統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示された（プラセボに対する RRR：77.3%、95% CI：50.3, 89.7、$p = 0.0002$）（表 18）。

MELODY 主要コホートでは、入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性の推定値は臨床的に意味があると考えられるものの、統計学的に有意ではなく（プラセボに対する RRR：62.1%、95% CI：-8.6, 86.8、$p = 0.0708$）、COVID-19 パンデミックの影響前の当初の目標よりも被験者数が少なく、イベント数が少なかった（ニルセビマブ群 6 例［0.6%］、プラセボ群 8 例［1.6%］）ことを反映していた（表 18）。イベント数が少なかったことには、南半球における COVID-19 のパンデミックによるイベント発現割合に対する影響も寄与していた。

より大規模な集団である MELODY 併合コホート（3012 例）における事前に規定した探索的解析では、入院を伴う MA RSV LRTI はニルセビマブ群で 9 例（0.4%）、プラセボ群で 20 例（2.0%）に認められ、入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性が認められた（プラセボに対する RRR：76.8%、95% CI：49.4, 89.4）。

MA RSV LRTI を発現した被験者のうち、入院を必要とした被験者の割合は、各試験対象集団の間で類似していた。ニルセビマブ群とプラセボ群を併合した場合、Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した被験者のうち、入院を必要とした被験者の割合は、極早産児及び中等度早産児を対象とした Study 3 で 39.4%（28/71 例）、Study 3 推奨用量で 48.5%（16/33 例）、正期産児及び後期早産児を対象とした MELODY 主要コホートで 37.8%（14/37 例）、MELODY 併合コホートで 37.2%（29/78 例）であった（表 18、表 17）。

MELODY 併合コホートのデータにより、入院の評価項目について MELODY 主要コホート単独よりも正確な推定値が得られた。さらに、RS ウイルス感染症のリスクは MELODY 主要コホートと MELODY 安全性コホートの間で類似しており、MA RSV LRTI に対する有効性は MELODY 主要コホートと MELODY 併合コホートの間で一貫していたため、MELODY 主要コホートと MELODY 安全性コホートのデータの併合（MELODY 併合コホート）が支持された。プラセボ群における RS ウイルス感染症の発現割合は MELODY 主要コホートと MELODY 安全性コホートの間で類似しており、MA RSV LRTI の発現割合はそれぞれ 5.0%及び 5.7%、入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合はそれぞれ 1.6%及び 2.4%であった。また、入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例における症状の発現割合（2.7.3.3.2.4.5 項）並びに酸素療法、呼吸補助及び ICU への入院を必要とした被験者の割合及び期間（臨床に関する概括評価 2.5.4.3.2.2 項及び 2.7.3.3.2.4.5 項）は、2 つのコホートの間で類似していた。

コホート間の効果の一貫性をさらに評価するため、コホートの違いの交絡の可能性を考慮しながら、CMH 検定により治験薬と入院を伴う MA RSV LRTI の関連性を検定した。層別の効果の均質性を Breslow-Day 検定を用いて評価した結果、各層のオッズ比が均質であるという帰無仮説は棄却されず（$p = 0.1818$）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 145.4）、2 つのコホートの併合が適切であることが支持された。MELODY 併合コホートにおける推定値は MELODY 主要コホートの結果と類似しており、試験対象集団全体における有効性の正確で代表的な推定値を提供するものであった。

以上より、解析対象集団の間で一貫したニルセビマブのベネフィットが認められ（表 18）、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるすべての小児における入院を伴う MA RSV LRTI に対して臨床的に意味のある有効性が支持された。

表 18　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）に対する有効性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

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

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

[b] Multiplicity-protected analysis of the secondary endpoint, prespecified in the MELODY or Study 3 CSPs.

[c] Exploratory endpoint prespecified in MELODY SAP Addendum 2 (see Appendix 16.1.9, MELODY CSR, Module 5.3.5.1).

[d] Analysis specified after data in Study 3 had been revealed.

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

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

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

2.7.3.3.2.3 RS ウイルスのサブタイプ別の有効性の解析及び追加のウイルス学的解析

臨床開発プログラム全体で、ニルセビマブの抗ウイルス活性について評価した。Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート、MELODY 安全性コホート及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団では、Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI、表 19）及び副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI、表 20）の発現割合はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で数値的に低く、ニルセビマブは RS ウイルスの A 型及び B 型の両方のサブタイプに対して効果を示した（Study 3 推奨用量では、主要評価項目の発現割合は RS ウイルス A 型ではニルセビマブ群で 1.2%、プラセボ群で 9.0%、RS ウイルス B 型ではニルセビマブ群で 0.9%、プラセボ群で 4.1%であった。MELODY 主要コホートでは、主要評価項目の発現割合は RS ウイルス A 型ではニルセビマブ群で 1.2%、プラセボ群で 4.2%、RS ウイルス B 型ではニルセビマブ群で 0.0%、プラセボ群で 0.8%であった）。

MELODY 主要コホートでは MA RSV LRTI を発現した症例の大部分（33/37 例）が RS ウイルス A 型によるものであったが、MELODY 安全性コホートでは MA RSV LRTI を発現した症例の大部分（35/41 例）が RS ウイルス B 型によるものであった。これらの結果は、優勢な RS ウイルスのサブタイプが年ごとに交代するという季節的な傾向と一致している（Laham et al 2017）。

Study 3、MELODY（主要コホート及び併合コホート）、MEDLEY（シーズン 1 及びシーズン 2）、MUSIC 及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における Day 151 までの遺伝子型及び表現型による耐性ウイルス評価の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.4.3 項に要約した。

以上より、これらのデータから、ニルセビマブは RS ウイルスの A 型及び B 型の両方のサブタイプに対して Day 151 まで中和活性を示すことが支持された。

表 19　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における RS ウイルスのサブタイプ別の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合：MELODY 主要コホート、MELODY 安全性コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

RSV Subtype	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA				Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		MELODY 安全性コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo (N = 496)	Nirsevimab (N = 994)	Placebo (N = 507)	Nirsevimab (N = 1015)	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
Total	25 (5.0)	12 (1.2)	29 (5.7)	12 (1.2)	46 (9.5)	25 (2.6)	26 (9.0)	7 (1.2)	51 (6.5)	19 (1.2)
RSV A	21 (4.2)	12 (1.2)	4 (0.8)	2 (0.2)	24 (5.0)	11 (1.1)	14 (4.8)	2 (0.4)	35 (4.5)	14 (0.9)
RSV B	4 (0.8)	0 (0.0)	25 (4.9)	10 (1.0)	22 (4.5)	14 (1.4)	12 (4.1)	5 (0.9)	16 (2.0)	5 (0.3)

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

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

LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.2.1.7.a, Table 14.2.1.7.b, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.1.7, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Table 1.2.4.2, IEA, Module 5.3.5.3; Table 57.3, IEA, Module 5.3.5.3.

表 20　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における RS ウイルスのサブタイプ別の Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合：MELODY 主要コホート、MELODY 安全性コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

RSV Subtype	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		MELODY 安全性コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo (N = 496)	Nirsevimab (N = 994)	Placebo (N = 507)	Nirsevimab (N = 1015)	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
Total	8 (1.6)	6 (0.6)	12 (2.4)	3 (0.3)	20 (4.1)	8 (0.8)	13 (4.5)	3 (0.5)	21 (2.7)	9 (0.6)
RSV A	6 (1.2)	6 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.1)	12 (2.5)	5 (0.5)	8 (2.8)	2 (0.4)	14 (1.8)	8 (0.5)
RSV B	2 (0.4)	0 (0.0)	10 (2.0)	2 (0.2)	8 (1.7)	3 (0.3)	5 (1.7)	1 (0.2)	7 (0.9)	1 (0.1)

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

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

LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.2.1.7.a, Table 14.2.1.7.b, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.1.7, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Table 1.2.4.2, IEA, Module 5.3.5.3; Table 57.3, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.2.4 探索的評価項目

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

治験実施計画書で規定した副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）の解析（2.7.3.3.2.2.2 項）に加えて、MELODY 主要コホートの盲検解除前に探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）を事前に規定した（2.7.3.1.2.2.3 項及び MELODY の統計解析計画書補遺 1［第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.9］Section 2）。

MA RSV LRTI（非常に重度）を発現した症例では、重症度に関連する徴候及び症状を有する症例の割合は入院を伴う MA RSV LRTI の症例と比較して高く、より重症度の高い症例であることが示唆された（表 42）。

極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）では、MA RSV LRTI（非常に重度）について、ニルセビマブによるプラセボに対する RRR は Study 3 で 87.5%（95% CI：62.9, 95.8）、Study 3 推奨用量で 100.0%（95% CI：79.7, NE）と推定された（表 21）。

正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）では、MA RSV LRTI（非常に重度）について、ニルセビマブによるプラセボに対する RRR は MELODY 主要コホートで 64.2%（95% CI：-12.1, 88.6）、MELODY 併合コホートで 78.6%（95% CI：48.8, 91.0）と推定された（表 21）。

推奨用量のニルセビマブを投与された正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）（MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団）では、MA RSV LRTI（非常に重度）について、ニルセビマブによるプラセボに対する RRR は 86.0%（95% CI：62.5, 94.8）と推定された（表 21）。

表 21　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの探索的評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）に対する有効性：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

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

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

[b] Prespecified in the MELODY SAP Addendum 1 (not multiplicity protected) (see Appendix 16.1.9, MELODY CSR, Module 5.3.5.1).

[c] Prespecified in the MELODY SAP Addendum 2 (not multiplicity protected) (see Appendix 16.1.9, MELODY CSR, Module 5.3.5.1).

[d] Analysis specified after data in Study 3 had been revealed.

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

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

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

Source: Table 14.2.8.1.a, Table 14.2.8.1.c, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.2.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Tables 44.1, 44.2, 44.3, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.2.4.1.1 呼吸器疾患の重症度全体を通しての探索的有効性解析

呼吸器疾患の重症度全体を通して有効性を評価し、発現割合の低い入院又は重度の転帰に至った症例の評価を補足するため、事後解析として、重症度の複合順序スコア（4 段階）を導出し、それを比例オッズモデルを用いて解析し、スコアの分布全域における効果の推定値を算出した。

重症度の複合順序スコア（4 段階）は、事前に規定した重要な有効性評価項目（主要評価項目である MA RSV LRTI、重要な副次評価項目である入院を伴う MA RSV LRTI、探索的評価項目である MA RSV LRTI［非常に重度］）を用いて導出した（表 22）。

表 22　MA RSV LRTI の重症度の複合順序スコア：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Scale level	Criteria	N [a]
1	Subject did not have MA RSV LRTI through 150 days post dose	2280
2	Subject had an MA RSV LRTI but was not hospitalised through 150 days post dose	40
3	Subject had an MA RSV LRTI with hospitalisation (but did not qualify as very severe) through 150 days post dose	7
4	Subject had a MA RSV LRTI (very severe) through 150 days post dose	23

[a] N indicates the number of subjects (from within the MELODY/Study 3 Proposed Dose pool) within each scale level of the ordinal severity scale.

MA RSV LRTI = Medically attended respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection (ie, the protocol-defined primary efficacy endpoint).
Source: Table 103, IEA, Module 5.3.5.3.

複合順序スコアの解析は、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団を対象として、試験及び層別因子（ランダム化時の月齢及び半球）を共変量に含む順序ロジスティック回帰モデルを用いて実施した（表 23）。

本解析の結果、プラセボに対するニルセビマブのオッズ比は 0.175（95% CI：0.103, 0.299）であった。

順序ロジスティック回帰は、比例オッズの仮定の下で、重症度の水準間における共通のオッズ比を計算することができる。比例オッズについてのスコア検定の結果、比例オッズの仮定が満たされていることが示され（p = 0.1970）、そのオッズ比が重症度の複合スコアの全水準を通して共通のオッズ比を表していることが示された。

表 23　比例オッズモデル：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Comparison	Odds Ratio	95% CI	p-value
Nirsevimab versus Placebo	0.175	0.103% to 0.299%	< 0.0001

Ordinal logistic regression model with study and strata as factors (age at randomisation and hemisphere).
Ordered descending values of the ordinal variable were modelled (ie, the probability of having more severe RSV disease).
CI = confidence interval; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Table 103, IEA, Module 5.3.5.3.

以上より、ニルセビマブを投与された被験者における RS ウイルス感染症発現のオッズは、プラセボを投与された被験者の約 0.175 倍であり、ニルセビマブはプラセボと比較して 82.5%の有効性を呼吸器疾患の重症度全体で一貫して有することが示された。

2.7.3.3.2.4.2 MA RSV LRTI の代替定義を用いた有効性解析

MELODY 主要コホートでは、より完全な評価を実施するため、代替定義を用いた有効性評価項目を MELODY 主要コホートの盲検解除前に事前に規定した。また、Study 3、Study 3 推奨用量及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団では、事後解析として同様の解析を実施した（評価項目の定義は表 5）。

中央判定の RT-PCR 検査が RS ウイルス陽性で治験実施計画書の定義に合致する Day 151 までの下気道感染のみを含めた主要評価項目（MA RSV LRTI：Study 3 で 71 例、MELODY 主要コホートで 37 例）と比較して、治験責任（分担）医師の判断に基づく下気道感染もイベントに含めた場合はイベント数が増加し（すべての MA RSV LRTI：Study 3 で 79 例、MELODY 主要コホートで 48 例）、RS ウイルスの検査（医療機関又は中央判定）を問わない下気道感染もイベントに含めた場合はさらにイベント数が増加した（すべての MA RSV LRTI［検査を問わない］下気道感染：Study 3 で 94 例、MELODY 主要コホートで 54 例）（表 24）。

すべての MA RSV LRTI 及びすべての MA RSV LRTI（検査を問わない）イベントを発現した症例では、重症度の指標とした徴候及び症状の発現割合が MA RSV LRTI の症例と類似しており、主要評価項目の定義に該当する症例と重症度が類似した症例であることが示唆された（表 42）。

Study 3、Study 3 推奨用量及び MELODY 主要コホートのいずれでも、Day 151 までのすべての MA RSV LRTI 及びすべての MA RSV LRTI（検査を問わない）の下気道感染に対するニルセビマブ単回投与の有効性の点推定値は、MA RSV LRTI の結果と一貫しており、これらの評価資料の試験における主要評価項目の結果の頑健性が支持された（表 24）。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団でも、Day 151 までのすべての MA RSV LRTI 及びすべての MA RSV LRTI（検査を問わない）の下気道感染に対するニルセビマブ単回投与の有効性の点推定値は、MA RSV LRTI の結果と一貫していた（プラセボに対する RRR：79.5%、95% CI：65.9, 87.7）（表 24）。

表 24　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までのすべての MA RSV LRTI（中央判定 RT-PCR 又はその他の検査で RS ウイルス陽性）の代替定義を用いた有効性解析：MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo N = 496	Nirsevimab N = 994	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
MA RSV LRTI – primary analysis (for comparison with exploratory analyses) [f]								
Subjects with events n (%)	25 (5.0)	12 (1.2)	46 (9.5)	25 (2.6)	26 (9.0)	7 (1.2)	51 (6.5)	19 (1.2)
Subjects requiring imputation n (%)	6 (1.2)	15 (1.5)	11 (2.3)	24 (2.5)	4 (1.4)	10 (1.8)	10 (1.3)	25 (1.6)
RRR (95% CI) p-value	74.5% (49.6% to 87.1%) p < 0.0001 [b]		70.1% (52.3% to 81.2%) p < 0.0001 [b]		86.2% (68.0% to 94.0%) [e]		79.5% (65.9% to 87.7%) [c]	
All MA RSV LRTI – exploratory endpoint based on alternative case definition [f]								
Subjects with events n (%)	33 (6.7)	15 (1.5)	50 (10.3)	29 (3.0)	27 (9.3)	9 (1.6)	60 (7.6)	24 (1.5)
RRR (95% CI)	77.3% (58.5% to 87.5%) [c]		71.0% (54.7% to 81.4%) [d]		83.0% (64.3% to 91.9%) [d]		79.8% (67.9% to 87.3%) [d]	
All MA RSV (any test) LRTI – exploratory endpoint based on alternative case definition [f]								
Subjects with events n (%)	37 (7.5)	17 (1.7)	57 (11.8)	37 (3.8)	30 (10.3)	17 (3.0)	67 (8.5)	34 (2.2)
RRR (95% CI)	77.0% (59.6% to 86.9%) [c]		67.5% (51.6% to 78.2%) [d]		71.1% (48.5% to 83.8%) [d]		74.4% (61.7% to 82.9%) [d]	

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

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

[c] Prespecified in the MELODY SAP Addendum 1 (not multiplicity protected) (see Appendix 16.1.9, MELODY CSR, Module 5.3.5.1).

[d] Analysis specified after data in Study 3 had been revealed.

[e] Data presented from the CMH analysis, due to lack of convergence for the primary Poisson regression with robust variance analysis.

[f] All analyses were Poisson regression with robust variance (except where noted; see footnote e).

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

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; n = number of events observed; N = number of subjects; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus; RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction; SAP = statistical analysis plan; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 14.2.1.1.a, 14.2.8.2.a, and 14.2.8.3.a, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.1.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Tables 25.1, 25.2, 30.1, 30.3, 30.4, 43.1, 43.2, IEA, Module 5.3.5.3; Table 1.2.1.2, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.2.4.3 入院を伴うRSウイルスによる呼吸器疾患に対する有効性

副次評価項目（入院を伴うMA RSV LRTI）よりも包括的な定義を用いた入院を伴うイベントの評価項目として、「入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患」及び「入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患（検査を問わない）」の 2 つを追加で定義した。2.7.3.1.2.2.3 項に記載したとおり、欠測データを有する症例を含め、すべての潜在的な症例を解析することを保証するため、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団を対象にこれらの評価項目を解析した。

Study 3 及び MELODY 主要コホートでは、入院を伴う MA LRTI を発現した被験者のうち、RS ウイルスの中央判定 RT-PCR 検査の結果が得られた被験者の割合はそれぞれ 89%（85/96 例）及び 94%（31/33 例）であった。また、最適な 48 時間以内に検体が得られた被験者の割合はそれぞれ 49%（47/96 例）及び 79%（26/33 例）であった（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 56.2、Table 56.3）。

Study 3、Study 3 推奨用量及び MELODY 主要コホートにおけるこれらの代替定義を用いた評価項目の解析では、有効性の点推定値に高い一貫性が認められ（表 25）、副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）の結果の頑健性が支持された。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団でも、有効性の点推定値は副次評価項目と代替定義を用いた評価項目の間で一貫していた。

表 25　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの入院を伴う評価項目の代替定義を用いた有効性解析：MELODY 主要コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo N = 496	Nirsevimab N = 994	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
MA RSV LRTI with hospitalisation – secondary endpoint (for comparison with exploratory analyses)								
Subjects with events n (%)	8 (1.6)	6 (0.6)	20 (4.1)	8 (0.8)	13 (4.5)	3 (0.5)	21 (2.7)	9 (0.6)
RRR (95% CI) p-value	62.1% (-8.6% to 86.8%) p = 0.0708 [b]		78.4% (51.9% to 90.3%) p = 0.0002 [b]		86.5% (53.5% to 96.1%) [d]		77.3% (50.3% to 89.7%) p = 0.0002 [b]	
All MA RSV respiratory illness with hospitalisation – exploratory endpoint based on alternative case definition								
Subjects with events n (%)	9 (1.8)	7 (0.7)	20 (4.1)	8 (0.8)	13 (4.5)	3 (0.5)	22 (2.8)	10 (0.6)
RRR (95% CI)	61.1% (-3.9% to 85.4%) [c]		80.0% (55.0% to 91.1%) [d]		88.3% (59.1% to 96.6%) [d]		77.1% (51.9% to 89.1%) [d]	
All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation – exploratory endpoint based on alternative case definition								
Subjects with events n (%)	11 (2.2)	9 (0.9)	23 (4.8)	14 (1.4)	15 (5.2)	8 (1.4)	26 (3.3)	17 (1.1)
RRR (95% CI)	59.0% (1.8% to 82.9%) [c]		69.6% (41.5% to 84.2%) [d]		72.9% (36.9% to 88.4%) [d]		67.1% (39.7% to 82.0%) [d]	

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

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

[c] Prespecified in the MELODY SAP Addendum 1 (not multiplicity protected) (see Appendix 16.1.9, MELODY CSR, Module 5.3.5.1).

[d] Analysis specified after data in Study 3 had been revealed.

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

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; n = number of events observed; N = number of subjects; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus; SAP = statistical analysis plan; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 14.2.2.1.a, 14.2.8.4.a, and 14.2.8.5.a, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.2.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Tables 25.4, 25.5, 30.6, 30.8, 30.9, 43.4, 43.5, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.2.4.4 「原因を問わない」呼吸器疾患に対する有効性

主要コホートでは、「原因を問わない」呼吸器疾患（RS ウイルスに限定されない呼吸器疾患）に対するニルセビマブの影響を評価する探索的解析も実施した（表 26）。ニルセビマブのような予防的介入の評価を実施する場合、ある病原体が別の病原体に交代する可能性を考慮する必要がある。RS ウイルスによる呼吸器疾患の発現割合を低下させることにより、別の原因の呼吸器疾患の発現割合が上昇すれば、呼吸器疾患全体の発現割合が低下しない可能性がある。

そのような、交代した別の病原体による呼吸器疾患を含めた「原因を問わない」呼吸器疾患の評価項目（すべての MA LRTI ［原因を問わない］及び入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患［原因を問わない］）に対する有効性の解析では、プラセボを上回るニルセビマブの全体的なベネフィットが示され（表 26）、全体的なベネフィットは「交代」の可能性を上回ることが確認された。

表 26　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの原因を問わない呼吸器疾患の代替定義を用いた有効性解析：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA				Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		MELODY 併合コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo N = 496	Nirsevimab N = 994	Placebo N = 1003	Nirsevimab N = 2009	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
All MA LRTI (any cause) – exploratory endpoint based on alternative case definition										
Subjects with events n (%)	77 (15.5)	92 (9.3)	139 (13.9)	171 (8.5)	125 (25.8)	191 (19.7)	72 (24.8)	99 (17.4)	149 (19.0)	191 (12.2)
RRR (95% CI)	40.3% (20.7% to 55.0%) [b]		38.2% (23.7% to 50.0%)		23.8% (7.2% to 37.4%) [b]		29.9% (8.3% to 46.4%) [b]		35.4% (21.5% to 46.9%) [b]	
All MA respiratory illness with hospitalisation (any cause) – exploratory endpoint based on alternative case definition										
Subjects with events n (%)	16 (3.2)	24 (2.4)	37 (3.7)	45 (2.2)	46 (9.5)	53 (5.5)	35 (12.1)	33 (5.8)	51 (6.5)	57 (3.6)
RRR (95% CI)	24.9% (-40.0% to 59.7%) [b]		38.9% (6.3% to 60.2%) [b]		42.5% (16.0% to 60.7%) [b]		52.1% (24.6% to 69.6%) [b]		43.8% (18.8% to 61.1%) [b]	

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

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

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

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; n = number of events observed; N = number of subjects; RRR = relative risk reduction; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 25.3, 25.6, 27.1.1, 27.1.2, 30.5, 30.10, 43.3, 43.6, 141.10, and 141.12, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.2.4.5 疾患重症度の指標及び治療の詳細

入院を伴う MA RSV LRTI：疾患重症度の指標

有効性評価に用いた併合集団に含まれる Study 3 推奨用量及び MELODY 主要コホートにおいて、入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例の重症度に関する指標の詳細を表 27 に示す。発現例数は少なかったものの、Study 3 推奨用量と比較して MELODY 主要コホートで発現割合が高かった喉音発生を除き、各指標の割合は 2 試験間で類似していた。

また、MELODY 併合コホート及び Study 3 の間でも各指標の割合は類似していた（表 27）。

表 27　入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量

Treatment group	Treatment modality			
	MELODY 主要コホート	MELODY 併合コホート	Study 3	Study 3 推奨用量
Admission to hospital, number of subjects				
Nirsevimab	6	45	8	3
Placebo	8	37	20	13
Total	14	82	28	16
Increased respiratory rate, number (%) of subjects				
Nirsevimab	3 (50.0)	5 (55.6)	7 (87.5)	2 (66.7)
Placebo	6 (75.0)	15 (75.0)	13 (65.0)	8 (61.5)
Total	9 (64.3)	20 (69.0)	20 (71.4)	10 (62.5)
Hypoxaemia, number (%) of subjects				
Nirsevimab	3 (50.0)	5 (55.6)	3 (37.5)	0 (0.0)
Placebo	4 (50.0)	11 (55.0)	11 (55.0)	7 (53.8)
Total	7 (50.0)	16 (55.2)	14 (50.0)	7 (43.8)
O_2 saturation < 92%				
Nirsevimab	3 (50.0)	4 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Placebo	4 (50.0)	9 (45.0)	4 (20.0)	3 (23.1)
Total	7 (50.0)	13 (44.8)	4 (14.3)	3 (18.8)
O_2 saturation < 90%				
Nirsevimab	2 (33.3)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Placebo	4 (50.0)	7 (35.0)	2 (10.0)	1 (7.7)
Total	6 (42.9)	10 (34.5)	2 (7.1)	1 (6.3)
Acute hypoxic or ventilatory failure, number (%) of subjects				
Nirsevimab	1 (16.7)	1 (11.1)	1 (12.5)	0 (0.0)
Placebo	1 (12.5)	6 (30.0)	2 (10.0)	2 (15.4)
Total	2 (14.3)	7 (24.1)	3 (10.7)	2 (12.5)
New onset apnoea, number (%) of subjects				
Nirsevimab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Placebo	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	3 (23.1)
Total	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	3 (18.8)

表 27　入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量

Treatment group	Treatment modality			
	MELODY 主要コホート	MELODY 併合コホート	Study 3	Study 3 推奨用量
Nasal flaring, number (%) of subjects				
Nirsevimab	2 (33.3)	3 (33.3)	5 (62.5)	2 (66.7)
Placebo	3 (37.5)	4 (20.0)	7 (35.0)	6 (46.2)
Total	5 (35.7)	7 (24.1)	12 (42.9)	8 (50.0)
Retractions (intercostal, subcostal or supraclavicular retractions), number (%) of subjects				
Nirsevimab	5 (83.3)	8 (88.9)	7 (87.5)	2 (66.7)
Placebo	8 (100.0)	19 (95.0)	18 (90.0)	13 (100.0)
Total	13 (92.9)	27 (93.1)	25 (89.3)	15 (93.8)
Grunting, number (%) of subjects				
Nirsevimab	3 (50.0)	3 (33.3)	2 (25.0)	0 (0.0)
Placebo	1 (12.5)	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (7.7)
Total	4 (28.6)	6 (20.7)	3 (10.7)	1 (6.3)
Dehydration, number (%) of subjects				
Nirsevimab	1 (16.7)	1 (11.1)	3 (37.5)	0 (0.0)
Placebo	1 (12.5)	3 (15.0)	3 (15.0)	2 (15.4)
Total	2 (14.3)	4 (13.8)	6 (21.4)	2 (12.5)

LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Table 14.2.4.2.1.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Tables 68.2, 69.2, 156.1, 223.3, and 267.2, IEA, Module 5.3.5.3.

入院を伴う MA RSV LRTI：治療の詳細

Study 3 及び MELODY の解析対象集団における入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例に行った治療の詳細を表 28 に示す。

在胎期間 29 週以上の小児を対象とした Study 3 推奨用量及び MELODY 主要コホートでは、酸素療法を必要とした被験者の割合及び期間は試験間で類似していた。ただし、Study 3 推奨用量の被験者では、呼吸補助及び ICU での治療を必要とする割合が高い傾向が認められた。

表 28　　Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例に対する治療：Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート

Treatment group	Treatment modality			
	Study 3	Study 3 推奨用量	MELODY 主要コホート	MELODY 併合コホート
Admission to hospital (number of subjects)				
Nirsevimab	8	3	6	9
Placebo	20	13	8	20
Total	28	16	14	29
Duration of hospital stay (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	7.5 (3.9)	4.0 (1.0)	7.2 (4.6)	6.8 (3.8)
Placebo	8.3 (4.3)	8.8 (4.4)	4.0 (2.2)	5.0 (2.2)
Total	8.0 (4.2)	7.9 (4.4)	5.4 (3.7)	5.5 (2.8)
Oxygen (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	4 (50.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	6 (66.7)
Placebo	15 (75.0)	11 (84.6)	6 (75.0)	16 (80.0)
Total	19 (67.9)	11 (68.8)	10 (71.4)	22 (75.9)
Duration of oxygen (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	9.0 (3.2)	N/A	3.5 (1.9)	4.0 (2.1)
Placebo	5.5 (3.4)	6.6 (3.3)	4.3 (2.3)	4.3 (1.9)
Total	6.3 (3.6)	6.6 (3.3)	4.0 (2.1)	4.2 (1.9)
CPAP or HFNC (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
Placebo	4 (20.0)	4 (30.8)	1 (12.5)	2 (10.0)
Total	4 (14.3)	4 (25.0)	2 (14.3)	3 (10.3)
Mechanical ventilation (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Placebo	1 (5.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	1 (3.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Admission to ICU (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Placebo	5 (25.0)	5 (38.5)	1 (12.5)	1 (5.0)

表 28　　Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例に対する治療：Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート

Treatment group	Treatment modality			
	Study 3	Study 3 推奨用量	MELODY 主要コホート	MELODY 併合コホート
Total	5 (17.9)	5 (31.3)	1 (7.1)	2 (6.9)
Duration of ICU stay (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	N/A	N/A	N/A	6.0 (N/A)
Placebo	7.4 (4.6)	7.4 (4.6)	5.0 (N/A)	5.0 (N/A)
Total	7.4 (4.6)	7.4 (4.6)	5.0 (N/A)	5.5 (0.7)

CPAP = continuous positive airway pressure; HFNC = high-flow nasal canulae; ICU = intensive care unit; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N/A = not applicable; RSV = respiratory syncytial virus; SD = standard deviation.

Source: Table 134, IEA, Module 5.3.5.3.

入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例における酸素飽和度の最小値の詳細を表 29 に示す。本データでは、酸素飽和度の低下が記録された被験者は 28/57 例（49%）、酸素飽和度が 90%未満であった被験者は 12/57 例（21%）であった。

ただし、酸素療法を必要とする被験者が 41/57 例（72%）であったことから、酸素飽和度の測定値に基づく検討では症例の重症度を過小評価している。酸素療法を必要とした 41 例のうち、13 例では酸素飽和度は正常であったと症例報告書に記録されていた。治験責任（分担）医師は医療機関の記録から酸素飽和度の完全な測定値を可能な限り取得したが、酸素療法を受けていない状態での酸素飽和度は得られていなかった。酸素飽和度が正常であったと記録されていたものの、これらの被験者はいずれも 2 日以上の酸素療法を必要としたことから、重大な呼吸障害を発現していたことは明らかであった。

表 29　　Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI を発現した症例の酸素飽和度：Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート

		Subjects, number						
		All MA RSV LRTI with Hospitalisation	Requiring O_2	Lowest documented O_2 saturation was normal [a]	Lowest documented O_2 saturation < 95 to ≥ 93 [a]	Lowest documented O_2 saturation < 93 to ≥90 [b]	Lowest documented O_2 saturation < 90 [c]	O_2 saturation not documented
Study 3	Nirsevimab	8	4	1	1	2	0	0
	Placebo	20	15	6	3	4	2	0
Study 3 推奨用量	Nirsevimab	3	0	0	0	0	0	0
	Placebo	13	11	5	2	3	1	0
MELODY 主要コホート	Nirsevimab	6	4	1	0	1	2	0
	Placebo	8	6	2	0	0	4	0
MELODY 併合コホート	Nirsevimab	9	6	1	1	1	3	0
	Placebo	20	16	5	1	3	7	0
Total subjects, n		57	41	13	6	10	12	0

[a] Duration of oxygen treatment was ≥ 2 days in all subjects, except for 1 subject randomised to placebo in MELODY (All Subjects) who received oxygen for 1 day.

[b] Duration of oxygen treatment was ≥ 2 days in all subjects, except for 1 subject receiving placebo in Study 3 (> 5 kg weight) who received oxygen for 1 day.

[c] Duration of oxygen treatment was ≥ 2 days in all subjects.

LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Table 133, IEA, Module 5.3.5.3.

評価項目別の疾患重症度の指標

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団について、評価項目の定義と関連する症状の発現割合（ニルセビマブ群とプラセボ群の併合データ）を表 30 に示す。

疾患重症度の指標となる徴候が認められた被験者の割合は、MA RSV LRTI、入院を伴う MA RSV LRTI、MA RSV LRTI（非常に重度）の順に増加し、これらの評価項目の定義から想定された重症度の上昇と一致していた。例えば、全症例のうち低酸素血症が認められた被験者の割合は、MA RSV LRTI が 35.7%、入院を伴う MA RSV LRTI が 46.7%、MA RSV LRTI（非常に重度）が 56.5%であり、この傾向はニルセビマブ群とプラセボ群の両方で認められた。

疾患重症度の指標となる徴候が認められた被験者の割合について、主要評価項目（MA RSV LRTI）、すべての MA RSV LRTI、及びすべての MA RSV LRTI（検査を問わない）の評価項目の間で明らかな差は認められなかったが、すべての MA LRTI（原因を問わない）の症例では、RS ウイルスと関連する症例と比較して疾患重症度の指標となる徴候が認められた被験者の割合が低く、重症度が低い傾向が認められた。入院を伴う評価項目についても同様の傾向が認められた。

MELODY 併合コホート及び Study 3 における疾患重症度の指標も提示する（表 41）。試験、投与群及び地域別の疾患重症度の指標の詳細は 2.7.3.6.3 項（表 42 及び表 43）に示した。

表 30　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標（評価項目別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Statistic	MA RSV LRTI (Primary Endpoint)	MA RSV LRTI with hosp (Secondary Endpoint)	MA RSV LRTI (very severe)	All MA RSV (any test) LRTI	All MA RSV LRTI	All MA RSV (any test) respiratory illness with hosp	All MA RSV respiratory illness with hosp	All MA LRTI (any cause)	All MA respiratory illness with hosp (any cause)
Total – MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団									
N	70	30	23	101	84	43	32	340	108
Inc resp rate	41 (58.6)	19 (63.3)	15 (65.2)	46 (45.5)	41 (48.8)	24 (55.8)	19 (59.4)	155 (45.6)	59 (54.6)
Hypoxaemia	25 (35.7)	14 (46.7)	13 (56.5)	36 (35.6)	26 (31.0)	24 (55.8)	14 (43.8)	59 (17.4)	37 (34.3)
O_2 < 92%	14 (20.0)	10 (33.3)	10 (43.5)	23 (22.8)	15 (17.9)	18 (41.9)	10 (31.3)	32 (9.4)	26 (24.1)
O_2 < 90%	7 (10.0)	7 (23.3)	7 (30.4)	14 (13.9)	7 (8.3)	14 (32.6)	7 (21.9)	22 (6.5)	21 (19.4)
Acute HVF	4 (5.7)	4 (13.3)	4 (17.4)	9 (8.9)	4 (4.8)	9 (20.9)	4 (12.5)	12 (3.5)	14 (13.0)
NOA	3 (4.3)	3 (10.0)	3 (13.0)	5 (5.0)	3 (3.6)	5 (11.6)	3 (9.4)	9 (2.6)	9 (8.3)
Nasal flaring	18 (25.7)	13 (43.3)	10 (43.5)	20 (19.8)	18 (21.4)	15 (34.9)	13 (40.6)	43 (12.6)	27 (25.0)
Retractions	54 (77.1)	28 (93.3)	22 (95.7)	63 (62.4)	55 (65.5)	35 (81.4)	27 (84.4)	134 (39.4)	75 (69.4)
Grunting	8 (11.4)	5 (16.7)	5 (21.7)	9 (8.9)	8 (9.5)	6 (14.0)	5 (15.6)	12 (3.5)	6 (5.6)
Dehydration	4 (5.7)	4 (13.3)	4 (17.4)	8 (7.9)	4 (4.8)	8 (18.6)	4 (12.5)	12 (3.5)	13 (12.0)

Data presented for number (%) of subjects who had the relevant sign of clinical severity (eg, nasal flaring), with the denominator being the number of subjects with an endpoint event (as defined in column headers). For subjects with multiple events, only the first event is included in the analysis.

Total = all treatment groups

acute HVF = acute hypoxic or ventilatory failure; hosp = hospitalisation; inc resp rate = increased respiratory rate; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects with events; NOA = new onset apnoea; O_2 = oxygen saturation; RSV = respiratory syncytial virus; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 58.1, 58.2, 58.3, 58.4, 58.5, 58.6, 58.7, 58.8, 58.9, IEA, Module 5.3.5.3.

評価項目別のイベントを発現した症例に行った治療の詳細

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団でみられた RS ウイルスによる入院を伴う評価項目別に、イベントを発現した症例に行った治療を表 31 に要約する。両投与群含めた全体で、副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）を発現した症例のうち酸素補給を必要とした割合は 70.0%、CPAP/HFNC による気道確保を必要とした割合は 20.0%、人工呼吸器を必要とした被験者は 1 例（3.3%、本被験者は CPAP も必要とした）であった。MA RSV LRTI（非常に重度）を発現した症例では、酸素補給（91.3%）及び CPAP/HFNC（26.1%）を必要とした割合が高かった。MELODY 併合コホート及び Study 3 におけるこれらのデータ並びに MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における地域別のデータを 2.7.3.6.3 項（表 44、表 45 及び表 46）に示した。

ニルセビマブ群の RS ウイルス感染症例では、プラセボ群の感染症例と比較して重症度が低いことが示された。RS ウイルス感染による入院が認められた被験者では、プラセボ群と比較してニルセビマブ群で酸素補給、CPAP/HFNC による呼吸補助、又は ICU への入院を必要とした割合は数値的に低く、酸素補給の使用期間及び入院期間の平均値は数値的に短かった。ニルセビマブ群及びプラセボ群で入院を伴う MA RSV LRTI が発現した症例のうち、酸素補給を必要とした割合はそれぞれ 44.4%（4/9 例）及び 81.0%（17/21 例）、CPAP/HFNC を必要とした割合は 11.1%（1/9 例）及び 23.8%（5/21 例）、ICU へ入院した割合は 0.0%（0/9 例）及び 28.6%（6/21 例）であった。ニルセビマブ群及びプラセボ群で MA RSV LRTI（非常に重度）が発現した症例のうち、酸素補給を必要とした割合はそれぞれ 80.0%（4/5 例）及び 94.4%（17/18 例）、CPAP/HFNC を必要とした割合は 20.0%（1/5 例）及び 27.8%（5/18 例）、ICU へ入院した割合は 0.0%（0/5 例）及び 33.3%（6/18 例）であった（表 31）。

表 31　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの RS ウイルスによる入院を伴うイベントを発現した症例に対する治療（評価項目別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Treatment group	Treatment modality			
	MA RSV LRTI with hospitalisation – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	All MA RSV respiratory illness with hospitalisation – Exploratory	All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation – Exploratory
Admission to hospital (number of subjects) [a]				
Nirsevimab	9	5	10	17
Placebo	21	18	22	26
Total	30	23	32	43
Duration of hospital stay (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	6.1 (4.0)	7.6 (5.0)	6.1 (4.0)	5.5 (3.4)
Placebo	7.0 (4.4)	7.4 (4.5)	6.9 (4.3)	6.5 (4.0)
Total	6.7 (4.2)	7.4 (4.5)	6.7 (4.1)	6.1 (3.8)
Oxygen (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	4/9 (44.4)	4/5 (80.0)	4/10 (40.0)	10/17 (58.8)
Placebo	17/21 (81.0)	17/18 (94.4)	18/22 (81.8)	20/26 (76.9)
Total [a]	21/30 (70.0)	21/23 (91.3)	22/32 (68.8)	30/43 (69.8)
Duration of oxygen (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	3.5 (1.9)	3.5 (1.9)	3.5 (1.9)	3.6 (1.7)
Placebo	5.8 (3.1)	5.8 (3.1)	5.8 (3.0)	5.5 (3.0)
Total	5.4 (3.0)	5.4 (3.0)	5.4 (2.9)	4.9 (2.7)
CPAP or HFNC (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	1/9 (11.1)	1/5 (20.0)	1/10 (10.0)	2/17 (11.8)
Placebo	5/21 (23.8)	5/18 (27.8)	5/22 (22.7)	5/26 (19.2)
Total [a]	6/30 (20.0)	6/23 (26.1)	6/32 (18.8)	7/43 (16.3)
Mechanical ventilation (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	0/9 (0.0)	0/5 (0.0)	0/10 (0.0)	0/17 (0.0)
Placebo	1/21 (4.8)	1/18 (5.6)	1/22 (4.5)	1/26 (3.8)
Total [a]	1/30 (3.3)	1/23 (4.3)	1/32 (3.1)	1/43 (2.3)
Admission to ICU (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	0/9 (0.0)	0/5 (0.0)	0/10 (0.0)	3/17 (17.6)
Placebo	6/21 (28.6)	6/18 (33.3)	6/22 (27.3)	7/26 (26.9)
Total [a]	6/30 (20.0)	6/23 (26.1)	6/32 (18.8)	10/43 (23.3)

表 31　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの RS ウイルスによる入院を伴うイベントを発現した症例に対する治療（評価項目別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Treatment group	Treatment modality			
	MA RSV LRTI with hospitalisation – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	All MA RSV respiratory illness with hospitalisation – Exploratory	All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation – Exploratory
Duration of ICU stay (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6.3 (2.5)
Placebo	7.0 (4.2)	7.0 (4.2)	7.0 (4.2)	6.4 (4.1)
Total [a]	7.0 (4.2)	7.0 (4.2)	7.0 (4.2)	6.4 (3.6)

[a] Totals manually calculated from treatment group data.

CPAP = continuous positive airway pressure; HFNC = high-flow nasal canulae; ICU = intensive care unit; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus; SD = standard deviation; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 14.2.8.6.a, 14.2.8.11.a, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Tables 43.10, 43.11, 43.16, 43.17, 62.1, 62.2, 62.3, 62.4, 62.5, 62.6, 62.7, 62.8, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.2.4.6 医療資源の利用

MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団について、Day 151 までの MA RSV LRTI 及びすべての MA LRTI が発現した症例と医療資源の利用に関連する指標の結果をそれぞれ表 32 及び表 33 に要約した（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 1.4.2.2、Table 1.4.3.2、Table 1.4.4.2、Table 1.4.5.2 も参照のこと）。MELODY 安全性コホートについても医療資源の利用データを示した（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.4.1.b、Table 14.2.4.2.b）。

MELODY 主要コホートでは、Day 151 及び Day 361 までの MA RSV LRTI（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.4.2.a）及びすべての MA LRTI（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.4.1.a）についても医療資源の利用データが得られた。

Study 3 でも、Day 151（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.2.4.1.2）及び Day 361（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.2.4.1.3）までの MA RSV LRTI 及びすべての MA LRTI について医療資源の利用の結果が報告された。

これらの医療資源の利用データでは、医療機関又は ICU へ入院、呼吸補助又は酸素補給、及び外来受診を必要とした被験者の割合はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で数値的に低く、プラセボを上回るニルセビマブのベネフィットが示された。また、正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における他の有効性の評価項目の結果と一貫していた。

表 32　Day 151 までの MA RSV LRTI に対する医療資源の利用：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

HRU parameter	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA				Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		MELODY 併合コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo (N = 496)	Nirsevimab (N = 994)	Placebo (N = 1003)	Nirsevimab (N = 2009)	Placebo (N = 484)	Nirsevimab (N = 969)	Placebo (N = 290)	Nirsevimab (N = 570)	Placebo (N = 786)	Nirsevimab (N = 1564)
Admission to hospitals	8 (1.6)	6 (0.6)	20 (2.0)	9 (0.4)	20 (4.1)	8 (0.8)	13 (4.5)	3 (0.5)	21 (2.7)	9 (0.6)
Admission to ICU	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	6 (0.8)	0 (0.0)
Respiratory support use	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)	5 (0.6)	1 (0.1)
CPAP	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)	5 (0.6)	1 (0.1)
Mechanical ventilation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Supplemental oxygen use	6 (1.2)	4 (0.4)	16 (1.6)	6 (0.3)	15 (3.1)	4 (0.4)	11 (3.8)	0 (0.0)	17 (2.2)	4 (0.3)
Outpatient visit	6 (1.2)	4 (0.4)	50 (5.0)	21 (1.0)	38 (7.9)	20 (2.1)	7 (2.4)	0 (0.0)	43 (5.5)	14 (0.9)
Outpatient ED	5 (1.0)	0 (0)	14 (1.4)	3 (0.1)	11 (2.3)	4 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	10 (1.3)	1 (0.1)
Urgent care	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.4)	4 (0.2)	5 (1.0)	2 (0.2)	2 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.6)	2 (0.1)
Outpatient clinic	3 (0.6)	3 (0.3)	42 (4.2)	19 (0.9)	28 (5.8)	18 (1.9)	4 (1.4)	0 (0.0)	33 (4.2)	13 (0.8)

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

Data presented for number (%) of subjects. Subjects were counted once for each category regardless of the number of events. Incidence rate was calculated using the number of ITT subjects followed through 150 days post dose as the denominator.

CPAP = continuous positive airway pressure (includes CPAP and high frequency nasal cannula); ED = emergency department; HRU = healthcare resource utilisation; ICU = intensive care unit; ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; RSV = respiratory syncytial virus; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 62.9, 62.10, 72.1, 79.2, and 223.4, IEA, Module 5.3.5.3.

表 33　Day 151 までのすべての MA LRTI に対する医療資源の利用：MELODY 主要コホート、MELODY 併合コホート、Study 3、Study 3 推奨用量、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

HRU parameter	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA				Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 主要コホート		MELODY 併合コホート		Study 3		Study 3 推奨用量 [a]		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量 [a] 併合集団	
	Placebo (N = 496)	Nirsevimab (N = 994)	Placebo (N = 1003)	Nirsevimab (N = 2009)	Placebo (N = 484)	Nirsevimab (N = 969)	Placebo (N = 290)	Nirsevimab (N = 570)	Placebo (N = 786)	Nirsevimab (N = 1564)
Admission to hospitals	15 (3.0)	19 (1.9)	33 (3.3)	38 (1.9)	45 (9.3)	47 (4.9)	35 (12.1)	28(4.9)	50 (6.4)	47 (3.0)
Admission to ICU	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	6 (0.3)	8 (1.7)	3 (0.3)	8 (2.8)	2 (0.4)	9 (1.1)	3 (0.2)
Respiratory support use	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.2)	6 (1.2)	3 (0.3)	6 (2.1)	2 (0.4)	7 (0.9)	4 (0.3)
CPAP	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.2)	4 (1.4)	1 (0.2)	5 (0.6)	3 (0.2)
Mechanical ventilation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.1)	3(1.0)	1(0.2)	3 (0.4)	1 (< 0.1)
Supplemental oxygen use	10 (2.0)	13 (1.3)	22 (2.2)	23 (1.1)	26 (5.4)	22 (2.3)	20 (6.9)	12 (2.1)	30 (3.8)	25 (1.6)
Outpatient visit	73 (14.7)	86 (8.7)	129 (12.9)	158 (7.9)	110 (22.7)	174 (18.0)	60 (20.7)	85 (14.9)	133 (16.9)	171 (10.9)
Outpatient ED	17 (3.4)	16 (1.6)	30 (3.0)	33 (1.6)	32 (6.6)	36 (3.7)	17 (5.9)	21 (3.7)	34 (4.3)	37 (2.4)
Urgent care	8 (1.6)	6 (0.6)	15 (1.5)	20 (1.0)	9 (1.9)	21 (2.2)	4 (1.4)	9 (1.6)	12 (1.5)	15 (1.0)
Outpatient clinic	58 (11.7)	70 (7.0)	102 (10.2)	127 (6.3)	92 (19.0)	148 (15.3)	52 (17.9)	71 (12.5)	110 (14.0)	141 (9.0)

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

Data presented for number (%) of subjects. Subjects were counted once for each category regardless of the number of events. Incidence rate was calculated using the number of ITT subjects followed through 150 days post dose as the denominator.

CPAP = continuous positive airway pressure (includes high frequency nasal cannula); ED = emergency department; HRU = healthcare resource utilisation; ICU = intensive care unit; ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; wGA = weeks gestational age.

Source: Tables 14.2.4.1 and 14.2.4.1.a, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.4.1.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Table 79.1, IEA, Module 5.3.5.3; Table 1.4.1.2, IEA, Module 5.3.5.3

2.7.3.3.2.4.7　ニルセビマブによる発症抑制例数の評価

一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンで発症を抑制できた例数（ニルセビマブとプラセボで推定される流行シーズン中の発現例数の差に基づき、投与された被験者 1000 例あたりの例数で表記）及び 1 症例の発症を抑制するために必要な投与例数を推定した（表 34）。

Study 3 推奨用量の極早産児及び中等度早産児では、ニルセビマブ投与により発症を抑制できた例数は、被験者 1000 例あたり、すべての MA RSV LRTI（検査を問わない）で 73.0 例（95% CI：53.0, 95.0）、すべての MA LRTI（原因を問わない）で 74.8 例（95% CI：39.5, 109.0）と推定され、これらの評価項目の間で同程度であった。

正期産児及び後期早産児（MELODY 主要コホートのうち、RS ウイルス流行シーズンを迎えた北半球のデータ）では、ニルセビマブが投与された被験者 1000 例あたりの発症を抑制できた例数は、すべての MA RSV LRTI（検査を問わない）で 83.4 例（95% CI：62.0, 105.0）、すべての MA LRTI（原因を問わない）で 93.6 例（95% CI：63.0, 124.0）と推定された。これらの評価項目の間の発症を抑制できた例数の差は、RS ウイルス検査検体の欠測による RS ウイルス陽性症例の過小検出及び二次的な細菌感染の影響によるものである可能性がある（Madhi et al 2004、Weinberger et al 2015）。

入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患について、ニルセビマブ投与により発症を抑制できた例数は、被験者 1000 例あたり、Study 3 推奨用量で 39.5 例（95% CI：26.0, 54.0）、MELODY 主要コホートの北半球の集団で 16.1 例（95% CI：4.5, 28.0）と推定された。この差は早産児の集団で入院を伴うすべての MA RSV LRTI（検査を問わない）の発現割合が高かったことによるものであった。入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）では、プラセボ群で呼吸器疾患の発現割合が高く、入院を伴う呼吸器疾患の発現割合も高くなった結果、Study 3 における発症抑制例数の推定値が大きかった。

表 34　　一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンにおける MA RSV LRTI の発症抑制例数及び発症抑制に必要な投与例数の解析：MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量

Endpoint	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA	
	MELODY 主要コホート [a]		Study 3 推奨用量 [b]	
	Cases averted per 1000 immunised (95% CI)	Number needed to immunise to prevent 1 case	Cases averted per 1000 immunised (95% CI)	Number needed to immunise to prevent 1 case
All MA RSV LRTI	74.7 (53.0 to 95.0) [c]	13 [c]	76.7 (59.0 to 96.5) [d]	13 [d]
All MA RSV (any test) LRTI	83.4 (62.0 to 105.0) [c]	12 [c]	73.0 (53.0 to 95.0) [d]	14 [d]
All MA RSV respiratory illness with hospitalisation	16.1 (4.5 to 28.0) [c]	62 [c]	39.5 (26.0 to 54.0) [d]	25 [d]
All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation	19.0 (5.5 to 32.0) [c]	53 [c]	37.8 (22.0 to 53.0) [d]	26 [d]
All MA LRTI (any cause)	93.6 (63.0 to 124.0) [c]	11 [c]	74.8 (39.5 to 109.0) [d]	13 [d]
All MA respiratory illness with hospitalisation (any cause)	17.7 (2.0 to 33.0) [c]	57 [c]	63.4 (39.0 to 88.0) [d]	16 [d]

[a] For MELODY (Primary Cohort), analysis includes subjects in NH countries only (ie, where RSV transmission season occurred).

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

[c] Prespecified in the MELODY SAP Addendum 1 (not multiplicity protected) (see Appendix 16.1.9, MELODY CSR, Module 5.3.5.1).

[d] Analysis specified after data in Study 3 had been revealed.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NH = Northern Hemisphere; RSV = respiratory syncytial virus; SAP = statistical analysis plan; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 64.1, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.2.5 重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い 24 か月齢以下の小児における発症抑制（MEDLEY 及び MUSIC）

2.7.3.3.2.5.1 MEDLEY

MEDLEY は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎えるパリビズマブの適応となる小児（早産児［615 例］及び未熟児 CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する乳幼児［310 例］）を対象に実施した。また、シーズン 1 でランダム化された CLD/CHD を有する被験者のうち 262 例は治験実施計画書に従ってシーズン 2 へ移行し、2 回目の治験薬の投与を受けた（2.7.3.2.2.3 項）。試験対象集団については 2.7.3.3.1 項及び MEDLEY CSR（第 5 部 3.5.1 項）に記載した。

MEDLEY の対象集団への PK の評価に基づく有効性の外挿について、FDA から合意を得た（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の [redacted] Meeting）。有効性の外挿が妥当であると判断する根拠は、3 つの対象集団で病因となるウイルスが同じであること、ニルセビマブは病原体（RS ウイルス）のタンパク質へ結合することで作用し、ヒト又は動物では内因性標的を有さないため、部分集団（月齢又は医学的状態）によりニルセビマブの作用機序が異なるとは予想されないことである。すべての集団において、同様の曝露－反応関係（ニルセビマブの血清中濃度と RS ウイルス中和活性の関係）が期待される。

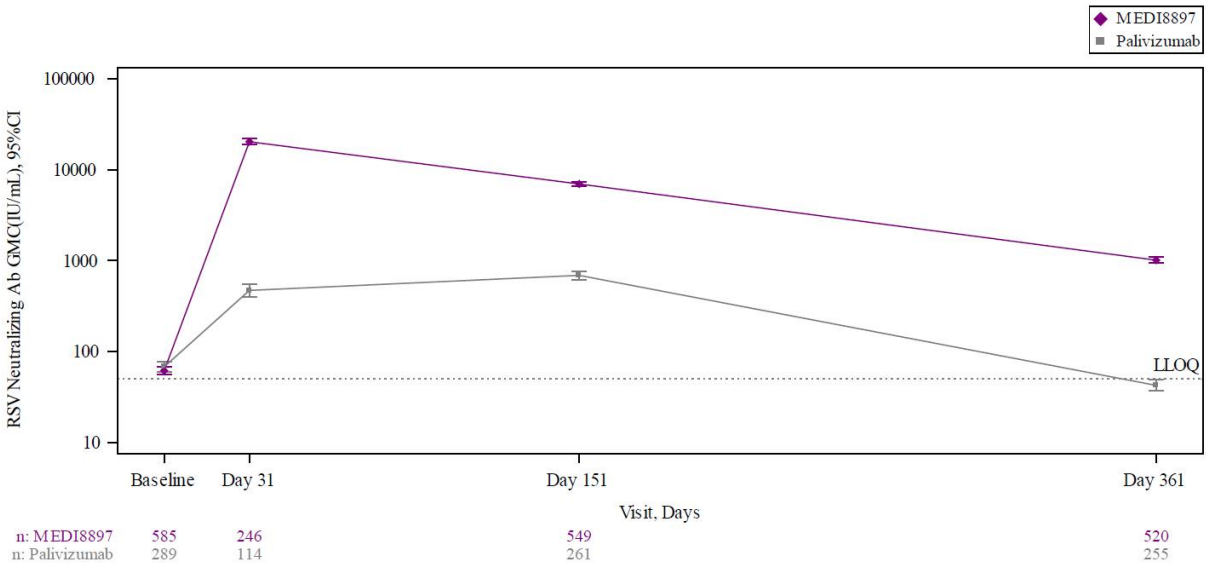
Study 3 推奨用量（体重 5 kg 未満の部分集団）及び MELODY 主要コホートの併合データを用いた曝露－反応解析では、Day 151 までの MA RSV LRTI について、曝露範囲全体で一貫した有効性が示された。

Day 151 のニルセビマブの血清中濃度は MEDLEY と MELODY 主要コホートで類似しており、有効性の外挿が支持された。MEDLEY のデータを含む母集団 PK 解析では、CLD 又は CHD を有する被験者と有さない被験者の間で統計学的に有意な差は認められなかった。また、MEDLEY シーズン 1 におけるニルセビマブの血清中曝露量の評価では、高リスクの被験者である在胎期間 29 週未満の超早産児の 93.6%（44/47 例）、CLD を有する被験者の 94.1%（128/136 例）及び CHD を有する被験者の 80.3%（53/66 例）が RS ウイルス感染症の発症抑制に必要な目標曝露量（12.8 mg·day/mL を上回る血清中 $AUC_{baselineCL}$［ベースライン時のクリアランスから算出］）を達成した。シーズン 2 へ移行した CLD 又は CHD を有する被験者（ニルセビマブ 200 mg の単回投与を実施）では、MELODY でニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg を単回投与された健康な正期産児及び後期早産児と比較して血清中濃度が高い傾向が認められた。シーズン 2 では、CLD を有する被験者の 97.7%（129/132 例）及び CHD を有する被験者の 100%（58/58 例）が目標曝露量を達成した。事前に規定した外挿の成功の基準（80%超の被験者でニルセビマブの曝露量が有効性の目標曝露量以上を達成）は達成された。

CLD 又は CHD を有する小児に対する有効性が既に確立されている承認済みの対照薬であるパリビズマブと比較して、MEDLEY のニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性はシーズン 1 及びシーズン 2 の Day 151 までのすべての時点で高く、ニルセビマブの有効性の外挿がさらに支持された（図 14）。

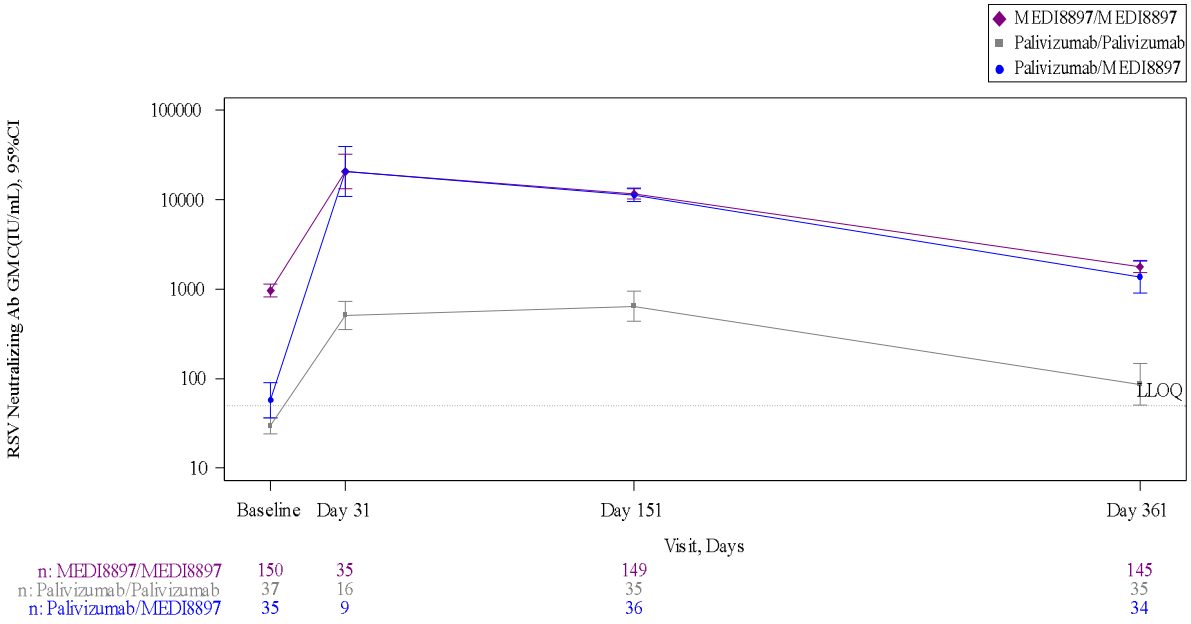
図 14　　Day 361 までの血清中抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）：MEDLEY（シーズン 1 及びシーズン 2）

シーズン 1 における抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）（MEDLEY）



シーズン 2 における抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）（MEDLEY）

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; n = number of subjects in treatment group; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Figure 14.2.6.2.1, Figure 246.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1.

母集団 PK 解析、曝露－反応解析及び MEDLEY の対象集団への有効性の外挿の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.3 項及び 2.7.2.3.6 項並びに第 5 部 3.3.5 項 20[redacted] population PK report 及び 20[redacted] population PK report を参照のこと。

MEDLEY シーズン 1 の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合は低く、ニルセビマブ群（0.6%［4/616 例］）とパリビズマブ群（1.0%［3/309 例］）で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.2.1.1.1）。MEDLEY シーズン 2 では、Day 151 までに MA RSV LRTI の発現は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.2.1.1.2）。

2.7.3.3.2.5.2 MUSIC

MUSIC は、免疫不全を有する治験薬投与時の月齢が 24 か月齢以下の小児を対象にニルセビマブの安全性及び忍容性、PK、ADA の発現割合、並びに有効性を評価する第 II 相、非盲検、非対照、単回投与試験であった（2.7.3.1.2.1.4 項）。本項では最終解析における 100 例の Day 151 までのデータを示す（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR）。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える 46 例がニルセビマブ 50 又は 100 mg を投与された。また、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える 54 例がニルセビマブ 200 mg（ニルセビマブ 100 mg を投与された 2 例［いずれも 1[redacted] か月齢］を含む）を投与された。

MUSIC のシーズン 1 及びシーズン 2 では、Day 151 のニルセビマブの血清中濃度は MELODY と全体的に類似していた。ニルセビマブの有効性の目標曝露量（$AUC_{baselineCL}$：12.8 mg·day/mL）は 75.0%（シーズン 1 で 71.7%［33/46 例］、シーズン 2 で 78.0%［39/50 例］）の被験者で達成された。ただし、MUSIC ではニルセビマブの血清中濃度のばらつきが大きく、14 例（14.0%）の被験者では血清中濃度のより速い消失が認められた。血中タンパク質喪失は低ガンマグロブリン血症と関連し、ニルセビマブの血清中濃度に影響する可能性があり（Otani et al 2022）、これらの 14 例中 9 例では血中タンパク質喪失が強く疑われ、1 例はネフローゼ症候群、3 例は移植片対宿主病（蛋白漏出性胃腸症の原因）、5 例は慢性肝疾患（蛋白漏出性胃腸症の原因である腸リンパ管拡張症と関連）を有していた。残りの 5 例は複合的な病歴を有していた。これらの 14 例は外れ値と判断された。これらの 14 例を除外した場合、RS ウイルス感染症の発症抑制に必要な目標曝露量は MUSIC のシーズン 1 で 80.5%（33/41 例）、シーズン 2 で 92.7%（38/41 例）の被験者で達成された。さらに、MUSIC の対象集団の有効性は抗 RS ウイルス中和活性のデータからも支持されている。Day 361 までの MUSIC（シーズン 1 及びシーズン 2）のニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性は、MEDLEY のニルセビマブ投与例と同程度であり、したがって、パリビズマブ投与後よりも高かった（臨床薬理試験 2.7.2.3.5.2 項）。

なお、MUSIC で血清中ニルセビマブ濃度のより速い消失が認められた被験者（臨床薬理試験 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（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Section 11.1.2.1）。Day 151 までに治験実施計画書で定義した MA RSV LRTI の症例は認められなかった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

Study 3 及び MELODY における有効性の主要及び副次評価項目について、半球、ランダム化時の月齢、性別、人種、Day 1 の体重、国及び地域による部分集団解析を実施した。

極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象とした Study 3（図 15 及び第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.2.1.10）及び Study 3 推奨用量（図 16）では、各部分集団における主要評価項目（MA RSV LRTI）の結果は主要解析と一貫していた。

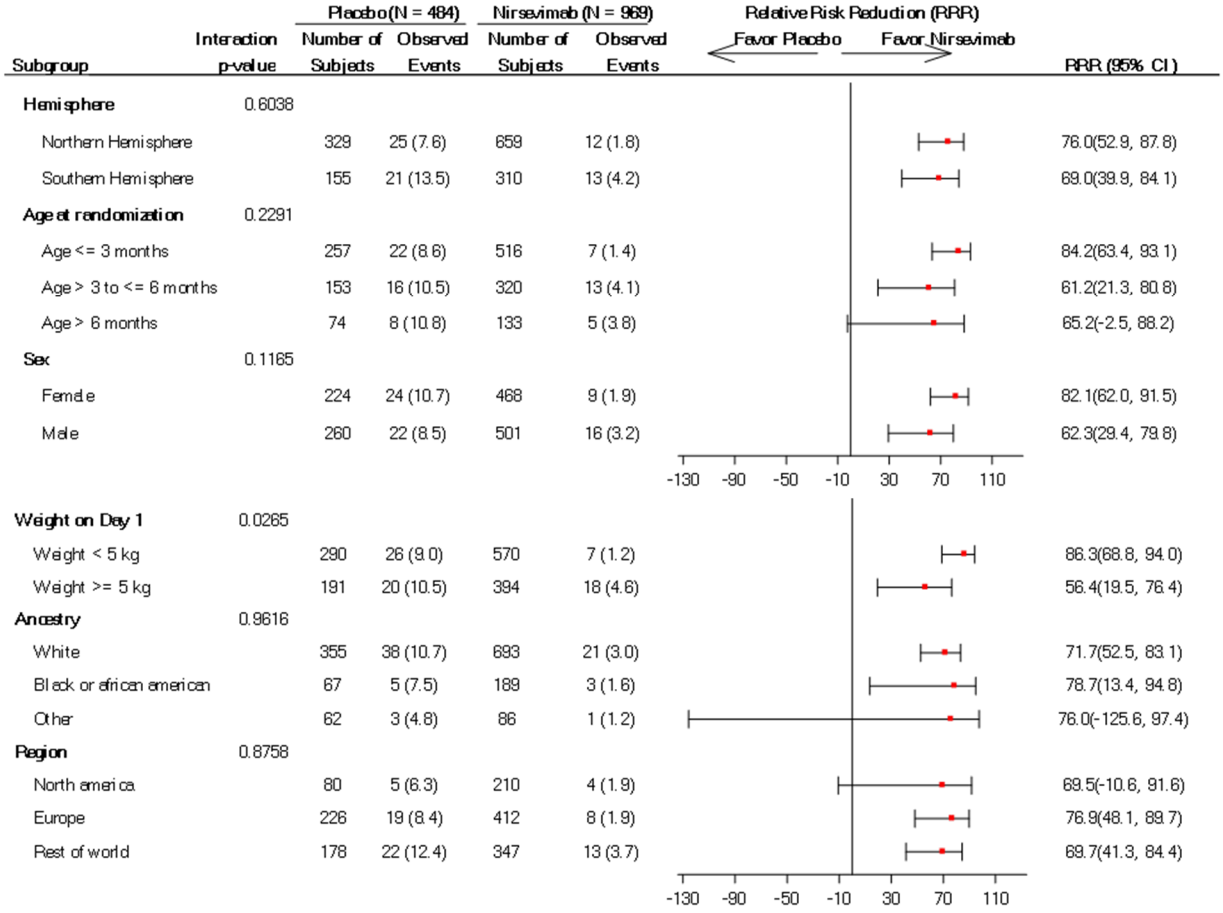
正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象とした MELODY 主要コホートでも、各部分集団における主要評価項目（MA RSV LRTI）の結果は主要解析と一貫していた（図 17 及び第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Figure 14.2.1.14.a、Table 14.2.1.10.a）。

MELODY 併合コホートにおける MA RSV LRTI の探索的な部分集団解析でも、ニルセビマブの有効性の推定値は部分集団を通して一貫していた（図 18 及び第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.1.10）。

正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象とした MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団では、MA RSV LRTI に対するニルセビマブの有効性は部分集団を通して一貫していた（図 19）。

以上より、部分集団解析の結果は、正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）の試験対象集団を通して、プラセボを上回るニルセビマブのベネフィットを支持するものであった。また、異なる因子を含めたモデルによる有効性の解析（月齢を連続変数とした解析など）でも、プラセボを上回るニルセビマブの臨床的に意味のある明らかなベネフィットが一貫して示された（2.7.3.3.3.1 項）。

図 15　極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：Study 3



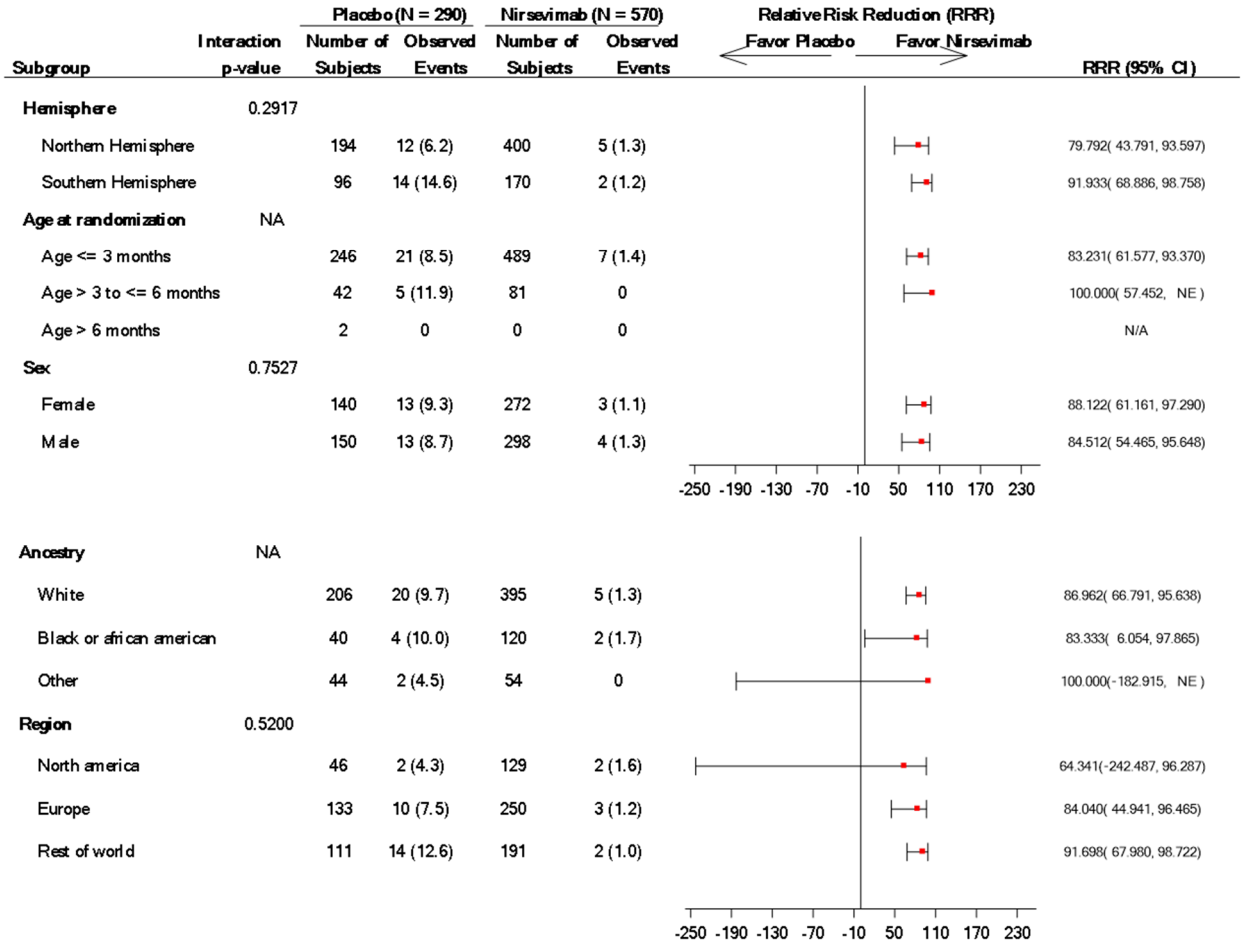
The interaction p-value was obtained from Poisson regression with robust variance, including the terms of treatment group, age group, hemisphere, subgroup being tested, and treatment-by-subgroup interaction.

RRR and its corresponding 95% CI were estimated using a Poisson regression with robust variance with the term of treatment.

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

Source: Figure 135.1, IEA, Module 5.3.5.3.

図 16　極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：Study 3 推奨用量



The interaction p-value was obtained from Poisson regression with robust variance, including the terms of treatment group, age group, hemisphere, subgroup being tested, and treatment-by-subgroup interaction. If this full model testing the interaction does not achieve convergence, a reduced model of treatment, subgroup, and treatment-by-subgroup interaction will be used.

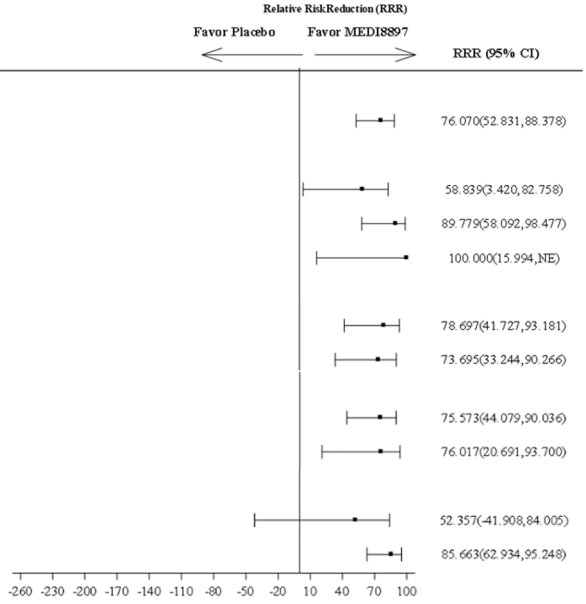
RRR and its corresponding 95% CI (mid-p adjusted) were estimated based on exact conditional method using PROC GENMOD with no strata. If RRR - 100% or - Inf, one-sided 97.5% CI was reported.

CI = confidence interval; Inf = infinity; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; NA = not applicable; NE = not evaluated; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 135.2, IEA, Module 5.3.5.3.

図 17　正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：MELODY 主要コホート

Subgroup	Interaction p-value	Placebo (N = 496) Number of Subjects	Placebo (N = 496) Observed Events(%)	MEDI8897 (N = 994) Number of Subjects	MEDI8897 (N = 994) Observed Events(%)	RRR (95% CI)
Hemisphere	N/A					
Northern Hemisphere		342	25 (7.3)	686	12 (1.7)	76.070(52.831,88.378)
Age at randomization	N/A					
<= 3.0 months		285	12 (4.2)	577	10 (1.7)	58.839(3.420,82.758)
> 3.0 to <= 6.0 months		162	10 (6.2)	317	2 (0.6)	89.779(58.092,98.477)
> 6.0 months		49	3 (6.1)	100	0 (0.0)	100.000(15.994,NE)
Sex	0.7358					
Female		257	13 (5.1)	464	5 (1.1)	78.697(41.727,93.181)
Male		239	12 (5.0)	530	7 (1.3)	73.695(33.244,90.266)
Race	0.9930					
Caucasian		272	17 (6.3)	524	8 (1.5)	75.573(44.079,90.036)
Non-Caucasian		224	8 (3.6)	467	4 (0.9)	76.017(20.691,93.700)
Weight on Day 1	0.1077					
< 5 kg		192	7 (3.6)	403	7 (1.7)	52.357(-41.908,84.005)
>= 5 kg		304	18 (5.9)	589	5 (0.8)	85.663(62.934,95.248)



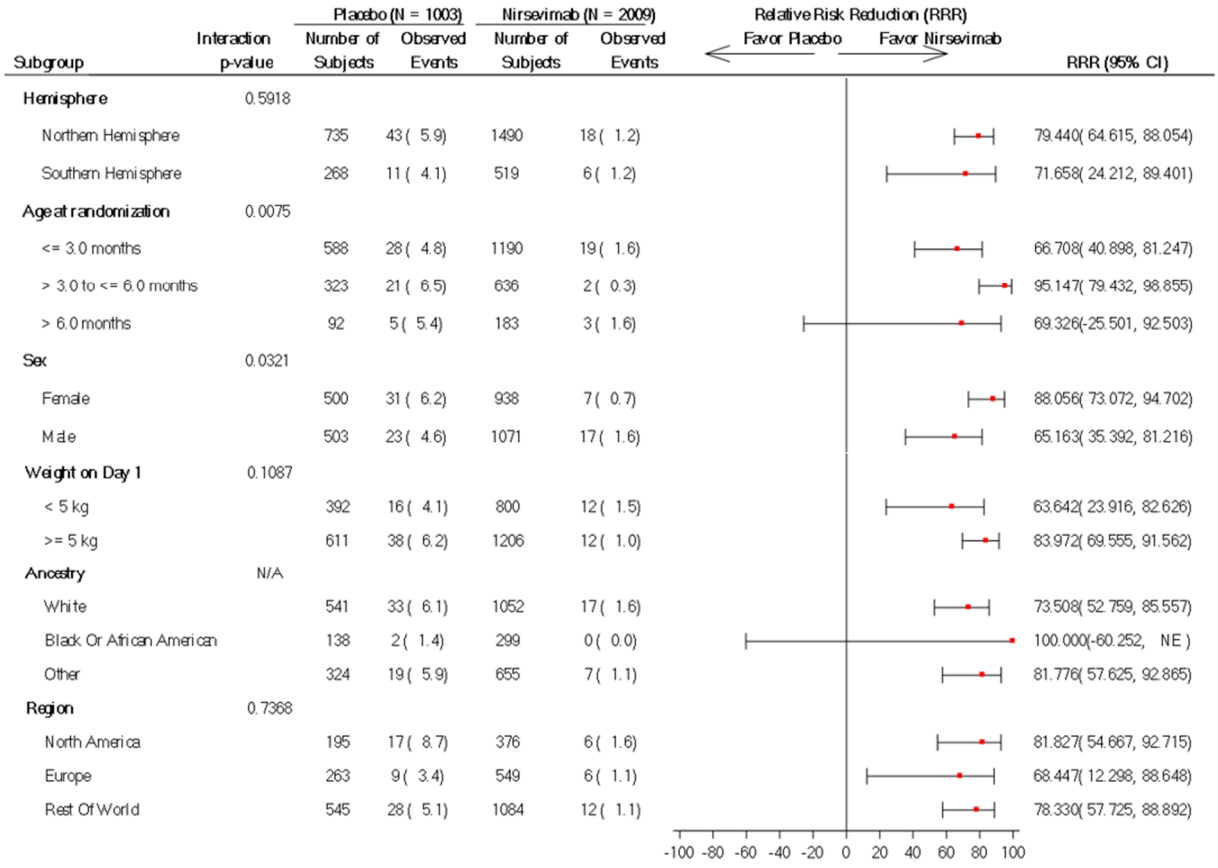
The interaction p-value was obtained from Poisson regression with robust variance, including the terms of treatment group, age group, subgroup being tested, and treatment-by-subgroup interaction.

RRR and its corresponding 95% CI (mid-p adjusted) were estimated based on exact conditional method using PROC GENMOD with no strata. If RRR was 100% or -Inf, one-sided 97.5% CI was reported.

CI = confidence interval; Inf = infinity; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; MEDI8897 = nirsevimab; N = number of subjects; N/A = not applicable; NE = not evaluated; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 14.2.1.14.a, MELODY CSR, Module 5.3.5.1.

図 18　Day 151 までの MA RSV LRTI（治験実施計画書で定義、観測値）の発現割合の部分集団解析（ITT 解析対象集団）：MELODY 併合コホート



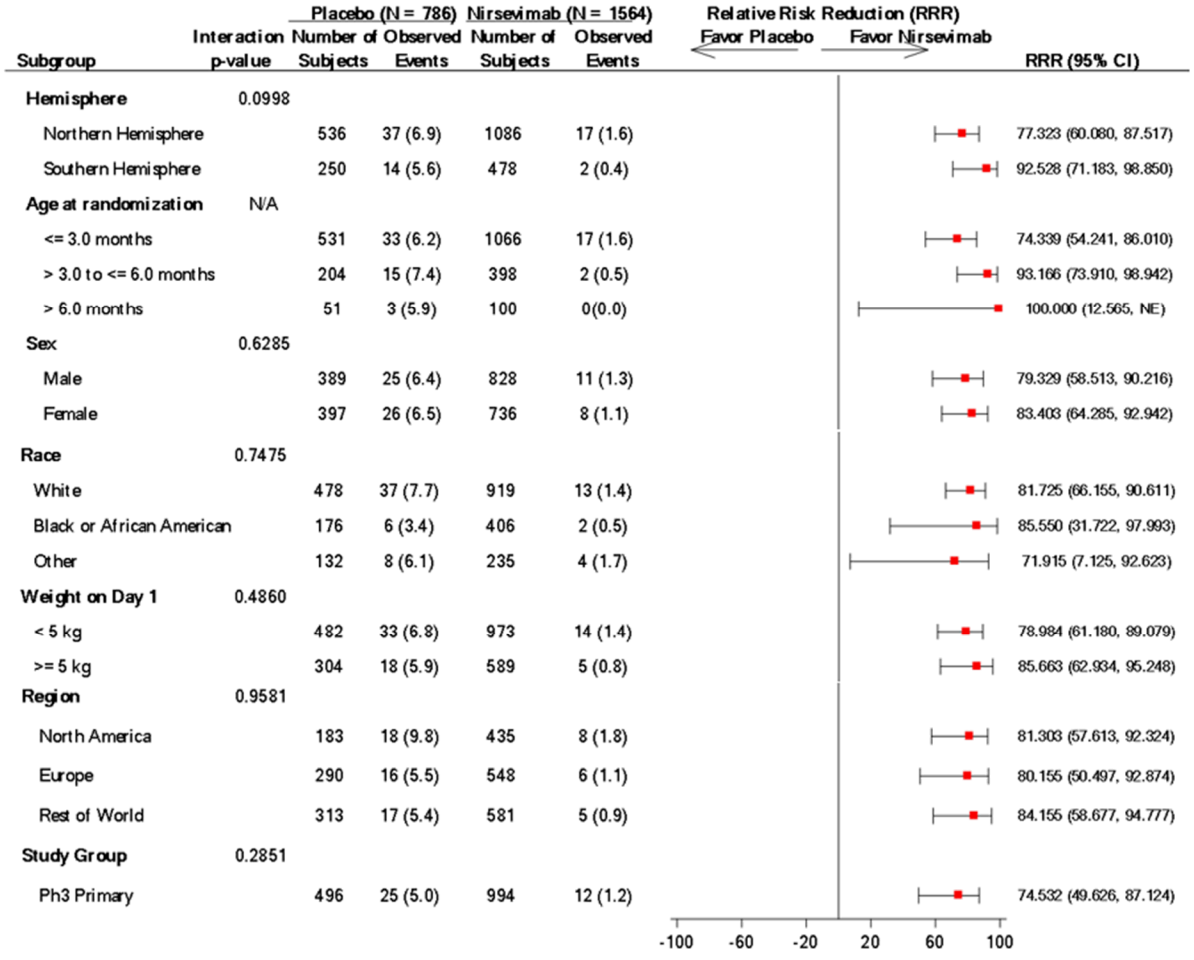
The interaction p-value was obtained from Poisson regression with robust variance, including the terms of treatment group, study code, age group, hemisphere, subgroup being tested, and treatment-by-subgroup interaction.

RRR and its corresponding 95% CI (mid-p adjusted) were estimated based on exact conditional method using PROC GENMOD with no strata. If RRR was 100% or -Inf, one-sided 97.5% CI was reported.

CI = confidence interval; Inf = infinity; ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects; N/A = not applicable; NE = not evaluated; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 126.1, IEA, Module 5.3.5.3.

図 19　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI の部分集団解析：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団



The interaction p-value was obtained from Poisson regression with robust variance, including the terms of treatment group, study code, age group, hemisphere, subgroup being tested, and treatment-by-subgroup interaction.

RRR and its corresponding 95% CI (mid-p adjusted) were estimated based on exact conditional method using PROC GENMOD with no strata. If RRR was 100% or -Inf, one-sided 97.5% CI was reported.

For Ph 3 Primary, RRR with nirsevimab versus placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including stratification factor [age at randomisation] as covariate) obtained from PROC MIANALYZE after missing data imputation.

CI = confidence interval; Inf = infinity; Ph 3 = phase III study; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects; N/A = not applicable; NE = not evaluated; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 86.1, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.3.1　有効性に対する月齢の影響の探索的解析

Study 3 及び MELODY における MA RSV LRTI について、試験、投与群及び半球に加えて月齢を連続変数として共変量に含めたことを除き、主要解析と同様の方法を用いて探索的解析を実施

した（表 35）。本解析は正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）の集団である MELODY 併合コホート及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団を対象に実施した。

本解析モデルでは、連続変数とした月齢は統計学的に有意な共変量ではなかった（MELODY 併合コホート：p = 0.9377、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団：p = 0.4654）（第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 136.1a、Table IEMT 93）。月齢を連続変数として共変量に含めた Study 3 及び MELODY における MA RSV LRTI の解析（表 35）では、MA RSV LRTI の事前に規定した解析（表 17）と一貫したニルセビマブの有効性が認められた。

表 35　Day 151 までの MA RSV LRTI（治験実施計画書で定義）に対する、試験、月齢（連続変数）及び半球を共変量とした解析：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Statistic	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Term and preterm infants born ≥ 29 wGA	
	MELODY 併合コホート		MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団	
	Placebo N = 1003	Nirsevimab N = 2009	Placebo N = 786	Nirsevimab N = 1564
Subjects with observed events, n (%)	54 (5.4)	24 (1.2)	51 (6.5)	19 (1.2)
Subjects requiring imputation, n (%) [a]	17 (1.7)	31 (1.5)	10 (1.3)	25 (1.6)
RRR (95% CI) p-value	76.9% (62.7% to 85.6%) [b] p < 0.0001		79.4 (65.2 to 87.8) [c] p < 0.0001	

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

[b] RRR of nirsevimab versus placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including cohort and stratification factors [continuous age at randomisation and hemisphere] as covariates) obtained from PROC MIANALYZE after missing data imputation.

[c] RRR of nirsevimab versus placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including study code and stratification factors [continuous age at randomisation and hemisphere] as covariates) obtained from PROC MIANALYZE after missing data imputation.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; n = number of events observed; N = number of subjects; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 93.1 and Table 136.1, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.3.2　ベースライン時の母乳栄養状況別の有効性の探索的解析

MELODY 併合コホートにおける MA RSV LRTI の探索的な部分集団解析では、ベースライン時の母乳栄養状況にかかわらずニルセビマブの有効性は一貫していた（表 36）。

表 36　ベースライン時の母乳栄養状況別の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合：MELODY 併合コホート

Subgroup	Interaction p-value [a]	Placebo (N = 1003)		Nirsevimab (N = 2009)		Relative Risk Reduction (95% CI) [b]
		Number of Subjects	With Observed Events (%)	Number of Subjects	With Observed Events (%)	
Currently breastfed						
Yes	0.9127	793	37 (4.7)	1584	16 (1.0)	78.406 (61.428, 87.911)
No		210	17 (8.1)	424	8 (1.9)	76.698 (46.908, 89.773)

[a] The interaction p-value was obtained from Poisson regression with robust variance, including the terms of treatment group, age group, hemisphere, subgroup being tested, and treatment-by-subgroup interaction. If this full model testing the interaction does not achieve convergence, a reduced model of treatment, subgroup, and treatment-by-subgroup interaction will be used.

[b] The relative risk reduction and its corresponding 95% CI were estimated using a Poisson regression with robust variance with the term of treatment (without stratum).

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

Source: Table 137.1, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.4　抗薬物抗体及び有効性

ニルセビマブに対する ADA 陽性となった被験者の割合は非常に低く、有効性に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（臨床薬理試験 2.7.2.4.1 項及び表 37）。ADA による有効性に対する影響の評価では、MELODY 併合コホート及び Study 3 のデータセットを用いた。

MELODY 併合コホート及び Study 3 のニルセビマブ群のうち、ADA 陽性で、Day 151 までに主要評価項目のイベントが認められた被験者は 5 例のみであり、データが限られていたため、ADA 陽性例における ADA の有効性に対する影響は評価できなかった（表 37）。MELODY 併合コホートでは、Day 151 までの有効性の主要評価項目（MA RSV LRTI）のイベント発現割合について、ADA 陽性例（11.1%［4/36 例］）と ADA 陰性例（1.0%［20/1973 例］）の間で数値的な差が認められたが、ADA 陽性の例数及びイベントを発現した例数が少ないため、この差は偶発的なものと考えられた。また、Study 3 では ADA 陽性例と陰性例の間で Day 151 までのイベント発現割合の差は比較的小さかった（ADA 陽性例 3.8%［1/26 例］、ADA 陰性例 2.5%［24/943 例］）。

Day 361 までの有効性の主要評価項目（MA RSV LRTI）のイベント発現割合についても、ADA 陽性例と ADA 陰性例の間でわずかな数値的な差が認められた。

ニルセビマブの免疫原性の詳細については、第 5 部 3.5.3 項 Integrated Summary of Immunogenicity 及び臨床薬理試験 2.7.2.4.1 項を参照のこと。

表 37　　免疫原性の部分集団別の MA RSV LRTI（主要評価項目）及び入院を伴う MA RSV LRTI（副次評価項目）の発現割合：MELODY 併合コホート、Study 3

Subgroup	Placebo			Nirsevimab		
	N	MA RSV LRTI	MA RSV LRTI with hosp.	N	MA RSV LRTI	MA RSV LRTI with hosp.
MELODY 併合コホート						
Post-baseline positive ADA through 150 days post dose						
Yes	3	0 (0)	0 (0.0)	36	4 (11.1)	2 (5.6)
No	1000	54 (5.4)	20 (2.0)	1973	20 (1.0)	7 (0.4)
Post-baseline positive ADA through 360 days post dose						
Yes	14	0 (0.0)	0 (0.0)	127	4 (3.1)	2 (1.6)
No	989	54 (5.5)	20 (2.0)	1882	20 (1.1)	7 (0.4)
Study 3						
Post-baseline positive ADA through 150 days post dose						
Yes	9	0 (0.0)	0 (0.0)	26	1 (3.8)	0 (0.0)
No	475	46 (9.7)	20 (4.2)	943	24 (2.5)	8 (0.8)
Post-baseline positive ADA through 360 days post dose						
Yes	18	2 (11.1)	0 (0.0)	52	3 (5.8)	1 (1.9)
No	466	44 (9.4)	20 (4.3)	917	22 (2.4)	7 (0.8)

Data presented for number (%) of subjects with events.

ADA = antidrug antibody; hosp. = hospitalisation; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Tables 14.4.1.4 and 14.4.1.5, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Tables 14.4.1.4, 14.4.1.4.1, 14.4.1.5, and 14.4.1.5.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.5 有効性の結論

- 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象にした Study 3 及び MELODY では、ニルセビマブの単回筋肉内投与によって、Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、主要目的が達成された。
  - 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象にした Study 3 では、ニルセビマブの投与によって、主要評価項目である MA RSV LRTI の発現割合が 70.1%（プラセボに対する RRR）低下した。推奨用量のニルセビマブが投与された被験者では、プラセボに対する RRR は 86.2%（95% CI：68.0, 94.0）であった。
  - 正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象にした MELODY 主要コホートでは、ニルセビマブの投与によって、主要評価項目である MA RSV LRTI の発現割合が 74.5%（プラセボに対する RRR、95% CI：49.6, 87.1、$p < 0.0001$）低下した。MELODY 併合コホートにおける探索的解析でも一貫した有効性が認められ、プラセボに対する RRR は 76.4%（95% CI：62.3, 85.2）と推定された。
- 極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象にした Study 3 では、重要な副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）について、ニルセビマブの投与により統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 78.4%（95% CI：51.9, 90.3、$p = 0.0002$）であった。推奨用量のニルセビマブが投与された被験者では、プラセボに対する RRR は 86.5%（95% CI：53.5, 96.1）と推定された。
- 推奨用量のニルセビマブが投与された正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）の併合集団（MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団）を対象に事前に規定した多重性を調整した解析では、Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI について、ニルセビマブの投与により統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、プラセボに対する RRR は 77.3%（95% CI：50.3, 89.7、$p = 0.0002$）であった。
- MELODY 主要コホートでは、入院を伴う MA RSV LRTI について、統計学的に有意な結果は認められなかった（プラセボに対する RRR：62.1%、95% CI：-8.6, 86.8、$p = 0.0708$）。主要コホートと安全性コホートを併合した大規模な集団である MELODY 併合コホートでの探索的解析では、入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性が示された（プラセボに対する RRR：76.8%、95% CI：49.4, 89.4）。
- Day 151 までに認められた推奨用量のニルセビマブ単回筋肉内投与によるベネフィットはプラセボを上回り、そのベネフィットは各試験、各部分集団及び各評価項目を通して一貫していた。
  - 入院に関連する評価をより客観的なものとするために、厳格な定義（酸素補給又は静脈内輸液を必要とする入院）を用いた評価項目（MA RSV LRTI［非常に重度］）の解析を探索的に実施した。ニルセビマブは MA RSV LRTI（非常に重度）に対してプラセボを上回る有効性を示し、プラセボに対する RRR は極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象にした Study 3 で 87.5%（95% CI：62.9, 95.8）、正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象にした MELODY 主要コホートで 64.2%（95% CI：-12.1, 88.6）、MELODY 併合コホートで 78.6%（95% CI：48.8, 91.0）であった。
  - 推奨用量のニルセビマブを投与された正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を対象とした MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団における事前に規

定した解析では、Day 151 までの MA RSV LRTI のプラセボに対する RRR は 79.5%（95% CI：65.9, 87.7）と推定された。

– 検討したすべての部分集団で、ニルセビマブの一貫した有効性が示された。

– 有効性の主要、副次及び探索的評価項目の重症度を指標とした徴候及び治療の評価では、RS ウイルスに感染した場合の重症度はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で低いことが示された。

– Study 3 及び MELODY における Day 151 までの医療資源の利用データでは、医療機関又は ICU へ入院、呼吸補助又は酸素補給、及び外来受診を必要とした被験者の割合はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で低く、プラセボを上回るニルセビマブのベネフィットが示された。また、各地域（欧州、北米、その他）の入院を伴う RS ウイルスによる下気道感染を発現した症例の重症度は類似していた。医療資源の利用データは入院を伴う評価項目の結果と一貫しており、副次評価項目の頑健性が示された。

– ニルセビマブ投与により発症を抑制できた例数は、被験者 1000 例あたり、すべての MA RSV LRTI（検査を問わない）において、極早産児及び中等度早産児（Study 3 推奨用量）で 73.0 例（95% CI：53.0, 95.0）、正期産児及び後期早産児（MELODY 主要コホート）で 83.4 例（95% CI：62.0, 105.0）と推定された。入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患（検査を問わない）では、Study 3 推奨用量で 37.8 例（95% CI：22.0, 53.0）、MELODY 主要コホートで 19.0 例（95% CI：5.5, 32.0）と推定された。

– ニルセビマブ投与により発症を抑制できた例数は、被験者 1000 例あたり、すべての MA LRTI（原因を問わない）において、極早産児及び中等度早産児（Study 3）で 74.8 例（95% CI：39.5, 109.0）、正期産児及び後期早産児（MELODY 主要コホート）で 93.6 例（95% CI：63.0, 124.0）と推定された。入院を伴うすべての MA 呼吸器疾患（原因を問わない）では、Study 3 推奨用量で 63.4 例（95% CI：39.0, 88.0）、MELODY 主要コホートで 17.7 例（95% CI：2.0, 33.0）と推定された。

- ニルセビマブは RS ウイルス A 型及び B 型の両方のサブタイプに対して有効性を示し、いずれのサブタイプでも MA RSV LRTI を発現した症例数はプラセボ群と比較してニルセビマブ群で少なかった。

- 重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い小児では、PK の評価に基づく外挿により、有効性が示された。

– 重度の RS ウイルス感染症のリスクが高い小児（生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える在胎期間 29 週未満の超早産児及び生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える CLD 及び／又は血行動態に異常のある CHD を有する小児を含む）における血清中曝露量は、有効性が検証された健康な小児集団と同程度であり、有効性の外挿が支持された。80%超の被験者が推奨用量の単回投与後少なくとも 5 か月の間、RS ウイルス感染症の発症抑制に必要なニルセビマブの目標曝露量を達成し、事前に規定した外挿の成功の基準は達成された。承認済みの対照薬であるパリビズマブと比較して、ニルセビマブ投与例の Day 151 の抗 RS ウイルス中和活性は高く、MEDLEY におけるニルセビマブの有効性がさらに支持された。

– MUSIC の対象集団（免疫不全を有する小児）では、血中タンパク質喪失（低γグロブリン血症と関連し、ニルセビマブの血清中濃度に影響する可能性がある）による外れ値を除外した場合、以下の結果に基づきシーズン 1 及びシーズン 2 における有

効性が示された：（i）Day 151 のニルセビマブの血清中濃度が MELODY と類似していたこと、（ii）RS ウイルス感染症の発症抑制に必要な目標曝露量 $AUC_{baselineCL}$ が MUSIC の被験者の 80%超で達成されたこと、（iii）ニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性が承認済みの対照薬であるパリビズマブの初回投与後のピーク濃度時における中和活性よりも高かったこと。

以上の結果から、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える又は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 か月齢以下の小児において、推奨用量のニルセビマブを投与した際の有効性が示された。ニルセビマブの承認により、RS ウイルスに対して無防備な新生児及び乳幼児の幅広い集団で求められている RS ウイルス感染症の発症抑制に応えるものと考えられる。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 第 III 相試験の用量の選択

第 III 相試験の用量は、Study 3 の結果に基づき選択した。Study 3 では、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える健康な早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象にニルセビマブ 50 mg 単回筋肉内投与の有効性、安全性及び PK を評価した。

Study 3 における有効性、安全性及び曝露－反応解析の結果、第 III 相試験 MELODY 及び第 II/III 相試験 MEDLEY のシーズン 1 の用量として、体重別固定用量（投与時の体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）の単回筋肉内投与が選択された（2.7.3.1.2.1 項）。

- ニルセビマブ 50 mg の単回投与により、Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合はプラセボと比較して有意に低下した（表 17）。
- 事前に規定した主要評価項目の部分集団解析において、投与時の体重が 5 kg 以上の被験者における有効性の低下が認められた（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Figure 14.2.1.15、Table 14.2.1.10）。
- 主要評価項目の曝露－反応解析により、第 1 四分位数を上回る血清中 AUC が臨床的に有効な目標曝露量として特定された（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Appendix 16.1.13 Modelling and Simulation Analysis Report）。ニルセビマブの曝露量（AUC）は体重に依存しており、Study 3 における体重が 5 kg 以上の被験者の大部分で目標曝露量が達成されなかった。したがって、シーズン 1 で体重が 5 kg 以上の被験者が目標曝露量を達成するために 100 mg の用量が提案された。シーズン 2 では、予想される体重の範囲に基づき 200 mg の用量が提案された。この用法・用量では、集団の 80%以上が目標曝露量を達成すると予測された。
- ニルセビマブ 50 mg の忍容性は良好であり、安全性の結果は月齢及び体重を含む部分集団の間で概ね一貫しており、リスク因子は特定されなかった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Section 12.2.3.7.1、Section 12.2.3.7.2）。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児におけるニルセビマブの推奨用法・用量は、投与時の体重 5 kg 未満の小児に対しては 50 mg（0.5 mL）の、5 kg 以上の小児に対しては 100 mg（1 mL）の単回筋肉内投与である。本用法・用量での投与により、少なくとも投与後 150 日間

（一般的な RS ウイルス流行シーズンの期間に相当）の MA LRTI に対する発症抑制効果が得られる（2.7.3.3.2.2.1 項）。

生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える重度の RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児におけるニルセビマブの推奨用量は、200 mg の単回筋肉内投与（100 mg の筋肉内注射 2 回）である。MEDLEY 及び MUSIC のデータでは、シーズン 2 におけるニルセビマブ 200 mg 投与後の血清中曝露量は、シーズン 1 で発症抑制効果が認められた曝露量と同程度であった（2.7.3.3.2.5 項）。

推奨用量は主に第 III 相試験 MELODY で示された安全性及び有効性評価で検証されており、Study 3、母集団 PK 解析及び有効性に関する曝露－反応解析によっても支持されている：

- MELODY 主要コホート及び Study 3 推奨用量における Day 151 までの主要評価項目（MA RSV LRTI）について、推奨用量のニルセビマブはプラセボを上回る有効性を示した（表 17）。
- MELODY 主要コホートで用いた体重別固定用量により、体重が 5 kg 未満の被験者及び 5 kg 以上の被験者の 95%超で曝露量が目標曝露量の AUC を上回り、Day 151 までに MA RSV LRTI を発現した被験者と発現しなかった被験者で曝露量は類似していた（臨床薬理試験 2.7.2.3.6.2 項）。
- MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団のデータに基づく曝露－反応解析では、ニルセビマブの曝露量と MA RSV LRTI のイベントのリスクの間に明らかな関係は認められず、曝露範囲全体で一貫した有効性が示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.6.2.1 項）。
- 臨床試験の併合データに基づく母集団 PK 解析を実施した。ニルセビマブの PK は体重及び月経後年齢（成熟度の指標）に影響される。母集団 PK の最終モデルを用いたシミュレーションでは、体重別固定用量により、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児の体重及び月齢範囲を通して全体的に安全かつ有効な曝露量が得られることが示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.1 項及び 2.7.2.3.4.2 項）。
  - MEDLEY において推奨用量を投与した際の Day 151 のニルセビマブの血清中濃度は MELODY と同程度であった。MEDLEY の被験者の 80%超が単回投与後に RS ウイルス感染症の発症抑制に必要なニルセビマブの目標曝露量を達成し、事前に規定した MEDLEY の対象集団に対する有効性の外挿の基準は達成された（2.7.3.3.2.5.1 項）。
  - MUSIC における免疫不全を有する小児では、一部の小児における低 γ グロブリン血症と関連する血中タンパク質喪失によるニルセビマブの血清中濃度への影響が認められた。これらの小児を外れ値として除外した場合、有効性の目標曝露量は MUSIC のシーズン 1 で 80.5%、シーズン 2 で 92.7%の被験者で達成された（2.7.3.3.2.5.2 項）。

Study 3 及び MELODY、並びに MEDLEY シーズン 1 で合計 3184 例に生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児におけるニルセビマブの推奨用量（体重 5 kg 未満の場合は 50 mg、5 kg 以上の場合は 100 mg）が単回筋肉内投与された（2.7.3.3.1.1 項）。また、MEDLEY 及び MUSIC で合計 244 例に生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児におけるニルセビマブの推奨用量（200 mg）が単回筋肉内投与された。

臨床開発プログラムでは、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える体重 2.5 kg 未満の小児及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで重度の RS ウイルスに対して脆弱な投与時体重

7 kg 未満の小児を含めて、ニルセビマブの忍容性は良好であり、安全性上の懸念は特定されなかった（臨床的安全性を参照）。

用法・用量の設定根拠とした母集団 PK 解析及び曝露－反応解析の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.3 項及び 2.7.2.3.6 項並びに第 5 部 3.3.5 項 20[redacted] population PK report 及び 20[redacted] population PK report を参照のこと。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本概要を通して記載したとおり、Study 3 及び MELODY における主要、副次及び探索的評価項目の解析、並びに曝露－反応解析のデータにより、推奨用量のニルセビマブの Day 151 までに及ぶ有効性が示された。また、PK データにより、ニルセビマブの血清中曝露量は少なくとも 5 か月有効な水準を維持していることが示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.6.2 項）。150 日間は、一般的な 5 か月間の RS ウイルス流行シーズンに相当する期間である。この 5 か月間を超えるニルセビマブの有効性を示唆する追加のデータについて、以下に考察する。

有効性の主要評価項目（MA RSV LRTI）及び副次評価項目（入院を伴う MA RSV LRTI）のイベントについて、MELODY 主要コホート及び Study 3 における Day 361 までのデータを要約した（表 38）。また、MELODY 併合コホート（事後解析）、Study 3（事前に規定した解析）及び MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団（事後解析）における主要評価項目（図 20）並びに MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団（事後解析）における副次評価項目（第 5 部 3.5.3 項 IEA Figure 47.14）の Day 361 までの Kaplan-Meier Plot を作成した。MELODY 主要コホート、Study 3 及び Study 3 推奨用量についても同様の図を作成した（第 5 部 3.5.3 項 IEA Figure 47.5、Figure 47.6、Figure 47.7、Figure 47.9、Figure 47.10、Figure 47.11、Figure 47.12）。さらに、Day 361 までの主要評価項目及び副次評価項目について RS ウイルスサブタイプ（A 型、B 型）別に評価した（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.2.1.7.a、Table 14.2.1.7.b、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.2.1.7、第 5 部 3.5.3 項 IEA Table 1.2.4.2、Table 57.3）。予想されたとおり、通常の RS ウイルス流行シーズン以外では RS ウイルスの感染が非常に少なかったが、得られたデータからはニルセビマブの効果が少なくとも 5 か月持続し、その後も維持される可能性が示された。

表 38　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 361 までのニルセビマブの有効性を支持するデータ：MELODY 主要コホート、Study 3

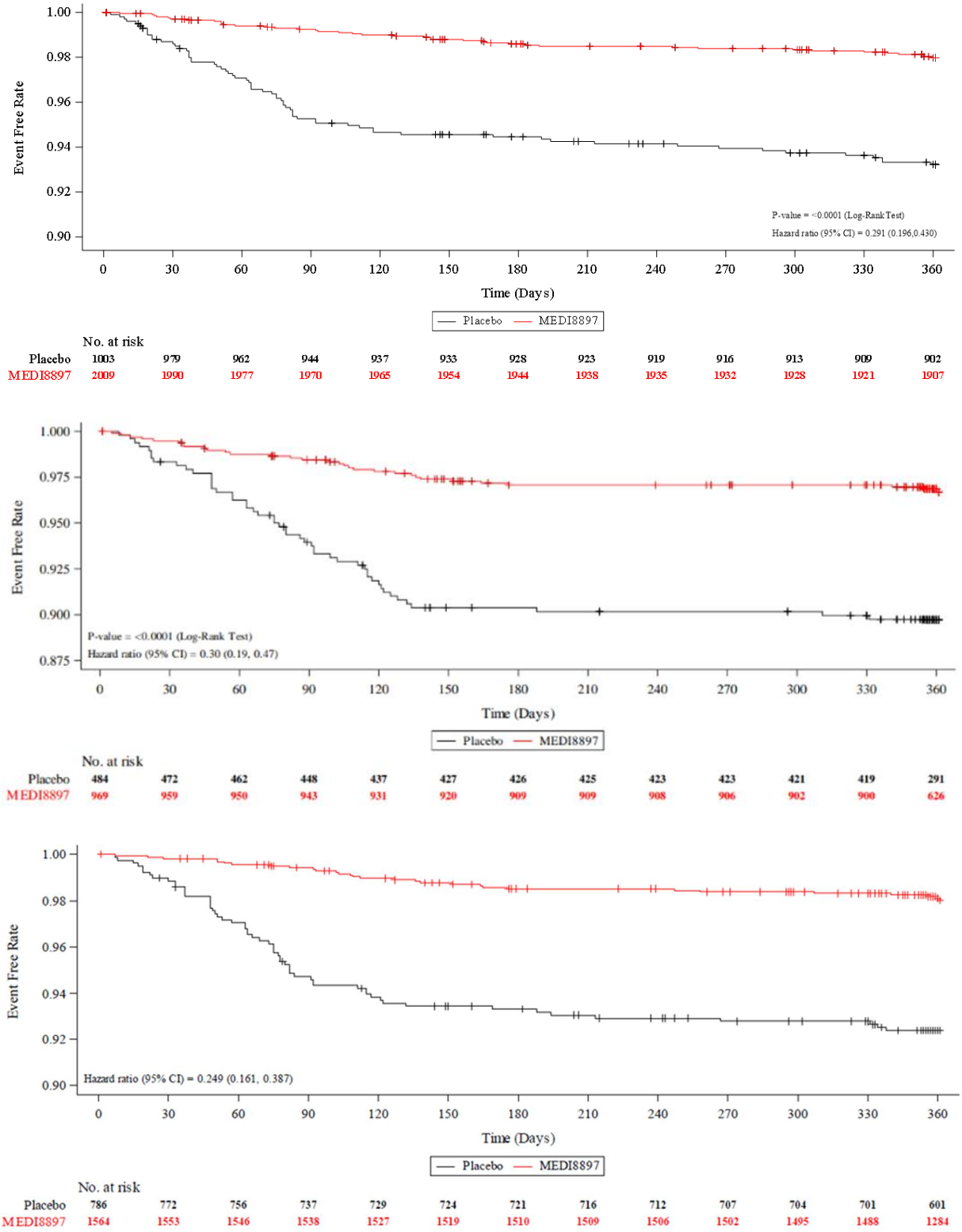
Endpoint	Reporting period	Number (%) subjects			
		MELODY 主要コホート		Study 3	
		Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab
MA RSV LRTI (primary)	Through 150 days post dose	25/496 (5.0)	12/994 (1.2)	46/484 (9.5)	25/969 (2.6)
	From 151 to 360 days post dose [a]	6/488 (1.2)	7/977 (0.7)	4/472 (0.8)	6/945 (0.6)
MA RSV LRTI with hospitalisation (secondary)	Through 150 days post dose	8/496 (1.6)	6/994 (0.6)	20/484 (4.1)	8/969 (0.8)
	From 151 to 360 days post dose [a]	2/488 (0.4)	1/977 (0.1)	2/472 (0.4)	1/945 (0.1)

[a] Incidence rate was calculated using the number of ITT subjects who were followed up for at least 150 days post dose as denominator.

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

Source: Tables 14.2.1.1.a, 14.2.1.7.a, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.1.7, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1.

図 20　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 361 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 併合コホート（上図）、Study 3（中図）、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団（下図）



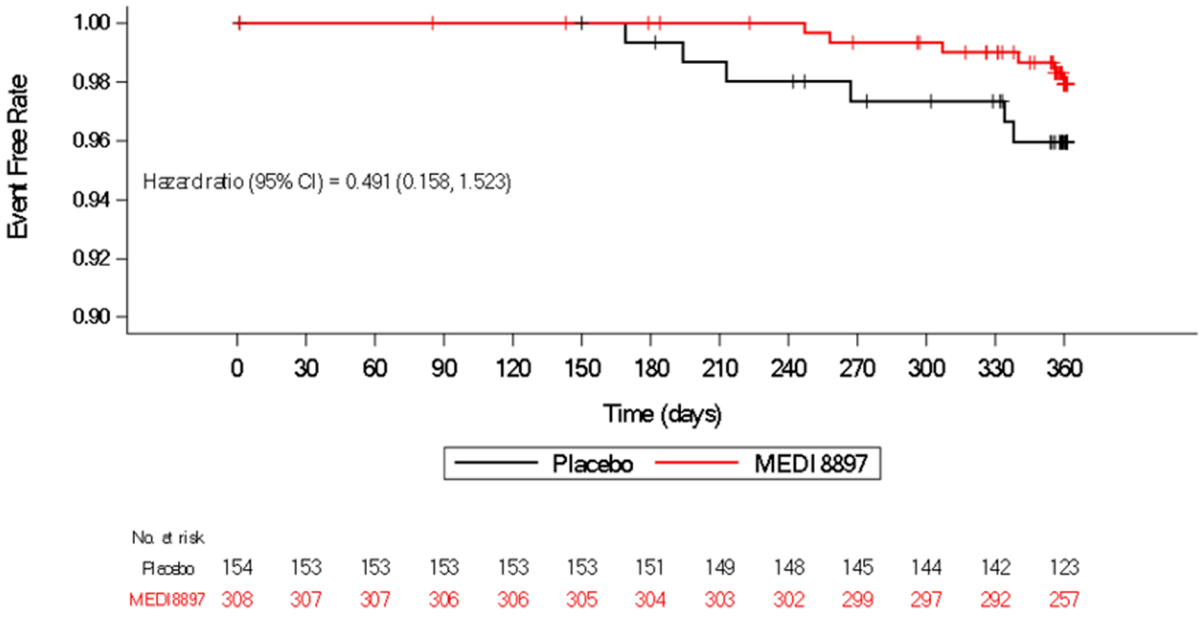
Hazard ratio is from a stratified Cox proportional hazard model with 2 stratification factors (age at randomisation and hemisphere) and study code as the strata. Tick marks indicate censored data.

CI = confidence interval; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figures 47.5, 47.9, and 263.1, IEA, Module 5.3.5.3.

MELODY 主要コホートでは、5 か月を超える期間におけるニルセビマブの有効性について追加のデータが得られた。南アフリカ（2020 年の南半球）では、COVID-19 パンデミック対策による行動制限により例年みられる RS ウイルスの流行がなかったため、南アフリカの被験者はニルセビマブ投与から 5 か月間 RS ウイルスへの曝露がなく、未感染のままであった。しかし、行動制限の解除後に被験者の RS ウイルスへの曝露による RS ウイルス流行の「リバウンド」が認められた。事後解析として実施した MELODY 主要コホートにおける主要評価項目の探索的解析（Day 361 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間の解析）では、Day 151 以降のイベント発現の傾向からニルセビマブのベネフィットが示唆され（ハザード比：0.491、95% CI：0.158, 1.523）、Day 151 以降にも発症抑制効果が持続する可能性が示された（図 21）。

図 21　南アフリカの被験者における Day 361 までの MA RSV LRTI の最初の発現までの期間：MELODY 主要コホート



Tick marks indicate censored data.

CI = confidence intervals; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 27.1.1, IEA, Module 5.3.5.3.

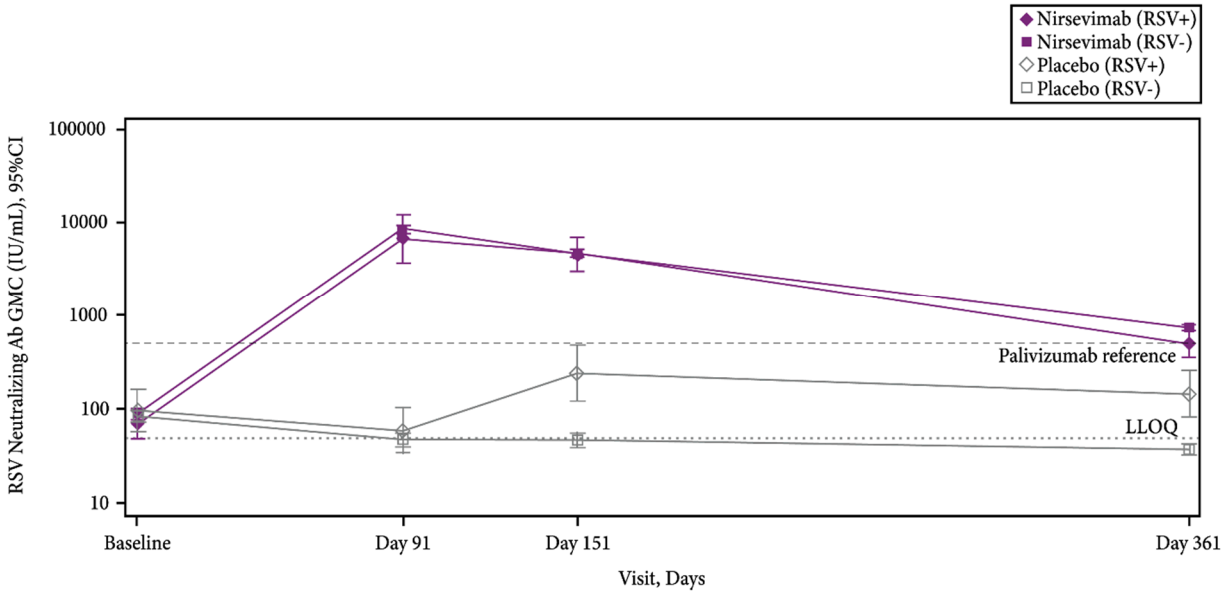
シーズン 1 のニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性は、Study 3 の Day 91 ではベースラインからの 90 倍超の上昇、MELODY の Day 31 ではベースラインからの 140 倍超の上昇を示した（図 22）。Study 3 及び MELODY の Day 151 では、ニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中

和活性はベースラインからの 50 倍超の上昇を示した。予想されたとおり、Study 3 及び MELODY におけるニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性は Day 151 と Day 361 の間で低下したが、ベースラインより高い活性が維持されていた。Study 3 及び MELODY の Day 361 でも、ニルセビマブ投与例の抗 RS ウイルス中和活性は、パリビズマブ初回投与後のピーク濃度時における活性と同程度であった。

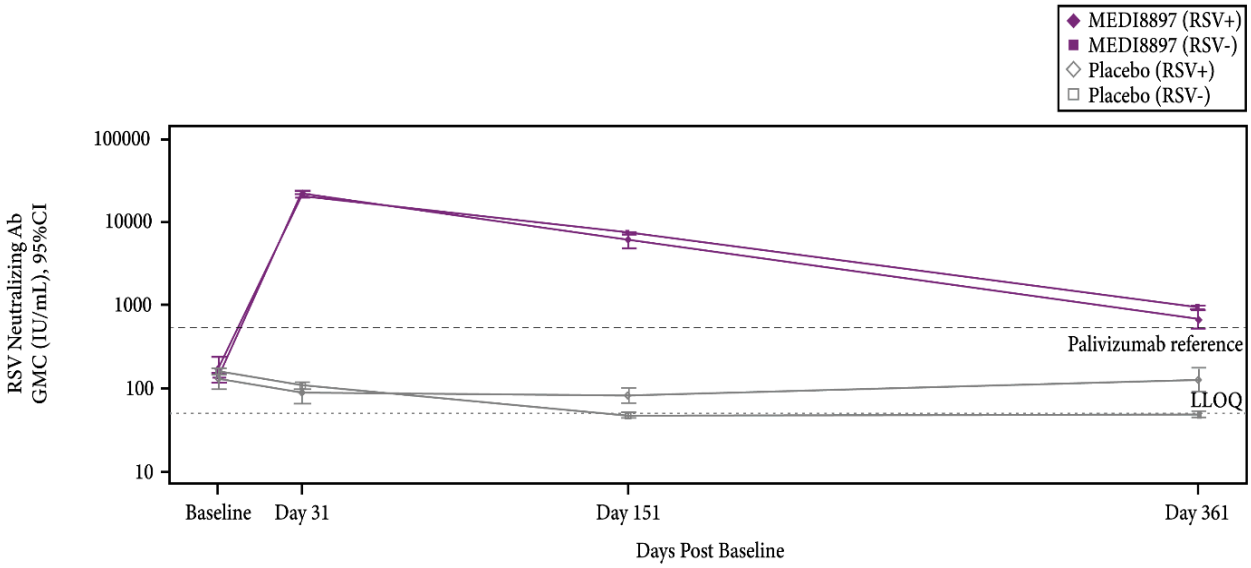
Study 3 及び MELODY のニルセビマブ投与例における Day 361 までの抗 RS ウイルス中和活性は高く（パリビズマブ投与後よりも高い）、Day 151 を超える期間での発症抑制効果の延長が支持された。

図 22　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）（AT 解析対象集団）：Study 3 及び MELODY 主要コホート

抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）（Study 3）



抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）（MELODY）



Study 3: 50 mg dose in all infants, MELODY: 50 mg dose if < 5 kg and 100 mg if ≥ 5 kg.
Palivizumab reference line = 50% neutralising titre of 100 µg/mL (705 IU/mL) serum concentrations, the approximate peak levels observed after palivizumab first dose (Robbie et al 2012; Report ID: VSDVAC_48_V1-00_VS, Module 5.3.1.4).
For measurements reported less than LLOQ, half of the LLOQ was assigned in all calculations.
The CIs for GMC were calculated assuming log normal distribution.

CI = confidence interval; GMC = geometric mean concentration; IU = international units; LLOQ = lower limit of quantification; MEDI8897 = nirsevimab; RSV = respiratory syncytial virus. RSV+ = diagnostic-confirmed positive RSV infection based on central RT-PCR or local testing and RSV- = no diagnostic-confirmed RSV infection based on central RT-PCR or local testing.
Source: Figure 76.9.1, IEA, Module 5.3.5.3; Figure 14.2.4, MELODY CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 有効性の事後解析の解析結果

事後解析として実施した探索的解析の図表を第 5 部 3.5.3 項 IEA に示した。

2.7.3.6.2 国別の臨床ガイドラインの要約

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団について、国別の下気道感染による入院基準に関する臨床ガイドラインの推奨内容及び登録被験者数を表 39 に示す。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団について、国別及び臨床ガイドライン別の MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の被験者数を表 40 に示す。

表 39　国別の下気道感染による入院基準に関する臨床ガイドラインの推奨内容及び登録被験者数：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Country (guideline reference)	Subjects (N=2350) n (%)	Respiratory status	RR (bpm)	Oxygen saturation	Poor feeding/ dehydr-ation	Cyanosis/ hypoxaemia	History of apnoea	High-risk infants	Social circum-stance	Severe mal-nutrition	Uncertain diagnosis
South Africa Green et al 2010	627 (26.7)	Severe distress	x	< 92% (inland); 90% (coast)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	x
US Ralston et al 2014	610 (26.0)	x	x	< 90	x	x	x	x	x	x	x
Spain MCIN 2010	191 (8.1)	Moderate-severe difficulty (grunting, nasal flaring, retractions)	Increased	< 92%	Yes (~ < 50% of usual intake)	Yes	Yes	Yes	Consider	x	Yes
Bulgaria NHIF Guidelines 2020 2022	171 (7.3)	Moderate or severe respiratory insufficiency	Before 1 year: > 50/min. 1-6 years: > 40/min. > 6 years: > 30/min.	x	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	x
Hungary [a]	79 (3.4)	Dyspnoea, wheezing	Increased	< 91%	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	NA	NA
Chile MINSAL 2013	73 (3.1)	Retractions, wheezing	Increased	≤ 93%	x	Yes	x	x	x	x	x
Estonia	53 (2.3)	NI									
Russian Federation	53 (2.3)	Shortness of breath, tachypnoea, retractions	Not specified	≤ 92 - 94%	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x

表 39　国別の下気道感染による入院基準に関する臨床ガイドラインの推奨内容及び登録被験者数：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Country (guideline reference)	Subjects (N=2350) n (%)	Respiratory status	RR (bpm)	Oxygen saturation	Poor feeding/ dehydr-ation	Cyanosis/ hypoxaemia	History of apnoea	High-risk infants	Social circum-stance	Severe mal-nutrition	Uncertain diagnosis
Japan Mikasa et al 2016	50 (2.1)	Nasal flaring, retractions	Increased for age	< 90%	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x	x
Poland	48 (2.0)	Intercostal retractions	x	< 90%	Yes	Yes	x	Yes	x	x	x
Lithuania	44 (1.9)	NI									
Latvia [a]	43 (1.8)	Tachypnoea	> 60	< 92%	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x
Finland Tapiainen et al 2016	39 (1.7)	Retractions	Increased for age	< 92%	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x	x
Turkey TTS 2009	36 (1.5)	Tachypnoea, respiratory distress	> 60	< 93%	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x
Czech Republic [a]	33 (1.4)	Dyspnoea, retractions	NA	≤ 92	Yes	Yes	NA	NA	NA	NA	NA
Italy Baraldi et al 2014	30 (1.3)	Moderate-severe (tracheal tug, nasal flare, chest recessions)	Increased	< 90%-92%	Yes (< 50% of usual)	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x
France HAS 2019	29 (1.2)	Tachypnoea or signs of respiratory distress (nasal flaring, retractions)	≥ 60	≤ 92%	Yes (< 50% intake)	Yes	Yes	Yes (if accompanied by moderate signs of disease)	Yes (if accompanied by moderate signs of disease)	x	x
Sweden [a]	27 (1.1)	Signs of difficulty breathing	> 55	< 93	Yes	Yes	Yes	x	x	x	x
Israel	25 (1.1)	NI									

表 39　国別の下気道感染による入院基準に関する臨床ガイドラインの推奨内容及び登録被験者数：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Country (guideline reference)	Subjects (N=2350) n (%)	Respiratory status	RR (bpm)	Oxygen saturation	Poor feeding/ dehydr-ation	Cyanosis/ hypoxaemia	History of apnoea	High-risk infants	Social circum-stance	Severe mal-nutrition	Uncertain diagnosis
UK NICE 2021	21 (0.9)	Persisting severe distress (eg, grunting, marked chest recession)	> 70	< 90% if age > 6 wks; < 92% if age < 6 wks	Yes (50%-75% of usual volume)	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x
Germany AWMF 2017	13 (0.6)	Dyspnoea	Yes	≤ 92%	Yes	Yes	Yes	Yes (age < 6 mos)	Yes	x	Yes
New Zealand O'Brien et al 2019	13 (0.6)	Moderate-severe disease	Increased	< 90%-92%	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x	x
Belgium	12 (0.5)	NI									
Brazil SBP 2017	11 (0.5)	Tachypnoea, retractions, groaning	Yes	< 92%	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x
Canada CPS 2021	8 (0.3)	Signs of severe respiratory distress (eg, indrawing, grunting)	> 70	< 90%	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x
Austria	5 (0.2)	NI									
Australia O'Brien et al 2019	3 (0.1)	Moderate-severe disease	Increased	< 90%-92%	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x	x
Republic of Korea [a]	2 (0.1)	Tachypnoea, nasal flaring, retractions	x	< 90% to 92%	x	Yes	x	x	x	x	x
Argentina Moreno et al 2021	1 (< 0.1)	Tachypnoea, retractions, dyspnoea	> 60-70	< 92%	Yes	Yes	Yes	Yes	x	x	x

[a] No local published guidelines; personal communication with study investigator.

bpm = breaths per minute; min = minutes; mos = months; n = number of events; N = number of subjects; NA = not available; NI = not identified (ie, no guidelines identified for country); RR = respiratory rate; UK = United Kingdom; US = United States; wks = weeks; x = not specified in the guideline.

Source: Table 1.1.2.2, IEA, Module 5.3.5.3.

表 40　　国別及び細気管支炎／下気道感染の臨床ガイドライン別の MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の被験者数：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Country	Subjects randomised (N = 2350) n (%)	Total number of observed events		Bronchiolitis/LRTI Clinical Guideline	
		MA RSV LRTI n	MA RSV LRTI with hospitalisation n	Guideline title	Author and year
South Africa	627 (26.7)	5	4	South African guideline for the diagnosis, management and prevention of acute viral bronchiolitis in children	Green et al 2010
United States	610 (26.0)	26	6	Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis	Ralston et al 2014
Spain	191 (8.1)	8	7	Clinical practice guideline on acute bronchiolitis	MCIN 2010
Bulgaria	171 (7.3)	3	0	National Health Insurance Fund Guidelines 2020-2022	NHIF Guidelines 2020 2022
Hungary	79 (3.4)	0	0	NI	
Chile	73 (3.1)	10	5	Outpatient management of lower respiratory infection in children under 5 years	MINSAL 2013
Estonia	53 (2.3)	1	0	NI	
Russian Federation	53 (2.3)	0	0	Federal Clinical Recommendations for Care for Children with Acute Bronchiolitis	Union of Paediatricians of Russia, 2021
Japan	50 (2.1)	4	3	JAID/JSC guidelines for the treatment of respiratory infectious diseases	Mikasa et al 2016
Poland	48 (2.0)	0	0	Recommendations for the management of community-acquired respiratory infections	Hryniewicz et al 2016
Lithuania	44 (1.9)	0	0	NI	
Latvia	43 (1.8)	0	0	NI	
Finland	39 (1.7)	1	0	Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children	Tapiainen et al 2016
Turkey	36 (1.5)	0	0	Diagnosis and treatment of acute bronchiolitis report	TTS 2009
Czech Republic	33 (1.4)	1	1	NI	
Italy	30 (1.3)	3	2	Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants	Baraldi et al 2014

表 40　　国別及び細気管支炎／下気道感染の臨床ガイドライン別の MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の被験者数：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Country	Subjects randomised (N = 2350) n (%)	Total number of observed events		Bronchiolitis/LRTI Clinical Guideline	
		MA RSV LRTI n	MA RSV LRTI with hospitalisation n	Guideline title	Author and year
France	29 (1.2)	2	1	Support for the first episode of acute bronchiolitis in infants less than 12 months of age	HAS 2019
Sweden	27 (1.1)	1	0	NI	
Israel	25 (1.1)	2	1	NI	
United Kingdom	21 (0.9)	0	0	Bronchiolitis in children: diagnosis and management	NICE 2021
Germany	13 (0.6)	0	0	Management of community-acquired pneumonia in children and adolescents (pCAP)	AWMF 2017
New Zealand	13 (0.6)	1	0	Australasian bronchiolitis guideline	O'Brien et al 2019
Belgium	12 (0.5)	2	0	NI	
Brazil	11 (0.5)	0	0	Guidelines for the management of infection caused by respiratory syncytial virus (VSR)	SBP 2017
Canada	8 (0.3)	0	0	Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age	CPS 2021
Austria	5 (0.2)	0	0	NI	
Australia	3 (0.1)	0	0	Australasian bronchiolitis guideline	O'Brien et al 2019
Republic of Korea	2 (0.1)	0	0	NI	
Argentina	1 (< 0.1)	0	0	Recommendations for the management of acute lower respiratory infections in under 2 years old	Moreno et al 2021

LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; n = number of events; N = number of subjects; NI = not identified (ie, no guidelines identified for country); RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Table 1.1.2.2, Table 1.2.6.2, Table 1.3.3.2, IEA, Module 5.3.5.3.

2.7.3.6.3 補足データ

表 41 正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標（評価項目別）：MELODY 併合コホート、Study 3

Statistic	MA RSV LRTI (Primary Endpoint)	MA RSV LRTI with hosp (Secondary Endpoint)	MA RSV LRTI (very severe)	All MA RSV (any test) LRTI	All MA RSV LRTI	All MA RSV (any test) respiratory illness with hosp	All MA RSV respiratory illness with hosp	All MA LRTI (any cause)	All MA respiratory illness with hosp (any cause)
Total – MELODY 併合コホート									
N	78	29	24	109	98	41	32	311	82
Inc resp rate	46 (59.0)	22 (75.9)	19 (79.2)	54 (49.5)	47 (48.0)	29 (70.7)	22 (68.8)	136 (43.7)	48 (58.5)
Hypoxaemia	23 (29.5)	16 (55.2)	16 (66.7)	33 (30.3)	25 (25.5)	25 (61.0)	17 (53.1)	55 (17.7)	38 (46.3)
O_2 < 92%	14 (17.9)	13 (44.8)	13 (54.2)	21 (19.3)	15 (15.3)	19 (46.3)	13 (40.6)	30 (9.6)	25 (30.5)
O_2 < 90%	10 (12.8)	10 (34.5)	10 (41.7)	13 (11.9)	10 (10.2)	13 (31.7)	10 (31.3)	19 (6.1)	18 (22.0)
Acute HVF	7 (9.0)	7 (24.1)	7 (29.2)	8 (7.3)	7 (7.1)	8 (19.5)	7 (21.9)	10 (3.2)	11 (13.4)
NOA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (2.4)
Nasal flaring	12 (15.4)	7 (24.1)	7 (29.2)	15 (13.8)	12 (12.2)	10 (24.4)	7 (21.9)	30 (9.6)	14 (17.1)
Retractions	54 (69.2)	27 (93.1)	22 (91.7)	66 (60.6)	58 (59.2)	37 (90.2)	29 (90.6)	130 (41.8)	63 (76.8)
Grunting	10 (12.8)	6 (20.7)	6 (25.0)	12 (11.0)	10 (10.2)	8 (19.5)	6 (18.8)	18 (5.8)	11 (13.4)
Dehydration	5 (6.4)	5 (17.2)	4 (16.7)	8 (7.3)	5 (5.1)	8 (19.5)	5 (15.6)	13 (4.2)	14 (17.1)
Total – Study 3									
N	71	28	20	94	79	37	28	316	99
Inc resp rate	50 (70.4)	20 (71.4)	17 (85.0)	54 (57.4)	50 (63.3)	22 (59.5)	20 (71.4)	157 (49.7)	55 (55.6)
Hypoxaemia	25 (35.2)	14 (50.0)	12 (60.0)	32 (34.0)	25 (31.6)	21 (56.8)	14 (50.0)	47 (14.9)	33 (33.3)
O_2 < 92%	7 (9.9)	4 (14.3)	4 (20.0)	13 (13.8)	7 (8.9)	10 (27.0)	4 (14.3)	21 (6.6)	20 (20.2)
O_2 < 90%	2 (2.8)	2 (7.1)	2 (10.0)	8 (8.5)	2 (2.5)	8 (21.6)	2 (7.1)	15 (4.7)	15 (15.2)
Acute HVF	3 (4.2)	3 (10.7)	3 (15.0)	8 (8.5)	3 (3.8)	8 (21.6)	3 (10.7)	11 (3.5)	14 (14.1)
NOA	3 (4.2)	3 (10.7)	3 (15.0)	5 (5.3)	3 (3.8)	5 (13.5)	3 (10.7)	8 (2.5)	8 (8.1)
Nasal flaring	17 (23.9)	12 (42.9)	9 (45.0)	18 (19.1)	17 (21.5)	13 (35.1)	12 (42.9)	37 (11.7)	24 (24.2)
Retractions	50 (70.4)	25 (89.3)	19 (95.0)	57 (60.6)	50 (63.3)	30 (81.1)	24 (85.7)	131 (41.5)	70 (70.7)
Grunting	5 (7.0)	3 (10.7)	3 (15.0)	6 (6.4)	5 (6.3)	4 (10.8)	3 (10.7)	11 (3.5)	5 (5.1)

表 41　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標（評価項目別）：MELODY 併合コホート、Study 3

Statistic	MA RSV LRTI (Primary Endpoint)	MA RSV LRTI with hosp (Secondary Endpoint)	MA RSV LRTI (very severe)	All MA RSV (any test) LRTI	All MA RSV LRTI	All MA RSV (any test) respiratory illness with hosp	All MA RSV respiratory illness with hosp	All MA LRTI (any cause)	All MA respiratory illness with hosp (any cause)
Dehydration	6 (8.5)	6 (21.4)	6 (30.0)	9 (9.6)	6 (7.6)	9 (24.3)	6 (21.4)	12 (3.8)	13 (13.1)
Nirsevimab – MELODY 併合コホート									
N	24	9	7	34	29	15	10	172	45
Inc resp rate	15 (62.5)	7 (77.8)	6 (85.7)	20 (58.8)	16 (55.2)	11 (73.3)	7 (70.0)	75 (43.6)	24 (53.3)
Hypoxaemia	7 (29.2)	5 (55.6)	5 (71.4)	11 (32.4)	7 (24.1)	9 (60.0)	5 (50.0)	24 (14.0)	18 (40.0)
O_2 < 92%	5 (20.8)	4 (44.4)	4 (57.1)	9 (26.5)	5 (17.2)	8 (53.3)	4 (40.0)	15 (8.7)	13 (28.9)
O_2 < 90%	3 (12.5)	3 (33.3)	3 (42.9)	6 (17.6)	3 (10.3)	6 (40.0)	3 (30.0)	11 (6.4)	10 (22.2)
Acute HVF	1 (4.2)	1 (11.1)	1 (14.3)	2 (5.9)	1 (3.4)	2 (13.3)	1 (10.0)	3 (1.7)	3 (6.7)
NOA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (4.4)
Nasal flaring	6 (25.0)	3 (33.3)	3 (42.9)	8 (23.5)	6 (20.7)	5 (33.3)	3 (30.0)	20 (11.6)	9 (20.0)
Retractions	15 (62.5)	8 (88.9)	6 (85.7)	21 (61.8)	16 (55.2)	13 (86.7)	8 (80.0)	70 (40.7)	35 (77.8)
Grunting	5 (20.8)	3 (33.3)	3 (42.9)	6 (17.6)	5 (17.2)	4 (26.7)	3 (30.0)	8 (4.7)	5 (11.1)
Dehydration	2 (8.3)	2 (22.2)	1 (14.3)	4 (11.8)	2 (6.9)	4 (26.7)	2 (20.0)	9 (5.2)	9 (20.0)
Placebo – MELODY 併合コホート									
N	54	20	17	75	69	26	22	139	37
Inc resp rate	31 (57.4)	15 (75.0)	13 (76.5)	34 (45.3)	31 (44.9)	18 (69.2)	15 (68.2)	61 (43.9)	24 (64.9)
Hypoxaemia	16 (29.6)	11 (55.0)	11 (64.7)	22 (29.3)	18 (26.1)	16 (61.5)	12 (54.5)	31 (22.3)	20 (54.1)
O_2 < 92%	9 (16.7)	9 (45.0)	9 (52.9)	12 (16.0)	10 (14.5)	11 (42.3)	9 (40.9)	15 (10.8)	12 (32.4)
O_2 < 90%	7 (13.0)	7 (35.0)	7 (41.2)	7 (9.3)	7 (10.1)	7 (26.9)	7 (31.8)	8 (5.8)	8 (21.6)
Acute HVF	6 (11.1)	6 (30.0)	6 (35.3)	6 (8.0)	6 (8.7)	6 (23.1)	6 (27.3)	7 (5.0)	8 (21.6)
NOA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal flaring	6 (11.1)	4 (20.0)	4 (23.5)	7 (9.3)	6 (8.7)	5 (19.2)	4 (18.2)	10 (7.2)	5 (13.5)
Retractions	39 (72.2)	19 (95.0)	16 (94.1)	45 (60.0)	42 (60.9)	24 (92.3)	21 (95.5)	60 (43.2)	28 (75.7)
Grunting	5 (9.3)	3 (15.0)	3 (17.6)	6 (8.0)	5 (7.2)	4 (15.4)	3 (13.6)	10 (7.2)	6 (16.2)

表 41　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標（評価項目別）：MELODY 併合コホート、Study 3

Statistic	MA RSV LRTI (Primary Endpoint)	MA RSV LRTI with hosp (Secondary Endpoint)	MA RSV LRTI (very severe)	All MA RSV (any test) LRTI	All MA RSV LRTI	All MA RSV (any test) respiratory illness with hosp	All MA RSV respiratory illness with hosp	All MA LRTI (any cause)	All MA respiratory illness with hosp (any cause)
Dehydration	3 (5.6)	3 (15.0)	3 (17.6)	4 (5.3)	3 (4.3)	4 (15.4)	3 (13.6)	4 (2.9)	5 (13.5)
Nirsevimab – Study 3									
N	25	8	4	37	29	14	8	191	53
Inc resp rate	20 (80.0)	7 (87.5)	4 (100.0)	21 (56.8)	20 (69.0)	8 (57.1)	7 (87.5)	94 (49.2)	34 (64.2)
Hypoxaemia	5 (20.0)	3 (37.5)	3 (75.0)	9 (24.3)	5 (17.2)	7 (50.0)	3 (37.5)	22 (11.5)	17 (32.1)
O_2 < 92%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.8)	0 (0.0)	4 (28.6)	0 (0.0)	9 (4.7)	10 (18.9)
O_2 < 90%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.8)	0 (0.0)	4 (28.6)	0 (0.0)	8 (4.2)	9 (17.0)
Acute HVF	1 (4.0)	1 (12.5)	1 (25.0)	6 (16.2)	1 (3.4)	6 (42.9)	1 (12.5)	7 (3.7)	9 (17.0)
NOA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.9)
Nasal flaring	7 (28.0)	5 (62.5)	3 (75.0)	8 (21.6)	7 (24.1)	6 (42.9)	5 (62.5)	22 (11.5)	13 (24.5)
Retractions	15 (60.0)	7 (87.5)	4 (100.0)	20 (54.1)	15 (51.7)	11 (78.6)	6 (75.0)	74 (38.7)	39 (73.6)
Grunting	3 (12.0)	2 (25.0)	2 (50.0)	4 (10.8)	3 (10.3)	3 (21.4)	2 (25.0)	7 (3.7)	4 (7.5)
Dehydration	3 (12.0)	3 (37.5)	3 (75.0)	5 (13.5)	3 (10.3)	5 (35.7)	3 (37.5)	4 (2.1)	4 (7.5)
Placebo – Study 3									
N	46	20	16	57	50	23	20	125	46
Inc resp rate	30 (65.2)	13 (65.0)	13 (81.3)	33 (57.9)	30 (60.0)	14 (60.9)	13 (65.0)	63 (50.4)	21 (45.7)
Hypoxaemia	20 (43.5)	11 (55.0)	9 (56.3)	23 (40.4)	20 (40.0)	14 (60.9)	11 (55.0)	25 (20.0)	16 (34.8)
O_2 < 92%	7 (15.2)	4 (20.0)	4 (25.0)	9 (15.8)	7 (14.0)	6 (26.1)	4 (20.0)	12 (9.6)	10 (21.7)
O_2 < 90%	2 (4.3)	2 (10.0)	2 (12.5)	4 (7.0)	2 (4.0)	4 (17.4)	2 (10.0)	7 (5.6)	6 (13.0)
Acute HVF	2 (4.3)	2 (10.0)	2 (12.5)	2 (3.5)	2 (4.0)	2 (8.7)	2 (10.0)	4 (3.2)	5 (10.9)
NOA	3 (6.5)	3 (15.0)	3 (18.8)	4 (7.0)	3 (6.0)	4 (17.4)	3 (15.0)	7 (5.6)	7 (15.2)
Nasal flaring	10 (21.7)	7 (35.0)	6 (37.5)	10 (17.5)	10 (20.0)	7 (30.4)	7 (35.0)	15 (12.0)	11 (23.9)
Retractions	35 (76.1)	18 (90.0)	15 (93.8)	37 (64.9)	35 (70.0)	19 (82.6)	18 (90.0)	57 (45.6)	31 (67.4)
Grunting	2 (4.3)	1 (5.0)	1 (6.3)	2 (3.5)	2 (4.0)	1 (4.3)	1 (5.0)	4 (3.2)	1 (2.2)
Dehydration	3 (6.5)	3 (15.0)	3 (18.8)	4 (7.0)	3 (6.0)	4 (17.4)	3 (15.0)	8 (6.4)	9 (19.6)

Data presented for number (%) of subjects who had the relevant sign of clinical severity (eg, nasal flaring), with the denominator being the number of subjects with an endpoint event (as defined in column headers). For subjects with multiple events, only the first event is included in the analysis.

Total = all treatment groups

acute HVF = acute hypoxic or ventilatory failure; hosp = hospitalisation; inc resp rate = increased respiratory rate; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects with events; NA = not available; NOA = new onset apnoea; O_2 = oxygen saturation; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Tables 267.1, 267.2, 267.3, 267.4, 267.5, 267.6, 267.7, 267.8, 267.9, 271.1, 271.2, 271.3, 271.4, 271.5, 271.6, 271.7, 271.8, and 271.9, IEA, Module 5.3.5.3.

表 42　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標（評価項目別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団、MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量

Measure	MA RSV LRTI (Primary Endpoint)	MA RSV LRTI with hosp (Secondary Endpoint)	MA RSV LRTI (very severe)	All MA RSV (any test) LRTI	All MA RSV LRTI	All MA RSV (any test) respiratory illness with hosp	All MA RSV respiratory illness with hosp	All MA LRTI (any cause)	All MA respiratory illness with hosp (any cause)
Total – MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団									
N	70	30	23	101	84	43	32	340	108
Inc resp rate	41 (58.6)	19 (63.3)	15 (65.2)	46 (45.5)	41 (48.8)	24 (55.8)	19 (59.4)	155 (45.6)	59 (54.6)
Hypoxaemia	25 (35.7)	14 (46.7)	13 (56.5)	36 (35.6)	26 (31.0)	24 (55.8)	14 (43.8)	59 (17.4)	37 (34.3)
O_2 < 92%	14 (20.0)	10 (33.3)	10 (43.5)	23 (22.8)	15 (17.9)	18 (41.9)	10 (31.3)	32 (9.4)	26 (24.1)
O_2 < 90%	7 (10.0)	7 (23.3)	7 (30.4)	14 (13.9)	7 (8.3)	14 (32.6)	7 (21.9)	22 (6.5)	21 (19.4)
Acute HVF	4 (5.7)	4 (13.3)	4 (17.4)	9 (8.9)	4 (4.8)	9 (20.9)	4 (12.5)	12 (3.5)	14 (13.0)
NOA	3 (4.3)	3 (10.0)	3 (13.0)	5 (5.0)	3 (3.6)	5 (11.6)	3 (9.4)	9 (2.6)	9 (8.3)
Nasal flaring	18 (25.7)	13 (43.3)	10 (43.5)	20 (19.8)	18 (21.4)	15 (34.9)	13 (40.6)	43 (12.6)	27 (25.0)
Retractions	54 (77.1)	28 (93.3)	22 (95.7)	63 (62.4)	55 (65.5)	35 (81.4)	27 (84.4)	134 (39.4)	75 (69.4)
Grunting	8 (11.4)	5 (16.7)	5 (21.7)	9 (8.9)	8 (9.5)	6 (14.0)	5 (15.6)	12 (3.5)	6 (5.6)
Dehydration	4 (5.7)	4 (13.3)	4 (17.4)	8 (7.9)	4 (4.8)	8 (18.6)	4 (12.5)	12 (3.5)	13 (12.0)
Total – MELODY 主要コホート									
N	37	14	12	54	48	20	16	169	40
Inc resp rate	23 (62.2)	9 (64.3)	7 (58.3)	27 (50.0)	23 (47.9)	13 (65.0)	9 (56.3)	79 (46.7)	25 (62.5)
Hypoxaemia	12 (32.4)	7 (50.0)	7 (58.3)	17 (31.5)	13 (27.1)	11 (55.0)	7 (43.8)	25 (14.8)	14 (35.0)
O_2 < 92%	8 (21.6)	7 (50.0)	7 (58.3)	12 (22.2)	9 (18.8)	10 (50.0)	7 (43.8)	14 (8.3)	10 (25.0)
O_2 < 90%	6 (16.2)	6 (42.9)	6 (50.0)	8 (14.8)	6 (12.5)	8 (40.0)	6 (37.5)	10 (5.9)	9 (22.5)
Acute HVF	2 (5.4)	2 (14.3)	2 (16.7)	2 (3.7)	2 (4.2)	2 (10.0)	2 (12.5)	2 (1.2)	2 (5.0)
NOA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (2.5)
Nasal flaring	8 (21.6)	5 (35.7)	5 (41.7)	9 (16.7)	8 (16.7)	6 (30.0)	5 (31.3)	19 (11.2)	9 (22.5)
Retractions	24 (64.9)	13 (92.9)	11 (91.7)	28 (51.9)	25 (52.1)	16 (80.0)	13 (81.3)	50 (29.6)	28 (70.0)
Grunting	6 (16.2)	4 (28.6)	4 (33.3)	6 (11.1)	6 (12.5)	4 (20.0)	4 (25.0)	8 (4.7)	4 (10.0)
Dehydration	2 (5.4)	2 (14.3)	2 (16.7)	3 (5.6)	2 (4.2)	3 (15.0)	2 (12.5)	5 (3.0)	5 (12.5)

表 42　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標（評価項目別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団、MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量

Measure	MA RSV LRTI (Primary Endpoint)	MA RSV LRTI with hosp (Secondary Endpoint)	MA RSV LRTI (very severe)	All MA RSV (any test) LRTI	All MA RSV LRTI	All MA RSV (any test) respiratory illness with hosp	All MA RSV respiratory illness with hosp	All MA LRTI (any cause)	All MA respiratory illness with hosp (any cause)
Total – Study 3 推奨用量									
N	33	16	11	47	36	23	16	171	68
Inc resp rate	18 (54.5)	10 (62.5)	8 (72.7)	19 (40.4)	18 (50.0)	11 (47.8)	10 (62.5)	76 (44.4)	34 (50.0)
Hypoxaemia	13 (39.4)	7 (43.8)	6 (54.5)	19 (40.4)	13 (36.1)	13 (56.5)	7 (43.8)	34 (19.9)	23 (33.8)
O_2 < 92%	6 (18.2)	3 (18.8)	3 (27.3)	11 (23.4)	6 (16.7)	8 (34.8)	3 (18.8)	18 (10.5)	16 (23.5)
O_2 < 90%	1 (3.0)	1 (6.3)	1 (9.1)	6 (12.8)	1 (2.8)	6 (26.1)	1 (6.3)	12 (7.0)	12 (17.6)
Acute HVF	2 (6.1)	2 (12.5)	2 (18.2)	7 (14.9)	2 (5.6)	7 (30.4)	2 (12.5)	10 (5.8)	12 (17.6)
NOA	3 (9.1)	3 (18.8)	3 (27.3)	5 (10.6)	3 (8.3)	5 (21.7)	3 (18.8)	8 (4.7)	8 (11.8)
Nasal flaring	10 (30.3)	8 (50.0)	5 (45.5)	11 (23.4)	10 (27.8)	9 (39.1)	8 (50.0)	24 (14.0)	18 (26.5)
Retractions	30 (90.9)	15 (93.8)	11 (100.0)	35 (74.5)	30 (83.3)	19 (82.6)	14 (87.5)	84 (49.1)	47 (69.1)
Grunting	2 (6.1)	1 (6.3)	1 (9.1)	3 (6.4)	2 (5.6)	2 (8.7)	1 (6.3)	4 (2.3)	2 (2.9)
Dehydration	2 (6.1)	2 (12.5)	2 (18.2)	5 (10.6)	2 (5.6)	5 (21.7)	2 (12.5)	7 (4.1)	8 (11.8)
Nirsevimab – MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団									
N	19	9	5	34	24	17	10	191	57
Inc resp rate	11 (57.9)	5 (55.6)	2 (40.0)	14 (41.2)	11 (45.8)	8 (47.1)	5 (50.0)	92 (48.2)	34 (59.6)
Hypoxaemia	5 (26.3)	3 (33.3)	3 (60.0)	11 (32.4)	5 (20.8)	9 (52.9)	3 (30.0)	26 (13.6)	19 (33.3)
O_2 < 92%	4 (21.1)	3 (33.3)	3 (60.0)	10 (29.4)	4 (16.7)	9 (52.9)	3 (30.0)	15 (7.9)	15 (26.3)
O_2 < 90%	2 (10.5)	2 (22.2)	2 (40.0)	8 (23.5)	2 (8.3)	8 (47.1)	2 (20.0)	12 (6.3)	13 (22.8)
Acute HVF	1 (5.3)	1 (11.1)	1 (20.0)	6 (17.6)	1 (4.2)	6 (35.3)	1 (10.0)	7 (3.7)	8 (14.0)
NOA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (3.5)
Nasal flaring	6 (31.6)	4 (44.4)	2 (40.0)	8 (23.5)	6 (25.0)	6 (35.3)	4 (40.0)	25 (13.1)	14 (24.6)
Retractions	12 (63.2)	7 (77.8)	4 (80.0)	19 (55.9)	12 (50.0)	13 (76.5)	6 (60.0)	70 (36.6)	40 (70.2)
Grunting	5 (26.3)	3 (33.3)	3 (60.0)	6 (17.6)	5 (20.8)	4 (23.5)	3 (30.0)	5 (2.6)	2 (3.5)
Dehydration	1 (5.3)	1 (11.1)	1 (20.0)	4 (11.8)	1 (4.2)	4 (23.5)	1 (10.0)	6 (3.1)	6 (10.5)

表 42　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標（評価項目別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団、MELODY 主要コホート、Study 3 推奨用量

Measure	MA RSV LRTI (Primary Endpoint)	MA RSV LRTI with hosp (Secondary Endpoint)	MA RSV LRTI (very severe)	All MA RSV (any test) LRTI	All MA RSV LRTI	All MA RSV (any test) respiratory illness with hosp	All MA RSV respiratory illness with hosp	All MA LRTI (any cause)	All MA respiratory illness with hosp (any cause)
Placebo – MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団									
N	51	21	18	67	60	26	22	149	51
Inc resp rate	30 (58.8)	14 (66.7)	13 (72.2)	32 (47.8)	30 (50.0)	16 (61.5)	14 (63.6)	63 (42.3)	25 (49.0)
Hypoxaemia	20 (39.2)	11 (52.4)	10 (55.6)	25 (37.3)	21 (35.0)	15 (57.7)	11 (50.0)	33 (22.1)	18 (35.3)
O_2 < 92%	10 (19.6)	7 (33.3)	7 (38.9)	13 (19.4)	11 (18.3)	9 (34.6)	7 (31.8)	17 (11.4)	11 (21.6)
O_2 < 90%	5 (9.8)	5 (23.8)	5 (27.8)	6 (9.0)	5 (8.3)	6 (23.1)	5 (22.7)	10 (6.7)	8 (15.7)
Acute HVF	3 (5.9)	3 (14.3)	3 (16.7)	3 (4.5)	3 (5.0)	3 (11.5)	3 (13.6)	5 (3.4)	6 (11.8)
NOA	3 (5.9)	3 (14.3)	3 (16.7)	4 (6.0)	3 (5.0)	4 (15.4)	3 (13.6)	7 (4.7)	7 (13.7)
Nasal flaring	12 (23.5)	9 (42.9)	8 (44.4)	12 (17.9)	12 (20.0)	9 (34.6)	9 (40.9)	18 (12.1)	13 (25.5)
Retractions	42 (82.4)	21 (100.0)	18 (100.0)	44 (65.7)	43 (71.1)	22 (84.6)	21 (95.5)	64 (43.0)	35 (68.6)
Grunting	3 (5.9)	2 (9.5)	2 (11.1)	3 (4.5)	3 (5.0)	2 (7.7)	2 (9.1)	7 (4.7)	4 (7.8)
Dehydration	3 (5.9)	3 (14.3)	3 (16.7)	4 (6.0)	3 (5.0)	4 (15.4)	3 (13.6)	6 (4.0)	7 (13.7)

Data presented for number (%) of subjects who had the relevant sign of clinical severity (eg, nasal flaring), with the denominator being the number of subjects with an endpoint event (as defined in column headers). For subjects with multiple events, only the first event is included in the analysis.

Total = all treatment groups

acute HVF = acute hypoxic or ventilatory failure; hosp = hospitalisation; inc resp rate = increased respiratory rate; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects with events; NOA = new onset apnoea; O_2 = oxygen saturation; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Tables 58.1, 58.2, 58.3, 58.4, 58.5, 58.6, 58.7, 58.8, 58.9, 68.1, 68.2, 68.3, 68.4, 68.5, 68.6, 68.7, 68.8, 68.9, 69.1, 69.2, 69.3, 69.4, 69.5, 69.6, 69.7, 69.8, 69.9, IEA, Module 5.3.5.3.

表 43　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標（評価項目及び地域別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Measure	Europe			North America			Rest of World		
	MA RSV LRTI (Primary Endpoint)	MA RSV LRTI with hosp. (Secondary Endpoint)	MA RSV LRTI (very severe)	MA RSV LRTI	MA RSV LRTI with hosp.	MA RSV LRTI (very severe)	MA RSV LRTI	MA RSV LRTI with hosp.	MA RSV LRTI (very severe)
Total – MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団									
N	24	12	7	26	6	6	20	12	10
Inc resp rate	11 (45.8)	6 (50.0)	3 (42.9)	16 (61.5)	5 (83.3)	5 (83.3)	14 (70.0)	8 (66.7)	7 (70.0)
Hypoxaemia	4 (16.7)	1 (8.3)	1 (14.3)	11 (42.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (50.0)	8 (66.7)	7 (70.0)
O_2 < 92%	3 (12.5)	1 (8.3)	1 (14.3)	6 (23.1)	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (25.0)	5 (41.7)	5 (50.0)
O_2 < 90%	1 (4.2)	1 (8.3)	1 (14.3)	4 (15.4)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (10.0)	2 (16.7)	2 (20.0)
Acute HVF	1 (4.2)	1 (8.3)	1 (14.3)	1 (3.8)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (10.0)	2 (16.7)	2 (20.0)
NOA	2 (8.3)	2 (16.7)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (8.3)	1 (10.0)
Nasal flaring	3 (12.5)	3 (25.0)	1 (14.3)	5 (19.2)	2 (33.3)	2 (33.3)	10 (50.0)	8 (66.7)	7 (70.0)
Retractions	20 (83.3)	11 (91.7)	7 (100.0)	17 (65.4)	6 (100.0)	6 (100.0)	17 (85.0)	11 (91.7)	9 (90.0)
Grunting	1 (4.2)	1 (8.3)	1 (14.3)	4 (15.4)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (15.0)	3 (25.0)	3 (30.0)
Dehydration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (15.0)	3 (25.0)	3 (30.0)
Nirsevimab – MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団									
N	6	5	2	8	0	0	5	4	3
Inc resp rate	3 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	5 (62.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	2 (50.0)	1 (33.3)
Hypoxaemia	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	2 (66.7)
O_2 < 92%	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	2 (66.7)
O_2 < 90%	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	1 (33.3)
Acute HVF	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	1 (33.3)
NOA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal flaring	1 (16.7)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	3 (75.0)	2 (66.7)
Retractions	5 (83.3)	4 (80.0)	2 (100.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (80.0)	3 (75.0)	2 (66.7)
Grunting	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	2 (66.7)
Dehydration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	1 (33.3)

表 43　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの MA RSV LRTI を発現した症例の疾患重症度の指標（評価項目及び地域別）：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Measure	Europe			North America			Rest of World		
	MA RSV LRTI (Primary Endpoint)	MA RSV LRTI with hosp. (Secondary Endpoint)	MA RSV LRTI (very severe)	MA RSV LRTI	MA RSV LRTI with hosp.	MA RSV LRTI (very severe)	MA RSV LRTI	MA RSV LRTI with hosp.	MA RSV LRTI (very severe)
Placebo – MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団									
N	18	7	5	18	6	6	15	8	7
Inc resp rate	8 (44.4)	3 (42.9)	2 (40.0)	11 (61.1)	5 (83.3)	5 (83.3)	11 (73.3)	6 (75.0)	6 (85.7)
Hypoxaemia	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (50.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	8 (53.3)	6 (75.0)	5 (71.4)
O_2 < 92%	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (27.8)	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (20.0)	3 (37.5)	3 (42.9)
O_2 < 90%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (22.2)	4 (66.7)	4 (66.7)	1 (6.7)	1 (12.5)	1 (14.3)
Acute HVF	1 (5.6)	1 (14.3)	1 (20.0)	1 (5.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (6.7)	1 (12.5)	1 (14.3)
NOA	2 (11.1)	2 (28.6)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (12.5)	1 (14.3)
Nasal flaring	2 (11.1)	2 (28.6)	1 (20.0)	3 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	7 (46.7)	5 (62.5)	5 (71.4)
Retractions	15 (83.3)	7 (100.0)	5 (100.0)	14 (77.8)	6 (100.0)	6 (100.0)	13 (86.7)	8 (100.0)	7 (100.0)
Grunting	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (6.7)	1 (12.5)	1 (14.3)
Dehydration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (13.3)	2 (25.0)	2 (28.6)

Data presented for number (%) of subjects who had the relevant sign of clinical severity (eg, nasal flaring), with the denominator being the number of subjects with an endpoint event (as defined in column headers). For subjects with multiple events, only the first event is included in the analysis.

acute HVF = acute hypoxic or ventilatory failure; hosp. = hospitalisation; inc resp rate = increased respiratory rate; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N = number of subjects with events; NOA = new onset apnoea; O_2 = oxygen saturation; RSV = respiratory syncytial virus;

Total = all treatment groups

Source: Tables 70.1, 70.2, and 70.3, IEA, Module 5.3.5.3.

表 44　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの RS ウイルスによる入院を伴うイベントを発現した症例に対する治療：MELODY 併合コホート

Treatment group	Treatment modality			
	MA RSV LRTI with hospitalisation – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	All MA RSV respiratory illness with hospitalisation – Exploratory	All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation – Exploratory
Admission to hospital (number of subjects) [a]				
Nirsevimab	9	7	45	15
Placebo	20	17	37	26
Total	29	24	82	41
Duration of hospital stay (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	6.8 (3.8)	7.1 (4.3)	6.9 (7.2)	9.4 (11.0)
Placebo	5.0 (2.2)	5.2 (2.2)	5.3 (2.6)	5.2 (2.2)
Total	5.5 (2.8)	5.8 (3.0)	NC	NC
Oxygen (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	6/9 (66.7)	6/7 (85.7)	23/45 (51.1) [b]	10/15 (66.7) [b]
Placebo	16/20 (80.0)	16/17 (94.1)	22/37 (59.5) [b]	20/26 (76.9) [b]
Total	22/29 (75.9)	22/24 (91.7)	45/83 (54.2) [a, b]	30/41 (73.2) [a, b]
Duration of oxygen (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	4.0 (2.1)	4.0 (2.1)	5.0 (3.7)	5.4 (4.4)
Placebo	4.3 (1.9)	4.3 (1.9)	4.4 (2.0)	4.4 (1.9)
Total	4.2 (1.9)	4.2 (1.9)	NC	NC
CPAP or HFNC (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	1/9 (11.1)	1/7 (14.3)	5/45 (11.1) [b]	3/15 (20.0) [b]
Placebo	2/20 (10.0)	2/17 (11.8)	2/37 (5.4) [b]	2/26 (7.7) [b]
Total	3/29 (10.3)	3/24 (12.5)	7/82 (8.5) [a, b]	5/41 (12.2) [a, b]
Mechanical ventilation (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	0 (0.0)	0 (0.0)	1/45 (2.2) [b]	1/15 (6.7) [b]
Placebo	0 (0.0)	0 (0.0)	1/37 (2.7) [b]	0/26 (0.0) [b]
Total	0 (0.0)	0 (0.0)	2/82 (2.4) [a, b]	1/41 (2.4) [a, b]
Admission to ICU (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	1/9 (11.1)	0/7 (0.0)	6/45 (13.3) [b]	3/15 (20.0) [b]
Placebo	1/20 (5.0)	1/17 (5.9)	4/37 (10.8) [b]	2/26 (7.7) [b]
Total	2/29 (6.9)	1/24 (4.2)	10/82 (12.2) [a, b]	5/41 (12.2) [a, b]

表 44　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの RS ウイルスによる入院を伴うイベントを発現した症例に対する治療：MELODY 併合コホート

Treatment group	Treatment modality			
	MA RSV LRTI with hospitalisation – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	All MA RSV respiratory illness with hospitalisation – Exploratory	All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation – Exploratory
Duration of ICU stay (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	6.0 (NA)	NA	10.2 (9.1)	14.0 (11.4)
Placebo	5.0 (NA)	5.0 (NA)	7.3 (3.2)	5.5 (0.7)
Total	5.5 (0.7)	5.0 (NA)	NC	NC

[a] Totals manually calculated from treatment group data.

[b] Percent of subjects manually calculated from number of subjects.

CPAP = Continuous positive airway pressure, HFNC = high-flow nasal canulae, ICU = intensive care unit, LRTI = lower respiratory tract infection, MA = medically attended, NA = not available, NC = not calculated, RSV = respiratory syncytial virus, SD = standard deviation.

Source: Table 134, 156.1, 223.5, 268.1, and 268.2, IEA, Module 5.3.5.3.

表 45　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの RS ウイルスによる入院を伴うイベントを発現した症例に対する治療：Study 3

Treatment group	Treatment modality			
	MA RSV LRTI with hospitalisation – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	All MA RSV respiratory illness with hospitalisation – Exploratory	All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation – Exploratory
Admission to hospital (number of subjects) [a]				
Nirsevimab	8	4	53	14
Placebo	20	16	46	23
Total	28	20	99	37
Duration of hospital stay (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	7.5 (3.9)	10.5 (3.1)	7.2 (7.3)	6.4 (3.5)
Placebo	8.3 (4.3)	8.6 (4.7)	8.3 (5.4)	8.1 (4.4)
Total	8.0 (4.2)	NC	NC	NC
Oxygen (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	4/8 (50.0)	4/4 (100)	28/53 (52.8) [b]	8/14 (57.1) [b]
Placebo	15/20 (75.0)	16/16 (100)	28/46 (60.9) [b]	18/23 (78.3) [b]
Total [a]	19/28 (67.9)	20/20 (100)	56/99 (56.6) [a, b]	26/37 (70.3) [a, b]
Duration of oxygen (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	9.0 (3.2)	9 (3.2)	6.7 (6.6)	8 (6.0)
Placebo	5.5 (3.4)	5.6 (4.3)	6.8 (6.0)	5.9 (3.7)
Total	6.3 (3.6)	NC	NC	NC
CPAP or HFNC (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	0/8 (0.0)	1/4 (25.0) [b]	4/53 (7.6) [b]	1/14 (7.1) [b]
Placebo	4/20 (20.0)	4/16 (25.0) [b]	5/46 (10.9) [b]	4/23 (17.4) [b]
Total	4/28 (14.3)	5/20 (25.0)	9/99 (9.1) [a, b]	5/37 (13.5) [a, b]
Mechanical ventilation (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	0 (0.0)	1/4 (25.0) [b]	3/53 (5.7) [b]	1/14
Placebo	1/20 (5.0)	1/16 (6.3) [b]	3/46 (6.5) [b]	1/23
Total	1/28 (3.6)	2/20 (10.0) [a, b]	6/99 (6.1) [a, b]	2/37
Admission to ICU (number [%] of subjects)				
Nirsevimab	0 (0.0)	2/4 (50.0) [b]	9/53 (17.0) [b]	4/14 (28.6) [b]
Placebo	5/20 (25.0)	6/16 (37.5) [b]	10/46 (21.7) [b]	7/23 (30.4) [b]
Total	5/28 (17.9)	8/20 (40.0) [a, b]	19/99 (19.2) [a, b]	11/37 (29.8) [a, b]

表 45　　正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）における Day 151 までの RS ウイルスによる入院を伴うイベントを発現した症例に対する治療：Study 3

Treatment group	Treatment modality			
	MA RSV LRTI with hospitalisation – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	All MA RSV respiratory illness with hospitalisation – Exploratory	All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation – Exploratory
Duration of ICU stay (Mean [SD] days)				
Nirsevimab	NA	5.5 (4.9)	8.3 (5.1)	5.3 (3.0)
Placebo	7.4/20 (4.6)	8.8 (5.4)	7.3 (4.9)	8.0 (5.4)
Total	7.4/20 (4.6)	NC	NC	NC

[a] Totals manually calculated from treatment group data.

[b] Percent of subjects manually calculated from number of subjects.

CPAP = Continuous positive airway pressure, HFNC = high-flow nasal canulae, ICU = intensive care unit, LRTI = lower respiratory tract infection, MA = medically attended, NA = not available; NC = not calculated; RSV = respiratory syncytial virus, SD = standard deviation.

Source: Table 14.2.4.2.1.1, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Table 25.12, 25.16, 25.18, 51.1, 51.2, 134, and 206, IEA, Module 5.3.5.3.

表 46　　地域別の入院を伴う評価項目に対する治療：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Region	Europe		North America		Rest of World	
Treatment group	MA RSV LRTI with hosp – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	MA RSV LRTI with hosp – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	MA RSV LRTI with hosp – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory
Admission to hospital (number of subjects)						
Nirsevimab	5	2	0	0	4	3
Placebo	7	5	6	6	8	7
Total [a]	12	7	6	6	12	10
Duration of hospital stay (Mean [SD] days)						
Nirsevimab	3.8 (0.8)	3.5 (0.7)	N/A	N/A	9.0 (4.6)	10.3 (4.6)
Placebo	8.9 (5.6)	10.6 (5.5)	3.7 (1.6)	3.7 (1.6)	7.8 (3.4)	8.3 (3.3)
Total [a]	6.8 (4.9)	8.6 (5.7)	3.7 (1.6)	3.7 (1.6)	8.2 (3.7)	8.9 (3.6)
Oxygen (number [%] of subjects)						
Nirsevimab	2/5 (40.0)	2/2 (100.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	2/4 (50.0)	2/3 (66.6)
Placebo	5/7 (71.4)	5/5 (100.0)	5/6 (83.3)	5/6 (83.3)	7/8 (87.5)	7/7 (100.0)
Total [a]	7/12 (58.3)	7/7 (100.0)	5/6 (83.3)	5/6 (83.3)	9/12 (75.0)	9/10 (90.0)
Duration of oxygen (Mean [SD] days)						
Nirsevimab	3.0 (1.4)	3.0 (1.4)	N/A	N/A	4.0 (2.8)	4.0 (2.8)
Placebo	6.4 (4.5)	7.2 (3.6)	2.6 (1.1)	3.4 (1.1)	6.6 (3.0)	6.6 (3.0)
Total [a]	5.4 (4.1)	6.0 (3.6)	2.6 (1.1)	3.4 (1.1)	6.0 (3.0)	6.0 (3.0)
CPAP or HFNC (number [%] of subjects)						
Nirsevimab	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/4 (25.0)	1/3 (33.3)
Placebo	3/7 (42.9)	3/5 (60.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	2/8 (25.0)	2/7 (28.6)
Total [a]	3/12 (0.25)	3/7 (42.9)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	3/12 (25.0)	3/10 (30.0)
Mechanical ventilation (number [%] of subjects)						
Nirsevimab	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/4 (0.0)	0/3 (0.0)
Placebo	1/7 (14.3)	1/5 (20.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/8 (0.0)	0/7 (0.0)
Total [a]	1/12 (8.3)	1/7 (14.3)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/12 (0.0)	0/10 (0.0)
Admission to ICU (number [%] of subjects)						
Nirsevimab	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/4 (0.0)	0/3 (0.0)
Placebo	4/7 (57.1)	4/5 (80.0)	1/6 (16.7)	1/6 (16.7)	1/8 (12.5)	1/7 (14.3)
Total [a]	4/12 (33.3)	4/7 (57.1)	1/6 (16.7)	1/6 (16.7)	1/12 (8.3)	1/10 (10.0)
Duration of ICU stay (Mean [SD] days)						
Nirsevimab	N/A	N/A	NA	N/A	N/A	NA
Placebo	8.8 (4.1)	8.8 (4.1)	4.0 (N/A)	4.0 (N/A)	3.0 (N/A)	3.0 (N/A)

表 46　　地域別の入院を伴う評価項目に対する治療：MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団

Region	Europe		North America		Rest of World	
Treatment group	MA RSV LRTI with hosp – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	MA RSV LRTI with hosp – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory	MA RSV LRTI with hosp – Secondary	MA RSV LRTI (very severe) – Exploratory
Total [a]	8.8 (4.1)	8.8 (4.1)	4.0 (N/A)	4.0 (N/A)	3.0 (N/A)	3.0 (N/A)

[a] Totals manually calculated from treatment group data.

CPAP = continuous positive airway pressure; HFNC = high-flow nasal canulae; hosp = hospitalisation; ICU = intensive care unit; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; N/A = not applicable; RSV = respiratory syncytial virus; SD = standard deviation.

Source: Tables 71.1, 71.2, 71.3, and 71.4, IEA, Module 5.3.5.3.